

traduction doc pfizer sur les décès pendant les essais clinique

BNT162b2

5.3.6 Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables post-autorisation

CONFIDENTIEL

Page 1

Rapport préparé par :
Worldwide Safety
Pfizer

Les informations contenues dans ce document sont exclusives et confidentielles. Toute divulgation, reproduction, reproduction, distribution ou autre diffusion de cette information en dehors de Pfizer, de ses sociétés affiliées, de ses licenciés ou des organismes de réglementation est strictement interdite. Sauf entente écrite contraire, en acceptant ou en examinant ces documents, vous convenez de

En acceptant ou en examinant ces documents, vous acceptez de garder cette information confidentielle et de ne pas la divulguer à d'autres personnes (sauf si la loi applicable l'exige). (sauf si la loi applicable l'exige), ni de les utiliser à des fins non autorisées.

090177e196ea1800\Approuvé le : 30-A
pr-2021 09:26 (GMT)
FDA-CBER-2021-5683-0000054

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES	3
ANNEXES	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
1. INTRODUCTION	5
2. MÉTHODOLOGIE	5
3. RÉSULTATS	6
3.1. Base de données sur la sécurité	6
3.1.1. Aperçu général	6
3.1.2. Résumé des problèmes de sécurité dans le plan de pharmacovigilance américain	9
3.1.3. Examen des événements indésirables d'intérêt particulier (EISP)	16
3.1.4. Erreur de médication	26
4. DISCUSSION	28
5. RÉSUMÉ ET CONCLUSION	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Aperçu général : Caractéristiques sélectionnées de tous les cas reçus pendant la période de référence.....	7
Tableau 2. Événements rapportés dans $\geq 2\%$ des cas	8
Tableau 3. Problèmes de sécurité.....	9
Tableau 4. Risque important identifié.....	10
Tableau 5. Risque potentiel important.....	11
Tableau 6. Description des informations manquantes	12
Tableau 7. Évaluation des AESI pour BNT162b2.....	16
Tableau 8. PT ME par gravité avec ou sans co-association de préjudice (jusqu'au 28 février 2021)	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Nombre total d'EI de 13vPnC par classes de systèmes d'organes et par événement Gravité	8
--	---

ANNEXES

ANNEXE 1 LISTE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES D'INTÉRÊT PARTICULIER	30
---	----

Acronyme Terme

AE	événement indésirable
AESI	événement indésirable d'intérêt particulier
BC	Brighton Collaboration
CDC	Centres de contrôle et de prévention des maladies
COVID-19	maladie à coronavirus 2019
DLP	point de verrouillage des données
EUA	autorisation d'utilisation en urgence
HLGT (MedDRA)	Terme de haut niveau de groupe
HLT (MedDRA) High	Level Term (terme de haut niveau)
MAH	titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
MedDRA	dictionnaire médical pour les activités réglementaires
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé)
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PT (MedDRA)	Terme préférentiel
PVP	plan de pharmacovigilance
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase)
RSI	information de sécurité de référence
TME	événement médical ciblé
SARS-CoV-2	syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2
SMQ	requête standardisée MedDRA
SOC	(MedDRA) Classe de système d'organes
UK	Royaume-Uni
US	États-Unis
VAED	maladie améliorée associée à un vaccin
VAERD	maladie respiratoire améliorée associée à un vaccin
VAERS	Système de notification des événements indésirables liés aux vaccins

1. INTRODUCTION

Il est fait référence à la demande de commentaires et d'avis soumise le 4 février 2021 concernant la proposition de Pfizer/BioNTech pour le paquet de données cliniques et de sécurité post-autorisation

pour la demande de licence biologique (BLA) pour notre vaccin expérimental COVID-19 (BNT162b2). (BNT162b2). Il est également fait référence à la réponse de l'Agence du 9 mars 2021 à cette demande, et plus particulièrement aux points suivants cette demande, et en particulier, la demande suivante de l'Agence.

"Les rapports mensuels de sécurité se concentrent principalement sur les événements qui se sont produits au cours de l'intervalle de reporting et comprennent des informations qui ne sont pas pertinentes pour une soumission de BLA, telles que des listes d'événements indésirables par pays.par pays. Nous sommes plus intéressés par une analyse cumulative des données de sécurité post-autorisation pour appuyer votre future soumission de BLA. Veuillez soumettre une analyse intégrée de vos données cumulatives de sécurité post-autorisation, y compris l'expérience post-autorisation aux États-Unis et à l'étranger.dans votre prochaine soumission de BLA. Veuillez inclure une analyse cumulative des

risques importants identifiés, des risques potentiels importants et des zones d'informations importantes manquantes identifiés dans votre programme de pharmacovigilance.

manquantes identifiées dans votre plan de pharmacovigilance, ainsi que les événements indésirables d'intérêt particulier et les erreurs d'administration des vaccins (qu'elles soient ou non justifiées).d'intérêt particulier et les erreurs d'administration du vaccin (qu'elles soient associées ou non à un événement indésirable).

Veuillez également inclure les données de distribution et une analyse des événements indésirables les plus courants. Sur le site

En outre, veuillez soumettre votre plan de pharmacovigilance actualisé avec votre demande de BLA".

Ce document fournit une analyse intégrée des données cumulatives de sécurité post-autorisation, y compris les données américaines et américaines.post-autorisation, y compris les rapports d'événements indésirables post-autorisation américains et étrangers reçus jusqu'au 28 février 2021.

2. MÉTHODOLOGIE

Pfizer est responsable de la gestion des données de sécurité post-autorisation pour le compte de MAH BioNTech conformément à l'accord de pharmacovigilance en vigueur. Les données de BioNTech sont incluses dans le rapport le cas échéant.

La base de données de Pfizer sur la sécurité contient les cas d'EI signalés spontanément à Pfizer, les cas signalés par les autorités sanitaires, les cas publiés dans les revues scientifiques et les rapports de pharmacovigilance.rapportés par les autorités sanitaires, des cas publiés dans la littérature médicale, des cas provenant de programmes de marketing sponsorisés par Pfizer, des cas de maladies infectieuses et des cas de maladies infectieuses.programmes de marketing parrainés par Pfizer, des études non interventionnelles et des cas d'EI graves signalés dans le cadre d'études cliniques, indépendamment du lien de causalité.graves signalés dans le cadre d'études cliniques, sans égard à l'évaluation du lien de causalité.

