

**SCHWANGERSCHAFT UND LAKTATION KUMULATIVE
ÜBERPRÜFUNG**

090177e196d38ee9\geprüft\geprüft am: 20-Apr-2021 16:11 (GMT)

1. EINFÜHRUNG

Im Rahmen der Einreichung des Zulassungsantrags für ein biologisches Präparat (Biological Licensing Application, BLA) hat die US-Arzneimittelbehörde (FDA) eine kumulative Überprüfung und Zusammenfassung relevanter Fälle angefordert, die in der Pharmakovigilanz-Datenbank (Sicherheitsdatenbank) von Pfizer seit dem Zeitpunkt der Entwicklung des Arzneimittels bis zum 28. Februar 2021 gemeldet wurden.

2. METHODIK

Die Sicherheitsdatenbank von Pfizer enthält Fälle von unerwünschten Ereignissen, 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 Ereignissen, die aus klinischen Studien unabhängig von der Kausalität gemeldet wurden. Die Sicherheitsdatenbank wurde nach allen BNT162b2-Impfstofffällen durchsucht, bei denen eine Exposition gegenüber dem Impfstoff während der Schwangerschaft (Mutter und/oder Kind) oder eine Exposition des Kindes über die Stillzeit berichtet wurde, und zwar für den gesamten Zeitraum bis zum 28. Februar 2021. Eine Suche in der Sicherheitsdatenbank von Pfizer ergab 673 Fallberichte.

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 ein unerwünschtes Ereignis, die Schwere der Reaktion, behördliche Maßnahmen, die Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Verbraucher für die Meldung von unerwünschten Arzneimittelereignissen sowie Rechtsstreitigkeiten.
- Da viele externe Faktoren Einfluss darauf haben, ob ein unerwünschtes Ereignis gemeldet wird oder nicht, liefert das Spontanmeldesystem Meldequoten und keine Inzidenzraten. Daher ist es im Allgemeinen nicht sinnvoll, Vergleiche zwischen Arzneimitteln anhand dieser Anteile anzustellen; 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 Informationen zur Nachsorge sind möglicherweise nicht verfügbar.
- Eine Häufung von Berichten über unerwünschte Ereignisse deutet nicht unbedingt darauf hin, dass ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis 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.

3. ERGEBNISSE

Von den 673 Fallberichten, die bei der Suche identifiziert wurden, betrafen 458 eine BNT162b2-Exposition während der Schwangerschaft (Mutter/Fötus) und 215 eine Exposition während des Stillens.

- In 210 der 458 Fälle war die mütterliche Exposition (PTs Mütterlicher Expositionszeitpunkt nicht spezifiziert, mütterliche Exposition während der Schwangerschaft, mütterliche Exposition vor der Schwangerschaft,

Exposition während der Schwangerschaft) wurde entweder ohne begleitende SARs oder mit SARs außerhalb der zugelassenen Anwendung/Produktverwendung für die Mutter oder das Kind berichtet.

