

Artikel

Keine peer-reviewte Version

---

# Forensische Analyse des 38 Betreff Todesfälle im 6. Monat Zwischenbericht des Pfizer/BioNTech BNT162b2 mRNA Klinische Impfstoffstudie

---

[Corinne Michels](#)\*, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan, Ed Clark, Joseph Gehrett, Barbara Gehrett, Kim Kwiatek, Sarah Adams, Robert Chandler, Leah Stagno, Tony Damian, Erika Delphi, Chris Blumen

Veröffentlichungsdatum: 4. September 2023

doi: 10.20944/preprints202309.0131.v1

Schlüsselwörter: BNT162b2-Impfstoff; Pfizer/BioNTech; Herz-Kreislauf-Ereignisse; COVID 19



Preprints.org ist eine kostenlose multidisziplinäre Plattform, die Preprint-Dienste anbietet und sich der dauerhaften Erstellung früher Versionen von Forschungsergebnissen widmet, die verfügbar und zitierfähig sind. Auf Preprints.org veröffentlichte Preprints erscheinen im Web of Science, Crossref, Google Scholar, Scilit, Europe PMC.

Urheberrecht: Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter Creative Commons verbreitet wird  
Namensnennungslizenz, die die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in jeglicher Form erlaubt  
Medium, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird.

## Artikel

# Forensische Analyse der 38 Todesfälle im 6. Monatszwischenbericht von Pfizer/BioNTech Klinische Studie zum mRNA-Impfstoff BNT162b2

Corinne A. Michels \*, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan, Ed Clark, Joseph Gehrett, Barbara Gehrett, Kim Kwiatek, Sarah Adams, Robert Chandler, Leah A. Stagno, Tony Damian, Erika Delph und Chris Flowers

DailyClout Pfizer/BioNTech Documents Investigations Team 3, DailyClout, PO Box 24, Millerton, NY 12546 (<https://dailyclout.io/>)

\* Korrespondenz: [Corinne.Michels@iCloud.com](mailto:Corinne.Michels@iCloud.com)

**Zusammenfassung:** Die hier berichtete Analyse ist insofern einzigartig, als es sich um die erste Studie der Originaldaten aus der klinischen Studie zum mRNA-Impfstoff BNT162b2 von Pfizer/BioNTech (CA4591001) handelt, die von einer Gruppe durchgeführt wurde, die nicht mit dem Sponsor der Studie verbunden ist. Bei unserer Studie handelt es sich um eine forensische Analyse der 38 Studienteilnehmer, die zwischen dem 27. Juli 2020, dem Beginn der Phase 2/3 der klinischen Studie, und dem 13. März 2021, dem Enddatum der Daten ihres 6-Monats-Zwischenberichts, starben. An Phase 2/3 der Studie nahmen 44.060 Probanden teil, die gleichmäßig auf zwei Gruppen verteilt waren und Dosis 1 entweder der geimpften BNT162b2-mRNA oder der Placebo-Kontrolle (0,9 % normale Kochsalzlösung) erhielten. In Woche 20, als der BNT162b2-mRNA-Impfstoff von der US-amerikanischen FDA eine Notfallzulassung erhielt, wurde den Probanden im Placebo-Arm die Möglichkeit gegeben, sich mit BNT162b2 impfen zu lassen. Alle bis auf ein paar akzeptierten. Überraschenderweise ergab ein Vergleich der Anzahl der Todesfälle pro Woche während der 33 Wochen dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der Todesfälle im geimpften und im Placebo-Arm in den ersten 20 Wochen des Versuchs, dem placebokontrollierten Teil des Versuchs. Nach Woche 20, als die Teilnehmer der Placebo-Gruppe entblindet und geimpft wurden, verlangsamten sich die Todesfälle in dieser noch ungeimpften Kohorte dieser Gruppe und erreichten schließlich ein Plateau. Die Todesfälle bei den mit BNT162b2 geimpften Probanden blieben im gleichen Tempo. Unsere Analyse ergab Inkonsistenzen zwischen den im 6-Monats-Zwischenbericht aufgeführten Probandendaten und Veröffentlichungen, die von den Administratoren der Versuchsstandorte von Pfizer/BioNTech veröffentlicht wurden. Geimpfte Probanden im Vergleich zu Placebo-Kontrollen. Dieses signifikante unerwünschte Ereignissignal wurde von Pfizer/BioNTech nicht gemeldet. Potenzielle Quellen dieser Dateninkonsistenzen werden identifiziert.

**Schlüsselwörter:** BNT162b2-Impfstoff; Pfizer/BioNTech; Herz-Kreislauf-Ereignisse; COVID 19

## Einführung

Im Dezember 2019 wurden in Wuhan, Volksrepublik China, die ersten menschlichen Fälle einer „neuartigen“ Atemwegserkrankung durch das Coronavirus namens COVID-19 gemeldet. Mittlerweile gibt es signifikante Hinweise darauf, dass das Virus bereits im Herbst 2019 in den Vereinigten Staaten zirkulierte [1–3]. Am 30. Januar 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den COVID-19-Ausbruch zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite und erklärte den Ausbruch am 11. März 2020 zu einer Pandemie. In den Vereinigten Staaten gab der damalige Minister für Gesundheit und menschliche Dienste, Alexander Azar, am 10. März 2020 eine Notstandserklärung für die öffentliche Gesundheit gemäß dem PREP Act für medizinische Gegenmaßnahmen gegen COVID-19 heraus. 19 begann. Der Public Readiness and Emergency Preparedness Act (PREP Act) wurde vom Kongress der Vereinigten Staaten verabschiedet und im Dezember 2005 von Präsident George W. Bush in Kraft gesetzt. Dabei handelt es sich um einen umstrittenen Haftungsschutz aus unerlaubter Handlung, der Impfstoffhersteller vor finanziellen Risiken im Falle eines Unfalls schützen soll ein erklärter Gesundheitsnotstand, der vom Ministerium für Gesundheit und menschliche Dienste zu bestimmen ist. Daher sind die sorgfältigen, aber zeitaufwändigen Prozesse, die normalerweise zur Entwicklung eines sicheren und wirksamen Impfstoffs befolgt werden, von grundlegender

Tierversuche, die Festlegung solider Herstellungs- und Vertriebsstandards und eine gründliche Prüfung durch Aufsichtsbehörden und medizinische Prüfungsausschüsse könnten entfallen.

Mehrere Pharmaunternehmen sprangen an Bord, um die Herausforderung anzunehmen, im Rahmen der sogenannten Operation Warp Speed zu entwickeln, herzustellen, Tierversuche durchzuführen und umfangreiche Versuche am Menschen durchzuführen. Am 10. Dezember 2020, nur neun Monate nach der Erklärung von HHS-Sekretär Azar und weniger als sechs Monate nach Beginn der Versuche am Menschen, traf die US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (FDA) die höchst umstrittene Entscheidung, Pfizer/BioNTech eine Notfallzulassung für zu erteilen ihren experimentellen mRNA-Impfstoff BNT162b2. Bedauerlicherweise waren die Beweise dafür, dass dieses experimentelle Produkt „sicher und wirksam“ war und „die Übertragung und schwere Krankheiten verhinderte“, bis Juni 2022 geheim und nicht einmal im Geringsten transparent.

BioNTech ist ein deutsches Biotechnologieunternehmen, das aktive Immuntherapien zur patientenspezifischen Behandlung von Krebs und seltenen/seltenen Krankheiten sowie Techniken für den gezielten Proteinersatz entwickelt und herstellt. Anfang 2020 ging BioNTech eine Partnerschaft mit Pfizer, Inc. ein, um eine klinische Studie durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit des neuartigen mRNA-SARS2-CoV-Impfstoffs BNT162b2 von BioNTech zu bestimmen. Pfizer/BioNTech beantragten bei der US-amerikanischen FDA eine gemeinsame multinationale klinische Studie mit dem Titel „Eine Phase-1/2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen“. [4]. Der Antrag wurde von der FDA genehmigt. Die Rekrutierung von Probanden für Phase 1 der 3-Phasen-Studie begann im April 2020. Hierbei handelte es sich um eine kleine Studie zur Bestimmung der optimalen Dosierung des Impfstoffs. Die Phase-2/3-Studie, die Sicherheits- und Wirksamkeitsphase mit über 43.548 Probanden, begann am 27. Juli 2020.

Am 20. November 2020 reichte Pfizer/BioNTech bei der US-amerikanischen FDA einen *Antrag auf Notfallzulassung (EUA) für ein nicht genehmigtes Product Review Memorandum* ein [5]. Der Antrag beschrieb die Ergebnisse der klinischen Studie im Vergleich zu den Datenschnittdaten vom 14. November 2020. Die FDA stellte am 11. Dezember 2020 eine Kopie des EUA-Antrags auf ihrer Website zur Verfügung. Dies war die erste Gelegenheit für die breite Öffentlichkeit und medizinisches Fachpersonal, dies zu tun werten die Daten klinischer Studien aus, die die Sicherheit und Wirksamkeit ihres BNT162b2-mRNA-Impfstoffs belegen. Polack *et al.* [6] veröffentlichte am 10. Dezember 2020 einen Zeitschriftenartikel mit dem Titel „Sicherheit und Wirksamkeit des BNT162b2-mRNA-Covid-19-Impfstoffs“, in dem dieselben Ergebnisse zusammengefasst wurden. Die Autoren von Polack *et al.* [6] bestand aus den Standortadministratoren der 153 Standorte für klinische Studien in über 7 verschiedenen Ländern. Dr. Fernando P. Polack war Hauptforscher und Standortadministrator des Studienzentrums in Argentinien und Dr. Stephen J. Thomas, der leitende Co-Autor, war Hauptforscher der klinischen Studie CA4591001. Daher waren die Autoren dieser Veröffentlichungen mit den Ergebnissen der Studie bestens vertraut. Am 15. September 2021 veröffentlichte dieselbe Gruppe von Site-Administratoren einen weiteren Zeitschriftenartikel mit dem Titel „Sicherheit und Wirksamkeit des BNT162b2-mRNA-Covid-19-Impfstoffs über 6 Monate“ [7]. Mit dem Wissen und der Genehmigung der US-amerikanischen FDA sollten 75 Jahre lang KEINE der ursprünglichen klinischen Studiendaten für Studien durch die weltweite medizinische Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt werden. Die Gesundheitsergebnisse der 44.060 an der Studie teilnehmenden Probanden wurden als zu sensibel für eine öffentliche Überprüfung angesehen.

Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT), ein gemeinnütziger Zusammenschluss von über 80 Beamten des öffentlichen Gesundheitswesens und medizinischen Forschern, reichte im September 2021 beim US-Bezirksgericht in Fort Worth, Texas, eine FOIA-Klage ein, um die ursprüngliche klinische Studie zu erhalten und zu verbreiten Studiendaten, auf die sich die FDA stützte, als sie den COVID-19-mRNA-Impfstoff von Pfizer (Comirnaty) lizenzierte. Um Aaron Kheriaty, einer der US-Ärzte, die diesen Gerichtsantrag leiteten, sagte: „Eine Gruppe von uns war besorgt über das Studiendesign, die verkürzte Dauer der klinischen Studie und das Flickenteppichsystem, das für die Überwachung unerwünschter Ereignisse nach dem Inverkehrbringen vorhanden war.“ Der PHMPT-Fall wurde genehmigt. Aufgrund der Einwände der FDA ordnete ein Bundesrichter die beschleunigte Freigabe der Daten und Dokumente zu klinischen Studien von Pfizer in Höhe von 55.000 pro Monat an. Die Veröffentlichung der Daten auf der Website „Public Health and Medical Professionals for Transparency Documents“ begann Anfang Juni 2022 und sollte voraussichtlich acht Monate dauern. Leider dauert es viel länger als geschätzt und es werden weiterhin Dokumente auf diese Website heruntergeladen. Die überwältigende Größe und Komplexität dieser Dokumente regte die Bildung der DailyClout Pfizer/BioNTech Document Analysis Volunteers an, einer Gruppe von etwa 3.500 Medizinerinnen, Wissenschaftlern, Datenanalysten, Statistikern, Anwälten und mehr

haben ihre Zeit und ihr Fachwissen zur Verfügung gestellt, um die Dokumente der klinischen Studien von Pfizer/BioNTech zu analysieren. Team 3 ist eine Untergruppe dieser Freiwilligen, die sich der Datenuntersuchung widmen.

Dieser Bericht konzentriert sich auf die 38 Versuchspersonen, die im 6-Monats-Zwischenbericht von Pfizer/BioNTech [8] aufgeführt sind und zwischen dem Beginn der Studie am 27. Juli 2020 und dem 13. März 2021, dem Datenenddatum des 6-Monats, verstorben sind Zwischenbericht. Unsere Analyse ergab wichtige Inkonsistenzen zwischen den im 6-Monats-Zwischenbericht aufgeführten Themendaten und den öffentlich zugänglichen Veröffentlichungen zu diesen Daten, die Pfizer/BioNTech bei der FDA eingereicht hat: Pfizer/BioNTechs FDA-Antrag auf Genehmigung für den Notfallgebrauch [5], Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7]. Am alarmierendsten ist, dass wir Hinweise auf einen über 3,7-fachen Anstieg der Zahl der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bei mit BNT162b2 geimpften Probanden fanden, über die Pfizer/BioNTech nicht berichtete. Wären diese Informationen zu kritischen Zeitpunkten bekannt gewesen, hätte dies möglicherweise ausgereicht, um die Sicherheit des BNT162b2-mRNA-Impfstoffs in Frage zu stellen, die EUA-Zulassung des Impfstoffs zu verzögern und die Empfehlungen an die Öffentlichkeit während seiner weltweiten Einführung zu ändern.

