

Kurzgutachten
Nutzen und Risiken von
Valneva®
einem inaktivierten COVID-19-Impfstoff

Version gespeichert am: 25. Oktober 2023

Dr. Hans-Joachim Kremer
Alemannenstraße 101
79117 Freiburg
Deutschland
www.medical-writing-service.com

Zusammenfassung

Die Zulassung des Impfstoffes Valneva ist in vielerlei Hinsicht sehr irritierend und basiert, was Wirksamkeit angeht, allein auf Surrogatvariablen, d.h. Laborwerten. Surrogatvariablen können aber keine klinische Wirksamkeit ersetzen, auch nicht für Impfstoffe, jedenfalls gemäß derzeitiger Regularien nicht in der Erstzulassung.

Valneva wurde nie gegen Placebo getestet. Es liegen lediglich spärliche Vergleichsdaten von rund 2000 Valneva- und rund 1000 Vaxzevria-Impfungen vor; Vaxzevria ist der Vektorbasierte COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca.

Der Effekt auf symptomatische COVID-19 Fälle wurde nur „exploratorisch“ untersucht. Numerisch schnitt Valneva schlechter als Vaxzevria ab. Vaxzevria schnitt wiederum in seinen Studien in Bezug auf symptomatische COVID-19 Fälle zwar statistisch signifikant besser als Placebo ab, aber dieser Effekt ist in seiner Größenordnung als unzureichend zu bewerten. Wenn aber Valneva eher schlechter als Vaxzevria wirkt, muss man beim Valneva von unzureichender Wirksamkeit ausgehen.

Es liegen keinerlei belastbare Daten zu einer klinisch-relevanten Wirksamkeit vor.

Es ist darüber hinaus höchst fragwürdig, ob ein Effekt aus die Inzidenz von symptomatischen COVID-19 Fällen einem Nutzen gleichzusetzen ist. Die Sponsoren sollten über entsprechende weiterführende Daten verfügen, mochten diese aber niemals zeigen; mit einer kleinen Ausnahme, die vor allem belegt, dass weiterführende Daten existieren. Bezieht man andere Daten in die Überlegungen ein, muss man zum Schluss kommen, dass selbst für das Vaxzevria keinerlei Nutzen zu erwarten ist; möglicherweise sogar ein negativer Nutzen, also Unnutzen, d.h. Nachteile bei Geimpften und Vorteile bei Ungeimpften im Hinblick auf die Inzidenz grippaler Infekte, dies sogar unabhängig von eigentlichen Nebenwirkungen.

Auch hier gilt: Wenn schon Vaxzevria keinen Nutzen hat, wieso soll das beim Valneva besser sein?

Ein Produkt ohne jeglichen Nutzen kann kein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen.

Bestenfalls bewegt sich die Wirksamkeit von Valneva bezüglich Vermeidung symptomatischer COVID-19 Fälle, hier die absolute Risikoreduktion (ARR), im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Demgegenüber stehen manifeste Impfreaktionen, von denen mindestens 70% der Geimpften betroffen sind. Selbst unter der höchst fragwürdigen Annahme, dass die Vermeidung von symptomatischen COVID-19 Fälle einen Nutzen darstellte, dann hieße das eine Reduktion solcher Fälle um 0% bis 2% (gegenüber nichts tun), aber rund 70%iger Wahrscheinlichkeit von allein systemischen Nebenwirkungen. Allerdings musste Nutzen breiter definiert werden, was den winzigen Vorteil für Geimpfte deutlich reduzieren würde. Der Effekt auf „schwere Verläufe“ liegt irgendwo zwischen nicht existent und irrelevant.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valneva ist zweifellos ungünstig.

Mithin bleiben bei der Nutzen-Risiko-Abwägung alleine Nebenwirkungen und Risiken bestehen. Allein schon den zu erwartenden normalen Nebenwirkungen steht keinesfalls hinreichender Nutzen gegenüber.

Auch die Pharmakovigilanzdaten geben keinerlei Anlass zur Entwarnung. Insgesamt scheint das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkung ähnlich dem der in Deutschland meist-verwendeten COVID-19-Impfstoffe, also dem Comirnaty und dem Vaxzevria.

Fremdschutz wurde für Valneva nie untersucht. Fremdschutz wäre aber das entscheidende Argument für eine Impfpflicht.

Es ist unverständlich, dass ein Produkt mit derart schlechten Daten überhaupt zugelassen wurde.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Zusammenfassung | 2 |
| Glossar und Erläuterungen | 3 |
| 1. Vorbemerkungen | 4 |
| 1.1 Zum Valneva | 4 |
| 1.2 Hilfsstoffe | 5 |
| 1.3 Nutzen-Risiko-Verhältnis | 5 |
| 1.4 Wirksamkeit | 6 |
| 1.5 Das Entwicklungsprogramm von Valneva | 7 |
| 1.6 Auswertungspopulation | 8 |
| 1.7 Die Vergleichsgruppe | 9 |
| 2. Wirksamkeit | 10 |
| 2.1 Surrogatvariablen | 10 |
| 2.2 Symptomatische COVID-19 Fälle | 11 |
| 3. Wirksamkeit auf COVID-19 = Nutzen? | 13 |
| 4. Nebenwirkungen: <i>Solicited adverse reactions</i> | 15 |
| 5. Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | 16 |
| 6. Pharmakovigilanz | 17 |
| 7. Sonstige Überlegungen | 19 |
| 7.1 Nachhaltigkeit der Wirkung | 20 |
| 7.2 Schwere Verläufe | 21 |
| 7.3 Fremdschutz | 22 |
| 7.4 Allgemein erwartbare Impfschäden | 22 |
| 7.5 Diskussion der Risiken des Valnevas | 23 |
| 7.6 Wie konnte die EMA Valneva überhaupt zulassen? | 23 |
| Anhänge | 24 |

Glossar und Erläuterungen

| | |
|--------|---|
| AE | Adverse event (unerwünschtes Ereignis) |
| ARR | Absolute risk reduction (absolute Risikoreduktion, d.h. die Differenz der Inzidenzen unter Aktiv und Placebo) |
| Bias | Neigung. Es geht dabei um mögliche Verfälschungen der Schlussfolgerungen. |
| CSR | Clinical Study Report (klinischer Studienbericht), International reguliert durch ICH E3 |
| CTD | Common Technical Document (eine der ICH-Leitlinien) |
| ep. | Electronic page = Seitenangabe in der PDF-Zählung |
| GCP | Good Clinical Practice (reguliert durch ICH E6 sowie die EU CT Regulation) |
| ICH | International Council on Harmonisation |
| modRNA | Modified RNA, der korrekte Begriff für die Impfstoffe von Pfizer und Moderna |
| mRNA | Die natürliche messenger RNA. |
| NIS | Non-interventional study (nicht-interventionelle Studie) |
| RCT | Randomised controlled trial (die häufigste und bedeutendste Form einer interventionellen Studie). |
| RRR | Relative risk reduction |
| SAE | Serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) |
| VE | Vaccine efficacy (Impfstoffwirksamkeit, berechnet als $1 - RRR$). |

Einige der typischen Jargon-Begriffe wurden nicht ins Deutsche übersetzt, statt dessen durch kursiv-Setzung gekennzeichnet.

Die zitierten Studienberichte sind, nach Anmeldung, verfügbar von einer Homepage der EMA:
<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>

1. Vorbemerkungen

1.1 Zum Valneva

Beim Valneva soll es sich um einen gereinigten, inaktivierten und adjuvantierten Ganzvirus-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 (Wuhan-Stamm hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020, der in Vero-Zellen gezüchtet wurde) handeln.

Es ist verwunderlich, dass die Hersteller von Valneva sich nie um die 1,5 Millionen € bewarben, die von der Gruppe Next Level (um Dr. Stefan Lanka, *Isolate Truth Fund*) für die Isolierung des SARS-CoV-2 Virus und anschließenden Nachweis der Kochschen Postulate beworben haben. Wo Sie doch angeblich den Wuhan-Virus anzüchten konnten.

Es gibt nun zwei wesentliche Ansichten: Die Mainstream-Meinung (Welt A: es gibt pathogene Viren) und die Alternative (Welt B: mindestens SARS-CoV-2 existiert nicht im Sinne eines selbst pathogenen Virus, vielleicht aber im Sinne eines apathogenen Bakteriophagen). Ich möchte hier ausdrücklich betonen, dass ich die Frage dahingestellt lasse, da sie für die Bewertung von Valneva irrelevant ist. Ich analysiere hier die Daten im Sinne der Welt A; sofern sich die Alternative, also die Welt B durchsetzen sollte, wäre das gesamte Thema Impfung so oder so hinfällig.

In der Welt A ist man der Überzeugung, dass es bei Coronaviren mit mRNA-Viren handelt. Da mRNA chemisch bei Weitem nicht so stabil ist wie DNA, muss man ständig mit Mutationen rechnen. Wie soll ich mir das nun vorstellen: Die von Valneva (hier die gleichnamige Firma) gezüchteten mRNA-Viren sind über mehr als 3 Jahre, sagen wir seit etwa Februar 2020 stabil und völlig unverändert? Sehr fragwürdig. Zumal wir in der Welt A damit bombardiert wurde, dass dieses Virus sich ständig verändert, es seien hier nur die allerwichtigsten Varianten genannt: Alpha, Beta, Delta, Omicron ... Kenner des griechischen Alphabets werden wissen, dass da viele Buchstaben ausgelassen wurden. Seit einiger Zeit scheint man sich auf die Oberbezeichnung „Omicron“ geeinigt zu haben und versieht diesen Namen mit allerlei kryptischen Buchstaben wie BA.1, BA.4-5 oder XBB.1.5 All dies unterstreicht die Mutationsfreudigkeit dieses Virus.

Ich sehe hier nur drei Möglichkeiten:

- Es gelang Valneva, jenes Virus stabil zu halten und identisch mit dem angeblichen Originalstamm. Dann muss man sich fragen: Wieso sollte man im Jahr 2023 noch gegen ein längst nicht mehr existierendes Virus impfen?
- Das Virus mutierte auch in den Valneva Labors munter weiter. Dann kann man aber getrost ausschließen, dass das Valneva-Virus dem aktuell umlaufenden entspricht. Schlicht unmöglich!
- Es gelang Valneva zwischenzeitlich, ihren Stamm in Richtung des aktuell umlaufenden Virus anzupassen. Dann aber wurde diese Anpassung nicht deklariert und das Produkt ist deshalb hinfällig.

Wie man es dreht und wendet: Die Sinnhaftigkeit dieses Produktes steht von vorneherein massivst in Frage.

Ist wirklich denkbar, dass die Experten bei der EMA wie auch beim Hersteller nicht ebenfalls solche Überlegungen angestellt haben?

Für mich stellt sich das Ganze so dar: Man hat beim Hersteller irgendetwas, vulgo Dreck, zusammengemixt, was man als Impfstoff deklariert und für teuer Geld verkaufen möchte. Warum sollte man die Injektion von irgendeinem Dreck in den Oberarm akzeptieren? Nur dann, wenn damit wirklich ein Nutzen verbunden wäre.

1.2 Hilfsstoffe

Beim Valneva handelt es sich eigentlich nicht um ein gentechnologisches Produkt wie die modRNA-Impfstoffe oder die Vektor-basierten DNA-Impfstoffe. Allerdings handelt es sich bei einem der beiden Hilfsstoffe ein Dinukleosid, also doch wieder nahe an diesem Thema. Prof Kämmerer wird dazu, soweit ich weiß, mehr ausführen.

Darüber hinaus enthält Valneva den Wirkverstärker Aluminiumhydroxid. Diese Substanz ist aber in jeder Dosis unphysiologisch und gehört nicht in den Organismus. Langzeitfolgen wie vor allem Alzheimer-Demenz sind zu befürchten (z.B. [Russ et al 2020](#)). Aus diesem Grund müssen z.B. Bäckereien streng darauf achten, keine Laugenbrötchen auf Blechen aus Aluminium zu backen. Denn dabei könnte ionisiertes Aluminium in die Brötchen und dann in den Organismus gelangen. Im Bereich der kosmetischen und pharmazeutischen Produkte gilt Aluminium nur bei topisch angewandten Produkten als unbedenklich. Hier aber parenteral verabreicht? Dann müssten schon sehr gute Wirksamkeitsgründe dafür sprechen.

Wegen jenem Dinukleosid kann man durchaus der Ansicht sein, dass Valneva nicht notwendigerweise den etablierten Influenza-Impfstoffen ähnelt. Umgekehrt spricht die Produktionsart dafür, dass Valneva jenen Impfstoffen ähnelt.

1.3 Nutzen-Risiko-Verhältnis

Das letzte Kapitel des Spitzendokuments („*Clinical Overview*“, Modul 2.5 nach ICH CTD) jedes Zulassungsdossiers lautet *Benefits and risks conclusions*, also Schlussfolgerungen zu Nutzen und Risiken. Sehr oft wird im Jargon dafür auch der Begriff Nutzen-Risiko-Verhältnis (*ratio, balance*) genutzt, und bisweilen wird angenommen, dass dieses Verhältnis positiv sein müsse.

Ein Verhältnis zweier positiver Zahlen kann aber eigentlich nur positiv ausfallen, daher kann mit „positiv“ nur „günstig“ gemeint sein. Philosophisch gesehen, würde man ja ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis nur dann annehmen, wenn eine gedachte Balkenwaage auf der Nutzenseite mehr Gewicht hat als auf der Risikoseite. Mathematisch gesehen hieße das, dass „günstig“ dann anzunehmen wäre, wenn das entsprechende Verhältnis größer als 1 wäre, am besten deutlich größer als 1; positiv im mathematischen Sinne wäre das Verhältnis fast immer. Tatsächlich besteht aber gerade beim Valneva die außergewöhnliche Möglichkeit eines negativen Wertes, weil sehr gut denkbar ist, dass ein Placebo oder keine Impfung sogar mit weniger symptomatischen Erkrankungen der oberen Atemwege einhergeht als eine COVID-19-Impfung.

