

An: Marco Cavaleri (Leiter Task Force Biologische Gesundheitsgefahren und Impfstrategie)

Fergus Sweeney (Leiter Task Force Klinische Studien und Herstellung)

Georgy Genov (Leiter [Pharmakovigilanz](#))

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

Domenico Scarlattilaan 6

1083 HS Amsterdam

Niederlande

Antrag auf Offenlegung regulatorischer Informationen über die Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen zum Zeitpunkt der Empfängnis und während der Schwangerschaft von europäischen Mitgliedern der Koalition zur Förderung einer wissenschaftlichen Standards entsprechenden Medikamentenzulassung

Münster, 11. Januar 2022

Sehr geehrte Drs. Cavaleri, Sweeney, und Genov,

mit diesem Schreiben bitten wir Sie um Auskunft über Ihnen vorliegende Daten zur Sicherheit von Covid-19 Impfstoffen aus Post-Authorisierungs-Studien, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der bedingten Zulassung angeordnet wurden. Wie unsere Bürger Petition (Docket Number: FDA-2021-P-0786) [1] im Detail beschreibt, haben die Phase III Zulassungsstudien der COVID-19 mRNA Vakzine weitestgehend (oder gänzlich) folgende wichtige Bevölkerungsgruppen ausgeschlossen, von denen mit gutem Grund anzunehmen ist, dass bei ihnen die Wirkung der Impfstoffe im Vergleich zu den eingeschlossenen Studienteilnehmern unterschiedlich ausfallen könnte. Hierzu zählen zum Beispiel: Neugeborene und Kleinkinder, Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion oder mit Immunsuppression, Personen mit einer Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Impfung oder in der Vorgeschichte, von Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen des Blutes betroffene Menschen, sowie hinfällige ältere Erwachsene (einschließlich der Bewohner von Alten- und Pflegeheimen) und schwangere oder stillende Frauen.

COVID-19 Impfstoffe repräsentieren aktuell das bekannteste Beispiel dramatisch beschleunigter regulatorischer Zulassungsverfahren. [2] Von den 21 Post-Authorisierungs Studien, die von der EMA im Rahmen der vorläufigen Zulassung der neuartigen mRNA – Impfstoffe angeordnet wurden, untersuchen zwei Studien die Sicherheit der Impfung während der Schwangerschaft. Obwohl vorläufige Auswertungen von Spontanmeldesystemen für Impfwiszenfälle und Nebenwirkungen des US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC), v-safe, und des US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) bislang so interpretiert werden, dass keine Bedenken für die Anwendung der COVID-19 mRNA Vakzine für schwangere Frauen bestehen, [3,4] kann ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Missbildungen und Komplikationen während der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Verabreichung der mRNA Impfstoffe um den Zeitpunkt der Empfängnis bis etwa zur 20. Schwangerschaftswoche. [5]

Exakt eine randomisierte kontrollierte Studie wird im Rahmen der vorläufigen Zulassung bei schwangeren Frauen von Pfizer-BioNTech auf regulatorische Anordnung hin durchgeführt (**NCT04754594**, registriert am 15. Februar, 2021). Die unter „history of changes“ dokumentierte Timeline der Studie im Register der National Library of Medicine (NLM),

ClinicalTrials.gov, weist aus, dass ursprünglich geplant war, für die Studie 4000 Frauen in 44 verschiedenen Studienzentren in den USA zu rekrutieren, aber schon am 16. Juni 2021 die Zahl der Studienteilnehmerinnen auf lediglich 700 reduziert wurde. Sehr überraschend ist, dass seit dem 16. November 2021 der registrierte Studienstatus in "aktiv, nicht rekrutierend" geändert wurde, bei einem dokumentierten Stand von gerade einmal 343 rekrutierten Teilnehmerinnen. [6] Dies ist alarmierend, zumal besagte Studie NCT04754594 auch vier Studienzentren ausweist, die von der Contract Research Organisation (CRO) Ventavia betrieben wird. Es handelt sich hier um eine CRO, die ebenfalls in die entscheidende primäre Zulassungstudie von Pfizer involviert war, bei der kürzlich große Probleme mit Qualitätssicherung und Datenmanipulationen aufgedeckt wurden. [7] Wichtig zu wissen ist außerdem, dass die Studie nur Frauen zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche einbezieht, was bedeutet, dass die Studie keine Aussagen dazu machen kann, ob sich eine Impfung um den Zeitpunkt der Empfängnis und/oder in der frühen Schwangerschaft nachteilig auf deren Verlauf auswirken kann.

