

Antwort

der Landesregierung

auf die Kleine Anfrage Nr. 3332
der Abgeordneten Dr. Saskia Ludwig (CDU-Fraktion)
Drucksache 7/9157

Nachfrage zur Kleinen Anfrage Nr. 3294: Paul-Ehrlich-Institut - Prüfung von Verunreinigungen in COVID-19-mRNA-Impfstoffen

Namens der Landesregierung beantwortet die Ministerin für Soziales, Gesundheit, Integration und Verbraucherschutz die Kleine Anfrage wie folgt:

Vorbemerkung der Fragestellerin:

In der Antwort auf die Kleine Anfrage Nr. 3294: Paul-Ehrlich-Institut - Prüfung von Verunreinigungen in COVID-19-mRNA-Impfstoffen teilte die Landesregierung u.a. mit, dass die analytischen Methoden produktspezifisch in der Verantwortung der pharmazeutischen Unternehmer liegen. Weiter wurde ausgeführt, dass die Landesregierung die Angaben der pharmazeutischen Industrie nicht gegenprüft. Nach dem Rekordjahr 2022 hat die gesunkene Nachfrage nach Covid-Medikamenten und -Impfstoffen dazu geführt, dass der US-Pharmakonzern Pfizer 2023 einen Umsatz- und Gewinneinbruch erfuhr. Der Erlös sackte im Jahresvergleich um 42 % auf 58,5 Milliarden US-Dollar (54 Mrd. Euro) ab, wie der Hersteller in New York mitteilte. Unter dem Strich verdiente Pfizer trotzdem noch 2,1 Milliarden Dollar und damit 93 % weniger. Im Schlussquartal fiel sogar ein Milliardenverlust an.

Vorbemerkung der Landesregierung:

Alle in Brandenburg verwendeten Impfstoffe gegen COVID-19 wurden nach dem regulären Zulassungsverfahren für Arzneimittel behördlich nach dem zentralisierten Verfahren durch die Europäische Kommission nach positivem Votum der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassen.

Das zentralisierte Verfahren ist ein europäisches Zulassungsverfahren, das auf Basis von nur einem Zulassungsantrag die Zulassung in allen Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) ermöglicht. Rechtliche Grundlage für das zentralisierte Verfahren ist die Verordnung (EG) 726/2004.

Das zentralisierte Verfahren ist u.a. verpflichtend für Arzneimittel, die mittels biotechnologischer Methoden hergestellt werden.

Die Koordination zentralisierter Verfahren erfolgt durch die EMA. Die wissenschaftliche Bewertung erfolgt durch die Experten in den Mitgliedstaaten. Für die wissenschaftliche Bewertung der mit dem Zulassungsantrag einzureichenden Unterlagen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurde bei der EMA der **Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee**

Eingegangen: tt.mm.jjjj / Ausgegeben: tt.mm.jjjj

for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und im Falle von Neuartigen Therapien der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) eingerichtet. Jeder Mitgliedstaat stellt in den Gremien ein Mitglied und einen Vertreter. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist als Bundesoberbehörde für Deutschland aufgrund seiner ausgewiesenen Expertise für biologische Arzneimittel in beiden Gremien vertreten.

Für jeden Zulassungsantrag werden durch den CHMP zwei CHMP-Mitglieder aus den einzelnen Mitgliedstaaten als **Berichterstatter (Rapporteur)** bzw. **Mitberichterstatter (Co-Rapporteur)** nach einem Bewerbungsverfahren benannt, die federführend den wissenschaftlichen Bewertungsbericht (Gutachten) erstellen. Dieser Bericht wird durch die anderen CHMP-Mitglieder kommentiert. Die CHMP-Mitglieder greifen bei der Bewertung und Kommentierung auf die wissenschaftliche Expertise der Wissenschaftler in ihren nationalen Zulassungsbehörden zurück. Den Ausschussmitgliedern des PEI kommt insofern eine besondere Aufgabe auf europäischer Ebene im Rahmen der zentralen Zulassung von Impfstoffen zu.