Wesentliche Fragen sind stets, was Nutzen überhaupt sein könnte und ob die Wirksamkeitsvariablen, die in den klinischen Studien gemessen wurden, überhaupt mit Nutzen gleichzusetzen sind.

Nutzen muss klinisch-medizinisch relevant sein, und zwar für das Individuum, welches behandelt wird.

Laborwerte werden in diesem Zusammenhang als Surrogatvariablen angesehen und können als solche niemals einen Nutzen anzeigen.

Gewiss, manche könnte sagen: Die COVID-19-Impfungen bringen einen Stempel im Impfpass, und dieser Impfpass hätte, vor allem im Jahr 2022, einige Türen geöffnet, die zuvor grundgesetzwidrig von der Politik verschlossen wurden. Viele haben offenbar dies als „Nutzen“ akzeptiert und sich den Impfungen hingegeben – ganz offensichtlich so gewollt von der Politik. Natürlich dürfen solche Überlegungen zu rein artifiziellen Bedingungen keinesfalls eine Rolle bei der Bewertung von Nutzen spielen. Gerne überlasse ich solche Diskussionen aber Staatsrechtlern und Philosophen.

Bei Impfungen ist diese Thematik von besonderer Bedeutung, denn zunächst sind ja alle potentiellen Impflinge gesund; jedenfalls im Hinblick auf die Erkrankung, die damit vermieden werden soll. Dafür, dass eine Impfung vielleicht in der Zukunft einmal einen Schaden vermeiden könnte (!), muss der Impfling ja zunächst Risiken in Kauf nehmen. Bei allen parenteral

verabreichten Impfstoffen steht zunächst der schmerzhafteste Piekers vor jedem möglichen Nutzen; davon sind 100% aller Impfungen betroffen. Bei vielen Impfungen wie gerade die COVID-19-Impfungen sogar mehrfach. Das mag banal klingen, geht aber den meisten Betrachtungen unter. Dies sollte nicht vergessen werden.

1.4 Wirksamkeit

Wirksamkeit bzw. *efficacy* steht bei fast jedem Zulassungsverfahren im Mittelpunkt aller Bemühungen. Die *efficacy* wird immer in randomisierten klinischen Studien bestimmt. Demgegenüber wird im englischen Sprachraum oft Begriff *effectiveness* gesetzt, der sich allein auf Daten aus Beobachtungsstudien (nicht-interventionellen Studien, NIS) bezieht. Zulassungsbehörden verwerfen aber in der Regel alle Daten zu *effectiveness*, weil allein bei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eine hinreichend Kontrolle von *bias* überhaupt möglich ist.

Wirksamkeit wird modern, d.h. seit rund drei bis vier Jahrzehnten, nicht mit „Effekt“, sondern mit manifesten klinischen Endpunkten wie vor allem „tot oder lebendig“ oder z.B. auch Schmerzfreiheit verbunden. Bei in der Regel harmlosen Erkrankungen wie Grippe, grippalen Infekten, aber eben auch COVID-19 (was in aller Regel harmlos ist) wird aber niemand auf den Endpunkt Tod, sondern stets auf symptomatische Erkrankung testen.

Bisweilen kann man auch auf einen bestimmten Schweregrad testen, z.B. „schweres (severe) COVID-19“, was sekundär auch von fast allen Herstellern gemacht wurde. Sekundär deshalb, weil es prospektiv (vor Datenerhebung) stets viel zu unsicher gewesen wäre, ob man überhaupt genügend Fälle beobachten würde, die eine statistische Hypothesentestung erlauben würde. NB: Selbst im Falle der riesigen Placebo-kontrollierten Studie von Pfizer-Biontech mit seinen rund 44 000 randomisierten Teilnehmern klappte dies nicht auf Anhieb, sondern erst später.

Im Prinzip kann man sagen: Wird auf einen Patienten- oder Teilnehmer-relevanten klinischen Endpunkt als primäre Wirksamkeitsvariable getestet, dann könnte damit auch eine sinnvolle Nutzenvariable vorliegen. Könnte!

Fälle von Symptomatisches COVID-19 scheinen auf den ersten Blick als klinisch-relevanter Endpunkt zu taugen. In allen Zulassungsstudien (RCT) aller Hersteller wurde solche Fälle im Prinzip so definiert: Bestimmte Symptome plus positiver molekularbiologischer Nachweis auf SARS-CoV-2, in der Regel mit dem berühmt-berüchtigten rt-PCR-Test, sei ein Kennzeichen von COVID-19 und daher ein Wirksamkeitsendpunkt. Dies gilt für alle bisherigen RCT zu COVID-19 Impfstoffen – aber ausgerechnet nicht bei den Studien, besser gesagt der einen Studie von Valneva!

Spätestens hier muss allerdings darauf verwiesen werden, dass man durchaus größte Zweifel daran haben kann, ob die so definierte COVID-19-Infektion bzw. symptomatisches COVID-19 wirklich einen relevanten Endpunkt im Sinne von Nutzen darstellt. Denn eigentlich kann es dem (dann) Patienten ja egal sein, ob der rt-PCR-Test positiv auf SAR-CoV-2 anschluss oder nicht (wenn man einmal von den absurden und willkürlichen Regeln der Jahre 2020 bis 2022 absieht), wenn er trotzdem mit Grippe und 39° Fieber im Bett liegt; ob mit oder ohne positiven Test: Der Patient ist gleich krank; außerdem gibt ein positiver oder negativer Test bislang keine vernünftige und allgemein anerkannte Maßgabe für die weitere Therapie. Für die Bewertung des Nutzens ist also die übliche Definition von symptomatischer COVID-19 schon viel zu einschränkend. Hier schlägt die nach wie vor fehlende klinische Definition der Erkrankung, bzw. ersatzweise wenigstens eine rein klinische Definition von grippalen Infekten negativ zu Buche. Oder vielleicht auch positiv – für die Impfstoffhersteller.

Also: Vermeidung von symptomatischem COVID-19 kann allenfalls einen Teilaspekt von Nutzen für den Impfling beschreiben. **Klinische Symptomatik unabhängig von einem Testergebnis wäre eine sinnvolle und akzeptable Nutzenvariable gewesen.** Man hätte also in den randomisierten Gruppen zählen sollen: Wie viele Personen hatten überhaupt die einschlägigen

Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Husten, Halsschmerzen usw. Oder: Wie lange dauerte es, bis solche Symptome auftraten?

In einem zweiten Schritt hätte man dann noch den Schweregrad bewerten können. Dies aber ebenfalls unabhängig von einem Testergebnis.

In diesem Zusammenhang muss ich darauf hinweisen, dass meines Wissens nach lediglich im *FDA Briefing Document* von Pfizer-Biontech zur Einreichung des Comirnaty-Dossiers, also im Dezember 2020, die Inzidenz von Symptomen, die zu einem rt-PCR-Test führten, angegeben wurden. In den Studienberichten finden sich dazu keine Details! Wie seinerzeit Peter Doshi, einer der Herausgeber des *British Medical Journals* hinwies, stand in jenem *FDA Briefing Document*:

“3410 total cases of suspected, but unconfirmed covid-19 in the overall study population, 1594 occurred in the vaccine group vs. 1816 in the placebo group.”

Die Zahlen 1594 gegen 1816 unterscheiden sich, wegen der enorm vielen randomisierten Teilnehmer, zwar statistisch signifikant, aber selbstverständlich bestand dabei kein klinisch-relevanter Unterschied. Auf dieser Basis wäre nicht nur Zulassung sicher gescheitert! Selbst wenn nicht: Die Akzeptanz in der Bevölkerung wäre bei breiter Veröffentlichung dieser Zahlen minimal gewesen.

Wie gesagt, hielt sich Pfizer seit dem *FDA Briefing Document* in dieser Angelegenheit bedeckt. Ebenso alle anderen Hersteller. Dabei muss man aufgrund allgemeiner GCP-Regeln davon ausgehen, dass alle diese Symptome erfasst wurden, weil sie ja zu einer vom Prüfplan geforderten Maßnahme, dem rt-PCR-Test, führten. Wieso legten die Hersteller aber diese Daten nicht vor? Warum analysierten sie diese nicht? Warum wohl?

Nun geben die Daten zu unerwünschten Ereignissen (*adverse events*, AE) zu erkennen, dass vermutlich selbst in jener hoch-gelobten Pfizer-Biontech-Studie nicht der geringste Nutzen, in oben gefordertem Sinne, vorlag. Denn die Inzidenz von typischen Ereignissen, die sonst zu einem Test führten, nämlich Fieber (*pyrexia*) und Schüttelfrost (*chills*) waren derart gehäuft in der Aktiv-Gruppe, dass diese Fälle alleine schon jeden Vorteil der Impfung zunichte gemacht hätten. Von daher kann nicht verwunderlich sein, dass Pfizer diese Daten nie mehr zeigte.

1.5 Das Entwicklungsprogramm von Valneva

Auf der EMA-Homepage, welche die klinischen Zulassungsdokumente zeigt (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>), sind nur 2 klinische Studien erkennbar: Ein „first-in-human-trial“ (VLA2001-201) ohne jegliche Wirksamkeitsvariable und eine „Phase-3-Studie“ (VLA2001-301).

Auf der Seite www.clinicaltrials.gov, welche heutzutage Prüfpläne zu allen RCT summarisch, aber im Prinzip lückenlos darstellt, gibt es insgesamt 6 Studien zu dem Produkt VLA2001: Zwei davon mit dem Attribut „withdrawn“, also verbleiben 4 durchgeführte, alle tragen das Attribut „completed“. Wir haben hier bereits eine Diskrepanz. Unter der Nummer NCT04864561 wird die Studie VLA2001-301 (im Folgenden kurz 301) beschrieben.

Daneben jene oben 201 genannte Studie (NCT04671017), eine unkontrollierte Studie mit der Nummer 304 in Teilnehmern über 56 Jahren (NCT04956224), sowie eine unkontrollierte Booster-Studie mit der Nummer 307 (NCT05364242). Nicht nur, weil zu den drei letztgenannten Studien mir noch keine Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) vorliegt, sondern vor allem, weil diese Studien gar nichts zu Beantwortung des Nutzens und wenig zu Sicherheit und Verträglichkeit beitragen können, gehe ich darauf im Folgenden nicht ein.

Bei Zulassungsbehörden herrschte bis 2020 Einigkeit darüber, dass Wirksamkeit nur ausnahmsweise durch sogenannte Surrogatvariablen bestimmt werden kann. Selbstverständlich bleibt es einem Hersteller unbenommen, solche Surrogatvariablen in einer RCT mit Hypothesentest zu untersuchen, um zu sehen, ob sich eine große konfirmatorische Phase-3-

Studie überhaupt lohnt. Es verwundert, dass der Hersteller die Studie 301 als „Phase 3 Studie“ deklarieren konnte. Für eine konfirmatorische Phase-3-Studie hätte man erwartet:

Eine randomisierte Kontrolle gegen Placebo oder wenigstens gegen verzögerte (z.B. um 8 Wochen) Gabe von aktivem Impfstoff; dazu ein Test auf Überlegenheit.
Oder aber eine sehr große Nicht-Unterlegenheitsstudie gegen einen etablierten COVID-19-Impfstoff.

- Auf jeden Fall ein klinisch-relevanter primärer Endpunkt, also wie bei den anderen COVID-19-Impfstoffstudien auf symptomatische COVID-19 Erkrankung **und nicht** auf Laborwerte.

Die tatsächlich zustande gekommenen Fallzahlen wie die rund 22 000 Teilnehmer pro Gruppe im Falle der Pfizer-Biontech-Studie wären wohl bei einer Placebo-kontrollierten nicht nötig gewesen. Möglicherweise hätten 5 000-10 000 Teilnehmer ausgereicht.

Im Falle einer korrekten Nicht-Unterlegenheitsstudie hätte diese Größenordnung sehr wahrscheinlich nicht ausgereicht. Solche Studien sind in der Regel deutlich größer.

Diese Größenordnungen muss man der Studie 301 entgegen halten: Die Fallzahl dieser Studie mit rund 2000 auf Valneva randomisierten Teilnehmer und 1000 einer Kontrollgruppe (Vaxzevria, dem Impfstoff von AstraZeneca) sowie einer weiteren, nicht der Randomisierung unterworfenen Valnevagruppe für Teilnehmer unter 30 Jahren, also zusammen etwa 4000 Teilnehmern wäre viel zu klein für sinnvolle Aussagen gewesen.

In der Logik „Vorstudie“, also mit Ziel auf Surrogatvariablen, war tatsächlich auch eine Placebo-Gruppe unnötig. Weil ja eine Überlegenheit auf einem wenigstens annäherungsweise klinisch-relevanten Endpunkt zu diesem Zeitpunkt ja gar nicht vorgesehen war. In dieser Logik muss man ebenfalls sehen, dass die Hersteller das Auftreten von symptomatischem COVID-19 lediglich unter die Überschrift „*Exploratory Immunogenicity Endpoint*“, also „exploratorischer Immunogenizitätspunkt“ zeigten. So eine Formulierung wählt man nicht, wenn man die Bedeutung der Ergebnisse betonen möchte.

