

MEP Kathleen Van Brempt,

Chair of COVI Special Committee

European Parliament

Rue Wiertz 60, 1147

Brussels, Belgium

20 April 2023

EMA/150586/2023

Betreff: Antworten im Anschluss an den COVI-Meinungsaustausch vom 27. März 2023

Sehr geehrte Frau van Brempt,

Sehr geehrte Mitglieder des COVI-Sonderausschusses,

vielen Dank für die Einladung zu einem Meinungsaustausch mit dem Sonderausschuss zur COVID-19-Pandemie (COVI) am 27. März 2023. Wie am Ende des Meinungsaustauschs versprochen, finden Sie nachstehend einige zusätzliche Informationen, die ich in Bezug auf einige der spezifischeren Fragen, die an mich gerichtet wurden, zur Verfügung stelle.

MdEP Robert ROOS bezog sich auf Aussagen im Bericht über die nichtklinische Bewertung von Comirnaty vom Januar 2021, der von der australischen Therapeutics Goods Administration (TGA) veröffentlicht wurde. Herr ROOS fragte auch **nach der Biodistribution der Lipid-Nanopartikel des mRNA-COVID-19-Impfstoffs nach der Verabreichung**; er fragte insbesondere, ob der EMA bekannt sei, dass sich der Impfstoff im ganzen Körper ausbreitet und nicht an der Injektionsstelle verbleibt, und ob es einen möglichen Zusammenhang mit den Nebenwirkungen der Impfstoffe geben könnte. In einem weiteren Schreiben bat er um eine Stellungnahme zu der in Cellii veröffentlichten Publikation von Röltgen et al, aus der hervorgeht, dass die mRNA sechzig Tage lang in den Lymphknoten nachgewiesen wird.

Erlauben Sie mir bitte, zunächst die Wirkungsweise von Boten-RNA-Impfstoffen zu eräutern: Der Impfstoff liefert mRNA, die Anweisungen für die Produktion des SARS-CoV-2-Spike-Proteins enthält, das eine Immunreaktion auslöst. Lipid-Nanopartikel sind kleine Fettpartikel, die in mRNA-Impfstoffen verwendet werden, um die mRNA in die menschlichen Zellen zu bringen. Sie tragen auch dazu bei, die Qualität des Impfstoffs während des Lagerungszeitraums zu gewährleisten, z. B. um die Stabilität zu erhalten und sicherzustellen, dass die Impfstoffkomponenten funktionieren.

Ich möchte betonen, dass die TGA und die EMA dieselben nicht-klinischen Daten im Dossier der Comirnaty erhalten haben. Die Bewertungen der EMA und der TGA stimmen überein, und der CHMP kam unabhängig zu denselben Schlussfolgerungen wie die TGAiii. Im veröffentlichten Comirnaty-Bewertungsbericht der EMA, der die wissenschaftliche Bewertung von Comirnaty zum Zeitpunkt der Erstzulassung zusammenfasst, wird eingeräumt, dass sich Lipid-Nanopartikel eher unspezifisch in mehreren Organen wie Leber, Milz, Herz, Niere, Lunge und Gehirn verteilen können, wobei die Leber das Organ zu sein scheint, in dem sich Lipid-Nanopartikel am stärksten verteilen. Die Ergebnisse der vom CHMP bewerteten Studien zur wiederholten Verabreichung und zur biologischen Verteilung (Pharmakokinetik), die an Ratten unter Verwendung von radioaktiv markierten Lipid-Nanopartikeln und mit Luziferase modifizierter mRNA durchgeführt wurden, ergaben keine toxikologischen Befunde in den Keimdrüsen, was darauf hindeutet, dass eine breitere biologische Verteilung kein Sicherheitsrisiko darstellt. Die wesentlich höhere Dosis des Impfstoffs, die bei Ratten verwendet wurde, als beim Menschen (500-fache Marge gegenüber der menschlichen Dosis auf der Grundlage des Gewichts) spricht ebenfalls für ein geringes Risiko der Verteilung in den Gonaden beim Menschen.

