

01.04.2022

IFG-Antrag 34/22 Prof. Matysik „Chemiker haben Fragen“

1. Zugang zu Daten bezüglich des onkogenen Potentials der mRNA Impfstoffe

Eine aktuelle Publikation zeigt, dass die mRNA des Impfstoffs BNT162b2, also der aktuell zur Anwendung kommende, durch eine reverse Transkriptase in das Genom von menschlichen Leberzellen eingebaut werden kann.

www.mdpi.com/1467-3045/44/3/73/html (Link funktioniert nicht)

Das Risiko der Onkogenese durch Gentherapeutika basierend auf der Integration von Vektoren und/oder des therapeutischen Genwirkstoffes in das Genom der Target-Zellen ist bekannt und daher sollte es vor einer ersten Anwendung am Mensch Bestandteil der präklinischen Prüfung sein.

1. Wie schätzt das PEI die oben gefundenen Ergebnisse im Zusammenhang mit AMG §5 Absatz 1 und 2 ein?
2. Hat das PEI die EMA über die Erkenntnisse aus der o.g. Studie informiert?
3. Werden von der EMA gemäß den unten aufgeführten Richtlinien [1,2,3] weitere Sicherheitsstudien hinsichtlich des onkogenen Potenzials eingefordert?

Antwort: Bei Ihren Fragen 1-2 handelt sich nicht um einen Antrag nach dem Informationsfreiheitsgesetz (IFG), sondern um die Forderung nach einer wissenschaftlichen Stellungnahme.

Für die Frage 3 wenden Sie sich bitte an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA).

2. Zugang zu Informationen über Zulassungsstudien der Hilfsstoffe ALC-0159 und ALC-0350

Aufgrund des großflächigen Einsatzes der neuen experimentellen Impfstoffe bei weiten Teilen der gesunden Bevölkerung muss unseres Erachtens ein unumstößlicher Unbedenklichkeitsnachweis derartiger Arzneiformen vorliegen. Wir fragen daher:

1. Welche relevanten Großstudien zur Unbedenklichkeit von LNP-Dispersionen nach IM-Injektion bei gesunden Menschen existieren und wurden seitens der EMA dem positiven Votum zugrunde gelegt?
2. Welche Unbedenklichkeitsnachweise liegen vor?
3. Welche Reinheitsstandards müssen für den Einsatz der beiden oben genannten Lipide beim Impfstoff Comirnaty von BioNTech nach gegenwärtigem Stand eingehalten werden?
4. Welche pharmakokinetischen Modellrechnungen bzw. Studien liegen Ihnen dazu vor, wie lange die neuen Hilfsstoffe sowie die mRNA in regionalen Lymphknoten verweilen und wie ist dies im Kontext mit Mehrfachgaben zu betrachten.



5. Auf welcher Datengrundlage hat die EMA den Hilfsstoff ALC-0315 im Rahmen der bedingten Zulassung des mRNA Impfstoffs von BioNTech und damit für eine Zubereitung zur IM Injektion zugelassen?
6. Teilen Sie uns bitte mit, welche Ergebnisse von klinischen Prüfungen bzw. anderweitige Studien Ihnen zur zeitabhängigen örtlichen Verteilung und, einer möglichen lokalen Anreicherung der LNP nach der Injektion vorliegen bzw. bekannt sind.
7. Wurde BioNTech von der EMA aufgefordert, eine mögliche Genotoxizität bzw. Karzinogenität von ALC-0315 zu prüfen, und ist es richtig, dass die Forderung einer solchen Prüfung angezeigt ist, da
 - a) Mehrfachgabe in einem Zeitraum von über 6 Monaten erfolgt
 - b) ALC-0315 LNPs Entzündungen hervorrufen können und
 - c) kationische Transfektionsagentien DNA-Strangbrüche verursachen können?

Antwort: Die von Ihnen angefragten Informationen/Unterlagen sind Inhalt/Teil des Zulassungsdossiers. Anspruchsverpflichtete Behörde nach dem Informationsfreiheitsgesetz (IFG) ist jeweils nur die aktenführende, d.h. diejenige Behörde, die die rechtliche Verfügungsbefugnis über die ihr im Rahmen ihrer Tätigkeit zugegangenen Informationen hat. Diese ist in zentralisierten Zulassungsverfahren die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) als nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die Durchführung des Zulassungsverfahrens zuständige Behörde.