Les limites de la déclaration des effets indésirables des médicaments après la commercialisation doivent être prises en compte lors de l'interprétation de ces données.

l'interprétation de ces données :

- Les rapports sont soumis volontairement, et l'ampleur de la sous-déclaration est inconnue.

Parmi les facteurs qui peuvent influencer la déclaration d'un événement, on peut citer : le temps écoulé depuis la mise sur le marché, la part de marché du médicament, le nombre d'heures d'utilisation et le nombre d'heures de travail.

le temps écoulé depuis la commercialisation, la part de marché du médicament, la publicité faite autour d'un médicament ou d'un EI, gravité de la réaction, actions réglementaires, sensibilisation des professionnels de la santé et des consommateurs sur la déclaration des événements indésirables liés aux médicaments, et les litiges.

- Étant donné que de nombreux facteurs externes influencent la déclaration ou non d'un EI, le système de déclaration spontanée donne des proportions de déclaration.

Le système de notification spontanée donne des proportions de notification et non des taux d'incidence.

En conséquence, il n'est généralement pas approprié de faire des comparaisons entre médicaments en utilisant ces taux d'incidence. proportions ; le système de déclaration spontanée doit être utilisé pour la détection de signaux plutôt que de tester des hypothèses.

Dans certains rapports, les informations cliniques (telles que les antécédents médicaux, la validation du diagnostic, le délai entre l'utilisation du médicament et le début de la maladie, la dose et l'utilisation de médicaments concomitants) sont manquantes ou incomplètes, et les informations de suivi peuvent ne pas être disponibles.

- Une accumulation de rapports d'événements indésirables (REA) n'indique pas nécessairement qu'un EI particulier a été causé par le médicament. qu'un EI particulier a été causé par le médicament ; l'événement peut plutôt être dû à une maladie sous-jacente ou à un ou plusieurs autres facteurs. sous-jacente ou à d'autres facteurs tels que les antécédents médicaux ou la prise de médicaments concomitants.

- Parmi les rapports d'effets indésirables reçus dans la base de données sur l'innocuité de Pfizer au cours de la période cumulative, seuls ceux dont le dossier était complet ont été signalés.

période cumulative, seuls ceux qui ont fait l'objet d'un cycle de travail complet dans la base de données sur l'innocuité (c'est-à-dire qu'ils sont passés au stade de la distribution ou de la fermeture) sont inclus dans le SMSR mensuel.

Cette approche permet d'éviter d'inclure des cas qui n'ont pas été entièrement traités et qui ne reflètent donc pas exactement les informations finales. et donc de ne pas refléter avec précision les informations finales. En raison du grand nombre de rapports spontanés d'événements indésirables reçus pour le produit, le TAMM a donné la priorité au traitement des cas graves, afin de respecter les délais de déclaration réglementaires accélérés et de s'assurer que ces rapports sont disponibles pour la détection des signaux et l'activité d'évaluation. Le site

L'augmentation du volume de rapports n'a pas eu d'impact sur le traitement des cas graves.

les mesures de conformité continuent d'être contrôlées chaque semaine et des mesures rapides sont prises si nécessaire. afin de maintenir la conformité aux obligations de déclaration rapide. Les cas non graves sont saisis dans la base de données de sécurité au plus tard 4 jours civils après leur réception.

L'entrée dans la base de données comprend le codage de tous les événements indésirables. l'entrée dans la base de données comprend le codage de tous les événements indésirables ; cela permet un examen manuel des événements reçus mais peut ne pas inclure le traitement immédiat du cas jusqu'à son achèvement.

Les cas non graves sont traités dès que possible et au plus tard 90 jours à compter de leur réception. Pfizer a également pris de nombreuses mesures pour atténuer la forte augmentation des rapports d'événements indésirables. rapports d'événements indésirables. Il s'agit notamment d'améliorations technologiques significatives, de processus solutions de processus et de flux de travail, ainsi que l'augmentation du nombre de collègues chargés de la saisie des données et du traitement

des cas de collègues chargés de la saisie des données et du traitement des cas. À ce jour, Pfizer a intégré environ employés à temps plein (ETP) supplémentaires.

D'autres s'ajoutent chaque mois, et l'on s'attend à ce que le nombre total de ressources supplémentaires atteigne plus de 1,5 million.
ressources supplémentaires d'ici la fin juin 2021.

3. RÉSULTATS

3.1. Base de données sur la sécurité

3.1.1. Aperçu général

On estime qu'environ doses de BNT162b2 ont été expédiées dans le monde entier depuis la réception de la première autorisation temporaire d'approvisionnement d'urgence, le 01 décembre 2020, jusqu'au 28 février 2021.
2020 jusqu'au 28 février 2021.

Au total, jusqu'au 28 février 2021, **42 086 rapports de cas** (25 379 cas médicalement confirmés médicalement et 16 707 non confirmés médicalement) contenant 158 893 événements. La plupart des cas (34 762) provenaient des États-Unis (13 739), du Royaume-Uni (13 404), de l'Italie (2 578), d'Allemagne (1913), de France (1506), du Portugal (866) et d'Espagne (756) ; les 7 324 cas restants ont été répartis entre 56 pays. 7 324 ont été répartis entre 56 autres pays.

Le tableau 1 ci-dessous présente les principales caractéristiques de l'ensemble des cas.

