

פתח מהמתרגם: מסמך זה תורגם בכוונת מכוון להיות מדויק ככל האפשר למקור. עם זאת, ייתכן שנפלו טעויות סופר. [לדיווחים על טעויות](#)

ניתוח מצטבר של דיווחי אירועים שליליים לאחר אישור של 5.3.6 (BNT162b2) PF-07302048
שהתקבלו עד 28 בפברואר 2021

דוח זה הוכן על ידי:

בטיחות עולמית

פיזור

המידע הכלול במסמך זה הוא קנייני וסודי. כל חשיפה, שכפול, הפצה או שידור אחר של מידע זה מחוץ לפיזור, לשותפיה, לבעלי הרישיונות שלה או לרשויות רגולטוריות אסורים בהחלט. אלא אם הוסכם אחרת בכתב, על ידי קבלת או עיון בחומרים אלה, אתה מסכים לשמור על סודיות המידע הזה, לא לחשוף אותו לאחרים (למעט כאשר נדרש על פי חוק החל), ולא להשתמש בו למטרות בלתי מורשות.

תוכן עניינים

3.....	רשימת טבלאות
3.....	רשימת איורים
3.....	נספחים
4.....	רשימת קיצורים
5.....	מבוא
5.....	מתודולוגיה
6.....	תוצאות
6.....	3.1 מאגר נתוני בטיחות
6.....	3.1.1 סקירה כללית
9.....	3.1.2 סיכום דאגות בטיחות בתוכנית הפרמקוויג'ילנס של ארה"ב
3.1.3.....	סקירת אירועים שליליים בעלי עניין מיוחד (AESIs) 16
26.....	3.1.4 שגיאת תרופות
28.....	דיון
29.....	סיכום ומסקנות

רשימת טבלאות

- טבלה 1. סקירה כללית: מאפיינים נבחרים של כל המקרים שהתקבלו במהלך תקופת הדיווח
7.....
- טבלה 2. אירועים שדווחו ב- $\leq 2\%$ מהמקרים 8.....
- טבלה 3. דאגות בטיחות 9.....
- טבלה 4. סיכון מזוהה חשוב 10.....
- טבלה 5. סיכון פוטנציאלי חשוב 11.....
- טבלה 6. תיאור מידע חסר 12.....
- טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2
16.....
- טבלה 8. ME PTs לפי חומרה עם או בלי קשר לנזק (עד 28 בפברואר 2021) 27.....

רשימת איורים

- איור 1. מספר כולל של אירועים שליליים של 13vPnC לפי קטגוריות מערכת איברים וחומרת האירוע
8....

נספחים

- נספח 1 רשימת אירועים שליליים בעלי עניין מיוחד 30.....

רשימת קיצורים

קיצור	מונח	תרגום לעברית
AE	adverse event	אירוע שלילי
AESI	adverse event of special interest	אירוע שלילי בעל עניין מיוחד
BC	Brighton Collaboration	שיתוף פעולה בריטון
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	המרכזים לבקרת מחלות ומניעתן
COVID-19	coronavirus disease 2019	מחלת הקורונה 2019
DLP	data lock point	נקודת נעילת נתונים
EUA	emergency use authorisation	אישור שימוש חירום
HLGT (MedDRA)	High Group Level Term	מונח ברמת קבוצה גבוהה (MedDRA)
HLT (MedDRA)	High Level Term	מונח ברמה גבוהה (MedDRA)
MAH	marketing authorisation holder	בעל אישור השיווק
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	מילון רפואי לפעילויות רגולטוריות
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	סוכנות הרגולציה לתרופות ומוצרי בריאות
PCR	Polymerase Chain Reaction	תגובת שרשרת פולימראז
PT (MedDRA)	Preferred Term	מונח מועדף (MedDRA)
PVP	pharmacovigilance plan	תוכנית פרמקוויגילנס
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction	תגובת שרשרת פולימראז תעתיק הפוך
RSI	reference safety information	מידע בטיחות ייחוס
TME	targeted medically event	אירוע רפואי ממוקד
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	נגיף הקורונה החמור של תסמונת נשימתית חריפה 2
SMQ	standardised MedDRA query	שאלתה סטנדרטית של MedDRA
SOC (MedDRA)	System Organ Class	קטגוריית מערכת איברים (MedDRA)
UK	United Kingdom	הממלכה המאוחדת
US	United States	ארצות הברית
VAED	vaccine-associated enhanced disease	מחלה מוגברת הקשורה לחיסון
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	מחלת נשימה מוגברת הקשורה לחיסון
VAERS	vaccine adverse event reporting system	מערכת דיווח אירועים שליליים של חיסונים