Bitte stellen Sie Ihren Antrag nach Informationen/Unterlagen aus dem Zulassungsdossier nach dem Freedom of Information Act bei der EMA.

www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/access-documents

3. Zugang zu Daten der Qualitätssicherung

1. Wird jede in Verkehr gebrachte Charge des Impfstoffes gemäß § 32 AMG vom PEI geprüft und freigegeben?

Antwort: Ja, das Paul-Ehrlich-Institut prüft jede Charge von COVID-19-Impfstoffen, bevor sie in Deutschland in Verkehr gebracht werden.

2. Gibt es neben der Qualitätssicherung in der produzierenden Firma eine weitere unabhängige Kontrollbehörde, die die Qualität der einzelnen Chargen überprüft?

Antwort: Die Chargenprüfung in Europa wird durch das OMCL-Netzwerk (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) koordiniert und durchgeführt. Dieses ist beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln & Healthcare (European Directory for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) als eine Organisation des Europarats angesiedelt.

3. Liegt dem PEI der Sachverständigenbericht zu Qualität und die Quality Overall Summary aus Modul 2 des Zulassungsdossiers in der derzeit aktuellen Form gemäß VO 2001/83 Anhang 1 vor?

Antwort: Diese Unterlagen liegen dem Paul-Ehrlich-Institut vor.

4. Gibt es eine weitere unabhängige prüfende Institution?

Antwort: Siehe Frage 2

5. Liegt dem PEI die Freigabespezifikation für das Fertigprodukt vor?

Antwort: Die Freigabespezifikationen liegen dem Paul-Ehrlich-Institut vor. Sie sind Teil des Zulassungsdossiers.

6. Liegen dem PEI die Analysenzertifikate und die Herstellungs- und Prüfprotokolle für die einzelnen Herstellungsschritte vor?

Antwort: Diese liegen dem Paul-Ehrlich-Institut vor.

7. Werden die Prüfungen des PEI anhand sämtlicher im Zulassungsdossier beschriebenen Analyse- und Kontrollmethoden durchgeführt?

Antwort: Die Chargenprüfung orientiert sich an den Vorgaben im Zulassungsdossiers sowie der Guideline zur Chargenprüfung von COVID-19-Impfstoffen der EDQM: www.edqm.eu/en/ocabr-activities-related-covid-19-vaccines
Weitere Informationen zur Chargenprüfung finden Sie auch in unseren FAQs. www.pei.de/DE/service/faq/coronavirus/faq-coronavirus-node.html

8. Finden diese Kontrollen nur anhand der Sichtung der Prüfberichte statt oder werden für jede Charge auch vollständige Analysen zufälliger Stichproben durchgeführt?

Antwort: Ist das Paul-Ehrlich-Institut OMCL, führt es ausgesuchte Prüfungen experimentell durch und sichtet die Prüfberichte. Untersucht ein anderes europäisches OMCL die Charge, prüft das Paul-Ehrlich-Institut die Unterlagen dieses OMCLs.

9. Bitte stellen Sie uns den vollständigen aktuellen „Rapporteur's Rolling Review assessment report inkl. ASMF und der EMF (Excipient Master Files), soweit die Hilfsstoffe nicht in Ph.Eur. gelistet sind, zur Verfügung.

Antwort: Bitte wenden Sie sich dafür an die EMA.

10. Bitte stellen Sie uns geeignete optische Spektren zur verlässlichen Charakterisierung der Farbigkeit und Streustärke der Dispersion inkl. der Methoden zur Bestimmung von Identität und Menge von Verunreinigung zur Verfügung, damit wir die Ursache der unterschiedlichen Farbeindrücke beurteilen können.