#### Methoden und Materialien

Die Originaldokumente von Pfizer/BioNTech sind auf der Website von Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT) verfügbar (<https://phmpt.org/pfizers-documents/>). Die folgenden Dokumente wurden von dieser Website heruntergeladen und waren die Hauptdatenquellen für unsere Analyse. • 6-Monats-Zwischenbericht (16.2.7.4.1 Auflistung unerwünschter Ereignisse – alle Probanden  $\geq$  16 Jahre) [8] • Randomisierungsschema und tatsächlich erhaltener Impfstoff (16.1.7.1 Auflistung des Randomisierungsschemas).

und tatsächlich erhaltener Impfstoff – alle Probanden  $\geq$  16 Jahre) [9]  
• Auflistung von Probanden, die die Impfung abgebrochen haben und/oder von der Studie ausgeschlossen sind – alle Probanden  $\geq$  16 Jahre alt) [10] • 6-Monats-Zusammenfassung der klinischen Sicherheit (2.7.4 Zusammenfassung der klinischen Sicherheit [11]

Die Dokumente 16.2.7.4.1 Auflistung unerwünschter Ereignisse [8] und 16.1.7.1 Auflistung des Randomisierungsschemas und des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs [9] wurden von PDF-Dateien in Excel-Dateien konvertiert und in einer einzigen Excel-Pivot-Tabellendatei zusammengeführt. Dadurch konnten doppelte Einträge für eine bestimmte Betreff-ID entfernt und die Suche nach bestimmten bevorzugten Begriffen für ein unerwünschtes Ereignis ermöglicht werden. So konnten wir in einer einzigen durchsuchbaren Datei, die alle Probanden auflistet, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat, die Art der erhaltenen Dosis (BNT162b2-mRNA-Impfstoff oder Placebo), das Datum, an dem jede Dosis verabreicht wurde, das Datum des Einsetzens des unerwünschten Ereignisses und das bevorzugte Datum bestimmen Begriff für das unerwünschte Ereignis, die Diagnose des unerwünschten Ereignisses durch den Arzt am Studienort und die Entscheidung des Sicherheitsarztes von Pfizer, ob das Ereignis mit der Studie zusammenhängt.

Weitere Informationen kamen von Folgendem.

• Klinische Studie C4591001 von Pfizer/BioNTech – eine placebokontrollierte, randomisierte, beobachterblinde Dosisfindungsstudie der Phasen 1/2/3 zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von SARS-COV-2-RNA-Impfstoffkandidaten Gegen COVID-19 bei gesunden Personen (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>) • Notfallgenehmigung (EUA) für ein nicht zugelassenes Produkt [5] • Leitfaden für Analysedatenprüfer – BLA-Analyse für Teilnehmer  $\geq$  16 Jahre Alter, BioNTech SE und PFIZER INC, Studie CA4591001 [12]

Wir haben auch das Abstractor-Suchtool verwendet, das auf der DailyClout-Website (<https://vaccines.shinyapps.io/abstractor/>) verfügbar ist, um nach Formularen für klinische Berichte, Berichten und anderen Dokumenten zu suchen, die sich auf bestimmte Probanden-IDs, bevorzugte Begriffe oder klinische Dokumente beziehen Untersuchungsdaten.

#### Ergebnisse

Am 1. Juli 2022 veröffentlichten Pfizer/BioNTech ihren Bericht über die unerwünschten Ereignisse, die während des ersten 33-wöchigen Zeitraums der klinischen Studie vom 27. Juli bis 13. März 2021 auftraten, mit dem Titel 16.2.7.4.1 Auflistung unerwünschter Ereignisse – Alle Probanden  $\geq$  16 Jahre [8]. Abschnitt 16.2.7.7 dieses Dokuments, zu finden auf den Seiten 3640 – 3642, ist eine „Auflistung der Todesfälle – alle Personen  $\geq$  16 Jahre“. Berichten zufolge starben in diesem ersten Zeitraum achtunddreißig (38) Probanden. In diesem Dokument sind die Personen-ID, das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt des Todes sowie das Sterbedatum sowie die primäre Todesursache für alle 38 verstorbenen Personen und eine sekundäre Todesursache für 8 Personen angegeben.

Wir haben den Impfstatus (BNT162b2-mRNA-Impfstoff oder Placebo) jedes verstorbenen Probanden und das Datum, an dem er die erste Injektion (Dosis 1) erhielt, anhand von Dokument 16.1.7.1 „Liste des Randomisierungsschemas und tatsächlich erhaltenen Impfstoffs – alle Probanden > 16 Jahre“ ermittelt [9]. Um die Arbeit mit diesen beiden PDF-Dateien zu erleichtern, wurden sie in Excel-Dateien konvertiert und in einem durchsuchbaren Pivot-Tabellenformat zusammengeführt.

Überblick über die ersten 33 Wochen des Prozesses. Phase 2/3 der klinischen Studie zum mRNA-Impfstoff BNT162b2 von Pfizer/BioNTech begann am 27. Juli 2020. Ab diesem Datum wurden Probanden, die durch das Screening-Verfahren als geeignet erachtet wurden, zu gleichen Teilen in die geimpften oder Kontrollarme der klinischen Studie randomisiert und aufgenommen Dosis 1 entweder des BNT162b2-mRNA-Impfstoffs bzw. eines 0,9 %igen Placebos mit normaler Kochsalzlösung. Fast alle randomisierten Probanden hatten bis zum 14. November 2020 (Woche 16) Dosis 2 erhalten. Während dieses Impfzeitraums bis zur 16. Woche und in den ersten Wochen des Nachbeobachtungszeitraums bis zur 20. Woche wurden die Probanden auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) hin beobachtet und für geplante Kontrolluntersuchungen an das Studienzentrum zurückgebracht. Dieser Versuchszeitraum wird von Pfizer/BioNTech als „verblindeter, placebokontrollierter Zeitraum“ bezeichnet und umfasst Ereignisse vom 27. Juli bis 10. Dezember 2020. Neben dem 27. Juli 2020 sind vier

weitere wichtige Meilensteindaten bemerkenswert. • Der 14. November 2020 (Ende der 16. Woche) war der

Datenschluss für den Antrag von Pfizer/BioNTech bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) auf eine Notfallzulassung (EUA) für ihren mRNA-Impfstoff BNT162b2 [5].

- Der Antrag wurde am 20. November 2020 bei der FDA eingereicht und umfasste alle bis zum 14. November 2020 von den 153 klinischen Studienstandorten an Pfizer/BioNTech übermittelten Daten. Die Daten wurden mehrmals wöchentlich von den Studienstandorten erhoben. Da der 14. November 2020 ein Samstag war, können wir davon ausgehen, dass die im Antrag vom 20. November gemeldeten Daten eine Woche später vollständig aktuell waren.
- 10. Dezember 2020 (Ende der 20. Woche) Pfizer/BioNTech haben ihre Ergebnisse dem Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) der FDA gemeldet. Die Briefing-Unterlagen [13] und ein Video dieses Treffens finden Sie unter (<https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBTc2I>).
- Am 11. Dezember 2020 begann das, was Pfizer/BioNTech als „Open-Label“ oder „Unblinded“ bezeichnet. Zeitraum. Ihr EUA-Antrag wurde am 11. Dezember 2020 von der FDA genehmigt. Die FDA genehmigte auch ihren Antrag auf Entblindung aller Probanden in der klinischen Studie. Entblindung bedeutet, dass sie allen Probanden mitteilen durften, ob sie den BNT162b2-mRNA-Impfstoff oder das Placebo in den Dosen 1 und 2 erhalten hatten. Nicht verblindeten Placebo-Probanden wurde der BNT162b2-mRNA-Impfstoff in den Dosen 3 und 4 angeboten. Allen Probanden mit jedem Impfstatus wurde dies weiterhin angeboten 24 Monate lang befolgt werden. Erforderliche Nachsorgetermine wurden vereinbart und bei Bedarf wurden die Probanden zur medizinischen Notfallversorgung aufgesucht. Die Prüfer des Prüfzentrums wurden über Krankenhauseinweisungen und Todesfälle informiert. Todesfälle wurden Pfizer/BioNTech unverzüglich über ein elektronisches Meldesystem gemeldet. • Der Zeitraum vom 11. Dezember 2020 bis 24. Januar 2021 wird als „Open-Label-Follow-Up-Zeitraum“ bezeichnet. Für die Wahl des 24. Januar 2021 wird keine Erklärung gegeben, aber dieses Datum wurde aus unserer Analyse der in Thomas *et al.* berichteten Daten deutlich. [7].
- Am 25. Januar 2021 beginnt der von Pfizer als „Open-Label-Beobachtungszeitraum“ bezeichnete Zeitraum, der mit dem Datenstichtag des 6-Monats-Zwischenberichts vom 13. März 2021 endete [8].

Flussdiagramme, die die Anzahl der Probanden in verschiedenen Phasen des Versuchs zeigen, finden sich in Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7]. Wir stellten fest, dass die gemeldeten Zahlen häufig nicht intern mit dem veröffentlichten Artikel und den Zahlen übereinstimmten, die wir auf der Grundlage der Liste der eingestellten Themen ermittelt hatten [10]. Dennoch ist es wichtig zu bedenken, dass die Anzahl der Phase-2/3-Probanden, die randomisiert wurden und Dosis 1 erhielten, 22.030 BNT162b2-Geimpfte und 22.030 Placebo-Geimpfte betrug, also insgesamt 44.060 Probanden. Diese Anzahl an Dosen konnte nicht allen Teilnehmern am selben Tag verabreicht werden, noch konnten Rückbesuche, ob geplant oder nicht, am selben Tag stattfinden. Stattdessen erfolgten alle Besuche über Wochen hinweg in den oben genannten Zeiträumen.

Darüber hinaus wurden von den 20.794 Probanden, die ursprünglich das Placebo erhielten und am 11. Dezember 2020 noch Studienteilnehmer waren, nach der Entblindung nur 19.685 geimpft. Die Verabreichung des BNT162b2-Impfstoffs an diese Personen erstreckte sich über die Wochen 20 bis 33.

Todesfälle während des 6-monatigen Sicherheitszeitraums. In Abbildung 1 ist die Zahl der pro Woche verstorbenen Probanden über den Zeitraum dargestellt, der im 6-Monats-Zwischenbericht von Pfizer/BioNTech [8] abgedeckt wird, wie in Abschnitt 16.2.7.7 berichtet. Dieses Dokument wurde am 1. April 2021 erstellt und sollte daher genaue Angaben zum Sterbedatum enthalten. Die oben besprochenen wichtigen Meilensteine der Studie sind in Abbildung 1 markiert. Woche 1 begann am Montag, dem 27. Juli 2020, dem Datum, an dem die Probanden mit der Einnahme von Dosis 1 begannen. Der 14. November 2020, der Stichtag für die EUA-Antragsdaten, lag am Ende von Woche 16. Der 11. Dezember 2020, das Datum, an dem die EUA von Pfizer/BioNTech genehmigt wurde, war der Freitag der 20. Woche. Der 13. März 2021, der Datenstichtag für den 6-Monats-Zwischenbericht [8], fiel auf den Samstag der 33. Woche. Dieser 33-wöchige Zeitraum wurde in drei Blöcke unterteilt, wie oben beschrieben und in Abbildung 1 dargestellt: der verblindete, placebokontrollierte Zeitraum (27. Juli bis 10. Dezember 2020); der Open-Label-Follow-up-Zeitraum (11. Dezember 2020 bis 24. Januar 2021); und der offene Beobachtungszeitraum (25. Januar bis 13. März 2021). Zeiträume werden später in diesem Bericht klarer.

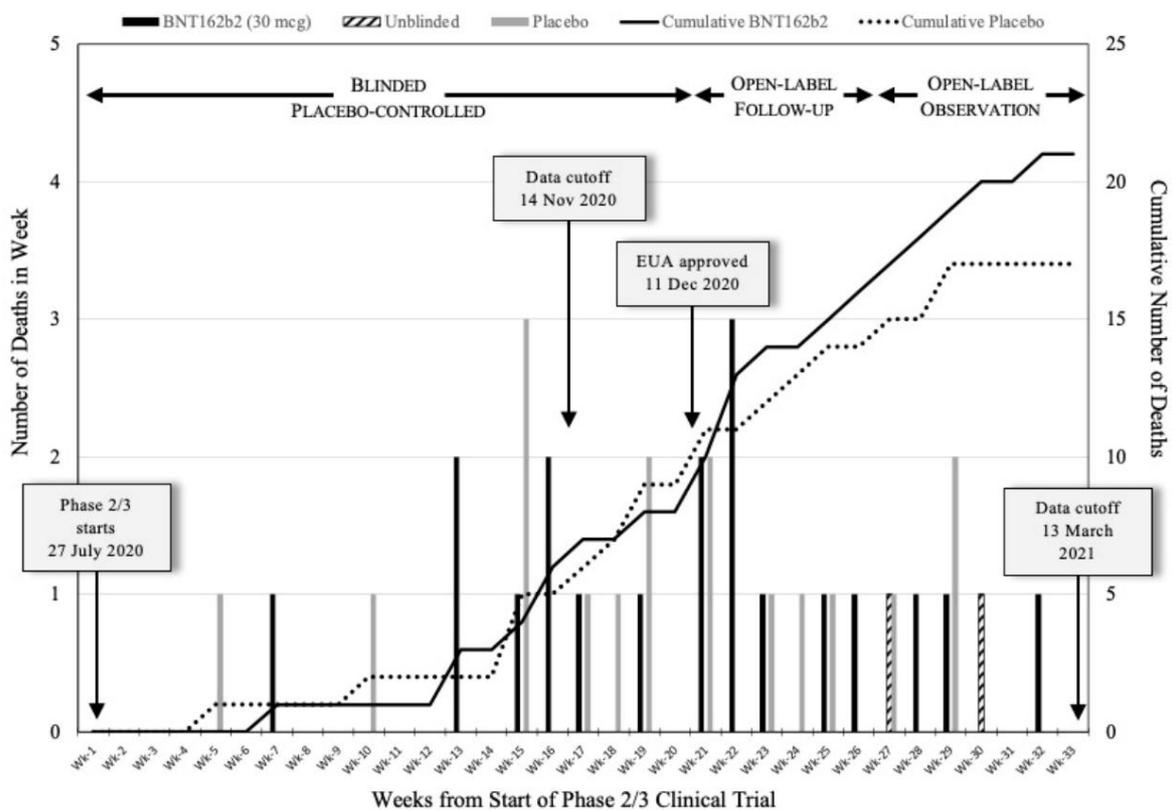


Abbildung 1. Wöchentliche Todesfälle von Probanden während der ersten 33 Wochen der klinischen Studie CA4591001 von Pfizer/BioNTech. Die 38 verstorbenen Probanden werden in der Reihenfolge ihres Sterbedatums während der 33 Wochen angezeigt, die am Montag, dem 27. Juli 2020, beginnen und am Freitag, dem 13. März 2021, enden. Die Anzahl der pro Woche verstorbenen Probanden wird in einem Balkendiagramm dargestellt: durchgezogene Balken, BNT162b2-geimpfte Probanden; graue Balken, Placebo-Probanden; schraffierte Balken, unverblindete, mit Placebo BNT162b2 geimpfte Probanden. Die kumulierte Anzahl der Todesfälle in jedem Studienarm wird als lineares Diagramm dargestellt: durchgezogene Linie, BNT162b2-geimpfte Probanden; gepunktete Linie, Placebo-Probanden. Die nicht verblindeten, mit Placebo BNT162b2 geimpften Probanden werden in die Gruppe der mit BNT162b2 geimpften Probanden einbezogen. Die drei Zeiträume dieses Teils der klinischen Studie sind wie folgt: Verblindeter, placebokontrollierter Zeitraum, 27. Juli – 10. Dezember 2020; Offener Nachbeobachtungszeitraum, 11. Dezember 2020 – 24. Januar 2021; Offener B

Die Anzahl der Todesfälle von Probanden im mit BNT162b2 geimpften und im Placebo-Arm der Studie ist in Abbildung 1 separat dargestellt. Abbildung 1 zeigt auch eine grafische Darstellung der kumulierten Anzahl von Todesfällen im Versuchsarm in jedem Arm, die am Ende jeder Woche ermittelt wurde. Der erste Todesfall eines Placebo-Patienten ereignete

Woche 5 und der erste Tod einer mit BNT162b2 geimpften Probandin ereigneten sich in Woche 7. In den ersten 12 Wochen der Studie kam es zu sehr wenigen Todesfällen, wahrscheinlich weil immer noch neue Probanden in die Studie eintraten.