Vermutlich konnte der Hersteller bei Politik und Behörden Mitleid heischen, denn die Randomisierung der Studie VLA2001-301 wurde ja erst Ende April 2021 in Großbritannien (UK) begonnen, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Impfkampagne mit den Produkten von Pfizer-Biontech, Moderna und AstraZeneca in großem Stil liefen. Es ist überhaupt ein kleines Wunder, dass noch hinreichend Teilnehmer für diese Studie gefunden wurden. Der erste Cut-off der Studie 301 war im August 2021, so dass man frühestens im Herbst 2021 mit der Rekrutierung für eine große Placebo-kontrollierte Studie hätte beginnen können. Diese externen Sachzwänge dürften eine „richtige“ konfirmatorische Phase-3-Studie behindert haben, denn ab Herbst 2021 dürfte es sehr schwierig gewesen sein, in Europa in genügender Zahl noch ungeimpfte, aber noch immer impfwillige Teilnehmer zu gewinnen.

Insofern meine Mutmaßung, dass die Zulassung für Valneva zu einem guten Teil schlichtem Mitleid geschuldet sein dürfte.

1.6 Auswertungspopulation

Dies ist ein von Laien durchweg unterschätzter Aspekt.

Die Auswertung einer randomisierten Studie sollte möglichst nah an der randomisierten, d.h. der zufällig auf die Behandlungen verteilten Population stattfinden. D.h. im Idealfall auf Basis *all randomised*.

Bisweilen ist das nicht möglich, vor allem dann, wenn es unmöglich war oder auch versäumt wurde, ein dichotomes (d.h. ja/mein) Kriterium (*response criterion*) prospektiv (!) zu definieren. Dies wurde in allen randomisierten Studien zu COVID-19-Impfstoffen versäumt.

Als Ausweg bietet sich die Auswertung nach dem *intention-to-treat* Prinzip an. Solche Auswertungen umfassen alle Teilnehmer, die randomisiert und wenigstens einmal exponiert wurden; darüber hinaus sollten diese Teilnehmer wenigstens irgendeine darüber hinaus

gehende Information liefern. Hier muss man bedenken, dass dies nur ein Behelf ist, der für manche Unsauberkeiten und sogar bewusst-gesteuerte Neigung (*bias*) anfällig ist: wenn auch viel, viel weniger anfällig als alle kleineren Auswertungspopulationen, vor allem jene von den COVID-19-Herstellern geliebten *per protocol sets*.

Nach wie vor käme bei entscheidenden Placebo-kontrollierten Pharmastudien (abgesehen von wenigen hochspezifischen Ausnahmefällen) niemand auf die Idee, den Zulassungsbehörden primär eine andere als eine der beiden zuvor genannten Auswertungspopulationen (*all randomised* oder *intention-to-treat*) „zu verkaufen“. Die Antwort wäre gewesen: Inakzeptabel!

Allerdings wurde derartiges Vorgehen bei COVID-19-Studien Gang und Gäbe: In den COVID-19-Studien wurde primär stets auf Basis von kunstvoll definierten *per protocol sets* ausgewertet. Allein schon die Tatsache, dass dabei regelmäßig 20-30% der randomisierten Teilnehmer unter den Tisch fielen, dürfte jedem klarmachen, dass dies hoch-problematisch ist.

Abgesehen von abstrakten Überlegungen zum Thema *bias* gibt es aber glasklare Gründe für Auswertung so nahe wie möglich an *all randomised*:

Der potentielle Impfling muss prospektiv sein Risiko kennen, das er mit einer Maßnahme, hier Impfung, eingeht. Diese Situation entspricht exakt derjenigen vor der Randomisierung: man weiß da ja auch nicht, ob A oder B besser ist. Nach der Exposition sollte auch niemand kommen und sagen: Ja Pech gehabt, sie waren ja seropositiv oder hatten einen positiven PCR-Test oder hatten einen Risikofaktor, der halt zum Versagen oder zu Nebenwirkungen geführt hat. Oder: Ja, wer hätte denn ahnen können, dass Sie sich bereits innerhalb von 5 Tagen nach der ersten Impfung infizieren, da konnte die Impfung ja noch nicht wirken. Solche Überlegungen führen nur zu *bias*, der i.d.R. **für** das zu testende Produkt wirkt. Das mögen, besser mochten, Behörden gar nicht.

Daher gilt nach wie vor: Für die Bewertung der Wirksamkeit einer Maßnahme muss möglichst die randomisierte Population, und wenn kein Response-Kriterium definiert wurde, ausnahmsweise die tatsächlich erfolgte exponierte Population (*intention-to-treat*) genutzt werden.

Auf dieser Basis, also randomisiert und exponiert, sollte man bei der Registrierung von Ereignissen wie z.B. COVID-19 auch nicht erst nach einer Karenzzeit (beliebt war 2 Wochen nach der zweiten Impfung) anfangen, sondern unmittelbar nach Exposition. Sowohl in der Studie wie auch in der Massenanwendung muss sofort gezählt werden; alles andere kann nicht Patienten-relevant sein.

Man bedenke auch dies: Sterben z.B: 20 Teilnehmer wegen der Impfung oder aber erleiden 20 Teilnehmer in jener Zwischenzeit bereits eine Infektion, dann fallen diese wichtigen Fälle in jeder Auswertung, die ersten 1 bis 2 Wochen nach der zweiten Impfung beginnt, untern dem Tisch. Sollten diese sich dann noch in einer Gruppe kumulieren...

Auf Basis solcher Überlegungen wurden und werden noch immer alle Pharmastudien ausgewertet, also möglichst alle randomisierten und alle Beobachtungen. Es ist nicht einzusehen, warum das bei COVID-19-Impfstoffen anders sein sollte. Daher im Folgenden mein Fokus auf den *intention-to-treat*-Auswertungen ab der ersten Dosis.

1.7 Die Vergleichsgruppe

Natürlich ist es Usus in der pharmazeutischen Industrie, dass man, wenn man schon eine aktiv-kontrollierte Studie macht, möglichst ein schwaches und niemals ein starkes Produkt zum Vergleich auswählt.

Dass gerade Vaxzevria in 2021 erhebliche Einschränkungen erfuhr (nämlich zeitweise Aussetzung der Zulassung, dann Wiederezulassung nur für Personen über 30 Jahre, keine Zulassung durch die FDA), deutet auf ein besonders ungünstiges Nebenwirkungsprofil hin.

Allerdings dürfte das Attribut „schwach“ auch für die Wirksamkeit gelten, wie die Daten des Kapitels 2 zeigen.

Übrigens war AstraZeneca, der Hersteller von Vaxzevria, bei seinen zunächst eingereichten Studien nicht anders vorgegangen. Als Vergleich wurde nämlich ein Meningokokkenimpfstoff ausgewählt, der gemeinhin als besonders schlecht verträglich galt. Wie eigentlich zu erwarten, sollte ein Impfstoff gegen eine völlig andere Erkrankung auch keine Wirksamkeit bei COVID-19 zeigen. Rein theoretisch hätte so ein Impfstoff gar „verkehrt“ wirken können, also die Inzidenz verschlechtern können – dies war aber wohl nicht der Fall.

Diesen Aspekt des schwachen Vergleichsproduktes sollte man bei der Bewertung von Valneva stets im Hinterkopf behalten.

FAZIT: Die Sinnhaftigkeit des Produktes muss massiv angezweifelt werden. Das Entwicklungsprogramm von Valneva war außergewöhnlich, insgesamt unzureichend und nicht *lege artis*. Es ist geboten, die vorhandenen Daten anders auszuwerten als die Hersteller. Dies betrifft Endpunkte und Populationen. Symptomatisches COVID-19 kann nicht per se als Nutzen gewertet werden. Das Vergleichsprodukt muss als schwach angesehen werden.

2. Wirksamkeit

2.1 Surrogatvariablen

In der Fachinformation zum Valneva heißt es (Unterstreichung von mir):

Die Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva (VLA2001) basiert auf einem Immunbridging-Ansatz von Immunreaktionen auf den zugelassenen Vektorimpfstoff ChAdOx1-S (rekombinant), dessen Impfstoffwirksamkeit nachgewiesen ist.

Allerdings stellt der CSR zur Studie 301 die beiden primär untersuchten Surrogatvariablen keineswegs unter der Überschrift „Efficacy“, sondern äußerst neutral unter „Evaluation of response to study intervention“ bzw. danach unter „Immunogenicity“ dar. Dagegen heißt es in einer tabellarischen Übersicht (m5351-vla2001-301-p-csr-body-v-10, ep. 37):

| <i>Exploratory</i> | |
|--|---|
| <i>Efficacy:</i> <ul style="list-style-type: none"> To assess the efficacy of VLA2001 in the prevention of COVID-19 in an adult population, aged 30 years and older | <ul style="list-style-type: none"> Number of COVID-19 cases listed per treatment group |

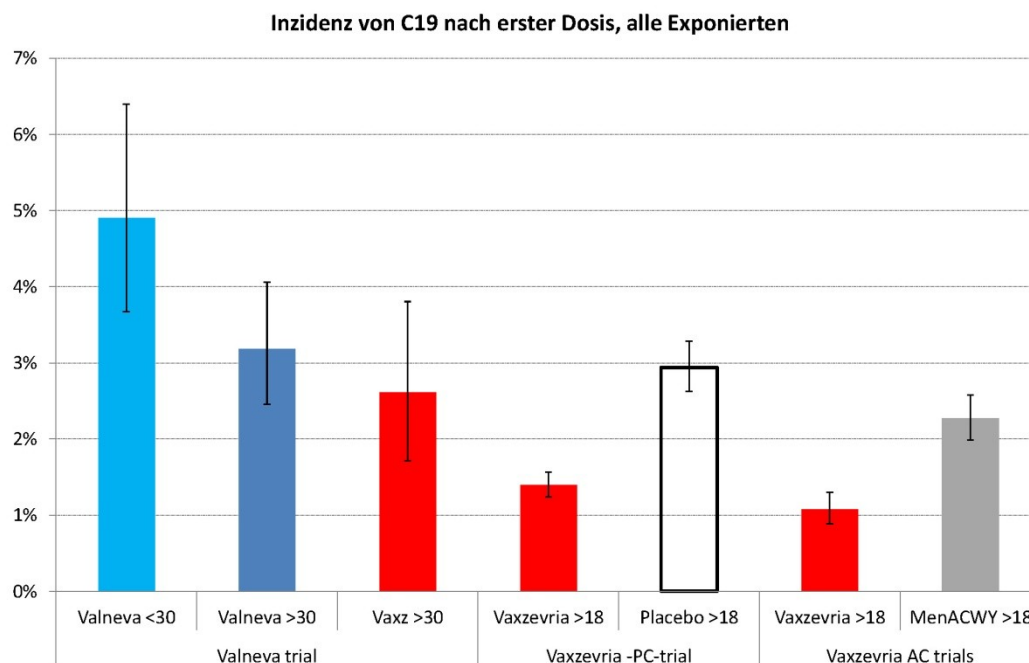
Es ist schon seltsam, dass selbst der Hersteller meine Ansicht wie auch die aller anderen COVID-19-Impfstoffhersteller teilt, dass Wirksamkeit durch die symptomatische COVID-19-Fälle darzustellen ist – was im Gegensatz zur Fachinformation steht, die weitestgehend unter behördlicher Kontrolle steht.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass die Immunogenizität (neutralisierende Antikörper und Serokonversion) nur auf einer geradezu lächerlich winzigen Subpopulation von 492 Valneva-Empfänger (ca. 25% von allen) und 498 Vaxzevria-Empfängern (ca. 50% von allen) untersucht wurde. Der riesige Unterschied in den Anteilen macht klar: Diese Subpopulation waren nicht repräsentativ für die Ausgangspopulationen (*all randomised*).

Angesichts all dieser Umstände erübrigt sich eine detaillierte Diskussion der Surrogatvariablen.

2.2 Symptomatische COVID-19 Fälle

Die folgende Abb. 1 zeigt die Inzidenzen vom symptomatischen COVID-19, welche in der Studie -301 zum Valneva gefunden wurden, neben den entsprechenden Inzidenzen aus Studien des Vergleichsprodukts Vaxzevria, dem Vektor-basierten DNA-Impfstoff von AstraZeneca.



13.10.2023

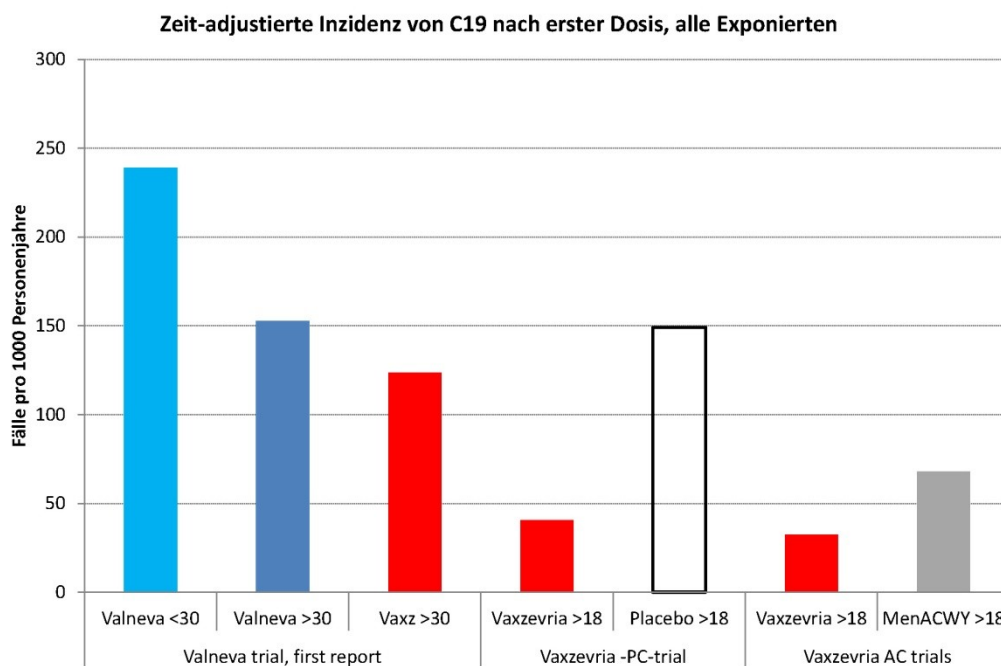
d-C19-1st-ITT-inc

Dr. Hans-Joachim Kremer

Abb. 1 Inzidenz von symptomatischem COVID-19 nach erster Dosis

Stets: Intention-to-treat-sets, 95% Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson (eigene Berechnungen). Details und Quellen sind der Datentabelle im Anhang zu entnehmen. Innerhalb der jeweiligen Studien waren die Unterschiede zwischen Vaxzevria und Placebo bzw. Vaxzevria und MenACWY, einem Meningokokkenimpfstoff, statistisch signifikant, die Unterschiede der Valneva>30-Gruppe zu Vaxzevria waren nicht signifikant.