Bitte erlauben Sie mir klarzustellen, dass die Studien, auf die ich mich hier beziehe, dieselben sind, die Herr ROOS im Bewertungsbericht der TGA zitiert. Die vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die Menge der mRNA, die in den Körperorganen verteilt wird, sehr gering ist und innerhalb von 6 bis 9 Tagen nach der Injektion abgebaut wird, wie es bei allen mRNAs, die in physiologischen Mengen in den Zellen vorhanden sind, natürlich der Fall ist. Diese Tierstudien lassen darauf schließen, dass bei der Verabreichung von Impfstoffen an Menschen keine Sicherheitsprobleme aufgrund der zeitlichen Anhäufung von Lipid-Nanopartikeln und mRNA in Organen zu erwarten sind. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass bei der Sicherheitsüberwachung nach der Markteinführung bisher keine Sicherheitsprobleme gemeldet wurden, die mit der Verteilung des Impfstoffs im menschlichen Körper in Verbindung gebracht werden könnten, selbst nachdem Hunderte von Millionen Menschen weltweit diese Impfstoffe verwendet haben.

Was die kürzlich in Cell.com veröffentlichte Studie über geimpfte Personen betrifft, die darauf hindeutet, dass mRNA und daraus abgeleitete Spike-Proteine länger in den Lymphknoten verbleiben können, können wir bestätigen, dass diese Studie von unseren wissenschaftlichen Experten geprüft wurde und dass sie die allgemeine Nutzen-Risiko-Bewertung für die mRNA-Impfstoffe nicht verändert, da ein längeres Verbleiben der Antigene in den Lymphknoten natürlich zu erwarten ist. In der Studie wird auch darauf hingewiesen, dass das Impfantigen (Spike-Protein) bei geimpften Personen rasch aus dem Blutkreislauf entfernt wird (systemische Zirkulation).

Abschließend zum Thema Biodistribution möchte ich noch hinzufügen, dass die Unternehmen, die mRNA-Impfstoffe entwickeln und vermarkten, über die in den öffentlichen Bewertungsberichten der EMA diskutierten Studien hinaus weitere nicht-klinische Studien durchführen, um die Biodistribution und den Abbau der mRNA und des Spike-Proteins weiter zu charakterisieren und zu bewerten. Die Ergebnisse dieser Studien werden der EMA in den Jahren 2023 und 2024 zur Bewertung vorgelegt.

In einem Folgeschreiben vom 31. März 2023 bat mich Herr ROOS außerdem zu erklären, **wie die COVID-19-Impfstoffe als sicher und wirksam für Neugeborene, Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere Frauen und ihre Kinder angesehen werden können**, wenn die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit nicht untersucht wurden, da diese Gruppen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Wie ich während des COVI-Austauschs erläutert habe, ist es gängige Praxis bei allen innovativen Arzneimitteln (nicht nur bei COVID-19), schwangere Frauen von den ersten klinischen Studien auszuschließen, um sie in diesen frühen Entwicklungsstadien, in denen noch Erkenntnisse über die Auswirkungen des Arzneimittels gesammelt werden, keinen potenziellen Risiken auszusetzen. Reproduktionstoxizitätsstudien an Tieren sind nach EU-Recht für die Zulassung und die Einbeziehung schwangerer Frauen in künftige klinische Studien erforderlich. Diese Studien wurden zum Zeitpunkt der Zulassung vorgelegt und zeigten keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Trächtigkeit sowie auf die Entwicklung des Embryos und des Fötus oder der Nachkommen. Darüber hinaus zeigten die Daten von Frauen, die an den ersten klinischen Studien teilnahmen und während der klinischen Testphase schwanger wurden, ebenfalls keine schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Entwicklung nach der Geburt. Über die ersten klinischen Studien hinaus wurden große Mengen an Daten von schwangeren Frauen gesammelt, die im wirklichen Leben geimpft wurden. In Beobachtungsstudien wurden diese realen Daten gesammelt, die der EMA vorgelegt und von ihr ausgewertet wurden, so dass die Sicherheit des Impfstoffs in dieser Bevölkerungsgruppe gewährleistet werden konnte. Insbesondere eine Überprüfung mehrerer Studien, an denen rund 65 000 Schwangerschaften in verschiedenen Stadien beteiligt waren, durch die COVID-19-Taskforce der EMA (ETF) ergab keine Anzeichen für ein erhöhtes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen, Fehlgeburten, Frühgeburten oder unerwünschten Wirkungen bei den ungeborenen Kindern nach der COVID-19-Impfung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei schwangeren Frauen beobachtet wurden, entsprechen denen, die in der geimpften Bevölkerung insgesamt beobachtet wurden. Dazu gehören Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rötungen, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurde bestätigt, dass die COVID-19-Impfstoffe auch für schwangere Frauen sicher und wirksam sind.