- Unter den verbleibenden 248 Fällen waren die am häufigsten gemeldeten SARs Probleme bei der Produktverwendung (83), Off-Label-Use (81), Schmerzen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schmerzen an der Impfstelle/Schmerzen/Schmerzen in den Extremitäten) (101), Kopfschmerzen (57), spontaner Abort (51), Müdigkeit (43), Pyrexie (26), Schüttelfrost (24), Myalgie (23), Übelkeit (22), Arthralgie (16), Schwindel (15), Unwohlsein (12), Lymphadenopathie (11) und Asthenie (11).
- In 6 Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit vorzeitigen Entbindungen gemeldet.
 - VRE 2021166927 Bericht eines Babys über fetale Tachykardie, die 1 Woche nach der zweiten Impfdosis bei der Mutter des Neugeborenen festgestellt wurde. Das Baby wurde in der 35. Schwangerschaftswoche und 3 Tagen entbunden, da der Status während der Überwachung nach der Impfung nicht beruhigend war. Das Kind wurde 5 Tage lang im Krankenhaus behandelt. Der klinische Ausgang der fetalen Tachykardie war unbekannt.
 - VRE 2021015910 Mütterlicher Bericht über eine 29-jährige Frau, die schwanger war, als sie BNT162B2 erhielt. Sie erlitt einen spontanen Blasensprung in der 36. Schwangerschaftswoche, einen Tag nach der Impfstoffdosis 2nd. Aufgrund des vorzeitigen Membranbruchs wurden nicht näher spezifizierte therapeutische Maßnahmen ergriffen, und die Mutter erholte sich.
 - VRE 2021191405 Baby-Fall eines Fötus unbestimmten Geschlechts, der transplazentar BNT162B2 erhielt. Die Mutter der Patientin wurde im zweiten Trimester (13-28 Wochen) geimpft und erlitt vorzeitige Wehen. Das Kind wurde lebend entbunden, verstarb aber einen Tag später. Als Todesursache wurde eine extreme Frühgeburt mit schwerer Atemnot und Pneumothorax angegeben.
 - VRE 2021182609 Bericht der Mutter (VRE 2021193635 zugehöriger Bericht über das Baby) einer 32-jährigen Patientin, die BNT162B2 während des zweiten Trimesters (13-28 Wochen) erhielt und bei der es zu einem vorzeitigen Blasensprung und einer Frühgeburt/Frühgeburt kam. Das Ergebnis des vorzeitigen Blasensprungs und der Frühgeburt war eine Genesung mit Folgeerscheinungen. Zu den begleitenden Medikamenten gehörten Acetylsalicylsäure und Dalteparin-Natrium.
 - VRE 2021155967 Bericht über ein Baby: Die Mutter eines neugeborenen Patienten (die Mutter wurde als 37 Jahre alt angegeben) erhielt BNT162B2 während der 13. bis 28. Schwangerschaftswoche und erlebte eine fötale Exposition während der Schwangerschaft, eine Frühgeburt von weniger als 26

Wochen, Atemnot und einen Pneumothorax. Die Todesursache für das Neugeborene war eine Frühgeburt von weniger als 26 Wochen sowie schwere Atemnot und Pneumothorax.

- VRE 2021203938 Bericht über das Baby: Die 33-jährige Mutter der Patientin hatte eine Frühgeburt mit 24 Wochen und 2 Tagen per Not-Kaiserschnitt. Der Fötus erfuhr während der Schwangerschaft eine mütterliche Exposition über den transplazentaren Weg zu einem nicht spezifizierten Zeitpunkt.

- Es gab 53 Berichte über Spontanaborte (51)/ Aborte (1)/ verpasste Aborte (1) nach der BNT162b2-Impfung. Von diesen Berichten waren 4 Fälle COVID-19-positiv (einschließlich Verdacht), und 13 Fälle hatten eine relevante medizinische Vorgeschichte mit Endometriose (1), Spontanabortion (10), polyzystischen Eierstöcken (1), unregelmäßiger Menstruation (1). Diese Fälle wurden daher von der Untersuchung ausgeschlossen. Eine Patientin hatte eine Anamnese von COVID-19 (nicht bekannt, ob diese noch besteht) und wurde von der Untersuchung ausgeschlossen. Die übrigen 39 Fälle sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Patienten mit Schwangerschaftsausgang - Spontanabortion