Alle Studien hatten ähnliche Kriterien zur Detektion von COVID-19 und hatten vor allem eine ähnliche Beobachtungsdauer. Daher werden die Unterschiede bei Berücksichtigung der exakten mittleren Beobachtungsdauer nicht wesentlich anders (Abb. 2). Zu Details verweise ich auf die Datentabelle einschließlich genauen Angaben zu den Quellen.



20.10.2023

d-C19-1st-inc-ITT-t-adj

Dr. Hans-Joachim Kremer

Abb. 2 Zeit-adjustierte Inzidenz von symptomatischem COVID-19 nach erster Dosis

Stets: Intention-to-treat-sets. Auf Darstellung von Fehlerbalken wurde hier verzichtet, weil diese hier nicht eindeutig nachberechenbar sein. Details und Quellen sind der Datentabelle im Anhang zu entnehmen.

Valneva zeigte sich im direkten Vergleich dem Vaxzeria numerisch unterlegen; allerdings war das Ergebnis aufgrund der geringeren Fallzahlen statistisch nicht signifikant. Die Gruppe „Valneva <30“ umfasste nur Personen unter 30 Jahren, weil Vaxzevria damals keine Zulassung mehr für Personen unter 30 hatte. Von daher kann man streng genommen die Gruppe „Valneva <30“ nicht mit „Vaxzevria >30“ vergleichen, denn diese Valneva-Kohorte unterlag ja nicht der Randomisierung, zudem darf man bei dieser Gruppe Zweifel an der Verblindung hegen.

Bildet man das *Risk Ratio* (RR, Valneva gegen Vaxzevria), dann beträgt das RR 1.22 und das zugehörige 95% Konfidenzintervall 0,78 (d.h. ein leichter Vorteil von Valneva kann nicht ausgeschlossen werden) bis 1.91 (d.h. eine deutlich geringere Wirksamkeit kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden). Das große Konfidenzintervall liegt an der geringen Fallzahl; wie oben gesagt, würde man bei einer regelgerechten Nichtunterlegenheitsprüfung wesentlich größere Fallzahlen einsetzen.

Nimmt man die beiden Valneva-Gruppen, was allerdings wegen der fehlenden Randomisierung sowie der anderen Altersklasse problematisch ist, käme ein RR von 1,45 bei einem Konfidenzintervall von 0,95 bis 2.20 heraus (alles eigene Berechnungen). Hier wäre es bei adäquater Fallzahl wohl zu einem signifikanten Unterschied gekommen.

Alles in allem kann man also vermuten, dass Valneva weniger wirksam als Vaxzevria ist.

Wenn die absolute Wirksamkeit von Vaxzevria über jeden Zweifel erhaben wäre, könnte eine geringe Minder-Wirksamkeit von Valneva vielleicht keine große Rolle spielen. Allerdings gibt es erhebliche Zweifel an der Wirksamkeit von Vaxzevria. Vaxzevria zeigte sowohl in der Placebo-kontrollierten als auch in den aktiv-kontrollierten Studien zwar statistisch signifikante

Überlegenheit, allerdings bei einer *vaccine efficacy* (VE) von lediglich 54,5% bzw. 52,7%, wobei die unteren Konfidenzintervalle die 50%-Marke deutlich unterschritten (Details siehe Anhang). Das Problem dabei: Von einem relevant wirksamen Impfstoff wird eine VE von mindestens 50% gefordert, was hier eben im Feuer steht.

Vaxzevria wurde ja nie von der FDA zugelassen; soweit ich weiß, stellte AstraZeneca auch nie einen solchen Antrag; sehr verwunderlich, wenn man das große finanzielle Potential einer solchen Zulassung bedenkt – nicht verwunderlich, wenn man die schlechte Datenlage berücksichtigt. Rein chauvinistische Gründe mögen dabei zwar auch eine Rolle gespielt haben; außerdem die Tatsache, dass Anfangs nur die aktiv-kontrollierte Studie, also jene gegen den Meningokokkenimpfstoff, vorlag. Mit der Vorlage der Placebo-kontrollierten Studie (Ende Dezember 2021) entfiel dieses Problem aber. Die fehlende FDA-Zulassung sollte schon zu denken geben.

Ferner muss immer auch die *absolute risk reduction* (ARR) betrachtet werden. Dies lag bei 1,55% bzw. 1,2%; dies sind sicherlich keine Größenordnungen, die auf allgemeine und ungeteilte Begeisterung treffen dürften. Diese Werte sind aber essentiell für Überlegungen zu Nutzen-Risiko-Verhältnissen. Dementsprechend wurden solche Werte, die auch bei den modRNA-Impfstoffen keineswegs besser waren, von Herstellern, Politikern und Impfbefürwörtern niemals betont.

Ein erhebliches Problem bei der Einordnung der Valneva-Daten ist die Tatsache, dass Vaxzevria in den „eigenen“ Studien deutlich besser abschnitt als in der Valneva-Studie (siehe obige Abbildungen) und dass Vaxzevria in der Valneva-Studie ungefähr auf dem Niveau von Placebo lag (Abb. 1, Abb. 2). Dies mag an dem etwas verschobenen Zeitfenster der Durchführung liegen. Dann aber sollte man die späteren, also aktuelleren wenn auch schlechteren Wirksamkeitsschätzwerte aus der Valneva-Studie für zuverlässiger halten, zumal die Anwendung von Valneva, also z.B. in 2023, zeitlich noch wesentlich weiter weg vom Wuhan-Ereignis sein wird.

Auch diese Betrachtung spricht eindeutig gegen eine gute Wirksamkeit von Vaxzevria.

Wenn aber schon Vaxzevria nicht sonderlich gut wirkt: Wie kann dann Valneva, welches dem Vaxzevria eher unter- als überlegen ist, da in sinnvolle, d.h. klinisch-relevante Größenordnungen vorstoßen? Undenkbar.

FAZIT: Nimmt man die Inzidenz symptomatischer COVID-19 Fälle als möglichen Beleg für Wirksamkeit und wertet dies *lege artis* aus, dann zeigte schon Vaxzevria, das Vergleichsprodukt zum Valneva, keine hinreichende Wirksamkeit. Da aber Valneva in dieser Hinsicht wahrscheinlich schlechter wirkt, erscheint eine relevante Wirksamkeit von Valneva bestenfalls unwahrscheinlich.

3. Wirksamkeit auf COVID-19 = Nutzen?

An dieser Stelle muss nochmals daran erinnert werden, dass die Analyse „symptomatisches COVID-19“ den tatsächlichen Nutzen – bzw. den Unnutzen! - nicht hinreichend erfasst. Denn derartige Symptome ohne positiven PCR-Test wurde in keiner Studie ausgewertet; übrigens auch nicht in den Studien der anderen Hersteller (Pfizer-Biontech, Moderna, Janssen). Das Problem ist ja, dass allerlei Symptome wie Schüttelfrost (*chills*), Fieber (*pyrexia*, *body temperature increased*), grippaler Infekt (*influenza-like illness*) oder gar abwegige Symptoms wie Durchfall (*diarrhoea*) als Symptome gewertet, welche einen rt-PCR-Test auslösten, und mithin zusammen mit einem positiven Testergebnis als Fall von symptomatischen COVID-19 gewertet wurden.

Was aber, wenn z.B. ein grippaler Infekt mit hohem Fieber vorlag, der Test aber negativ blieb? Diese Daten fehlen! Wie oben gesagt, muss man aufgrund der allgemeinen GCP-Regeln davon ausgehen, dass solche Daten bei den Herstellern vorliegen. Aber zurückgehalten werden.

Immerhin gibt es ähnliche Diagnosen aus der AE-Erfassung. Dabei waren die Prüfplanregeln, völlig zu Recht, derart, dass normalerweise eine Doppelerfassung solcher Ereignisse unter der Rubrik Wirksamkeit und AE vermieden wurde. Man muss hier nur bedenken, dass aufgrund der verschiedenen Befragungsarten – für die Wirksamkeit regelmäßig und gezielt, für AE nur gelegentlich und ungezielt – die Inzidenzen grundverschieden sein müssen; d.h. wesentlich niedrigerer Inzidenzen in der AE-Erfassung.

Die folgende Tabelle zeigt, dass die Wirksamkeit vor allem von Vaxzevria bei Berücksichtigung aller Grippe-ähnlichen Symptome unabhängig vom PCR-Test sehr wahrscheinlich deutlich schlechter ausgefallen wäre, denn in der AE-Erfassung waren diese zum Teil deutlich häufiger unter Vaxzevria.

Tabelle 1 Häufige Grippe-ähnliche Symptome als AE in der Studie VLA2001-301

| | Valneva <30 | Valneva >30 | Vaxzevria >30 |
|------------------------|-------------|-------------|---------------|
| At risk | 1 040 | 1 977 | 995 |
| Chills | 4 (0,4%) | 5 (0,3%) | 12 (1,2%) |
| Pyrexia (fever) | 5 (0,5%) | 9 (0,3%) | 6 (0,6%) |
| Influenza-like illness | 3 (0,3%) | 4 (0,2%) | 7 (0,7%) |

Auswahl von Symptomen, die als unerwünschte Ereignisse (*adverse events*) gemeldet wurden.

Quelle: m5351-vla2001-301-p-csr-section14-part1, Table 14.1.2.7, ep. 1114

Noch deutlich problematischer fällt diese Betrachtung bei der Placebo-kontrollierten Vaxzevria-Studie aus. Der Befund *body temperature increased* hätte nicht nur ausgereicht, den Vorteil in Sachen symptomatischem COVID-19 zunichte zu machen, sondern hätte den Nutzen sogar ins Negative ziehen können, denn die Differenz der Inzidenz betrug 2,5% (3,4% minus 0,9%). NB: Die ARR betrug in dieser Studie nur 1,55%, war also viel geringer. Selbst die *chills* hätte vermutlich schon ausgereicht, um den geringen Vorteil von Vaxzevria in Sachen symptomatischem COVID-19 zunichte zu machen. Dabei ist die notorisch niedrigere Inzidenz bei AE-Befragung noch nicht einmal berücksichtigt.

Tabelle 2 Häufige Grippe-ähnliche Symptome als AE in der Studie D8110c00001

| | Vaxzevria | Placebo |
|----------------------------|------------|------------|
| At risk | 21 587 | 10 792 |
| Body temperature increased | 741 (3,4%) | 92 (0,9%) |
| Chills | 435 (2,0%) | 104 (1,0%) |

Auswahl von Symptomen, die als unerwünschte Ereignisse (*adverse events*) gemeldet wurden.

Die ARR zu symptomatischem COVID-19 betrug in dieser Studie nur 1,55%.

Quelle: m5351-d8110c00001-p-csr-body, Table 38, ep. 178

FAZIT: Die Hersteller haben keine Daten oder gar Analysen vorgelegt, die die Bewertung eines Nutzens direkt erlauben würden. Die Inzidenz von symptomatischen COVID-19-Fällen beschreibt den Nutzen unzureichend. Hätte man, wie sonst üblich, Krankheit alleine auf Basis von klinischen Beobachtungen definiert, wäre mit Sicherheit kein Nutzen detektierbar gewesen; es wäre sogar wahrscheinlich gewesen, dass der Nutzen negativ ausgefallen wäre, also ein Unnutzen, d.h. mit signifikanten Nachteilen für Geimpfte gegenüber Placebo und entsprechend signifikanten Vorteilen für Ungeimpfte.

NB: Die ursprüngliche Zulassung von Vaxzevria basierte auf 4 gleichartigen Studien mit Vaxzevria gegen einen Meningokokkenimpfstoff. Dieser Vergleich dürfte für die Darstellung der Wirksamkeit gegen symptomatisches COVID-19 prinzipiell akzeptabel sein. Allerdings ist dieser Vergleich obsolet für die Darstellung des Nutzens sowie von Sicherheit und Verträglichkeit, da jener Meningokokkenimpfstoff als besonders schlecht verträglich gilt. Hierzu sollte man nur die Daten der oben diskutierten Placebo-kontrollierten Studie heranziehen.

Dieser Bericht wurde erst am 20 Oktober 2021 fertiggestellt und nicht vor dem 21. Dezember 2021 an die Behörden weitergereicht.

4. Nebenwirkungen: *Solicited adverse reactions*

Essentiell bei Betrachtung der Sicherheitsdaten ist die Art der Befragung.

Der typische Fragestil für sogenannte *solicited reactions* lautet: Hatten Sie nach der Impfung <z.B.> Müdigkeit? ... Die Folge ist logischerweise eine wesentlich höhere Inzidenz als für die allgemeine Frage (typisch für sogenannte unerwünschte Ereignisse): Gab es seit der letzten Visite irgendwelche Beschwerden? ... denn dann muss sich der Impfling schon explizit an die Müdigkeit oder was auch immer erinnern.

Schaut man also auf *solicited injection site reactions* ergeben sich für Valneva Inzidenzen von 73% bis 81%, für Vaxzevria aber sogar schlimme 91% (Quelle: m5351-d8110c00001-p-csr-body, Table 14.2.1.2 ep. 839). Dabei handelte es sich keineswegs um den Eingangs erwähnten Pieks, sondern um nachhaltige Beschwerden.