Auf Grundlage der wissenschaftlichen Empfehlung des CHMP entscheidet die Europäische Kommission über die Zulassung des Arzneimittels für alle Staaten der Europäischen Union. Diese Entscheidung wird von den Staaten des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) anerkannt. **Ein zentralisiert zugelassenes Arzneimittel kann im gesamten EWR vermarktet werden. Die Entscheidung der Europäischen Kommission sowie der öffentliche Bewertungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR), den die EMA auf der Basis des wissenschaftlichen Gutachtens des CHMP erstellt, sind öffentlich zugänglich.**

Da bereits diverse parlamentarischen Anfragen der Bundestagsfraktionen zu Verunreinigungen von COVID-19-mRNA-Impfstoffen an die Bundesregierung gestellt wurden, auf die bereits in der Antwort zur kleinen Anfrage 3294 verwiesen wurde, wird auf diese Antworten Bezug genommen.

- 1) Ist es richtig, dass weder die Hersteller von Covid-Impfstoffen noch die deutschen Behörden prüfen/geprüft haben, ob der vorgegebene Grenzwert durch die WHO (10 Nanogramm pro Dosis) tatsächlich im Endprodukt eingehalten wird?

Zu Frage 1

Gemäß der Antwort der Bundesregierung in der BR-Ds. 20/9697 **wird jede Wirkstoffcharge eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs vom Hersteller verpflichtend auf DNA-Restmengen untersucht. Die Ergebnisse sind Teil des Chargenfreigabeprotokolls, das im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung überprüft wird. Der festgelegte Grenzwert für DNA-Restmengen beträgt 10 ng DNA/Dosis.**

Die Entscheidung, welche Prüfungen im Rahmen der behördlichen Chargenfreigabe von Impfstoffen regelhaft durchzuführen sind, basiert auf einem wissenschaftlichen Konsensverfahren der amtlichen Expertinnen und Experten, in dem die produktspezifischen kritischen Freigabekriterien identifiziert werden, die relevant für die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffprodukts sind. Die Entscheidung ist wissenschaftlich begründet, da sie auf Daten und Erkenntnissen basiert, die im Rahmen des Zulassungsprozesses erhoben wurden.

- 2) Bezieht sich der Begriff der Wirkstoffdosis von 30 Mikrogramm auf die reine modRNA vor Einkapselung (drug substance) oder auf das tatsächliche Endprodukt mitsamt Lipidnanopartikeln und Trägerflüssigkeit?
- 3) Ist bei den in Brandenburg verimpften Wirkstoffen die Relation von DNA zu RNA bis zur Injektion immer stabil geblieben?
- 4) In welcher Form wird geprüft, ob diese Relation immer identisch bleibt?
- 5) Ist es richtig, dass der modRNA-Gehalt, der als Bezugspunkt für die Messung der DNA gewählt wird, mittels Spektroskopie gemessen wird, welche nur unter bestimmten Bedingungen zwischen RNA und DNA differenziert?
- 6) Wie wird bei der Messung mittels Spektroskopie ausgeschlossen, dass es bei veränderten Bedingungen zu einem erhöhten, als RNA interpretierten Messwert kommt, wenn zusätzlich noch DNA vorhanden ist?
- 7) Wie wird bei den Messungen der Hersteller ausgeschlossen, dass ein möglicher erhöhter RNA-Wert als Bezugspunkt für die Messung der DNA-Menge dient, was zu einem niedrigeren berechneten DNA-Wert führen würde?
- 8) Warum wird der DNA-Gehalt von den Herstellern mittels quantitativer Echtzeit-PCR (qRT-PCR) gemessen, bei der nur die DNA-Moleküle die beide qPCR-Primer enthalten gemessen werden und nicht alle anderen kleineren DNA-Moleküle?
- 9) Warum wird nicht anstelle der qPCR eine hochempfindliche physikalische Messmethode (Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie) angewendet, welche in einem Patent der Hersteller empfohlen wurde?
- 10) Ist es richtig, dass die verwendete Methode der qPCR es den Herstellern nicht erlaubt, die Gesamtmenge an DNA-Verunreinigung zu messen?
- 11) Ist es richtig, dass die Methode der qPCR zwangsläufig zu einer Untererfassung bei den Messungen der Hersteller führt?
- 12) Gibt es Kontrollmessungen der Hersteller mit anderen Methoden, welche genauere Werte liefern können, als die Methode der qPCR?
- 13) Welche Erkenntnisse liegen der Landesregierung über die Methode Fluoreszenz-Spektroskopie mit dem Qubit 1x dsDNA-HS (High Sensitivity) von Thermo Fisher für die Bestimmung der DNA-Gesamtmenge vor?
- 14) Welche Erkenntnisse liegen der Landesregierung über die Kombination von verschiedenen Methoden vor, um alle DNA-Fragmente zu finden, unabhängig von ihrer Sequenz und ihrer Länge?
- 15) Weshalb werden nicht Vergleichsmessungen beider Substanzen (DNA und RNA) am Endprodukt mit den adäquaten State-of-the-art-Methoden für mRNA basierte Thera-

