

An: Marco Cavaleri (Leiter Biologische Gesundheitsgefahren und Impfstrategie)

Fergus Sweeney (Leiter Task Force Klinische Studien und Task Force Herstellung)

Georgy Genov (Leiter [Pharmakovigilanz](#))

Juan Garcia Burgos

Leiter der Abteilung für die Beteiligung von Öffentlichkeit und Stakeholdern

Europäische Medizin Agentur (EMA)

Domenico Scarlatti laan 6

1083 HS Amsterdam

Niederlande

Unser Antrag vom 11. Januar 2022 auf Offenlegung regulatorischer Informationen über die Sicherheit von Covid-19 Vakzinen vor, während und nach der Schwangerschaft von europäischen Mitgliedern der Koalition von Wissenschafts-Aktivisten für eine adäquate Medikamentenzulassung

Ihre Antwort per e-mail: ASK-104599 - Regulatorische Informationen über die Sicherheit von Covid-19 Vakzinen in der Schwangerschaft vom 15. Februar, 2022

15. März 2022

Sehr geehrte Drs. Burgos, Cavaleri, Sweeney, und Genov,

wir würdigen Ihre Aussage, dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) "die Notwendigkeit von Sicherheitsdaten in der Schwangerschaft vollumfänglich anerkennt". Der jüngste Überblick der EMA COVID-19 task force (ETF) hierzu [1] enthält jedoch keine Antworten auf die von uns gestellten Fragen. Die herangezogenen Studien haben alle nur wenige ausgewählte Endpunkte untersucht, darunter insbesondere Fehlgeburten, Frühgeburten oder intrauterine Entwicklungsverzögerungen (small for gestational age) zum Zeitpunkt der Geburt. Es gibt nahezu keine Informationen über andere sehr wichtige Schwangerschaftskomplikationen, z.B. fetaler Tod im Mutterleib, Totgeburten, Missbildungen, ektopische Schwangerschaften, Erkrankungen des Neugeborenen oder Säuglings sowie zur Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit oder anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) in Verbindung zu einer Exposition der Mutter während der Schwangerschaft oder Stillzeit mit Covid-19 mRNA Vakzinen.

Von den 12 Studien, die auf der EMA website [1] mit dem Ziel gepostet wurden, die Anwendung von mRNA Vakzinen in der Schwangerschaft zu befürworten, untersuchten nur drei die Impfung im ersten Schwangerschaftsdrittel. Ein Register von Frühschwangerschaften in Norwegen [2] verglich Frauen, die eine Fehlgeburt vor der 14. Schwangerschaftswoche berichteten mit Kontrollen, deren Schwangerschaft weiterbestand, bezüglich ihres Impfstatus mit Covid-19 Vakzinen 3 bzw. 5 Wochen vor dem unerwünschten Ereignis. Innerhalb von 13,184 weiterbestehenden Schwangerschaften waren 772 Frauen geimpft worden, während unter den 4,290 Frauen, die eine Fehlgeburt erlitten hatten, 231 innerhalb der letzten 3 Wochen mit Covid-19 Vakzinen geimpft wurden (adjustierte OR 0.92, 95% CI [0.75-1.10]).

Mehrere Verzerrungsfehler (Bias) sind in dieser Studie möglich. Erstens erfasst das Register nur etwa 40% aller Frühschwangerschaften in Norwegen (Selektionsbias). Zweitens ist die Impfung gegen Covid-19 während des ersten Schwangerschaftsdrittels in Norwegen nicht generell, sondern nur für Frauen mit erhöhter Risikokonstellation empfohlen (Collider Bias).

Drittens enthält das Register keine Informationen über das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Registrierung, so dass ein Matching von geimpften und ungeimpften Frauen nach Gestationsalter nicht erfolgen konnte. Im anzunehmenden Fall, dass die Impfung bei denjenigen Frauen mit erhöhter Risikokonstellation zumeist nach der 10.

Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgte, wenn das Risiko einer spontanen Fehlgeburt üblicherweise abnimmt, könnte der Vergleich zu ungeimpften Frauen, die in der 6-10. SSW eine Fehlgeburt erlitten, wo das Risiko dafür höher ist, eine tatsächliche Erhöhung des Fehlgeburtsrisikos durch mRNA Vakzine maskieren (Missklassifizierungsbias).

