



Dossier ten behoeve van de leden van de parlementaire enquêtecommissie coronabeleid

Aan de Parlementaire Enquête-commissie Onderzoek Corona-maatregelen
Tweede Kamer der Staten-Generaal
Den Haag

T.a.v. de leden van de Commissie:
Voorzitter de heer D. de Kort, email: a.dkort@tweedekamer.nl
Ondervoorzitter mevrouw A. Pijpelink, email: a.pijpelink@tweedekamer.nl
Lid mevrouw R. Hertzberger, email: r.hertzberger@tweedekamer.nl
Lid de heer P. van Houwelingen, email: p.vhouwelingen@tweedekamer.nl
Lid de heer P. Smitskam, email: p.smitskam@tweedekamer.nl
De commissiegriffier, email: pecorona@tweedekamer.nl

Amsterdam, 23 oktober, 2024

Geachte leden van de enquête commissie,

Betreft: vragen voor onderzoek door de Parlementaire Enquête Commissie Corona maatregelen

In aanvulling op ons eerder bij u ingediende dossier, bieden wij u namens de vereniging de Vierde Golf hieronder een aantal suggesties voor vragen voor onderzoek door uw commissie aan. Onze suggesties richten zich met name op de communicatie van de overheid over de bij de vaccinatiecampagne ingezette vaccins. Voorafgaand aan de vaccinatiecampagne hebben zowel de producenten daarvan als de EMA risico's en niet onderzochte aspecten benoemd. Aangezien de overheid stelde dat elke burger vanuit informed consent vrijwillig tot de vaccinatie kon besluiten, lijkt het ons van groot belang dat u bij uw onderzoek onderzoekt of er sprake is geweest van transparante en heldere communicatie van de overheid naar haar burgers over de toen al bekende risico's, lacunes en onzekerheden.

We kunnen ons voorstellen dat veel partijen u schrijven. We hopen op uw aandacht voor onze studie en suggesties voor uw onderzoek. We zien een reactie graag tegemoet.

Hoogachtend,

J. Bovenberg
S. Baggen
P. van der Vlis
R. Smit

Doelstelling Enquête

Blijkens paragraaf 2.2 van uw onderzoeksopzet heeft uw onderzoek de volgende doelstelling:

Het doel van de enquête is te komen tot waarheidsvinding over (1) het handelen van het kabinet tijdens de coronacrisis, de afwegingen die zijn gemaakt en de inzichten die daaraan ten grondslag lagen, en (2) de rol en het functioneren van de Tweede Kamer. Hiermee wordt beoogd tot oordeelsvorming te komen en lessen te trekken, om beter voorbereid te zijn op toekomstige, langdurige (gezondheids)crises.

Onderzoeksperiode en focuspunten Enquête

De overkoepelende periode van onderzoek is opgedeeld in zes perioden. De vierde periode loopt van januari 2021-mei 2021:

4. Januari 2021 – mei 2021: de vaccinatiecampagne

De focus ligt op de totstandkoming van het vaccinatiebeleid, inclusief de keuzes over de strategie en uitrol van de vaccinatiecampagne en de aankoop van vaccins en het aangaan van contracten met leveranciers. Tevens is er aandacht voor de inrichting van de monitoring van neveneffecten en de doorwerking daarvan het in beleid en voor de omgang met antivirale middelen.

Vragen voor onderzoek

Gezien uw doelstelling en onderzoeksopzet geven wij u in overweging de volgende vragen bij uw onderzoek van de vaccinatiecampagne te betrekken, welke vragen worden voorafgegaan door een toelichting.

Tijdslijn, Toelichting en Vragen voor Onderzoek

1. De vaccinatiecampagne begon in januari 2021 en was gericht op het inenten, in fasen, van de gehele volwassen bevolking.¹ Bij de vaccinatiecampagne werd onder meer gebruik gemaakt van mRNA vaccins ontwikkeld door de firma's Pfizer-BioNTech en Moderna.
2. Eind 2020 waren er blijkens de officiële website ClinicalTrial.gov (de website van de Nationaal Instituut voor Gezondheid van de Verenigde Staten), na meer dan 20 jaar onderzoek naar mRNA vaccins, 70 klinische proeven met mRNA vaccins achter de rug, gewijd aan 17 verschillende ziekten, zonder dat er één voorbij Fase 2 was gekomen.
3. Het merendeel van de pogingen betrof proeven met anti-kanker mRNAs, die waren uitgevoerd op kleine aantallen kankerpatiënten, waarvan de resultaten òf niet gepubliceerd waren òf negatief waren.^{2 3} Met betrekking tot de ontwikkeling van

¹ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer der Staten-Generaal, 20 november 2020, Kamerstukken 25 295, nr 745.

² A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* **2019**, *68*, 799–812., Sebastian, M.; Schröder, A.; Scheel, B.; Hong, H.S.; Muth, A.; von Boehmer, L.; Zippelius, A.; Mayer, F.; Reck, M.; Atanackovic, D.; et al.

³ Results of the randomized, placebo-controlled phase I/IIb trial of CV9104, an mRNA-based cancer immunotherapy, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (Suppl. S5), v408–v409, Stenzl, A.; Feyerabend, S.; Syndikus, I.; Sarosiek, T.; Kübler, H.; Heidenreich, A.; Cathomas, R.; Grüllich, C.; Loriot, Y.; Perez Gracia, S.L.; et al.

mRNA-vaccins voor infectieziekten, hadden twee proeven zware bijwerkingen laten zien. Een Fase I studie van een mRNA vaccin voor rabies liet in 2020 meer bijwerkingen zien dan het conventionele vaccin, waaronder lymphopenia (tekort aan witte bloedcellen), bij meer dan de helft van de deelnemers.⁴ Een proef voor een influenza (griep) mRNA vaccin uitgevoerd op 31 mensen die 43 dagen werden geobserveerd, had eveneens ernstige bijwerkingen laten zien.⁵

4. Volgens officiële opgave van het bedrijf BioNTech SE, de aanvrager van de voorwaardelijke vergunning voor het Pfizer-BioNTech vaccin 'Comirnaty', was een te ontwikkelen mRNA vaccin ter preventie van influenza (griep) eind 2019 nog in de fase van dierproeven (preclinical phase).⁶
5. Volgens officiële opgave van Moderna van 30 juni 2020 was er per die datum nog nooit een mRNA middel goedgekeurd en was er nog nooit een middel waarin mRNA het actieve bestanddeel was, in een Fase 3 trial getest:

*"No mRNA drug has been approved in this new potential class of medicines, and may never be approved as a result of efforts by others or us." "Prior to the Phase 3 trial for mRNA-1273 and that of one other company, there has never been a Phase 3 trial in which mRNA is the primary active ingredient."*⁷

6. Op 27 juli 2020 startten zowel Pfizer als Moderna het Fase 1/2/3 onderzoek van hun respectieve mRNA kandidaat middelen met een dubbel geblindeerde studie onder gezonde deelnemers.⁸ Blijkens de respectieve Assessments Reports van het European Medicines Agency (EMA) waren de studies van de mRNA vaccins opgezet als Phase 1/2/3, Placebo-controlled, randomized, observer-blind studies.⁹

⁴ Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. Aldrich, C et al.. *Vaccine* **2021**, 39, 1310–1318.

⁵ Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Mol. Ther.* **2017** 25, 1316–1327. Bahl, K.; Senn, J.J.; Yuzhakov, O.; Bulychev, A.; Brito, L.A.; Hassett, K.J.; Laska, M.E.; Smith, M.; Almarsson, Ö.; Thompson, J.

⁶ BioNTech SEC United States Securities And Exchange Commission Washington, D.C. 20549 FORM F-1 REGISTRATION STATEMENT UNDER THE SECURITIES ACT OF 1933.

⁷ Moderna Inc.: "No mRNA drug has been approved in this new potential class of medicines, and may never be approved as a result of efforts by others or us." "Prior to the Phase 3 trial for mRNA-1273 and that of one other company, there had never been a Phase 3 trial in which mRNA is the primary active ingredient, and there has never been and there may never be a commercialized product in which mRNA is the primary active ingredient." QUARTERLY REPORT PURSUANT TO SECTION 13 OR 15(d) OF THE SECURITIES EXCHANGE ACT OF 1934 for the quarterly period ended June 30, 2020 to the UNITED STATES SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION Washington, DC 20549.

⁸ Pfizer Study C4591001: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose Finding Study to Evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of SARS-COV-2 RNA vaccine Candidates against COVID-19 in Healthy individuals. *NEJM Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*, Polack et al., December 21 2020 Vol 383 No 27. Moderna Study: mRNA-1273-P301 A Phase 3 Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARSCoV-2 vaccine in Adults aged 18 years and Older (P301). EMA Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, March 11, 2021 EMA/15689/2021 Corr.1*1.