Aus den Ergebnissen in Abbildung 1 fallen zwei Dinge auf. Erstens ist die Gesamtzahl der Todesfälle während dieser sechsmonatigen Sicherheitsperiode bemerkenswert niedrig. Von den etwa 44.060 Probanden im Versuchspool starben nur 38 Personen. Zweitens scheinen die Diagramme der kumulierten Zahl der Todesfälle in beiden Teilen des Versuchs bis etwa Woche 20 einander zu überlagern, danach weichen die kumulativen Diagramme voneinander ab. Nach Woche 20 verlangsamt sich die Zahl der Todesfälle im Placebo-Arm der Studie und erreicht etwa in Woche 30 ein Plateau, während die Zahl der Todesfälle unter BNT162b2-geimpften Probanden im gleichen Tempo weiter ansteigt. Diese verringerte Rate im Placebo-Arm ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass aufgrund des Entblindungs- und Impfprozesses nach dem 11. Dezember die Zahl der ungeimpften Placebo-Probanden, die in diesem Arm der Studie verbleiben, zurückgegangen ist.

Ursachen für den Tod von Subjekten. Tabelle 1 enthält detaillierte Informationen zu den 38 verstorbenen Personen, die in Abbildung 1 dargestellt sind. Die Datenquellen für Tabelle 1 waren dieselben wie für Abbildung 1, den 6-Monats-Zwischenbericht [8] und die Auflistung des Randomisierungsschemas und des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs [9]. BNT162b2-geimpfte und Placebo-Probanden werden separat aufgeführt. Innerhalb jeder Gruppierung werden die Probanden nach ihrem Sterbedatum aufgelistet. Die beiden unverblindeten Placebo-Probanden, die nach Erhalt von mindestens einer Dosis des BNT162b2-Impfstoffs starben, werden in der BNT162b2-Impfgruppe aufgeführt und hellgrau hervorgehoben. Tabelle 1 enthält die zum Zeitpunkt der Randomisierung jedem verstorbenen Studienteilnehmer zugewiesene Probanden-ID sowie deren Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Todes und Sterbedatum. Die Daten in Tabelle 1 können bestätigt und Originalkopien der CRFs mithilfe des DailyClout Abstractor und der Suche mit der Subjekt-ID erhalten werden.

Tabelle 1. Todesursache der Probanden der klinischen Studie von Pfizer/BioNTech.

	Betreff-ID-Geschlecht	Alter um Tod	Datum von Tod	Tagespost Dosis 1	Haupttodesursache (Sekundäre Todesursache)
<b>BNT162b2-mRNA-geimpfte Probanden (21 Probanden)</b>					
1 #	11621327 M 60		13. September 2020	4	*Arteriosklerose1
2	11141050 F 64	64	19. Okt. 2020	63	*Plötzlicher Herztod1
3 #	10071101 F 56	56	21. Okt. 2020	84	*Herzstillstand
4	11201050 F 58	58	07.11.2020	36	*Herzstillstand1
5	11521497 M 72		11. November 2020	96	Shigella-Sepsis
6	10891073 F 63	63	12. November 2020	99	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
7	10391010 M 85		18. November 2020	90	*Arteriosklerose (Hypertensive Herzkrankheit)1
8	11271112 M 53		04. Dezember 2020	107	*Herz-Atemstillstand3
9	11361102 M 76		19. Dezember 2020	52	*Herzstillstand2
10	10211127 M 54		19. Dezember 2020	111	*Herzinsuffizienz – kongestiv
11	10971023 F 87	87	21. Dezember 2020	120	Septischer Schock4
12	11561160 F 62	62	24. Dezember 2020	95	Verkehrsunfall
13	12521010 M 81		26. Dezember 2020	132	COVID-19-Pneumonie
14	11401117 M 59		29. Dezember 2020	158	*Herzstillstand2
15	10841266 M 77		12. Januar 2021	144	*Sepsis3 (Emphysematöse Cholecystitis)
16	11201266 M 51		19. Januar 2021	132	Lungenkrebs metastasiert
17	11351033 M 67		29. Januar 2021	178 (5)	Selbstmord2
18	11291166 F 79	79	03. Februar 2021	149	*Myokardinfarkt1,2
19	10361140 M 64		10. Februar 2021	112	Verkehrsunfall
20	11311204 M 84		15. Februar 2021	147 (26)	Herzstillstand (Schlaganfall)
21	10881139 M 83		06. März 2021	143	Metastasen in der Lunge

(Pankreaskarzinom metastasiert)						
Placebo-Probanden (17 Probanden)						
1 #	11521085	F	42	26. August 2020		Tod (unbestimmte Ursachen)1 8
2 #	12313972	F	61	28. September 2020	35	Hämorrhagischer Schlaganfall
3	11561124 M 53			02.11.2020	54	Überdosis
4 #	10661350 M 58			03.11.2020	16	*Herzinfarkt
5 #	10811194	F	51	04.11.2020	56	*Myokardinfarkt1,2
6	11681083 M 65			18. November 2020	86	Aortenruptur
7	11281009 M 66			28. November 2020	121	Lungenentzündung1
8	10881126 M 66			01. Dezember 2020	93	*Herzstillstand2
9	12314987 M 47			06. Dezember 2020	101	Herz-Kreislauf-Stillstand1,2
10	10191146 M 67			17. Dezember 2020	108	Metastasen in der Leber (Gallenkrebs metastasiert)
11	10941112	F	57	18. Dezember 2020	102	Akuter Atemstillstand (COVID-19-Lungenentzündung)
12	10891088	F	82	30. Dezember 2020	146	Demenz
13	12291083	F	56	05. Januar 2021	97	Diabetes mellitus4 (COVID-19-Pneumonie)
14	10841470 M 65			11. Januar 2021	104	Multiorgan-Dysfunktion4 -Syndrom (COVID-19)
15	12315324	F	59	31. Januar 2021	156	Syndrom der multiplen
16	12071055 M 65			09. Februar 2021	97	Organfunktionsstörung Bakterielle Pneumonie
17	10271191	F	68	13. Februar 2021	156	Atemversagen (COVID-19)

Tabelle 1: Todesursache der Probanden der klinischen Studie von Pfizer/BioNTech. Die 38 Probanden, die im Zeitraum vom 27. Juli 2020 bis 13. März 2021 verstorben sind, werden getrennt nach ihrem klinischen Studienarm, BNT162b2-Impfung oder Placebo, aufgeführt und in der Reihenfolge ihres Todesdatums nach Erhalt ihrer ersten Studiendosis (Dosis 1) nummeriert. Die Zeilen für die Probanden 11351033 und 11311204 sind grau schattiert, um anzuzeigen, dass es sich bei diesen Probanden um nicht verblindete Placebo-Probanden handelte, die aus dem ursprünglichen Placebo-Arm stammten, aber nach der Entblindung mit BNT162b2 geimpft wurden. In Klammern ist die Anzahl der Tage angegeben, an denen diese Probanden starben, nachdem sie Dosis 3, die BNT162b2-Impfstoffdosis, erhalten hatten. # Zeigt die Themen an, die im EUA-Antrag enthalten sind, und Polack *et al.* [6]. \*Gibt an, dass die Todesursache als kardiovaskuläres Ereignis diagnostiziert wurde. 1CRF liefert keine ausreichenden klinischen Daten zur Stützung der Diagnose. 2CRF ist unvollständig; benötigt Autopsieergebnisse, um die Diagnose zu bestätigen. 3CRF unterstützt „Herz-Kreislauf-Ereignis“ als zugrunde liegende Todesursache. 4Der Proband erfüllte die Kriterien

Tabelle 1 listet auch die primäre Todesursache und für einige sekundäre Todesursachen auf, wie im 6-Monats-Zwischenbericht angegeben [8]. Die Prüfer an jedem Studienstandort waren dafür verantwortlich, alle medizinischen Informationen der Probanden an Pfizer/BioNTech zu melden, damit diese in die klinischen Berichtsdateien (Clinical Report Files, CRF) der Probanden aufgenommen werden konnten. Todesfälle waren unverzüglich zu melden. Pfizer/BioNTech verwendeten eine Liste bevorzugter Begriffe, die auf dem MedDRA-Kodierungswörterbuch basiert, einer standardisierten Auflistung medizinischer Terminologie für Studien zur Sicherheitsüberwachung. Die Liste umfasst 1.519 verschiedene bevorzugte Begriffe, aber überraschenderweise gehört der Tod nicht dazu. Oftmals waren die verwendeten bevorzugten Begriffe vage und duplizierend, was zur Verwirrung bei den Diagnosen beitrug. Wie wir weiter unten zeigen werden, ermöglichte es die mangelnde Spezifität der Terminologie den Forschern, eine Autopsie zur Klärung der wahren Todesursache zu vermeiden, insbesondere in Fällen, in denen ein Myokardinfarkt möglich war. Ein Myokardinfarkt ist eine spezifische hypoxische irreversible Schädigung des Herzmuskelgewebes. In vielen dieser 38 Fälle stützte die im CRF bereitgestellte Dokumentation die Todesursachendiagnose nicht ausreichend oder erlaubte es nicht, die Möglichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer Autopsie auszuschließen. Die häufige Kommunikation zwischen Pfizer/BioNTech-Ärzten und dem medizinischen Personal der Prüfszentren ist in den CRFs offensichtlich, die oft recht langwierig waren und weit über 400 bis 900 Seiten umfassten.

Pfizer/BioNTech stellte den verstorbenen Probanden alle 38 CRFs zur Verfügung. Im Allgemeinen ergab unsere Überprüfung der CRFs, dass es ihnen an Details mangelte und es äußerst schwierig war, sie zu interpretieren und eine gute Zeitleiste der Ereignisse zu erstellen. Oft fehlte die klinische Vorgeschichte eines Probanden vor dem Prozess. Es lagen auch keine Ergebnisse der umfangreichen medizinischen Tests vor, die bei der Voruntersuchung und bei anderen regelmäßig geplanten Besuchen durchgeführt wurden. Diese Testergebnisse umfassen ein großes Blutbild, Stoffwechselltests, Schwangerschaftstests, COVID-19-Tests, eine umfassende Liste aktiver Medikamente und mehr und hätten den allgemeinen Gesundheitszustand der Probanden geklärt. Detailliertere klinische Daten zu den Versuchspersonen liegen vor, werden jedoch noch zurückgehalten. Angesichts der Einschränkungen der bereitgestellten Informationen kamen wir zu dem Schluss, dass die Informationen in den CRFs häufig nicht ausreichten, um die Schlussfolgerungen des Ermittlers hinsichtlich der Todesursache zu stützen. In den auffälligeren Fällen haben wir dies in Tabelle 1 mit einer hochgestellten Zahl von 1 und 2 angegeben. Interessanterweise wurden viele dieser Bedenken auch von dem Pfizer/BioNTech-Arzt geäußert, der für den Dialog mit den medizinischen Leitern des Standorts verantwortlich war, und meinten, dass dieser kritische Austausch selbst für eine interne Überprüfung oft nicht ideal sei.

Mithilfe der verfügbaren Informationen im CRF und über den Abstractor von DailyClout haben wir jedes CRF bewertet. Unsere allgemeinen Kommentare und Bedenken hinsichtlich der Diagnose der Todesursachen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Bewertung waren besonders aufschlussreich und im Folgenden werden kurze Berichte zu mehreren Themen aufgeführt. Zwei Probanden, Nr. 11271112 und 10841266, sind besonders wichtig, da ihr CRF anzeigte, dass kardiovaskuläre Ereignisse wahrscheinlich zu ihrem Tod beigetragen haben, was in der Auflistung ihrer Todesursachen von Pfizer/BioNTech nicht erwähnt wurde. Die Probanden Nr. 12291083 und Nr. 10971023 hätten ebenfalls aus dieser Liste der 38 verstorbenen Probanden ausgeschlossen werden sollen, da sie zum Zeitpunkt der Randomisierung die Zulassungsvoraussetzungen nicht erfüllten. Bei Proband Nr. 10841470 kam es nach der Randomisierung zu schwerwiegenden Protokollabweichungen (siehe unten). Da diese drei Personen in der Liste der 38 Todesfälle von Pfizer/BioNTech enthalten sind, haben wir sie in unserer Analyse nicht entfernt.