Die Studie von Kharbanda et al. [3] fand heraus, dass bei 105,446 singulären Schwangerschaften 13,160 spontane Fehlgeburten innerhalb der Gestationswochen 6-8, 9-13, und 14-19 auftraten. Die Gesamtzahl der Frauen, die 1 oder mehr Dosen von Pfizer-BioNTech, Moderna oder Janssen Vakzinen erhielten, wurde nicht offengelegt. Stattdessen berichtet die Studie über 1,128 spontane Fehlgeburten bei 20,139 geimpften im Vergleich zu 12,032 Fehlgeburten bei 250,944 ungeimpften Schwangerschafts-Zeiträumen und kommt zu dem Schluss, dass eine Covid-19 Impfung in der Frühschwangerschaft nicht mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko einhergeht (Personen-Zeit-basierte Risikoschätzwerte wurden anhand von sieben je 4-Wochen umfassenden Beobachtungszeiträumen zwischen dem 15. Dezember 2020 und dem 28. Juni 2021 berechnet, wobei jede Frau Daten zu einem oder mehreren Beobachtungszeiträumen beitragen konnte; insgesamt ergaben sich so 250,944 Schwangerschaftszeiträume, von denen 20,139 (8%) als Covid-19 Impfstoff-Perioden eingeordnet wurden.) Die Autoren räumen ein, dass der "Rollout von Covid-19 Vakzinen sich komplex gestaltete und manche Impfung möglicherweise ausgelassen wurde, was eine Risikoverfälschung hin zur Null" ermöglicht. Diese Tendenz wird noch verstärkt durch die gewählten Expositionszeit-Kategorien, in denen nicht-geimpfte Frauen mit fortbestehender Schwangerschaft Daten zu mehreren Zeiträumen beitragen, während dies für geimpfte Frauen größtenteils nur in einem Zeitraum der Fall war. Bemerkenswert ist außerdem, dass während sämtlicher 4-Wochen-Beobachtungszeiträume in den ungeimpften Zeiträumen ein gleichmäßig niedriges Fehlgeburtsrisiko von ca. 5% besteht, verglichen mit dem Risiko in den geimpften Beobachtungszeiträumen, das von 3% (15. Dezember, 2020 – 11. Januar, 2021) auf mehr als 7% in den letzten beiden Beobachtungszeiträumen ansteigt (berechnet anhand stratifizierter Beobachtungszeiträume, Tabelle 1). Wenn man rohe Odds Ratios aus den stratifizierten Daten in Tabelle 1 berechnet, ist ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko nach Covid-19 Impfung in der Frühschwangerschaft bei jungem Alter der Mutter (16-24 Jahre) (rohe OR 1.37), und innerhalb der Gestationswochen 9-13 (OR 1,18), und 14-19 (OR 1.11) nicht auszuschließen. Diese Befunde müssen sorgfältig weiter untersucht werden.

Eine kürzliche Untersuchung, ebenfalls geleitet von den U.S. amerikanischen Centers of Disease Control (CDC) vom 7. Januar 2022 machte weitreichende Aussagen, dass eine Covid-19 Impfung in der gesamten Schwangerschaft sicher sei, aber diese Studie an mehr als 40,000 schwangeren Frauen hatte keine genügend große Datengrundlage für die Einschätzung des Risikos einer Impfung während des ersten Schwangerschaftsdrittels [4].

Wir haben die von Ihnen angegebene Quelle <https://www.adrreports.eu/en/> für Spontanmeldungen von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 0-2 Jahren, und für spontane Meldungen von schwerwiegenden Schwangerschaftsereignissen beim Pfizer/BioNTech Impfstoff Comirnaty in 2021 und 2022 ausgewertet. Insgesamt haben wir bis zum 19. Februar 2022 2,718 Meldungen von SAE nach Impfung mit Comirnaty in der Schwangerschaft gefunden, davon 2,117 Meldungen im Jahr 2021, und schon 601 in 2022, siehe die folgende Tabelle:

Zusammenfassung der häufigsten SAE bei Impfung in der Schwangerschaft

Häufigste SAE	2021	2022	Gesamt (n)
Fehlgeburten	1368	373	1741
Missbildungen	15	15	30
Fetale Todesfälle/Totgeburten	95	29	124
Ektopische Schwangerschaften	39	17	56
Frühgeburten	10	3	13
Nicht-tödliche intrauterine Wachstumsstörungen	27	6	33
Tödliche intrauterine Wachstumsstörungen	10		10