peutika von den Herstellern durchgeführt, um die jeweiligen Über- bzw. Unterschätzungen auszugleichen?

- 16) Warum wird das behördlich vorgeschriebene Limit für das DNA-RNA-Verhältnis nicht dort nachgewiesen, wo es für den Geimpften wirklich relevant ist, nämlich in der Substanz, die tatsächlich injiziert wird?
- 17) Gibt es definierte kritische Grenzwerte für CQAs?
- 18) Welche Probleme sind der Landesregierung bekannt, die zur Aufforderung der EMA geführt haben, für Comirnaty die Prozedur der DNA-Verdauung durch DNase I weiter zu verbessern?
- 19) Ist es richtig, dass auch im März 2022 das Problem bei der Prozedur der DNA-Verdauung durch DNase I vom Hersteller noch nicht behoben war?
- 20) Ist durch die gewählte Filtermethode der Hersteller (Ultrafiltration/Diafiltration, UFDF) sichergestellt, dass eine ausreichende Reinheit der Produkte geliefert wird?
- 21) Sind der Landesregierung Defizite im Reinigungsprozess der Covid-Impfstoffe bei den Herstellern bekannt?
- 22) Können kurze DNA-Fragmente zu Eiweiß-Bruchstücken in den Zellen eines Geimpften umgeschrieben werden, deren Auswirkungen in der Zelle noch unbekannt sind?
- 23) Können DNA-Stücke unter 100 Basenpaaren in der Zelle eines Geimpften wirken? Wenn ja, wie?
- 24) Können DNA-Fragmente unter 200 Basenpaaren Störungen im Zellstoffwechsel oder am Zellgenom bei einem Geimpften auslösen?
- 25) Welche Störwirkungen sind der Landesregierung für Mikroproteine und nicht-kodierende RNA-Moleküle in ähnlicher Größe (200 Basenpaare) bekannt?
- 26) Wie haben die Hersteller bei ihren Produkten, welche bis zu 45 % modRNA-Bruchstücke enthalten dürfen, die Auswirkungen für einen Geimpften charakterisiert?
- 27) Auf welche wissenschaftliche Quelle bezieht sich das PEI bei der Aussage, dass es nicht um DNA aus „tierischen Zellen“ handle, sondern „ausschließlich um Plasmid-DNA bakteriellen Ursprungs“, welche kein Risiko für eine „Tumorigenität“ hat?

Zu den Fragen 2 bis 27

Die Fragen 2 bis 27 werden wegen des direkten Zusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Die im Rahmen der **Qualitätskontrolle** von Arzneimitteln anzuwendenden analytischen Verfahren sowie die entsprechenden Grenzwerte sind in den jeweiligen Zulassungsunterlagen verbindlich festgelegt. Die zwingende Einhaltung der Verfahren sowie der Grenzwerte ist Voraussetzung für die Marktfreigabe und Anwendung einzelner Chargen. Die angewendeten Prüfverfahren und die Grenzwerte sind dabei stets nach dem aktuellen Stand von Wis-

senschaft und Technik in Überwachung durch die für zentral zugelassene Arzneimittel zuständige Behörde (EMA) festzulegen.

Der Landesregierung liegen keine Erkenntnisse über die konkreten Prüfmethoden, mögliche Alternativen sowie Vor- und Nachteile bestimmter Prüfverfahren bezogen auf Qualitätsparameter bei COVID-19-mRNA-Impfstoffen vor.