1. מבוא

הפניה נעשית לבקשה להעדרות וייעוץ שהוגשה ב-4 בפברואר 2021 בנוגע להצעת פיזור/ביוונטק לחבילת נתוני בטיחות קליניים ולאחר אישור עבור בקשת רישיון ביולוגי (BLA) לחיסון ה-COVID-19 הניסיוני שלנו (BNT162b2). הפניה נוספת נעשית למענה של הסוכנות מה-9 במרץ 2021 לבקשה זו, ובמיוחד לבקשה הבאה מהסוכנות:

"דוחות בטיחות חודשיים מתמקדים בעיקר באירועים שהתרחשו במהלך תקופת הדיווח וכוללים מידע שאינו רלוונטי להגשת BLA, כגון רשימות מפורטות של אירועים שליליים לפי מדינה. אנו מעוניינים במיוחד בניתוח מצטבר של נתוני בטיחות לאחר אישור כדי לתמוך בהגשת ה-BLA העתידית שלכם. אנא הגישו ניתוח משולב של נתוני הבטיחות המצטברים שלכם לאחר אישור, כולל ניסיון לאחר אישור מארה"ב ומחו"ל, בהגשת ה-BLA הקרובה שלכם. אנא כללו ניתוח מצטבר של הסיכונים המזוהים החשובים, הסיכונים הפוטנציאליים החשובים ואזורי המידע החסר החשובים שזוהו בתוכנית הפרמקוויג'ילנס שלכם, וכן אירועים שליליים בעלי עניין מיוחד ושגיאות בניהול החיסון (בין אם קשורות לאירוע שלילי ובין אם לאו). אנא כללו גם נתוני הפצה וניתוח של האירועים השליליים הנפוצים ביותר. בנוסף, אנא הגישו את תוכנית הפרמקוויג'ילנס המעודכנת שלכם עם הגשת ה-BLA."

מסמך זה מספק ניתוח משולב של נתוני הבטיחות המצטברים לאחר אישור, כולל דיווחי אירועים שליליים לאחר אישור מארה"ב ומחו"ל שהתקבלו עד 28 בפברואר 2021.

2. מתודולוגיה

פיזור אחראית לניהול נתוני הבטיחות לאחר אישור בשם בעל אישור השיווק (MAH) ביוונטק, בהתאם להסכם הפרמקוויג'ילנס הקיים. נתונים מביוונטק נכללים בדוח כאשר הדבר רלוונטי.

מאגר נתוני הבטיחות של פיזור מכיל מקרים של אירועים שליליים (AEs) שדווחו באופן ספונטני לפיזור, מקרים שדווחו על ידי רשויות הבריאות, מקרים שפורסמו בספרות הרפואית, מקרים מתוכניות שיווק בחסות פיזור, מחקרים לא התערבותיים, ומקרים של אירועים שליליים חמורים שדווחו ממחקרים קליניים, ללא קשר להערכת סיבתיות.

יש לקחת בחשבון את המגבלות של דיווחי אירועים שליליים של תרופות לאחר שיווק בעת פרשנות נתונים אלה:

- הדיווחים מוגשים מרצון, ומידת הדיווח החסר אינה ידועה. חלק מהגורמים שעשויים להשפיע על האם אירוע מדווח כוללים: משך הזמן מאז השיווק, נתח השוק של התרופה, פרסום על התרופה או על אירוע שלילי, חומרת התגובה, פעולות רגולטוריות, מודעות של אנשי מקצוע בתחום הבריאות ושל צרכנים לדיווח על אירועים שליליים של תרופות, ותביעות משפטיות.
- מאחר שגורמים חיצוניים רבים משפיעים על האם אירוע שלילי מדווח או לא, מערכת הדיווח הספונטנית מספקת שיעורי דיווח ולא שיעורי תחלואה. כתוצאה מכך, בדרך כלל לא מתאים לבצע השוואות בין תרופות באמצעות נתונים אלה.