Auf Ersuchen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA wurden daher im Februar 2022 Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Produktmerkmale und Abschnitt 2 der Packungsbeilage für Comirnaty und Spikevax aktualisiert, um der großen Menge an Beobachtungsdaten Rechnung zu tragen, die 2021 von schwangeren Frauen gesammelt wurden, die mit diesen Impfstoffen geimpft wurden.

Da eine Schwangerschaft mit einem höheren Risiko für schwere COVID-19-Erkrankungen, insbesondere im zweiten und dritten Trimester, in Verbindung gebracht wurde, sollten Trimester mit einem höheren Risiko für schwere COVID-19 assoziiert wird, wird Personen, die schwanger sind oder in naher Zukunft schwanger werden könnten schwanger sind oder in naher Zukunft schwanger werden könnten, wird weiterhin empfohlen, sich entsprechend den nationalen Empfehlungen impfen zu lassen.

Die zweite Frage von Herrn ROOS vom 31. März bezog sich auf die überhöhte Sterblichkeitsrate, die auch von MdEP ANDERSON in der Ausschusssitzung gestellt wurde, so dass ich in diesem Schreiben weiter unten auf beide Fragen zusammen eingehen werde.

MdEP Cristian TERHEŞ fragte, ob der EMA die **Existenz von SARS-CoV-2 vor Dezember 2019** bekannt war, und bat um **Klärung des Zeitpunkts bestimmter Studien**, die von Unternehmen für mRNA-Impfstoffe bereits 2016-2017 durchgeführt wurden. Die EMA hatte die Situation in China seit Dezember 2019 verfolgt, als ungewöhnliche Fälle von bilateraler Lungenentzündung unbekannter Ursache immer wieder gemeldet wurden. Zu diesem Zeitpunkt begann die EMA im Rahmen ihres Plans für Gesundheitsbedrohungenvi , der bereits vor der Grippepandemie von 2009 eingeführt wurde, Gespräche mit einschlägigen Experten aus ihrem wissenschaftlichen Netzwerk.

Wie ich während des COVI-Austauschs erläuterte, wurde die mRNA-Technologie als Impfstoffplattform lange vor dem Auftreten von SARS-CoV-2 entwickelt. Die Technologie wurde in den späten 1960er Jahren entdecktvii und dann seit Anfang der 1990er Jahre in größerem Umfang gegen Krebs, Allergien und andere Krankheitserreger wie Tollwut, HIV, Grippe und Cytomegalovirus (CMV) getestet. Mehrere große Pharmaunternehmen begannen in den 2000er Jahren, an der mRNA-Technologie zu arbeiten. Diese jahrzehntelange Erfahrung und die mit dieser Technologie verbundene Schnelligkeit ermöglichten es beispielsweise Moderna, einen Prototyp eines COVID-19-Impfstoffs herzustellen, und zwar Berichten zufolge innerhalb eines Monats, nachdem die Genomsequenz des Virus am 10. Januar 2020viii online verfügbar wurde. Berichten zufolge testete Moderna dann gemeinsam mit Wissenschaftlern der US National Institutes of Health die ersten Dosen ihres vielversprechendsten COVID-19-Impfstoff-kandidaten am 16. März 2020. Wie den COVI-Mitgliedern bekannt sein dürfte, sind außerdem SARS (schweres akutes Atemwegssyndrom) und MERS (Middle East respiratory syndrome), bei denen es sich um Coronaviren handelt, die zur gleichen Familie wie SARS-COV-2 gehören, in den frühen 2000er und 2010er Jahren schwere Ausbrüche verursacht, und in diesen Zeiträumen wurden bereits viele Impfstoffkandidaten für diese Viren entwickelt und getestet, auch wenn sie nicht in die späte klinische Entwicklung gelangten. Es gab also bereits vor dem Auftreten von SARS-CoV-2 ein umfangreiches Wissen über andere Coronaviren, und in den frühen 2000er Jahren war bereits ein beträchtliches Maß an Erfahrung mit mRNA-Technologien in anderen therapeutischen Bereichen als Atemwegsinfektionen, z. B. in der Onkologie, gesammelt worden.