Proband Nr. 10841266 war ein 77-jähriger Mann mit einer Vorgeschichte von schweren Gefäßerkrankungen, Gangrän und mehreren Zehenamputationen, die wahrscheinlich mit Diabetes und anderen Begleiterkrankungen zusammenhängen. Er erhielt eine Einzeldosis des BNT162b2-Impfstoffs, woraufhin er eine Cholezystitis entwickelte, sich einer Operation unterziehen musste, septisch wurde und an Multiorganversagen starb. Im CRF wird kein Autopsiebericht erwähnt, was bedauerlich ist, da das CRF einige Verwirrung hinsichtlich der primären Todesursache beschreibt. Emphysematöse Cholezystitis ist eine tödliche bakterielle Form der Gallenblaseninfektion, die das Risiko des Patienten im Zusammenhang mit seinem schweren Diabetes weiter erhöhte. Diese Infektion löste eine Kaskade von Ereignissen aus, die zum Tod führten. Der NSTEMI, ein Myokardinfarkt ohne ST-Hebung, der erstmals am 23. November gemeldet wurde, war wahrscheinlich Teil der Kaskade des Organversagens. Am 23. November wurde die Person mit erhöhten Troponinwerten und Verdacht auf NSTEMI ins Krankenhaus eingeliefert. Erhöhte Troponinspiegel wurden am 1. Dezember bestätigt, aber am 2. Dezember deutete der Eintrag in das CRF darauf hin, dass der NSTEMI nicht als SUE, also ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, angesehen wurde. In diesem Fall kam es neben anderen gemeldeten Problemen zu erheblichen Meinungsverschiedenheiten zwischen dem Prüfzentrum und Pfizer/BioNTech hinsichtlich der primären Todesursache und der Frage, ob die Person im Krankenhaus einen NSTEMI hatte oder nicht. Es scheint, dass „Sepsis“ seine unmittelbare Todesursache war, aber der NSTEMI sollte als beitragender Faktor, zumindest als sekundäre Todesursache, aufgeführt werden.

Betreff Nr. 10841470 ist ein fettleibiger 65-jähriger hispanischer Mann mit einer Krankengeschichte, die unter anderem Lungenfibrose und Bluthochdruck aufweist. Er befand sich im Placebo-Arm der Studie und erhielt am 30. September bzw. 21. Oktober 2020 die Dosen 1 und 2. Am 23. Dezember 2020 erhielt der Proband Dosis 1 des Moderna-mRNA-Impfstoffs. Diese Protokollabweichung wurde in seinem CRF gemeldet, nachdem der Proband am 28. Dezember 2020 Symptome von COVID-19 gemeldet hatte und am 31. Dezember 2020 ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Während des Krankenhausaufenthalts wurde er hypoxisch und wurde am 2. Januar 2021 intubiert. Er erhielt im Rahmen seiner Behandlung im Krankenhaus monoklonale Antikörper. Trotz dieser Bemühungen verschlechterte sich der Zustand des Probanden weiter, es kam zu einem Multisystemorganversagen und er starb schließlich am 11. Januar 2021. Proband Nr. 10841470 stand in der Liste der eingestellten Probanden [10] als „Tod“ und in der 6-monatigen Zwischenzeit Bericht [8] als Placebo-Todesfall mit COVID-19 als sekundärer Todesursache.

Dies ist eine falsche Darstellung der klinischen Informationen des Probanden. Der Proband hätte aus der klinischen Studie von Pfizer/BioNTech ausgeschlossen werden müssen, weil der „Proband einen nicht im Rahmen der Studie durchgeführten COVID-19-Impfstoff erhalten hat“.

Proband Nr. 11271112 war ein 53-jähriger indianischer Mann mit COPD und einem „stressbedingten Myokardinfarkt“ in der Vorgeschichte. Der Proband starb am 4. Dezember 2020 plötzlich an einem „Herz-Lungen-Stillstand“, weniger als zwei Monate nach der zweiten Dosis des BNT162b2-Impfstoffs. Am 18. Dezember, nach dem Tod des Probanden, gab der medizinische Beobachter des Prüfzentrums als Todesursache „Herz-Lungen-Stillstand im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt“ an. Am 19. Dezember teilte Pfizer/BioNTech dem Prüfzentrum mit, dass mehrere Todesursachen nicht in das CRF eingegeben werden können, und forderte die Streichung von „im Zusammenhang mit Myokardinfarkt“. Der medizinische Beobachter weigerte sich, den Wortlaut des Eintrags zu ändern. Am 5. Januar 2021 überstimmten Pfizer/BioNTech die Prüfstelle und änderten die Todesursache in „Herz-Lungen-Stillstand“ und entschieden sich dafür, „Myokardinfarkt“ nicht als sekundäre Todesursache anzugeben, was eine Option war, die man hätte nutzen können mit solchen widersprüchlichen Schlussfolgerungen umgehen. Es ist nicht klar, warum eine bestimmte Diagnose eines AESI später in etwas Undefiniertes geändert wurde. Ohne den kritischen Autopsiebericht, der die Diagnose des medizinischen Monitors vor Ort entweder bestätigt oder widerlegt, hielten wir es für am angemessensten, dieses Thema in die Gruppe der kardiovaskulären Signalereignisse aufzunehmen.

Subjekt Nr. 11621327 wurde kurz nach Erhalt der ersten Dosis des BNT162b2-Impfstoffs am 10. September tot aufgefunden. Seine Leiche wurde am 13. September bei einer Sozialkontrolle durch die Polizei zu Hause gefunden (bläulich). „Nach Angaben des Gerichtsmediziners war die wahrscheinliche Todesursache das Fortschreiten einer atherosklerotischen Erkrankung.“ Als Todesursache wird im 6-Monats-Zwischenbericht [8] „Arteriosklerose“ aufgeführt. Allerdings gab es im CRF mehrere Anfragen zur Todesursache, die auf Arteriosklerose zurückgeführt wurde. Atherosklerose wurde im CRF nicht als Komorbidität des Patienten dokumentiert. Der CRF des Probanden ist nur 127 Seiten lang und enthält nicht den Teil der Komorbiditäten vor dem Screening, den Abschnitt des CRF, der Hinweise darauf gegeben hätte, ob der Proband in der Vergangenheit an Arteriosklerose erkrankt war. Darüber hinaus wäre bei einer Autopsie das Fortschreiten der Atherosklerose dokumentiert worden, die Ergebnisse der Autopsie wurden jedoch nicht vorgelegt oder waren nicht verfügbar.

Allein auf der Grundlage der medizinischen Dokumentation im CRF gibt es keine Grundlage dafür, den Tod des Patienten einer fortgeschrittenen Atherosklerose zuzuschreiben oder zu dem Schluss zu kommen, dass der Tod nicht mit dem Impfstoff zusammenhängt. Die folgende Aussage, die dem vorläufigen Erzähldokument zum entsprechenden Thema entnommen ist, ist unserer Meinung nach unbegründet. „Nach Ansicht des Prüfarztes bestand keine begründete Möglichkeit, dass die Arteriosklerose mit der Studienintervention, Begleitmedikamenten oder klinischen Studienverfahren zusammenhängt, sondern eher mit einer vermuteten Grunderkrankung.“ Pfizer/BioNTech stimmten der Kausalitätsbeurteilung des Prüfers zu. Es ist wahrscheinlich, dass die Person innerhalb von ein oder zwei Tagen nach der Impfung gestorben ist. Dies war ein klarer Hinweis darauf, dass sein Tod mit dem BNT162b2-Impfstoff in Zusammenhang stehen könnte, und dies hätte ohne eine gründlichere Untersuchung nicht ausgeschlossen werden dürfen. Unserer Meinung nach war diese Diagnose verfrüht und eine eklatante Fehleinschätzung der vorliegenden

Proband Nr. 12291083 erhielt das Placebo und starb 76 Tage nach Dosis 1. Als primäre Todesursache wurde zunächst aufgrund der Krankengeschichte des Probanden Diabetes mellitus diagnostiziert. Diese Diagnose wurde trotz sehr hoher Blutzuckerwerte mehrmals revidiert, bis man sich schließlich für eine COVID-19-Pneumonie als sekundäre Todesursache entschied. Die Testperson war HIV-positiv mit einer HIV-RNA-Belastung von 50 Kopien pro ml, was knapp über dem akzeptablen Grenzwert für die Aufnahme in die Studie liegt. Der Proband hätte nicht randomisiert und als Studienteilnehmer zugelassen werden dürfen.

Die Probanden-ID Nr. 12314987 war ein 47-jähriger Mann mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck und Fettleibigkeit und einem Raucher seit 27 Jahren. Er erhielt das Placebo und starb 82 Tage nach Dosis 1. Bei einem außerplanmäßigen Besuch stellte er sich am 5. Dezember 2020 um 21 Uhr mit Bauchschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen vor und starb am nächsten Morgen, dem 6. Dezember, um 7 Uhr morgens im Krankenhaus. 2020. Es liegen keine Aufzeichnungen über eine Autopsie vor und die Familie reagierte nicht auf eine Anfrage. Als Todesursache wurde „nichttraumatischer Herz-Kreislauf-Stillstand“ angesehen, aber angesichts der Krankengeschichte des Patienten hätte eine eindeutigere Diagnose energischer verfolgt werden müssen.

Proband mit der ID-Nr. 12315324 erhielt das Placebo und starb 136 Tage nach Dosis 1. Als Haupttodesursache wurde „Multiorgan-Dysfunktionssyndrom“ aufgeführt, aber die Symptome stützen die Diagnose von COVID-19. Es scheint, dass die ansonsten gesunde Person mit COVID-19-Symptomen ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Der Patient benötigte aufgrund einer Lungenentzündung auf der Intensivstation eine mechanische Beatmung und es wurde dokumentiert, dass er an einem akuten Nierenversagen litt, das eine Dialyse erforderte. Außer Vasopressoren gibt es keine Aufzeichnungen über andere Medikamente, die der Patient im Rahmen seiner Krankenhausbehandlung erhielt.

Zusammenfassend hatten wir keine andere Wahl, als die im 6-Monats-Zwischenbericht [8] aufgeführten Todesursachendiagnosen als zutreffend zu akzeptieren, mit Ausnahme der Probanden Nr. 11271112 und Nr. 10841266. Basierend auf unserem medizinischen Fachwissen und um die Suche nach potenziellen Sicherheitssignalen bei diesen 38 verstorbenen Personen zu vereinfachen, haben wir die Begriffe Myokardinfarkt, Herzstillstand, plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose unter dem Oberbegriff „kardiovaskuläre Ereignisse“ zusammengefasst“. Probanden, bei denen diagnostiziert wurde, dass sie infolge eines kardiovaskulären Ereignisses gestorben sind, sind in Tabelle 1 mit einem Sternchen\* gekennzeichnet. In den beiden Ausnahmefällen, Probanden Nr. 11271112 und Nr. 10841266, ist in Tabelle 1 immer noch die von Pfizer/BioNTech ermittelte Todesursache aufgeführt. Unserer Meinung nach konnte ein Myokardinfarkt als Todesursache nicht ausgeschlossen werden. Daher wurden die Probanden Nr. 11271112 und Nr. 10841266 in unsere Gruppe „Herz-Kreislauf-Ereignisse“ aufgenommen, was durch das Sternchen\* neben der Diagnose der Todesursache angezeigt wird.

Diskrepanzen in den Berichten über Todesfälle der betroffenen Personen. Vergleich der in Abbildung 1 dargestellten Daten mit den im EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech [5] berichteten Ergebnissen, Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7] deckte mehrere Unstimmigkeiten auf. Besonders besorgniserregend sind die Diskrepanzen zwischen diesen verschiedenen Datenquellen. Die Daten, mit denen wir arbeiten, stammen direkt aus dem 6-Monats-Zwischenbericht [8] von Pfizer/BioNTech zur klinischen Studie C4591001 im Abschnitt „Liste der Todesfälle – alle Probanden > 16 Jahre“. Daher sollte es vollständig mit den in den anderen Pfizer/BioNTech-Dokumenten und veröffentlichten Berichten dargestellten Daten übereinstimmen. Diese Abweichungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 vergleicht die von Pfizer/BioNTech, Polack *et al.* berichteten Ergebnisse [6] und Thomas *et al.* [7] (linke Spalte) zu den Daten aus unserer Analyse des 6-Monats-Zwischenberichts [8] (rechte Spalte). Die Daten werden nach Zeiträumen gemeldet, wie in Abbildung 1 dargestellt: Der verblindete, placebokontrollierte Zeitraum bis zur EUA-Anwendung. Datenerhebungsschluss (27. Juli bis 14. November 2020), der verblindete, placebokontrollierte und offene Nachbeobachtungszeitraum (27. Juli) bis 24. Januar 2021) und der offene Beobachtungszeitraum bis zum Datenerhebungsschluss des 6-Monats-Zwischenberichts (25. Januar bis 13. März 2021). Die Grundlage für die Wahl des 24. Januar 2021 als Ende des Open-Label-Follow-up-Zeitraums ist unklar und wird in Thomas *et al.* nicht erläutert. [7]. Der letzte Abschnitt von Tabelle 2 ist eine Zusammenfassung des gesamten 6-Monats-Zeitraums (27. Juli 2020 bis 13. März 2021). Es ist zu beachten, dass sowohl Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7] weisen interne Widersprüche zwischen der in ihren Flussdiagrammen gemeldeten Zahl der Todesfälle und der im Manuskripttext gemeldeten Zahl auf. Diese Inkonsistenzen scheinen von den Gutachtern beider Manuskripte nicht festgestellt worden zu sein.

Im EUA-Antrag gemeldete Daten (27. Juli bis 14. November 2020). Der erste Abschnitt von Tabelle 2 vergleicht die veröffentlichten Daten von Pfizer/BioNTech mit den hier in Abbildung 1 und Tabelle 1 angegebenen Daten. Die ersten 16 Wochen sind der wichtigste Zeitraum der klinischen Studie, da die Entscheidung über die Zulassung des BNT162b2-Impfstoffs vollständig in der Schwebe war auf diese Ergebnisse. Der EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech [5] und Polack *et al.* [6], das am 10. Dezember 2020 veröffentlicht und am 16. Dezember aktualisiert wurde, berichtete, dass vor dem 14. November 2020 nur 6 Studienteilnehmer starben: 2 im geimpften Arm der Studie und 4 im Placebo-Arm. Basierend auf Kommentaren zur Todesursache bei Polack *et al.* [6] haben wir die Probanden-IDs dieser 6 Probanden ermittelt. Diese sind in Tabelle 1 mit einem hochgestellten # gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse in Abbildung 1 und Tabelle 1 insgesamt 11 Todesfälle vor dem 14. November (Woche 16), 6 Probanden im geimpften Arm und 5 im Placebo-Arm. Eine sorgfältige Überprüfung des Todesdatums der sechs von Polack *et al.* [6] zeigt, dass sie nur 2 der 6 geimpften und 4 der 5 Placebo-Probanden umfassen, deren Sterbedatum wir vor dem 14. November fanden.

Dies ist die erste Diskrepanz, die in unserer Analyse festgestellt wurde.