Antwort: Siehe Frage 7: Guidelines EDQM

Wir bitten um Zugang zu den Vorgaben und bisherigen Ergebnissen der Qualitätssicherung des Comirnaty-Impfstoffs. Dies betrifft insbesondere, aber nicht ausschließlich, die Qualitätssicherung der Ausgangsstoffe (Wirkstoff und Hilfsstoffe) (u.a. Identität, Reinheit, Angaben zu Menge und Art der Verunreinigungen), des Herstellungsprozesses und des fertigen Arzneimittels. Einige uns besonders wichtige Aspekte sind dabei:

1. Alle Details zur Methode der mRNA-Konzentrationsbestimmung und -Verteilung in der finalen Arzneiform, die Toleranzbereiche für alle Qualitätsprüfungen (z.B.

Teilchengröße, Stoffkonzentrationen, Farbe, mRNA in-vitro-Expression und mRNA-Integrität).

2. Teilen Sie uns bitte mit, wie und anhand welcher Kontrollmethoden die Qualität der mRNA bewertet wird, d.h. wie die Identität der mRNA-Spezies, die Menge an verkürzter bzw. fehlerhafter mRNA im Vergleich zur vollständigen mRNA bestimmt wird.

Antwort: Diese Vorgaben ergeben sich aus dem Zulassungsdossier. Die Qualitätssicherung während des Produktionsprozesses erfolgt durch das Unternehmen. Informationen zur Endproduktkontrolle (Chargenprüfung): siehe oben.

3. Teilen Sie uns bitte mit, welche Informationen Ihnen bezüglich des Risikos einer Oncogenese durch die BNT162b2 mRNA in lymphoiden Progenitor Zellen vorliegen und wie Sie dieses Risiko bewerten.
4. Teilen Sie uns bitte mit, wie sichergestellt wird, dass außer dem Spike-Protein keine weiteren Proteine im Körper gebildet werden.
5. Was ist zu Nebenwirkung der Proteine bekannt, die die Zellen durch verkürzte bzw. fehlerhafte mRNA produzieren?

Antwort: Dies sind keine Anträge nach dem IFG, sondern Fragen nach einer wissenschaftlichen Stellungnahme.

4. Auflagen bedingte Zulassung

Einem Artikel der Berliner Zeitung vom 4.Feb.2022 ist zu entnehmen, dass BioNTech behauptet, alle Auflagen der bedingten Zulassung bereits erfüllt zu haben. Bitte bestätigen Sie die Richtigkeit dieser Behauptung von BioNTech und geben Sie uns Einsicht in die Prüfprotokolle und deren Bewertung. Bitte übersenden Sie uns den Beurteilungsbericht der EMA vom 16.12.2021 und die Kommissionsentscheidung vom 24.1.2022 zu der Gruppe von Änderungsanzeigen (11/0054/G), mit denen die besonderen Bedingungen zu SO 4 und SO 5 erfüllt worden sein sollen.

Welche der im Beurteilungsbericht der EMA zur Verlängerung der Zulassung als offen beschriebenen besonderen Bedingungen im Hinblick auf die Qualität des Arzneimittels sind zum heutigen Zeitpunkt noch ausstehend?

Antwort: Für diese Informationen müssen Sie sich bitte ebenfalls an die EMA wenden.

5. Zugang zu Nebenwirkungsdaten

Die Zahl der weltweit gelisteten, zum Teil schweren Nebenwirkungen unter anderem die Bildung von Thrombosen sowie das Auftreten von Myokarditis bis hin zum Tod, um nur wenige Beispiele zu benennen, ist besorgniserregend hoch, wobei jüngste Meldungen einer BKK zeigen, dass die Dunkelziffer sogar noch eine Größenordnung darüber liegen könnte.

1. Berichte über die Häufung von Nebenwirkungen bei bestimmten Chargen sind beunruhigend. Werden bei Nebenwirkungsmeldungen die Chargennummern mit aufgenommen und lassen sich anhand dieser Daten Häufungen bei bestimmten Chargen identifizieren?

Antwort: Bislang sind keine Häufungen von Verdachtsfällen auf eine Impfkomplication in Bezug auf bestimmte Chargen beobachtet worden
Siehe www.pei.de/sicherheitsbericht

2. Teilen Sie uns bitte Ihre Bestrebungen mit, die Ursachen der Nebenwirkungen zu untersuchen.

Antwort: Siehe www.pei.de/sicherheitsbericht

3. Gibt es weiterführende Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Inhaltsstoffe und deren biologischen Abbauprodukten bzw. sind diese geplant bzw. angefragt?