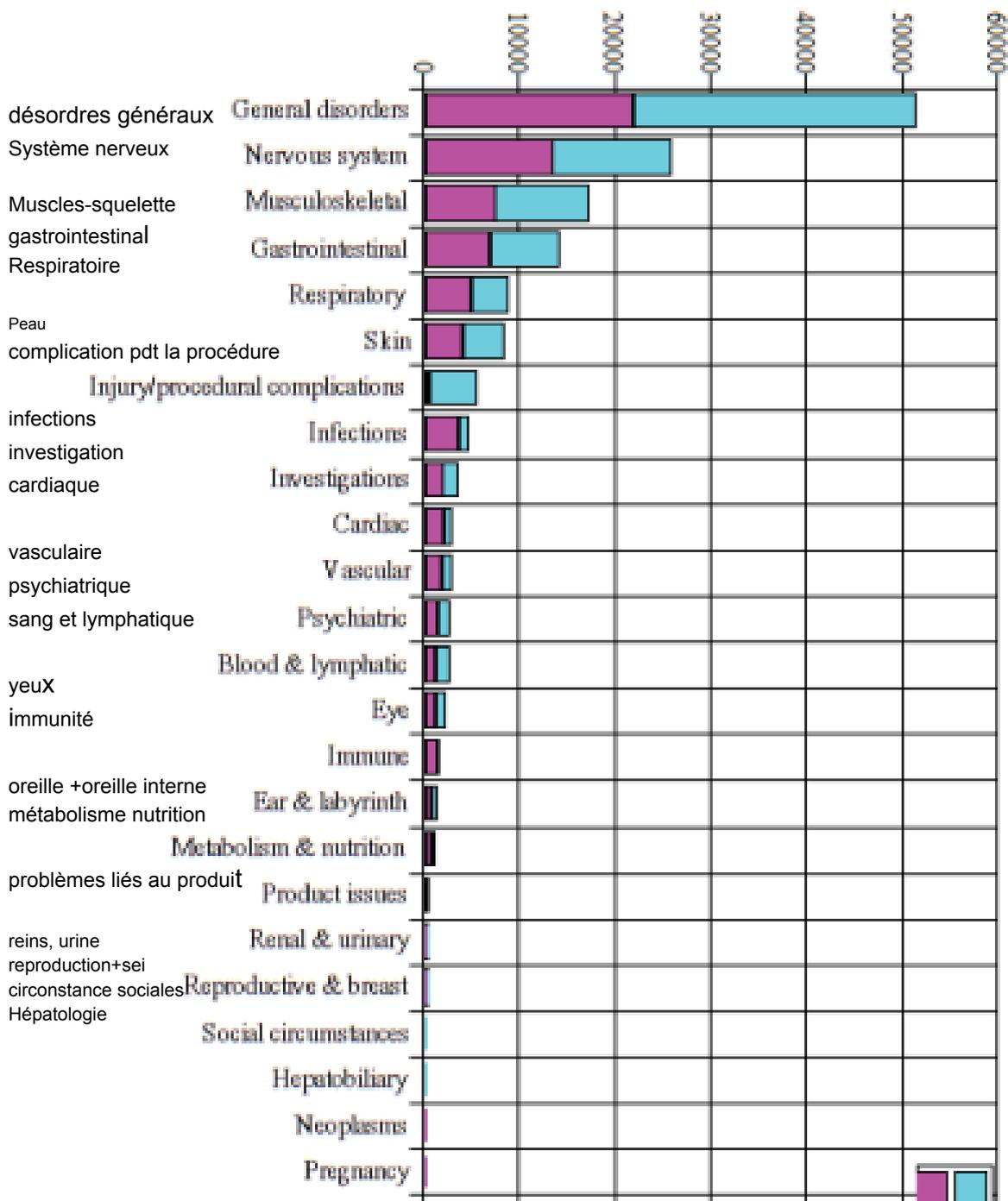
Tableau 1. Aperçu général : Caractéristiques sélectionnées de tous les cas reçus pendant l'intervalle de déclaration

Caractéristiques Cas pertinents (N=42086)

Sexe :	Femme	29914
	Hommes	9182
	Pas de données	2990
Tranche d'âge (années) :	≤ 17	75a
0,01 -107 ans	18-30	4953
Moyenne = 50,9 ans	31-50	13886
n = 34952	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Inconnu	6876
Résultat du cas :	Récupéré/Recouvrant	19582
	Récupéré avec séquelles	520
	Non rétabli au moment du rapport	11361
	Fatal	1223
	Inconnu	9400

Comme le montre la figure 1, les classes de systèmes d'organes (SOC) qui contenaient le plus grand nombre ($\geq 2\%$) d'événements, dans l'ensemble des données, étaient les suivantes : troubles généraux et anomalies au point d'administration (51 335 EI), les troubles du système nerveux (25 957), les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (17 283), troubles gastro-intestinaux (14 096), troubles de la peau et du tissu sous-cutané (8 000) et du tissu sous-cutané (8 476), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8 848), Infections et infestations (4 610), Blessures, empoisonnements et complications procédurales (5 590), et Investigations (3 693).

Figure 1. Total Number of BNT162b2 AEs by System Organ Classes and Event Seriousness



Le tableau 2 montre les PT les plus fréquemment ($\geq 2\%$) signalés par MedDRA (v. 23.1) dans l'ensemble des données (jusqu'au 28 février 2021).

Table 2. Events Reported in $\geq 2\%$ Cases

		Cumulatively Through 28 February 2021
MedDRA SOC	MedDRA PT	AEs (AERP%) N = 42086
désordre lymphatique et sang	Blood and lymphatic system disorders	
	Lymphadenopathy	1972 (4.7%)
désordres cardiaque	Cardiac disorders	
	Tachycardia	1098 (2.6%)
désordre gastro-intestinaux	Gastrointestinal disorders	
	Nausea	5182 (12.3%)
	Diarrhoea	1880 (4.5%)
	Vomiting	1698 (4.0%)
désordres généraux	General disorders and administration site conditions	
	Pyrexia	7666 (18.2%)
	Fatigue	7338 (17.4%)
	Chills	5514 (13.1%)
	Vaccination site pain	5181 (12.3%)

CONFIDENTIAL

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 2. Events Reported in $\geq 2\%$ Cases

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulatively Through 28 February 2021 AEs (AERP%) N = 42086
	Pain	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Drug ineffective	2201 (5.2%)
	Vaccination site erythema	930 (2.2%)
	Vaccination site swelling	913 (2.2%)
	Influenza like illness	835 (2%)
Infections and infestations		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Injury, poisoning and procedural complications		
	Off label use	880 (2.1%)
	Product use issue	828 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Myalgia	4915 (11.7%)
	Pain in extremity	3959 (9.4%)
	Arthralgia	3525 (8.4%)
Nervous system disorders		
	Headache	10131 (24.1%)
	Dizziness	3720 (8.8%)
	Paraesthesia	1500 (3.6%)
	Hypoaesthesia	999 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Dyspnoea	2057 (4.9%)
	Cough	1146 (2.7%)
	Oropharyngeal pain	948 (2.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Pruritus	1447 (3.4%)
	Rash	1404 (3.3%)
	Erythema	1044 (2.5%)
	Hyperhidrosis	900 (2.1%)
	Urticaria	862 (2.1%)
Total number of events		93473

