

5.3.6 KUMULATIVE ANALYSE DER BERICHTE ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE NACH DER ZULASSUNG VON PF-07302048 (BNT162B2), DIE BIS ZUM 28-FEB-2021 EINGEGANGEN SIND

Der Bericht wurde erstellt von:

Weltweite

Sicherheit Pfizer

Die in diesem Dokument enthaltenen Informationen sind urheberrechtlich geschützt und vertraulich. Jegliche Offenlegung, Vervielfältigung, Verteilung oder sonstige Verbreitung dieser Informationen außerhalb von Pfizer, seinen verbundenen Unternehmen, seinen Lizenznehmern oder den Aufsichtsbehörden ist strengstens untersagt. Sofern nicht anderweitig schriftlich vereinbart, verpflichten Sie sich durch die Entgegennahme oder Durchsicht dieser Unterlagen, diese Informationen vertraulich zu behandeln und sie nicht an Dritte weiterzugeben (es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben) oder sie für nicht autorisierte Zwecke zu verwenden.

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER TABELLEN	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
ANHÄNGE	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINFÜHRUNG	5
2. METHODIK	5
3. ERGEBNISSE	6
3.1. Sicherheitsdatenbank	6
3.1.1. Allgemeiner Überblick	6
3.1.2. Zusammenfassung der Sicherheitsprobleme im US-Pharmakovigilanzplan	9
3.1.3. Überprüfung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESIs)	16
3.1.4. Medikationsfehler	26
4. DISKUSSION	28
5. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	29

LISTE DER TABELLEN

Tabelle 1.	Allgemeiner Überblick: Ausgewählte Merkmale allerwährend des Berichtszeitraums eingegangenen Fälle	7
Tabelle 2:	Ereignisse, die in $\geq 2\%$ der Fälle gemeldet wurden	8
Tabelle 3:	Sicherheitsbedenken	9
Tabelle 4.	Wichtiges identifiziertes Risiko	10
Tabelle 5.	Wichtiges Risikopotenzial	11
Tabelle 6:	Beschreibung der fehlenden Informationen	12
Tabelle 7.	AESIs Bewertung für BNT162b2	16
Tabelle 8.	ME PTs nach Schweregrad mit oder ohne Schaden-Ko-Assoziation (Bis 28. Februar 2021)	27

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.	Gesamtzahl der 13vPnC-AEs nach Systemorganklassen und Schwere des Ereignisses	8
--------------	---	---

ANHÄNGE

ANHANG 1 LISTE DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE	30
--	----

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

Akronym	Begriff
AE	unerwünschtes Ereignis
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
BC	Zusammenarbeit mit Brighton
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
DLP	Datensperrpunkt
EUA	Genehmigung zur sofortigen Verwendung
HLGT	(MedDRA) Begriff der hohen Gruppenebene
HLT	(MedDRA) Hochrangiger Begriff
MAH	Zulassungsinhaber
MedDRA	medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
MHRA	Regulierungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PT	(MedDRA) Bevorzugter Begriff
PVP	Pharmakovigilanzplan
RT-PCR	Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion
RSI	Hinweis auf Sicherheitsinformationen
TME	gezieltes medizinisches Ereignis
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	(MedDRA) System Organ Klasse
UK	Vereinigtes Königreich
US	Vereinigte Staaten
VAED	Impfstoff-assoziierte verstärkte Krankheit
VAERD	Impfstoff-assoziierte verstärkte Atemwegserkrankung
VAERS	Meldesystem für Impfstoffnebenwirkungen

1. EINFÜHRUNG

Wir verweisen auf das am 04. Februar 2021 eingereichte Ersuchen um Stellungnahme und Beratung bezüglich des Vorschlags von Pfizer/BioNTech für das klinische Datenpaket und das Datenpaket zur Sicherheit nach der Zulassung für den Biologics License Application (BLA) für unseren Prüfimpfstoff COVID-19 (BNT162b2). Wir verweisen auf die Antwort der Agentur vom 09. März 2021 auf diese Anfrage und insbesondere auf die folgende Anfrage der Agentur.

"Monatliche Sicherheitsberichte konzentrieren sich in erster Linie auf Ereignisse, die während des Berichtsintervalls aufgetreten sind, und enthalten Informationen, die für einen BLA-Antrag nicht relevant sind, wie z. B. Listen von unerwünschten Ereignissen nach Ländern. Wir sind am meisten an einer kumulativen Analyse der Sicherheitsdaten nach der Zulassung interessiert, um Ihren zukünftigen BLA-Antrag zu unterstützen. Bitte reichen Sie eine integrierte Analyse Ihrer kumulativen Sicherheitsdaten nach der Zulassung ein, einschließlich der Erfahrungen nach der Zulassung in den USA und in anderen Ländern, und reichen Sie diese in Ihrem nächsten BLA-Antrag ein. Bitte fügen Sie eine kumulative Analyse der wichtigen identifizierten Risiken, der wichtigen potenziellen Risiken und der Bereiche mit wichtigen fehlenden Informationen, die in Ihrem Pharmakovigilanzplan identifiziert wurden, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Fehler bei der Verabreichung des Impfstoffs (unabhängig davon, ob sie mit einem unerwünschten Ereignis verbunden sind oder nicht) bei. Bitte fügen Sie auch Verteilungsdaten und eine Analyse der häufigsten unerwünschten Ereignisse bei. Darüber hinaus reichen Sie bitte Ihren aktualisierten Pharmakovigilanzplan zusammen mit Ihrem BLA-Antrag ein."

Dieses Dokument enthält eine integrierte Analyse der kumulativen Sicherheitsdaten nach der Zulassung, einschließlich der bis zum 28. Februar 2021 eingegangenen Berichte über unerwünschte Ereignisse in den USA und im Ausland nach der Zulassung.

2. METHODIK

Pfizer ist für die Verwaltung der Sicherheitsdaten nach der Zulassung im Namen des MAH BioNTech gemäß der bestehenden Pharmakovigilanzvereinbarung verantwortlich. Die Daten von BioNTech sind in dem Bericht enthalten, wenn sie zutreffen.

Die Sicherheitsdatenbank von Pfizer enthält Fälle von unerwünschten Wirkungen, die Pfizer spontan gemeldet wurden, Fälle, die von den Gesundheitsbehörden gemeldet wurden, Fälle, die in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht wurden, Fälle aus von Pfizer gesponserten Marketingprogrammen, nicht-interventionelle Studien und Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die aus klinischen Studien unabhängig von der Kausalitätsbewertung gemeldet wurden.

Bei der Interpretation dieser Daten sollten die Grenzen der Berichterstattung über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Markteinführung berücksichtigt werden:

- Die Meldungen erfolgen freiwillig, und das Ausmaß der Untererfassung ist unbekannt. Einige der Faktoren, die beeinflussen können, ob ein Ereignis gemeldet wird, sind: die Dauer seit dem Inverkehrbringen, der Marktanteil des Arzneimittels, die Publizität über ein Arzneimittel oder eine unerwünschte Wirkung, die Schwere der Reaktion, behördliche Maßnahmen, das Bewusstsein der Angehörigen der

VERTRÄULICH

nach der Zulassung durch Gesundheitsberufe und der Verbraucher für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Rechtsstreitigkeiten.

- Da viele externe Faktoren Einfluss darauf haben, ob eine SAR gemeldet wird oder nicht, liefert das Spontanmeldesystem Meldequoten und keine Inzidenzraten. Daher ist es im Allgemeinen nicht sinnvoll, Vergleiche zwischen verschiedenen Arzneimitteln anhand dieser

Proportionen; das Spontanmeldesystem sollte eher zur Signalerkennung als zur Hypothesenprüfung verwendet werden.

- In einigen Berichten fehlen klinische Informationen (z. B. Anamnese, Validierung der Diagnose, Zeit zwischen dem Drogenkonsum und dem Ausbruch der Krankheit, Dosis und Verwendung von Begleitmedikamenten) oder sind unvollständig, und es sind möglicherweise keine Informationen zur Nachbeobachtung verfügbar.
- Eine Häufung von Berichten über unerwünschte Ereignisse (UAW) deutet nicht unbedingt darauf hin, dass ein bestimmtes UAW durch das Arzneimittel verursacht wurde; vielmehr kann das Ereignis auf eine zugrundeliegende Krankheit oder einen oder mehrere andere Faktoren zurückzuführen sein, wie z. B. eine frühere medizinische Vorgeschichte oder eine begleitende Medikation.
- Von den Meldungen über unerwünschte Ereignisse, die während des kumulativen Zeitraums in der Pfizer-Sicherheitsdatenbank eingegangen sind, werden nur diejenigen in den monatlichen SMSR aufgenommen, die einen vollständigen Workflow-Zyklus in der Sicherheitsdatenbank durchlaufen haben (d. h. sie wurden in den Workflow-Status "Verteilung" oder "Abgeschlossen" überführt). Dieser Ansatz verhindert die Einbeziehung von Fällen, die noch nicht vollständig verarbeitet sind und daher die endgültigen Informationen nicht genau wiedergeben. Aufgrund der großen Anzahl von Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen für das Produkt hat das MAH der Bearbeitung von schwerwiegenden Fällen Vorrang eingeräumt, um die Fristen für die Meldung durch die Aufsichtsbehörden einzuhalten und sicherzustellen, dass diese Meldungen für die Signalerkennung und -bewertung verfügbar sind. Das erhöhte Meldeaufkommen hat sich nicht auf die Bearbeitung schwerwiegender Fälle ausgewirkt, und die Konformitätskennzahlen werden weiterhin wöchentlich überwacht, wobei bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden, um die Einhaltung der beschleunigten Meldepflichten zu gewährleisten. Nicht schwerwiegende Fälle werden innerhalb von 4 Kalendertagen nach Eingang in die Sicherheitsdatenbank eingegeben. Die Eingabe in die Datenbank umfasst die Kodierung aller unerwünschten Ereignisse; dies ermöglicht eine manuelle Überprüfung der eingehenden Ereignisse, beinhaltet aber nicht unbedingt eine sofortige Bearbeitung des Falls bis zum Abschluss. Nicht schwerwiegende Fälle werden so schnell wie möglich, spätestens jedoch 90 Tage nach Eingang, bearbeitet. Pfizer hat außerdem eine Reihe von Maßnahmen ergriffen, um den starken Anstieg der Meldungen von unerwünschten Ereignissen einzudämmen. Dazu gehören erhebliche technologische Verbesserungen, Prozess- und Workflow-Lösungen sowie die Aufstockung der Zahl der Mitarbeiter in der Dateneingabe und Fallbearbeitung. Bis heute hat Pfizer etwa ^{(b) (4)} zusätzliche Vollzeitmitarbeiter (FTE) eingestellt. Jeden Monat kommen weitere hinzu, so dass die Gesamtzahl der Mitarbeiter voraussichtlich mehr als ^{(b) (4)} zusätzliche Mittel bis Ende Juni 2021.

3. ERGEBNISSE

3.1. Sicherheit Datenbank

3.1.1. Allgemein Überblick

Es wird geschätzt, dass seit dem Erhalt der ersten befristeten Genehmigung für die

Notfallversorgung am 01. Dezember 2020 bis zum 28. Februar 2021 etwa **b) 4** Dosen von BNT162b2 weltweit versandt wurden.

Bis zum 28. Februar 2021 wurden insgesamt 42.086 Fälle (25.379 medizinisch bestätigte und 16.707 nicht medizinisch bestätigte) mit 158.893 Ereignissen gemeldet. Die meisten Fälle (34.762) wurden aus den Vereinigten Staaten (13.739), dem Vereinigten Königreich (13.404), Italien (2.578), Deutschland (1913), Frankreich (1506), Portugal (866) und Spanien (756) gemeldet; die restlichen 7.324 verteilten sich auf 56 andere Länder.

Tabelle 1 enthält die wichtigsten Merkmale der Fälle insgesamt.

Tabelle 1. Allgemeiner Überblick: Ausgewählte Merkmale aller während des Berichtszeitraums eingegangenen Fälle

	Merkmale	Relevante Fälle (N=42086)
Geschlecht:	Weiblich	29914
	Männlich	9182
	Keine Daten	2990
Altersspanne (Jahre): 0,01 -107 Jahre Mittelwert = 50,9 Jahre n = 34952	≤ 17	175 ^a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Unbekannt	6876
Ergebnis des Falles:	Wiederhergestellt/Erholung	19582
	Wiedererlangt mit Folgeerscheinungen	520
	Zum Zeitpunkt des Berichts nicht wiederhergestellt	11361
	Tödlich	1223
	Unbekannt	9400

a. in 46 Fällen war das gemeldete Alter <16 Jahre und in 34 Fällen <12 Jahre.

Wie in [Abbildung 1](#) dargestellt, waren die Systemorganklassen (SOC), die im gesamten Datensatz die größte Anzahl ($\geq 2\%$) von Ereignissen enthielten, allgemeine Erkrankungen und Erkrankungen am Verabreichungsort (51.335 AEs), Erkrankungen des Nervensystems (25.957), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (17.283), Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (14.096), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (8.476), Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums (8.848), Infektionen und Befall (4.610), Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen (5.590) sowie Untersuchungen (3.693).

Abbildung 1 Gesamtzahl der BNT162b2-AEs nach Systemorganklassen und Schwere des Ereignisses

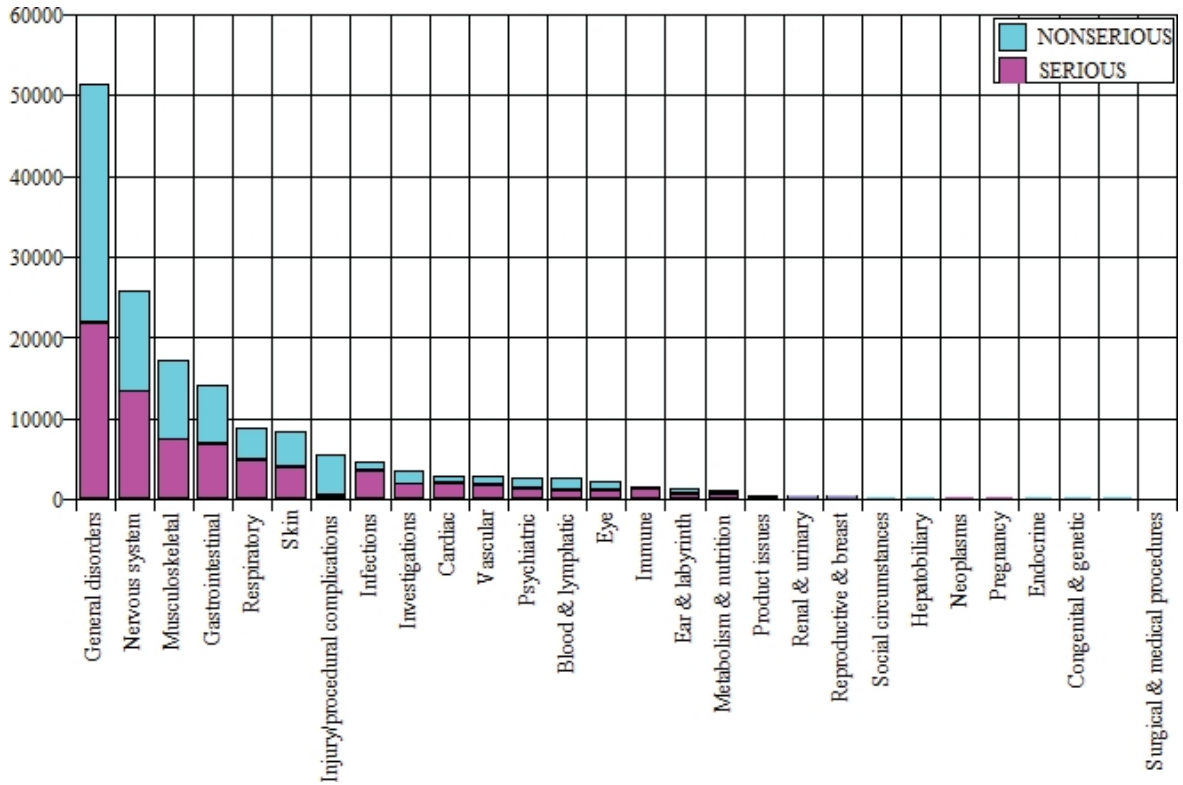


Tabelle 2 zeigt die am häufigsten ($\geq 2\%$) gemeldeten MedDRA (v. 23.1) PTs im Gesamtdatensatz (bis 28. Februar 2021),