⁹ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021. EMA/707383/2020. "Study C4951: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose Finding Study to Evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of SARS-COV-2 RNA vaccine Candidates against COVID-19 in Healthy individuals. EMA Assessment Report gepubliceerd 11 March 2021 EMA/15689/2021: Moderna: Phase 3 efficacy, safety and immunogenicity study (mRNA-1273-P301) 010 Randomized, stratified, observer-blind, placebo-controlled.

7. Twee en een halve maand later, op 6 oktober 2020 startte de EMA een 'rolling review' van de door Pfizer aangeleverde data. Per 13 november 2020 had Pfizer de studie gedeblindeerd en hadden de ontvangers van de placebo een dubbele dosis van haar middel gekregen.¹⁰ Vanaf moment van deblinding kon geen placebo-controle meer plaats vinden. Hierdoor kwalificeerden de studies niet langer als een dubbel geblindeerde RCT-study, de gouden standaard voor medisch-wetenschappelijk onderzoek van geneesmiddelen.¹¹
8. In het Assessment Report van 21 december 2020, gaf de EMA een positieve opinie af voor het toekennen van een voorwaardelijke handelsvergunning voor het mRNA-vaccin van Pfizer.¹² De voorwaardelijke handelsvergunning werd op dezelfde dag afgegeven door de Europese Commissie (op 21 december 2020).¹³
9. De EMA startte de rolling review van het product van Moderna op 16 november 2020. Moderna deblindeerde de placebo-groep van haar studie op 23 december 2020.¹⁴ De EMA gaf een positieve opinie af voor een voorwaardelijke handelsvergunning op 6 januari 2021. De Europese Commissie verleende een voorlopige handelsvergunning voor het product van Moderna op dezelfde dag (op 6 januari 2021).¹⁵
10. Blijkens de Assessment Reports van de EMA van 21 december 2020 (inzake Pfizer'-BioNTech's product) respectievelijk 6 januari 2021 (inzake Moderna's product) waren de mRNA vaccins "een nieuw product met een geheel nieuw werkingsmechanisme, dat nog nooit is goedgekeurd."¹⁶
11. Blijkens de Assessment Reports van de EMA en de Samenvattingen van Productkenmerken zijn bij het versnelde onderzoek van de mRNA vaccins, onder meer, de volgende onderzoeken niet uitgevoerd.

¹⁰ Officieel persbericht Pfizer, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>; Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints Wednesday, November 18, 2020. "The Phase 3 clinical trial of BNT162b2 began on July 27 and has enrolled 43,661 participants to date, 41,135 of whom have received a second dose of the vaccine candidate as of November 13, 2020." Moderna deblindeerde de placebo-groep op 23 december 2020; El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al Efficacy of the mRNA1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med* 2021: 385:1774-85.

¹¹ *BMJ* 2021; 373 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1244> (Published 18 May 2021). Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data?

¹² European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021. 19 February 2021, EMA/707383/2020 Corr.2*1,2

¹³ Uitvoeringsbesluit Europese Commissie, 21 december 2020 C(2020) 9598 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleosidegemodificeerd).

¹⁴ El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al Efficacy of the mRNA1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med* 2021: 385:1774-85.

¹⁵ Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 6.1.2021 C(2021) 94 (final) tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)".

¹⁶ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

11.1 *Geen onderzoek gedaan naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit (kankerverwekkendheid)*^{17 18}:

11.1.1 Blijkens de officiële Samenvatting van de Productkenmerken van 20 december 2020, is geen onderzoek uitgevoerd naar geno-toxiciteit:¹⁹

"5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd. De componenten van het vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel."

11.1.2 Blijkens de officiële Samenvattingen van de Productkenmerken van beide vaccins is ook geen onderzoek gedaan naar de carcino-geniciteit ('kankerverwekkendheid') van de mRNA-vaccins:²⁰

"5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd. De componenten van het vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel."

11.1.3 Terzijde, anno 2024 is blijkens de officiële Samenvattingen van de Productkenmerken behorend bij de latere handelsvergunningen voor de opvolgende versies van de mRNA-vaccins (de meeste recente vergunning is gedateerd 3 juli 2024), ook bij de opvolgende versies van de mRNA-vaccins geen onderzoek gedaan naar carcino-geniciteit ('kankerverwekkendheid').²¹

¹⁷ Samenvatting van Productkenmerken, Bijlage I bij Uitvoeringsbesluit Europese Commissie, 21 december 2020 C(2020) 9598 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleosidegemodificeerd).

¹⁸ Samenvatting van productkenmerken, Bijlage I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 6.1.2021 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)".

¹⁹ Samenvatting van Productkenmerken, Bijlage I bij Uitvoeringsbesluit Europese Commissie, 21 december 2020 C(2020) 9598 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleosidegemodificeerd).

²⁰ Voor Pfizer zie Besluit Europese Commissie, Bijlage I Samenvatting van de Productkenmerken. Voor Moderna zie Besluit Europese Commissie Bijlage I Samenvatting van de Productkenmerken: *"Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan."*

²¹ Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 3 juli 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 3.7.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022) 7342(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin". *"Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd."* Voor Moderna zie Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 21 maart 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 21.3.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022)7163(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Spikevax - elasmoran": *Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan."*

11.2 *Farmaco-kinetische eigenschappen "niet van toepassing".*

11.2.1 Blijkens de officiële Samenvattingen van de Productkenmerken van 20 december 2020 respectievelijk 6 januari 2021 waren bij het onderzoek van de mRNA vaccins (Pfizer's Comirnaty en Moderna's SpikeVax) de eisen inzake Farmacokinetische eigenschappen "niet van toepassing".²²

"5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing."

11.2.2 *Geen onderzoek naar de farmaco-kinetische eigenschappen van de mRNA-vaccins*

11.2.3 Blijkens de Assessment Reports van de EMA zijn er geen farmacokinetische of bio-distributie onderzoeken gedaan met de mRNA-vaccins. Volgens de EMA zijn die onderzoeken, *vanwege de aard van het product*, niet vereist op grond van de WHO Guideline on nonclinical evaluation of vaccines uit 2005.²³

"No traditional pharmacokinetic or biodistribution studies have been performed with the vaccine candidate BNT162b2, due to the nature of the RNA-based vaccine product, which is according to applicable guidelines (WHO guideline on nonclinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series, No.927, 2005)."

11.2.4 De EMA licht niet toe waarom en hoe de WHO Guideline voor evaluatie van vaccins uit 2005 van toepassing kan zijn op middelen die op dat moment (2005) niet bestonden. Volgens de EMA in haar Assessment Report van december 2020 was bij de middelen sprake van "een nieuw product met een geheel nieuw werkingsmechanisme, dat nog nooit is goedgekeurd."

²² Voor Pfizer: Samenvatting van Productkenmerken, Bijlage I bij Uitvoeringsbesluit Europese Commissie, 21 december 2020 C(2020) 9598 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleosidegemodificeerd). Zie ook European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. Voor Moderna: Samenvatting van productkenmerken, Bijlage I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 6.1.2021 tot verlening van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)": "5.2 Farmacokinetische eigenschappen. Niet van toepassing."

²³ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, gepubliceerd 19 februari 2021, EMA/707383/2020. Voor Moderna: "No dedicated studies on Absorption, Metabolism and Excretion for mRNA-1273 have been submitted. This is generally acceptable with regards to the nature of the vaccine product." European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021) behorend bij Besluit voorwaardelijke goedkeuring d.d. 6 januari 2021.

11.2.5 Blijkens het Assessment Report van de EMA zijn er geen studies naar de absorptie, metabolisme en uitscheiding (ADME) naar de mRNA vaccins ingediend. Volgens de EMA was dat niet nodig, "gezien de aard van het vaccin product":²⁴

"No dedicated studies on absorption, metabolism, and excretion for mRNA-1273 have been submitted. This is generally acceptable with regards to the nature of the vaccine product."