3.1.2. Résumé des problèmes de sécurité dans le plan de pharmacovigilance américain

Tableau 3. Problèmes de sécurité

Important identified risks	Anaphylaxis
Important potential risks	Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), Including Vaccine-associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)
Missing information	Use in Pregnancy and lactation Use in Paediatric Individuals <12 Years of Age Vaccine Effectiveness

Table 4. Important Identified Risk

Topic

Description

Important Identified Risk

Évaluation des cas après autorisation (cumulatif jusqu'au 28 février 2021)
 Nombre total de cas pendant la période de référence (N=42086)

Anaphylaxis

Depuis la première **autorisation temporaire** d'approvisionnement d'urgence au titre du règlement 174 au Royaume-Uni. (01 décembre 2020) et jusqu'au 28 février 2021, 1833 cas potentiellement pertinents ont été récupérés à partir de la stratégie de recherche SMQ (Narrow and Broad) sur [les réactions anaphylactiques, en appliquant l'algorithme MedDRA. Ces cas ont été examinés individuellement et évalués selon la définition de la Brighton Collaboration \(BC\) et le niveau de certitude diagnostique, comme indiqué dans le tableau ci-dessous](#)

Brighton Niveau de collaboration	Nombre de cas
BC	1 290
BC	2 311
BC	3 10
BC	4 391
BC	5 831
Total	1833

Le niveau 1 indique un cas avec le plus haut niveau de certitude diagnostique d'anaphylaxie, alors que la certitude diagnostique est la plus faible pour le niveau 3. Le niveau 4 est défini comme "événement d'anaphylaxie événement d'anaphylaxie rapporté avec des preuves insuffisantes pour répondre à la définition de cas" et le niveau 5 comme n'étant pas un cas d'anaphylaxie. 5 comme n'étant pas un cas d'anaphylaxie.

Il y avait 1002 cas (54,0 % des cas potentiellement pertinents extraits), 2958 événements potentiellement pertinents, provenant de la stratégie de recherche SMQ (large et étroite) sur les réactions anaphylactiques. potentiellement pertinents, issus de la stratégie de recherche SMQ (large et étroite) sur les réactions anaphylactiques, répondant aux niveaux 1 à 4 de la classification BC.

4 :Pays d'incidence : Royaume-Uni (261), États-Unis (184), Mexique (99), Italie (82), Allemagne (67), Espagne (38), France (36), Portugal (22). (36), Portugal (22), Danemark (20), Finlande, Grèce (19 chacun), Suède (17), République tchèque, Pays-Bas (16 chacun), Belgique, Irlande (13 chacun), Pologne (12), Autriche (11) ; les 57 cas restants provenaient de 15 pays différents. provenaient de 15 pays différents.

Gravité de l'événement pertinent : Grave (2341), non grave (617) ;

Sexe : Femmes (876), Hommes (106), Inconnu (20) ;

L'âge (n=961) variait de 16 à 98 ans (moyenne = 54,8 ans, médiane = 42,5 ans)

Résultats pertinents même mortelle (9) résolu/résolu (1922), non résolu (229), résolu avec séquelles(48), inconnue (754) ;

PT pertinents les plus fréquemment rapportés (≥2%), issus du SMQ de la réaction anaphylactique (large et étroit). stratégie de recherche :Réaction anaphylactique (435), Dyspnée (356), Éruption cutanée (190), Prurit (175),

Érythème(159), Urticaire (133), Toux (115), Détresse respiratoire, Tiraillement de la gorge (97 chacun), Gonflement de la langue (93), Choc anaphylactique (80), Hypotension (72), Gêne thoracique (71), Gonflement du visage (70), Gonflement du pharynx (68), et Lèvres. pharyngée (68), et gonflement des lèvres (64).

Conclusion : L'évaluation des cas de CB de niveau 1 à 4 n'a pas révélé de nouvelles informations de sécurité significatives.

L'anaphylaxie est décrite de façon appropriée dans l'étiquetage du produit, tout comme les événements d'hypersensibilité non anaphylactiques.

d'hypersensibilité non anaphylactique. La surveillance se poursuivra

a - Un résultat clinique différent peut être rapporté pour un événement survenu plus d'une fois chez le même individu.

b - Dans l'évaluation de l'anaphylaxie, 4 personnes sont décédées le jour même de leur vaccination.

Bien que ces patients aient présenté des événements indésirables (9) qui sont des symptômes potentiels d'anaphylaxie, ils présentaient tous de graves problèmes médicaux sous-jacents.

graves, et l'un d'entre eux semblait également souffrir d'une pneumonie à COVID-19, ce qui a probablement contribué à leur décès.

Table 5. Important Potential Risk

Topic	Description
Important Potential Risk	Évaluation des cas après autorisation (cumulatif jusqu'au 28 février 2021) Nombre total de cas pendant la période de référence (N=42086)
Vaccine Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)	<p>Aucun rapport d'EI post-autorisé n'a été identifié comme un cas de VAED/VAERD, par conséquent, il n'y a pas d'impact sur la santé publique.</p> <p>données observées à l'heure actuelle. Il est difficile d'établir un taux de AVC attendu, de sorte qu'un taux de DAVC significatif est nécessaire.</p> <p>L'analyse observée/attendue ne peut être menée à ce stade sur la base des données disponibles. La faisabilité de</p> <p>La faisabilité d'une telle analyse sera réévaluée en permanence, à mesure</p> <p>sécurité du vaccin continuent de s'accumuler.</p> <p>données sur la sécurité du vaccin continuent de s'accumuler.</p> <p>dans le cadre de ce rapport comprennent les PT indiquant une absence</p> <p>d'effet du vaccin et les PT indiquant une absence d'effet du vaccin.</p> <p>l'absence d'effet du vaccin et les PT potentiellement indicatifs d'un COVID-19a sévère ou atypique.</p> <p>l'absence d'effet du vaccin et les PT potentiellement indicatifs d'un COVID-</p> <p>Depuis la première autorisation temporaire d'approvisionnement d'urgence en vertu du règlement 174 au Royaume-Uni (01 décembre 2020) et jusqu'au 28 février 2021, 138 cas [0,33 % de l'ensemble des données PM], signalant</p> <p>317 événements potentiellement pertinents, ont été récupérés :</p> <p>1.événements potentiellement pertinents ont été récupérés :Pays</p> <p>d'incidence : Royaume-Uni (71), États-Unis (25), Allemagne (14), France,</p> <p>Italie, Mexique, Espagne (4 chacun), Danemark (3).(3) ; les 9 cas restants</p>