Tabelle 2: Ereignisse, die in $\geq 2\%$ der Fälle gemeldet wurden

MedDRA SOC	MedDRA PT	Kumulativ bis 28 Februar 2021 SARs (AERP%) N = 42086
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		
	Lymphadenopathie	1972 (4.7%)
Erkrankungen des Herzens		
	Tachykardie	1098 (2.6%)
Gastrointestinale Störungen		
	Übelkeit	5182 (12.3%)
	Diarrhöe	1880 (4.5%)
	Erbrechen	1698 (4.0%)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort		
	Pyrexie	7666 (18.2%)
	Ermüdung	7338 (17.4%)
	Schüttelfrost	5514 (13.1%)
	Schmerzen an der Impfstelle	5181 (12.3%)

Tabelle 2: Ereignisse, die in $\geq 2\%$ der Fälle gemeldet wurden

MedDRA SOC	MedDRA PT	Kumulativ bis 28 Februar 2021 SARs (AERP%) N = 42086
	Schmerz	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Unwirksame Droge	2201 (5.2%)
	Erythem an der Impfstelle	930 (2.2%)
	Schwellung der Impfstelle	913 (2.2%)
	Grippeähnliche Erkrankung	835 (2%)
Infektionen und Schädlingsbefall		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen		
	Off-Label-Verwendung	880 (2.1%)
	Problem der Produktverwendung	828 (2.0%)
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes		
	Myalgie	4915 (11.7%)
	Schmerzen in den Extremitäten	3959 (9.4%)
	Arthralgie	3525 (8.4%)
Störungen des Nervensystems		
	Kopfschmerzen	10131 (24.1%)
	Schwindel	3720 (8.8%)
	Parästhesie	1500 (3.6%)
	Hypoästhesie	999 (2.4%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums		
	Dyspnoe	2057 (4.9%)
	Husten	1146 (2.7%)
	Oropharyngeale Schmerzen	948 (2.3%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Juckreiz	1447 (3.4%)
	Ausschlag	1404 (3.3%)
	Erythema	1044 (2.5%)
	Hyperhidrosis	900 (2.1%)
	Urtikaria	862 (2.1%)
Gesamtzahl der Ereignisse		93473

3.1.2. Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im US-**Pharmakovigilanzplan Tabelle 3. Sicherheitsbedenken**

Wichtige identifizierte Risiken	Anaphylaxie
Wichtige potenzielle Risiken	Impfstoff-assoziierte verstärkte Erkrankung (VAED), einschließlich Impfstoff-assoziierte verstärkte Atemwegserkrankung (VAERD)
Fehlende Informationen	Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit Verwendung bei pädiatrischen Personen unter 12 Jahren Wirksamkeit des Impfstoffs

Tabelle 4. Wichtiges identifiziertes Risiko

Thema	Beschreibung														
Wichtiges identifiziertes Risiko	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)														
Anaphylaxie	<p>Seit der ersten befristeten Genehmigung für die Notversorgung gemäß Verordnung 174 im Vereinigten Königreich (01. Dezember 2020) und bis zum 28. Februar 2021 wurden 1833 potenziell relevante Fälle aus der SMQ-Suchstrategie für anaphylaktische Reaktionen (eng und breit) unter Anwendung des MedDRA-Algorithmus abgerufen. Diese Fälle wurden einzeln überprüft und gemäß der Definition der Brighton Collaboration (BC) und dem Grad der diagnostischen Sicherheit wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Brighton Collaborationsebene</th> <th>Anzahl der Fälle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BC 1</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>BC 2</td> <td>311</td> </tr> <tr> <td>BC 3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>BC 4</td> <td>391</td> </tr> <tr> <td>BC 5</td> <td>831</td> </tr> <tr> <td><i>Insgesamt</i></td> <td>1833</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stufe 1 bezeichnet einen Fall mit dem höchsten Grad an diagnostischer Sicherheit für Anaphylaxie, während die diagnostische Sicherheit bei Stufe 3 am geringsten ist. Stufe 4 ist definiert als "gemeldetes Anaphylaxie-Ereignis mit unzureichender Evidenz, um die Falldefinition zu erfüllen" und Stufe 5 als kein Anaphylaxie-Fall.</p> <p>Es wurden 1002 Fälle (54,0 % der potenziell relevanten Fälle) und 2958 potenziell relevante Ereignisse aus der SMQ-Suchstrategie für anaphylaktische Reaktionen (breit und eng) gefunden, die die BC-Stufen 1 bis 4 erfüllen:</p> <p>Land des Auftretens: UK (261), USA (184), Mexiko (99), Italien (82), Deutschland (67), Spanien (38), Frankreich (36), Portugal (22), Dänemark (20), Finnland, Griechenland (je 19), Schweden (17), Tschechische Republik, Niederlande (je 16), Belgien, Irland (je 13), Polen (12), Österreich (11); die übrigen 57 Fälle stammten aus 15 verschiedenen Ländern.</p> <p>Schweregrad des relevanten Ereignisses: Schwerwiegend (2341), nicht-schwerwiegend (617); Geschlecht: Weiblich (876), männlich (106), unbekannt (20);</p> <p>Das Alter (n=961) reichte von 16 bis 98 Jahren (Mittelwert = 54,8 Jahre, Median = 42,5 Jahre); Relevanter Ausgang^a: tödlich (9)^b, geklärt/geklärt (1922), nicht geklärt (229), geklärt mit Folgeerscheinungen (48), unbekannt (754);</p> <p>Am häufigsten gemeldete relevante PTs (≥2%), aus der Suchstrategie Anaphylaktische Reaktion SMQ (breit und eng): Anaphylaktische Reaktion (435), Dyspnoe (356), Hautausschlag (190), Juckreiz (175), Erythema (159), Urtikaria (133), Husten (115), Atemnot, Engegefühl im Hals (je 97), geschwollene Zunge (93), Anaphylaktischer Schock (80), Hypotonie (72), Brustbeschwerden (71), Schwellungen im Gesicht (70), Pharyngeal Schwellung (68), und Lippenschwellung (64).</p> <p>Schlussfolgerung: Die Auswertung der BC-Fälle der Stufen 1 - 4 ergab keine wesentlichen neuen Sicherheitsinformationen. Die Anaphylaxie wird in der Produktkennzeichnung angemessen beschrieben, ebenso wie die nicht-anaphylaktische Überempfindlichkeit Ereignisse. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>	Brighton Collaborationsebene	Anzahl der Fälle	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	BC 4	391	BC 5	831	<i>Insgesamt</i>	1833
Brighton Collaborationsebene	Anzahl der Fälle														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
BC 4	391														
BC 5	831														
<i>Insgesamt</i>	1833														

a Für ein Ereignis, das mehr als einmal bei derselben Person auftrat, können unterschiedliche klinische Ergebnisse gemeldet werden.

b Bei der Bewertung der Anaphylaxie starben 4 Personen am selben Tag, an dem sie geimpft wurden. Obwohl bei diesen Patienten unerwünschte Ereignisse (9) auftraten, die potenzielle Symptome einer Anaphylaxie sind, hatten sie alle schwerwiegende medizinische Grunderkrankungen, und eine Person schien auch eine COVID-19-Pneumonie zu haben, die wahrscheinlich zu ihrem Tod beitrug

Tabelle 5. Wichtiges potenzielles Risiko

Thema	Beschreibung
Wichtiges potenzielles Risiko	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)
Impfstoff-assoziierte verstärkte Krankheit (VAED), einschließlich der Impfstoff-assoziierten verstärkten Atemwegserkrankung (VAERD)	<p>Es wurden keine Berichte über nachträgliche Nebenwirkungen als Fälle von VAED/VAERD identifiziert, daher gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Beobachtungsdaten. Eine erwartete VAED-Rate lässt sich nur schwer ermitteln, so dass eine aussagekräftige Analyse der beobachteten/erwarteten Fälle auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden kann. Die Durchführbarkeit einer solchen Analyse wird fortlaufend neu bewertet werden, wenn die Daten über das Virus zunehmen und die Daten zur Sicherheit des Impfstoffs weiter ansteigen.</p> <p>Die Suchkriterien, die zur Identifizierung potenzieller Fälle von VAED für diesen Bericht verwendet wurden, umfassen PTs, die auf eine fehlende Wirkung des Impfstoffs hinweisen, sowie PTs, die potenziell auf schwere oder atypische COVID-19^a hinweisen.</p> <p>Seit der ersten befristeten Genehmigung für die Notfallversorgung gemäß Verordnung 174 im Vereinigten Königreich (01. Dezember 2020) und bis zum 28. Februar 2021 wurden 138 Fälle [0,33 % des gesamten PM-Datensatzes] mit 317 potenziell relevanten Ereignissen abgerufen:</p> <p>Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (71), USA (25), Deutschland (14), Frankreich, Italien, Mexiko, Spanien, (je 4), Dänemark (3); die übrigen 9 Fälle stammten aus 9 verschiedenen Ländern; Schweregrad der Fälle: 138; Schweregradkriterien für die insgesamt 138 Fälle: Medizinisch bedeutsam (71, davon 8 auch schwerwiegend wegen Behinderung), Krankenhausaufenthalt erforderlich (nicht tödlich/nicht lebensbedrohlich) (16, davon 1 auch schwerwiegend wegen Behinderung), lebensbedrohlich (13, davon 7 auch schwerwiegend wegen Krankenhausaufenthalt), Tod (38). Geschlecht: Weiblich (73), männlich (57), unbekannt (8); Das Alter (n=132) reichte von 21 bis 100 Jahren (Mittelwert = 57,2 Jahre, Median = 59,5); Ausgang der Fälle: tödlich (38), abgeklärt/abgeklärt (26), nicht abgeklärt (65), abgeklärt mit Folgeerscheinungen (1), unbekannt (8); Von den 317 relevanten Ereignissen waren die am häufigsten gemeldeten PTs (≥2%): Medikamentenunwirksamkeit (135), Dyspnoe (53), Durchfall (30), COVID-19-Pneumonie (23), Erbrechen (20), Atemstillstand (8), und Krampfanfall (7).</p> <p>Schlussfolgerung: VAED kann sich als schwere oder ungewöhnliche klinische Manifestation von COVID-19 darstellen. Insgesamt gab es 37 Probanden mit Verdacht auf COVID-19 und 101 Probanden mit bestätigter COVID-19 nach einer oder beiden Dosen des Impfstoffs; 75 der 101 Fälle waren schwerwiegend und führten zu Krankenhausaufenthalt und Behinderung, lebensbedrohliche Folgen oder Tod. Keiner der 75 Fälle konnte definitiv als VAED/VAERD eingestuft werden.</p> <p>Bei dieser Überprüfung von Probanden mit COVID-19 nach der Impfung bleibt VAED/VAERD auf der Grundlage der derzeitigen Erkenntnisse ein theoretisches Risiko für den Impfstoff. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>

a. Suchkriterien: Standardsuche nach vermindertem therapeutischen Ansprechen UND PTs Dyspnoe; Tachypnoe; Hypoxie; COVID 19-Pneumonie; Atemversagen; akutes Atemnotsyndrom; Herzversagen; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; Arrhythmie; Myokarditis; Erbrechen; Durchfall; Bauchschmerzen; Gelbsucht; Akutes Leberversagen; tiefe Venenthrombose; Lungenembolie; periphere Ischämie; Vaskulitis; Schock; akute Nierenschädigung; Nierenversagen; veränderter Bewusstseinszustand; Krampfanfall; Enzephalopathie; Meningitis; zerebrovaskulärer Unfall; Thrombozytopenie; disseminierte intravaskuläre Gerinnung; Chillblains; Erythema multiforme; Syndrom der multiplen Organdysfunktion; Multisystem-Entzündungssyndrom bei Kindern.

Tabelle Beschreibung der fehlenden

6. Thema	Beschreibung
Fehlende Informationen	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)
Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 413^a (0,98 % des gesamten PM-Datensatzes); 84 schwerwiegende und 329 nicht schwerwiegende; • Land des Auftretens: USA (205), Vereinigtes Königreich (64), Kanada (31), Deutschland (30), Polen (13), Israel (11); Italien (9), Portugal (8), Mexiko (6), Estland, Ungarn und Irland (je 5), Rumänien (4), Spanien (3), Tschechische Republik und Frankreich (je 2), die restlichen 10 Fälle verteilten sich auf 10 weitere Länder. <p>Schwangerschaftsfälle: 274 Fälle, darunter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 270 Fälle von Müttern und 4 Fälle von Föten/Babys, die 270 einzelne Schwangerschaften repräsentieren (die 4 Fälle von Föten/Babys waren mit 3 Fällen von Müttern verknüpft; 1 Fall von Müttern betraf Zwillinge). • Die Schwangerschaftsergebnisse für die 270 Schwangerschaften wurden als Spontanabort (23), ausstehender Ausgang (5), Frühgeburt mit neonatalem Tod, Spontanabort mit intrauterinem Tod (je 2), Spontanabort mit neonatalem Tod und normaler Ausgang (je 1) angegeben. Für 238 Schwangerschaften wurde kein Ergebnis angegeben (beachten Sie, dass für jeden Zwilling zwei verschiedene Ergebnisse gemeldet wurden, die beide gezählt wurden). • 146 nicht schwerwiegende Fälle von Müttern berichteten über eine Exposition gegenüber dem Impfstoff in utero, ohne dass ein klinisches unerwünschtes Ereignis auftrat. Die Expositions-PTs wurden mit den PTs Mütterliche Exposition während der Schwangerschaft (111), Exposition während der Schwangerschaft (29) und Mütterliche Exposition zu einem nicht spezifizierten Zeitpunkt kodiert (6). In 21 dieser Fälle wurde das Trimester der Exposition angegeben: 1. Trimenon (15 Fälle), 2. Trimenon (7) und 3. Trimenon (2). • 124 Mütter, 49 nicht schwerwiegende und 75 schwerwiegende, berichteten über klinische Ereignisse, die bei den geimpften Müttern auftraten. Die in diesen Fällen gemeldeten schwangerschaftsbezogenen Ereignisse wurden den PTs Spontanabort (25), Uteruskontraktion während der Schwangerschaft, vorzeitiger Blasensprung, Abort, verpasster Abort und fötaler Tod (jeweils 1) zugeordnet. Andere klinische Ereignisse, die in mehr als 5 Fällen auftraten, wurden den PTs Kopfschmerzen (33), Schmerzen an der Impfstelle (24), Schmerzen in den Extremitäten und Müdigkeit (je 22), Myalgie und Pyrexie (je 16), Schüttelfrost (13), Übelkeit (12), Schmerzen (11), Arthralgie (9), Lymphadenopathie und Medikamentenunwirksamkeit (je 7), Brustschmerzen, Schwindel und Asthenie (je 6), Unwohlsein und COVID-19 (je 5) zugeordnet. Das Trimester der Exposition wurde in 22 dieser Fälle angegeben: 1. Trimenon (19 Fälle), 2. Trimenon (1 Fall), 3. Trimenon (2 Fälle). • 4 schwerwiegende Fötus-/Baby-Fälle wurden mit den PTs Exposition während der Schwangerschaft, fötale Wachstumsrestriktion, mütterliche Exposition während der Schwangerschaft, Frühgeburt (je 2) und Tod bei der Geburt gemeldet (1). Das Trimester der Exposition wurde für 2 Fälle (Zwillinge) als im 1. Trimester auftretend angegeben. <p>Fälle von gestillten Babys: 133, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 116 Fälle berichteten über eine Exposition gegenüber dem Impfstoff während des Stillens (PT Exposition über die Muttermilch), ohne dass klinische unerwünschte Ereignisse auftraten; • In 17 Fällen, 3 schwerwiegenden und 14 nicht schwerwiegenden, wurden die folgenden klinischen Ereignisse berichtet, die bei dem Säugling/Kind auftraten, das über das Stillen dem Impfstoff ausgesetzt war: Pyrexie (5), Hautausschlag (4), Reizbarkeit des Säuglings (3),

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>nach der Zulassung</p> <p>Tabelle 6.</p>	<p>kindliches Erbrechen, Durchfall, Schlaflosigkeit und Unwohlsein (je 2), schlechtes Füttern des Säuglings, Lethargie, Bauchbeschwerden, Erbrechen, Allergie gegen den Impfstoff, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Weinen, schlechte Schlafqualität, Eruktation, Unruhe, Schmerzen und Urtikaria (je 1).</p> <p>Fälle stillender Mütter (6):</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 schwerwiegender Fall berichtete über 3 klinische Ereignisse, die bei einer Mutter während des Stillens auftraten (PT Mütterliche Exposition während des Stillens); diese Ereignisse wurden mit den PTs Schüttelfrost, Unwohlsein und Pyrexie kodiert• 1 nicht schwerwiegender Fall wurde mit sehr begrenzten Informationen und ohne damit verbundene Nebenwirkungen gemeldet.
--	---