	Alter	Medizinische	Vorgeschichte	Ergebnis der Trächtigkeit
40	Jahre	Nicht	angegeben	Die Patientin war sich zum Zeitpunkt der Untersuchung ihrer Schwangerschaft nicht bewusst.
37	Jahre	Nicht	angegeben	Die Patientin wurde im ersten Trimester (1-12 Wochen) am 19. Januar 2021 und erlitt am 3. Februar 2021 einen Spontanabortion.
33	Jahre	Nicht	angegeben	Die Patientin erhielt erste Dosis des Impfstoffs während des ersten Trimesters (1-12 Wochen). Der Abbruch erfolgte in der dritten Schwangerschaftswoche.
32	Jahre	Nicht	angegeben	Die Patientin wurde im ersten Trimester (1-12 Wochen) am 23. Dezember 2020 und erlitt am 06. Januar 2021 eine spontane Fehlgeburt.
39	Jahre	Asthma/ Eosinophile Ösophagitis	angegeben	Die Patientin wurde im Alter von 6 Wochen geimpft und erlitt 11 Tage nach der Impfung einen Spontanabortion.
31	Jahre	Nicht	angegeben	Die Patientin erlitt Spontanabortion 8 Tage nach der 2. Impfung in der 6. Schwangerschaftswoche.
35	Jahre	Asthma /Gastroösophageale Refluxkrankheit	angegeben	Die Patientin hatte in der 7. Schwangerschaftswoche zu einem nicht näher bezeichneten Zeitpunkt einen Fehlabort mit unbekanntem Ausgang.
33	Jahre		angegeben	Die Patientin war sich zum Zeitpunkt der Untersuchung ihrer Schwangerschaft nicht bewusst. Die Impfung, die im Schwangerschaftsalter von etwa 3 Wochen erfolgte. Ein Spontanabortion trat im Schwangerschaftsalter von 6 Wochen auf.
34	Jahre		angegeben	Die Patientin war zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 3 Wochen schwanger. Sie wurde geimpft, ohne zu wissen, dass sie schwanger war. Eine Woche nach der Impfung erfuhr sie, dass sie schwanger war. In der 6. Schwangerschaftswoche hatte sie dann einen Spontanabortion.
		Unbekannt	angegeben	Der Patient erhielt den Impfstoff zu einem nicht näher bezeichneten Zeitpunkt während der Schwangerschaft. Spontanabortion, Schwangerschaftsalter unbekannt.
34	Jahre		angegeben	Die Patientin erlitt einen Spontanabortion während der Schwangerschaft. Schwangerschaftsalter unbekannt. Syndrom
		Kontinuierliche respiratorische / Atemwegsdruck / Übergewicht / Schlafapnoe-		

Die Patientin berichtete, dass sie nach Erhalt der ersten Dosis des UnbekanntNicht Schwangerschaft geimpft.

37 JahreNicht Schwangerschaft geimpft.

31 JahreNicht Schwangerschaft geimpft.

32 Wochen JahreNicht

Impfstoffs COVID-19 unwissentlich schwanger war. In der 4. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanabort. angegebenPatientin wurde im ersten Trimester der

In der 5. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanabort. angegebenPatientin wurde im ersten Trimester der

In der 6. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanabort. angegebenPatientin wurde im ersten Trimester der

In der 5. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanabort. angegebenPatientin erhielt ihre erste Impfdosis im Alter von 3

Schwangerschaft und erlitt etwa 5-6 Tage vor der zweiten Dosis einen Spontanabort.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Patienten mit Schwangerschaftsausgang - Spontanabort