Wenn aber so eine Impfung bestenfalls 0 bis 2% (NB: ARR) besser in Bezug auf symptomatische COVID-19-Fälle als keine Impfung, d.h. Placebo, ist, dann sind für mich jedenfalls die Raten von 73% inakzeptabel viel.

Die Rate von *solicited systemic reactions* ist keineswegs freundlicher. So klagten 70% bis 77% der Valneva-Impflinge über solche Nebenwirkungen, die Rate bei Vaxzevria lag sogar wie bei den lokalen Nebenwirkungen bei 91%. (Quelle: m5351-d8110c00001-p-csr-body, Table 14.2.1.5 ep. 994).

Angesichts dieser Zahlen kann man nicht sagen, dass es sich beim Valneva um ein Placebo handeln würde. Nur weil es die symptomatischen COVID-19 etwas weniger als Vaxzevria verhinderte? Die Impfreaktionen sprechen klar gegen eine außergewöhnlich gute Verträglichkeit.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass in der Valneva-Studie -301 alle Fälle von symptomatischem COVID-19 mild oder mäßig (*moderate*) abliefen; überhaupt betroffen waren ja nur 2,6% bis 5% der Teilnehmer; unterstellt man hervorragende Wirksamkeit, dann läge Placebo vielleicht bei 6%. Die Mehrheit der *solicited systemic reactions* Fälle nach Valneva blieb mild (ca. 76%), einige waren mäßig schwer (*moderate*, ca. 20%), nur 0,6% bis 1,4% wurden als schwer eingestuft. Die Nebenwirkungen nach Vaxzevria waren deutlich schwerer, mit immerhin 5,1% schweren Fällen. Im Falle von Valneva stehen also 6% Fälle mit maximal mäßigem COVID-19 einer Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen in Höhe von 76% bzw. rund 20% mit genau mäßig schweren systemischen Nebenwirkungen gegenüber. Da beide Betrachtungen auf direkten Befragungen der Grundgesamtheit oder repräsentativen Stichproben basieren, ist diese Vergleich statthaft. Hinzu kommen die lokalen Nebenwirkungen.

Es ist aber durchaus möglich, dass die absolute Wirksamkeit (gegen Placebo oder keine Impfung) von Valneva in Sachen symptomatischem COVID-19 in Wirklichkeit nahe Null liegt, was die Betrachtung noch weiter zu Ungunsten der Impfung verschiebt.

Berücksichtigt man außerdem noch den mutmaßlich nicht vorhandenen, wenn nicht gar negativen Nutzen (siehe Kapitel 3) wird diese Betrachtung zu einer Katastrophe für diese Impfstoffe.

FAZIT: Die Inzidenz von mutmaßlichen Nebenwirkungen spricht, angesichts der minimalen Wirksamkeit und des höchstwahrscheinlich nicht vorhandenen Nutzens klar gegen diese Impfstoffe, also sowohl gegen Vaxzevria als auch gegen Valneva. In meinen Augen sind beide Produkte Paradebeispiele für einen schlechten Handel („bad deal“).

5. Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Hier ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den *solicited systemic reactions*, allerdings wegen der Art der Befragung auf wesentlich niedrigerem Inzidenz-Niveau. Vaxzevria tendierte durchweg zu etwas höheren Inzidenzen. Kein bestimmtes Ereignis stach eindeutig hervor.

Durch die fehlende Placebo-Kontrolle, aber auch wegen der geringen Fallzahl (rund 2000 Teilnehmer) lassen sich die Risiken des Valnevas kaum valide einschätzen.

Die typischste Nebenwirkung der COVID-19-Impfstoffe, eine Lymphadenopathie, trat in allen drei Gruppen in gleicher Inzidenz, nämlich 0,4% auf (Quelle: m5351-d8110c00001-p-csr-body, Table 14.2.1.7, ep 1150).

Eine weitere typische Nebenwirkung der COVID-19-Impfstoffe ist Migräne. Es gab dazu je einen schwerwiegenden Fall in der Valneva-Gruppe und der Vaxzevria-Gruppe, zwei Fälle, welche die Prüfarzte im Zusammenhang mit Valneva werteten, sowie überhaupt die meisten schweren Fälle aller unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 3 Ausgewählte unerwünschte Ereignisse in der Studie VLA2001-301

| | Valneva <10 | Valneva >30 | Vaxzevria >30 |
|--------------------|-------------|-------------|---------------|
| At risk | 1 040 | 1 977 | 995 |
| Teilnehmer mit SAE | 2 (0,2%) | 5 (0,3%) | 2 (0,2%) |
| Migräne, SAE | 0 | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) |
| Migräne, related | 1 (0,1%) | 2 (0,1%) | 2 (0,2%) |
| Migräne, schwer | 0 | 4 | 2 |

Quelle: m5351-vla2001-301-p-csr-section14-part1, Table 14.1.2.7, ep. 1114

Aufgrund der allgemeinen Regeln zu *RCT und GCP* sollte man davon ausgehen, dass die Inzidenz von schwerwiegenden Ereignissen (*serious adverse events, SAE*), nahezu total erfasst wird. Die Inzidenz lag mit rund 0,2% bis 0,3% recht niedrig. Dies mag mit der Auswahl der Teilnehmer (gesund), dem recht jungen Alter (nur 1% der Valneva >30-Gruppe war älter als 55 Jahre, der Älteste überhaupt nur 68 Jahre) sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer zusammen hängen.

In der Placebo-kontrollierten Vaxzevria-Studie lag diese Inzidenz bei 0,6% nach Vaxzevria und 0,7% nach Placebo; also kein offensichtlicher Unterschied. Dies ist allerdings sehr bemerkenswert, da Vaxzevria gemeinhin als der risikoreichste COVID-19-Impfstoff gilt, vielleicht vergleichbar mit dem ähnlichen, aber nur einmalig zu verabreichenden Impfstoff von Janssen (Jcovden) und wahrscheinlich risikoreicher als die modRNA-Impfstoffe.

Es muss hier daran erinnert werden, dass Vaxzevria frühzeitig, nämlich im März 2021 ein PRAC-Verfahren durchlaufen musste, zeitweise ausgesetzt wurde und dann nur für Personen zwischen 30 und 65 Jahren wieder zugelassen wurde. Diese Tatsachen passen schlecht mit dem anscheinend akzeptablen Risikoprofil in der Placebo-kontrollierten Vaxzevria-Studie zusammen. Es ist zu befürchten, dass das tatsächliche Risikoprofil von Vaxzevria deutlich schlechter als das in jener Studie dokumentierte ist. Hier muss daran erinnert werden, dass Pfizer-Biontech in den USA offen zugab, dass sie sich nicht an die Regeln der *Good Clinical Practice* (GCP, ICH E6) hätten halten müssen (jedenfalls sagten dies deren Anwälte im Verfahren um Brook Jackson). NB: Auch jene Vaxzevria-Studie wurde in den USA durchgeführt.

Die Valneva-Studie gibt da weder Anlass zu weiteren Befürchtungen noch zu Exkulpierungen.

Allerdings ist in der Valneva-Studie die recht hohe Rate von schweren Migräne-Fällen bemerkenswert, von denen 2, davon 1 unter Valneva, sogar schwerwiegend war.

FAZIT: Die Sicherheit ist derzeit auf Basis der Studiendaten kaum zu bewerten.

6. Pharmakovigilanz

Der Hersteller hatte seinen ersten Halbjahres *Periodic Safety Update Report* (PSUR) für die Zeit vom 27. Februar 2022 bis zum 27. August 2022 vorgelegt. Dieses Dokument wurde vom entsprechenden Komitee der EMA, dem PRAC, begutachtet.

https://www.ema.europa.eu/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-periodic-safety-update-report-assessment-28-february_en.pdf

Das PRAC sprach seine Empfehlung (siehe Link oben) dazu am 16. März 2023 aus, allerdings wurde dies erst neulich, d.h. am 27. September 2023 veröffentlicht.

Laut Angaben des Herstellers wurden 200 000 Dosen Valneva an Bahrain und 362 400 an die EU **geliefert**. Im PRAC Dokument heißt es dazu:

“How many doses were administered is not specified.”

Außerdem hieß es:

“The MAH states not having received any ICSRs.”

ICSRs = *Individual case safety reports* = Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen.

Wenn Valneva gar nicht oder nur kaum in diesem Zeitraum angewendet wurde, ist die Nullinzidenz natürlich leicht erklärbar. Laut Ourworldindata (<https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-doses-by-manufacturer?time=2022-01-22..2023-01-23>) wurde bis zum 25. August 2022 keine und bis zum 27. August 2022 nur 25 Dosen verabreicht. Bei derart geringer Exposition wird man natürlich keine Fälle erwarten können.

Ein weiterer PSUR wurde anscheinend noch nicht vorgelegt.

Auf der Homepage www.impfn Nebenwirkungen.net gibt es aktuelle Extrakte zu Impfn Nebenwirkungen aus der europäischen Datenbank Eudravigilance. Da Valneva keine Zulassung für die USA hat, erübrigt sich der Blick auf VAERS. Bahrain und ähnliche Staaten sind so oder so nicht erfasst.

Auf Eudravigilance wurden bis zum 23. Oktober 2023 34 Fälle (ICSR) zum Valneva gemeldet. Darunter waren allerdings 18 Fälle vordergründig ohne Benennung einer wirklichen Reaktion, statt dessen meistens „*interchange of vaccine product*“ oder „*off-label use*“. Alle diese Angaben wurden von mir auf Reaktionen des Impfstoffes hin durchsucht, so dass immerhin 4 Fälle mit Nebenwirkung(en) entdeckt wurden, es verblieben also 14 Fälle ohne Nennung einer Reaktion auf die Impfung, also lediglich einer Beschreibung von Umständen (im Anhang PV-Valneva Part 1 und 2 rosa markiert). In 7 Fällen vermerkten die Berichtersteller sogar explizit „*no adverse event*“. Die Rate von 14 irreführenden Berichten unter 34 ICSRs erscheint außerordentlich hoch. Eine solche Rate gibt es nicht einmal annäherungsweise bei den etablierten COVID-19-Impfstoffen. Die 14 irreführenden Berichte sind vermutlich auf die erst am 6. Oktober 2022 veröffentlichte Empfehlung der deutschen StIKo zum Valneva zurückzuführen. Möglicherweise zogen andere Länder erst später nach, so dass noch längere Zeit nach dem 6. Oktober 2022 derartig ungewöhnliche Meldungen vorkamen.

Es verbleiben also 20 wirkliche Verdachtsfallmeldungen, von den 4 als schwerwiegend (*serious*) eingestuft wurden. Als schwerwiegend klassifiziert wurde je 1 Fall von Immobilisierung von Gliedmaßen (*limb immobilisation*), anaphylaktischer Reaktion, Augenhämatom und androgenetische Alopezie (Haarausfall, aber bei einer Frau!).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Alopezie (einschließlich obigem androgenetischem Haarausfall) und Reaktion an der Einstichstelle mit je 3 Nennungen sowie Müdigkeit, Atemnot, Influenza, Geschmacksstörung mit je 2 Nennungen

(<https://impfnebenwirkungen.net/ema/tabellen/rea.html>). Migräne wurde bislang nicht berichtet.

Der erste Fall (gleichzeitig die erste echte Reaktion) wurde am 9. September 2022 (also nach dem PSUR), der letzte Fall wurde am 30. September 2023 gemeldet. Bis zum 15. September 2023 sollen laut <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-doses-by-manufacturer> 10 953 Dosen Valneva in Europa verabreicht worden sein. Dem standen bis dahin in Europa etwa 655 Millionen Dosen des Impfstoffes Pfizer-Biontech und etwa 67 Millionen Dosen des Impfstoffes von AstraZeneca gegenüber.

Üblicherweise werden Pharmakovigilanzdaten mittels Disproportionalitätsanalysen (DPA) auf Signale hin untersucht. Es erscheint allerdings sinnvoll, sich dabei auf echte Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen, wie oben beschrieben, zu beschränken. Wie gesagt rangierten vergleichbare Fälle von Nichtreaktionen sowohl beim Comirnaty als auch beim Vaxzevria unter ferner liefen.

Sowohl bei Berücksichtigung aller Fälle ($N = 34$) als auch bzw. erst Recht bei Berücksichtigung nur der Berichte zu mutmaßlichen Nebenwirkungen ($N = 20$) war die Inzidenz von schwerwiegenden Ereignissen nach Valneva im Bereich der Erwartungswerte von Comirnaty und Vaxzevria (Tabelle 4, das 95% Konfidenzintervall umschließt die 1 eindeutig). Dagegen lag die Inzidenz des schwerwiegenden, und im Übrigen für Impfstoffe wie dem Valneva typischen, Fall einer anaphylaktischen Reaktion signifikant (das untere 95% Konfidenzintervall liegt über der 1) über den Werten der beiden hierzulande bedeutenden COVID-19-Impfstoffe; die Inzidenz war beim Valneva also mindestens 5% höher als beim Comirnaty und mindestens 74% höher als beim Vaxzevria; ganz wesentlich auffälliger Häufungen bis zum 40fachen oder gar 70fachen sind noch nicht auszuschließen.

NB: Anaphylaktische Reaktionen sind immer lebensbedrohlich und nicht vorhersagbar.