Tabelle Beschreibung der fehlenden

6. Thema	Beschreibung
Fehlende Informationen	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • In 4 Fällen (3 nicht schwerwiegende; 1 schwerwiegender Fall) kam es bei einer stillenden Frau zu einer Unterdrückung der Milchbildung mit den folgenden gleichzeitig gemeldeten Ereignissen: Pyrexie (2), Parese, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Brustschmerzen, Narbenschmerzen, Übelkeit, Migräne, Myalgie, Müdigkeit und Verfärbung der Muttermilch (jeweils 1). <p>Schlussfolgerung: Aus der Überprüfung dieser Fälle von Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ergaben sich keine Sicherheitssignale.</p>
Verwendung bei pädiatrischen Personen <12 Jahre alt	<p style="text-align: center;"><u>Pädiatrische Personen im Alter von <12 Jahren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 34^d (0,1 % des gesamten PM-Datensatzes), was auf die Verabreichung an pädiatrische Probanden <12 Jahre hinweist; • Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (29), USA (3), Deutschland und Andorra (je 1); • Fälle Schweregrad: Schwerwiegend (24), nicht schwerwiegend (10); • Geschlecht: Weiblich (25), männlich (7), unbekannt (2); • Das Alter (n=34) reichte von 2 Monaten bis 9 Jahren, Mittelwert = 3,7 Jahre, Median = 4,0; • Ergebnis: geklärt/aufgeklärt (16), nicht geklärt (13) und unbekannt (5). • Von den 132 gemeldeten Ereignissen wurden die folgenden mehr als einmal gemeldet: Das Produkt wurde einem Patienten ungeeigneten Alters verabreicht (27, siehe Medikationsfehler), Off-Label-Use (11), Pyrexie (6), Probleme bei der Produktverwendung (5), Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit (je 4), Schmerzen an der Impfstelle (3), Oberbauchschmerzen, COVID-19, Gesichtslähmung, Lymphadenopathie, Unwohlsein, Juckreiz und Schwellung (je 2). <p>Schlussfolgerung: Bei der Überprüfung dieser Fälle im Vergleich zur nicht-pädiatrischen Population wurden keine neuen signifikanten Sicherheitsinformationen ermittelt.</p>
Wirksamkeit des Impfstoffs	<p>Firmenkonventionen für die Codierung von Fällen, die auf mangelnde Wirksamkeit hindeuten:</p> <p>Die Kodierungskonventionen für mangelnde Wirksamkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung des Impfstoffs COVID-19 wurden am 15. Februar 2021 wie folgt überarbeitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der PT "Impfversagen" wird kodiert, wenn ALLE der folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Proband hat die Serie von zwei Dosen gemäß dem Dosierungsschema in der örtlichen Kennzeichnung erhalten. ○ Seit der Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis sind mindestens 7 Tage vergangen. ○ Der Betroffene ist mit SARS-CoV-2 infiziert (bestätigte Labortests). • Der PT "Medikament unwirksam" wird kodiert, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Infektion wird durch Labortests nicht als SARS-CoV-2 bestätigt (unabhängig vom Impfschema). Dies schließt Szenarien ein, in denen LOE angegeben oder impliziert wird, z. B. "der Impfstoff hat nicht gewirkt", "ich habe COVID-19". ○ Es ist unbekannt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ob der Proband die Serie von zwei Dosen gemäß dem Dosierungsschema in der örtlichen Kennzeichnung erhalten hat; ▪ Wie viele Tage sind seit der ersten Dosis vergangen (einschließlich unbestimmter Anzahl von Tagen wie "ein paar Tage", "einige Tage" usw.); ▪ Wenn seit der zweiten Dosis 7 Tage vergangen sind; ○ Der Proband leidet 14 Tage nach Erhalt der ersten Dosis bis zu 6 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis an einer durch Impfung vermeidbaren Krankheit. <p>Hinweis: Nachdem das Immunsystem ausreichend Zeit (14 Tage) hatte, um auf den Impfstoff zu reagieren, gilt ein Bericht über COVID-19 als möglicher Mangel an Wirksamkeit, auch wenn die Impfung noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>Zusammenfassung der Kodierungskonventionen für das Auftreten einer durch Impfung vermeidbaren Krankheit im Vergleich zum Impfdatum:</p>

Tabelle Beschreibung der fehlenden

6. Thema	Informationen Beschreibung		
Fehlende Informationen	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)		
	1. Dosis (Tag 1-13)	Von Tag 14 nach der 1. Dosis bis Tag 6 nach der 2. Dosis	Tag 7 nach der 2. Dosis
	Codieren Sie nur die Ereignisse zur Beschreibung der SARS-CoV-2-Infektion	Code "Droge unwirksam"	Code "Impfung fehlgeschlagen"
	Szenario Nicht berücksichtigt LOE	Szenario, das LOE als "Medikament unwirksam" betrachtet	Szenario, das LOE als "Impfversagen" betrachtet

<p>Tabelle</p> <p>6.</p>	<p>Beschreibung der fehlenden Informationen</p> <p>1665^b (3,9 % des gesamten PM-Datensatzes), von denen 1100 medizinisch bestätigt und 565 nicht medizinisch bestätigt wurden;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Ereignisse mit fehlender Wirksamkeit: 1665 [PT: Arzneimittel unwirksam (1646) und Impfversagen (19)^f]. • Land des Auftretens: USA (665), Vereinigtes Königreich (405), Deutschland (181), Frankreich (85), Italien (58), Rumänien (47), Belgien (33), Israel (30), Polen (28), Spanien (21), Österreich (18), Portugal (17), Griechenland (15), Mexiko (13), Dänemark (8), Kanada (7), Ungarn, Schweden und die Vereinigten Arabischen Emirate (je 5), die Tschechische Republik (4), die Schweiz (3); die übrigen 12 Fälle stammten aus 9 verschiedenen Ländern. • In 155 Fällen wurde eine COVID-19-Infektion vermutet, in 228 Fällen bestätigt, in 1 Fall wurde berichtet, dass die erste Dosis nicht wirksam war (keine weiteren Informationen). • Der Ausgang der (vermuteten oder bestätigten) COVID-19-Infektion wurde zum Zeitpunkt der Meldung als geklärt/abgeklärt (165), nicht geklärt (205) oder unbekannt (1230) angegeben; in 65 Fällen wurde ein tödlicher Ausgang gemeldet. <p>Drogenunwirksame Fälle (1649)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad des unwirksamen Ereignisses: schwerwiegend (1625), nicht schwerwiegend (21)^e ; • Es wurde über einen fehlenden Wirksamkeitsbegriff berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ nach der 1. Dosis in 788 Fällen ○ nach der 2. Dosis in 139 Fällen ○ in 722 Fällen war nicht bekannt, nach welcher Dosis die fehlende Wirksamkeit auftrat. • Die Latenzzeit für das Ausbleiben der Wirksamkeit nach der ersten Dosis war in 176 Fällen bekannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 9 Tagen: 2 Personen; ○ Innerhalb von 14 und 21 Tagen: 154 Personen; ○ Innerhalb von 22 und 50 Tagen: 20 Personen; • Die Latenzzeit für das Ausbleiben der Wirksamkeit nach der zweiten Dosis war in 69 Fällen bekannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 0 und 7 Tagen: 42 Probanden; ○ Innerhalb von 8 und 21 Tagen: 22 Personen; ○ Innerhalb von 23 und 36 Tagen: 5 Personen. • In 409 Fällen, in denen die Anzahl der verabreichten Dosen nicht angegeben wurde, war die Latenzzeit für das Fehlen der Wirksamkeit bekannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 0 und 7 Tagen nach der Impfung: 281 Personen. ○ Innerhalb von 8 und 14 Tagen nach der Impfung: 89 Personen. ○ Innerhalb von 15 und 44 Tagen nach der Impfung: 39 Personen. <p>Nach der RSI sind Personen möglicherweise erst 7 Tage nach der zweiten Impfdosis vollständig geschützt, so dass in den oben genannten 1649 Fällen, in denen eine mangelnde Wirksamkeit nach der ersten Dosis oder der</p>
--	---

Tabelle Beschreibung der fehlenden

6. Thema	Beschreibung
Fehlende Informationen	Auswertung der Fälle nach der Zulassung (kumuliert bis 28. Februar 2021) Gesamtzahl der Fälle im Berichtszeitraum (N=42086)
	<p>Dosis kann es sich bei den gemeldeten Ereignissen um Anzeichen und Symptome einer interkurrenten oder nicht diagnostizierten COVID-19-Infektion oder einer Infektion bei einer Person handeln, die nicht vollständig geimpft war, und nicht um eine Unwirksamkeit des Impfstoffs.</p> <p>Fälle von Impfversagen (16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere des Impfversagens: alle schwerwiegend; • Nach der 2. Dosis wurde in allen Fällen ein Mangel an Wirksamkeitsdauer festgestellt; • Die Latenzzeit der Unwirksamkeit war in 14 Fällen bekannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 7 und 13 Tagen: 8 Personen; ○ Innerhalb von 15 und 29 Tagen: 6 Probanden. <p>COVID-19 (10) und asymptomatisches COVID-19 (6) waren die gemeldeten durch Impfung vermeidbaren Infektionen, die in diesen 16 Fällen auftraten.</p> <p>Schlussfolgerung: Die Überprüfung dieser Fälle hat keine neuen Sicherheitssignale für eine mangelnde Wirksamkeit des Impfstoffs ergeben.</p>

- a. Von insgesamt 417 Fällen wurden 4 Fälle von der Analyse ausgeschlossen. In 3 Fällen wurde der Zulassungsinhaber darüber informiert, dass eine 33-jährige und zwei schwangere Patientinnen unbestimmten Alters bnt162b2 erhalten sollten (der PT meldete in 2 Fällen einen Off-Label-Gebrauch und eine Frage der Produktverwendung; in einem Fall einen Umstand oder eine Information, die zu einem Medikationsfehler führen könnte). In einem Fall wurde der PT Morgenübelkeit gemeldet; eine Schwangerschaft wurde in diesem Fall jedoch nicht bestätigt.
- b. 558 zusätzliche Fälle, die in diesem Datensatz gefunden wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen; nach Überprüfung können 546 Fälle nicht als echte Fälle mangelnder Wirksamkeit angesehen werden, da der PT Arzneimittel unwirksam kodiert wurde, die Probanden jedoch in den ersten Tagen nach der ersten Dosis (Tage 1 - 13) eine SARS-CoV-2-Infektion entwickelten; der Impfstoff hatte nicht genügend Zeit, um das Immunsystem zu stimulieren, und folglich wird die Entwicklung einer durch den Impfstoff vermeidbaren Krankheit während dieser Zeit nicht als potenziell mangelnde Wirkung des Impfstoffs angesehen; in 5 Fällen wurde der PT Medikamentenunwirksamkeit nach dem Datensperrezeitpunkt (DLP) entfernt, weil die Probanden keine COVID-19-Infektion entwickelten; in 1 Fall, in dem über Behandlungsversagen und transitorische ischämische Attacke berichtet wurde, bezog sich der PT mangelnde Wirksamkeit nicht auf den BNT162b2-Impfstoff; 5 Fälle wurden in der Sicherheitsdatenbank nach dem DLP für ungültig erklärt; 1 Fall wurde aus der Diskussion gestrichen, weil die gemeldeten PTs Erregerresistenz und Produktzubereitungsproblem nicht auf eine mangelnde Wirksamkeit hinwiesen. eliminiert werden.
- c. Bei der Überprüfung wurden 31 weitere Fälle von der Analyse ausgeschlossen, da die gemeldeten Daten (z. B. klinische Details, Größe, Gewicht usw.) nicht mit pädiatrischen Probanden übereinstimmten.
- d. Bei der Überprüfung wurden 28 weitere Fälle von der Analyse ausgeschlossen, da die gemeldeten Daten (z. B. klinische Angaben, Größe, Gewicht usw.) nicht mit pädiatrischen Probanden übereinstimmten.
- e. Für ein Ereignis, das mehr als einmal bei derselben Person auftritt, können unterschiedliche klinische Ergebnisse gemeldet werden
- f. In 2 Fällen wurde der PT Impfversagen durch ein unwirksames Medikament nach DLP ersetzt. Ein weiterer Fall wurde nicht in die Erörterung der Fälle von Impfversagen einbezogen, da der korrekte Zeitplan (21 Tage Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis) nicht bestätigt werden konnte.

3.1.3. Überprüfung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

Die Liste der AESIs des Unternehmens für BNT162b2 finden Sie in [Anlage 1](#).

Die AESI-Liste des Unternehmens berücksichtigt die AESI-Listen der folgenden Expertengruppen und Aufsichtsbehörden: Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS-Protokoll, US CDC (vorläufige Liste der AESI für die VAERS-Überwachung), MHRA (unveröffentlichte Leitlinie).

Die AESI-Begriffe werden in eine TME-Liste aufgenommen und enthalten Ereignisse, die aufgrund ihres Zusammenhangs mit schwerer COVID-19 von Interesse sind, sowie Ereignisse, die für Impfstoffe im Allgemeinen von Interesse sind.

Die AESI-Liste besteht aus MedDRA PTs, HLTs, HLTs oder MedDRA SMQs und kann je nach dem sich entwickelnden Sicherheitsprofil des Impfstoffs geändert werden.

Tabelle 7 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die kumulativen Fälle innerhalb der AESI-Kategorien in der Sicherheitsdatenbank von Pfizer. Dies unterscheidet sich von der Bewertung von Sicherheitssignalen, die durchgeführt wird und gegebenenfalls in den monatlichen Sicherheitsberichten enthalten ist, die der FDA und anderen Gesundheitsbehörden regelmäßig vorgelegt werden.

Tabelle 7. AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs ^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen ^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
Anaphylaktische Reaktionen <i>Suchkriterien: Anaphylaktische Reaktion SMQ (eng und breit, mit angewandtem Algorithmus), Auswahl relevanter Fälle nach BC-Kriterien</i>	Bitte beachten Sie das oben in Tabelle 4 aufgeführte Risiko "Anaphylaxie".