11.2.6 De EMA licht niet toe hoe waarom het niet verrichten van ADME studies uit de aard van het product kan volgen, terwijl de EMA, in hetzelfde Assessment Report van 20 december 2020, vaststelt dat haar beoordeling betreft "een nieuw product met een geheel nieuw werkingsmechanisme, dat nog nooit is goedgekeurd."²⁵ Daarbij was volgens het EMA rapport geen "biological characterisation" van het product gepresenteerd en was het werkingsmechanisme van het product onvoldoende gekarakteriseerd.²⁶

11.2.7 Eerder hadden geneesmiddelautoriteiten de gecompliceerde relatie erkend tussen enerzijds het absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding (ADME) profiel van nano-deeltjes die geneesmiddelen bevatten en anderzijds hun fysisch-chemische eigenschappen op moleculair, deeltjes en formulering niveau.²⁷

11.2.8 Doordat geen klinisch onderzoek was ingediend naar de farmaco-kinetische eigenschappen en de absorptie, metabolisme en uitscheiding van de mRNA vaccins was:

- onbekend hoeveel Spike-eiwit het lichaam na injectie van het mRNA zou produceren;
- onbekend waar het mRNA, na de injectie in de spier van de bovenarm, terecht zou komen, in welke celtypen, in welke organen; bloed, beenmerg, lever, milt, bijnieren, longen, ogen, hart, eierstokken, hersenen;
- onbekend hoe lang het mRNA in het lichaam zou blijven;
- onbekend hoe lang het lichaam het lichaamsvreemde Spike-eiwit zou blijven produceren;
- onbekend of, en zo ja, hoe, waar en wanneer het geïnjecteerde mRNA zou worden afgebroken;
- onbekend of, en zo ja, hoe, waar en wanneer het door het lichaam geproduceerde lichaamsvreemde Spike-eiwit zou worden afgebroken;
- onbekend of het Spike-eiwit zich in een of meerdere organen zou ophopen;
- onbekend of, en zo ja, hoe en wanneer het door het lichaam geproduceerde Spike-eiwit het lichaam zou worden uitgescheiden;
- onbekend in hoeverre bovenstaande farmacokinetische eigenschappen en biodistributie zouden verschillen per individu, per leeftijd, per geslacht, ras, ethniciteit, per gezondheidsstatus, etc.

²⁴ European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021).

²⁵ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021 EMA/707383/2020.

²⁶ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021 EMA/707383/2020.

²⁷ Zolnik, B. S. & Sadrieh, N. Regulatory perspective on the importance of ADME assessment of nanoscale material containing drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **61**, 422–427 (2009).

11.2.9 Terzijde, anno 2024 zijn blijkens de officiële Samenvatting van de Productkenmerken behorend bij de latere handelsvergunningen voor de opvolgende versies van de mRNA vaccins (de meeste recente vergunning is gedateerd 3 juli 2024), ook bij de opvolgende versies van de beide mRNA-vaccins de Farmacokinetische eigenschappen nog steeds "niet van toepassing" verklaard. Deze onderzoeken zijn dus nog altijd niet verricht, laat staan beoordeeld.²⁸

11.3. *Geen secondary pharmaco-dynamics onderzoeken*

11.3.1 Blijkens de Assessment Reports van de EMA van 21 december 2020 respectievelijke 6 januari 2021, zijn geen secondary pharmaco-dynamic studies uitgevoerd.²⁹

"Secondary pharmacodynamic studies

No secondary pharmacodynamics studies were conducted with BNT162b2, which is acceptable to the CHMP."

11.3.2 Uit onderzoek was evenwel bekend dat het "deeltjes" karakter en de biofysische eigenschappen van LipideNanodeeltjes waarin het mRNA wordt ingebed in acht moet worden genomen bij de beoordeling van hun toxiciteit en farmacodynamiek.³⁰

11.4 *Geen farmacologische veiligheidsonderzoeken*

11.4.1 Blijkens de Assessment reports van de EMA zijn geen farmacologische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd voor de mRNA vaccins.³¹ De fabrikant stelde dat die onderzoeken niet nodig waren op grond van genoemde WHO Guideline uit 2005. Ook zouden er geen bevindingen bij vitale organen zijn gedaan in toxicologische studies op ratten:³²

²⁸ Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 3 juli 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 3.7.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022) 7342(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin". Voor Moderna zie Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 21 maart 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 21.3.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022)7163(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Spikevax - elasomeran".

²⁹ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021): "No studies on the secondary pharmacodynamics, safety pharmacology, and pharmacodynamics drug interactions have been performed, which is in accordance with applicable guidelines."

³⁰ Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity, Nature Reviews DrugDiscovery, Dimitrios Bitounis, Eric Jacquinet, Maximillian A. Rogers & Mansoor M. Amiji. Volume 23 | April 2024 | 281–300. De onderzoekers geven hierin een overzicht (review) van bekende toxiciteiten en pathogeniciteiten die al voor 2020 geïdentificeerd waren tijdens preklinisch onderzoek naar nieuwe mRNA-geneesmiddelen. Ze schrijven dat de studies inzake de mRNA Covid-vaccins (van Pfizer en Moderna) geen onderdeel uitmaken van hun review, "omdat die studies onderwerp zijn van de farmacovigilantie van deze middelen."

³¹ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021, EMA/707383/2020. EMA Moderna Assessment report. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021).

³² European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021, EMA/707383/2020. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021.

"Safety pharmacology studies

No safety pharmacology studies were conducted with BNT162b2. The Applicant refers to that they are not considered necessary according to the WHO Guideline (WHO 2005). In addition, no findings on vital organ functions have been recorded in the repeat dose toxicology studies. Thus, the absence of safety pharmacology studies is endorsed by the CHMP."

11.4.2 De EMA licht niet toe waarom en hoe de WHO Guideline voor evaluatie van vaccines uit 2005 van toepassing kan zijn op middelen die op dat moment (2005) niet bestonden. Volgens de EMA in 2020 was bij de middelen sprake van "een nieuw product met een geheel nieuw werkingsmechanisme, dat nog nooit is goedgekeurd."

11.5 *Geen pharmaco-dynamische geneesmiddel interactie studies*

11.5.1 Blijkens de Assessment Reports van de EMA van 20 december 2020 respectievelijk 6 januari 2021 zijn er geen studies verricht naar de interacties tussen de mRNA vaccins en geneesmiddelen. De EMA vond dat "agreeable".³³

"Pharmacodynamics drug interactions studies

No pharmacodynamic drug interaction studies were conducted with BNT162b2. This a agreeable to the CHMP."

11.6. *'Geen toxicologische data over de Lipide NanoDeeltjes en de novel excipients'*

11.6.1 Blijkens de Samenvatting van de Productkenmerken en het Assessment Report van de EMA van 20 december 2020, is het gemodificeerde mRNA ingebed in Lipide NanoDeeltjes (LNPs). Blijkens het Assessment Report bestaan de LNPs uit vier lipiden. Volgens het rapport zijn twee daarvan niet natuurlijke '*novel excipients*' (hulpstoffen), te weten: cationic lipid ALC-0315 en het PEGylated lipid ALC-0159.

11.6.2 Blijkens het Assessment Report van de EMA van 20 december 2020 is de informatie die de aanvrager heeft verschaft over deze twee '*novel excipients*' beperkt.³⁴

"Novel excipients

Two novel excipients are included in the finished product, the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. Limited information regarding the novel excipients are provided."

11.6.3 De Europese Farmacopee is het officiële van staatswege uitgegeven handboek met rechtskracht, met voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen, inclusief grondstoffen en hulpmiddelen (analysemethoden, specificatie, testapparatuur,

³³ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1.

³⁴ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. Voor het product van Moderna: "Two novel excipients are included in the LNP. Limited information is provided for both the lipid SM-102 and the PEGylatedlipid PEG200DMG, EMA Assessment Report Moderna.

normen, microbiologische eigenschappen en fabricageproces), voor menselijk en dierlijk gebruik en de vereisten waaraan deze moeten voldoen.³⁵

11.6.4 Blijkens het Assessment Report van de EMA van 20 december 2020 maken de *novel excipients* ALC-0315 en het PEGylated lipid ALC-0159 geen deel uit van de Europese Farmacopee.³⁶

11.6.5 Blijkens het Assessment Report van de EMA van 20 december 2020 bezitten de nieuwe lipides een onderdeel dat is geclassificeerd als potentieel carcinogeen bij de mens (IARC Group 2B).³⁷

11.6.7 Blijkens het Assessment rapport van de EMA zijn er geen toxicologische data over de Lipide Nanodeeltjes alleen of over de specifieke *novel excipients*³⁸:

"Toxicology

With regards to the vaccine components, only the whole formulation (modified RNA in LNPs) were used, so there is no toxicological data on the LNP alone or its specific novel excipients."