Tabelle 2 vergleicht die von Pfizer/BioNTech, Polack *et al.* berichteten Ergebnisse [6] und Thomas *et al.* [7] (linke Spalte) zu den Daten aus unserer Analyse des 6-Monats-Zwischenberichts [8] (rechte Spalte). Die Daten werden nach Zeiträumen angegeben, wie in Abbildung 1 dargestellt: Verblindet, placebokontrolliert

Tabelle 2. Vergleich der Todesfälle von Probanden, die während der Zeiträume der klinischen Studie CA491001 zum BNT162b2-mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech gemeldet wurden.

PFIZER/BIONTECH -PUBLIKATIONEN DATEN	PFIZER/BIONTECH 6 -MONATS- ZWISCHENBERICHT DATEN
<b>Verblindeter, placebokontrollierter Zeitraum bis zur Erhebung der EUA-Antragsdaten</b>	
<b>CUTOFF: 27. Juli bis 14. November 2020</b>	
<b>6</b>	<b>11</b>
Todesfälle • 4 aus dem Placebo-Arm • 2 aus dem mit BNT162b2 geimpften Arm	Todesfälle • 5 aus dem Placebo-Arm • 6 aus dem mit BNT162b2 geimpften Arm
<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 1 BNT162b2 vs. 2 Placebo	<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 4 BNT162b2 vs. 2 Placebo
<u>Schlussfolgerung von Pfizer/BioNTech</u> : Keiner davon wird als impfstoffbedingt angesehen (REF)	
<b>VERblindeter, placebokontrollierter Zeitraum und Open-Label-Follow-up-Zeitraum:</b>	
<b>27. Juli 2020 bis 24. Januar 2021</b>	
<b>29</b>	<b>30</b>
• Todesfälle: 14 aus dem Placebo-Arm, 15 aus dem mit BNT162b2 geimpften Arm	• 30 Todesfälle 14 aus dem Placebo-Arm, 16 aus dem mit BNT162b2 geimpften Arm
<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 8 BNT162b2 vs. 3 Placebo.	• <u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 10 BNT162b2 vs. 3 Placebo
<u>Schlussfolgerung</u> : „Keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zum vorherigen Bericht.“ (REF)	
<b>OFFENER BEOBACHTUNGSZEITRAUM BIS ZUM DATENERFASSUNGSSCHLUSS DES 6-MONATS-ZWISCHENBERICHTS: 25. Januar 2021 bis 13. März 2021</b>	
<b>5</b> Todesfälle	<b>5</b> Todesfälle
• 3 aus dem ursprünglich mit BNT162b2 geimpften Arm • 2 aus dem ursprünglichen Placebo-Arm, die es waren entblindet und mit BNT162b2 geimpft	• 3 aus dem ursprünglich mit BNT162b2 geimpften Arm • 2 aus dem ursprünglichen Placebo-Arm, die es waren entblindet und mit BNT162b2 geimpft
<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 1 BNT162b2 vs. 0 Placebo	• 3 Todesfälle im ursprünglichen Placebo-Arm waren entblindet, aber NICHT geimpft
<u>Schlussfolgerung</u> : „Die Todesursachen waren zwischen der BNT162b2- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.“ (REF)	<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 1 BNT162b2 vs. 0 Placebo
<b>ZUSAMMENFASSUNG DER TODESFÄLLE IM 6-MONATIGEN BERICHTSZEITRAUM: 27. Juli 2020 bis 13. März 2021</b>	
<b>34</b> Todesfälle: 18 BNT162b2 vs. 16 Placebo	<b>2021 38</b> Todesfälle: 21 BNT162b2 vs. 17
• Placebo 14 aus dem ursprünglichen Placebo-Arm, die es waren nie BNT162b2 geimpft	• 14 aus dem ursprünglichen Placebo-Arm, die es nie waren BNT162b2 geimpft
• geimpften Arm 16 aus dem ursprünglich mit BNT162b2 geimpften Arm, die verstorben sind	• 3 aus dem mit BNT162b2 geimpften Arm starben
während der OPEN-LABEL-ZEIT bis März 13, 2021 • 2 nicht verblindete Placebo-Probanden, die es waren	während der OPEN-LABEL-ZEIT bis März 13, 2021 • 3 aus dem ursprünglichen Placebo-Arm wer
BNT162b2 geimpft und starb während der OPEN-LABEL-ZEITRAUM bis 13. März 2021	• 2 unverblindete Placebo-Probanden waren BNT162b2 geimpft und starb während des OPEN-LABEL ZEITRAUM bis 13. März 2021
<u>Ereignisse</u> : 9 BNT162b2 vs. 3 Placebo • 3 Todesfälle aus dem ursprünglichen Placebo-Arm wer	wurden entblindet, aber NICHT geimpft.
<u>Schlussfolgerung</u> : Es wurde keine Zusammenfassung der Todesursachen für alle verstorbenen Probanden vorgelegt.	<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u> : 11 BNT162b2 vs. 3 Placebo

Tabelle 2: Vergleich der Todesfälle von Probanden, die während der Zeiträume der klinischen Studie CA491001 zum BNT162b2-mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech gemeldet wurden. Die linke Spalte enthält Daten aus folgenden Veröffentlichungen: Pfizer/BioNTech EUA-Antrag [5], Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7]. Die rechte Spalte enthält Daten aus dem 6-Monats-Zwischenbericht von Pfizer/BioNTech über unerwünschte Ereignisse [8]. Die Zahlen zu kardiovaskulären Ereignissen basieren auf unserer Analyse der CRFs der Probanden, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Schlussfolgerungen stammen aus den Texten des EUA-Antrags von Pfizer/BioNTech [5], Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7]. Die Tabelle ist in vier verschiedene Zeiträume des 6-Monats-Zwischenberichts unterteilt: Verblindeter, placebokontrollierter Zeitraum bis zur Datenerhebung für die EUA-Anwendung (27. Juli bis 14. November 2020); Verblindete, placebokontrollierte und offene Nachbeobachtungszeit (27. Juli bis 24. Januar 2021); Offener Beobachtungszeitraum bis zur Datenerhebungsfrist des 6-monatigen Interims

Bericht (25. Januar bis 13. März 2021); und eine Zusammenfassung des 6-Monats-Zwischenberichts (27. Juli 2020 bis 13. März 2021).

Zeitraum bis zum Datenerhebungsschluss für den EUA-Antrag (27. Juli bis 14. November 2020), der verblindete, placebokontrollierte und offene Nachbeobachtungszeitraum (27. Juli bis 24. Januar 2021) und der offene Beobachtungszeitraum bis zur Datenerhebung Stichtag des 6-Monats-Zwischenberichts (25. Januar bis 13. März 2021). Die Grundlage für die Wahl des 24. Januar 2021 als Ende des Open-Label-Follow-up-Zeitraums ist unklar und wird in Thomas *et al.* nicht erläutert. [7]. Der letzte Abschnitt von Tabelle 2 ist eine Zusammenfassung der gesamten 6-Monatszeitraum (27. Juli 2020 bis 13. März 2021). Es ist zu beachten, dass sowohl Polack *et al.* [6] und Thomas *et al.* [7] weisen interne Widersprüche zwischen der in ihren Flussdiagrammen gemeldeten Zahl der Todesfälle und der im Manuskripttext gemeldeten Zahl auf. Diese Inkonsistenzen scheinen von den Gutachtern beider Manuskripte nicht festgestellt worden zu sein.

**Im EUA-Antrag gemeldete Daten (27. Juli bis 14. November 2020).** Der erste Abschnitt von Tabelle 2 vergleicht die veröffentlichten Daten von Pfizer/BioNTech mit den hier in Abbildung 1 und Tabelle 1 angegebenen Daten. Die ersten 16 Wochen sind der wichtigste Zeitraum der klinischen Studie, da die Entscheidung über die Zulassung des BNT162b2-Impfstoffs vollständig in der Schwebe war auf diese Ergebnisse. Der EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech [5] und Polack *et al.* [6], das am 10. Dezember 2020 veröffentlicht und am 16. Dezember aktualisiert wurde, berichtete, dass vor dem 14. November 2020 nur 6 Studienteilnehmer starben: 2 im geimpften Arm der Studie und 4 im Placebo-Arm. Basierend auf Kommentaren zur Todesursache bei Polack *et al.* [6] haben wir die Probanden-IDs dieser 6 Probanden ermittelt. Diese sind in Tabelle 1 mit einem hochgestellten # gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse in Abbildung 1 und Tabelle 1 insgesamt 11 Todesfälle vor dem 14. November (Woche 16), 6 Probanden im geimpften Arm und 5 im Placebo-Arm. Eine sorgfältige Überprüfung des Todesdatums der sechs von Polack *et al.* [6] zeigt, dass sie nur 2 der 6 geimpften und 4 der 5 Placebo-Probanden umfassen, deren Sterbedatum wir vor dem 14. November fanden.

Dies ist die erste Diskrepanz, die in unserer Analyse festgestellt wurde.

Tabelle 1 zeigt, dass von den 6 von Pfizer/BioNTech gemeldeten verstorbenen Probanden einer der mit BNT162b2 geimpften Probanden und zwei der Placebo-Probanden an einem kardiovaskulären Ereignis starben. In Polack *et al.* [6] und dem EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech [5] wird angegeben, dass die Prüfer der Studie keinen dieser Todesfälle als mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehend erachteten. Im Vergleich dazu zeigt unsere Analyse der 11 Todesfälle, die im verblindeten, placebokontrollierten Zeitraum beobachtet wurden, dass etwa die Hälfte auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen war: 4 in den BNT162b2-geimpften und 2 in den Placebo-Armen. Obwohl die Zahlen gering sind, stellen sie einen zweifachen Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse bei mit BNT162b2 geimpften Probanden dar. Dies hätte Pfizer/BioNTech auf die Möglichkeit aufmerksam machen müssen, dass kardiovaskuläre Ereignisse ein Problem sein könnten. Dies war nicht der Fall, da Informationen über fünf Personen, die vor dem 14. November starben, im EUA-Antrag nicht an die FDA gemeldet worden waren. Es bestehen große Lücken zwischen dem tatsächlichen Sterbedatum und dem Datum, an dem dies offiziell im CRF des Probanden vermerkt wurde (Tabelle 3).

**10. Dezember 2020 Präsentation bei der FDA.** Am 10. Dezember legten Pfizer/BioNTech ihre Beweise zur Unterstützung ihres Antrags auf Notfallzulassung ihres BNT162b2-mRNA-Impfstoffs [5] dem Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) der FDA vor.

Diese Präsentation fand 25 Tage nach dem 14. November, dem Datenstichtag für den EUA-Antrag, statt.

Dies war eine Gelegenheit für Pfizer/BioNTech, ihre Ergebnisse auf den 10. Dezember zu aktualisieren. Stattdessen meldeten Vertreter von Pfizer/BioNTech genau die gleichen Ergebnisse wie diejenigen, die 25 Tage zuvor im EUA-Antrag erschienen waren. CA4591001 war eine laufende klinische Studie. Es wäre nicht ungewöhnlich gewesen, in diesem Zeitraum weitere Todesfälle zu finden. Tatsächlich zeigt unsere Analyse des 6-Monats-Zwischenberichts [8], dass zwischen dem 14. November und dem 10. Dezember 2020 sechs weitere Probanden starben, was die tatsächliche Gesamtzahl der Todesfälle zwischen dem 27. Juli und dem 10. Dezember auf 17 erhöht. Sechzehn (16) dieser 17 Probanden, 8 mit BNT162b2 geimpfte und 8 Placebo-Patienten, waren Pfizer/BioNTech bis zum 10. Dezember bekannt. Dies ist die zweite in unserer Analyse festgestellte Diskrepanz.

Eine sorgfältige Überprüfung der CRFs für jeden der 38 verstorbenen Probanden ergab, dass das im 6-Monats-Zwischenbericht erfasste Sterbedatum mehrere Tage, manchmal sogar Wochen lang nicht offiziell im CRF des Probanden erfasst wurde. Wir beschlossen, ein mögliches Muster der Verzögerung zu untersuchen. In Tabelle 3 werden die 38 verstorbenen Probanden danach gruppiert, ob sie ursprünglich oder nach der Entblindung nur den Placebo- oder den BNT162b2-Impfstoff erhalten haben. Die 6 im EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech genannten Probanden

[5] und bei Polack *et al.* [6] sind durch ein hochgestelltes # gekennzeichnet. Bei den Themen, deren Auflistung grau hervorgehoben ist, handelt es sich um diejenigen, deren Tod auf der VRBPAC-Sitzung der FDA nicht besprochen wurde, deren Tod Pfizer/BioNTech jedoch am **10. Dezember, dem Datum ihrer Präsentation, tatsächlich bekannt war**. Basierend auf den Informationen in Tabelle 3 waren Pfizer/BioNTech zehn weitere Probanden bekannt, die zwischen dem 14. November und dem **10. Dezember starben**, womit sich die Gesamtzahl der offiziell registrierten Todesfälle auf **16 erhöhte** (siehe Tabelle 3 grau schattierte oder mit # markierte Zeilen). (Der Tod der Versuchsperson Nr. 10881126 am 1. Dezember wurde erst 72 Tage später, am 11. Februar 2021, offiziell im CRF erfasst und ist nicht enthalten.) Diese 16 Pfizer/BioNTech bekannten Todesfälle verteilten sich gleichmäßig auf beide Teile der Studie, 8 Zoll im mit BNT162b2 geimpften Arm und 8 im Placebo-Arm. Die Todesursachen liegen nicht vor. Basierend auf unserer Bestimmung der Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse, wie in Tabelle 1 angegeben, beträgt die Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Ereignis 5 im BNT162b2-geimpften Arm und 2 im Placebo-Arm, was einem 2,5-fachen Anstieg des kardiovaskulären Signals im BNT162b2-geimpften Arm entspricht Fächer. Wenn wir stattdessen „Herzstillstand“ verwenden, das einzige kardiovaskuläre Ereignis, das Pfizer/BioNTech bis zu diesem Datum gemeldet hat, betragen die Zahlen 2 im BNT162b2-Impfarm und 2 im Placebo-Arm, d. h. die Zahlen sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Pfizer/BioNTech hätte freiwillig alle neuen Informationen bekannt geben müssen, die zur Entscheidung der FDA beitragen könnten. Es war für sie sachlich irreführend, dies nicht zu tun. Andererseits hätte jedem beim VRBPAC-Treffen klar sein müssen, dass die Daten vom 14. November veraltet waren. Überraschenderweise forderte kein Mitglied von VRBPAC ein Update zu unerwünschten Ereignissen, die zwischen dem Stichtag der EUA-Daten (14. November) und dem Datum dieser Sitzung (10. Dezember) aufgetreten sind (<https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBTc2I>). Sie forderten auch keine weiteren Informationen über die Todesursachen an und bewerteten die CRFs der verstorbenen Probanden nicht unabhängig. Sechzehn verstorbene Personen sind eine überschaubare Zahl und dies war ein kritischer Punkt im Genehmigungsverfahren. Es scheint, dass die Entscheidung der FDA, die EUA von Pfizer/BioNTech zu genehmigen, ausschließlich auf 16-wöchigen Daten beruhte, Daten, die eine falsche Darstellung der gesamten Geschichte darstellten und nicht kritisch bewertet wurden.