Wir bitten Sie als zuständige Repräsentanten der Zulassungsbehörde:

1. uns Auskunft darüber zu geben, ob Sie von den beschriebenen Protokollabweichungen/-Verletzungen Kenntnis haben. Falls ja, fordern wir die EMA auf, die Öffentlichkeit umgehend darüber zu informieren, ob die Abweichungen von der EMA formal akzeptiert wurden und die Gründe dafür zu erläutern.
2. der Öffentlichkeit darüber Rechenschaft abzulegen, was die EMA in Bezug auf ihre Aufsichtspflichten hinsichtlich der detaillierten Berichte über Probleme der mangelnden Datenintegrität bei von Ventavia betriebenen Studienzentren unternommen hat, sowie einen Bericht analog zum FDA BIMO report [8] vorzulegen, in dem offengelegt wird, welche klinischen Studienzentren der Studien **NCT04754594** und **NCT04368728** durch die EMA inspiziert wurden, und was die Inspektionen ergeben haben.
3. zu berichten, ob Ihnen Meldungen über schwere nachteilige Wirkungen der Impfung aus der Studie **NCT04754594** oder Pfizers primärer Zulassungsstudie **NCT04368728** vorliegen, und wenn ja, wie viele Berichte über Aborte, Fehlgeburten, foetale oder mütterliche Todesfälle, foetale Missbildungen, intrauterine Erkrankungen, Entwicklungsanomalien, Frühgeburten, Schwangerschaftskomplikationen oder Berichte über andere schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei geimpften schwangeren Frauen auftraten (einschließlich der Angabe über die Schwangerschaftswoche der Impfung).
4. eine Aussage zu machen, ob Sie über Probleme bei der Gewinnung von Studienteilnehmerinnen informiert wurden und warum diese Probleme offensichtlich fortbestanden, obwohl im Juni 2021 sogar eine Verdopplung der Zahl der Studienzentren von ursprünglich 44 auf fast 100, auch im Ausland (Südafrika, Spanien, Vereinigtes Königreich), erfolgte?

Der Risiko-Management-Plan für das ebenfalls vorläufig zugelassene Moderna mRNA Vakzin enthält eine prospektive Studie (**NCT04958304**), begonnen im Juli 2021, die eine Kohorte von 1000 Frauen vom Zeitpunkt 28 Tage nach der letzten Menstruation bis ein Jahr nach Beendigung der Schwangerschaft beobachtet. [9] Unter dem Aspekt der geringen Studiengröße und eines nicht unerheblichen Risikos für Verzerrungs- und Störfaktoren, z.B. eines Selektionsbias bei der Auswahl der Studienteilnehmerinnen, sind statistische Aussagekraft und die Chancen, schwere Impfnebenwirkungen gerade in der frühen Schwangerschaft aufzudecken, extrem niedrig. Dennoch fragen wir Sie:

5. Erhielten Sie Berichte über schwere Impfnebenwirkungen oder andere schwerwiegende nachteilige Ereignisse aus dieser Beobachtungsstudie (NCT04958304)?

Rufe nach einer allgemeinen COVID-19 Impfpflicht oder der Verhängung einer Impfpflicht für im Gesundheitswesen arbeitende Menschen oder für andere „exponierte“ Berufsgruppen müssen nicht nur gegen die bekannten, sondern auch gegen potentielle, bisher unbekannt Risiken der neuartigen COVID-19 Impfstoffe abgewogen werden. [10] Dies ist insbesondere notwendig, wenn wir feststellen, dass in Schaden-Nutzen Analysen in den USA, aber vielleicht auch in Europa ein unbewiesener, aber angenommener Nutzen (wie z.B. eine über lange Zeit andauernde Erniedrigung des schweren Erkrankungsrisikos), schon in regulatorische Entscheidungen einfließt.