Die Abgeordnete Virginie JORON fragte, ob es möglich sei, bei der EMA **eine kostenlose Telefonnummer einzurichten, unter der Patienten Nebenwirkungen von COVID-19-Impfstoffen melden können**. Ich möchte darauf hinweisen, dass die derzeitige EU-Gesetzgebung vorschreibt, dass jeder Verdacht auf Nebenwirkungen in der EU entweder direkt von den Patienten selbst oder über die Angehörigen der Gesundheitsberufe an die zuständigen nationalen Behörden oder an den betreffenden Zulassungsinhaber gemeldet werden muss. Wir stellen fest, dass die Mitgliedstaaten im Rahmen des derzeitigen EU-Systems Meldekanäle in den Landessprachen eingerichtet haben, die die spontane Meldung durch die Patienten weiter erleichtern sollen, und diese Kanäle haben sich als gut funktionierend erwiesen. Dies zeigt sich daran, dass die Zahl der Berichte, die von Patienten und Verbrauchern direkt über die zuständigen nationalen Behörden und die Zulassungsbehörden eingereicht werden, bereits sehr hoch ist, was auf den Erfolg dieser Maßnahmen hindeutet. Eine zusätzliche Hotline bei der EMA würde wahrscheinlich zu Überschneidungen mit den bestehenden nationalen Meldewegen führen, ohne einen zusätzlichen Nutzen zu bringen. Was die EMA in diesem Bereich tun kann, ist, Informationen weiterzugeben und das Bewusstsein dafür zu schärfen, wie Nebenwirkungen in den Mitgliedstaaten gemeldet werden können, sowie darüber zu informieren, welche Art von Informationen gemeldet werden müssen, was auf der EMA-Website unter https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-healththreats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#reportingsuspected-side-effects-section zu finden ist. Dazu gehören auch leserfreundliche "Info-Karten" speziell für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe in allen EU-Sprachen. Diese zusätzlichen Informationsmaterialien wurden von der EMA in Zusammenarbeit mit Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe entwickelt.

MdEP Francesca DONATO fragte, **warum die EMA die Chargennummern der Fläschchen, die mit den gemeldeten vermuteten Nebenwirkungen in Verbindung stehen**, nicht in der europäischen Datenbank für Berichte über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (oder im öffentlichen Portal Adrreports.eu) veröffentlicht. Auch wenn es schwierig erscheinen mag, Patienten, bei denen die vermutete Nebenwirkung auftritt, allein anhand der Chargennummer zu identifizieren, kann die Wahrscheinlichkeit einer Re-Identifizierung von Patienten erhöht werden, wenn die Chargennummer in Kombination mit anderen Datenelementen, die zusammen mit der Unbedenklichkeitsmeldung erhoben werden (z. B. Land, Geburtsdatum, Geschlecht usw.), gelesen und abgeglichen wird, insbesondere in Ländern mit kleiner Bevölkerung oder in Ländern, in denen Verteilerlisten für Chargennummern veröffentlicht werden oder zugänglich sind, was gegen die Rechtsvorschriften zum Schutz personenbezogener Daten und die Grundrechte der EU-Bürger auf Schutz der Privatsphäre verstoßen würde. Die europäische Gesetzgebung schreibt vor, dass die EMA sicherstellen muss, dass Angehörige der Gesundheitsberufe und die Öffentlichkeit in angemessenem Umfang Zugang zu EudraVigilance, der Datenbank für vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln, haben, wobei der Schutz personenbezogener Daten gewährleistet sein muss. Daher wurde in der EMA-Politik für den Zugang zu Daten in EudraVigilancexiii ein vorsorgender Ansatz gewählt, um das Risiko einer Re-Identifizierung zu verringern, und derzeit werden Chargennummern nicht proaktiv auf dem öffentlichen Portal veröffentlicht. Die EudraVigilance-Zugangspolitik wird derzeit überarbeitet, und in Zukunft könnten mehr Datenelemente in Bezug auf die gemeldeten vermuteten Nebenwirkungen öffentlich zugänglich gemacht werden, aber es wurde noch keine Entscheidung getroffen, da eine umfassende Folgenabschätzung und weitere Diskussionen mit unseren wissenschaftlichen Experten aus den Mitgliedstaaten noch ausstehen. Alle Änderungen an der EudraVigilance-Zugangspolitik müssen von allen EWR-Mitgliedstaaten, die im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA vertreten sind, genehmigt und anschließend vom Verwaltungsrat der EMA gebilligt werden, bevor sie in Kraft treten.