11.6.8 Uit eerder onderzoek was evenwel bekend dat mRNAs die gebruikt worden om functionerende eiwitten te produceren kunnen leiden tot toxiciteiten.^{39 40} Uit eerder onderzoek was ook bekend de toxiciteit van de lipide nanodeeltjes waarin het mRNA

³⁵ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. Richtlijnen 2001/83/EC, 2003/63/EC en 2004/27/EC voor humane geneesmiddelen wordt verwezen naar de Europese Farmacopee. Richtlijn 2001/83/EC. Farmacopeevoorschriften zijn, in samenhang met maatregelen vermeld in de Good Manufacturing Practices richtlijnen (Richtlijn 91/356/EEG van 13 juni 1991; PbEG L 193), de Europeesrechtelijk en wettelijke grondslag voor het bereiken en behouden van de kwaliteit van geneesmiddelen die in omloop zijn in Nederland.

³⁶ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. De Moderna lipid excipients SM-102, DSPC and PEG2000-DMG maken ook geen deel uit van de Europese Farmacopee. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1

³⁷ EMA Rolling Review assessment report Overview and list of questions COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech BNT162b2, 5' capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein Procedure No. EMEA/H/C/005735/RR.

³⁸ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020. Voor Moderna: "Distribution, metabolism, and PK of the novel lipid component SM-102 have not been extensively studied in dedicated studies." European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021.

³⁹ Supra n. 30: Granot, YY. & Peer, D. Delivering the right message: challenges and opportunities in lipid nanoparticles-mediated modified mRNA therapeutics-an innate immune system standpoint. *Semin. Immunol.* **34**, 68–77 (2017)

⁴⁰ Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity, *Nature Reviews Drug Discovery*, Dimitrios Bitounis, Eric Jacquinet, Maximillian A. Rogers & Mansoor M. Amiji. Volume 23 | April 2024 | 281–300.

is ingebed.^{41 42 43 44 45} Uit onderzoek bleek ook dat de bij de Pfizer en Moderna mRNA vaccins gebruikte LNPs "hoog inflammatoir" zijn.⁴⁶

11.7 Geen onderzoek naar genoom integratie

11.7.1 Volgens de EMA dienen genoom integratie studies te worden uitgevoerd, ook als het risico daarop klein is.⁴⁷ Blijkens de Assessments Reports van de EMA is evenwel niet onderzocht of het vaccinale mRNA kan integreren in het menselijk genoom. Het optreden van *reverse transcriptase* is in 1974 ontdekt door de onderzoeker Rudolf Jaenisch en zijn team.⁴⁸ Onderzoek in 2020 van, wederom Jaenisch, verbonden aan het Massachusetts Institute of Technology (MIT) en team, gepubliceerd in de Amerikaanse National Proceedings of Sciences,⁴⁹ liet zien dat het SARS-CoV2-RNA in het genoom kan integreren bij gekweekte humane cellen en in weefsel van patiënten tot expressie kan komen. Een tweede onderzoek, *in vivo*, uitgevoerd in 2020, liet zien dat een stukje coronavirus in het menselijk genoom was geland en wel op Human Chromosome 1.⁵⁰ Een derde onderzoek liet zien dat ook het vaccinale mRNA kan integreren in het genoom van gekweekte menselijke cellen.⁵¹ Een volgende studie liet zien dat het spike mRNA en ook het eiwit kan transloceren in de celkern.⁵²

⁴¹ Knudsen et al, "In vivo toxicity of cationic micelles and liposomes", 08.07.2014, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963414004274?via%3Dihub>.

⁴² Verhoef, J. J. & Anchordoquy, T. J. Questioning the use of PEGylation for drug delivery. *Drug Deliv. Transl. Res.* **3**, 499–503 (2013).

⁴³ Shiraishi, K. et al. Exploring the relationship between anti-PEG IgM behaviors and PEGylated nanoparticles and its significance for accelerated blood clearance. *J. Control. Release* **234**, 59–67 (2016)

⁴⁴ KEDMI et al, "The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of toll- like receptor 4 in immune activation", 11.06.2010, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961210006459>.

⁴⁵ Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankshtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv.* **2016**;7(5):319-334. doi:10.4155/tde-2016-0006.

⁴⁶ The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory, *Cell*, iScience iScience **24**, 103479, December 17, 2021, Sonia Ndeupen, Zhen Qin Sonya Jacobsen, Aurélie Bouteau, Henri Estanbouli, and Botond Z. Igyártó.

⁴⁷ EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 Guideline on the Non-Clinical Studies Required before First Clinical Use of GTMP. 30 May 2008.

⁴⁸ Simian virus 50 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA, Jaenisch R, Mintz B (1974), , *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* **71** (4):1250-1254.

⁴⁹ Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2021**, *118*, e2105968118. Zhang, L.; Richards, A.; Barrasa, M.I.; Hughes, S.H.; Young, R.A.; Jaenisch, R.

⁵⁰ *In vivo* **34**: 1629-1632 (2020), Steven Lehrer and Peter H. Rheinstein. SARS-CoV-2 *orf1b* Gene Sequence in the *NTNG1* Gene on Human Chromosome 1.

⁵¹ Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Curr. Issues Mol. Biol.* **2022**, *44*, 1115–1126, Aldén, M.; Olofsson Falla, F.; Yang, D.; Barghouth, M.; Luan, C.; Rasmussen, M.; De Marinis, Y.

⁵² Nuclear translocation of spike mRNA and protein is a novel feature of SARS-CoV-2. Sattar, S.; Kabat, J.; Jerome, K.; Feldmann, F.; Bailey, K.; Mehedi, M. *Front. Microbiol.* **2023**, *14*, 1073789.

11.7.2 Geen onderzoek is gedaan naar de mogelijkheid van 'retroposition' van de mRNA vaccins, terwijl mRNA retroposition een biomedisch erkend fenomeen is^{53 54 55 56 57 58 59 60 61 62} en de kenmerken van de sequenties van de mRNA vaccins voldoen aan alle voor retroposition bekende vereisten.⁶³

11.8 *Geen onderzoek naar de duur van de bescherming*

11.8.1 Blijkens de EMA Assessment reports en de Samenvattingen van de Productkenmerken was de duur van de bescherming van de beide mRNA vaccins onbekend.⁶⁴

"The duration of protection is not known."

11.8.2 Terzijde, anno 2024 is blijkens de officiële Samenvatting van de Productkenmerken behorend bij de latere handelsvergunningen voor de opvolgende versies van het mRNA vaccin (de meeste recente vergunning is gedateerd 3 juli 2024), ook bij de opvolgende versies van het mRNA-vaccin de duur van bescherming niet bekend: "De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald."⁶⁵

⁵³ Beck, C.R.; Garcia-Perez, J.L.; Badge, R.M.; Moran, J.V. LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2011, *12*, 187–215.

⁵⁴ Hancks, D.C.; Kazazian, H.H. Roles for Retrotransposon Insertions in Human Disease. *Mob. DNA* 2016, *7*, 9.

⁵⁵ Ewing, A.D.; Ballinger, T.J.; Earl, D.; Broad Institute Genome Sequencing and Analysis Program and Platform; Harris, C.C.; Ding, L.; Wilson, R.K.; Haussler, D. Retrotransposition of Gene Transcripts Leads to Structural Variation in Mammalian Genomes. *Genome Biol.* 2013, *14*, R22.

⁵⁶ Chatron, N.; Cassinari, K.; Quenez, O.; Baert-Desurmont, S.; Bardel, C.; Buisine, M.; Calpena, E.; Capri, Y.; Corominas Galbany, J.; Diguët, F.; et al. Identification of Mobile Retrocopies during Genetic Testing: Consequences for Routine Diagnosis. *Hum. Mutat.* 2019, *40*, 1993–2000.

⁵⁷ Gardner, E.J.; Prigmore, E.; Gallone, G.; Danecek, P.; Samocha, K.E.; Handsaker, J.; Gerety, S.S.; Ironfield, H.; Short, P.J.; Sifrim, A.; et al. Contribution of Retrotransposition to Developmental Disorders. *Nat. Commun.* 2019, *10*, 4630.

⁵⁸ Kazazian, H.H. Processed Pseudogene Insertions in Somatic Cells. *Mob. DNA* 2014, *5*, 20.

⁵⁹ ICGC Breast Cancer Group; Cooke, S.L.; Shlien, A.; Marshall, J.; Pipinikas, C.P.; Martincorena, I.; Tubio, J.M.C.; Li, Y.; Menzies, A.; Mudie, L.; et al. Processed Pseudogenes Acquired Somaticly during Cancer Development. *Nat. Commun.* 2014, *5*, 3644.

⁶⁰ Bim, L.V.; Navarro, F.C.P.; Valente, F.O.F.; Lima-Junior, J.V.; Delcelo, R.; Dias-da-Silva, M.R.; Maciel, R.M.B.; Galante, P.A.F.; Cerutti, J.M. Retroposed Copies of RET Gene: A Somaticly Acquired Event in Medullary Thyroid Carcinoma. *BMC Med. Genom.* 2019, *12*, 104.