Tabelle 4 Ergebnisse aus Disproportionalitätsanalysen

| Alle Fälle | | | | | |
|--|----------------|-------------------|------------|--------------------|-------------------|
| | Valneva | Comirnaty | PRR | Unt. 95% KI | Ob. 95% KI |
| Berichte | 34 | 1 039 574 | | | |
| Schwerwiegend | 4 | 258 065 | 0.47 | 0.19 | 1.19 |
| Nur Verdachtsfälle von Nebenwirkungen | | | | | |
| | Valneva | Vaxzevria | | | |
| Berichte | 34 | 336 586 | | | |
| Schwerwiegend | 4 | 69 420 | 0.57 | 0.23 | 1.43 |
| Nur Verdachtsfälle von Nebenwirkungen | | | | | |
| | Valneva | Comirnaty* | | | |
| Berichte (NW) | 20 | 1 039 574 | | | |
| Schwerwiegend | 4 | 258 065 | 0.81 | 0.34 | 1.93 |
| | Valneva | Vaxzevria* | | | |
| Berichte (NW) | 20 | 336 586 | | | |
| Schwerwiegend | 4 | 69 420 | 0.97 | 0.40 | 2.33 |
| Nur anaphalaktische Reaktionen | | | | | |
| | Valneva | Comirnaty* | | | |
| Berichte (NW) | 20 | 1 039 574 | | | |
| Schwerwiegend | 1 | 7 366 | 7.06 | 1.05 | 47.49 |
| | Valneva | Vaxzevria* | | | |
| Berichte (NW) | 20 | 336 586 | | | |
| Schwerwiegend | 1 | 1 435 | 11.73 | 1.74 | 78.97 |

Quelle: Siehe Text sowie Anhang.

PRR: Proportional rate ratio (dies entspricht einem Risk Ratio),

KI: Konfidenzintervall; dies sowie PRR aus eigener Berechnung

* Hier wurden alle Berichte von Nebenwirkungsmeldungen gezählt; dies erscheint bei den etablierten COVID-19-Impfstoffen gerechtfertigt, da oben genannte Fälle von „interchange of vaccine product“ und „off-label use“ dort nicht oder praktisch nicht vorkamen.

Übrigens kommt man bei der Berechnung der Inzidenz pro verabreichten Dosen auf ähnliche Größenordnungen. Demnach läge die Inzidenz von schwerwiegenden Verdachtsfällen beim Valneva bei 0,037%, beim Comirnaty bei 0,039% und beim Vaxzevria bei 0.104%. Bei diesen Prozentangaben ist allerdings zu berücksichtigen, dass mit sehr erheblichem Minderberichten (*underreporting*) gerechnet werden muss, die zudem zwischen verschiedenen Ländern enorm schwankt. Deshalb sprechen sich die internationalen Pharmakovigilanzrichtlinien (CIOMS, EU GVP-Module) primär für Disproportionalitätsanalysen aus.

FAZIT: Selbst die spärlichen Expositions- und Meldezahlen zum Valneva geben keinerlei Anlass zur Entwarnung. Insgesamt scheint das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkung ähnlich dem der in Deutschland meist-verwendeten COVID-19-Impfstoffe, also dem Comirnaty und dem Vaxzevria. Die Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen erscheint nach Valneva sogar höher zu sein.

7. Sonstige Überlegungen

Wie oben schon mehrfach betont, neigt die Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr stark in Richtung Risiken, da auf Seiten des Nutzens bestenfalls nichts liegt; möglicherweise ist der Nutzen sogar negativ zu bewerten.

7.1 Nachhaltigkeit der Wirkung

Es bleibt im Prinzip nur ein potentieller Vorteil für die Impfung, eben die, beim Valneva noch nicht einmal belegte, Reduzierung von symptomatischen Fällen mit positivem SARS-CoV-2-Test.

Bei früheren Impfungen ging man ja von einem Langzeitschutz aus. In Wirklichkeit konnte dies aber allenfalls für einmalige Erkrankungen („Kinderkrankheiten“) wie Masern und Polio zutreffen, nie aber für banale Atemwegserkrankungen, die vor allem Erwachsene heimsuchen.

Immerhin könnte man ja so argumentieren: Die Impfreaktionen gibt es ja nur am Anfang, der Schutzeffekt wirkt sich aber über Monate und eventuell Jahre aus.

Man muss hier direkt einwenden, dass ein nachhaltiger Effekt nicht einmal im Ansatz gezeigt wurde. Auch nicht für die etablierten COVID-19-Impfstoffe, die, im Falle der modRNA-Hersteller, sogar entsprechende Studien bewusst und mit dem Segen der FDA, und mindestens nachträglich der EMA, sabotierten.

Für Valneva liegt immerhin ein „208-Tage-Bericht“ vor; dies war eine Verlängerung der Nachbeobachtung der oben diskutierten Studie. Tatsächlich lag die mittlere Nachbeobachtungsdauer bei etwas unter 200 Tagen, die längsten Nachbeobachtungen waren immerhin 288 Tage.

Lediglich bei den Jüngeren Teilnehmer verbesserte sich die Inzidenz pro 30 Tage minimal vom Beginn der Studie zur Nachbeobachtung (Tabelle 5). In der Gruppe Valneva >30 sowie Vaxzevria erhöhte sich sogar die Inzidenz pro 30 Tage. Betrachtet man alleine die späten Fälle in den beiden randomisierten Gruppen, verdoppelte sich sogar die Inzidenz.

Tabelle 5 Inzidenz von symptomatischem COVID-19 in der Valneva-Studie

| | | Valneva <30 | Valneva >30 | Vaxz >30 |
|------------------|------------------------------|-------------|-------------|----------|
| Erster Bericht | Dauer der Beobachtung | 74.9 | 76.2 | 77.1 |
| | Inzidenz von C19 pro 30 Tage | 1.96% | 1.25% | 1.02% |
| 208-Tage-Bericht | Dauer der Beobachtung | 189 | 193 | 195 |
| | Inzidenz von C19 pro 30 Tage | 1.83% | 2.14% | 1.82% |
| Nur späte Fälle | Dauer der Beobachtung | 114 | 117 | 118 |
| | Inzidenz von C19 pro 30 Tage | 1.74% | 2.72% | 2.35% |

Quelle: Siehe Datentabelle im Anhang.

Von nachhaltiger Wirkung kann weder beim Valneva noch beim Vaxzevria die Rede sein.

Nun könnte man exkulperend einwenden, dass man mit der Nachbeobachtung in eine andere Jahreszeit, nämlich dem Winter gerutscht sei. Tatsächlich war Cut-Off des ersten Teils am 11. August 2021, der Nachbeobachtung am 20. Juni 2022. Dies zeigt, wie wichtig eine Placebo-Kontrolle wäre. Außerdem muss man betonen, dass nicht der Impfling in der Beweispflicht der fehlenden Nachhaltigkeit steht, sondern der Hersteller für eine bestehende Nachhaltigkeit. So gesehen sollte man von fehlender Nachhaltigkeit ausgehen.

Verräterisch in diesem Zusammenhang ist zudem, dass alle Hersteller und Befürworter der COVID-19-Impfungen längst nicht nur einen Booster propagierten, sondern mehrere, dann Booster mit „angepasstem Impfstoff“ und mittlerweile sogar mit weiteren „angepassten“ modRNA-Produkten. Von einer nachhaltigen Wirksamkeit kann also keine Rede sein. Es sollte hier zudem erwähnt werden, dass zu den neulich „angepassten“ Versionen überhaupt keine klinischen Daten mehr vorgelegt wurden. Nicht nur deren Nutzen, sogar deren Wirksamkeit in Bezug auf symptomatische COVID-19 Fälle steht also in den Sternen.

Von daher erscheinen die obigen Betrachtungen absolut realistisch, wenn nicht gar beschönigend für Valneva, um dessen gesamtes Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erfassen.

FAZIT: Für den bestenfalls nicht vorhandenen Nutzen, selbst auf kurze Sicht und erst recht auf längere Sicht, kauft man sich mit rund 70% Wahrscheinlichkeit systemische

Nebenwirkungen, mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit nachhaltige lokale Nebenwirkungen und schließlich mit 100% Wahrscheinlichkeit zwei Piekts ein.

In der Fachinformation zum Valneva heißt es:

“Die Auffrischdosis sollte mindestens 8 Monate nach Abschluss der primären Impfserie verabreicht werden.”

Mindestens! Also nicht frühestens! Mithin glauben die Hersteller selbst nicht an einen nachhaltigen Schutz.

7.2 Schwere Verläufe

Dies ist ein Begriff aus dem allgemeinen Sprachgebrauch rund um COVID-19. In Wirklichkeit geht es dabei um symptomatische COVID-19-Fälle, also definiert durch einen positiven PCR-Test, bei denen weitere Kriterien vorlagen, um den Fall als schwerwiegend (z.T. als „severe/critical“ bezeichnet) einzustufen; in der Regel war dies eine Hospitalisierung für mindestens eine Nacht. Hier ist vor allem der Filter „positiver PCR-Test“ zu beachten der solche Analysen artifiziell, d.h. von fragwürdiger klinischer Relevanz werden lässt. Die Definitionen von „severe(/critical) COVID-19“ entsprechen weitgehend Fällen von *serious adverse event* (SAE) mit einem positivem Testergebnis.

Zunächst ist festzuhalten, dass in der **Valneva-Studie -301** (m5351-vla2001-301-p-csr-body-v-10) zwar tatsächlich „severe/critical COVID-19“ prospektiv definiert, aber nicht ausgewertet wurde; offenbar weil kein solcher Fall vorkam. Dabei ist zu bedenken, dass schwere COVID-19-Fälle *per se* sehr selten sind, d.h. im Inzidenzbereich von rund 0.1%. Zunächst hieß es, dass überhaupt nur mild bis mäßig schwere Fälle in dieser Studie aufgetreten seien (ditto, ep. 107). Allerdings wurde im 208-Tage-Bericht (m5351-vla2001-301-p-csr-body-208-day, ep.155) dann doch ein Fall von schwerem COVID-19 erwähnt, der 14 Tage nach der zweiten Impfung mit Valneva auftrat. Ausgerechnet dann, und dann noch in der Valneva-Gruppe <30 Jahre (1 040 Teilnehmer).

Die **aktiv-kontrollierte Studie zum Vaxzevria** halte ich für derartige Analysen für nicht sinnvoll bewertbar, da der Meningokokkenimpfstoff der Vergleichsgruppe mehr SAE verursacht haben könnte.

In der **Placebo-kontrollierten Studie zum Vaxzevria** (m5351-d8110c00001-p-csr-body, ep. 135) gab es 5 schwere Verläufe unter 20 589 (0,024%) Vaxzevria-exponierten und 16 von 10 300 (0,155%) Placebo-exponierten Teilnehmern. Dies war zwar ein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings zeigt die ARR von 0,13% an, dass der Unterschied von zweifelhafter klinischer Relevanz war.

Nun sollte man gerade hier nicht jenes *one point thinking* der Hersteller übernehmen; statt dessen sollte man unbedingt auch auf die Inzidenz aller SAE schauen. Dies ist statthaft, weil man bei SAE (wegen der GCP-Regeln) wie auch bei den Wirksamkeitsvariablen von einer 100% Erfassung aller Fälle ausgehen kann. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Prüfplanregeln hierbei ausnahmsweise, aber völlig zu Recht, eine Doppelerfassung solcher Fälle sogar forderten.

So gab es in der Placebo-kontrollierten Studie zum Vaxzevria (m5351-d8110c00001-p-csr-body, ep. 167) 101 Teilnehmer mit SAE unter 21 587 (0,468%) Vaxzevria-exponierten und 53 von 10 792 (0,491%) Placebo-exponierten Fälle; dies ist natürlich kein Unterschied; dies betrifft die ersten 28 Tage nach irgendeiner Dosis. An anderer Stelle (ep. 195) in diesem Bericht finden sich für beide Gruppen höhere Zahlen, nämlich 140 für Vaxzevria (0,649%) und 78 für Placebo (0,723%); also ARR = 0.074%. Alle Inzidenzangaben führen zur Bewertung: Kein Unterschied (p = 0,47).

Die Einzelaufzählung der SAE (ep. 196) bestätigt, dass jene „schweren Verläufe“ in den Summen enthalten sind, und dass mithin die Inzidenz der SAE die sinnvollere, d.h. relevanter Variable ist.

Es sei zudem darauf verwiesen, dass obige Zahlen zu den Population sehr weit auseinander gehen; so ist der Nenner bei „schweren Verläufe“ um 998 (Vaxzevria) bzw. 492 Teilnehmer (Placebo) geringer als bei der SAE-Auswertung. Dies lässt befürchten, dass in der Auswertung zu „schweren Verläufen“ einige Fälle nicht gezählt wurden. Vielleicht gerade in der Vaxzevria-Gruppe? Auch dies spricht für die primäre Betrachtung der SAE.

FAZIT: Der Effekt von Valneva auf schwere Verläufe wurde nicht nachgewiesen. Alle Daten zeigen in die Richtung, dass kein klinisch-relevanter Effekt vorliegt.

Beim Vaxzevria selbst verbleiben in dieser Hinsicht Fragezeichen. Unterm Strich kann jedenfalls auch hier nicht von einem klinisch-relevanten Effekt gesprochen werden.

7.3 Fremdschutz

Fremdschutz wurde für Valneva nie untersucht. Fremdschutz wäre aber das entscheidende Argument für eine Impfpflicht.

Da ja mutmaßlich kein Effekt in Sachen Vermeidung symptomatischer COVID-19-Fälle besteht, wäre die Annahme von Fremdschutz geradezu verwegen.

Schließlich sollte man sich auch nicht wundern, dass auch andere Hersteller von COVID_19-Impfstoffen nie Anstalten machten, einen Fremdschutz nachzuweisen. Sie wären mit Sicherheit dabei gescheitert – und das ahnten diese auch.