	Alter	Medizinische	Vorgeschichte	Ergebnis der Trächtigkeit
23	Jahre	Nicht		angegeben
Schwangerschaft geimpft.				
29	Jahre			
Trimesters der Schwangerschaft.				
Schwangerschaftswoche . 34 Jahre bei einer Routineuntersuchung				
38	Jahre	Nicht		
Erhalt				
29	Jahre	Angst/Saisonale		
Allergie				
41	Jahre			
Wochen, auch				
32	Jahre			
Wochen, der				
36	Jahre	Allergie gegen		
Tiere/Nahrungsmittelallergie/Saisonale Allergie				
30	Jahre	Klinische		
Wochen) geimpft.				
26	Jahre	Nicht		
geimpft.				
Jahre		Keine Angabe		
näher bezeichneten Zeitpunkt während				
		Unbekannt		
Nicht bezeichneten Zeitpunkt während				
25	Jahre	Nicht		
bezeichneten Zeitpunkt während				
		Unbekannt		
Nicht bezeichneten Zeitpunkt während				
34	Jahre	Nicht angegeben		
Die Patientin wurde 4 Wochen und 5 Tage vor der Geburt geimpft.				
Spontanabort. 29 Jahre nach der ersten				
Schwangerschaft. Spontanabort, Schwangerschaftsalter unbekannt. angegeben				
Der Patient erhielt den Impfstoff zu einem nicht näher				
Schwangerschaft. Spontanabort, Schwangerschaftsalter unbekannt. angegeben				
Patient erhielt Impfstoff zu einem nicht näher				
Schwangerschaft. Spontanabort, Schwangerschaftsalter unbekannt. angegeben				
Der Patient erhielt den Impfstoff zu einem nicht näher				
Schwangerschaft. Spontanabort, Schwangerschaftsalter unbekannt. angegeben				
Die Patientin wurde 4 Wochen und 5 Tage vor der Geburt geimpft.				
In der 8. Schwangerschaftswoche kam es zum				
Schwangerschaft. Spontanabort, Schwangerschaftsalter unbekannt. angegeben				
Patientin erlebte Spontanabort 10 Tage				
Dosis des Impfstoffs während des ersten Trimesters der				
Schwangerschaft.				
21	Jahre	Nicht		
geimpft				
angegeben				
Patientin wurde im ersten Trimester (1-12 Wochen)				
und erlitt nach 12 Tagen einen Spontanabort.				
30	Jahre	Nicht		
angegeben				
Patientin wurde im ersten Trimester der				
VERTRAULICH				

	Schwangerschaft geimpft.	
36 Jahre	Coronavirus-Test negativ/Tiefe Venenthrombose	In der 11. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanabort. Die Patientin erhielt den Impfstoff zu einem nicht näher bezeichneten Zeitpunkt während der Schwangerschaft. Spontanabort trat in der 4. Schwangerschaftswoche auf.
39 Jahre	Arzneimittelüberempfindlichkeit	Die Patientin erhielt den Impfstoff im ersten Trimester der Schwangerschaft.
	Nicht angegeben	Spontanabort in der 8. Schwangerschaftswoche
	Schwangerschaft geimpft.	Die Patientin wurde im ersten Trimester der Schwangerschaft geimpft.
Unbekannt	Nicht angegeben	Nach 5 Schwangerschaftswochen kam es zum Spontanabort. Spontanabort trat 3 Tage nach der ersten Dosis von BNT162b2 auf.
	Unbekannt	Nicht angegeben
	COVID-19	Fehlgeburt nach Erhalt beider Dosen des Impfstoffs

- Die übrigen 215 Fälle berichteten über eine Exposition durch das Stillen. In 174 der 215 Berichte wurde keine andere SAR als "Exposition über die Muttermilch/Exposition der Mutter während des Stillens" gemeldet. In den verbleibenden 41 Fällen wurden SARs bei den Säuglingen nach BNT162b2-Exposition über das Stillen gemeldet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei Säuglingen mit "Exposition durch Stillen"

Bevorzugte Laufzeit	Anzahl der Ereignisse
Pyrexie	9
Off-Label-Verwendung	8
Problem der Produktverwendung	7
Reizbarkeit von Säuglingen	5
Kopfschmerzen	5
Ausschlag	5
Diarrhöe	3
Krankheit	3
Schlaflosigkeit	3
Unterdrückte Laktation	3
Verfärbung der Muttermilch	2
Erbrechen im Kindesalter	2
Lethargie	2
Schmerz	2
Periphere Kälte	2
Urtikaria	2
Erbrechen	2
Unwohlsein im Unterleib	1
Aufregung	1
Allergie gegen den Impfstoff	1
Angioödem	1
Ängste	1
Schmerzen in den Achselhöhlen	1
Schmerzen in der Brust	1
Anschwellen der Brüste	1
Schüttelfrost	1
Husten	1
Weinen	1
Dysgeusie	1
Dysphonie	1
Eruktation	1
Epistaxis	1
Ptose der Augenlider	1
Fazialislähmung	1
Ermüdung	1
Gesteigerter Appetit	1
Lymphadenopathie	1
Myalgie	1
Übelkeit	1
Parese	1
Schlecht ernährtes Kleinkind	1
Schlechte Schlafqualität	1
Juckreiz	1
Unruhe	1

Tabelle 2. Anzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei Säuglingen mit "Exposition durch Stillen"

Bevorzugte	LaufzeitAnzahl der Veranstaltungen
Nasenschleimhautentzündung	1
Roseola	1
Peeling der Haut	1
Verschwommene Sicht	1

Im Zusammenhang mit dem PT Exposition über die Stillzeit wurden 10 SAEs gemeldet. Sechs dieser SUEs wurden bei Säuglingen gemeldet.