⁶¹ PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium; Rodriguez-Martin, B.; Alvarez, E.G.; Baez-Ortega, A.; Zamora, J.; Supek, F.; Demeulemeester, J.; Santamarina, M.; Ju, Y.S.; et al. Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Identifies Driver Rearrangements Promoted by LINE-1 Retrotransposition. *Nat. Genet.* 2020, *52*, 306–319.

⁶² Payer, L.M.; Burns, K.H. Transposable Elements in Human Genetic Disease. *Nat. Rev. Genet.* 2019, *20*, 760–772.

⁶³ mRNA vaccines: Why is the Biology of Retroposition Ignored?, Tomislav Domazet-Lošo, *Genes*, 2022, *13*, 719.

⁶⁴ European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021. European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

⁶⁵ Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 3 juli 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 3.7.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022) 7342(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Comirnaty - COVID-19-mRNA-vaccin". Voor Moderna zie Samenvatting van de Productkenmerken d.d. 21 maart 2024, Annex I bij Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 21.3.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2022)7163(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik "Spikevax - elasomeran".

11.9 *Geen onderzoek naar besmetting van en transmissie door gevaccineerden.*

11.9.1 Blijkens de EMA Assessment reports van 20 december 2020 respectievelijke 6 januari 2021 was het effect van vaccinatie op het overdragen van het virus door gevaccineerden niet onderzocht en onbekend:⁶⁶

"It is presently not known if the vaccine protects against asymptomatic infection, or its impact on viral transmission."

11.9.2 Bij de officiële voorwaardelijke toelating op 21 december 2020 wees de EMA specifiek op het feit dat dat niet onderzocht is of gevaccineerden met het Corona-virus kunnen worden besmet en dat onbekend was of gevaccineerden, na besmetting, het Corona-virus zouden verspreiden.⁶⁷

"The impact of vaccination with Comirnaty on the spread of the SARS-CoV-2 virus in the community is not yet known. It is not yet known how much vaccinated people may still be able to carry and spread the virus."⁶⁸

12. *Bijwerkingen per februari 2021*

12.1 Blijkens opgave van Pfizer waren er op Februari 2021 (binnen 2,5 maand na de voorwaardelijke noodgoedkeuring) *"158893 suspected adverse events and 1233 suspected deaths"* gerapporteerd over haar vaccin.⁶⁹

12.2 Volgens deze opgave van Pfizer besloegen deze aantallen slechts een fractie van de werkelijke aantallen van bijwerkingen, aangezien ze waren gebaseerd op vrijwillige meldingen. Volgens opgave van Pfizer was de omvang van de onderrapportage onbekend.⁷⁰ Volgens een Harvard studie wordt in de VS minder dan 1% van alle bijwerkingen van vaccins gerapporteerd.⁷¹ Een latere studie uit 2006 laat een onderrapportage zien in de orde van grootte van 82–98% van alle bijwerkingen en een nog hoger percentage voor serieuze en ernstige neveneffecten.⁷²

12.3 Blijkens data van de Amerikaanse VigiAccess databank uit 2021 waren de belangrijkste slachtoffers van de mRNA vaccins voor het merendeel vrouwen: tweede vrouwen tegen één derde mannen.⁷³

⁶⁶ European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021.

⁶⁷ EMA 21 December 2020 EMA/660602/2020 EMEA/H/C/005735: "The impact of vaccination with Comirnaty on the spread of the SARS-CoV-2 virus in the community is not yet known. It is not yet known how much vaccinated people may still be able to carry and spread the virus."

⁶⁸ EMA 21 December 2020 EMA/660602/2020 EMEA/H/C/005735.

⁶⁹ Pfizer, "Cumulative analysis of post-authorization adverse event reports of PF-07302048 (BNT162B2) received through 28.02.2021".

⁷⁰ Pfizer, "Cumulative analysis of post-authorization adverse event reports of PF-07302048 (BNT162B2) received through 28.02.2021: *"Reports are submitted voluntarily, and the magnitude of underreporting is unknown"*.

⁷¹ Lazarus et al, "Electronic support for public health-vaccine adverse event reporting system", 2010, <https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>; Lazarus et al, "Electronic Support for Public Health: validated case finding and reporting for notifiable diseases using electronic medical data", 01.01.2009, <https://doi.org/10.1197/jamia.M2848>.

⁷² Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review, Lorna Hazell,, Saad A W Shakir, Drug Saf. 2006;29(5):385-96.

⁷³ <https://vigiaccess.org>.

13. *Reikwijdte voorwaardelijke vergunning*
- 13.1 Blijkens het EMA Assessment Report van 20 december 2020 betrof de aanvraag een aanvraag volgens de gecentraliseerde procedure om een voorwaardelijke handelsvergunning onder Artikel 14-a (bis) van EU Verordening 726/2004.⁷⁴ Artikel 14-a (bis) vereist voor een dergelijke vergunning onder meer dat sprake moet zijn van een "levensbedreigende ziekte" en van "onvervulde medische behoeften van patiënten."⁷⁵ Blijkens de Besluiten van de Europese Commissie werden de voorwaardelijk verleende vergunningen voor de mRNA vaccins verleend op deze uitzonderingsgrond van Artikel 14 a (bis) van EU Verordening 726/2004.
14. *Aansprakelijkheid*
- 14.1 Ten aanzien van de vraag wie de aansprakelijkheid droeg voor eventuele schadelijke gevolgen van de vaccinaties, stelde de Minister van VWS zich op het standpunt dat, *"in het geval van een geïnformeerde, bewuste keuze, geldt dat mensen achteraf niet een ander aansprakelijk kunnen stellen voor bijwerkingen waarop gewezen is."*⁷⁶

Vragen voor onderzoek

- 15.1 Bovenstaande opsomming van de officiële stand van kennis ten tijde van de onderzoeksperiode van uw Parlementaire Enquête (Onderzoeksperiode 4. januari 2021-mei 2021: de vaccinatiecampagne) is niet limitatief.⁷⁷ ⁷⁸ De opsomming geeft met betrekking tot het onderzoek door uw Parlementaire Enquête commissie naar de vaccinatie campagne (januari-mei 2021) onder meer de volgende vragen voor onderzoek in.
- 15.2 Krachtens Verordening (EG) 726/2004, op basis waarvan de voorwaardelijke vergunningen zijn verleend, dient de bijsluiter van de middelen duidelijk te vermelden

⁷⁴ European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021. European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

⁷⁵ VERORDENING (EG) Nr. 726/2004 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 31 maart 2004 tot vaststelling van procedures van de Unie voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (Voor de EER relevante tekst)(PB L 136 van 30.4.2004.

⁷⁶ Antwoord Minister van VWS op Kamervraag 2021Z23874 d.d. ingezonden 17 december 2021.

⁷⁷ Zo zijn blijkens de Samenvatting van productkenmerken de werkzaamheid, de veiligheid en de immunogeniciteit van de mRNA vaccins niet onderzocht bij immuungecompromitteerde personen: *"Immuungecompromitteerde personen. De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld."*

⁷⁸ Zo waren volgens het klinisch protocol van Pfizer zwangere en borstvoedende vrouwen uitgesloten van de vaccin proeven. Het elfde uitsluitingscriterium sluit deze groep zwart op wit uit: "Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven." En als ze zwanger werden tijdens de studie, konden ze geen injecties meer krijgen, volgens de "beëindigingscriteria voor elke vaccin-BNT162b2 kandidaat; zie PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001. Blijkens het EMA Assessment report was er beperkte ervaring met het gebruik van Comirnaty bij zwangere vrouwen: er was beperkt onderzoek gedaan op vrouwtjes ratten. Er waren geen data beschikbaar over de overdracht van het mRNA via de placenta. Niet onderzocht en dus niet bekend was of het mRNA werd uitgescheiden in de moedermelk van zwangere vrouwen: European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

dat de vergunningen voorwaardelijk zijn verleend en onder specifieke verplichtingen.⁷⁹

- 15.2.1 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking geïnformeerd over het gegeven dat de toelating van de door haar aangeboden middelen een voorwaardelijke toelating betrof?
- 15.2.2 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking geïnformeerd over het feit dat de aangeboden middelen niet waren onderzocht op de hierboven opgesomde onderwerpen, waaronder genotoxiciteit, genoomintegratie, carcinogeniciteit (kankerverwekkendheid) en pharmaco-kinetiek?
- 15.2.3 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking geïnformeerd over het feit dat de aangeboden middelen voorwaardelijk waren goedgekeurd voor "patiënten met een onvervulde medische behoefte"?
- 15.3 Blijkens de EMA Assessment Reports van 20 december 2020 respectievelijke 6 januari 2021 was het effect van vaccinatie op het overdragen van het virus door gevaccineerden niet onderzocht en onbekend:⁸⁰

"It is presently not known if the vaccine protects against asymptomatic infection, or its impact on viral transmission."