Im besten Interesse der Allgemeinheit fordern wir die EMA auf, umgehend alle der Behörde aus den Zulassungsstudien und den im Rahmen der vorläufigen Zulassung angeordneten Post-Authorisierungs-Studien vorliegenden Sicherheitsdaten zu COVID-19 mRNA Impfstoffen in Bezug auf die Gesundheit werdender Mütter und ihrer Kinder offenzulegen. Sollte die EMA sich nicht in der Lage sehen, verlässliche Sicherheitsdaten zu COVID-19 Vakzinen um den Zeitpunkt der Empfängnis und während der Schwangerschaft vorzulegen, setzen die politischen Entscheidungsträger die Weltgemeinschaft einem sehr hohen Risiko irreversibler Schädigung aus, wenn sie für eine Impfpflicht für COVID-19 Vakzine stimmen.

Wir sollten uns erinnern, dass die Thalidomid (Contergan®) Katastrophe in den späten 1950er Jahren bis 1962 [11] weitgehend auf die wissenschaftlich unbewiesene ärztliche Versicherung gegenüber den Patientinnen zurückgeführt werden muss, dass das neue Medikament ganz besonders zur sicheren Anwendung in der Schwangerschaft entwickelt wurde. Gute Absichten sind nicht genug. Daher fordern wir als Ärzte und EU-Bürger im höchsten öffentlichen Interesse, dass die regulatorischen Aufsichtsbehörden umgehend transparente und wissenschaftlich abgesicherte Informationen über die Verfügbarkeit von Sicherheitsdaten über die Impfung zum Zeitpunkt der Empfängnis und/oder während der Schwangerschaft aus den Impfstoff-Zulassungsstudien sowie aus den im Rahmen der vorläufigen Zulassung angeordneten Post-Authorisierungs-Studien vorlegen, bevor Menschen - und damit auch ihre Nachkommen - einer COVID-19 Impfung unterworfen werden, die sich in der Familienplanung, Schwangerschaft oder Stillzeit befinden.

Angela Spelsberg MD, SM., Aachen, Germany

Ulrich Keil MD, PhD , FRCP London, Prof. emeritus, Muenster, Germany

References:

[1] https://downloads.regulations.gov/FDA-2021-P-0786-0001/attachment_1.pdf

[2] Prugger C., et al. Evaluating covid-19 vaccine efficacy and safety in the post-authorisation phase. *BMJ* 2021;375:e067570

[3] Shimbakuro,TT, Kim SY. et al. Preliminary findings of Covid-19 mRNA vaccine safety in pregnant persons. *NEJM* 384(24):2273-82
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2104983>

[4] Shimbakuro,TT, Kim SY. et al. Preliminary findings of Covid-19 mRNA vaccine safety in pregnant persons. corrected version *NEJM* 384(24):2342-43
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMx210016>

- [5] Karrow, N.A., Shandilya, U.K., et al. Maternal COVID-19 Vaccination and its potential impact on fetal and neonatal Development. *Vaccines* 2021; 9,1351. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111351>
- [6] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594?term=NCT04754594&draw=2&rank=1>
- [7] Thacker PD. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. *BMJ* 2021; 375:n2635 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2635>
- [8] <https://www.fda.gov/media/153947/download>
- [9] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04958304?term=NCT04958304&draw=2&rank=1>
- [10] Kmietowicz Z. Evidence is insufficient to back mandatory NHS staff vaccination, says House of Lords committee. *BMJ* 2021;375:n2957 <https://doi.org/10.1136/bmj.n2957> (Published 03 December 2021)
- [11] Vargesson N. 2015. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research (Part C)* 105(2): 140–56. doi: 10.1002/bdrc.21096.