7.4 Allgemein erwartbare Impfschäden

Mittlerweile sind die Hinweise erdrückend, dass Impfungen, gerade auch bei Erwachsenen mit schweren und nachhaltigen immunologischen Erkrankungen im Zusammenhang stehen, namentlich hervorgehoben seien hier nur Diabetes mellitus Typ 1, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Guillain-Barré Syndrom, Polyneuropathien. Im Einzelnen auf darauf einzugehen würde den Rahmen dieses Kurzgutachtens allerdings sprengen.

Gerade im Zusammenhang mit Soldaten sei aber darauf hingewiesen, dass das sogenannte Golf-Kriegs-Syndrom von 1991 offenbar durch Impfungen verursacht wurde. Der britische [Statistiker Prof. Norman Fenton](#) schätzte neulich die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang auf etwa 2 Millionen zu 1.

Eine Kernüberlegung dabei ist: Man injiziert ein Antigen direkt in den Muskel, wo aber der echte Krankheitserreger fast niemals hingelangen würde, und niemals in solchem Ausmaß. Von daher haben die allermeisten parenteral verabreichten Impfungen etwas sehr artifizielles wie auch hochproblematisches an sich. Da die Kernideen zu Impfungen aber aus dem 18., 19. und dem frühen 20. Jahrhundert stammen, zu Zeiten, in denen Statistik und Überlegungen zu den verschiedensten Formen von *bias* und dessen Vermeidung bzw. Kontrolle nicht vorhanden bis unterentwickelt waren, ist erklärlich, dass derartige prinzipielle Risiken meistens unbeachtet oder wenigstens unzureichend beachtet blieben.

Oben erwähnte Risiken scheinen zwar selten, d.h. im Rahmen von, ganz grob, etwa 1 zu 10 000 aufzutreten, sind dafür umso bedeutender. Wegen der relativen Seltenheit können solche Ereignisse in klinischen Studien kaum je statistisch detektiert werden. Auch hier muss erneut die Art der Befragung berücksichtigt werden: Allgemein gilt:

| | | | | |
|-------------------------|---|-------------|---|------------------------|
| Inzidenz Spontanmeldung | < | Inzidenz AE | < | Inzidenz direkte Frage |
| niedrig | | mittel | | hoch |

Dabei dürfte die Inzidenz bei einer direkten Frage, abzüglich der Placebo-Inzidenz, am ehesten der wahren Inzidenz nahe kommen. Aufgrund dieser Zusammenhänge können selbst in den, mit Ausnahme vom Valneva, riesigen Studien zu den COVID-19 Impfstoffen Nebenwirkungen leicht übersehen werden. Erst recht gilt dies für späte Nebenwirkungen wie Krebs oder Demenz.

Beim Valneva kommt hinzu, dass praktisch noch keine Pharmakovigilanzdaten vorliegen. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die Risiken von Valneva sich mindestens im Rahmen der üblichen Grippe-Impfungen bewegen, möglicherweise aber auch größer sind.

Allein die Risiken einer Grippe-Impfung benötigen unbedingt einer individuellen Aufklärung und Einwilligung.

7.5 Diskussion der Risiken des Valnevas

Die wahren Risiken von Valneva sind derzeit kaum zu beurteilen, weil

1. Die einzige randomisierte Studie mit 2000 gegen 1000 Teilnehmern viel zu klein war.
2. Es keine Placebo-Kontrolle gab.
3. Die Beobachtungszeit zu kurz war.
4. Erst wenige Pharmakovigilanzdaten (Kapitel 6) vorliegen.

Es spricht manches dafür, dass das Nebenwirkungsprofil von Valneva ungefähr dem des Vaxzevria und den etablierten Influenza-Impfstoffen entspricht.

Es ist möglich, dass Valneva im Vergleich zum Vaxzevria ein etwas günstigeres Nebenwirkungs- bzw. Risikoprofil aufweist, wegen der etwas niedrigeren Inzidenzen und etwas geringeren Schweregraden als beim Vaxzevria. Die Inzidenzen von Ereignissen, die typischerweise gehäuft nach COVID-19-Impfstoffen auftraten, allen voran Lymphadenopathie und Migräne, erscheinen auch nach Valneva gehäuft. Insgesamt scheint das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen ähnlich, das für anaphylaktische Reaktionen deutlich höher zu sein.

Wie oben (Kapitel 1.2) gesagt, ist denkbar, dass das Risikoprofil von Valneva dem der etablierten Influenza-Impfstoffe ähnelt. Im Unterschied zum Valneva scheint es aber derzeit so, sei die klinische Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe nachgewiesen worden zu sein; immerhin suggeriert dies ein [Cochrane-Review zu den Influenza-Impfstoffen](#). Auch hier ist die Achillesferse von Valneva wieder die höchst fragwürdige Wirksamkeit und der fehlende Nutzen.

Es kommen die oben erwähnten allgemeinen Risiken (z.B. Golfkriegssyndrom, immunologische Erkrankungen), Aluminium (möglicherweise Demenz) sowie das unzureichend getestete Dinukleosid hinzu.

FAIZT: Keinesfalls sollte man davon ausgehen, dass Valneva risikoarm sei.

7.6 Wie konnte die EMA Valneva überhaupt zulassen?

Alles in allem wirkt es so, als hätten Behörden und Politik dem Valneva die Zulassung aus Mitleid mit dem Hersteller erteilt; oder aber um damit aus dem Thema Impfwang einigermaßen gesichtswahrend herauszukommen. Also um einen zwar unwirksamen, aber nicht ganz so problematischen Impfstoff wie die eindeutigen Gentherapeutika (modRNA und Vektorbasierte DNA-Impfstoffe) anbieten zu können. Solche offensichtlich politischen Überlegungen haben aber mit rationeller Therapie und Prophylaxe nichts zu tun und sind daher rundweg abzulehnen.

Im Gegensatz zu allen anderen Erstanträgen auf Zulassung von COVID-19-Impfstoffen lag und liegt zum Valneva keine Placebo-kontrollierte Studie vor. Die primären Endpunkte waren ausschließlich Laborwerte, die vielleicht oder vielleicht auch nicht prädiktiv für klinische Endpunkte sind. Höchstwahrscheinlich sind die nicht prädiktiv. Normalerweise hätte der Hersteller die Prädiktivität belegen müssen, vor allem in einer Placebo-kontrollierten Studie. Hat man offensichtlich hier nicht verlangt.

Die eigentliche Frage der Wirksamkeit, also die Vermeidung von symptomatischem COVID-19 wurde keiner Hypothesentestung unterworfen. Selbst eine Unterlegenheitsfragestellung hätte

umfangreiche prospektive Maßnahmen, sowohl beim Hersteller als auch bei den Behörden erfordert. Nichts davon ist hier zu sehen. Tatsächlich deuten die Ergebnisse nicht auf eine Äquivalenz hin.

Auch in Sachen Teilnehmerzahl waren die vorgelegten Daten außergewöhnlich, d.h. mit außergewöhnlich geringen Zahlen an exponierten Teilnehmern. Z.B. wurden von Pfizer-Biontech: rund 22 000 Teilnehmer je auf Aktiv und Placebo randomisiert, beim Valneva nur rund 2 000 und 1 000 Teilnehmer.

Ganz offensichtlich wurde beim Valneva auf Seiten der EMA nach Gefühl und Wellenschlag geurteilt; das kann nicht anders als mit politischen, also sachfremden Vorgaben erklärt werden.

Nun bin ich der letzte, der denkt, dass bei den anderen COVID-19-Zulassungen alles nach Recht und Ordnung ablief. Soll das jetzt aber das neue Normal sein?

FAZIT: Die Zulassung von Valneva kann nur mit politischen Vorgaben, also sachfremden Erwägungen vonstatten gegangen sein. Die Zulassung hätte nie erteilt werden dürfen.

Anhänge

Abb. 1: Inzidenz von symptomatischem COVID-19 nach erster Dosis (in hoher Auflösung=

Abb. 2: Zeit-adjustierte Inzidenz von symptomatischem COVID-19 nach erster Dosis (in hoher Auflösung)

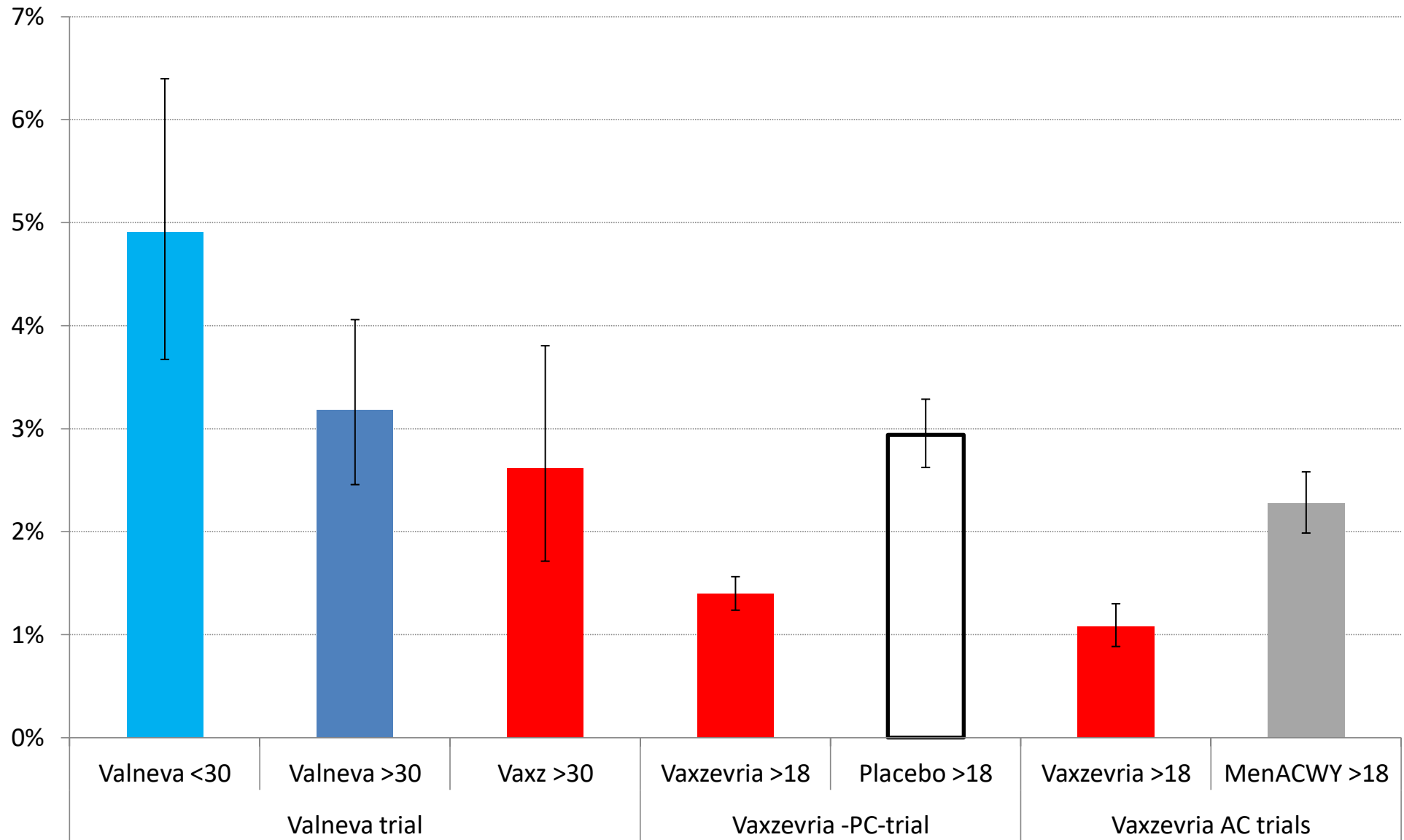
Datentabelle 1: C19 after first dose, ITT set

Datentabelle 2: C19 after first dose, ITT set, long-term data

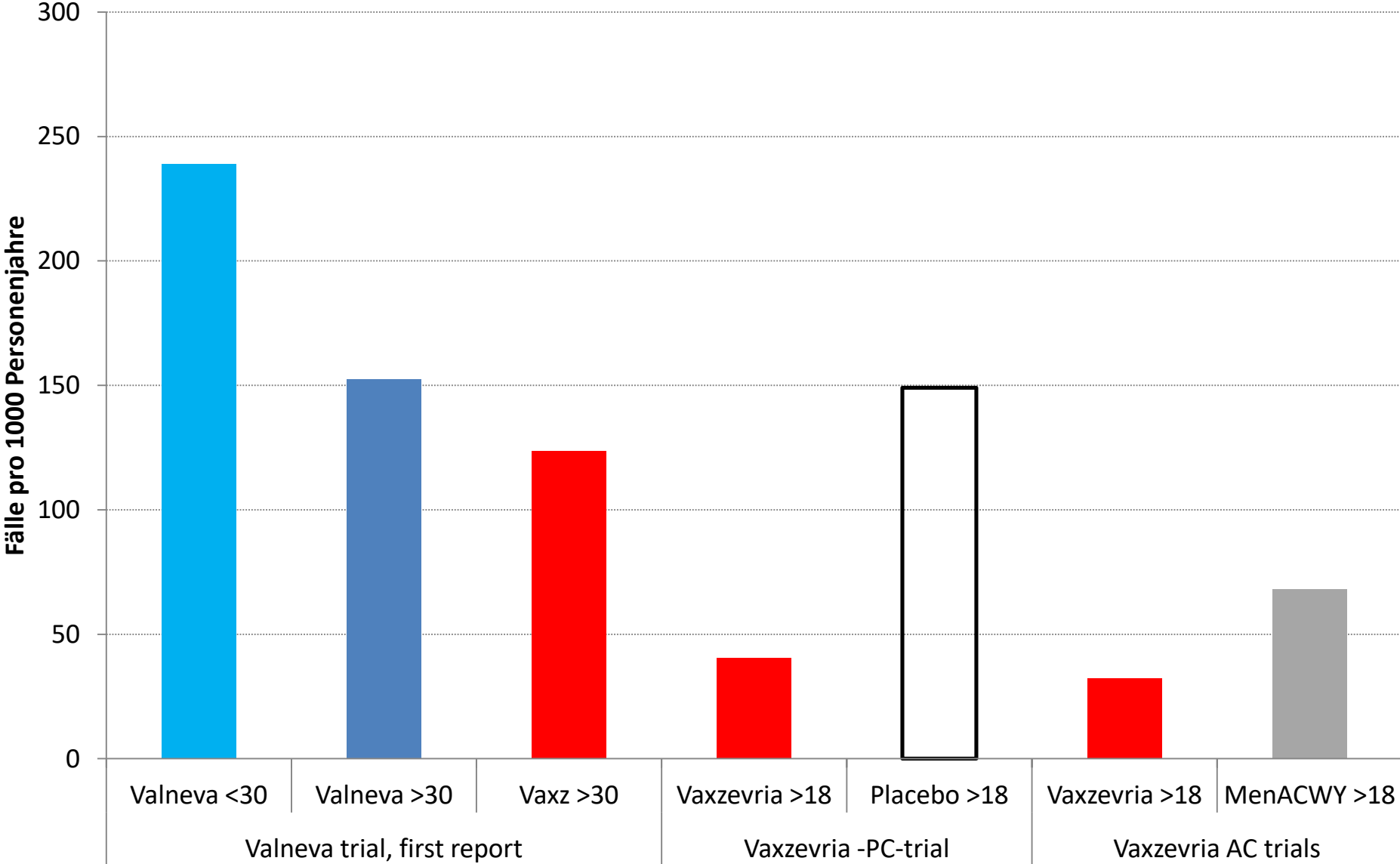
PV Valneva Part 1 (Hauptkategorien)