Verblindete, placebokontrollierte und offene Nachbeobachtungszeiträume. In diesem Abschnitt von Tabelle 2 wird über die ersten 26 Wochen des Versuchs berichtet. Hier sind die Zahlen und Ursachen der Todesfälle von Probanden aufgeführt, die in der 6-Monats-Zusammenfassung der klinischen Sicherheit von Pfizer/BioNTech [11] und Thomas *et al.* [7] werden mit denen im 6-Monats-Zwischenbericht von Pfizer/BioNTech verglichen. Die Zusammenfassung der klinischen Sicherheit [11] wurde der FDA am 5. Mai 2021 vorgelegt und umfasst Daten bis zum 13. März 2021. Tabelle 7 dieses Berichts listet die Anzahl der Probanden auf, die in jedem Arm der Studie nach Erhalt von Dosis 1 starben bis zum Entblindungsdatum (nicht definiert) und Tabelle 16 gibt die Todesursache an. Die Informationen in Tabelle 16 sind in Tabelle S4 von Thomas *et al. wiedergegeben*. [7] ohne Aktualisierung, obwohl Thomas *et al.* [7] wurde am 15. September 2021 veröffentlicht. Die in beiden Dokumenten berichteten Schlussfolgerungen sind identisch: 15 Todesfälle in der BNT162b2-Gruppe und 14 Todesfälle in der Placebogruppe während des verblindeten, placebokontrollierten Zeitraums, also insgesamt 29 Todesfälle.

In Abschnitt 2.7.4.2.4.2.2.1.1 der Zusammenfassung der klinischen Sicherheit [11] wird berichtet, dass zwei Todesfälle in der Untergruppe von 200 HIV-positiven Phase-2/3-Teilnehmern auftraten, einer aus jedem Studienarm, und beide aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Probanden-IDs für diese Teilnehmer waren #11561160 und #12291083. Thomas *et al.* [7] scheint diese beiden Probanden in das Flussdiagramm einbezogen zu haben, das die Disposition der Probanden während des Versuchs zeigt. Es scheint, dass nur eine dieser Personen ausgeschlossen wurde, um zu der endgültigen Zahl von 29 Todesfällen zu gelangen, die im Text des Artikels angegeben sind. Unsere Analyse des CRF für Subjekt Nr. 12291083 zeigt, dass diese Person nicht für die Randomisierung in Frage kam (siehe oben). Da Subjekt Nr. 12291083 jedoch in der Liste der 38 verstorbenen Probanden verblieben war, haben wir diese Person nicht aus unserer Bilanzierung in Tabelle 2 ausgeschlossen. Es liegen keine Informationen darüber vor, warum das Subjekt Nr. 11561160 möglicherweise ebenfalls ausgeschlossen wurde oder ob dies die ausgeschlossenen Subjekte waren. Die Disposition der HIV-positiven Probanden bei Thomas *et al.* [7] und wie Thomas *et al.* [7] kommt zu einer Gesamtzahl von 29 Todesfällen, die nicht eindeutig dargestellt werden. Diese Verwirrung stellt eine interne Inkonsistenz in ihren Daten dar und könnte einen der Unterschiede zwischen unseren Daten, die die Gesamtzahl der Todesfälle von 30 Probanden zeigen, und denen von Thomas *et al. erklären*. [7].

Von den 30 Todesfällen während dieser ersten 26-wöchigen Versuchsperiode fanden wir insgesamt 13 Todesfälle aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, 10 in der mit BNT162b2 geimpften Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen eindeutig ein Sicherheitssignal für unerwünschte Ereignisse für den BNT162b2-Impfstoff dar. Überraschend

Das Signal wurde von Pfizer/BioNTech nicht erwähnt. Thomas *et al.* [7] heißt es: „Nach dem Datenstichtag des vorherigen Berichts gingen die Forscher davon aus, dass keine neuen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit BNT162b2 standen“ und „Während der längeren Nachbeobachtungszeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.“ Da drei der sechs Probanden, von denen Pfizer/BioNTech berichtete, dass sie vor dem 14. November gestorben seien, an kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt und Arteriosklerose) starben, haben Thomas *et al.* [7] ging vermutlich nicht davon aus, dass Todesfälle nach diesem Datum auf „neue“ unerwünschte Ereignisse zurückzuführen waren. Die Zahl der Todesfälle insgesamt und das Ungleichgewicht bei den Todesursachen sind die dritte in unserer Analyse festgestellte Diskrepanz.

Offener Beobachtungszeitraum bis 13. März 2021. Thomas *et al.* [7] und Pfizer/BioNTech berichten in der Zusammenfassung zur klinischen Sicherheit [11] über 3 Todesfälle in der BNT162b2-Gruppe und 2 in der unverblindeten, mit BNT162b2 geimpften, ursprünglich Placebo-Gruppe im Versuchszeitraum, den wir „Offene Beobachtungsperiode“ nannten, wie in der gezeigt dritter Abschnitt von Tabelle 2. Wir zeigen insgesamt 8 Probanden, die in diesem Zeitraum starben: 3 in der BNT162b2-Gruppe, 2 in der unverblindeten BNT162b2-geimpften ursprünglichen Placebo-Gruppe und 3 in der ursprünglichen Placebo-Gruppe, die nie geimpft wurden. Es ist nicht klar, warum Pfizer/BioNTech diese letzte Gruppe von Probanden ausschließt. Von den 8 Todesfällen, die wir in den Wochen 27 bis 33 melden, fanden wir 1 kardiovaskuläres Ereignis in der mit BNT162b2 geimpften Gruppe und keines im Placebo-Arm.

Thomas *et al.* [7] sagt, dass „die Todesursachen zwischen der BNT162b2- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen waren“. Auch hier handelt es sich um die Gesamtzahl der Todesfälle während dieser letzten Periode des 6-monatigen Interims Bericht und das kleine Ungleichgewicht bei den kardiovaskulären Todesfällen ist die vierte Diskrepanz, die in unserer Analyse festgestellt wurde.

Zusammenfassung der Todesfälle der betroffenen Personen. Der letzte Abschnitt von Tabelle 2 enthält eine vollständige Auflistung der Todesfälle, die in den ersten 33 Wochen der klinischen Studie von Pfizer/BioNTech CA4591001 auftraten. Auf Pfizer/BioNTech entfallen insgesamt 34 Probanden, die während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit starben, 20 Probanden, die den BNT162b2-Impfstoff erhielten, und 14, die zur Placebo-Kontrollgruppe gehörten. Wie oben erläutert, sind vier der 38 im 6-Monats-Zwischenbericht aufgeführten Todesfälle nicht in ihren Berechnungen enthalten: möglicherweise die beiden HIV-positiven Probanden Nr. 12291083 und 11561160 sowie zwei Placebo-Probanden, die nach dem 24. Januar 2021 verstorben sind. Unsere Ergebnisse sind für alle 38 Todesfälle bei den Probanden verantwortlich: 21 Todesfälle bei den mit BNT162b2 geimpften Probanden und 17 bei den mit Placebo geimpften Probanden. Drei der 38 Todesfälle hätten nicht im 6-Monats-Zwischenbericht aufgeführt werden dürfen, was die Zahl auf 35 Todesfälle erhöht hätte. Die Probanden Nr. 12291083 (Placebo) und Nr. 10971023 (BNT162b2) erfüllten nicht die Zulassungsvoraussetzungen und hätten vor der Randomisierung ausgeschlossen werden müssen. Proband Nr. 10841470 (Placebo) erhielt einen nicht in der Studie enthaltenen COVID-19-Impfstoff. Interessanterweise wird bei beiden Placebo-Probanden COVID-19 als Todesursache angegeben.

Von den 38 Todesfällen, die im 6-Monats-Zwischenbericht [8], dem grundlegenden Dokument unserer forensischen Analyse, gemeldet wurden, ergaben wir, dass 14 Personen an einem kardiovaskulären Ereignis starben, also über ein Drittel aller Todesfälle (36,8 %). Von diesen 14 stammten 11 aus dem Studienarm mit BNT162b2-Impfung und 3 aus dem Studienarm nur mit Placebo. Dies stellt einen 3,7-fachen Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse bei Probanden dar, die den BNT162b2-Impfstoff erhielten. Thomas *et al.* [7] und die Zusammenfassung der klinischen Sicherheit von Pfizer/BioNTech [11] identifizieren oder kommentieren dieses eindeutige Signal für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht.

Quellen der Datenabweichungen. Die oben beschriebenen Datendiskrepanzen sind entscheidend für das Verständnis, warum das Signal zur kardiovaskulären Sicherheit nicht rechtzeitig an die Öffentlichkeit gemeldet wurde. Tabelle 3 gibt eine Erläuterung. Unsere Analyse der oben diskutierten Daten in Tabelle 3 ergab, dass Pfizer/BioNTech das Datum verwendet hat, an dem der Tod offiziell im CRF erfasst wurde, um zu bestimmen, welcher Zeitraum für die Meldung des Todes gilt, NICHT das tatsächliche Sterbedatum, obwohl ihnen beides zur Verfügung stand. Gemäß dem CA4591001-Protokoll war Pfizer/BioNTech unverzüglich über den Tod einer Person zu informieren. Wir haben keinen Zugriff auf Aufzeichnungen, die bestätigt hätten, dass die Prüfsentren bei der Meldung von Sterbefällen gewissenhaft vorgegangen wären, aber in den CRFs wird auf die Existenz anderer Schritte im Prozess der Sterbemeldung hingewiesen, die bei der Verzögerung der Einträge in das CRF eine Rolle gespielt haben könnten. Bei Interaktionen, die in den CRFs protokolliert werden, werden vorläufige Datenbanken, wie z. B. ein Formular mit Angaben zum Todesfall, empfohlen. Wir haben keinen Zugriff darauf erhalten. Das Ausfüllen des Formulars mit den Angaben zum Todesfall und möglicherweise auch anderer Anforderungen scheint teilweise computerisiert und automatisch zu erfolgen. Möglicherweise sind auch andere Schritte erforderlich. Darüber hinaus war ein Mitglied des Pharmakovigilanz-Führungsteams von Pfizer/BioNTech erforderlich, um Einträge in das CRF zu prüfen und zu genehmigen, insbesondere im Hinblick auf die Todesursache und ob das Ereignis „impfstoffbedingt“ war.

Tabelle 3. Verzögerung bei der Aufzeichnung des Todes des Probanden.

Zeitraum	Betreff-ID	Sterbedatum	Offiziell Aufnahmedatum (von CRF)	Verzögerung Den Tod aufzeichnen (Tage)
<b>BNT162b2-mRNA-geimpfte Probanden (Probanden mit verfügbarem CRF)</b>				
#PC	11621327	13. September 2020	24. September 2020	11
PC	11141050	19. Okt. 2020	25. November 2020	37
#PC	10071101	21. Okt. 2020	5. November 2020	15
PC	11201050	07.11.2020	3. Dezember 2020	26
PC	11521497	11. November 2020	18. November 2020	7
PC	10891073	12. November 2020	4. Dezember 2020	22
PC	10391010	18. November 2020	9. Dezember 2020	21
PC	11271112	04. Dezember 2020	05. Dezember 2020	1
OL, F	11361102	19. Dezember 2020	22. Januar 2021	34
OL, F	10211127	19. Dezember 2020	30. Dezember 2020	11
OL, F	10971023	21. Dezember 2020	28. Dezember 2020	7
OL, F	11561160	24. Dezember 2020	14. Januar 2021	21
OL, F	12521010	26. Dezember 2020	29. Dezember 2020	3
OL, F	11401117	29. Dezember 2020	05. Januar 2021	7
OL, F	10841266	12. Januar 2021	15. Januar 2021	3
OL, F	11201266	19. Januar 2021	25. Januar 2021	6
OL, O	11351033	29. Januar 2021	24. Februar 2021	26
OL, O	11291166	03. Februar 2021	5. Februar 2021	2
OL, O	10361140	10. Februar 2021	22. Februar 2021	12
OL, O	11311204	15. Februar 2021	18. Februar 2021	3
OL, O	10881139	06. März 2021	08. März 2021	2
<b>Placebo-Probanden (Probanden mit verfügbarem CRF)</b>				
#PC	2020 11521085	26. August 2020	27. August	1
#PC	12313972	28. September 2020	1. Okt. 2020	3
PC	11561124	02.11.2020	19. November 2020	17
#PC	10661350	03.11.2020	10. November 2020	7
#PC	10811194	04.11.2020	11. November 2020	7
OL, F	11681083	18. November 2020	19. November 2020	1
OL, F	11281009	28. November 2020	8. Dezember 2020	10
OL, F	10881126	01. Dezember 2020	11. Februar 2021	72
OL, F	12314987	06. Dezember 2020	7. Dezember 2020	1
OL, F	10191146	17. Dezember 2020	5. Februar 2021	50
OL, F	10941112	18. Dezember 2020	21. Dezember 2020	3
OL, F	10891088	30. Dezember 2020	04. Januar 2021	5
OL, F	12291083	05. Januar 2021	5. Januar 2021	0
OL, F	10841470	11. Januar 2021	19. Januar 2021	8
OL, O	12315324	31. Januar 2021	3. Februar 2021	3
OL, O	12071055	09. Februar 2021	11. Februar 2021	2
OL, O	10271191	13. Februar 2021	16. Februar 2021	3

Tabelle 3: Verzögerung bei der Erfassung des Todes des Probanden. Aufgelistet sind Personen, die im Zeitraum vom 27. Juli 2020 bis 13. März 2021 verstorben sind. Probanden, die den BNT162b2-Impfstoff erhielten, werden getrennt von denen, die das Placebo erhielten, und in der Reihenfolge ihres tatsächlichen Todesdatums aufgeführt. # Zeigt die eingeschlossenen Probanden an, deren Tod im EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech [5] und Polack *et al.* gemeldet wurde. [6]. Die grau schattierten Zeilen heben diejenigen Personen hervor, deren Tod zwischen dem 14. November und dem 10. Dezember 2020 offiziell in ihrem CRF verzeichnet wurde, was darauf hindeutet, dass Pfizer/BioNTech wusste, dass die Person in diesem Zeitraum gestorben ist. Zeiträume d

Blindzeit; OL, F ist der Open-Label-Follow-up-Zeitraum (11. Dezember 2020 bis 24. Januar 2021); OL, O ist der Open-Label-Beobachtungszeitraum (25. Januar bis 13. März 2021).