Frau DONATO fragte mich auch nach der **langen COVID** und wie die EMA diese von den COVID-19-Impfstoffnebenwirkungen unterscheidet. Dazu ist anzumerken, dass sich die lange COVID auf mehrere Syndrome bezieht, die sich aus einer tatsächlichen SARS-CoV-2-Infektion ergeben, und dass es noch viele Herausforderungen gibt, wenn es um die Klassifizierung und Meldung dieser heterogenen Erkrankung oder Kombination von Erkrankungen geht. Dennoch gibt es bisher auf der Grundlage einer sehr großen Anzahl veröffentlichter Daten keinen Hinweis darauf, dass das breite Spektrum von Erkrankungen, die allgemein als lange COVID bezeichnet werden, durch die COVID-19-Impfung (mit Milliarden von weltweit verabreichten Dosen) verursacht werden könnte. Tatsächlich wurde die lange COVID erstmals nach der ersten Welle von SARS-CoV-2-Infektionen im Frühjahr 2020 festgestellt, lange bevor die COVID-19-Impfstoffe in der EU zugelassen wurden. Seitdem mehren sich die Hinweise darauf, dass geimpfte Personen, die sich später mit SARS-CoV-2 infizieren, seltener Symptome einer langen COVID aufweisen als ungeimpfte Personenxiv,xv,xvi,xvii,xviii,xix,xx. Dennoch wird die EMA die Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe weiter überwachen und jede mögliche Rolle der Impfstoffe bei der Entwicklung immunvermittelter unerwünschter Reaktionen, die sich als lange COVID-ähnliche Symptome manifestieren können, prüfen. Die EMA wird auch weiter mit den Entwicklern über mögliche künftige Behandlungen für Langes COVID diskutieren.

MdEP Christine ANDERSON fragte nach der **Quelle meiner Aussage, dass COVID-19 mRNA-Impfstoffe im ersten Jahr nach der Zulassung, d. h. von Dezember 2020 bis Dezember 2021, weltweit etwa 20 Millionen Leben retten.** Diese Aussage stützt sich auf die Ergebnisse von Watson et al. in ihrer Studie "Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study", die in der Fachzeitschrift The Lancet Infectious Diseases vom September 2022 veröffentlicht wurde. [(https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).

Zu den Fragen von Frau ANDERSON und Herrn ROOS, die mehr über die von **der EMA in Auftrag gegebene unabhängige Forschung zu COVID-19-Impfstoffen** wissen möchten, möchte ich erklären, dass diese zusätzliche Überwachung durch die Regulierungsbehörden die regulären Pharmakovigilanz-Aktivitäten der Zulassungsinhaber, der zuständigen nationalen Behörden und der EMA ergänzt und darauf abzielt, die Charakterisierung neuer Sicherheitsbedenken zu unterstützen und die Bewertungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA zu bereichern Bisher hat die EMA ein Dutzend unabhängiger Studien bei großen Konsortien (einschließlich akademischer Zentren) in Auftrag gegeben, die sich auf die Beobachtung von Impfstoffen spezialisiert haben. Alle diese Studien haben zum kollektiven Beweismaterial beigetragen, das das günstige Nutzen-Risiko-Profil der COVID-19-Impfstoffe untermauert, auch in Bezug auf wichtige seltene Sicherheitsprobleme, die von der EMA noch intensiv überwacht werden, wie z. B. Myokarditis, und tun dies auch weiterhin. Informationen zu diesen Studien sind in zusammengefasster Form auf der Website der EMA und in voller Länge im elektronischen Register der Europäischen Union für Studien nach der Zulassung (EU PAS Register) öffentlich zugänglich. Der Einfachheit halber ist eine vollständige Liste der von der EMA finanzierten COVID-19-Real-Evidence-Studien auch im Anhang am Ende dieses Schreibens zu finden.

Zur Frage von Frau **ANDERSON nach der Anzahl der der EMA gemeldeten schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen und Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen pro verabreichter Dosis** sowie zur Frage von Herrn ROOS nach der angeblichen überhöhten Sterblichkeitsrate möchte ich die folgenden Hintergrundinformationen und Details geben.

Wie bereits während des Besuchs der COVI-Delegation bei der EMA im vergangenen September dargelegt, überwachen die EMA und die zuständigen nationalen Behörden kontinuierlich die EU-Datenbank für vermutete Nebenwirkungen, EudraVigilance, in der alle Verdachtsmeldungen zentral erfasst werden, um neue Sicherheitsprobleme zu erkennen. Durch die Überwachung werden ungewöhnliche oder unerwartete Muster in den eingegangenen Meldungen aufgespürt, die einer weiteren Untersuchung und Risikobewertung unterzogen werden. Auf der Grundlage aller überprüften Sicherheitsdaten können wir bestätigen, dass im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung keine Anzeichen für einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit festgestellt wurden, wie weiter unten erläutert wird.