- 15.3.1 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking over deze bevinding en mededeling van de EMA geïnformeerd?
- 15.4 Bij de officiële voorwaardelijke toelating op 21 december 2020 wees de EMA specifiek op het feit dat niet onderzocht is of gevaccineerden met het Corona-virus kunnen worden besmet en dat onbekend was of gevaccineerden, na besmetting, het Corona-virus zouden verspreiden:⁸¹

"The impact of vaccination with Comirnaty on the spread of the SARS-CoV-2 virus in the community is not yet known. It is not yet known how much vaccinated people may still be able to carry and spread the virus."⁸²

- 15.4.1 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking over deze waarschuwing van de EMA geïnformeerd?
- 15.5 Blijkens de EMA Assessment Reports en de besluiten tot verlening van de voorwaardelijke vergunningen van 21 december 2020 en 6 januari 2021 was een van de voorwaarden voor de voorwaardelijke toelating van de mRNA vaccins dat de lopende Fase 1/2/3 klinische proeven werden gecontinueerd en afgerond. Afronding

⁷⁹ Verordening (EG) Nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van procedures van de Unie voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau.

⁸⁰ European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021.

⁸¹ EMA 21 December 2020 EMA/660602/2020 EMEA/H/C/005735.

⁸² EMA 21 December 2020 EMA/660602/2020 EMEA/H/C/005735.

van dit Fase III onderzoek stond gepland voor twee tot drie jaar later, december 2022, respectievelijk december 2023.⁸³

- 15.6 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking over bovenomschreven experimentele (Fase 1/2/3) status van de door haar aangeboden middelen geïnformeerd?
- 15.7 Blijkens het Assessment Report van de EMA van 21 december 2020 en de voorwaarden bij de voorwaardelijke vergunning, diende de fabrikant de navolgende openstaande onderzoeksvragen over het mRNA vaccin te beantwoorden en de antwoorden ter beoordeling aan de EMA voor te leggen:⁸⁴

"In the context of the conditional marketing authorisation, the applicant should fulfil the following obligations:

- SO1: Two active substance processes have been used during the development; Process 1 and 2. The major changes between AS Process 1 and 2 are: increased process scale, DNA template changed from a PCR template to linearised plasmid DNA, magnetic bead purification replaced with proteinase K digestion and UFDF steps. Based on the differences observed between batches manufactured by active substance Process 1 and 2 for the CQA mRNA integrity and lack of characterisation data, a MO was raised regarding comparability, characterisation and clinical qualification of the one proposed acceptance criteria. Biological characterisation of the active substance was limited, and additional data and discussion were requested to address functionality. Additional characterisation data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay. In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data.

• SO2: In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications.

• SO3: In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data.

• SO4: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315.

• SO5: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159.

As regards SO1, the following data are requested in order to complete the information on the active substance and finished product characterisation.

⁸³ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021, European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021.

⁸⁴ NB Het betreft "bijzondere verplichtingen" tot het onderzoeken en verstrekken van nadere informatie; niet het alsnog verrichten van de hierboven aangeduide niet verrichte onderzoeken. De verplichtingen staan ook los van het bij de voorwaardelijke toelating opgelegde Risk Management Plan. EMA Assessment Report Comirnaty, Procedure No. EMEA/H/C/005735/000019 February 2021 EMA/707383/2020 Corr.2*1,2. Voor de nadere informatie aan te leveren door Moderna zie European Medicines Agency, Assessment Report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021.

a) Additional data is to be provided to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Data are expected to cover batches used in clinical trials (for which the characterisation data could be available earlier) and the PPQ batches.

These data should address results from ion pairing RP-HPLC addressing 5' cap levels and presence of the poly(A) tail. These data should further address the potential for translation into truncated S1S2 proteins/peptides or other proteins/peptides. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided. Any homology between translated proteins (other than the intended spike protein) and human proteins that may, due to molecular mimicry, potentially cause an autoimmune process should be evaluated.

b) The analysis of the main peak of the RNA integrity test representing the full-length RNA, should be also undertaken addressing 5' cap levels and presence of the poly (A) tail.

c) Additional data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay. Protein heterogeneity, resulting in broad bands on the WB and uncertainties in the theoretical intact molecular weight of the spike protein, is assumed to be due to glycosylation. Therefore, to further confirm protein identities, enzymatic deglycosylation of the expressed proteins followed by WB analysis should be performed. Correlation with the calculated molecular weights of the intact S1S2 protein should be demonstrated.

As regards SO2, the following data are requested to be provided in order to ensure a comprehensive control strategy, including active substance and finished product specifications:

a) The active substance and finished product specifications acceptance limits, should be re-assessed and revised as appropriate, as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability and stability data of the product.

Comprehensive data should be provided comprising batch analyses of a suitable number of commercial batches as well as analyses of batches that have been used in the (ongoing) clinical trials.

b) Poly(A) tail length is considered a critical attribute, which should be controlled on each batch, even though comparable results were obtained until now. An active substance specification to control poly(A) length should be introduced. A suitable method should be developed and appropriate acceptance criteria should be set.

c) The poly(A) tail percentage is considered a critical attribute, but uncertainties remain on the suitability of the method. Additional data should be provided to support the suitability of the method used for %poly(A) tail or an alternative suitable assay should be developed and introduced. The %poly(A) tail should be characterised following any future active substance process changes.

d) Since mRNA integrity and polydispersity are CQAs for the efficacy of the medicinal product, the finished product acceptance criteria for these parameters should be revised as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability.

e) Additional data should be provided to support the suitability of the method used for potency determination or an alternative suitable assay for this purpose should be developed and introduced. Then the finished product acceptance criteria for potency should be revised accordingly.

f) Lipid-related impurities should be further evaluated. An appropriate control strategy should be introduced, suitably justified and provided for assessment during Q2 2021.

As regards SO3, the following data are requested to be provided in order to ensure batch to batch consistency and to complete the information on process validation of the finished product manufacturing process.

- a) Full commercial scale finished product PPQ-batches will be manufactured at the commercial facility Pfizer Puurs, Belgium. The applicant should provide the summary report on the completed commercial scale process validation activities.
- b) The applicant should perform testing of future process validation-batches of finished product according to the extended comparability testing protocol and the results should be provided for assessment.

As regards SO4, the data are requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315 in order to improve the impurity control strategy, assure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0315 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided.
- b) Differences in the manufacturing process between two suppliers should be described and possible impact on impurity profile should be discussed.
- c) Information and justification of quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided.
- d) Information and justification on critical steps and intermediates (including specifications) should be provided.
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0315 and should also be evaluated during stability studies
- f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data becomes available and revised, as appropriate.
- g) The specification limit for assay should be tightened based on the provided batch data to improve the quality control strategy of the finished product.
- h) Detailed method validation reports for assay, impurities, and residual solvents for ALC-0315 should be provided.
- i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided.

As regards SO5, the following data is requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for ALC-0159 in order to improve impurity control strategy, assure comprehensive control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the active product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0159 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided.
- b) Information and quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided. Relevant acceptance criteria for molecular weight and polydispersity should be included in the specification for the starting material carboxy-MPEG.
- c) Information and justification of critical steps and intermediates (including specifications) should be provided.
- d) The specification limit for assay should be tightened based on batch data in order to provide a more stringent quality control of the finished product.
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0159 and should also be evaluated during stability studies.

f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data are available and revised, as appropriate.

g) Acceptance criteria for tetrahydrofuran should be added to the specification for ALC-0159, unless otherwise justified, as it is included as a solvent in step 2 of the synthesis.

h) Detailed method validation reports for assay, impurities and residual solvents for ALC-0159 should be provided.

i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided."

"In the context of the obligation of the Marketing Authorisation Holder (MAH) to take due account of technical and scientific progress, the CHMP recommends the following points for investigation:

Active substance

1. The MAH should implement relevant testing strategies to ensure an adequate microbiological control for the starting materials.

2. The MAH should implement a relevant testing strategy to ensure that HEPES (Pfizer) raw material, included in the formulation buffer of FP, is free from contaminating RNases.

3. The MAH should implement in-house functional activity analytical methods for release testing of enzymes used in the manufacturing process at all relevant manufacturing sites, by Q1 2021.

4. The MAH should reassess the specification for the linear DNA template purity and impurities. The Applicant has already agreed to supply these by Q2 2021.