provenaient de 9 pays différents ;Gravité des cas : 138 ;Critères de gravité pour le total de 138 cas : Médicalement significatif (71, dont 8 également sérieux pour le handicap), Hospitalisation nécessaire (non mortelle/non menaçant la vie) (16, dont 1 également grave pour le handicap), Menace vitale (13, dont 7 également graves pour l'hospitalisation), Décès (38).Sexe : Femmes (73), Hommes (57), Inconnu (8) ;L'âge (n=132) variait de 21 à 100 ans (moyenne = 57,2 ans, médiane = 59,5) ;Issue des cas : fatale (38), résolue/résolue (26), non résolue (65), résolue avec séquelles (1), inconnue (8) ;Sur les 317 événements pertinents, les PT les plus fréquemment rapportés (≥2%) étaient : Inefficacité du médicament (135),Dyspnée (53), Diarrhée (30), pneumonie COVID-19 (23), Vomissements (20), insuffisance respiratoire (8), et. Crise d'épilepsie (7). Conclusion : Le VAED peut se présenter comme des manifestations cliniques sévères ou inhabituelles du COVID-19. Dans l'ensemble, il y a eu 37 sujets présentant un COVID-19 suspecté et 101 sujets présentant un COVID-19 confirmé après l'administration d'une ou des deux doses du vaccin. ou les deux doses du vaccin ; 75 des 101 cas étaient graves, entraînant une hospitalisation, une invalidité, des conséquences potentiellement mortelles ou le décès. Aucun des 75 cas n'a pu être définitivement considéré comme une VAED/VAERD. Dans cette revue des sujets atteints de COVID-19 après la vaccination, sur la base des preuves actuelles, Le VAED/VAERD reste un risque théorique pour le vaccin. La surveillance se poursuivra.

a. Critères de recherche : Recherche standard de diminution de la réponse thérapeutique ET PTs Dyspnée ; Tachypnée ; Hypoxie ; Pneumonie COVID 19 ; Insuffisance respiratoire ; Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Insuffisance cardiaque ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Arythmie ; Myocardite ; Vomissements ; Diarrhée ; Douleurs abdominales ; Jaunisse ; Insuffisance hépatique aiguë ; Thrombose veineuse profonde ; Embolie pulmonaire ; Ischémie périphérique ; Vascularite ; Choc ; Lésion rénale aiguë ; Insuffisance rénale ; Altération de l'état de conscience ; Convulsions ; Encéphalopathie ; Méningite ; Accident vasculaire cérébral ; Thrombocytopenie ; Coagulation intravasculaire disséminée ; Chillblains ; Érythème polymorphe ; Syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples ; Syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant.

Tableau 6. Description des informations manquantes

Topic informations manquantes	Description		
	Évaluation des cas après autorisation (cumulatif jusqu'au 28 février 2021)		
	Nombre total de cas pendant la période de référence (N=42086)		
1ère dose (jour 1-13)	Du jour 14 après la 1ère dose à 6e jour après la 2e dose	Jour 7 après la 2e dose	
Ne coder que les événements décrivant l'infection par le SRAS-CoV-2	Code "Médicament inefficace"	Code "Échec de la vaccination"	
Scénario non envisagé LOE	Scénario considéré comme LOE Médicament inefficace	Scénario considéré comme LOE "Échec de la vaccination"	

Cas de manque d'efficacité

- Nombre de cas : 1665b (3,9 % de l'ensemble des données PM) dont 1100 confirmés médicalement et 565 non confirmés médicalement ;
- Nombre d'événements de manque d'efficacité : 1665 [PT : Médicament inefficace (1646) et échec de la vaccination (19)f
- Pays d'incidence : US (665), UK (405), Allemagne (181), France (85), Italie (58), Roumanie (47), Belgique (33), Israël (30), Pologne (28), Espagne (21), Autriche (18), Portugal (17), Grèce (15), Mexique (13), Danemark (8), Canada (7), Hongrie, Suède et Emirats Arabes Unis (5), République tchèque (4). Arabes Unis (5 chacun), République tchèque (4), Suisse (3) ; les 12 cas restants provenaient de 9 pays différents. pays différents.
- L'infection par COVID-19 a été suspectée dans 155 cas, confirmée dans 228 cas, dans 1 cas il a été signalé que la première dose n'était pas efficace. Dans un cas, il a été signalé que la première dose n'était pas efficace (aucune autre information).
- L'issue de l'infection au COVID-19 (suspectée ou confirmée) a été rapportée comme résolue/résolue (165), non résolue (205) ou inconnue (1230) au moment de la déclaration ; il y a eu 65 cas où une issue fatale a été signalée. où une issue fatale a été signalée.

Cas d'inefficacité du médicament (1649)

- Gravité des cas d'inefficacité du médicament : grave (1625), non grave (21)e
- Un terme d'inefficacité a été rapporté
 - o après la 1ère dose dans 788 cas
 - o après la 2ème dose dans 139 cas
 - o dans 722 cas, on ne savait pas après quelle dose le manque d'efficacité s'est produit.
- Le délai de latence du manque d'efficacité signalé après la première dose était connu pour 176 cas :
 - o Dans les 9 jours : 2 sujets ;
 - o Dans les 14 et 21 jours : 154 sujets ;
 - o entre 22 et 50 jours : 20 sujets ;
- Le délai de latence du terme d'absence d'efficacité signalé après la deuxième dose était connu pour 69 cas :
 - o Entre 0 et 7 jours : 42 sujets ;
 - o Entre 8 et 21 jours : 22 sujets ;
 - o Entre 23 et 36 jours : 5 sujets.
- Le délai de latence du terme d'absence d'efficacité, signalé dans les cas où le nombre de doses administrées n'a pas été n'était pas indiqué, était connu dans 409 cas :
 - o Entre 0 et 7 jours après la vaccination : 281 sujets.
 - o Entre 8 et 14 jours après la vaccination : 89 sujets.
 - o Entre 15 et 44 jours après la vaccination : 39 sujets.