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>nach der Zustellung AESIs</p> <p><i>Suchkriterien: PTs Akuter Myokardinfarkt; Arrhythmie; Herzversagen; Akutes Herzversagen; Kardiogener Schock; Koronare Herzkrankheit; Myokardinfarkt; Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom; Stresskardiomyopathie; Tachykardie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 1403 (3,3 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 241 medizinisch bestätigt und 1162 nicht medizinisch bestätigt; • Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (268), USA (233), Mexiko (196), Italien (141), Frankreich (128), Deutschland (102), Spanien (46), Griechenland (45), Portugal (37), Schweden (20), Irland (17), Polen (16), Israel (13), Österreich, Rumänien und Finnland (je 12), Niederlande (11), Belgien und Norwegen (je 10), Tschechische Republik (9), Ungarn und Kanada (je 8), Kroatien und Dänemark (je 7), Island (5); die restlichen 30 Fälle verteilen sich auf 13 weitere Länder; • Geschlecht der Probanden: weiblich (1076), männlich (291) und unbekannt (36); • Altersgruppe der Probanden (n = 1346): Erwachsene^c (1078), Ältere^d (266), Kinder^e und Jugendliche^f (je 1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 1441, davon 946 schwerwiegende, 495 nicht schwerwiegende; in den Fällen, in denen relevante schwerwiegende Ereignisse gemeldet wurden; • Gemeldete relevante PTs: Tachykardie (1098), Arrhythmie (102), Myokardinfarkt (89), Herzversagen (80), akuter Myokardinfarkt (41), akutes Herzversagen (11), kardiogener Schock und posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (je 7) und koronare Herzkrankheit (6); • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n = 1209): Spanne von <24 Stunden bis 21 Tage, Median <24 Stunden;
--	--

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs ^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen ^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Relevante Ergebnisse^c : tödlich (136), behoben/aufgelöst (767), aufgelöst mit Folgeerscheinungen (21), nicht aufgelöst (140) und unbekannt (380); <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>
<p>COVID-19 AESIs</p> <p><i>Suchkriterien: Covid-19 SMQ (eng und breit) ODER PTs Ageusie; Anosmie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 3067 (7,3 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 1013 medizinisch bestätigt und 2054 nicht medizinisch bestätigt; • Land des Auftretens: USA (1272), Vereinigtes Königreich (609), Deutschland (360), Frankreich (161), Italien (94), Spanien (69), Rumänien (62), Portugal (51), Polen (50), Mexiko (43), Belgien (42), Israel (41), Schweden (30), Österreich (27), Griechenland (24), Dänemark (18), Tschechische Republik und Ungarn (je 17), Kanada (12), Irland (11), die Slowakei (9), Lettland und die Vereinigten Arabischen Emirate (je 6); die restlichen 36 Fälle verteilten sich auf 16 andere Länder; • Geschlecht der Probanden: weiblich (1650), männlich (844) und unbekannt (573); • Altersgruppe der Probanden (n= 1880): Erwachsene (1315), Ältere (560), Säuglinge^h und Jugendliche (je 2), Kinder (1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 3359, davon 2585 schwerwiegend, 774 nicht schwerwiegend; • Am häufigsten gemeldete relevante PTs (>1 Auftreten): COVID-19 (1927), SARS-CoV-2-Test positiv (415), Verdacht auf COVID-19 (270), Ageusie (228), Anosmie (194), SARS-CoV-2-Antikörper-Test negativ (83), Exposition gegenüber SARS-CoV-2 (62), SARS-CoV-2-Antikörper-Test positiv (53), COVID-19-Pneumonie (51), Asymptomatische COVID-19 (31), Coronavirus-Infektion (13), Berufliche Exposition gegenüber SARS-CoV-2 (11), SARS-CoV-2-Test falsch positiv (7), Coronavirus-Test positiv (6), SARS-CoV-2-Test negativ (3), SARS-CoV-2-Antikörpertest (2); • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n = 2070): Spanne von <24 Stunden bis 374 Tage, Median 5 Tage; • Relevante Ergebnisse: tödlich (136), nicht geklärt (547), geklärt/geklärt (558), geklärt mit Folgeerscheinungen (9) und unbekannt (2110). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>Dermatologische AESIs</p> <p>Suchkriterien: RT, Guillain-Baré, Erythema multiforme</p> <p>7.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Fälle: 20 Fälle (0,05 % des gesamten PM-Datensatzes), von denen 15 medizinisch bestätigt und 5 nicht medizinisch bestätigt sind;• Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (8), Frankreich und Polen (je 2), und die restlichen 8 Fälle verteilen sich auf 8 andere Länder;• Geschlecht der Probanden: weiblich (17), männlich und unbekannt (je 1);• Altersgruppe der Probanden (n=19): Erwachsene (18), Ältere (1);• Anzahl der relevanten Ereignisse: 20 Ereignisse, 16 schwerwiegende, 4 nicht schwerwiegende
--	---

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Gemeldete relevante PTs: Erythema multiforme (13) und Chillblains (7) • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 18): Spanne von <24 Stunden bis 17 Tage, Median 3 Tage; • Relevanter Ausgang des Ereignisses: geklärt/aufgeklärt (7), nicht geklärt (8) und unbekannt (6). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>
<p>Hämatologische AESIs <i>Suchkriterien: Leukopenien NEC (HLT) (Primärpfad) ODER Neutropenien (HLT) (Primärpfad) ODER PTs</i> <i>Immunthrombozytopenie, Thrombozytopenie ODER SMQ</i> <i>Hämorrhagische Begriffe (ohne Laborbegriffe)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 932 (2,2 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 524 medizinisch bestätigte und 408 nicht medizinisch bestätigte Fälle; • Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (343), USA (308), Frankreich (50), Deutschland (43), Italien (37), Spanien (27), Mexiko und Polen (je 13), Schweden (10), Israel (9), Niederlande (8), Dänemark, Finnland, Portugal und Irland (je 7), Österreich und Norwegen (je 6), Kroatien (4), Griechenland, Belgien, Ungarn und die Schweiz (je 3), Zypern, Lettland und Serbien (je 2); die übrigen 9 Fälle stammen aus 9 verschiedenen Ländern; • Geschlecht der Probanden (n=898): weiblich (676) und männlich (222); • Altersgruppe der Probanden (n=837): Erwachsene (543), Ältere (293), Kleinkinder (1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 1080, davon 681 schwerwiegend, 399 nicht schwerwiegend; • Zu den am häufigsten gemeldeten relevanten PTs (≥ 15 Vorkommnisse) gehören: Epistaxis (127), Kontusion (112), Bluterguss an der Impfstelle (96), Blutung an der Impfstelle (51), Petechien (50), Hämorrhagie (42), Hämatochezie (34), Thrombozytopenie (33), Hämatom an der Impfstelle (32), konjunktivale Blutung und vaginale Blutung (je 29), Hämatom, Hämoptyse und Menorrhagie (je 27), Hämatemesis (25), Augenblutung (23), Rektalblutung (22), Immunthrombozytopenie (20), Blut im Urin (19), Hämaturie, Neutropenie und Purpura (je 16), Diarrhöe hämorrhagisch (15); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 787): Spanne von <24 Stunden bis 33 Tage, Median = 1 Tag; • Relevante Ergebnisse: tödlich (34), geklärt/aufgeklärt (393), geklärt mit Folgeerscheinungen (17), nicht geklärt (267) und unbekannt (371). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>Japanische VDS Suchkriterien: Leberhepato- Tabellen: Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ) (eng und breit) ODER PT Leberverletzung</p>	<ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Fälle: 70 Fälle (0,2 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 54 medizinisch bestätigte und 16 nicht medizinisch bestätigte;• Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (19), USA (14), Frankreich (7), Italien (5), Deutschland (4), Belgien, Mexiko und Spanien (je 3), Österreich und Island (je 2); die übrigen 8 Fälle stammen aus 8 verschiedenen Ländern;• Geschlecht der Probanden: weiblich (43), männlich (26) und unbekannt (1);• Altersgruppe der Probanden (n=64): Erwachsene (37), Ältere (27);
---	--

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs ^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen ^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der relevanten Ereignisse: 94, davon 53 schwerwiegend, 41 nicht schwerwiegend; • Zu den am häufigsten berichteten relevanten PTs (≥ 3 Vorkommen) gehören: Alanin-Aminotransferase erhöht (16), Transaminasen erhöht und Leberschmerzen (je 9), Leberfunktionstest erhöht (8), Aspartat-Aminotransferase erhöht und Leberfunktionstest abnormal (je 7), Gamma-Glutamyltransferase erhöht und Leberenzym erhöht (je 6), Alkalische Phosphatase im Blut erhöht und Leberverletzung (je 5), Aszites, Bilirubin im Blut erhöht und Hypertransaminasämie (je 3); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 57): Spanne von <24 Stunden bis 20 Tage, Median 3 Tage; • Relevanter Ausgang der Ereignisse: tödlich (5), abgeklärt/aufgelöst (27), aufgelöst mit Folgeerscheinungen (1), nicht aufgelöst (14) und unbekannt (47). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>
Gesichtslähmung <i>Suchkriterien: PTs</i> <i>Gesichtslähmung, Fazialisparese</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 449ⁱ (1,07 % des gesamten PM-Datensatzes), 314 medizinisch bestätigte und 135 nicht medizinisch bestätigte; • Land des Auftretens: USA (124), Vereinigtes Königreich (119), Italien (40), Frankreich (27), Israel (20), Spanien (18), Deutschland (13), Schweden (11), Irland (9), Zypern (8), Österreich (7), Finnland und Portugal (je 6), Ungarn und Rumänien (je 5), Kroatien und Mexiko (je 4), Kanada (3), Tschechische Republik, Malta, Niederlande, Norwegen, Polen und Puerto Rico (je 2); die übrigen 8 Fälle stammten aus 8 verschiedenen Ländern; • Geschlecht der Probanden: weiblich (295), männlich (133), unbekannt (21); • Altersgruppe der Probanden (n=411): Erwachsene (313), ältere Menschen (96), Säuglinge^j und Kinder (je 1); • Anzahl der relevanten Ereignisse^k: 453, davon 399 schwerwiegend, 54 nicht schwerwiegend; • Gemeldete relevante PTs: Gesichtslähmung (401), Fazialisparese (64); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 404): Spanne von <24 Stunden bis 46 Tage, Median 2 Tage; • Relevante Ergebnisse: geklärt/aufgeklärt (184), geklärt mit Folgeerscheinungen (3), nicht geklärt (183) und unbekannt (97); <p>Allgemeine Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt. Die Bewertung der Kausalität wird nach Vorliegen zusätzlicher unverblindeter Daten aus der klinischen Studie C4591001, die für die endgültige Analyse etwa Mitte April 2021 unverblindet sein wird, weiter ausgewertet. Darüber hinaus wird erwartet, dass die nicht-</p>

nach der Zulassung

Tabelle
7.

AESIs Bewertung für BNT162b2

interventionellen Sicherheitsstudien C4591011 und C4591012 nach der Zulassung Daten über eine ausreichend große geimpfte Population erfassen, um ein erhöhtes Risiko für die Bellsche Lähmung bei geimpften Personen zu erkennen. Der Zeitplan für die Durchführung dieser Analysen wird auf der Grundlage der in den Datenquellen der Studie erfassten Größe der geimpften Bevölkerung bis zu den ersten Zwischenberichten (fällig am 30. Juni) ermittelt werden

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

7 AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
	2021). Die Studie C4591021, deren Protokoll noch von der EMA gebilligt werden muss, soll ebenfalls Aufschluss über dieses Risiko geben.
Immunvermittelte/Autoimmun-AESI <i>Suchkriterien:</i> <i>Immunvermittelte/Autoimmunerkrankungen (SMQ) (breit und eng)</i> <i>ODER Autoimmunerkrankungen HLGT (Primärer Weg) ODER PTs</i> <i>Zytokinfreisetzungssyndrom;</i> <i>Zytokinsturm; Überempfindlichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 1050 (2,5 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 760 medizinisch bestätigte und 290 nicht medizinisch bestätigte Fälle; • Land des Auftretens (>10 Fälle): Vereinigtes Königreich (267), USA (257), Italien (70), Frankreich und Deutschland (je 69), Mexiko (36), Schweden (35), Spanien (32), Griechenland (31), Israel (21), Dänemark (18), Portugal (17), Österreich und Tschechische Republik (je 16), Kanada (12), Finnland (10). Die übrigen 74 Fälle stammten aus 24 verschiedenen Ländern. • Geschlecht der Probanden (n=682): weiblich (526), männlich (156). • Altersgruppe der Probanden (n=944): Erwachsene (746), Ältere (196), Jugendliche (2). • Anzahl der relevanten Ereignisse: 1077, davon 780 schwerwiegende und 297 nicht schwerwiegende. • Am häufigsten gemeldete relevante PTs (>10 Vorkommnisse): Überempfindlichkeit (596), periphere Neuropathie (49), Perikarditis (32), Myokarditis (25), Dermatitis (24), Diabetes mellitus und Enzephalitis (je 16), Psoriasis (14), bullöse Dermatitis (13), Autoimmunerkrankung und Raynaud-Phänomen (je 11); • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n = 807): Spanne von <24 Stunden bis 30 Tage, Median <24 Stunden. • Relevante Ergebnisse¹ : geklärt/aufgeklärt (517), nicht geklärt (215), tödlich (12), geklärt mit Folgeerscheinungen (22) und unbekannt (312). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>nach der Lokalisation AESI</p> <p>Suchkriterien: PTs: Arthralgie; Arthritis; Arthritis bakteriellⁿ; Chronisches Müdigkeitssyndrom; Polyarthritits; Polyneuropathie; Postvirales Müdigkeitssyndrom; Rheumatoide Arthritis</p>	<p>Tabelle 7: AESIs Bewertung für BNT162b2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 3600 (8,5 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 2045 medizinisch bestätigte und 1555 nicht medizinisch bestätigte Fälle; • Land des Auftretens: UK (1406), USA (1004), Italien (285), Mexiko (236), Deutschland (72), Portugal (70), Frankreich (48), Griechenland und Polen (46), Lettland (33), Tschechische Republik (32), Israel und Spanien (26), Schweden (25), Rumänien (24), Dänemark (23), Finnland und Irland (je 19), Österreich und Belgien (je 18), Kanada (16), Niederlande (14), Bulgarien (12), Kroatien und Serbien (je 9), Zypern und Ungarn (je 8), Norwegen (7), Estland und Puerto Rico (je 6), Island und Litauen (je 4); die übrigen 21 Fälle stammten aus 11 verschiedenen Ländern; • Geschlecht der Probanden (n=3471): weiblich (2760), männlich (711); • Altersgruppe der Probanden (n=3372): Erwachsene (2850), Ältere (515), Kinder (4), Jugendliche (2), Kleinkinder (1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 3640, davon 1614 schwerwiegend, 2026 nicht schwerwiegend; • Gemeldete relevante PTs: Arthralgie (3525), Arthritis (70), Rheumatoide Arthritis (26), Polyarthritits (5), Polyneuropathie, postvirales Müdigkeitssyndrom, chronisches Müdigkeitssyndrom (je 4), bakterielle Arthritis (1); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 2968): Spanne von <24 Stunden bis 32 Tage, Median 1 Tag;
---	--

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Relevante Ergebnisse: behoben/aufgelöst (1801), nicht aufgelöst (959), aufgelöst mit Folgeerscheinungen (49) und unbekannt (853). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>
<p>Neurologische AESIs (einschließlich Demyelinisierung)</p> <p><i>Suchkriterien: Konvulsionen (SMQ) (breit und eng) ODER Demyelinisierung (SMQ) (breit und eng) ODER PTs Ataxie; Kataplexie; Enzephalopathie; Fibromyalgie; erhöhter Hirndruck; Meningitis; aseptische Meningitis; Narkolepsie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 501 (1,2 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 365 medizinisch bestätigte und 136 nicht medizinisch bestätigte Fälle. • Land des Auftretens (≥9 Fälle): Vereinigtes Königreich (157), USA (68), Deutschland (49), Mexiko (35), Italien (31), Frankreich (25), Spanien (18), Polen (17), Niederlande und Israel (je 15), Schweden (9). Die übrigen 71 Fälle stammten aus 22 verschiedenen Ländern. • Geschlecht der Probanden (n=478): weiblich (328), männlich (150). • Altersgruppe der Probanden (n=478): Erwachsene (329), Ältere (149); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 542, davon 515 schwerwiegend, 27 nicht schwerwiegend. • Zu den am häufigsten berichteten relevanten PTs (2 Vorkommen) gehörten: Krampfanfall (204), Epilepsie (83), Generalisierter tonisch-klonischer Anfall (33), Guillain-Barre-Syndrom (24), Fibromyalgie und Trigeminusneuralgie (je 17), Fieberkrämpfe (15), Status epilepticus (12), Aura und Myelitis transversalis (je 11), Rückfall der Multiplen Sklerose und Sehnervenentzündung (je 10), Petit-Mal-Epilepsie und tonische Konvulsion (je 9), Ataxie (8), Enzephalopathie und tonisch-klonische Bewegungen (je 7), Schaum vor dem Mund (5), Multiple Sklerose, Narkolepsie und partielle Anfälle (je 4), Missempfindungen, Demyelinisierung, Meningitis, postiktaler Zustand, anfallsartige Erscheinungen und Zungenbeißen (je 3); • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n = 423): Spanne von <24 Stunden bis 48 Tage, Median 1 Tag; • Relevante Ereignisse: tödlich (16), abgeklärt/aufgelöst (265), aufgelöst mit Folgeerscheinungen (13), nicht aufgelöst (89) und unbekannt (161); <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>

<p>nach der Zulassung</p> <p>Suchkriterien: <i>Herpesvirusinfektionen (HLI) (Primärer Krankheitsverlauf) ODER PTs Unerwünschtes Ereignis nach Impfung; Entzündung; Problem mit der analytischen Prüfung im Herstellungslabor; Problem mit dem Herstellungsmaterial; Problem mit der Herstellung; MERS-CoV-Test; MERS-CoV-Test negativ; MERS-CoV-Test positiv; Atemwegssyndrom des Nahen Ostens; Multiple Organdysfunktion Syndrom; Berufliche Exposition gegenüber übertragbaren Krankheiten; Patient</i></p>	<p>AEISs Bewertung für BNT162b2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 8152 (19,4 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 4977 medizinisch bestätigt und 3175 nicht medizinisch bestätigt, • Land der Inzidenz (> 20 Vorkommen): UK (2715), USA (2421), Italien (710), Mexiko (223), Portugal (210), Deutschland (207), Frankreich (186), Spanien (183), Schweden (133), Dänemark (127), Polen (120), Griechenland (95), Israel (79), Tschechische Republik (76), Rumänien (57), Ungarn (53), Finnland (52), Norwegen (51), Lettland (49), Österreich (47), Kroatien (42), Belgien (41), Kanada (39), Irland (34), Serbien (28), Island (25), Niederlande (22). Die übrigen 127 Fälle stammten aus 21 verschiedenen Ländern; • Geschlecht der Probanden (n=7829): weiblich (5969), männlich (1860); • Altersgruppe der Probanden (n=7479): Erwachsene (6330), Ältere (1125), Jugendliche, Kinder (je 9), Säuglinge (6);
---	---