5. The MAH should perform and document a gap analysis to identify any supplemental qualification needed to align the methods used for the DNA template control with ICH requirements. The gaps identified should be addressed either prior to transferring the methods to relevant sites or during the transfer activities.

6. The MAH should provide active substance process validation data regarding the finalised indirect filter qualification assessment and the shipping validation between sites.

7. The MAH should provide the results of the studies performed to enhance the robustness of the DNase digestion step.

8. The MAH should tighten the low limits of the proven acceptable ranges for the target volumes for ATP and CTP, to the levels needed to ensure a sufficiently high mRNA integrity in the active substance manufacturing process.

9. The MAH should comprehensively describe the capability of the next generation sequencing technology platform to detect lower amounts of RNA species of alternative sequence in the presence of the correct, more abundant RNA for the active substance.

10. The MAH should discuss the results and the assay suitability for the cell-based flow cytometry and the western blot method used for biological characterization of protein expression for the active substance.

11. The MAH should provide a summary of the validation/verification status of the immunoblot analytical procedure used to detect double stranded RNA (dsRNA) in BNT162b2 active substance.

12. In order to improve the control strategy, the MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference standards for the active substance.

Finished Product

13. The updated results from the finished product leachables studies should be provided for assessment.

14. In order to ensure batch to batch consistency of the finished product the MAH should expand the description of the manufacturing process with more details. (1) When the batch size is twice the original one, the range number of active substance bags and active substance batches to be thawed, and the number of mixers should be stated. (2) The MAH

should confirm the configuration of filters used in finished product manufacture. (3) The surface area of the sterile filter should be adapted to the batch size, unless otherwise justified; (4) process control for RNA content prior to dilution is important, particularly if several runs of TFF are performed in parallel with batch sizes

15. Data on verification of in-process test methods should be provided for assessment during Q1 2021.

16. In order to improve the control strategy, the MAH should provide results of the validation plan phase 2 of the rapid sterility test for assessment before implementation.

17. A risk assessment should be provided with respect to the potential presence of elemental impurities in the active product based on the general principles outlined in Section 5.1 of ICH Q3D and Ph. Eur. monograph Pharmaceutical Preparations (2619). A summary of this risk assessment should be submitted. The risk assessment should cover all relevant elements and sources in accordance with the guideline. The summary must enable a quantitative comparison of observed or predicted levels with the PDE's given in the guideline. It should contain what is necessary to evaluate the appropriateness and completeness of the risk assessment, including any assumptions, calculations etc. made. The control strategy for elemental impurities should be justified based on the risk assessment.

18. The MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference materials for finished product testing.

19. In order to provide further information regarding the stability of finished product, Results from photostability testing and temperature cycling studies of the finished product should be provided for assessment in Q1 2021.

20. The applicant should provide the 6 months stability data for the finished product process performance qualification batches for assessment as soon as they are available.

21. This applicant proposed change to the product information to indicate that up to 6 doses can be delivered from the vial was not considered acceptable as no supporting data was provided.

In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses.

22. The MAH should investigate the opportunities for an increased temperature at long term storage conditions for the finished product from -70 °C to -20 °C. In addition, the MAH should investigate the possibility to prolong the in-use storage time (before dilution) of 5 days at 2-8 °C as well as the possibilities to extend the claims for transport conditions at 2-8 °C.

23. The MAH should provide the results for assessment from the filter validation as soon as they are available."

- 15.7 **Vraag voor onderzoek.** Gezien de hierboven opgesomde niet verrichte onderzoeken, gezien de, niet onderzochte, 'unknowns' inzake duur, infectie, transmissie, gezien de beperkte reikwijdte van de voorwaardelijke vergunning ("voor patiënten met een onvervulde medische behoefte"), gezien de inhoud en de omvang van de hierboven weergegeven door de fabrikanten nog te genereren en nog ter beoordeling aan te leveren informatie, gezien het feit dat van de nog nooit goedgekeurde middelen de Fase III studies volgens opgave van de fabrikanten slechts twee maanden hadden geduurd⁸⁵, gedeblind waren en nog meer dan twee jaar nodig hadden om te

⁸⁵ E.g. Moderna Study, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, NEJM, February 4, 2021, Vol.384, no 5, L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert, S.A. Spector, N. Roupael, C.B. Creech, J. McGettigan, S. Khetan, N. Segall, J. Solis, A. Brosz, C. Fierro, H.

kunnen worden afgerond, waarom heeft de regering niet besloten om het vaccinatieprogramma te verrichten in het kader van een medisch-wetenschappelijk, prospectief onderzoek conform de eisen van de toepasselijke Europese Richtlijn 2001/20/EG, zoals deze richtlijn is geïmplementeerd in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO)?^{86 87 88}

- 15.7.1 De Europese Richtlijn 2001/20/EG is van toepassing op 'wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen'. Dat is in de Richtlijn gedefinieerd als⁸⁹ a) „klinische proef”: elk onderzoek bij proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen en/of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.”⁹⁰
- 15.7.2 De Europese Richtlijn 2001/20/EG is niet alleen van toepassing op onderzoek met nog niet geregistreerde geneesmiddelen, maar ook op onderzoek met een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven dat bij een klinische proef wordt onderzocht of dat wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen.⁹¹

Schwartz, K. Neuzil, L. Corey, P. Gilbert, H. Janes, D. Follmann, M. Marovich, J. Mascola, L. Polakowski, J. Ledgerwood, B.S. Graham, H. Bennett, R. Pajon, C. Knightly, B. Leav, W. Deng, H. Zhou, S. Han, M. Ivarsson, J. Miller, and T. Zaks, for the COVE Study Group. "Key limitations of the data are the short duration of safety and efficacy follow-up."

⁸⁶ Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad, van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Op 31 januari 2022 is de EU Clinical Trial Regulation (CTR) in werking getreden, zoals bekendgemaakt in het Publicatieblad van de Europese Unie op 31 juli 2021 (Besluit (EU) 2021/1240 van de Europese Commissie). Richtlijn 2001/20/EG is ingetrokken op de dag van inwerkingtreding van de CTR, derhalve op 31 januari 2022. Per die datum (31 januari 2022) is de Wet van 22 maart 2017 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Geneesmiddelenwet in verband met de uitvoering van verordening 536/2014 op het gebied van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik in werking getreden (Stb. 2017, 147).

⁸⁷ De Richtlijn en de WMO zijn ook van toepassing op diensten, instellingen en bedrijven ressorterend onder het Ministerie van Defensie, het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

⁸⁸ Door het RIVM is wel een (zeer) beperkt aantal deelonderzoeken inzake een paar specifieke vragen over de mRNA-middelen bij specifieke risicogroepen geïnitieerd en door een aantal derden is een aantal deelonderzoeken voorgesteld onder bepaalde risicogroepen. Een deel daarvan is niet gestart of niet afgerond.

⁸⁹ Artikel 2 d) Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad, van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk nthsgebruik. Geïmplementeerd in Artikel 1, eerste lid sub o WMO.

⁹⁰ Artikel 1, eerste lid sub n en o Wet van 24 november 2005 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen), zoals nadien gewijzigd (hierna: de WMO), van kracht tot 30 januari 2022. Vanaf 31 januari 2022 vervangen door de Wet van 22 maart 2017 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Geneesmiddelenwet in verband met de uitvoering van verordening 536/2014 op het gebied van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Stb. 2017, 147).

⁹¹ Artikel 2(d) richtlijn nr. 2001/20/EG Artikel 1, eerste lid sub o WMO.

- 15.7.3 Indien de regering, zo nodig *per analogiam* en *mutatis mutandis*, de Europese Richtlijn had toegepast, had het vaccinatieprogramma conform de volgende eisen verricht moeten worden: (i) overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol, dat (ii) had moeten worden goedgekeurd door de bevoegde commissie, in casu de Centrale Commissie Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (CCMO), op basis van een specifieke, voorafgaande, schriftelijke geïnformeerde toestemming van de deelnemer; en (iv) hadden de uitvoerenden de verplichting gehad om ongunstig verloop, ongewenste voorvallen, bijwerkingen en vermoedens van ernstige bijwerkingen verplicht te melden aan de CCMO.⁹² Deze aanpak had antwoord kunnen geven op een aantal thans lastig te beantwoorden vragen.