Zum Vergleich: SAE Spontanmeldungen zur Impfung in der Schwangerschaft mit split-virion inaktivierten Influenza Vakzinen

Alle SAE in der Schwangerschaft	Jahre	gesamt (n)
	2022:	3
	2021	7
	2020	4
	2019	13
	2018	13

SAE Berichte an die FDA von Pfizer

Aus den ersten auf die Auskunftsklage der „Vertreter von Public Health und Medizinberufen für Transparenz“ herausgegebenen SAE Daten nach der vorläufigen Zulassung [5] sind wir auf weitere Hinweise in der Schwangerschaft gestoßen. Tabelle 6, Seite 12, zeigt 413 SAE Fälle, die von geimpften schwangeren oder stillenden Frauen berichten, darunter 205 aus den USA, 31 aus Kanada, 64 aus dem UK, 86 (+10?) aus EU Mitgliedsstaaten. Übrigens, auf Seite 15 erwähnt die Fußnote a, dass von 4 Frauen berichtet wird, die in der Zulassungsstudie mit Comirnaty während der Schwangerschaft “off label” geimpft wurden und deshalb in der SAE Datenanalyse ausgeschlossen wurden. In der kumulativen Auswertung der SAE Meldungen bis 28. Februar 2021, gab es 274 Fälle in der Schwangerschaft (270 Fälle bei Müttern, plus 4 Fälle bei Kindern im Mutterleib). Von den 270 mütterlichen Fällen werden zu 238 Endpunkten einschließlich spezifischen SAE keine Angaben gemacht. Es gibt 23 Berichte von spontanen Fehlgeburten. Intrauterine oder neonatale Todesfälle nach Frühgeburt wurden in 4 Fällen berichtet, sowie ein weiterer neonataler Todesfall nach spontaner Fehlgeburt. Eine Impfexposition im ersten

Schwangerschaftsdrittel wurde lediglich bei 22/270 Fällen angegeben. Pfizer kommentiert dies lapidar "es gab keine Sicherheitssignale in Bezug auf die Impfung in der Schwangerschaft bei einer Überprüfung dieser Fälle". Weiterhin wurden 133 SAE Meldungen im Zusammenhang mit einer Impfung in der Stillzeit gemacht. In 116 Fällen fehlen jegliche Angaben zu spezifischen SAE, nur bei 17/133 Fällen werden die SAE beschrieben, davon 3 als "schwerwiegend" und 14 als "nicht-schwerwiegend" klassifiziert: Die Liste enthält: Pyrexie (Fieber) 5 Fälle, Hautausschlag 4, kindliche Irritabilität 3, Erbrechen 2, Durchfall 2, Schlaflosigkeit 2, Krankheitszustand 2, Vakzin-Allergie 1, gesteigerter Appetit 1, Ängstlichkeit 1, Schreien 1, Schlafstörung 1, Aufstoßen 1, Agitation 1, Schmerz 1, Urticaria 1.

Es ist erstaunlich, dass sowohl die wichtigen Sicherheitssignale aus zahlreichen Spontanmeldungen an die EMA als auch frühe Signale nach der vorläufigen Zulassung an die FDA auf dem vor kurzem abgehaltenen IMRCA Meeting (<https://www.icmra.info/drupal/covid-19/9february2021>) keine Erwähnung fanden noch wurden sie in der harmonisierten Richtlinie "General Considerations for Clinical Studies E8 (R1)" berücksichtigt.