PV Valneva Part 2 (Nebenwirkungen)

Inzidenz von C19 nach erster Dosis, alle Exponierten



Zeit-adjustierte Inzidenz von C19 nach erster Dosis, alle Exponierten



Data table to C19 after first dose, ITT set

| Study | VLA2001-301 | | | D8110C00001 | | 4 active-contr. Trials, pooled | |
|--|--|-----------------------|--------------------|---|-------------|--|--------|
| Random. from | 28.04.2021 | | | 28.08.2020 | | not reported | |
| Random. from | not reported | | | 25.01.2021 | | not reported | |
| Cut-off | 11.08.2021 | | | 05.03.2021 | | 04.11.2020 | |
| Countries | UK | | | USA, Chile, Peru | | UK,, Brazil, South Africa | |
| | Valneva trial, first report | | | Vaxzevria -PC-trial | | Vaxzevria AC trials | |
| | Valneva <30 | Valneva >30 | Vaxz >30 | Vaxzevria >18 | Placebo >18 | Vaxzevria >18 MenACWY >18 | |
| At risk | 1040 | 1977 | 995 | 20589 | 10300 | 10014 | 10000 |
| 1000p-y | 0.213 | 0.413 | 0.210 | 4.42 | 2.21 | 3.339 | 3.340 |
| dur of obs [y] | 0.205 | 0.209 | 0.211 | 0.215 | 0.215 | 0.333 | 0.334 |
| dur of obs [d] | 74.9 | 76.2 | 77.1 | 78.4 | 78.3 | 121.7 | 121.9 |
| Cases | 51 | 63 | 26 | 287 | 303 | 108 | 227 |
| Cases /1000xy | 239.0 | 152.6 | 123.7 | 40.47 | 148.99 | 32.3 | 68.0 |
| Incidence | 4.904% | 3.187% | 2.613% | 1.394% | 2.942% | 1.078% | 2.270% |
| Incidence / 30 d | 1.96% | 1.25% | 1.02% | 0.53% | 1.13% | 0.27% | 0.56% |
| VE | calculation not reasonable | | | 54.47 (46.48-61.26) | | 52.69 (40.52-62.37) | |
| ARR | calculation not reasonable | | | 1.548% | | 1.192% | |
| Clopper-Pearson 95% confidence intervals | | | | | | | |
| No cosae | 989 | 1914 | 969 | 20302 | 9997 | 9906 | 9773 |
| lo95%CI | 3.67% | 2.46% | 1.71% | 1.24% | 2.62% | 0.89% | 1.99% |
| up95%CI | 6.40% | 4.06% | 3.81% | 1.56% | 3.29% | 1.30% | 2.58% |
| erbar lo | 1.23% | 0.73% | 0.90% | 0.16% | 0.32% | 0.19% | 0.28% |
| erbar up | 1.49% | 0.87% | 1.19% | 0.17% | 0.34% | 0.22% | 0.31% |
| Source | Initial submission m5351-vla2001-301-p-csr-body-v-10 Duration: Table 11.4, ep. 74 C19: Table 12.1.4, ep 108 | | | 4th submission m5351-d8110c00001-p-csr-body Table 28, p 135 | | Initial submission m5353-azd1222-clinical-package-2 Duration: Table 1.4.12.1 C19: Table 1.4.8.2, ep. 1477 | |
| Cases | | | | | | | |
| 1st to 2nd | 2 | 6 | 2 | Purple = input | | | |
| p. 2nd | 49 | 57 | 24 | | | | |

Data table to C19 after first dose, ITT set

| | Valneva trial, Day 208 report | | |
|------------------|-------------------------------|-------------|----------|
| | Valneva <30 | Valneva >30 | Vaxz >30 |
| At risk | 1040 | 1977 | 995 |
| 1000p-y | 0.539 | 1.045 | 0.532 |
| dur of obs [y] | 0.518 | 0.529 | 0.534 |
| dur of obs [d] | 189 | 193 | 195 |
| Cases | 120 | 272 | 118 |
| Cases /1000xy | 222.8 | 260.2 | 222.0 |
| Incidence | 11.538% | 13.758% | 11.859% |
| Incidence / 30 d | 1.83% | 2.14% | 1.82% |

| | | | |
|------------|-----|-----|-----|
| Cases | | | |
| 1st to 2nd | 2 | 7 | 2 |
| p. 2nd | 118 | 265 | 116 |

Source | Second submission
 m5351-vla2001-301-p-csr-body-208-day
 Duration: Table 11.5, ep. 77
 C19: Table 12.20, ep. 156

| | Valneva trial, Day 208 report, late cases only | | |
|------------------|--|-------------|----------|
| | Valneva <30 | Valneva >30 | Vaxz >30 |
| At risk | 1040 | 1977 | 995 |
| 1000p-y | 0.325 | 0.633 | 0.321 |
| dur of obs [y] | 0.313 | 0.320 | 0.323 |
| dur of obs [d] | 114.1 | 116.8 | 117.9 |
| Cases | 69 | 209 | 92 |
| Cases /1000xy | 212.2 | 330.4 | 286.2 |
| Incidence | 6.635% | 10.572% | 9.246% |
| Incidence / 30 d | 1.74% | 2.72% | 2.35% |

Purple = input

ICSRs pertinent to Valneva Part 1

| Report Type | EV Gateway Receipt Date | Primary Source Qualification | Primary Source Country for ReLiterature Reference | Patient Age Group | Patient Age Group (Parent Child) | Patient Sex |
|-------------------|-------------------------|------------------------------|--|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| EU-EC-10015999989 | Spontaneous | 2023-09-30 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10015962229 | Spontaneous | 2023-09-25 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Male |
| EU-EC-10015386121 | Spontaneous | 2023-06-16 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Male |
| EU-EC-10015367783 | Spontaneous | 2023-06-14 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Male |
| EU-EC-10015264438 | Spontaneous | 2023-05-27 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10015120337 | Spontaneous | 2023-05-04 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Male |
| EU-EC-10014908906 | Spontaneous | 2023-03-30 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Female |
| EU-EC-10014407259 | Spontaneous | 2023-01-12 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Female |
| EU-EC-10014367972 | Spontaneous | 2023-01-05 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10014367980 | Spontaneous | 2023-01-05 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 12-17 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10014349165 | Spontaneous | 2023-01-02 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10014179682 | Spontaneous | 2022-12-06 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10014166642 | Spontaneous | 2022-12-05 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10014171307 | Spontaneous | 2022-12-05 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Female |
| EU-EC-10014161079 | Spontaneous | 2022-12-02 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Adult No Female |
| EU-EC-10014092652 | Spontaneous | 2022-11-24 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 65-85 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10014037360 | Spontaneous | 2022-11-17 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013924383 | Spontaneous | 2022-11-04 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 65-85 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013806943 | Spontaneous | 2022-10-21 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 65-85 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10013806979 | Spontaneous | 2022-10-21 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013807664 | Spontaneous | 2022-10-21 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 65-85 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013759111 | Spontaneous | 2022-10-17 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10013745221 | Spontaneous | 2022-10-14 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10013731463 | Spontaneous | 2022-10-13 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10013731474 | Spontaneous | 2022-10-13 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10013731520 | Spontaneous | 2022-10-13 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Adult No Female |
| EU-EC-10013732404 | Spontaneous | 2022-10-13 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013722409 | Spontaneous | 2022-10-12 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10013702717 | Spontaneous | 2022-10-10 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10013705045 | Spontaneous | 2022-10-10 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Male |
| EU-EC-10013596070 | Spontaneous | 2022-09-26 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Female |
| EU-EC-10013597930 | Spontaneous | 2022-09-26 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | Not Specified | Not Specified No Female |
| EU-EC-10013496855 | Spontaneous | 2022-09-13 00:00:00 | Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 18-64 Years | Not Specified No Not Specified |
| EU-EC-10013464027 | Spontaneous | 2022-09-09 00:00:00 | Non Healthcare Professional European Economic Area | Not available | 65-85 Years | Elderly No Male |

Serious
This was not a reaction

ICSRs pertinent to Valneva Part 2

Reaction List PT (Duration – Outcome - Seriousness Criteria)

| | |
|-------------------|--|
| EU-EC-1001599989 | Androgenetic alopecia (853d - Recovering/Resolved - Other Medically Important Condition) |
| EU-EC-10015962229 | Dyspnoea exertional (n/a - Not Recovered/Not Resolved - Other Medically Important Condition), Fatigue (n/a - Not Recovered/Not Resolved - Other Medically Important Condition), Pain (n/a - Not Recovered/Not Resolved -) |
| EU-EC-10015386121 | Arthralgia (n/a - Not Recovered/Not Resolved -), Pain in extremity (n/a - Not Recovered/Not Resolved -), Tension headache (n/a - Not Recovered/Not Resolved -) |
| EU-EC-10015367783 | Incomplete course of vaccination (n/a - Recovered/Resolved -), Influenza (n/a - Unknown -), Pyrexia (n/a - Unknown -), Rhinorrhoea (n/a - Unknown -) |
| EU-EC-10015264438 | Urticaria (n/a - Recovered/Resolved With Sequelae -) |
| EU-EC-10015120337 | Eye haematoma (n/a - Unknown - Disabling), Facial paralysis (n/a - Recovered/Resolved - Disabling) |
| EU-EC-10014908906 | Alopecia (443d - Recovered/Resolved With Sequelae -), Dyspnoea (443d - Recovered/Resolved With Sequelae -), Fatigue (443d - Recovered/Resolved With Sequelae -), Somnolence (443d - Recovered -) |
| EU-EC-10014407259 | Hyperhidrosis (n/a - Not Recovered/Not Resolved -) |
| EU-EC-10014367972 | Vaccination site reaction (n/a - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10014367980 | Vaccination site reaction (n/a - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10014349165 | Alopecia (n/a - Recovering/Resolving -) |
| EU-EC-10014179682 | Headache (3d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -), Taste disorder (n/a - Recovering/Resolving -) |
| EU-EC-10014166642 | Anaphylactic reaction (1d - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation, Other Medically Important Condition), Dyspnoea (1d - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10014171307 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10014161079 | Headache (2d - Recovered/Resolved -), Taste disorder (n/a - Recovering/Resolving -) |
| EU-EC-10014092652 | Limb immobilisation (n/a - Not Recovered/Not Resolved - Disabling), Paraesthesia (n/a - Not Recovered/Not Resolved - Disabling) |
| EU-EC-10014037360 | Interchange of vaccine products (n/a - Recovered/Resolved -), No adverse event (n/a - Recovered/Resolved -), Off label use (n/a - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013924383 | Off label use (1d - Recovered/Resolved -), Vaccination site warmth (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013806943 | Interchange of vaccine products (n/a - Recovered/Resolved -), Off label use (n/a - Recovered/Resolved -), Unevaluable event (n/a - Unknown -) |
| EU-EC-10013806979 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013807664 | Body temperature increased (n/a - Recovered/Resolved -), Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -), Wrong product administered (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013759111 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), No adverse event (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013745221 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), No adverse event (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013731463 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), No adverse event (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013731474 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), No adverse event (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013731520 | Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), No adverse event (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013732404 | Exposure to SARS-CoV-2 (n/a - Recovered/Resolved -), Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013722409 | Expired product administered (1d - Recovered/Resolved -), Interchange of vaccine products (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -), Vaccination site reaction (2d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013702717 | Off label use (n/a - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013705045 | Incomplete course of vaccination (n/a - Not Recovered/Not Resolved -), Product availability issue (n/a - Not Recovered/Not Resolved -) |
| EU-EC-10013596070 | No adverse event (n/a - Recovered/Resolved -), Off label use (n/a - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013597930 | Accidental exposure to product (1d - Recovered/Resolved -), Off label use (1d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013496855 | Off label use (1d - Recovered/Resolved -), Vaccination site pain (3d - Recovered/Resolved -) |
| EU-EC-10013464027 | Headache (n/a - Not Recovered/Not Resolved -), Influenza (n/a - Not Recovered/Not Resolved -), Weight increased (n/a - Not Recovered/Not Resolved -) |

Serious
This was not a reaction