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
<i>Isolierung; Problem der Produktverfügbarkeit; Problem der Produktverteilung; Problem der Produktversorgung; Pyrexie; Quarantäne; SARS-CoV-1-Test; SARS-CoV-1-Test negativ; SARS-CoV-1-Test positiv</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der relevanten Ereignisse: 8241, davon 3674 schwerwiegend, 4568 nicht schwerwiegend; • Zu den am häufigsten berichteten relevanten PTs (≥ 6 Vorkommen) gehörten: Pyrexie (7666), Herpes zoster (259), Entzündung (132), oraler Herpes (80), Syndrom der multiplen Organdysfunktion (18), Herpesvirusinfektion (17), Herpes simplex (13), ophthalmischer Herpes zoster (10), Herpes ophthalmicus und Herpes zoster Reaktivierung (je 6); • Relevante Latenzzeit für das Eintreten des Ereignisses (n =6836): Spanne von <24 Stunden bis 61 Tage, Median 1 Tag; • Relevante Ereignisse: tödlich (96), geklärt/aufgeklärt (5008), geklärt mit Folgeerscheinungen (84), nicht geklärt (1429) und unbekannt (1685). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>
Schwangerschaftsbedingte AESI <i>Suchkriterien: PTs Fruchthöhleninfektion; Kaiserschnitt; Kongenitale Anomalie; Tod des Neugeborenen; Eklampsie; Fetales Stresssyndrom; Baby mit niedrigem Geburtsgewicht; Mütterliche Exposition während der Schwangerschaft; Plazenta praevia; Präeklampsie; Frühgeburt; Totgeburt; Uterusruptur; Vasa praevia</i>	Entsprechende Fälle finden Sie in Tabelle 6 , Beschreibung der fehlenden Informationen, <i>Verwendung in der Schwangerschaft und während der Stillzeit</i>
Nieren-AESIs <i>Suchkriterien: PTs Akute Nierenverletzung; Nierenversagen.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 69 Fälle (0,17 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 57 medizinisch bestätigt, 12 nicht medizinisch bestätigt; • Land des Auftretens: Deutschland (17), Frankreich und Vereinigtes Königreich (je 13), USA (6), Belgien, Italien und Spanien (je 4), Schweden (2), Österreich, Kanada, Dänemark, Finnland, Luxemburg und Norwegen (je 1); • Geschlecht der Probanden: weiblich (46), männlich (23); • Altersgruppe der Probanden (n=68): Erwachsene (7), Ältere (60), Kleinkinder (1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 70, alle schwerwiegend; • Gemeldete relevante PTs: Akute Nierenschädigung (40) und Nierenversagen (30); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 42): Spanne von <24 Stunden bis 15 Tage, Median 4 Tage; • Relevanter Ausgang des Ereignisses: tödlich (23), geklärt/aufgelöst (10), nicht geklärt (15) und unbekannt (22). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>

BNT162b2

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>Respiratorische AEs Suchkriterien: Infektionen der unteren Atemwege NEC (HLT)</p>	<ul style="list-style-type: none">Anzahl der Fälle: 130 Fälle (0,3 % des gesamten PM-Datensatzes) von denen 107 medizinisch bestätigt wurden;
---	---

7.

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
<p><i>(Primärer Pfad) ODER Atemwegsversagen (außer neonatal) (HLT) (Primärer Pfad) O Virale Infektionen der unteren Atemwege (HLT) (Primärer Pfad) O PTs: Akutes Atemnotsyndrom; Endotracheale Intubation; Hypoxie; Lungenblutung; Atemstörung; Schweres akutes Atemnotsyndrom</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Länder, in denen die Fälle auftreten: Vereinigtes Königreich (20), Frankreich (18), Vereinigte Staaten (16), Deutschland (14), Spanien (13), Belgien und Italien (9), Dänemark (8), Norwegen (5), Tschechische Republik, Island (je 3); die übrigen 12 Fälle stammen aus 8 verschiedenen Ländern. • Geschlecht der Probanden (n=130): weiblich (72), männlich (58). • Altersgruppe der Probanden (n=126): Ältere Menschen (78), Erwachsene (47), Jugendliche (1). • Anzahl der relevanten Ereignisse: 137, davon 126 schwerwiegend, 11 nicht schwerwiegend; • Gemeldete relevante PTs: Atemversagen (44), Hypoxie (42), Atemstörung (36), Akutes Atemnotsyndrom (10), Chronisches Atemnotsyndrom (3), Schweres akutes Atemnotsyndrom (2). • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n=102): Spanne von < 24 Stunden bis 18 Tage, Median 1 Tag; • Relevante Ergebnisse: tödlich (41), gelöst/auflösend (47), nicht wiederhergestellt (18) und unbekannt (31). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>
<p>Thromboembolische Ereignisse <i>Suchkriterien: Embolie und Thrombose (HLGT) (Primärer Weg), ausgenommen PTs, die als Schlaganfall-AESIs überprüft wurden, ODER PTs Tiefe Venenthrombose; Disseminierte intravaskuläre Koagulation; Embolie; Embolie venös; Lungenembolie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 151 (0,3 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 111 medizinisch bestätigte und 40 nicht medizinisch bestätigte; • Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (34), USA (31), Frankreich (20), Deutschland (15), Italien und Spanien (je 6), Dänemark und Schweden (je 5), Österreich, Belgien und Israel (je 3), Kanada, Zypern, Niederlande und Portugal (je 2); die übrigen 12 Fälle stammen aus 12 verschiedenen Ländern; • Geschlecht der Probanden (n= 144): weiblich (89), männlich (55); • Altersgruppe der Probanden (n=136): Erwachsene (66), Ältere (70); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 168, davon 165 schwerwiegend, 3 nicht schwerwiegend; • Zu den am häufigsten gemeldeten relevanten PTs (>1 Auftreten) gehörten: Lungenembolie (60), Thrombose (39), tiefe Venenthrombose (35), oberflächliche Thrombophlebitis (6), Venenthrombose an den Gliedmaßen (4), Embolie, Mikroembolie, Thrombophlebitis und Venenthrombose (je 3) Blaue-Zehe-Syndrom (2); • Latenzzeit für das Eintreten relevanter Ereignisse (n = 124): Spanne von <24 Stunden bis 28 Tage, Median 4 Tage; • Relevanter Ausgang der Ereignisse: tödlich (18), abgeklärt/aufgelöst (54), aufgelöst mit Folgeerscheinungen (6), nicht aufgelöst (49) und unbekannt (42). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>

BNT162b2

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>Suchkriterien: <i>HTT-Hämorrhagien des zentralen Nervensystems und Zerebrovaskuläre Unfälle</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Fälle: 275 (0,6 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 180 medizinisch bestätigte und 95 nicht medizinisch bestätigte Fälle;• Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (81), USA (66), Frankreich (32), Deutschland (21), Norwegen (14), Niederlande und Spanien (je 11), Schweden (9),
--	---

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
<i>(Primärer Weg) OR HLT Zerebrovaskuläre Venen- und Sinusthrombose (Primärer Weg)</i>	<p>Israel (6), Italien (5), Belgien (3), Dänemark, Finnland, Polen und die Schweiz (je 2); die übrigen 8 Fälle stammten aus 8 verschiedenen Ländern;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht der Probanden (n= 273): weiblich (182), männlich (91); • Altersgruppe der Probanden (n=265): Erwachsene (59), Ältere (205), Kinder^m (1); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 300, alle schwerwiegend; • Zu den am häufigsten berichteten relevanten PTs (>1 Auftreten) gehörten: <ul style="list-style-type: none"> ○ PTs, die auf einen ischämischen Schlaganfall hinweisen: Zerebrovaskulärer Unfall (160), ischämischer Schlaganfall (41), Hirninfarkt (15), zerebrale Ischämie, zerebrale Thrombose, zerebrale Venensinusthrombose, ischämischer Hirninfarkt und lakunaler Infarkt (je 3), Basalganglien-Schlaganfall, Kleinhirninfarkt und thrombotischer Schlaganfall (je 2); ○ PTs, die auf einen hämorrhagischen Schlaganfall hinweisen: Zerebrale Blutung (26), hämorrhagischer Schlaganfall (11), intrakranielle Blutung und Subarachnoidalblutung (je 5), zerebrales Hämatom (4), Basalganglienblutung und Kleinhirnblutung (je 2); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 241): Spanne von <24 Stunden bis 41 Tage, Median 2 Tage; • Relevante Ergebnisse: tödlich und gelöst/aufgelöst (jeweils 61), gelöst mit Folgeerscheinungen (10), nicht gelöst (85) und unbekannt (83). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt.</p>

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

<p>unerwünschte Ereignisse</p> <p>Suchkriterien: Vaskulitiden HLT</p> <p>Tabelle 7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Fälle: 32 Fälle (0,08 % des gesamten PM-Datensatzes), davon 26 medizinisch bestätigte und 6 nicht medizinisch bestätigte; • Land des Auftretens: Vereinigtes Königreich (13), Frankreich (4), Portugal, USA und Spanien (je 3), Zypern, Deutschland, Ungarn, Italien und Slowakei sowie Costa Rica (je 1); • Geschlecht der Probanden: weiblich (26), männlich (6); • Altersgruppe der Probanden (n=31): Erwachsene (15), Ältere (16); • Anzahl der relevanten Ereignisse: 34, davon 25 schwerwiegend, 9 nicht schwerwiegend; • Gemeldete relevante PTs: Vaskulitis (14), kutane Vaskulitis und vaskulitischer Ausschlag (je 4), (3), Riesenzellarteriitis und periphere Ischämie (je 3), Behcet-Syndrom und Hypersensitivitätsvaskulitis (je 2), tastbare Purpura und Takayasu-Arteriitis (je 1); • Latenzzeit für das Auftreten relevanter Ereignisse (n = 25): Spanne von <24 Stunden bis 19 Tage, Median 3 Tage; • Relevanter Ausgang des Ereignisses: tödlich (1), geklärt/aufgeklärt (13), nicht geklärt (12) und unbekannt (8). <p>Schlussfolgerung: Diese kumulative Fallprüfung wirft keine neuen Sicherheitsfragen auf. Die Überwachung wird fortgesetzt</p>
--	---

Tabelle AESIs Bewertung für BNT162b2

AESIs ^a Kategorie	Bewertung von Post-Marketing-Fällen ^b Gesamtzahl der Fälle (N=42086)
---------------------------------	--

- a. Die vollständige Liste der AESI finden Sie in Anhang 5;
- b. Bitte beachten Sie, dass es sich hierbei um Daten aus Quellen handelt, die nach der EUA bzw. der bedingten Zulassung zur Verfügung stehen;
- c. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 64 Jahren;
- d. Probanden mit einem Alter von 65 Jahren oder mehr;
- e. Das Alter der Probanden lag zwischen 2 und 11 Jahren;
- f. Das Alter der Probanden lag zwischen 12 und weniger als 18 Jahren;
- g. In einigen Fällen wurden mehrere Episoden desselben PT-Ereignisses mit einem unterschiedlichen klinischen Ergebnis gemeldet, so dass die Summe der Ereignisse die Gesamtzahl der PT-Ereignisse übersteigt;
- h. Das Alter der Probanden lag zwischen 1 (28 Tage) und 23 Monaten;
- i. Vierundzwanzig weitere Fälle wurden von der Analyse ausgeschlossen, da es sich nicht um Fälle von peripherer Gesichtsnervenlähmung handelte, da sie andere Erkrankungen beschrieben (Schlaganfall, Hirnblutung oder transitorische ischämische Attacke); 1 Fall wurde von der Analyse ausgeschlossen, da er aufgrund eines nicht identifizierbaren Berichterstatters ungültig war;
- j. In diesem von der britischen MHRA erhaltenen Fallbericht wird ein einjähriges Kind beschrieben, das den Impfstoff erhalten hatte und an Schmerzen im linken postaurikulären Ohr litt, die sich einen Tag nach der Impfung zu einer linksseitigen Bell'schen Lähmung ausweiteten, die zum Zeitpunkt des Berichts noch nicht abgeklungen war;
- k. Wenn in einem Fall sowohl der PT Fazialisparese als auch der PT Fazialislähmung auftraten, wurde bei der Beschreibung der Ereignisse nur der PT Fazialislähmung berücksichtigt, da er klinisch am wichtigsten ist;
- l. In einigen Fällen wurden mehrere Episoden desselben PT-Ereignisses mit einem unterschiedlichen klinischen Ergebnis gemeldet, so dass die Summe der Ereignisse die Gesamtzahl der PT-Ereignisse übersteigt
- m. Dieser von der britischen MHRA erhaltene Fallbericht aus dem Vereinigten Königreich beschreibt eine 7-jährige Patientin, die den Impfstoff erhielt und einen Schlaganfall erlitt (Ausgang unbekannt); eine Nachuntersuchung zur Klärung ist nicht möglich.
- n. Dieser PT, der nicht in der AESI/TME-Liste enthalten ist, wurde als relevant für die Kriterien des ACCESS-Protokolls in die Überprüfung aufgenommen;

3.1.4. Medikation Fehler

Nachfolgend sind die Fälle zusammengefasst, die möglicherweise auf Medikationsfehler hinweisen¹ und kumulativ aufgetreten sind.

- Anzahl der relevanten Fälle von Medikationsfehlern: 2056² (4,9 %), von denen 1569 (3,7 %) medizinisch bestätigt sind.
- Anzahl der relevanten Ereignisse: 2792
- Die 10 häufigsten Länder der Inzidenz:
 - USA (1201), Frankreich (171), UK (138), Deutschland (88), Tschechische Republik (87), Schweden (49), Israel (45), Italien (42), Kanada (35), Rumänien (33), Finnland (21), Portugal (20), Norwegen (14), Puerto Rico (13), Polen (12), Österreich und Spanien (je 10).

Ergebnisse bei Medikationsfehlern:

- Tödlich (7)³,
- Wiederhergestellt/erhaltend (354, davon 4 schwerwiegend),
- Genesen mit Folgeerscheinungen (8, davon 3 schwer)

¹ MedDRA (Version 23.1) Übergeordnete Begriffe: Unbeabsichtigte Exposition gegenüber dem Produkt; Fehler und Probleme bei der Produktverabreichung; Fehler und Probleme bei der Produktverwechslung; Fehler und Probleme bei der Produktabgabe; Probleme bei der Produktkennzeichnung; Fehler und Probleme bei der Produktüberwachung; Fehler und Probleme bei der Produktzubereitung; Fehler und Probleme bei der Produktauswahl; Fehler bei der Produktlagerung und Probleme bei der Produktverwendung; Fehler bei der Produktschreibung und Kommunikationsprobleme, ODER Bevorzugte Begriffe: Unbeabsichtigte Vergiftung; Umstände oder Informationen, die zu einem Fehler bei der Produktverwendung führen können; Umstände oder Informationen, die zu einem Medikationsfehler führen können; Verwendung eines kontraindizierten Produkts; Verschreibungsfehler; Fehler bei der Produktverwendung; Fehler bei der Dosisberechnung; Fehler bei der Arzneimitteltitration; Verwendung eines abgelaufenen Produkts; Exposition durch direkten Kontakt; Exposition über Augenkontakt; Exposition über Schleimhäute; Exposition über Hautkontakt; Versagen des kindersicheren Produktverschlusses; unzureichende aseptische Technik bei der Verwendung des Produkts; unsachgemäße Entsorgung des Produkts; abgefangener Medikationsfehler; abgefangener Produktverschreibungsfehler; Medikationsfehler; Mehrfachverwendung eines Einwegprodukts; Fehler bei der Produktwerbung; Fehler bei der Produktverteilung; Fehler bei der Produktverschreibung; Fehler bei der Produktsubstitution; Fehler bei der Produkttemperaturabweichung; Verwendung des Produkts in einer nicht zugelassenen therapeutischen Umgebung; Strahlenunterdosierung; Unterdosierung; unbeabsichtigte Entfernung eines Medizinprodukts; unbeabsichtigte Verwendung für eine nicht zugelassene Indikation; Impffehler; Falsches Gerät; Falsche Darreichungsform; Falsche Dosierungsformulierung; Falsche Dosis; Falsches Medikament; Falscher Patient; Falsches Produkt beschafft; Falsches Produkt gelagert; Falsche Rate; Falscher Weg; Falsches Schema; Falsche Stärke; Falsche Technik bei der Verwendung des Gerätes; Falsche Technik bei der Verwendung des Produktes.