Selon le RSI, les individus peuvent ne pas être totalement protégés jusqu'à 7 jours après leur seconde dose de vaccin.

Par conséquent, pour les 1 649 cas susmentionnés où une absence d'efficacité a été signalée après la première dose ou la deuxième dose de vaccin, le RSI a décidé de ne pas tenir compte de l'absence d'efficacité.

Tableau 6. Description des informations manquantes

Topic	Description
Informations manquantes	Évaluation des cas après autorisation (cumulatif jusqu'au 28 février 2021) Nombre total de cas pendant la période de référence (N=42086)

2e dose, les événements rapportés peuvent représenter des signes et symptômes d'une infection intercurrente ou non diagnostiquée par COVID19 ou d'une infection chez une personne qui n'était pas complètement vaccinée, plutôt qu'une inefficacité du vaccin. L'inefficacité du vaccin.

Cas d'échec de la vaccination (16)

- Gravité de l'échec de la vaccination : tous graves ;
- Un terme d'inefficacité a été signalé dans tous les cas après la 2e dose :
- La latence du manque d'efficacité était connue pour 14 cas :
 - o Dans les 7 et 13 jours : 8 sujets ;
 - o Dans les 15 et 29 jours : 6 sujets.

COVID-19 (10) et COVID-19 asymptomatique (6) sont les infections évitables par la vaccination qui ont été signalées et qui sont survenues dans ces 16 cas.

survenues dans ces 16 cas.

Conclusion : L'examen de ces cas n'a révélé aucun nouveau signal de sécurité indiquant un manque d'efficacité du vaccin.

-a. Sur un total de 417 cas, 4 cas ont été exclus de l'analyse. Dans 3 cas, le TAMM a été informé qu'une patiente de 33 ans et deux patientes enceintes d'âge indéterminé devaient recevoir du bnt162b2 (PT). a signalé une utilisation non conforme à l'étiquetage et un problème d'utilisation du produit dans 2 cas ; une circonstance ou une information pouvant mener à une erreur de médication dans un cas). erreur de médication dans un cas). Dans un cas, le PT a signalé des nausées matinales ; cependant, la grossesse n'a pas été confirmée dans ce cas. confirmée dans ce cas.

-b. 558 cas supplémentaires extraits de cet ensemble de données ont été exclus de l'analyse ; après examen, 546 cas ne peuvent être considérés comme de véritables cas de manque d'efficacité. ne peuvent pas être considérés comme de véritables cas d'inefficacité parce que le PT Médicament inefficace a été codé mais les sujets ont développé une infection par le SRAS-CoV-2 dans les premiers jours suivant l'administration de la première dose (jours 1 à 13) ; le vaccin n'a pas eu suffisamment de temps pour stimuler le système immunitaire. le vaccin n'a pas eu le temps de stimuler le système immunitaire et, par conséquent, le développement d'une maladie évitable par le vaccin pendant cette période n'est pas probable.

Le vaccin n'a pas eu suffisamment de temps pour stimuler le système immunitaire et, par conséquent, le développement d'une maladie évitable par le vaccin pendant cette période n'est pas considéré comme un manque d'effet potentiel du vaccin. PT Drug ineffective was removed after data lock point (DLP) because the subjects did not develop COVID19 infection ; in 1 case, reporting Treatment failure and Transient ischaemic attack, the Lack of efficacy PT ne faisait pas référence au vaccin BNT162b2 ; 5 cas ont été invalidés dans la base de données de sécurité après le DLP ; 1 cas a été supprimé de la discussion parce que les PT signalés Résistance aux agents pathogènes et Problème de préparation du produit n'indiquaient pas un manque d'efficacité. n'étaient pas indicatifs d'un manque d'efficacité. à éliminer.

c. Après examen, 31 cas supplémentaires ont été exclus de l'analyse car les données rapportées (ex. détails cliniques, taille, poids, etc.) ne correspondaient pas à des sujets pédiatriques.

d. Après examen, 28 cas supplémentaires ont été exclus de l'analyse car les données rapportées (par exemple, les détails cliniques, la taille, le poids, etc. détails cliniques, taille, poids, etc.) ne correspondaient pas à des sujets pédiatriques.

e. Des résultats cliniques différents peuvent être rapportés pour un événement qui s'est produit plus d'une fois chez le même individu. même individu

f. Dans 2 cas, l'échec de la vaccination par PT a été remplacé par un médicament inefficace après DLP. Un autre cas n'a pas été inclus dans la discussion des cas d'échec de la vaccination parce qu'il n'est pas possible d'établir un calendrier correct (21 jours d'intervalle entre la première et la deuxième dose). entre la première et la deuxième dose) ne peut pas être confirmé

3.1.3. Examen des événements indésirables d'intérêt particulier (EISP)

Veillez vous référer à l'annexe 1 pour la liste des IESA de l'entreprise pour BNT162b2.

La liste des IESA de l'entreprise tient compte des listes d'IESA des groupes d'experts et des autorités réglementaires suivants groupes d'experts et autorités réglementaires : Collaboration de Brighton (SPEAC), protocole ACCESS

US CDC (liste préliminaire des IESA pour la surveillance VAERS), MHRA (directive non publiée). non publiée).

Les termes AESI sont incorporés dans une liste d'EUT et incluent des événements d'intérêt en raison de leur association avec le COVID-19 sévère et des événements d'intérêt pour les vaccins en général.

La liste AESI est composée de MedDRA PTs, HLTs, HLGs ou MedDRA SMQs.

Elle peut être modifiée, le cas échéant, en fonction de l'évolution du profil de sécurité du vaccin.

Le tableau 7 présente un examen sommaire des cas cumulés dans les catégories AESI de la base de données de Pfizer sur la sécurité, base de données sur l'innocuité. Ce tableau se distingue des évaluations des signaux d'innocuité qui sont effectuées et incluses, le cas échéant, dans le résumé de la base de données de Pfizer. et incluses, le cas échéant, dans les rapports mensuels de sécurité soumis régulièrement à la FDA et aux autres autorités sanitaires.