Daten über vermutete Nebenwirkungen in EudraVigilance werden der Öffentlichkeit in aggregierter Form zur Verfügung gestellt, mit der Möglichkeit, Einzelheiten zu den einzelnen Fallberichten über das öffentliche Portal EudraVigilance (EU-Website für unerwünschte Arzneimittelwirkungen abzurufen; Daten über die Exposition gegenüber COVID-19-Impfstoffen werden vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten veröffentlicht (COVID-19 Vaccines Tracker). Als Antwort auf Frau ANDERSON kann ich unsere Berechnungen auf der Grundlage der neuesten verfügbaren Zahlen aus diesen beiden Quellen mitteilen, die wie folgt lauten:

* Bis zum 23. März 2023 wurden in den EU/EWR-Ländern 695.008.085 mRNA-Impfstoffdosen verabreicht Ländern verabreicht.
* Bis zum 31. März 2023 umfassen die in EudraVigilance gemeldeten Nebenwirkungen für alle COVID-19 mRNA-Impfstoffe (d. h. die Originalstämme und die Omicron-adaptierten) gemeldet:
* 1.291.934 Spontanmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen nach einer Impfung im EWR

Dies entspricht einer geschätzten Rate von 0,19 Spontanmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen pro hundert verabreichter Dosen von mRNA-Impfstoffen entspricht;

* 9.886 Spontanmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im

EWR, was einer geschätzten Rate von 0,0014 Spontanmeldungen von mutmaßlichen

Nebenwirkungen mit gemeldetem tödlichem Ausgang pro hundert verabreichter Dosen mRNA-Impfstoffe

Es ist wichtig zu erklären, dass es sich bei allen oben genannten Berichten über vermutete Nebenwirkungen um Berichte von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe handelt, die medizinische Ereignisse beschreiben, die nach der Anwendung eines Impfstoffs beobachtet wurden. Die Tatsache, dass jemand nach einer Impfung ein medizinisches Problem hatte oder gestorben ist, bedeutet nicht unbedingt, dass dieses medizinische Ereignis durch den Impfstoff verursacht wurde. Es kann z. B. durch Gesundheitsprobleme verursacht worden sein, die nicht mit der Impfung zusammenhängen (z. B. Grunderkrankungen der Person vor der Impfung oder durch andere parallel eingenommene Arzneimittel oder durch ganz andere Ereignisse). Außerdem ist zu bedenken, dass die Impfung gegen COVID-19 die Zahl der Todesfälle aufgrund anderer Ursachen, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftreten, nicht verringern wird.

Die Zulassungsbehörden in der EU prüfen alle Berichte gründlich, um festzustellen, ob ein möglicher Zusammenhang mit dem Impfstoff besteht. Da Berichte über vermutete Nebenwirkungen allein nie ausreichen, um Rückschlüsse auf das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu ziehen, berücksichtigt die EMA bei ihren Bewertungen alle verfügbaren Daten aus allen Quellen, um eine fundierte Schlussfolgerung zu ziehen. Zu diesen Daten gehören die Ergebnisse klinischer Studien, Register, die Häufigkeit der gemeldeten vermuteten Nebenwirkungen in der geimpften Bevölkerung im Vergleich zur Häufigkeit desselben medizinischen Ereignisses in der Allgemeinbevölkerung, epidemiologische und andere Studien zur Überwachung der Sicherheit des Impfstoffs, toxikologische Untersuchungen und alle anderen relevanten Informationen. Dazu gehört auch der Informationsaustausch über die Sicherheit von Impfstoffen mit anderen internationalen Regulierungsbehörden, aus dem immer wieder hervorgeht, dass es auch auf globaler Ebene keine Hinweise auf ein erhöhtes Sterberisiko nach Verabreichung von mRNA-Impfstoffen gibt.

Generell zeigt die Erfahrung mit der Pharmakovigilanz-Bewertung anderer Arzneimittel, dass die große Mehrheit der in EudraVigilance erfassten vermuteten Nebenwirkungen letztlich nicht als kausal bedingt bestätigt wird. Auch nach der Überprüfung der gemeldeten Fälle wurde bisher kein Sicherheitssignal für eine erhöhte Sterblichkeit bei einem der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe festgestellt.