² Fünfunddreißig (35) Fälle wurden von der Analyse ausgeschlossen, weil die Beschreibung von

~~Medikationsfehler~~, die bei einer nicht näher bezeichneten Anzahl von Personen auftraten, oder die Beschreibung von Medikationsfehlern, die bei Mitverdächtigen auftraten, als nicht beitragsfähig eingestuft wurden.

³ Alle in diesen Fällen gemeldeten Medikationsfehler wurden als nicht schwerwiegende Vorkommnisse mit unbekanntem Ausgang bewertet; auf der Grundlage der verfügbaren Informationen, einschließlich der Todesursachen, ist der Zusammenhang zwischen dem Medikationsfehler und dem Tod nur schwach.

- Nicht wiederhergestellt (189, davon 84 schwerwiegend),
- Unbekannt (1498, davon 33 schwerwiegend).

In 1371 Fällen wurden nur MEs ohne damit verbundene klinische Nebenwirkungen gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten PTs (≥ 12 Vorkommnisse) waren: Verabreichung eines Produkts von schlechter Qualität (539), Temperaturabweichung des Produkts (253), ungeeigneter Zeitplan für die Verabreichung des Produkts (225), Fehler bei der Zubereitung des Produkts (206), Unterdosierung (202), Umstände oder Informationen, die zu einem Medikationsfehler führen können (120), Probleme bei der Zubereitung des Produkts (119), falsche Technik bei der Anwendung des Produkts (76), falscher Verabreichungsweg des Produkts (66), Versehentliche Überdosierung (33), Verabreichung des Produkts an einer ungeeigneten Stelle (27), Verabreichung einer falschen Dosis und versehentliche Exposition gegenüber dem Produkt (je 25), Exposition durch Hautkontakt (22), Verabreichung des falschen Produkts (17), unvollständige Impfung und Fehler bei der Produktverabreichung (je 14), Verabreichung des Produkts an Patienten ungeeigneten Alters (12).

In 685 Fällen gab es gleichzeitig gemeldete SARs. Die häufigsten begleitenden SARs ($\hat{=} 40$ Vorkommen) waren: Kopfschmerzen (187), Pyrexie (161), Müdigkeit (135), Schüttelfrost (127), Schmerzen (107), Schmerzen an der Impfstelle (100), Übelkeit (89), Myalgie (88), Schmerzen in den Extremitäten (85) Arthralgie (68), Off-Label-Use (57), Schwindel (52), Lymphadenopathie (47), Asthenie (46) und Malaise (41). Diese Fälle sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: MEPTs nach Schweregrad mit oder ohne Schaden-Koassoziation (bis 28. Februar 2021)

ME PTs	Seriös		Nicht-ernsthafte	
	Mit Harm	Ohne Schaden	Mit Harm	Ohne Schaden
Unbeabsichtigter Kontakt mit dem Produkt	0	0	0	5
Unbeabsichtigte Überdosierung	4	1	9	6
Verpasste Auffrischungsdosis	0	0	0	1
Umstände oder Informationen, die zu einem Medikationsfehler führen können	0	0	5	11
Verabreichtes kontraindiziertes Produkt	1	0	0	2
Abgelaufenes Produkt verwaltet	0	0	0	2
Exposition durch Hautkontakt	0	0	0	5

BNT162b2

5.3.6 Kumulative Analyse der Berichte über unerwünschte Ereignisse

nach der Zulassung nach der Zulassung an für die Produktverabreichung	0	2	8	264
Falsche Dosis verabreicht	1	1	0	0

Tabelle 8: MEPTs nach Schweregrad mit oder ohne Schaden-Koassoziation (bis 28. Februar 2021)

ME PTs	Seriös		Nicht-ernsthafte	
	Mit Harm	Ohne Schaden	Mit Harm	Ohne Schaden
Falscher Weg der Produktverabreichung	2	6	16	127
Mangelnde Rotation der Impfstellen	1	0	0	0
Medikationsfehler	0	0	0	1
Schlechte Qualität des verabreichten Produkts	1	0	0	34
Produkt an ungeeigneter Stelle verabreicht	2	1	13	29
Verabreichung des Produkts an Patienten ungeeigneten Alters	0	4	0	40
Fehler in der Produktverwaltung	1	0	0	3
Problem der Auslassung der Produktdosis	0	1	0	3
Fehler bei der Produktzubereitung	1	0	4	11
Problem der Produktvorbereitung	1	1	0	14

Insgesamt gab es 68 Fälle mit mitgemeldeten unerwünschten Wirkungen, bei denen Schäden gemeldet wurden, und 599 Fälle mit mitgemeldeten unerwünschten Wirkungen ohne Schäden. Darüber hinaus wurden in 1 Fall (PTs Malaise, klinischer Ausgang unbekannt) und in 17 Fällen potenzielle Medikationsfehler gemeldet.

4. DISKUSSION

Pfizer führt bei BNT162b2-Fällen eine häufige und strenge Signalerkennung durch. Die Ergebnisse dieser Signalerkennungsanalysen stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Impfstoffs überein.

Diese kumulative Analyse zur Unterstützung des Zulassungsantrags für BNT162b2 ist eine integrierte Analyse der Sicherheitsdaten nach der Zulassung, die aus Erfahrungen in den USA und im Ausland stammen. Sie konzentriert sich auf wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und Bereiche mit wichtigen fehlenden Informationen, die im Pharmakovigilanzplan identifiziert wurden, sowie auf unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Fehler bei der Verabreichung des Impfstoffs (unabhängig davon, ob sie mit einem unerwünschten Ereignis verbunden sind oder nicht). Die Daten lassen keine neuen Sicherheitsbedenken oder Risiken erkennen, die eine Änderung der Kennzeichnung erforderlich machen würden, und sprechen für ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil des BNT162b2-Impfstoffs.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Die Überprüfung der verfügbaren Daten für diese kumulative PM-Erfahrung bestätigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für BNT162b2.

Pfizer wird die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Namen von BioNTech gemäß der bestehenden Pharmakovigilanz-Vereinbarung fortsetzen, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, und wird die Agentur informieren, wenn eine Auswertung der Sicherheitsdaten signifikante neue Informationen für BNT162b2 ergibt.

ANHANG 1. LISTE DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE

1p36-Deletionssyndrom;2-Hydroxyglutarsäureurie;5'-Nukleotidase erhöht;Akustische Neuritis;Erworbener C1-Inhibitor-Mangel;Erworbene Epidermolysis bullosa;Erworbene epileptische Aphasie;Akuter kutaner Lupus erythematodes;Akute disseminierte Enzephalomyelitis;Akute Enzephalitis mit refraktären, repetitiven partiellen Anfällen;Akute febrile neutrophile Dermatose;Akute schlaffe Myelitis;Akute hämorrhagische Leukoenzephalitis;Akutes hämorrhagisches Ödem im Säuglingsalter;Akute Nierenschädigung;Akute äußere Makula-Retinopathie;Akute motorische axonale Neuropathie;Akute motorisch-sensorische axonale Neuropathie;Akuter Myokardinfarkt;Akutes Atemnotsyndrom;Akutes Atemversagen;Morbus Addison;Thrombose an der Verabreichungsstelle;Vaskulitis an der Verabreichungsstelle;Thrombose der Nebenniere;Unerwünschtes Ereignis nach Immunisierung;Ageusie;Agranulozytose;Luftembolie;Alanin-Aminotransferase abnormal;Alanin-Aminotransferase erhöht;Alkoholischer Anfall;Allergische bronchopulmonale Mykose;Allergisches Ödem;Alloimmunhepatitis;Alopecia areata;Morbus Alpers;Alveoläre Proteinose;Ammoniak abnormal;Ammoniak erhöht;Fruchthöhleninfektion;Amygdalohippokampektomie;Amyloid-Arthropathie;Amyloidose;Amyloidose senil;Anaphylaktische Reaktion;Anaphylaktischer Schock;Anaphylaktische Transfusionsreaktion;Anaphylaktoide Reaktion;Anaphylaktoider Schock;Anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft;Angioödem;Angiopathische Neuropathie;Ankylosierende Spondylitis;Anosmie;Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv;Anti-Aktin-Antikörper positiv;Anti-Aquaporin-4-Antikörper positiv;Anti-Basalganglien-Antikörper positiv;Anti-zyklisches citrulliniertes Peptid-Antikörper positiv;Anti-Epithel-Antikörper positiv;Anti-Erythrozyten-Antikörper positiv;Anti-Exosomen-Komplex-Antikörper positiv;Anti-GAD-Antikörper negativ;Anti-GAD-Antikörper positiv;Anti-Gangliosid-Antikörper positiv;Antigliadin-Antikörper positiv;Anti-Glycyl-tRNA-Synthetase-Antikörper positiv;Anti-HLA-Antikörper-Test positiv;Anti-IA2-Antikörper positiv;Anti-Insulin-Antikörper erhöht;Anti-Insulin-Antikörper positiv;Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper erhöht;Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper positiv;Anti-Interferon-Antikörper negativ;Anti-Interferon-Antikörper positiv;Anti-Inselzellen-Antikörper positiv;Antimitochondrien-Antikörper positiv;Anti-Muskel-spezifische Kinase-Antikörper positiv;Anti-Myelin-assoziierte Glykoprotein-Antikörper positiv;Anti-Myelin-assoziierte Glykoprotein-assoziierte Polyneuropathie;Antimyokard-Antikörper positiv;Antineuronale Antikörper positiv;Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper erhöht; Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper positiv; Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper positiv; Vaskulitis; Anti-NMDA-Antikörper positiv; Antinukleäre Antikörper erhöht; Antinukleäre Antikörper positiv;Antiphospholipid-Antikörper positiv;Antiphospholipid-Syndrom;Anti-Plättchen-Antikörper positiv;Anti-Prothrombin-Antikörper positiv;Antiribosomal-P-Antikörper positiv;Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper positiv;Anti-Saccharomyces-Cerevisiae-Antikörper-Test positiv;Anti-Spermien-Antikörper positiv;Anti-SRP-Antikörper positiv;Antisynthetase-Syndrom;Anti-Schilddrüsen-Antikörper positiv;Anti-Transglutaminase-Antikörper erhöht;Anti-VGCC-Antikörper positiv;Anti-VGKC-Antikörper positiv;Anti-Vimentin-Antikörper positiv;Antivirale Prophylaxe;Antivirale Behandlung;Anti-Zink-Transporter 8-Antikörper positiv;Aortenembolie;Aortenthrombose;Aortitis;Aplasie reine Erythrozyten;Aplastische Anämie;Thrombose der Applikationsstelle;Vaskulitis an der

VERTRAULICH

Seite 1

FDA-CBER-2021-5683-0000083

090177e196ea1800geprüft\geprüft am: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Applikationsstelle;Arrhythmie;Arterieller Bypass-Verschluss;Arterielle Bypass-Thrombose;Arterielle Thrombose;Arteriovenöse Fistel-Thrombose;Arteriovenöse Transplantat-Stenose;Arteriovenöse Transplantat-Thrombose;Arteritis;Arteriitis

koronar; Arthralgie; Arthritis; enteropathische Arthritis; Aszites; aseptische Sinus-cavernosus-
 Thrombose; Aspartat-Aminotransferase abnormal; Aspartat-Aminotransferase
 erhöht; Aspartat-Glutamat-Transporter-Mangel; AST/Thrombozyten-Verhältnis
 erhöht; AST/ALT-Verhältnis abnormal; Asthma; Asymptomatisches COVID-
 19; Ataxie; Atheroembolie; Atonische Anfälle; Vorhofthrombose; Atrophische
 Thyreoiditis; Atypische benigne partielle Epilepsie; Atypische
 Lungenentzündung; Aura; Autoantikörper positiv; Autoimmunanämie; Autoimmun-aplastische
 Anämie; Autoimmun-Arthritis; Autoimmun-Blasenbildung; Autoimmun-
 Cholangitis; Autoimmun-Kolitis; Autoimmun-demyelinisierende Erkrankung; Autoimmun-
 Dermatitis; Autoimmunerkrankung; Autoimmunenzephalopathie; Autoimmunendokrinopathie;
 Autoimmunenteropathie; Autoimmunaugenkrankheit; Autoimmunhämolytische
 Anämie; Autoimmunheparin-induzierte
 Thrombozytopenie; Autoimmunhepatitis; Autoimmunhyperlipidämie; Autoimmun-
 Hypothyreose; Autoimmun-Innenohrerkrankung; Autoimmun-
 Lungenerkrankung; Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom; Autoimmun-
 Myokarditis; Autoimmun-Myositis; Autoimmun-Nephritis; Autoimmun-
 Neuropathie; Autoimmun-Neutropenie; Autoimmun-Pankreatitis; Autoimmun-
 Panzytopenie; Autoimmun-Perikarditis; Autoimmun-Retinopathie; Autoimmun-
 Schilddrüsenstörung; Autoimmun-Thyreoiditis; Autoimmun-Uveitis; Autoinflammation mit
 infantiler Enterokolitis; Autoinflammatorische Erkrankung; Automatismus epileptisch; Störung
 des autonomen Nervensystems; Autonomer Anfall; Axiale
 Spondyloarthritis; Axillarvenenthrombose; Axonale und demyelinisierende
 Polyneuropathie; Axonale Neuropathie; Bacterascites; Baltische myoklonische
 Epilepsie; Bandsensibilität; Morbus Basedow; Thrombose der Arteria
 Basilaris; Basophilopenie; B-Zell-Aplasie; Behcet-Syndrom; gutartige ethnische
 Neutropenie; gutartige familiäre neonatale Krämpfe; gutartiger familiärer Pemphigus; gutartige
 rolandische Epilepsie; Beta-2-Glykoprotein-Antikörper positiv; Bickerstaff-
 Enzephalitis; Gallenausstoß abnormal; Gallenausstoß vermindert; Biliäre Aszites; Bilirubin
 konjugiert abnormal; Bilirubin konjugiert erhöht; Bilirubin im Urin vorhanden; Leberbiopsie
 abnormal; Biotinidase-Mangel; Birdshot-Chorioretinopathie; Alkalische Phosphatase im Blut
 abnormal; Alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut abnormal; Bilirubin im
 Blut erhöht; Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht; Cholinesterase im Blut
 abnormal; Cholinesterase im Blut erniedrigt; Blutdruck erniedrigt; Blutdruck diastolisch
 erniedrigt; Blutdruck systolisch erniedrigt; Blue-Toe-Syndrom; Brachiocephale
 Venenthrombose; Hirnstammembolie; Hirnstamm-Thrombose; Bromsulphthalein-Test
 abnormal; Bronchialödem; Bronchitis; Bronchitis mycoplasmal; Bronchitis
 viral; Bronchopulmonale Aspergillose allergisch; Bronchospasmus; Budd-Chiari-
 Syndrom; Bulbärlähmung; Schmetterlingsausschlag; C1q-
 Nephropathie; Kaiserschnitt; Kalziumembolie; Kapillaritis; Caplan-
 Syndrom; Herzamyloidose; Herzstillstand; Herzversagen; Akutes
 Herzversagen; Herzsarkoidose; Ventrikuläre Thrombose; Kardiogener Schock; Cardiolipin-
 Antikörper positiv; Herz-Lungen-Versagen; Herz-Lungen-Stillstand; Herz-Lungen-
 Notstand; Herz-Kreislauf-Insuffizienz; Karotis-Arterien-Embolus; Karotis-Arterien-
 Thrombose; Kataplexie; Thrombose an der Katheterstelle; Vaskulitis an der
 Katheterstelle; Schwellkörperthrombose; CDKL5-Mangelerkrankung; CEC-
 Syndrom; Zementembolie; Lupus des Zentralnervensystems; Vaskulitis des
 Zentralnervensystems; Kleinhirnarterienthrombose; Kleinhirnembolie; zerebrale
 Amyloidangiopathie; zerebrale Arteriitis; Zerebrale Arterienembolie; Zerebrale

VERTRAULICH

Seite 2

FDA-CBER-2021-5683-0000084

Arterienthrombose;Zerebrale Gasembolie;Zerebrale Mikroembolie;Zerebraler septischer Infarkt;Zerebrale Thrombose;Zerebrale venöse Sinusthrombose;Zerebrale venöse Thrombose;Zerebrospinale Thrombose