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIsa	Post-Marketing Cases Evaluation
Categorie	Nombre total des cas (N=42086)

Anaphylactic Réactions	Veillez vous référer au risque "Anaphylaxie" inclus ci-dessus dans le tableau 4.
------------------------	--

Rechercher critères :

Anaphylactique

anaphylactique SMQ

(Étroit et large,

avec l'algorithme appliqué),

sélection des cas pertinents

pertinents selon les critères de la CB

AESIs cardiovasculaires

Critères de recherche : PTs aigus

infarctus du myocarde ;

Arythmie ; Insuffisance cardiaque ;
 Insuffisance cardiaque aiguë ;
 Choc cardiogénique ; Maladie coronarienne
 coronarienne ; Infarctus du myocarde
 infarctus du myocarde ; Syndrome de tachycardie
 tachycardie orthostatique posturale ; Cardiomyopathie
 cardiomyopathie d'effort ; Tachycardie

- Nombre de cas : 1403 (3,3 % de l'ensemble des données PM), dont 241 sont confirmés médicalement et 1162 ne le sont pas. confirmé ;
 Pays d'incidence : Royaume-Uni (268), États-Unis (233), Mexique (196), Italie.(141),France (128), Allemagne (102),Spain (46), Grece (45), Portugal (37), Suede (20), Irlande (17), Pologne (16), Israel (13), Autriche, Roumanie et Finlande (12 chacun), Pays-Bas (11), Belgique et Norvège (10 chacun), République tchèque (9), Hongrie et Canada (8 chacun), Croatie et Danemark (7 chacun), Islande (5). Canada (8 chacun), Croatie et Danemark (7 chacun), Islande (5).
 30 cas restants ont été répartis entre 13 autres pays ;
 - Sexe des sujets : femmes (1076), hommes (291) et inconnu (36) ;
 - Groupe d'âge des sujets (n = 1346) : Adultes (1078), Personnes âgées (266). Enfants et Adolescents (1 chacun) ;
 - Nombre d'événements pertinents : 1441, dont 946 graves, 495 non graves. non graves ; dans les cas où des événements graves pertinents ont été signalés ;
 - PTs pertinents rapportés : Tachycardie (1098), Arythmie (102), Infarctus du myocarde (89), Insuffisance cardiaque (80), Infarctus aigu du myocarde (41), Infarctus de la aigüe (41), Insuffisance cardiaque aiguë (11), Choc cardiogénique et tachycardie orthostatique posturale. tachycardie orthostatique posturale (7 chacun) et maladie coronarienne (6).artérielle (6) ;
 - Délai d'apparition de l'événement pertinent (n = 1209) : Plage de <24 heures à 21 jours, médiane <24 heures ;

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIsa Category

Post-Marketing Cas Evaluation

Total Nombre de cas (N=42086)

- Résultat de l'événement pertinent

fatale (136), résolue/résolue (767),

résolu avec des séquelles (21), non résolu (140) et inconnu

(380) Conclusion : Cette revue de cas cumulatifs ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité. La surveillance se poursuivra.

COVID-19 AESIs
 Critères de recherche : Covid-19 SMQ
 (étroit et large) OU PTs
 Ageusie ; Anosmie

Nombre de cas : 3067 (7,3% de l'ensemble des données PM), dont 1013 sont confirmés médicalement et 2054 ne le sont pas.
 Pays d'incidence : Etats-Unis (1272), Royaume-Uni (609), Allemagne (360), France (161), Italy (94), Spain (69), Romania (62), Portugal (51), P oland (50), Mexico (43), Belgium (42), Israel (41), Sweden (30), Austria (27), Greece (24), Denmark (18), Czech Republic and Hungary (17 each), Canada (12), Ireland (11), Slovakia (9), Latvia and United Arab E mirates (6 each); the remaining 36 cases were distributed among 16 o ther different countries

Sexe des sujets : femme (1650), homme (844) et inconnu (573) ;
 - Groupe d'âge des sujets (n= 1880) : Adultes (1315), Personnes âgées (560),
 Nourrisson et adolescent (2 chacun), enfant (1) ;
 - Nombre d'événements pertinents : 3359, dont 2585 graves, 774 non graves ; Nombre d'événements pertinents : 3359. non graves ;
 - PT pertinents les plus fréquemment rapportés (>1 occurrence) : COVID19 (1927), test de dépistage du SRAS-CoV-2 positif (415), suspicion de COVID-19 (270), Ageusie (228), Anosmie (194), Test de dépistage des anticorps du SRAS-CoV-2,négatif (83), Exposition au SARS-CoV-2 (62), SARS-CoV-2 test d'anticorps positif (53), Pneumonie à COVID-19 (51),

COVID-19 asymptomatique (31), Infection à coronavirus (13), Exposition professionnelle au SRAS-CoV-2 (11), Test SRAS-CoV-2 faux positif (7), Test à coronavirus positif (6), Test SRAS-CoV-2 négatif (3), test des anticorps anti-SRAS-CoV-2 (2) ;
 - Latence d'apparition de l'événement pertinent (n = 2070) : Plage de <24 heures à 374 jours, médiane 5 jours ;
 - Résultat de l'événement pertinent : fatal (136), non résolu (547), résolue/résolue (558), résolue avec séquelles (9) et inconnue (2110). (2110).

Conclusion : Cette revue des cas cumulés ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité de sécurité. La surveillance se poursuivra

AESIs dermatologiques

Critères de recherche : PT Chillblains ; Erythème multiforme

|

- Nombre de cas : 20 cas (0,05% de l'ensemble des données PM), de dont 15 sont confirmés médicalement et 5 non médicalement.
 - Pays d'incidence : Royaume-Uni (8), France et Pologne (2 chacun), et les 8 cas restants ont été répartis entre 8 autres pays. 8 cas restants ont été répartis entre 8 autres pays différents ;
 Sexe des sujets : femmes (17), hommes et inconnu (1 chacun) ;
 Groupe d'âge des sujets (n=19) : Adulte (18), personne âgée (1) ;
 Nombre d'événements pertinents : 20 événements, 16 graves, 4 non graves.

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

**AESIsa
Category**

Évaluation des cas de post-marketing

Nombre de cas total (N=42086)

- PT pertinents signalés : Érythème polymorphe (13) et engelures (7)
 - Latence d'apparition de l'événement pertinent (n = 18) : Plage de <24 heures à 17 jours, médiane 3 jours ;
 - Résultat de l'événement pertinent : résolu/résolu (7), non résolu (8) et inconnu (6).

Conclusion : Cette revue de cas cumulatifs ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité. de sécurité. La surveillance se poursuivra.