Product status

- 16.1 Blijkens de beide Assessment reports van de EMA en de Samenvattingen van Productkenmerken bestonden de middelen van Pfizer en Moderna uit gemodificeerd mRNA, geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*-transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen. In het gemodificeerde mRNA zijn de natuurlijke uridines allemaal vervangen door pseudo-uridines.⁹³ Het gemodificeerde mRNA wordt, gehuld in lipide nanodeeltjes, intra-musculair geïnjecteerd. Hierna gaan de menselijke cellen de genetische instructies lezen en produceren wat het kunstmatige, vaccinale mRNA de cellen forceert te produceren: het lichaamsvreemde Spike-eiwit. Blijkens de voorwaardelijke vergunningen is dit eiwit onderdeel van het vaccin.⁹⁴
- 16.2 Blijkens de Assessment reports van de EMA van 21 december 2020 (inzake Pfizer'-BioNTech's product) respectievelijk 6 januari 2021 (inzake Moderna's product) waren de mRNA vaccins "een nieuw product met een geheel nieuw werkingsmechanisme, dat nog nooit is goedgekeurd."⁹⁵
- 16.3 Volgens de EMA kwalificeren de mRNA producten als "biologicals."⁹⁶ De Europese Richtlijn 2001/83/EG definieert een "biological" (een biologisch geneesmiddel) als volgt⁹⁷:

"Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de werkzame stof een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieprocédé en de beheersing ervan."

⁹² Het Besluit wijst de CCMO aan als de bevoegde toetsingscommissie voor onderzoek van vaccins: "e. wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin;". Daarnaast blijkt uit de Nota van Toelichting op het Besluit dat de CCMO de bevoegde instantie is bij, onder meer, technieken die gebruik maken van RNA.

⁹³ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

⁹⁴ European Medicines Agency, Assessment report, 19 februari 2021, EMA/707383/2020.

⁹⁵ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, positive opinion for granting a conditional marketing authorisation, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021.

⁹⁶ European Medicines Agency Human Medicines Division, MA/CAT/510852/2020 Minutes of the meeting on 15-17 July 2020.

⁹⁷ Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik PB L 311 van 28.11.2001, zoals nadien gewijzigd.

- 16.4 Volgens de EMA (en de Europese Commissie) zijn de mRNA producten een "biological", ondanks het feit dat ze niet zijn afgeleid van een biologische (levende) bron.⁹⁸

"The Commission supported EMA's interpretation that RNA derived products should be considered as biologicals, even if not derived from a biological source:"

- 16.5 Vervolgens stelt de EMA (en de Europese Commissie) dat de mRNA producten als "vaccins" kunnen worden beschouwd, op de basis dat ze als "biologicals" moeten worden beschouwd.⁹⁹

"The Commission supported EMA's interpretation that RNA derived products should be considered as biologicals, even if not derived from a biological source: therefore, such products using for vaccination against COVID-19 can be considered vaccines."

- 16.6 Volgens de EMA kwalificeert het toedienen van mRNA als "the addition of a genetic sequence" onder de definitie van genterapeutisch medisch product (GTMP) in de EU Verordening inzake Geavanceerde Therapeutische Medische Producten (ATMP Verordening).^{100 101}

- 16.7 Volgens de EMA vallen mRNA's onder de definitie van een GTMP.^{102 103}

"For the moment, messenger RNAs (mRNA) are produced biosynthetically (transcribed in vitro for a DNA template) and fulfil the definition of a GTMP."

- 16.8 Aan de oorspronkelijke definitie van GMTP uit de ATMP Verordening heeft de Europese Commissie later een zin toegevoegd¹⁰⁴: "Genterapeutische producten zullen niet zijn vaccins tegen besmettelijke ziekten." De gebruikelijke

⁹⁸ European Medicines Agency Human Medicines Division, MA/CAT/510852/2020 Minutes of the meeting on 15-17 July 2020.

⁹⁹ European Medicines Agency Human Medicines Division, MA/CAT/510852/2020 Minutes of the meeting on 15-17 July 2020.

¹⁰⁰ Regulation (EC) No 1394/2007, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) (Article 2, juncto Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November: European Union (2001). De definitie is door verwijzing vervat in Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November: European Union (2001).

¹⁰¹ European Medicines Agency. Scientific Recommendation on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products. EMA/921464/2011.

¹⁰² Regulation (EC) No 1394/2007, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) (Article 2, juncto Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November: European Union (2001). De definitie is door verwijzing vervat in Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November: European Union (2001).

¹⁰³ EMA Human Medicines Division Committee for Advanced Therapies (CAT), Minutes of the meeting on 02-04 December 2020; 20 January 2021 EMA/CAT/162004/2021.

¹⁰⁴ De definitie uit de Richtlijn is gewijzigd bij besluit van de Europese Commissie: Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products.

wetenschappelijke en regulatoire verklaring voor deze toevoeging ontbrak en is onbekend.^{105 106}

- 16.9 De EMA legt deze toevoeging als volgt uit. Volgens de EMA kan een en hetzelfde mRNA product zowel als gentherapie als als vaccin geïnclassificeerd worden, afhankelijk van het beoogde doel. Een mRNA product met als beoogd doel behandeling of voorkoming van pathologieën als gevolg van een infectie classificeert volgens de EMA als gentherapie, maar als hetzelfde mRNA product als doel heeft het voorkomen van die infectie, dan dient het product als (conventioneel) vaccin te worden geïnclassificeerd en beoordeeld.¹⁰⁷

Bij wijze van voorbeeld¹⁰⁸: "*As an example, an mRNA-based vaccine for the treatment or prevention of HPV16-induced malignancies is a gene therapy product (if the criteria for gene therapy are fulfilled). Using the identical mRNA for vaccination towards HPV16 will result in its classification as a vaccine.*"

- 16.10 De EMA geeft daarbij ook aan wanneer sprake is van een vaccin. Volgens de EMA moet een vaccin een profylactische werking hebben, "i.e. een besmettelijke ziekte voorkómen".¹⁰⁹ Volgens artikel 1, paragraaf 4 van EU Richtlijn 2001/83 is een vaccin een agens dat actieve immuniteit produceert.¹¹⁰ Volgens de Europese Farmacopee is een vaccin een medicinaal product dat een antigeen bevat.¹¹¹ Volgens de Assessment Reports van de EMA bevatten de mRNA middelen geen antigeen; volgens de EMA is het werkzame bestanddeel het mRNA.¹¹² De mRNA middelen classificeren derhalve niet als vaccins onder de toepasselijke wet- en regelgeving.

- 16.11 Blijkens de Assessment Reports van 20 december 2020 respectievelijk 4 januari 2021 heeft de EMA, op verzoek van de fabrikanten¹¹³, hun producten geïnclassificeerd als een "Nieuwe Actieve Substantie", "new in itself".¹¹⁴

"New Active Substance Status

Based on the CHMP review of the available data, the CHMP considers that single-stranded, 5'-capped messenger RNA (mRNA) produced using a cell free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike (S) protein of SARS-CoV-2 is a new active substance as it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union."

- 16.12 **Vraag voor onderzoek.** Op welke wijze heeft de regering de bevolking over deze classificatie en product-status van de mRNA producten geïnformeerd?

¹⁰⁵ RNA-based drugs and regulation: Toward a necessary evolution of the definitions issued from the European union legislation, Mathieu Guerriaud, Evelyne Kohli, *Frontiers in Medicine*, 17 oktober 2022.

¹⁰⁶ mRNA: Vaccine or Gene Therapy? The Safety Regulatory Issues. Banoun, H. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10514.

¹⁰⁷ EMA/CAT/600280/2010 Rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. June 20, 2014 EMA CAT.

¹⁰⁸ In: The European Regulatory Environment of RNA-Based Vaccines, Thomas Hinz, Kajo Kallen, et al. (eds.), *RNA Vaccines: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1499.

¹⁰⁹ EMA/CAT/600280/2010 Rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. June 20, 2014

¹¹⁰ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November: European Union (2001) (Geconsolideerd).

¹¹¹ European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Vaccine for human use 04/2022:0153. 10th ed. In: European Pharmacopoeia, editor. *Council of Europe*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (2019).

¹¹² European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021).

¹¹³ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021. European Medicines Agency, Assessment report Covid-19 Vaccine Moderna, EMA/15689/2021 Corr.1*1, (gepubliceerd met correctie op 11 maart 2021).

¹¹⁴ European Medicines Agency, Assessment report Comirnaty, 21 December 2020, gepubliceerd 19 februari 2021.

17. Als gezegd is bovenstaande een beknopte weergave van de stand van de officiële kennis ten tijde van de door uw commissie te onderzoeken periode; de vaccinatiecampagne van januari 2021-mei 2021. De bovenstaande vragen zijn dan ook niet uitputtend bedoeld en een inventarisatie van de volledige stand van de officiële kennis destijds kan uiteraard nog meer en andere vragen oproepen.