Tamponade;Zerebrovaskulärer Unfall;Veränderung des Anfallsbildes;Brustbeschwerden;Child-Pugh-Turcotte-Score abnormal;Child-Pugh-Turcotte-Score erhöht;Chillblains;Ersticken;Erstickungsgefühl;Cholangitis sklerosierend;Chronische autoimmune Glomerulonephritis;Chronischer kutaner Lupus erythematodes;Chronisches Müdigkeitssyndrom;Chronische Gastritis;Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie;Chronische lymphozytäre Entzündung mit perivaskulärem pontinem Enhancement, das auf Steroide anspricht;Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis;Chronische respiratorische Insuffizienz;Chronische spontane Urtikaria;Kreislaufkollaps;Zirkumorale Ödeme;Zirkumorale Schwellungen;Klinisch isoliertes Syndrom;Klonische Konvulsion;Zöliakie;Cogan-Syndrom;Kälteagglutinine positiv;Hämolytische Anämie vom Kältetyp;Colitis;Colitis erosiv;Colitis herpes;Colitis mikroskopisch;Colitis ulcerativa;Kollagenstörung;Kollagen-Gefäßerkrankung;Komplementfaktor abnormal;Komplementfaktor C1 erniedrigt;Komplementfaktor C2 erniedrigt;Komplementfaktor C3 erniedrigt;Komplementfaktor C4 erniedrigt;Komplementfaktor erniedrigt;Computertomogramm Leber abnormal;Konzentrische Sklerose;Kongenitale Anomalie;Kongenitales bilaterales Perisylvian-Syndrom;Kongenitales Herpes-simplex-Syndrom;Kongenitales myasthenisches Syndrom;Kongenitale Varizellen-Infektion;Kongestive Hepatopathie;Konvulsion im Kindesalter;Konvulsionen lokal;Konvulsionsschwelle gesenkt;Coombs-positive hämolytische Anämie;Koronararterienkrankung;Koronararterienembolie;Koronararterienthrombose;Koronare Bypass-Thrombose;Coronavirus-Infektion;Coronavirus-Test;Coronavirus-Test negativ;Coronavirus-Test positiv;Corpus Callosotomie;Husten;Hustenvariante Asthma;COVID-19;COVID-19-Immunsisierung;COVID-19-Pneumonie;COVID-19-Prophylaxe;COVID-19-Behandlung;Hirnnervenstörung;Hirnnervenlähmungen mehrfach;Hirnnervenlähmung;CREST-Syndrom;Morbus Crohn;Kryofibrinogenämie;Kryoglobulinämie;Oligoklonale Bande im Liquor vorhanden;CSWS-Syndrom;Kutane Amyloidose;Kutaner Lupus erythematodes;Kutane Sarkoidose;Kutane Vaskulitis;Zyanose;Zyklische Neutropenie;Zystitis interstitiell;Zytokinfreisetzungssyndrom;Zytokinsturm;De novo Purinsynthese-Inhibitoren assoziiertes akutes Entzündungssyndrom;Tod bei Neugeborenen;Tiefe Venenthrombose;Tiefe Venenthrombose postoperativ;Mangel an Gallensekretion;Deja vu;Demyelinisierende Polyneuropathie;Demyelinisierung;Dermatitis;Dermatitis bullous;Dermatitis herpetiformis;Dermatomyositis;Geräteembolisation;Gerätebedingte Thrombose;Diabetes mellitus;Diabetische Ketoazidose;Diabetische Mastopathie;Dialyse-Amyloidose;Dialysemembranreaktion;Diastolische Hypotonie;Diffuse Vaskulitis;Digitale Lochnarbe;Disseminierte intravaskuläre Gerinnung;Disseminierte intravaskuläre Gerinnung bei Neugeborenen;Disseminierter neonataler Herpes simplex;Disseminierte Varizellen;Disseminierte Varizella-Zoster-Virusinfektion;Disseminierte Varizella-Zoster-Virusinfektion;DNA-Antikörper positiv;Doppelrindensyndrom;Doppelstrang-DNA-Antikörper positiv;Traumzustand;Dressler-Syndrom;Drop-Attacken;Drogenentzugskonvulsionen;Dyspnoe;Frühkindliche epileptische Enzephalopathie mit Burst-Suppression;Eklampsie;Eczema herpeticum;Embolia cutis medicamentosa;Embolischer Kleinhirnfarkt;Embolischer Hirnfarkt;Embolische Lungenentzündung;Embolischer Schlaganfall;Embolie;Embolie arteriell;Embolie venös;Enzephalitis;Enzephalitis allergisch;Enzephalitis autoimmun;Enzephalitis Stammhirn;Enzephalitis hämorrhagisch;Enzephalitis periaxialis diffusa;Enzephalitis nach Immunsisierung;Enzephalomyelitis;Enzephalopathie;Endokrine Störung;Endokrine

VERTRAULICH

Seite 3

FDA-CBER-2021-5683-0000085

Fasciitis;Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis;Eosinophile Ösophagitis;Epidermolysis;Epilepsie;Epilepsiechirurgie;Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen;Epileptische Aura;Epileptische Psychose;Erythema;Erythema induratum;Erythema multiforme;Erythema nodosum;Evans-Syndrom;Exanthema subitum;Expanded disability status scale score decreased;Expanded disability status scale score increased;Exposition gegenüber übertragbarer Krankheit;Exposition gegenüber SARS-CoV-2;Augenödem;Augenjucken;Augenschwellung;Augenlidödem;Gesichtsödem;Gesichtslähmung;Gesichtslähmung;Faciobrachialer dystonischer Anfall;Fettembolie;Fieberkrämpfe;Fieberhaftes infektiöses Epilepsiesyndrom;Fieberhafte Neutropenie;Felty-Syndrom;Femoralarterienembolie;Fibrilläre Glomerulonephritis;Fibromyalgie;Flushing;Schaum vor dem Mund;Fokale kortikale Resektion;Fokale dyskognitive Anfälle;Fetales Distress-Syndrom;Fetale Plazentathrombose;Foetor hepaticus;Fremdkörperembolie;Frontallappenepilepsie;Fulminanter Diabetes mellitus Typ 1;Galaktose-Eliminationskapazitätstest abnormal;Galaktose-Eliminationskapazitätstest vermindert;Gamma-Glutamyltransferase abnormal;Gamma-Glutamyltransferase erhöht;Gastritis herpes;Gastrointestinale Amyloidose;Gelastischer Anfall;Generalisierter nicht-motorischer Anfall;Generalisierter tonisch-klonischer Anfall;Genitaler Herpes;Genitaler Herpes simplex;Genitaler Herpes zoster;Riesenzellerarteriitis;Glomerulonephritis;Glomerulonephritis membranoproliferativ;Glomerulonephritis membranös;Glomerulonephritis rasch progressiv;Glossopharyngeale Nervenlähmung;Glukosetransporter Typ 1 Mangelsyndrom;Glutamatdehydrogenase erhöht;Glycocholsäure erhöht;GM2-Gangliosidose;Goodpasture-Syndrom;Transplantatthrombose;Granulozytopenie;Granulozytopenie neonatal;Granulomatose mit Polyangiitis;Granulomatöse Dermatitis;Heterotopie der grauen Substanz;Guanase erhöht;Guillain-Barre-Syndrom;Hämolytische Anämie;Hämophagozytische Lymphohistiozytose;Hämorrhagie;Hämorrhagische Aszites;Hämorrhagische Erkrankung;Hämorrhagische Pneumonie;Hämorrhagisches Varzellensyndrom;Hämorrhagische Vaskulitis;Hantavirus-Lungenentzündung;Hashimoto-Enzephalopathie;Hashitoxikose;Hämimegalencephalie;Henoch-Schonlein-Purpura;Henoch-Schonlein-Purpura-Nephritis;Hepaplastin abnormal;Hepaplastin vermindert;Heparin-induzierte Thrombozytopenie;Hepatische Amyloidose;Hepatische Arterienembolie;Hepatischer Arterienfluss verringert;Hepatische Arterienthrombose;Hepatisches Enzym abnormal;Hepatisches Enzym verringert;Hepatisches Enzym erhöht;Hepatischer Fibrosemarker abnormal;Hepatischer Fibrosemarker erhöht;Hepatische Funktion abnormal;Hepatischer Hydrothorax;Hepatische Hypertrophie;Hepatische Hypoperfusion;Hepatische lymphozytäre Infiltration;Hepatische Masse;Hepatische Schmerzen;Hepatische Sequestrierung;Hepatischer Gefäßwiderstand erhöht;Hepatische Gefäßthrombose;Hepatische Venenembolie;Hepatische Venenthrombose;Hepatischer venöser Druckgradient abnormal;Hepatischer venöser Druckgradient erhöht;Hepatitis;Hepatobiliärer Scan abnormal;Hepatomegalie;Hepatosplenomegalie;Hereditäres Angioödem mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel;Herpes dermatitis;Herpes gestationis;Herpes oesophagitis;Herpes ophthalmic;Herpes pharyngitis;Herpes sepsis;Herpes simplex;Herpes simplex cervicitis;Herpes simplex colitis;Herpes simplex encephalitis;Herpes simplex Gastritis;Herpes simplex Hepatitis;Herpes simplex Meningitis;Herpes simplex

VERTRAULICH

Seite 4

FDA-CBER-2021-5683-0000086

090177e196ea1800geprüft\geprüft am: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Meningoenzephalitis;Herpes simplex Meningomyelitis;Herpes simplex nekrotisierende Retinopathie;Herpes simplex Ösophagitis;Herpes simplex Otitis externa;Herpes simplex Pharyngitis;Herpes simplex Pneumonie;Herpes simplex Reaktivierung;Herpes simplex Sepsis;Herpes simplex Virämie;Herpes simplex Viruskonjunktivitis neonatal;Herpes simplex viszeral;Herpes Virus

Infektion;Herpes zoster;Herpes zoster kutan disseminiert;Herpes zoster Infektion neurologisch;Herpes zoster Meningitis;Herpes zoster Meningoenzephalitis;Herpes zoster Meningomyelitis;Herpes zoster Meningoradikulitis;Herpes zoster nekrotisierende Retinopathie;Herpes zoster oticus;Herpes zoster pharyngitis;Herpes zoster Reaktivierung;Herpetische Radikulopathie;Histon Antikörper positiv;Hoigne-Syndrom;Humane Herpesvirus 6 Enzephalitis;Humane Herpesvirus 6 Infektion;Humane Herpesvirus 6 Infektion
 Reaktivierung;Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 7;Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 8;Hyperammonämie;Hyperbilirubinämie;Hypercholia;Hypergammaglobulinämie benigne monoklonale;Hyperglykämischer
 Anfall;Hypersensitivität;Hypersensitivitätsvaskulitis;Hyperthyreose;Hypertransaminämie;Hyperventilation;Hypoalbuminaemie;Hypokalzämischer
 Anfall;Hypogammaglobulinaemie;Hypoglossuslähmung;Hypoglossusparese;Hypoglykämischer Anfall;Hyponatriämischer Anfall;Hypotonie;Hypotonische Krise;Hypothenar-Hammer-Syndrom;Hypothyreose;Hypoxie;Idiopathische CD4-Lymphozytopenie;Idiopathische generalisierte Epilepsie;Idiopathische interstitielle Pneumonie;Idiopathische Neutropenie;Idiopathische Lungenfibrose;IgA-Nephropathie;IgM-Nephropathie;Lähmung des dritten Nervs;Lähmung des dritten Nervs;Embolie der Arteria iliaca;Immunthrombozytopenie;Immunvermittelte unerwünschte Reaktion;Immunvermittelte Cholangitis;immunvermittelte Cholestase;immunvermittelte Zytopenie;immunvermittelte Enzephalitis;immunvermittelte Enzephalopathie;immunvermittelte Endokrinopathie;immunvermittelte Enterokolitis;immunvermittelte Gastritis;immunvermittelte Lebererkrankung;immunvermittelte Hepatitis;immunvermittelte Hyperthyreose;immunvermittelte Hypothyreose;immunvermittelte Myokarditis;immunvermittelte Myositis;immunvermittelte Nephritis;immunvermittelte Neuropathie;immunvermittelte Pankreatitis;immunvermittelte Pneumonitis;immunvermittelte Nierenerkrankung;immunvermittelte Thyreoiditis;immunvermittelte Uveitis;Immunglobulin G4-verwandte Krankheit;Immunglobuline abnormal;Thrombose an der Implantationsstelle;Einschlusskörper-Myositis;Infantile genetische Agranulozytose;Infantile Spasmen;Infizierte Vaskulitis;Infektiöse Thrombose;Entzündung;Entzündliche Darmerkrankung;Thrombose an der Infusionsstelle;Vaskulitis an der Infusionsstelle;Thrombose an der Injektionsstelle;Urtikaria an der Injektionsstelle;Vaskulitis an der Injektionsstelle;Thrombose an der Instillationsstelle;Insulin-Autoimmunsyndrom;Interstitielle granulomatöse Dermatitis;Interstitielle Lungenerkrankung;Intrakardiale Masse;Intrakardialer Thrombus;Erhöhter intrakranieller Druck;Intraperikardiale Thrombose;Intrinsic-Faktor-Antikörper abnormal;Intrinsic-Faktor-Antikörper positiv;IPEX-Syndrom;Unregelmäßige Atmung;IRVAN-Syndrom;IV. Nervenlähmung;IV. Nervenparese;JC-Polyomavirus-Test positiv;JC-Virus-Liquortest positiv;Jeavons-Syndrom;Jugularvenen-Embolie;Jugularvenenthrombose;Juvenile idiopathische Arthritis;Juvenile myoklonische Epilepsie;Juvenile Polymyositis;Juvenile Psoriasis-Arthritis;Juvenile Spondyloarthritis;Kaposi-Sarkom-entzündliches Zytokin-Syndrom;Kawasaki-Krankheit;Kayser-Fleischer-Ring;Keratoderma blenorrhagica;Ketoseanfälliger Diabetes mellitus;Kounis-Syndrom;Lafora-myoklonische Epilepsie;Lambl-Auswüchse;Larynx-Dyspnoe;Larynx-Ödem;Laryngeale rheumatoide Arthritis;Laryngospasmus;Laryngotracheales Ödem;Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen;LE-Zellen vorhanden;Lemierre-Syndrom;Lennox-Gastaut-Syndrom;Leucin-Amino-peptidase

erhöht;Leukoenzephalomyelitis;Leukoenzephalopathie;Leukopenie;Leukopenie bei
Neugeborenen;Lewis-Sumner-Syndrom;Lhermitte-Zeichen;Lichen planopilaris;Lichen
planus;Lichen sclerosus;Limbische Enzephalitis;Lineare IgA-
Krankheit;Lippenödem;Lippenschwellung;Leberfunktionstest abnormal;Leberfunktionstest
vermindert;Leberfunktionstest
erhöht;Leberverhärtung;Leberverletzung;Lebereisenkonzentration
abnormal;Lebereisenkonzentration