AESI hématologiques

Critères de recherche : Leucopénies NEC (HLT) (Pathologie primaire) OU Neutropénies (HLT) (Primary Path) OU PTs Immune thrombocytopénie, Thrombocytopénie OU SMQ Termes d'hémorragie (sauf termes de laboratoire)

Nombre de cas : 932 (2,2 % de l'ensemble des données PM), dont 524 confirmés médicalement et 408 non confirmés médicalement ;
 Country of incidence: UK (343), US (308), France (50), Germany (43), Italy (37), Spain (27), Mexico and Poland (13 each), Sweden (10), Israel (9), Netherlands (8), Denmark, Finland Portugal and Ireland (7 each), Austria and Norway (6 each), Croatia (4), Greece, Belgium, Hungary and Switzerland (3 each), Cyprus, Latvia and Serbia (2 each); the remaining 9 cases originated from 9 different countries;

- Sexe des sujets (n=898) : femmes (676) et hommes (222) ;
 - Groupe d'âge des sujets (n=837) : adulte (543), personne âgée (293), enfant en bas âge (1).
 - Nombre d'événements pertinents : 1080, dont 681 sérieux, 399 non graves ;

- Les EA pertinents les plus fréquemment rapportés (≥15 occurrences) comprennent : Epistaxis (127), Contusion (112), Ecchymoses au site de vaccination (96), Hémorragie au site de vaccination (51), Pétéchies (50), Hémorragie (42), Hématochézie (34), Thrombocytopénie (33), Hématome sur le lieu de vaccination (32), Hémorragie conjonctivale et hémorragie vaginale

(29 chacun).vaginale (29 chacun), hématome, hémoptysie et ménorragie (27 chacun).ménorragie (27 chacun), Hématémèse (25), Hémorragie oculaire (23), Hémorragie rectale (22), Thrombocytopénie immunitaire (20), Présence de sang dans les urines (19), Hématurie, Neutropénie et Purpura (16 chacun), Diarrhée hémorragique (15) ; - Délai d'apparition de l'événement pertinent (n = 787) : Plage de <24 heures à 33 jours, médiane = 1 jour ; - Résultat de l'événement pertinent : fatal (34), résolu/résolu (393),résolu avec séquelles (17), non résolu (267) et inconnu (371).

Conclusion : Cette revue des cas cumulés ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité. La surveillance se poursuivra

AESIs hépatiques

Critères de recherche : Relatif au foie investigations, signes et symptômes (SMQ) (étroit et large) OU PT Lésion hépatique

Nombre de cas : 70 cas (0,2% de l'ensemble des données PM), de dont 54 confirmés médicalement et 16 non confirmés médicalement ; Pays d'incidence : Royaume-Uni (19), États-Unis (14), France (7), Italie (5), Germany (4), Belgium, Mexico and Spain (3 each), Austria, and Iceland (2 each); 8 cas origine 8 pays different
Sexe des sujets : femme (43), homme (26) et inconnu (1)
Groupe d'âge des sujets (n=64) : Adultes (37), Personnes âgées (27) ;

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIsa

Category

Évaluation des cas de post-marketing

Nombre de cas total (N=42086)

Nombre d'événements pertinents : 94, dont **53 graves**, 41 non graves ;

- Les EA pertinents les plus fréquemment rapportés (≥3 occurrences) comprennent :Alanine aminotransférase augmentée (16), Transaminases augmentées. et Douleur hépatique (9 chacun), Augmentation du test de la fonction hépatique (8), Aspartate aminotransférase augmentée et test de la fonction hépatique anormale (7 chacun), Gamma-glutamyltransferase accrue et Augmentation des enzymes hépatiques (6 chacun), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et augmentée et Lésion hépatique (5 chacun), Ascite, Bilirubine sanguine accrue et Hypertransaminasémie (3 chacun) ;
- Délai d'apparition de l'événement pertinent (n = 57) : Plage de <24 heures à 20 jours, médiane 3 jours ;
- Résultat de l'événement pertinent : fatal (5), résolu/résolu (27), résolu avec séquelles (1), non résolu (14) et inconnu (47).

Conclusion : Cette revue des cas cumulés ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité de sécurité. La surveillance se poursuivra

Paralysie faciale

Critères de recherche : PTs Paralysie faciale paralysie faciale, Parésie faciale

Nombre de cas : 449i (1,07% de l'ensemble des données PM), 314 confirmés médicalement et 135 non confirmés médicalement ; Country of incidence: US (124), UK (119), Italy (40), France (27), Israel (20), Spain (18), Germany (13), Sweden (11), Ireland (9), Cyprus (8), Austria (7), Finland and Portugal (6 each), Hungary

and Romania (5 each), Croatia and Mexico (4 each), Canada (3), Czech Republic, Malta, Netherlands, Norway, Poland and Puerto Rico (2 each); les 8 autres cas provenaient de 8 pays différents
pays différents ;

- Sexe des sujets : femme (295), homme (133), inconnu (21) ;
- Groupe d'âge des sujets (n=411) : adulte (313), personne âgée (96), nourrisson et enfant (1 chacun) ;
- Nombre d'événements pertinents : 453, **dont 399 graves**, 54 non graves ;
- PTs pertinents rapportés : Paralyse faciale (401), Parésie faciale (64)
- Latence d'apparition de l'événement pertinent (n = 404) : Plage de <24 heures à 46 jours, médiane 2 jours ;
- Résultat de l'événement pertinent : résolu/résolu (184), **résolu avec des séquelles (3), non résolu (183) et inconnu (97) ;**

Conclusion générale : Cette revue des cas cumulés ne soulève pas de nouveaux problèmes de sécurité. La surveillance se poursuivra. L'évaluation de la causalité sera évaluée plus en détail après la disponibilité de données supplémentaires non de l'étude clinique C4591001, qui sera levée pour l'analyse finale vers la mi-avril 2021. En outre, des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles, C4591011 et C4591012, devraient permettre de recueillir des données sur une suffisamment importante pour détecter un risque accru de paralysie de Bell chez les personnes vaccinées. Le calendrier de réalisation de ces analyses sera établi en fonction de la taille de la population vaccinée saisie dans les sources de données de l'étude d'ici la première année d'étude. dans les sources de données de l'étude d'ici les premiers rapports intermédiaires (attendus le 30 juin).