Um mögliche Muster dieser Verzögerung bei der Aufzeichnung zu identifizieren, haben wir die Verzögerung bei der offiziellen Aufzeichnung des Todes aller 38 in Tabelle 3 gemeldeten verstorbenen Personen im Zeitraum vom 27. Juli 2020 bis zum 13. März 2021 ermittelt. Wir haben dies in zwei Zeiträume unterteilt und die Aufzeichnungsverzögerungen zuvor verglichen bis zum 11. Dezember 2020, dem Datum, an dem die EUA von der FDA zugelassen wurde, bis zu jenen nach der EUA-Zulassung. Alles in allem, Tabelle 3 zeigt, dass dieser offizielle Benachrichtigungsprozess zu den Verzögerungen bei der Aufzeichnung von Daten in den CRFs beigetragen hat. Beispielsweise fehlten bei Polack *et al.* fünf verstorbene Personen. [6] Pfizer/BioNTech, die jedoch in unserer Liste von 11 Probanden enthalten waren, die vor dem 14. November starben, konnten ihren Ausschluss mit der Verzögerung bei der offiziellen Erfassung ihres Todes im CRF rechtfertigen. Welche anderen Muster wurden deutlich, als alle 38 verstorbenen Probanden untersucht wurden?

Bei den 8 mit BNT162b2 geimpften Probanden, die am 10. Dezember dem VRBPAC hätten gemeldet werden sollen, betrug die mittlere Meldeverzögerung 18 Tage (durchschnittlich 17,5 Tage). Bei den 8 Placebo-Probanden betrug die mittlere Verzögerung 5 Tage (Durchschnitt 5,9 Tage). Bei der Analyse der Aufzeichnungsverzögerung nach dem 11. Dezember stellten wir einen dramatischen Rückgang in beiden Teilen der Studie fest. Die mittlere Verzögerung im BNT162b2-Arm der Studie betrug 7 Tage (durchschnittlich 9,8 Tage) und im Placebo-Arm betrug die Verzögerung 3 Tage (durchschnittlich 15,9 Tage). Der Median ist ein besseres Maß für die Verzögerung, da eine kleine Anzahl von Ausreißern wie 50 und 72 den Durchschnitt verzerrt.

Diese Ergebnisse sind ein klarer Beweis dafür, dass die langen offiziellen Aufzeichnungsverzögerungen nicht gleichmäßig auf die beiden Studienzweige verteilt sind, sondern im BNT162b2-geimpften Arm gehäuft sind, insbesondere vor der FDA-Zulassung des EUA. Nachdem die EUA genehmigt worden war, meldeten Pfizer/BioNTech das Sterbedatum schneller, obwohl die Verzögerungen bei geimpften Probanden immer noch länger waren. Anstatt das tatsächliche Sterbedatum zu verwenden, stützten Pfizer/BioNTech kritische Aspekte ihrer Analyse darauf, wann dieser Tod offiziell im CRF erfasst wurde. Wären die Aufzeichnungsverzögerungen in beiden Teilen des Versuchs vergleichbar gewesen, hätte dieser Formfehler möglicherweise keinen Einfluss auf die Analyse gehabt.

Leider war dies nicht der Fall und Tabelle 3 zeigt dies.

## Diskussion

Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Analyse der ursprünglichen Studiendaten aus der klinischen Studie zum mRNA-Impfstoff BNT162b2 von Pfizer/BioNTech (CA4591001), die von einer Gruppe durchgeführt wurde, die nicht mit dem Studiensponsor verbunden ist. Die geringe Anzahl von Todesfällen, die im ersten 6-Monats-Zwischenbericht von Pfizer/BioNTech [8] gemeldet wurden, ermöglichte es uns, eine eingehende Studie mit einem Detaillierungsgrad durchzuführen, der andernfalls bei einem so großen Datensatz nicht möglich gewesen wäre. Daher lässt es sich am besten als forensische Analyse dieser 38 Todesfälle beschreiben. Wir enthüllen, dass Berichte über die klinische Studie zum mRNA-Impfstoff BNT162b2, die in öffentlichen Foren von Pfizer/BioNTech und ihren Vertretern durchgeführt wurden, auf eine Weise präsentiert wurden, die die tatsächlichen Ergebnisse der Studie verschleierte. Fehlerhafte Datenanalysen und Berichtsfehler von Pfizer/BioNTech spielten eine Rolle bei der Bewältigung der COVID-19-Pandemie.

38 Todesfälle sind eine überraschend niedrige Zahl. Angesichts der großen Teilnehmerzahl an der klinischen Studie, mehr als 44.060 Probanden, hätte man davon ausgehen können, dass die erwartete Zahl an Todesfällen höher ausfiel als die im 6-Monats-Zwischenbericht gemeldeten 38 [8]. Im Jahr 2018, dem Jahr vor dem Auftreten von SARS2-CoV19, schätzten die Vereinten Nationen die Gesamtsterblichkeitsrate aller Altersgruppen auf 7,546 pro 1.000 Personen und Jahr, was einer erwarteten Zahl von 210,5 Todesfällen während eines Zeitraums von 33 Wochen entsprechen würde 2018 (<https://www.macrotrends.net/countries/WLD/world/death-rate>). Achtunddreißig (38) Todesfälle sind weniger als 20 % dieser erwarteten Zahl. Klinische Studie CA4591001: Personen unter 15 Jahren und über 85 Jahren wurden von der klinischen Studie CA4591001 ausgeschlossen, also Altersgruppen, die unter normalen Umständen normalerweise den größten Prozentsatz an Todesfällen aufweisen. Dennoch wäre es überraschend, wenn 80 % der Todesfälle im Jahr 2020 in diesen ausgeschlossenen Altersgruppen auftreten würden. Die von Pfizer/BioNTech am 14. November gemeldeten 6 Todesfälle der 37.066 Probanden in der Sicherheitspopulation liegen ebenfalls unerwartet unter den erwarteten 85,6 Todesfällen während des 16-Wochen-Zeitraums (16,6 %). Die COVID-19-Infektionsrate erreichte im Sommer/Herbst 2020 ihren Höhepunkt und betraf vor allem ältere Menschen. Dennoch kann die Pandemie diese eher niedrige Sterblichkeitsrate unter den Probanden klinischer Studien nicht erklären. Es sollte notiert werden

dass unseres Wissens zu keinem Zeitpunkt Mitglieder internationaler Gesundheitsbehörden oder Rezensenten medizinischer Literatur, die die Daten der Pfizer/BioNTech-Studie ausgewertet haben, zu diesem Befund Stellung genommen und eine Erklärung verlangt haben.

Eine mögliche Erklärung für die geringe Anzahl an Todesfällen bei Probanden liegt in der großen Anzahl „ausgelaufener Probanden“ in CA4591001, 4,2 % der randomisierten Probanden. Der beunruhigendste Grund für den Abbruch war „Lost to Follow-up“. Hierbei handelte es sich um Probanden, die nicht zu geplanten Besuchen oder anderen erforderlichen Protokollaufgaben erschienen. Anscheinend haben die Mitarbeiter des Prüfzentrums versucht, diese Personen telefonisch und per Einschreiben oder über einen Notfallkontakt zu kontaktieren, doch nach mehreren Versuchen wurde der Versuch schließlich aufgegeben. Basierend auf der Datei „List of Discontinued Subjects“ [10] fanden wir 395 einzigartige Probanden, die im Zeitraum des 6-Monats-Zwischenberichts als „Lost to Follow-up“ aufgeführt waren: 178 im BNT162b2-Impfstoff und 217 in den Placebo-Armen. Davon gingen 203 (99 im BNT162b2-Impfstoff und 104 im Placebo-Arm) vor dem 14. November 2020, dem Datenstichtag für den EUA-Antrag von Pfizer/BioNTech, und 192 (79 im BNT162b2-Impfstoff und 113 im Placebo-Arm) verloren (Waffen) nach diesem Datum bis zum 13. März 2021. Dies sind keine unbedeutenden Zahlen und könnten leicht die geringe Zahl der Todesfälle erklären, die in dieser Sicherheitsphase des Prozesses gemeldet wurden.

Die Sterberate wird durch die BNT162b2-Impfung nicht gesenkt. Abbildung 1 zeigt deutlich, dass die Diagramme der kumulativen Todeszahlen sowohl im mit BNT162b2 geimpften als auch im Placebo-Arm der Studie etwa in den ersten 20 Wochen (27. Juli 2020 bis 11. Dezember 2020) übereinander liegen. Dies ist ein völlig unerwarteter Befund. Im Herbst 2020 erreichte die Ausbreitung von COVID-19 ihren Höhepunkt. Um zu behaupten, dass der BNT162b2-Impfstoff Leben gerettet hat, hätten Pfizer/BioNTech aufgrund eines Rückgangs der COVID-19-Mortalität im geimpften Teil der Studie eine Verringerung der Gesamtmortalität nachweisen müssen. Abbildung 1 stützt eine solche Behauptung für die Wochen 1 bis 20 nicht und spricht tatsächlich gegen diese Schlussfolgerung in den Wochen nach Woche 20, in denen die kumulierte Placebo-Kurve deutlich unter der der mit BNT162b2 geimpften Personen liegt. Woche 20 ist der Zeitpunkt, an dem mit der Entblindung und BNT162b2-Impfung des Placebo-Arms begonnen wurde. Es ist wahrscheinlich, dass der langsamere Anstieg der Zahl der Placebo-Todesfälle und das Plateau in Woche 30 auf die allmähliche Verringerung der Größe der Placebo-Gruppe zurückzuführen sind. Wenn der BNT162b2-Impfstoff wie behauptet zu 95 % wirksam wäre, wären die Diagramme umgekehrt gewesen.

Jeder Eingriff, sei es ein Medikament oder ein therapeutisches Verfahren, kann unerkannte Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen haben, die jede positive Wirkung zunichte machen können. Dies ist die Grundlage für die Durchführung einer placebokontrollierten randomisierten Studie. Wie aus diesen Daten hervorgeht, kam es im Placebo-Arm (Kontrollarm) dieser Studie zu zufälligen Todesfällen. Der Placebo-Arm ist erforderlich, um die Basiszahlen für die randomisierte Probandenpopulation zu erhalten. Ohne diese Kontrolle ist es unmöglich, mit Sicherheit zu sagen, ob die untersuchte Behandlung eine positive, negative oder überhaupt keine Wirkung hat. Es ist völlig unangemessen und eine schlechte wissenschaftliche Strategie, eine Testpersonenpopulation mit der Gesamtpopulation zu vergleichen. Durch die Genehmigung der Entblindung und Impfung der Probanden im Placebo-Arm dieser Studie beendete die FDA am 11. Dezember 2020 jeglichen Anschein einer placebokontrollierten klinischen Studie.

Die Todesursachen sind in den beiden Prozesszweigen unausgewogen. Die Daten in den Tabellen 1 und 2 zeigen, dass trotz der Feststellung, dass die Gesamtmortalität in beiden Studienarmen ähnlich ist, die Todesursachen nicht ausgewogen sind. Wir fanden heraus, dass 14 der 38 Todesfälle, weit über ein Drittel der Todesfälle (36,7 %), auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen waren, was einem 3,7-fachen Anstieg der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im Behandlungsarm der klinischen Studie entspricht. Darüber hinaus erklärt die erhöhte Zahl von Todesfällen aufgrund von Herz-Kreislauf-Ereignissen den Unterschied zwischen der Zahl der Todesfälle im BNT162b2-Arm (21 Todesfälle) im Vergleich zur Zahl im Placebo-Arm (17 Todesfälle). Angesichts der Tatsache, dass es seit mindestens Woche 5 zu Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse kam, warum wurde das Ungleichgewicht von den Sponsoren der Studie nicht vor Woche 20 gemeldet? Mehrere Faktoren trugen dazu bei.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das von Pfizer/BioNTech für die klinische Studie CA4591001 verwendete CRF-System nicht den anerkannten Industriestandards entsprach und wahrscheinlich zu Verwirrungen hinsichtlich der Todesursache der Studienteilnehmer beitrug [8]. Die in Tabelle 1 aufgeführten Diagnosen waren oft nicht evidenzbasiert und den CRFs mangelte es an Transparenz, sie waren nicht benutzerfreundlich und sie schienen keine vollständige „Chain of Custody“ der Antworten zwischen Pfizer/BioNTech und den medizinischen Monitoren am Versuchsstandort zu sein. Besonders relevant werden diese Fragen im Hinblick auf die Probanden 11271112 und 10841266, deren Todesursache zumindest teilweise auf einen Myokardinfarkt oder eine Myokardprogression zurückzuführen sein sollte.

einer bereits bestehenden MI-Erkrankung. Die Studienkoordinatoren befassten sich nur mit 38 Todesfällen, den schwerwiegendsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE). Ihr Hauptanliegen hätte darin bestehen müssen, die wahre Todesursache zu ermitteln.

In einer placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie wird die Kausalität auf statistischer Gesamtbasis bestimmt und nicht vom kommerziellen Sponsor des Versuchs auf Einzelfallbasis, wie dies in dieser Studie vom Sponsor Pfizer/BioNTech durchgeführt wurde. Die verschiedenen Aufsichtsgremien und das VRBPAC der FDA verließen sich bei der Identifizierung und Meldung etwaiger Sicherheitssignale auf Pfizer/BioNTech. Es wurde keine sorgfältige Prüfung durchgeführt, um die Datenauswertung des Studiensponsors zu bestätigen. Die Kategorie „Im Zusammenhang mit Impfungen“ hätte nicht in den 6-Monats-Zwischenbericht [8] oder einen der veröffentlichten Berichte von Pfizer/BioNTech aufgenommen werden dürfen. Ob ein unerwünschtes Ereignis mit der untersuchten Behandlung zusammenhängt, hätte von der Aufsichtsbehörde, die die Studie überwacht, festgestellt werden müssen. Da es sich bei CA4591001 um eine laufende Studie handelte, wäre der geeignete Zeitpunkt hierfür der Tag gewesen, an dem Pfizer/BioNTech am 10. Dezember 2020 seine Präsentation bei der FDA VRBPAC vorlegte. Dies wurde weder durchgeführt, noch war Pfizer/BioNTech verpflichtet, ihre Ergebnisse zu aktualisieren Versuchsdaten bis zum 10. Dezember.