erhöht;Lebertrübung;Leber tastbar;Lebersarkoidose;Leberscan abnormal;Leberempfindlichkeit;Baby mit niedrigem Geburtsgewicht;Herpesinfektion der unteren Atemwege;Infektion der unteren Atemwege;Infektion der unteren Atemwege viral;Lungenabszess;Lupoide Leberzirrhose;Lupuszystitis;Lupusenzephalitis;Lupusendokarditis;Lupusenteritis;Lupushepatitis;Lupusmyokarditis;Lupusmyositis;Lupusnephritis;Lupuspankreatitis;Lupuspleuritis;Lupuspneumonitis;Lupus-Vaskulitis;Lupus-ähnliches Syndrom;Lymphozytäre Hypophysitis;Lymphozytopenie bei Neugeborenen;Lymphopenie;MAGIC-Syndrom;Magnetresonanztomographie Leber abnormal;Magnetresonanztomographie Protonendichte-Fettfraktion-Messung;Mahler-Zeichen;Problem bei der Herstellung von Laboranalysen;Problem bei der Herstellung von Materialien;Problem bei der Herstellung von Produktion;Marburg-Variante der Multiplen Sklerose;Marchiafava-Bignami-Krankheit;Marine-Lenhart-Syndrom;Mastozytäre Enterokolitis;Mütterliche Exposition während der Schwangerschaft;Thrombose an der Stelle des Medizinprodukts;Vaskulitis an der Stelle des Medizinprodukts;MELAS-Syndrom;Meningitis;Meningitis aseptisch;Meningitis herpes;Meningoencephalitis herpes simplex neonatal;Meningoencephalitis herpetic;Meningomyelitis herpes;MERS-CoV-Test;MERS-CoV-Test negativ;MERS-CoV-Test positiv;Mesangioproliferative Glomerulonephritis;Mesenterialarterienembolie;Mesenterialarterienthrombose;Mesenterialvenenthrombose;Metapneumovirus-Infektion;Metastasierender kutaner Morbus Crohn;Metastasierende Lungenembolie;Mikroangiopathie;Mikroembolie;Mikroskopische Polyangiitis;Middle East respiratory syndrome;Migräne-getriggter Anfall;Miliäre Lungenentzündung;Miller-Fisher-Syndrom;Mitochondriale Aspartat-Aminotransferase erhöht;Gemischte Bindegewebserkrankung;Modell für Endstadium der Lebererkrankung Score abnormal;Modell für Endstadium der Lebererkrankung Score erhöht;Molares Verhältnis der gesamten verzweigtkettigen Aminosäure zu Tyrosin;Molybdän-Cofaktor-Mangel;Monozytopenie;Mononeuritis;Mononeuropathie multiplex;Morphaea;Morvan-Syndrom;Mundschwellung;Moyamoya-Krankheit;Multifokale motorische Neuropathie;Syndrom der multiplen Organdysfunktion;Multiple Sklerose;Multiple-Sklerose-Schub;Multiple Sklerose Rückfallprophylaxe;Multiple subpiale Transsektion;Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern;Muskuläre Sarkoidose;Myasthenia gravis;Myasthenia gravis Krise;Myasthenia gravis neonatal;Myasthenisches Syndrom;Myelitis;Myelitis transversale;Myokardinfarkt;Myokarditis;Myokarditis nach Infektion;Myoklonische Epilepsie;Myoklonische Epilepsie und rote Fasern;Myokymie;Myositis;Narkolepsie;Herpes nasalis;Nasale Obstruktion;Nekrotisierende herpetische Retinopathie;Neonataler Morbus Crohn;Neonataler epileptischer Anfall;Neonataler Lupus erythematosus;Neonataler mukokutaner Herpes simplex;Neonatale Lungenentzündung;Neonataler Anfall;Nephritis;Nephrogene systemische Fibrose;Neuralgische Amyotrophie;Neuritis;Neuritis kranial;Neuromyelitis optica pseudo relapse;Neuromyelitis optica spectrum disorder;Neuromyotonie;Neuronale Neuropathie;Periphere Neuropathie;Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa Syndrom;Neuropsychiatrischer Lupus;Neurosarkoidose;Neutropenie;Neutropenie neonatal;Neutropenische Kolitis;Neutropenische Infektion;Neutropenische Sepsis;Nodulärer Ausschlag;Noduläre Vaskulitis;Nichtinfektiöse Myelitis;Nichtinfektiöse Enzephalitis;Nichtinfektiöse Enzephalomyelitis;Nicht-infektiöse Oophoritis;Geburtshilfliche Lungenembolie;Berufliche Exposition gegenüber übertragbaren Krankheiten;Berufliche Exposition gegenüber SARS-CoV-2;Okuläre Hyperämie;Okuläre Myasthenie;Okuläres Pemphigoid;Okuläre

VERTRAULICH

Seite 6

FDA-CBER-2021-5683-0000088

090177e196ea1800geprüft\geprüft am: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Sarkoidose; Okuläre Vaskulitis; Okulofaziale Lähmung; Ödem; Ödemblase; Ödem aufgrund einer Lebererkrankung; Ödem im Mund; Ösophagusachalasie; Augenarterienthrombose; Augenerpes simplex; Augenerpes zoster; Augenvenenthrombose; Optikusneuritis; Optikus

Neuropathie;Optische Perineuritis;Oraler Herpes;Oraler Lichen planus;Oropharyngeales Ödem;Oropharyngealer Spasmus;Oropharyngeale Schwellung;Osmotisches Demyelinisierungssyndrom;Ovarialvenenthrombose;Overlap-Syndrom;Pädiatrische autoimmune neuropsychiatrische Störungen in Verbindung mit Streptokokkeninfektion;Paget-Schroetter-Syndrom;Palindromischer Rheumatismus;Palisadische neutrophile granulomatöse Dermatitis;Palmoplantar-Keratodermie;Palpable Purpura;Pankreatitis;Pantenzephalitis;Papillophlebitis;Parakanzeröse Pneumonie;Paradoxe Embolie;Parainfluenzae virale Laryngotracheobronchitis;Paraneoplastische Dermatomyositis;Paraneoplastischer Pemphigus;Paraneoplastische Thrombose;Parese Hirnnerv;Parietalzellen-Antikörper positiv;Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie;Partielle Anfälle;Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisierung;Patientenisolierung;Beckenvenenthrombose;Pemphigoid;Pemphigus;Penisvenenthrombose;Perikarditis;Perikarditis lupus;Perihepatische Beschwerden;Periorbitales Ödem;Periorbitale Schwellung;Periphere Arterienthrombose;Periphere Embolie;Periphere Ischämie;Periphere Venenthrombose;Periportales Ödem;Peritonealflüssigkeitseiweiß abnormal;Peritonealflüssigkeitseiweiß verringert;Peritonealflüssigkeitseiweiß erhöht;Peritonitis lupus;Perniziöse Anämie;Petit mal Epilepsie;Pharynxödem;Pharynxschwellung;Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta;Placenta praevia;Pleuroparenchymale Fibroelastose;Pneumobilia;Pneumonie;Pneumonie adenoviral;Pneumonie cytomegaloviral;Pneumonie herpesviral;Pneumonie influenzal;Pneumonie masern;Pneumonie mykoplasmal;Pneumonie nekrotisierend;Pneumonie parainfluenzae viral;Pneumonia respiratory syncytial viral;Pneumonia viral;POEMS-Syndrom;Polyarteritis nodosa;Polyarthritis;Polychondritis;Polyglandulares Autoimmun-Syndrom Typ I;Polyglandulares Autoimmun-Syndrom Typ II;Polyglandulares Autoimmun-Syndrom Typ III;Polyglanduläre Erkrankung;Polymikrogyrie;Polymyalgia rheumatica;Polymyositis;Polyneuropathie;Polyneuropathie idiopathisch progressiv;Pfortaderpyämie;Pfortaderembolie;Pfortaderfluss verringert;Pfortaderdruck erhöht;Pfortaderthrombose;Portosplenomesenteriale Venenthrombose;Postprozedurale Hypotonie;Postprozedurale Pneumonie;Postprozedurale Lungenembolie;Postschlaganfall-Epilepsie;Postschlaganfall-Anfall;Postthrombotische Retinopathie;Postthrombotisches Syndrom;Postvirales Müdigkeitssyndrom;Postiktale Kopfschmerzen;Postiktale Lähmung;Postiktale Psychose;Postiktaler Zustand;Postoperative Atemnot;Postoperatives Atemversagen;Postoperative Thrombose;Postpartale Thrombose;Postpartale Venenthrombose;Postperikardiotomie-Syndrom;Posttraumatische Epilepsie;Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom;Vorhirnarterienthrombose;Präeklampsie;Präiktaler Zustand;Vorzeitige Wehen;Vorzeitige Menopause;Primäre Amyloidose;Primäre biliäre Cholangitis;Primäre progressive Multiple Sklerose;Verfahrensschock;Proktitis herpes;Proktitis ulcerosa;Produktverfügbarkeitsproblem;Produktvertriebsproblem;Produktversorgungsproblem;Progressive faziale Hemiatrophie;Progressive multifokale Leukoenzephalopathie;Progressive Multiple Sklerose;Progressive rezidivierende Multiple Sklerose;Prothesen-Herzklappen-Thrombose;Pruritus;Pruritus allergisch;Pseudovaskulitis;Psoriasis;Psoriatische Arthropathie;Lungenamyloidose;Lungenarterienthrombose;Lungenembolie;Lungenfibrose;Lungenblutung;Lungenmikroembolie;Lungenölmikroembolie;Pulmonales Nierensyndrom;Pulmonale Sarkoidose;Pulmonale Sepsis;Lungenthrombose;Lungentumor

VERTRAULICH

Seite 7

FDA-CBER-2021-5683-0000089

090177e196ea1800geprüft\geprüft am: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

thrombotische

Mikroangiopathie;Lungenvaskulitis;Lungenvenenokklusionskrankheit;Lungenvenenthrombose;Pyoderma gangrenosum;Pyostomatitis
vegetans;Pyrexie;Quarantäne;Strahlenleukopenie;Radikulitis

brachial;Radiologisch isoliertes Syndrom;Hautausschlag;Hautausschlag erythematös;Hautausschlag juckend;Rasmussen-Enzephalitis;Raynaud-Phänomen;Reaktive kapillare Endothelproliferation;Rezidivierende Multiple Sklerose;Rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose;Nierenamyloidose;Nierenarteriitis;Nierenarterienthrombose;Nierenembolie;Nierenversagen;Nierengefäßthrombose;Nierenvaskulitis;Nierenvenenembolie;Nierenvenenthrombose;Atemstillstand;Atemstörung;Atemnot;Atemversagen;Atemlähmung;Respiratorische Synzytialvirus-Bronchiolitis;Respiratorische Synzytialvirus-Bronchitis;Embolie der Netzhautarterie;Verschluss der Netzhautarterie;Thrombose der Netzhautarterie;Retinale Gefäßthrombose;Retinale Vaskulitis;Retinaler Venenverschluss;Retinale Venenthrombose;Retinolbindungsprotein vermindert;Retinopathie;Retrograder Pfortaderfluss;Retroperitoneale Fibrose;Reversible Atemwegsobstruktion;Reynold-Syndrom;Rheumatische Hirnerkrankung;Rheumatische Erkrankung;Rheumatoide Arthritis;Rheumafaktor erhöht;Rheumafaktor positiv;Rheumafaktor quantitativ erhöht;Rheumatoide Lunge;Rheumatoide neutrophile Dermatose;Rheumaknoten;Rheumaknotenentfernung;Rheumatoide Skleritis;Rheumatische Vaskulitis;Sakkadische Augenbewegung;SAPHO-Syndrom;Sarkoidose;SARS-CoV-1-Test;SARS-CoV-1-Test negativ;SARS-CoV-1-Test positiv;SARS-CoV-2-Antikörpertest;SARS-CoV-2-Antikörper-Test negativ;SARS-CoV-2-Antikörper-Test positiv;SARS-CoV-2-Träger;SARS-CoV-2-Sepsis;SARS-CoV-2-Test;SARS-CoV-2-Test falsch negativ;SARS-CoV-2-Test falsch positiv;SARS-CoV-2-Test negativ;SARS-CoV-2-Test positiv;SARS-CoV-2-Virämie;Satoyoshi-Syndrom;Schizencephalie;Skleritis;Sklerodaktylie;Sklerodermie;Sklerodermie-assoziiertes digitales Geschwür;Sklerodermie-Nierenkrise;Sklerodermie-ähnliche Reaktion;Sekundäre Amyloidose;Sekundäre Kleinhirndegeneration;Sekundäre progressive multiple Sklerose;Segmentierte hyalinisierende Vaskulitis;Krampfanfall;Anoxischer Krampfanfall;Krampfanfall-Cluster;Krampfanfall-ähnliche Phänomene;Krampfanfall-Prophylaxe;Fremdkörpergefühl;Septischer Embolus;Septische Lungenembolie;Schweres akutes respiratorisches Syndrom;Schwere myoklonische Epilepsie im Kindesalter;Schock;Schocksymptom;Schrumpfendes Lungensyndrom;Shuntthrombose;Stille Thyreoiditis;Einfache partielle Anfälle;Sjögren-Syndrom;Hautschwellung;SLE-Arthritis;Antikörper gegen glatte Muskeln positiv;Niesen;Spinalarterienembolie;Spinalarterienthrombose;Milzarterienthrombose;Milzembolie;Milzthrombose;Milzvenenthrombose;Spondylitis;Spondyloarthropathie;Spontanes Heparin-induziertes Thrombozytopenie-Syndrom;Status epilepticus;Stevens-Johnson-Syndrom;Syndrom des steifen Beins;Syndrom der steifen Person;Stillgeburt;Still-Krankheit;Thrombose an der Stomastelle;Vaskulitis an der Stomastelle;Stresskardiomyopathie;Stridor;Subakuter kutaner Lupus erythematodes;Subakute Endokarditis;Subakute entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie;Embolie der Arteria subclavia;Thrombose der Arteria subclavia;Thrombose der Vena subclavia;Plötzlicher ungeklärter Tod bei Epilepsie;Thrombose des Sinus sagittalis superior;Susac-Syndrom;Verdacht auf COVID-19;Schwellung;Gesichtsschwellung;Lidschwellung;Geschwollene Zunge;Sympathische Ophthalmie;Systemischer Lupus erythematodes;Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitätsindex abnormal;Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitätsindex vermindert;Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitätsindex erhöht;Systemischer Lupus erythematodes Ausschlag;Systemische Sklerodermie;Systemische Sklerose pulmonal;Tachykardie;Tachypnoe;Takayasu-

VERTRAULICH

Seite 8

FDA-CBER-2021-5683-0000090

Arteriitis; Temporallappenepilepsie; terminale Ileitis; Autoimmunität der Hoden; Engegefühl im Hals; Thromboangiitis obliterans; Thrombozytopenie; Thrombozytopenische Purpura; Thrombophlebitis; Thrombophlebitis migrans; Thrombophlebitis

Neugeborenes;Thrombophlebitis septisch;Thrombophlebitis oberflächlich;Thromboplastin-Antikörper positiv;Thrombose;Thrombosis corpora cavernosa;Thrombose im Gerät;Thrombosis mesenteric vessel;Thrombotischer Hirninfarkt;Thrombotische Mikroangiopathie;Thrombotischer Schlaganfall;Thrombotische thrombozytopenische Purpura;Schilddrüsenerkrankung;Thyreoidea-stimulierendes Immunglobulin erhöht;Thyreoiditis;Zungenamyloidose;Zungenbeißen;Zungenödem;Tonisch-klonische Bewegungen;Tonische Konvulsion;Tonische Körperhaltung;Topektomie;Gesamtgallensäuren erhöht;Toxische epidermale Nekrolyse;Toxische Leukoenzephalopathie;Toxisches Öl-Syndrom;Trachealobstruktion;Trachealödem;Tracheobronchitis;Tracheobronchitis mycoplasmal;Tracheobronchitis viral;Transaminasen abnormal;Transaminasen erhöht;Transfusionsbedingte alloimmune Neutropenie;Transiente epileptische Amnesie;Transversale Sinusthrombose;Trigeminusparese;Trigeminusneuralgie;Trigeminuslähmung;Truncus coeliacus Thrombose;Tuberöse Sklerose Komplex;Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom;Tumoraktive Multiple Sklerose;Tumorembolie;Tumorthrombose;Typ-1-Diabetes mellitus;Typ-I-Überempfindlichkeit;Typ-III-Immunkomplex-vermittelte Reaktion;Uhthoff-Phänomen;Ulcerative Keratitis;Ultraschall-Leber-Anomalie;Nabelschnur-Thrombose;Uncinate fits;Undifferenzierte Bindegeweserkrankung;Obstruktion der oberen Atemwege;Bilirubin im Urin erhöht;Urobilinogen im Urin vermindert;Urobilinogen im Urin erhöht;Urtikaria;Urtikaria papulosa;Urtikarielle Vaskulitis;Uterusruptur;Uveitis;Thrombose an der Impfstelle;Vaskulitis an der Impfstelle;Vagusnervlähmung;Varizellen;Varizellen-Keratitis;Varizellen nach Impfung;Varizella-Zoster-Gastritis;Varizella-Zoster-Ösophagitis;Varizella-Zoster-Pneumonie;Varizella-Zoster-Sepsis;Varizella-Zoster-Virusinfektion;Vasa praevia;Thrombose eines Gefäßtransplantats;Pseudoaneurysma-Thrombose eines Gefäßes;Vaskuläre Purpura;Thrombose eines Gefäßstents;Vaskulitischer Ausschlag;Vaskulitisches Geschwür;Vaskulitis;Vaskulitis gastrointestinal;Vaskulitis nekrotisierend;Vena cava Embolie;Vena cava Thrombose;Venöse Intravasation;Venöse Rekanalisation;Venöse Thrombose;Venöse Thrombose in der Schwangerschaft;Venöse Thrombose in den Gliedmaßen;Venöse Thrombose im Neugeborenenalter;Thrombose der Vertebralarterie;Thrombose der Gefäßeinstichstelle;Viszerale Venenthrombose;VI. Nervenlähmung;VI. Nervenlähmung;Viteligo;Stimmbandlähmung;Stimmbandlähmung;Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit;Hämolytische Anämie vom warmen Typ;Keuchen;Weißes Brustwarzenzeichen;XI. Nervenlähmung;Röntgenbild hepatobiliär abnormal;Young-Syndrom;Zika-Virus-assoziiertes Guillain-Barre-Syndrom.