



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Bernhard Zimniok MEP
European Parliament
ASP 06E240
60, rue Wiertz / Wiertzstraat 60
B-1047 Brussels
Belgium

30 January 2024
EMA/47617/2024
European Medicines Agency

Email: bernhard.zimniok@europarl.europa.eu

Sehr geehrte Damen und Herren Abgeordnete Bernhard Zimniok, Joachim Kuhs und Marcel de Graaff, wir danken Ihnen für Ihr Schreiben vom 5. Januar 2024, in dem Sie erneut ein Ende der Verwendung von mRNA-COVID-19-Impfstoffen in der Europäischen Union (EU) fordern.

Wie wir bereits in unserer früheren Korrespondenz erklärt hatten, bleibt die EMA bei ihrer Bewertung dieser Impfstoffe und betont weiterhin, wie wichtig es ist, dass die EU-Mitgliedstaaten über die notwendigen Instrumente zum Schutz der Öffentlichkeit verfügen.

Sie sprechen in Ihrem Schreiben mehrere Punkte an, auf die wir unter drei großen Überschriften eingehen.

Messenger-RNA in Comirnaty und Spikevax

Zunächst stellen Sie die Verwendung des Begriffs Boten-RNA oder messenger mRNA (mRNA) im Zusammenhang mit diesen Impfstoffen in Frage. Bitte beachten Sie, dass der Begriff "Boten-RNA" eine RNA bezeichnet, die einer DNA-Sequenz entspricht und in einer Zelle zur Herstellung eines Proteins verwendet wird. Die Beschreibung, die wir für diese Impfstoffe verwenden, ist daher gültig.

Sie haben auch Fragen zur Menge von Tozinameran, der mRNA von Comirnaty, in einer Dosis. Diese Information ist in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) enthalten; die Menge des Wirkstoffs pro Dosis hängt von der Darreichungsform ab.

Wie bei der mRNA im Allgemeinen entspricht die mRNA in COVID-19-Impfstoffen einer bestimmten DNA-Sequenz, in diesem Fall einer Plasmid-DNA. Ein Plasmid ist ein kleines, kreisförmiges DNA-Molekül, das nicht Teil der Chromosomen einer Zelle ist. Während des Herstellungsprozesses wird aus der Plasmid-DNA eine so genannte lineare DNA-Vorlage hergestellt, die dann transkribiert wird, um die

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



mRNA für die Impfstoffe herzustellen. Die Herstellungsverfahren für die beiden mRNA-Impfstoffe sind in den Erstbewertungsberichten beschrieben, die auf der Website der EMA abrufbar sind.

Kontrolle der DNA im Herstellungsprozess

Nach der Transkription der mRNA umfasst der Herstellungsprozess Schritte zum Abbau der nicht mehr benötigten Template-DNA (DNase-Verdauung). Der Herstellungsprozess wird sorgfältig kontrolliert, um sicherzustellen, dass die Template-DNA entfernt wird. Die gesamte DNA wird aufgespalten, und nur sehr kleine Fragmente dürfen als Rückstände zurückbleiben.

Der Herstellungsprozess von mRNA-Impfstoffen wird sorgfältig konzipiert und kontrolliert, um sicherzustellen, dass der Gehalt an Rest-DNA unter akzeptablen und sicheren Werten liegt. So ist der Hersteller von Comirnaty verpflichtet, jede Charge des Wirkstoffs auf DNA-Reste zu untersuchen. Ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor (OMCL) einer nationalen Behörde muss dann **diese Ergebnisse überprüfen**, bevor eine Charge von Comirnaty freigegeben werden kann. Diese unabhängige Kontrolle wird als "Official Control Authority Batch Release" (OCABR) bezeichnet, und die Ergebnisse der Tests werden von den OMCLs aufbewahrt.

Der Grenzwert für Rest-DNA in Wirkstoffchargen von Comirnaty liegt bei 330 Nanogramm DNA/mg RNA. Dies entspricht <10 Nanogramm DNA pro Erwachsenenendosis (30 Mikrogramm RNA) von Comirnaty. Die Daten, die wir bisher erhalten und geprüft haben, bestätigen, dass die DNA-Restmengen durchweg unter diesem Wert liegen. Auf unserer Website finden Sie weitere Informationen über die Kontrolle von DNA-Rückständen in Arzneimitteln.^{1,2}

Bei Comirnaty wird die RNA im Wirkstoff und im Endprodukt durch UV-Spektroskopie durch einen fluoreszenzbasierten Assay getestet. Rest-DNA wird mittels qPCR (quantitative Polymerase-Kettenreaktion) in der aktiven Substanz getestet. Dies ist ein Standardtest zur Quantifizierung des DNA-Gehalts, und **obwohl die detaillierten Informationen hierzu kommerziell vertraulich sind**, können wir bestätigen, dass der Test, wie alle Tests zur Produktfreigabe, in Übereinstimmung mit den EU- und internationalen regulatorischen Richtlinien validiert wurde, d. h. es wurden Daten vorgelegt, die belegen, dass der Test für den beabsichtigten Zweck geeignet ist und zuverlässig und konsistent Rest-DNA messen kann.