Angesichts dieser zahlreichen Signale ist es vollkommen inakzeptabel, dass die EMA jegliche Auskunft über die Gründe verweigert, warum die einzige randomisierte kontrollierte Studie bei schwangeren Frauen von Pfizer-BioNTech (NCT04754594) [6] seit dem 16. November 2021 bei einem dokumentierten Stand von gerade einmal 343 rekrutierten Teilnehmerinnen die Aufnahme weiterer Frauen bei einer Rekrutierungsrate von unter 10 Prozent der geplanten Teilnehmerinnen (343 von 4,000 schwangeren Frauen) gestoppt hat. Die dokumentierte Historie des Studienprotokolls vermerkt die letzte Änderung am 17. Februar, 2022, siehe Abbildung:

Study Record Versions

Version	A	B	Submitted Date	Changes
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	February 11, 2021	None (earliest Version on record)
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	March 5, 2021	Recruitment Status, Study Status, Eligibility, Contacts/Locations and Oversight
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	March 30, 2021	Contacts/Locations and Study Status
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	April 9, 2021	Contacts/Locations, Study Status, Eligibility and Outcome Measures
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	May 17, 2021	Study Status and Contacts/Locations
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	May 27, 2021	Contacts/Locations, Study Status and Study Design
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	June 16, 2021	Contacts/Locations, Outcome Measures, Study Description, Study Status and Study Design
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	July 19, 2021	Contacts/Locations, Study Status and Study Design
9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	August 16, 2021	Contacts/Locations and Study Status
10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	September 13, 2021	Contacts/Locations, Study Status and Study Design
11	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	September 29, 2021	Contacts/Locations and Study Status
12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	October 27, 2021	Contacts/Locations and Study Status
13	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	November 16, 2021	Recruitment Status, Contacts/Locations, Study Status and Study Design
14	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	December 17, 2021	Contacts/Locations, Study Status and Study Design
15	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	January 31, 2022	Contacts/Locations, Study Status and Study Design
16	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	February 17, 2022	IPDSharing and Study Status

- A study version is represented by a row in the table.
- Select two study versions to compare. One each from columns A and B.
- Choose either the "Merged" or "Side-by-Side" comparison format to specify how the two study versions are to be displayed. The Side-by-Side format only applies to the Protocol section of the study.
- Click "Compare" to do the comparison and show the differences.
- Select a version's Submitted Date link to see a rendering of the study for that version.
- The yellow A/B choices in the table indicate the study versions currently compared below. A yellow table row indicates the study-version currently being viewed.
- Hover over the "Recruitment Status" to see how the study's recruitment status changed.
- Study edits or deletions are displayed in red.
- Study additions are displayed in green.

Wir wiederholen daher unseren Antrag an Sie als zuständige Repräsentanten der Zulassungsbehörde:

1. der Öffentlichkeit Auskunft zu erteilen über die Gründe für die beschriebenen Protokollabweichungen/-Verletzungen in der randomisierten/kontrollierten Pfizer/BioNtech Schwangerschafts-Studie (NCT04754594). Wurde die Rekrutierung von Teilnehmerinnen gestoppt, weil schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach der Impfung im Interventionsarm auftraten? Hat die EMA individuelle Patientendaten (IPD) aus diesem Trial angefordert? Haben diese Daten SAE bei den Studienteilnehmerinnen oder ihren Abkömmlingen gezeigt?
2. Was wird die EMA unternehmen angesichts der vielen alarmierenden Sicherheitssignale im Zusammenhang mit einer mütterlichen Impfung in der Schwangerschaft und Stillzeit? Welche Mechanismen wendet die EMA an, um den Spontanmeldungen von schwerwiegenden Impfnebenwirkungen wie z.B. Todesfälle von Kindern im Mutterleib, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Missbildungen, ektopische Schwangerschaften, usw. nachzugehen?

Es ist vollkommen inakzeptabel, dass eine allgemeine oder berufsbezogene Impfpflicht z.B. für Gesundheitsberufe auch nur erwogen wird angesichts solch alarmierender Sicherheitssignale im Zusammenhang mit einer Covid-19 Impfung in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Angela Spelsberg MD, SM., Aachen, Germany

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

Referenzen:

[1] <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy>

[2] Magnus M, Gjessing H et al. Letter: Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. NEJM 2022;385:21 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2114466>

[3] Kharbanda EO, Haapala J, et al. Spontaneous Abortion Following COVID.19 Vaccination During Pregnancy. JAMA 2021;326:1629-1631 doi:10.1001/jama.2021.15494

[4] Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, et al. Receipt of COVID-19 vaccine during Pregnancy and Preterm or Small-for Gestational-Age at Birth – Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly rep.2022, Jan7;71(1):26-30

[5] <https://phmp.org/pfizers-documents/>

[6] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594?term=NCT04754594&draw=2&rank=1>