Unsere Analyse (Tabelle 2) zeigt, dass zu zwei kritischen Zeitpunkten der Studie Diskrepanzen in der Anzahl der gemeldeten Todesfälle beobachtet wurden – dem 14. November, dem Datenstichtag für den EUA-Antrag, und dem 10. Dezember, dem Datum der Präsentation von Pfizer/BioNTech Der VRBAC der FDA hatte zur Folge, dass ein dreifacher Anstieg der Zahl der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verschleiert wurde, ein äußerst wichtiges Sicherheitssignal, das die FDA als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hervorheben wollte (AESI) im CA4591001-Protokoll (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>).

Wir haben festgestellt, dass Pfizer/BioNTech in ihren Berichten unnötig verwirrende Terminologie verwendet haben. Ihre Liste der bevorzugten Begriffe umfasste mehr Kategorien als gerechtfertigt angesichts der mangelnden Genauigkeit der medizinischen CRF-Informationen. Darüber hinaus verwendeten Pfizer/BioNTech nicht nur die genauen Start- und Enddaten für einen Zeitraum, sondern auch vage Begriffe wie „Open-Label-Beobachtungszeitraum“ oder „Nach der Entblindung“. Dies war besonders relevant während der Analyse der „Open-Label-Follow-up-Periode“ und der „Open-Label-Beobachtungsperiode“ und trug wahrscheinlich zum Verlust von drei Placebo-Probanden bei, wie Thomas *et al.* [7]. Die Titel der Tabellen im zusammenfassenden 6-Monats-Bericht zur klinischen Sicherheit von Pfizer/BioNTech [11] verwirren den Leser eher, als dass sie die darin berichteten Daten verdeutlichen. Es folgen zwei typische Beispiele: „Tabelle 13: Anzahl (%) der Probanden, die von Dosis 1 bis 6 Monate nach Dosis 2 mindestens ein unerwünschtes Ereignis meldeten, nach Systemorganklasse und bevorzugtem Zeitraum – Probanden mit mindestens 6 Monaten Nachbeobachtungszeit.“ Nach Dosis 2 – Probanden der Phase 2/3 im Alter von  $\geq$  16 Jahren (Probanden, die ursprünglich BNT162b2 erhielten) – Sicherheitspopulation“ und „Tabelle 19: Inzidenzraten von mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vom Entblindungsdatum bis zum Datenstichtag (13. März 2021)“, nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff – Open-Label-Nachbeobachtungszeitraum – Probanden, die ursprünglich BNT162b2 erhalten haben – Phase-2/3-Probanden im Alter von  $\geq$  16 Jahren – Sicherheitspopulation“.

Alles in allem dienten diese Techniken dazu, die wahren Beweise zu verschleiern, die durch die klinische Studie CA4591001 enthüllt wurden. Das von Pfizer/BioNTech verwendete CRF-Format entsprach nicht den normalerweise erwarteten Standards und wurde nicht transparent gepflegt. Das tatsächliche Sterbedatum eines Probanden wurde nicht bei allen Probanden, unabhängig von ihrem Behandlungsarm, rechtzeitig in ihrem CRF erfasst. Auch die Aufsicht über den kommerziellen Sponsor der klinischen Studie durch die Aufsichtsbehörden fehlte. Darüber hinaus wurden die medizinischen Fachliteraturpublikationen zur klinischen Studie nicht kritisch geprüft und bearbeitet oder möglicherweise ohne angemessenen Zugriff auf die zugrunde liegenden Daten.

Dieser Bericht beleuchtet sehr gravierende Mängel in den Prozessen, die Bundesbehörden wie die FDA, CDC und NIH bei der Entwicklung und Sicherheits-/Wirksamkeitsbewertung neuer Medikamente anwenden. Unserer Meinung nach wurden die Mängel durch eine Reihe von Gesetzen und Änderungen des Kongresses ermöglicht, die Jahrzehnte zurückreichen: das Bayh-Dole Act von 1980 zur Änderung des Patent- und Markenrechts, das Project Bioshield Act von 2004 und das Public Readiness and Emergency von 2005 Preparedness (PREP) Act und 2016 21st Century Cures Act. Diese Gesetze ermöglichten es Pfizer/BioNTech, den Produktions- und Entwicklungsunternehmen des mRNA-Impfstoffs BNT162b2, die volle Kontrolle über die Originaldaten der Studie zu behalten und gleichzeitig auf jegliche Haftungserwägungen zu verzichten. Mit der FDA-Genehmigung durfte Pfizer/BioNTech den Zugriff auf die ursprünglichen Quelldaten durch medizinische und wissenschaftliche Forschungsexperten blockieren, ohne dass Interessenkonflikte in Bezug auf den Versuchsimpfstoff bestanden. Informationen zu 44.060 Probanden wurden gesammelt, überwacht, ausgewertet,

gespeichert und von Mitarbeitern von Pfizer/BioNTech analysiert. Eine Überprüfung des C4591001-Protokolls (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>) hätte deutlich machen müssen, dass die Daten dieser Studie umfangreich sein würden und eine Datenbank mit potenziell Millionen von medizinischen Berichten und klinischen Testergebnissen umfassen würden und außerplanmäßige Besuchsberichte und mehr, die alle in einem extrem kurzen Zeitfenster organisiert, ausgewertet und gemeldet werden mussten. Alles wurde von Mitarbeitern von Pfizer/BioNTech abgewickelt, die auch die Berichte verfassten, die der FDA und anderen internationalen medizinischen Aufsichtsbehörden vorgelegt wurden, denen nur wenige Tage Zeit gegeben wurden, um ihre Bewertung abzuschließen.

Einige Aspekte dieser speziellen Überprüfung der klinischen Studie waren einzigartig. Der Fortschritt klinischer Studien wird in der Regel von einem Data Safety Monitoring Board (DSMB) überwacht, einer kleinen Gruppe unabhängiger Experten, deren Aufgabe es ist, die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten im Verlauf der Studie zu überprüfen und Ratschläge zu geben, ob die Studie fortgesetzt, geändert oder geändert werden soll das Studium beenden. Dies war jedoch bei dieser klinisch Da die Pfizer/BioNTech-Studie nicht von der US-Regierung finanziert wurde, durfte Pfizer/BioNTech ein eigenes DSMB gründen. Daher könnten die Pfizer/BioNTech-DSMB-Mitglieder nicht als unabhängig und ohne Interessenkonflikte angesehen werden. Die FDA hatte vom 20. November bis zum 11. Dezember nur wenige Tage Zeit, um diesen umfangreichen Datensatz an Informationen zu prüfen und Entscheidungen zur Sicherheit zu treffen. Höchstwahrscheinlich haben sich die FDA und ihr VRBPAC viel zu sehr auf zusammengefasste Berichte von Pfizer/BioNTech über ihre umfangreiche Informationsdatenbank und auf die Strenge und Gründlichkeit der Aufsicht durch das DSMB von Pfizer/BioNTech verlassen. Ohne das erfolgreiche Gerichtsverfahren der Public Health and Medical Professionals for Transparency hätte niemand außerhalb der Pfizer- und BioNTech-Unternehmen die Möglichkeit gehabt, die Originaldaten dieser klinischen Studie zu untersuchen, und es wäre keine der gemeldeten Diskrepanzen aufgetreten hier wäre aufgedeckt worden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entscheidung der US-amerikanischen FDA und anderer internationaler Regulierungsbehörden, den BNT162b2-mRNA-Impfstoff zuzulassen, keine fundierte Entscheidung war, die auf einer unvoreingenommenen, gründlichen und transparenten Bewertung der Beweise beruhte, die zeigen sollten, dass dieser Impfstoff die Kriterien erfüllte, die er erfüllte ein „sicheres und wirksames“ Mittel zur Bekämpfung der COVID-19-Pandemie.

In den letzten 50 Jahren haben die USA mehrere Massenimmunisierungsprogramme zur Bekämpfung von Virusepidemien durchgeführt. Im Jahr 1976 traten in den sechs Wochen nach der Impfung gegen die Schweinegrippe 362 Fälle von Guillain-Barré-Syndrom bei 45 Millionen Menschen auf, ein 8,8-facher Anstieg gegenüber den normalen Hintergrundraten [14]. Die NY Times berichtete, dass das Impfprogramm schließlich gestoppt wurde, nachdem drei ältere Patienten in neun Bundesstaaten gestorben waren, die alle kurz nach Erhalt derselben Impfstoffcharge an einer Herzerkrankung starben [15,16]. Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung und daher leicht als Sicherheitssignal zu erkennen. Tod und Herzinfarkt sind weitaus häufigere unerwünschte Ereignisse. Daher sind sie nicht leicht als Warnsignale zu erkennen und erfordern eine extrem große Anzahl von Versuchspersonen und längere Nachbeobachtungszeiträume, um identifiziert zu werden. Hätte die FDA Kenntnis von dem hier beobachteten kardiovaskulären Ereignissignal gehabt, hätten die Aufsichtsbehörden möglicherweise noch einmal über Sicherheitsprobleme mit dem mRNA-Impfstoff nachgedacht, wie das Debakel um den Schweinegrippeimpfstoff im Jahr 1976 zeigte.

Trotz der Beweise für die Gültigkeit der Frühwarnsignale und anderer unerwünschter Ereignisse, die nach der Markteinführung der mRNA-Impfstoffe gemeldet wurden, wurde diese neuartige Impfstoffplattform nicht vom Markt genommen und sogar für Kinder ab 6 Monaten zugelassen. Noch immer werden Ärzte aufgefordert, mRNA-Impfstoffe zu empfehlen, ohne jemals die Möglichkeit gehabt zu haben, deren Sicherheit und Wirksamkeit unabhängig zu bewerten. Zumindest ist es jetzt an der Zeit, Ärzte und andere medizinische Fachkräfte über die Gefahren der mRNA-Impfstoffe zu informieren, damit sie ihre Patienten besser beraten und bei der Entscheidung für eine Impfung ihr individuelles Risiko-Nutzen-Verhältnis abwägen können. Dies würde dazu führen, dass Entscheidungen im Gesundheitswesen wieder an Einzelpersonen und ihre medizinischen Dienstleister fallen, wo sie hingehören.

#### Verweise

1. Basavaraju SV, Patton ME, Grimm K, Rasheed MAU, Lester S, Mills L, et al. Serologische Tests von US-Blutspenden zur Identifizierung schwerer akuter respiratorischer Syndrom-Coronavirus-2-(SARS-CoV-2)-reaktiver Antikörper: Dezember 2019–Januar 2020. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72:e1004–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1785>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Klinische Merkmale von Patienten, die in Wuhan, China, mit dem neuartigen Coronavirus 2019 infiziert waren. *Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. Ein neues Coronavirus, das in China mit Atemwegserkrankungen beim Menschen in Verbindung gebracht wird. *Natur* 2020;579:265–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
4. Eine Phase-1/2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen [https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2020-11/C4591001\\_Clinical\\_Protocol\\_Nov2020.pdf](https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf) nd
5. Notfallgenehmigung für ein nicht genehmigtes Produktbewertungsmemorandum <https://archive.org/details/emergency-use-authorization-eua-for-an-unapproved-product-review> Memorandum und
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Sicherheit und Wirksamkeit des J Med BNT162b2 mRNA Covid-19 Impfstoff. *N engl* 2020;383:2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
7. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Sicherheit und Wirksamkeit des BNT162b2-mRNA-Covid-19-Impfstoffs über 6 Monate. *N Engl J Med* 2021;385:1761–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>.
8. 6-Monats-Zwischenbericht über unerwünschte Ereignisse CA4591001 [https://pdata0916.s3.us-east-2.amazonaws.com/pdocs/070122/125742\\_S1\\_M5\\_5351\\_c4591001-interim-mth6-adverse events.zip#page=3646](https://pdata0916.s3.us-east-2.amazonaws.com/pdocs/070122/125742_S1_M5_5351_c4591001-interim-mth6-adverse events.zip#page=3646) nd
9. 16.1.7.1 Auflistung des Randomisierungsschemas und des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs – alle Probanden > 16 Jahre alt [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/05/125742\\_S1\\_M5\\_5351\\_c4591001-interim-mth6-randomization-sensitive.pdf#page=4377](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/05/125742_S1_M5_5351_c4591001-interim-mth6-randomization-sensitive.pdf#page=4377) nd
10. 16.2.1.1 Auflistung der Probanden, die von der Impfung und/oder der Studie ausgeschlossen wurden – alle Probanden > 16 Jahre alt [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/07/125742\\_S1\\_M5\\_5351\\_c4591001-interim-mth6-diskontinuierliche-patienten.pdf#page=233](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/07/125742_S1_M5_5351_c4591001-interim-mth6-diskontinuierliche-patienten.pdf#page=233) nd
11. 2.7.4 STN Zusammenfassung der klinischen Sicherheit [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/12/STN-125742\\_0\\_0-Abschnitt-2.7.4-summary-clin-safety.pdf#page=345](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/12/STN-125742_0_0-Abschnitt-2.7.4-summary-clin-safety.pdf#page=345) nd
12. Analysis Data Reviewer Guide BLA-Analyse für Teilnehmer > 16 Jahre BioNTech SE und PFIZER INC. Studie C4591001 [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742\\_S1\\_M5\\_c4591001-A adrg.pdf#page= 85](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M5_c4591001-A adrg.pdf#page= 85)
13. Pfizer-BioNTech COVID-19-Impfstoff, FDA-Briefingdokument VRBPAC, Sitzung vom 10. Dezember 2020 <https://archive.org/details/vrbpac-12.17.20-meeting-briefing-document-fda-0> nd
14. Nelson KE. Eingeladener Kommentar: Influenza-Impfstoff und Guillain-Barré-Syndrom – Gibt es ein Risiko? *American Journal of Epidemiology* 2012;175:1129–32. <https://doi.org/10.1093/aje/kws194>.
15. Schwartz H. Schweinegrippe-Fiasko. *New York Times* 1976.
16. Schmeck HM. Schweinegrippe-Programm in 9 Bundesstaaten eingestellt, drei sterben nach Impfungen. *New York Times* 1976:1.

Haftungsausschluss/Hinweis des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder der Herausgeber. MDPI und/oder der/die Herausgeber lehnen jede Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die im Inhalt Bezug genommen wird.