Die EMA hat Informationen über Rest-DNA in den Bewertungsberichten für mRNA-Impfstoffe veröffentlicht, die zum Zeitpunkt der ersten Zulassungen herausgegeben wurden. Aufgrund des jüngsten Interesses der Öffentlichkeit hat die EMA Anfang November 2023 Informationen über Rest-DNA auf ihrer Seite mit den wichtigsten Fakten hinzugefügt.

Sie zitieren eine Erklärung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) über die Methodik zur Prüfung von mRNA-Impfstoffen. Wir raten Ihnen, sich direkt an das PEI zu wenden, um weitere Informationen zu dieser Aussage zu erhalten. Bitte beachten Sie auch, dass die EMA die Gültigkeit der Ergebnisse von Tests nicht bestätigen kann, die an Chargen des Endproduktes durchgeführt wurden, deren Herkunft, Lagerungsbedingungen und Rückverfolgbarkeit unbekannt und nicht verifiziert sind. Wir möchten jedoch bei dieser Gelegenheit noch einmal betonen, dass **alle Wirkstoffchargen** von Comirnaty auf das Vorhandensein von Rest-DNA getestet werden und wir zuversichtlich sein können, dass die Rest-DNA-Werte im Impfstoff durchweg unter dem zugelassenen/sicheren Wert liegen.

Sicherheit von mRNA-Impfstoffen

In unserem vorangegangenen Korrespondenz haben wir auf die Arbeit der EMA und der nationalen Behörden bei der Bewertung der Sicherheitsdaten zu COVID-19-Impfstoffen hingewiesen. Wir möchten

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/position-statement-dna-and-host-cell-proteins-hcp-impurities-routine-testing-versus-validation-studies-partly-superseded_en.pdf

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf

an dieser Stelle darauf hinweisen, dass es nach der COVID-19-Impfung **keine bestätigten Anzeichen** für das Auftreten von Krebs, einschließlich dessen, was Sie als "Turbokrebs" bezeichnen, gegeben hat.

Die EU verfügt über ein solides Pharmakovigilanzsystem zur Analyse von Sicherheitsdaten, einschließlich Spontanmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen. Das System wertet ständig potenzielle Signale aus, und wenn sich Sicherheitsbedenken ergeben, untersuchen die EMA und die nationalen Behörden diese gründlich und ergreifen notwendige Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit. Bei den COVID-19-Impfstoffen konnte das Pharmakovigilanzsystem sehr seltene Nebenwirkungen feststellen, darunter Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (bei Impfstoffen mit adenoviralen Vektoren) sowie Myokarditis und Perikarditis (bei mRNA-Impfstoffen).

Die Maßnahmen, die Sie in Ihrem Schreiben vorschlagen, und die Annahmen, die ihnen zugrunde liegen (z. B. die Annahme, dass es eine "out of specification" Situation oder eine erhöhte Krebsrate im Zusammenhang mit der Impfung gibt), werden durch die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht gestützt. Wie bei allen Arzneimitteln werden die EMA und die nationalen Behörden jedoch die Sicherheit der Impfstoffe weiterhin überwachen.

Weitere Informationen darüber, wie wir die Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe überwachen, finden Sie auf einer speziellen Sicherheitsseite auf unserer Website.³ Sie können auch den Pharmakovigilanzbericht der EU für den Zeitraum 2019 bis 2022 lesen, der eine Fülle von Informationen darüber enthält, wie das EU-Regulierungssystem die Sicherheit von COVID-9-Impfstoffen bewertet hat.⁴

Wir hoffen, dass diese Antwort Ihre Fragen beantwortet.

Mit freundlichen Grüßen,

Emer Cooke
Executive Director

³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines#:~:text=COVID%2D19%20vaccines%20authorised%20for,safety%20of%20COVID%2D19%20vaccines.>

⁴ https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/report_on_pharmacovigilance_tasks_from_eu_member_states_and_ema_-_2019-2022_en.pdf