- Bei einem 15 Monate alten Säugling mit einer Anamnese von Erbrechen traten während des Stillens Hautabschälungen und kindliche Reizbarkeit auf (Latenzzeit <7 Tage). Der Ausgang des Ereignisses "Hautabschälung" wurde nicht wiederhergestellt und der Ausgang des Ereignisses "Reizbarkeit des Säuglings" war unbekannt. Vom Arzt wurde keine Kausalität angegeben.
- Bei einem 9 Monate alten Säugling mit Meningokokken-Impfung in der Anamnese und ohne Vorgeschichte von Allergien, Asthma, Ekzemen oder Anaphylaxie traten einen Tag nach der Exposition über das Stillen Hautausschlag und Urtikaria auf. Der Ausgang der Ereignisse war "gelöst", und das Ereignis trat nach dem zweiten Tag nicht mehr auf. Eine Bewertung der Kausalität wurde nicht vorgenommen.
- Einen Tag, nachdem die Mutter geimpft worden war, entwickelte ein Baby nach dem Stillen einen Ausschlag. Zum Zeitpunkt des Berichts war das Ereignis "nicht geheilt". Eine Bewertung der Kausalität wurde nicht vorgenommen.
- Bei einem 8 Monate alten Säugling trat einen Tag nach der Impfung seiner Mutter ein Angioödem auf. Das Ereignis wurde von der Gesundheitsbehörde als nicht schwerwiegend eingestuft, und der Ausgang war zum Zeitpunkt der Meldung unbekannt. Es wurde keine Kausalität angegeben.
- Es gab 2 Fälle, in denen eine "Erkrankung" nach Exposition über die Muttermilch gemeldet wurde. Im ersten Fall erkrankte ein 6 Monate alter Säugling 2 Tage nach der Impfung der Mutter an einer nicht näher bezeichneten Krankheit. Der Ausgang des Krankheitsereignisses war wiederhergestellt, und es wurde keine Bewertung der Kausalität vorgenommen. Im zweiten Fall entwickelte ein 3 Monate alter Säugling eine nicht näher bezeichnete Krankheit und musste 6 Tage nach der Exposition über die Muttermilch (>7 Tage Latenzzeit) ins Krankenhaus gebracht werden. Der Ausgang des Ereignisses wurde mit "Genesung" angegeben, und es wurde keine Bewertung der Kausalität vorgenommen.

4. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Die oben genannten Fälle sind ein Hinweis darauf, was in der Pfizer-Sicherheitsdatenbank mit Stand vom

28. Februar 2021. Der Sponsor (Pfizer/BioNTech) wird weiterhin alle Fälle von Schwangerschaftsexposition und Stillzeit überwachen und darüber berichten. Es ist wichtig zu

VERTRAULICH

beachten, dass die Datenbank zur Spontansicherheit für die Hypothesenbildung und nicht für die Hypothesenprüfung gedacht ist.

Dokument Genehmigungsprotokoll

Name des Dokuments:

COVID-19-Impfstoff - Sicherheitsüberprüfung für PLLR

Titel des Dokuments:

Label Update COVID-19-Impfstoff - Sicherheitsüberprüfung
für PLLR Label Update

Unterszeichnet von:

Datum(GMT)

Signierfähigkeit

Maroko, Robert T.

20-Apr-2021 16:11:58

Business Line Genehmiger

090177e196d38ee9\geprüft\geprüft am: 20-Apr-2021 16:11 (GMT)