Die oben genannten Überwachungsmaßnahmen haben gezeigt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen von COVID-19-Impfstoffen sehr selten sind. Die genaueste Untersuchung, um mit einem gewissen Grad an Sicherheit festzustellen, ob ein tödlicher Ausgang bei einer Person mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehen könnte, ist eine Autopsie nach dem Tod, die kaum durchführbar und nicht in allen Verdachtsfällen verfügbar ist. Auch wenn es schwierig ist, dies zu überprüfen, besteht die Möglichkeit, dass in extrem seltenen Fällen schwerwiegende Nebenwirkungen, für die ein kausaler Zusammenhang mit dem Impfstoff eindeutig nachgewiesen ist, zu einem tödlichen Ausgang bei-getragen haben könnten. Die meisten der gemeldeten mutmaßlichen Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang stehen jedoch in Zusammenhang mit zufälligen Erkrankungen, die nicht durch den Impfstoff verursacht wurden.

Abschließend möchte ich noch einmal betonen, dass ein aktueller Impfschutz gegen COVID-19 Leben rettet. Mehrere von Experten begutachtete Studien haben gezeigt, dass das Risiko schwerer Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte und Todesfälle bei ungeimpften Personen in jeder Altersgruppe höher ist. Zwar haben COVID-19-Impfstoffe wie jedes andere Arzneimittel einige Risiken, wie in der Produktinformation angegeben, doch ist das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiken nach wie vor positiv, und ihr Sicherheitsprofil ist sehr beruhigend.

Die EMA wird die Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe weiterhin genau überwachen. Alle neuen Erkenntnisse, die sich in Zukunft ergeben sollten, werden genau analysiert, und wenn sie sich bestätigen, werden angemessene und sofortige Maßnahmen ergriffen, einschließlich Aktualisierungen der Produktinformationen, um sicherzustellen, dass Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten über aktuelle Informationen verfügen, sich möglicher Nebenwirkungen und Kontraindikationen bewusst sind und alle notwendigen Vorsichtsmaßnahmen treffen können.

Ich glaube, dass mit diesen Informationen der Austausch mit den COVI-Abgeordneten abgeschlossen ist, stehe aber für weitere Klarstellungen oder zusätzliche Informationen zur Verfügung.

Hochachtungsvoll,

Diagram

Description automatically generated with low confidence

Emer Cooke

Executive Director

# Annex

**EMA-funded real-world evidence (RWE) studies on COVID-19 vaccines (as of March 2023)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Topic Date of final EU PAS Register no. report/status Link to publications | | |
| ***Readiness***  EU infrastructure for COVID-19 vaccine monitoring  ('ACCESS')   * Background incidence rates of AESIs1 * Template protocols for vaccine safety and effectiveness studies * Feasibility of monitoring vaccine coverage, safety and effectiveness in EU healthcare databases | 15/12/2020  Completed | EUPAS[37273](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42625)  EUPAS[39370](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39371)  EUPAS[39361](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39362) EUPAS[39289](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39316) [https://doi.org/10.5281/ze nodo.5255870](https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870)  [Willame et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446653/) |
| Multicentre collaboration for COVID-19 patient medication cohort studies ('E-CORE') | 27/09/2021  Completed | EUPAS[38759](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46063) |
| ***Readiness***  Impact of COVID-19 infection and medicines in pregnancy ('CONSIGN')  *Several work packages (WPs) using different data sources. Not initially intended for vaccine research, but framework could be used* | Q3 2023  Ongoing | * WP1 (EHRs): [39438](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39439) * WP2 (COVI-PREG):   [39226](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40543)  [Favre et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417423/)   * WP3 (INOSS): [40489](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40490) * Meta-analysis: [40317](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40318) |
| Natural history of coagulopathy and use of antithrombotic agents in COVID-19 patients.  *Developed for* ***readiness*** *at start of the pandemic Expanded with vaccinated cohort in 2021 to address the TTS signal* | 15/10/2021  Completed | EUPAS[40414](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43976)  [Burn et al. 2022](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5419) (1)  [Burn et al. 2022 (2)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309922002237?via%3Dihub) |
| Early safety monitoring (*Early-Covid-Vaccine-*  *Monitor*/’ECVM’)   * Prospective in vaccinees (WP1): BE, SK, FR, DE, IT, NL, UK * EHRs (WP2): healthcare databases in ES, IT, NL,   UK | * WP1:   06/04/2023  (extended into WP2 of CVM)   * WP2:   31/01/2022  Completed | WP1: EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288)  WP2: EUPAS[40404](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44372)  [Sturkenboom et al. 2022](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1)  [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1) |
| Extended safety monitoring (*Covid-Vaccine-*  *Monitor*/’CVM')   * Prospective in vaccinees:   o WP1 (special populations): NL, IT, PT, RO, SK,  ES, CH, HR o WP2 (general population): NL, DE, BE, FR, IT, HR, RO, SK, IE, CH, ES   * EHRs (WP3/WP4): framework for signal strengthening and methodology, 9 databases in   IT (3), ES (3), NL (1), UK (1), NO (1) | 06/04/2023  Ongoing | EUPAS[42504](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42650) (WP1)  EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288) (WP2)  EUPAS[42467](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42637) (WP3/WP4)  [Bots et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36506571/) |
| Benefit/risk contextualisation of COVID-19 vaccines in the EU | 25/05/2022  Completed | EUPAS[44229](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46328) |
| Association between thromboembolic events and  COVID-19 vaccines | 30/03/2022  Completed | EUPAS[44469](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46627)  [Li et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288813/)  [Xie et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111372/)  [Markus et al. 2023](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1118203/full) |
| Topic | Date of final report/status | EU PAS Register no.  Link to publications |
| Comparative effectiveness of heterologous and homologous primary- and booster SARS-CoV-2 vaccination schedules in the Nordic countries | January 2023  Completed | EUPAS[46537](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46880)  [Andersson et al. (1) (medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.24.22282651v1)  [Andersson et al. (2)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1)  [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1) |
| Effectiveness of COVID-19 vaccination in 5 EU countries | February 2023  Completed | EUPAS[47725](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=47726) |
| Association between COVID-19 vaccines and paediatric safety outcomes in children and adolescents aged 5-19 in the Nordic countries (myocarditis/pericarditis, thromboembolic events, immune-mediated diseases) | May 2023  Ongoing | EUPAS[48979](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48980) |
| Impact of EU label changes and regulatory communication on SARS-CoV-2 adenovirus vector vaccines in context of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS): risk awareness and adherence | Q2 2023  Ongoing | EUPAS[44970](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46573) |