Antwort: Für diese Informationen müssen Sie sich bitte ebenfalls an die EMA wenden.

6. Aufklärung für Ärzte

1. Welche Informationen bzw. Schulungen gibt es für impfende Ärzte und Apotheker damit diese intakte von nicht intakten Impfstoffen unterscheiden können?
2. Beim Verdünnen der Proben muss die Suspension ohne Schütteln homogenisiert werden. Gibt es hier spezielle Schulungen des medizinischen Personals, damit eine gleichbleibende Qualität gewährleistet werden kann?
3. Werden zum Aufziehen bzw. Verdünnen der Proben geeichte Spritzen verwendet, sodass eine gleichbleibende Menge Wirkstoff pro Impfung erreicht wird?

Antwort: Auf unserer Website ist Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html verfügbar. Für Schulungen von impfenden Ärzten und Apothekern ist das Paul-Ehrlich-Institut nicht zuständig.

7. Meldesystem zu Nebenwirkungen

Patienten berichteten uns, dass Ärzte negative Impfeffekte nicht melden wollten. Ärzte berichten davon, dass sehr viele Patientendaten, die sie oft gar nicht haben, in die Meldung eingegeben werden müssen bzw. sollen. Ferner wird uns von einem Zeitaufwand von 10 bis 30 min pro Meldung berichtet, der unentgeltlich neben der Arbeitszeit verrichtet werden muss.

1. Was wurde von Ihnen getan, um sicherzustellen, dass möglichst alle Verdachtsfälle auf Impfschäden zu Ihnen durchdringen?

Antwort: Es handelt sich um Meldungen von Verdachtsfällen auf eine Impfkomplication. Für die Anerkennung von Impfschäden sind die Versorgungsämter der Länder zuständig.

Wir bieten unter anderem ein Online-Meldetool für Fachkreise, aber auch für Bürgerinnen und Bürger, eine App (SafeVac-App) zur Überwachung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe und informieren umfangreich auf unserer Website (FAQ, Meldungen, Bereich Arzneimittelsicherheit). Seit 2010 erscheint in Kooperation mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vierteljährlich das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit für Fachkreise. Zudem veröffentlicht das Paul-Ehrlich-Institut Sicherheitsinformationen und Rote-Hand-Briefe auf seiner Website.

2. Gibt es eine Verpflichtung von Ärzten, bei Krankheitsbildern, die einen Impfschaden als möglich erscheinen lassen, den Impfstatus zu erfragen.

Antwort: Dies ist kein Antrag nach dem IFG.

3. Wie ist der Prozess innerhalb des PEI, der definiert, wann gemeldeten Impfnebenwirkungen als möglicherweise kausal mit der Impfung zusammenhängend nachgegangen wird? Insbesondere: Welche Rolle spielt der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nebenwirkung und dem Zeitpunkt der Impfung bei der Bewertung der Ursächlichkeit?

Antwort: Für die Detektion von Risikosignalen werden alle Verdachtsfälle auf eine Impfkomplication statistisch ausgewertet, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang besteht. Im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit von 1/2014 ist ein Artikel zur „Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO“. Siehe www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.pdf.

4. Welche Maßnahmen werden vom PEI ergriffen, wenn statistisch relevante Häufungen bestimmter Impfschäden einschließlich Todesfälle beobachtet werden, und wie werden solche statistischen Untersuchungen durchgeführt?

Antwort: Zu dieser Fragestellung empfehlen wir Ihnen den Sicherheitsbericht und die entsprechenden FAQs.

5. Beabsichtigen Sie die Durchführung eines Dringlichkeitsverfahrens bzw. nach Art. 20 Abs. 4 der VO Nr. 726/2004/EG die Benachrichtigung der EU-Kommission über die Nichteinhaltung der besonderen Bedingungen zu den klinischen Studien zu beantragen?

Beabsichtigen Sie, bis zur Entscheidung im Rahmen des Dringlichkeitsverfahrens/Verfahrens nach Art. 20 Abs. 4 der VO 726/2004/EG das Ruhen der Zulassung und den Rückruf bereits ausgelieferter Arzneimittel anzuordnen?

Antwort: Frage 4 und 5 sind keine Anträge nach dem IFG.