- 28) Wie bewertet die Landesregierung die Aussage des Herstellers Moderna in einem Patent zur Entfernung von DNA aus den mRNA-Impfstoffen, dass DNA-Rückstände ein krebserregendes Potenzial haben?
- 29) Können DNA-Reste neben „somatischen“ Zellen (durch die Lipidnanopartikel) auch in Keimzellen eingeschleust werden?
- 30) Wie bewertet die Landesregierung den Bericht von BioNTech/Pfizer an die EMA, in dem eine Anreicherung mit Lipidnanopartikeln im Eierstock und im Hoden nachgewiesen wurde?
- 31) Ist es richtig, dass modRNA-Produkte (Gentherapeutika) mittels einer „juristischen Fiktion“ aus der Kategorie der klassischen Impfstoffe herausgenommen wurden, so dass bei ihrer Zulassung die sonst nötigen Untersuchungen auf krebserregende und genotoxische Wirkungen entfallen sind?
- 32) Welche Forschungsarbeiten über die toxischen Wirkungen dieser modRNA-Produkte, auch und insbesondere hinsichtlich einer möglichen krebserregenden und genomverändernden Wirkung, sind der Landesregierung bekannt?
- 33) Ist es richtig, dass bei den modRNA-Produkten auch auf weitere für Gentherapeutika erforderliche präklinische Studien mit dem Fertigprodukt verzichtet wurde, wie etwa auf Studien zur Immunogenität und Immunotoxizität sowie auf Studien zur Integration von DNA-Resten ins Genom?
- 34) Ist es richtig, dass auf die im Qualitätsdossier eines Gentherapeutikums bei Plasmiden verlangten Untersuchungen zur Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels bei der Zulassung verzichtet wurde
(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>)?
- 35) Welche wissenschaftlichen Artikel sind der Landesregierung bekannt, die den bisher gültigen Grenzwert für neue gentherapeutische Produkte speziell mit Verwendung von Lipidnanopartikeln überprüfen und das faktisch gegebene Risiko von Krebserregung, Genotoxizität, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität sowie zur Integration in das menschliche Genom erforschen?
- 36) Wie bewertet die Landesregierung Forderungen aus der Wissenschaft, die Zulassung der Covid-19-modRNA-Impfstoffe aufzuheben und ihre Verwendung sofort zu stoppen?

Zu den Fragen 28 bis 36

Die Fragen 28 bis 36 werden wegen des direkten Zusammenhang gemeinsam beantwortet:

Die Bewertung der Zulassungsunterlagen der COVID-19-mRNA-Impfstoffe einschließlich der Bewertung der Sicherheit dieser Arzneimittel erfolgte und erfolgt durch die EMA.

Die von den Herstellern verwendeten analytischen Methoden zur Bestimmung von DNA-Restmengen in COVID-19-mRNA-Wirkstoffen sind in den Zulassungsdossiers der zugelassenen mRNA-Impfstoffe beschrieben, deren Validität entsprechend den regulatorischen Vorgaben (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) überprüft und anhand von Daten nachgewiesen wurde.

Entsprechend der Antwort der Bundesregierung in der BR-Ds. 20/9697 lagen alle bisher vorgelegten Ergebnisse für die DNA-Restmengen sowohl für die im Rahmen der Zulassung präsentierten Chargen als auch für alle nach der Zulassung freigegebenen und anhand der Herstellerdokumentation auf diese Parameter geprüften Chargen nach Auskunft des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) innerhalb des in der zentralisierten Zulassung festgelegten Grenzwertes von maximal 10 ng DNA/Dosis für die DNA-Restmenge.

Nach Einschätzung des PEI gibt es keine wissenschaftlichen Hinweise darauf, dass die in den Impfstoffen enthaltenen DNA-Fragmente unerwünschte Wirkungen hervorrufen können. Die Landesregierung schließt sich dieser Einschätzung an.

Evidenzbasierte Forderungen aus der Wissenschaft, die Zulassung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen aufzuheben und ihre Verwendung sofort zu stoppen, sind der Landesregierung nicht bekannt.