1. AESI: Adverse Event of Special Interest

i *Nonclinical Evaluation Report, BNT162b2 [mRNA] COVID-19 vaccine (COMIRNATYTM), Submission No: PM-2020-05461-1-*

*2, Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd, January 2021 -* [*https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf*](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf)  ii https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(22)00076-9.pdf iii See more details in the sections 2.3.2 and 2.3.5 of the European Public Assessment Report (EPAR) for Comirnaty <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf>and sections 2.3.3 and 2.3.6 of Spikevax EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevaxpreviously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)  iv https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\_en.pdf See page 53-54/140 for assessment of biodistribution.

1. CHMP press release, January 2022 [https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-providereassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy](https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy)
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats>
3. See for example The tangled history of mRNA vaccines in Nature.com [- https://www.nature.com/articles/d41586-021-](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w)

[02483-w](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w) , 14 September 2021

1. See The sprint to solve coronavirus protein structures — and disarm them with drugs in Nature.com- <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01444-z>, 15 May 2020
2. 2022 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-councilcommission\_en.pdf#page=9&zoom=100,80,597](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf#page=9&zoom=100,80,597)
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/reporting-suspected-side-effects-medicines-patients-covid-19> xi<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html> xii<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> xiii [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-datamedicinal-products-human-use-revision-4\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-4_en.pdf)  xiv<https://www.nature.com/articles/s41598-023-28839-y> xv [https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/effectivenessof-coronavirus-disease-2019-covid19-vaccine-in-the-prevention-of-postcovid19-conditions-a-systematic-literature-reviewand-metaanalysis/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B](https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/effectiveness-of-coronavirus-disease-2019-covid19-vaccine-in-the-prevention-of-postcovid19-conditions-a-systematic-literature-review-and-metaanalysis/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B)  xvi<https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff> xvii<https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/fulltext> xviii<https://academic.oup.com/ofid/article/9/9/ofac464/6696170?login=true> xix<https://bmjmedicine.bmj.com/content/2/1/e000385>

xx<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877> xxi Durand et al., Safety monitoring of COVID-19 vaccines: perspective from the European Medicines Agency, Clin Pharmacol Ther . 2022 Dec 16;10.1002/cpt.2828. doi: 10.1002/cpt.2828. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524423/> xxii [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section)

[19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section)  xxiii<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

xxiv<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-management/vaccine-monitoring-platform> xxv<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html> xxvi<https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab> xxvii CDC-FDA Letter to FL Dept of Health, 10 March 2023[, https://www.fda.gov/media/166159/download](https://www.fda.gov/media/166159/download)