שיעורים; מערכת הדיווח הספונטנית צריכה לשמש לזיהוי אותות ולא לבדיקת השערות.

• בדיווחים מסוימים, מידע קליני (כגון היסטוריה רפואית, אימות אבחנה, זמן משימוש בתרופה עד תחילת המחלה, מינון ושימוש בתרופות נלוות) חסר או לא מלא, ומידע מעקב עשוי שלא להיות זמין.

• הצטברות של דיווחי אירועים שליליים (AERs) אינה מעידה בהכרח שתופעה שלילית מסוימת נגרמה על ידי התרופה; ייתכן שהאירוע נובע ממחלה בסיסית או מגורם/גורמים אחרים כגון היסטוריה רפואית קודמת או תרופות נלוות.

• בין דיווחי האירועים השליליים שהתקבלו למאגר הבטיחות של פיזור במהלך התקופה המצטברת, נכללים בדוח החודשי SMSR רק אלה שהשלימו מחזור עבודה מלא במאגר הבטיחות (כלומר, הגיעו למצב זרימת עבודה של "הפצה" או "סגור"). גישה זו מונעת הכללה של מקרים שלא עובדו במלואם ולכן אינם משקפים באופן מדויק את המידע הסופי. בשל הכמות הגדולה של דיווחי אירועים שליליים ספונטניים שהתקבלו עבור המוצר, בעל אישור השיווק (MAH) נתן עדיפות לעיבוד מקרים חמורים, על מנת לעמוד בלוחות הזמנים של דיווח רגולטורי מזורז ולהבטיח שדיווחים אלה זמינים לפעילות זיהוי וניתוח אותות. העלייה בנפח הדיווחים לא השפיעה על עיבוד המקרים החמורים, ומדדי תאימות ממשיכים להימדד מדי שבוע עם נקיטת פעולה מיידית לפי הצורך כדי לשמור על עמידה בחובות הדיווח המזורז. מקרים לא חמורים מוזנים למאגר הבטיחות לא יאוחר מ-4 ימי לוח שנה ממועד הקבלה. הכניסה למאגר כוללת קידוד של כל האירועים השליליים; זה מאפשר סקירה ידנית של האירועים המתקבלים אך עשוי שלא לכלול עיבוד מידי של המקרה עד להשלמתו. מקרים לא חמורים מעובדים בהקדם האפשרי ולא יאוחר מ-90 יום ממועד הקבלה. פיזור גם נקטה במספר פעולות כדי לסייע בהתמודדות עם העלייה הגדולה בדיווחי האירועים השליליים. פעולות אלה כוללות שיפורי טכנולוגיה משמעותיים, פתרונות תהליכיים וזרימת עבודה, וכן הגדלת מספר העובדים בתחום הזנת הנתונים ועיבוד המקרים. עד כה, פיזור גייסה כ- [מספר לא מלא במקור] עובדים במשרה מלאה (FTEs) נוספים.

עובדים נוספים מצטרפים מדי חודש, עם צפי לסך כולל של יותר מ- [מספר לא מלא במקור] משאבים נוספים עד סוף יוני 2021.

3. תוצאות

3.1. מאגר נתוני בטיחות

3.1.1. סקירה כללית

מוערך כי כ- [מספר לא מלא במקור] מנות של BNT162b2 נשלחו ברחבי העולם מאז קבלת האישור הזמני הראשון לאספקת חירום ב-1 בדצמבר 2020 ועד 28 בפברואר 2021.

במצטבר, עד 28 בפברואר 2021, התקבלו סך של 42,086 דיווחי מקרים (25,379 מאומתים רפואית ו-16,707 לא מאומתים רפואית) הכוללים 158,893 אירועים.

רוב המקרים (34,762) התקבלו מארצות הברית (13,739), הממלכה המאוחדת (13,404), איטליה (2,578), גרמניה (1,913), צרפת (1,506), פורטוגל (866) וספרד (756); ה-7,324 הנתרים התפלגו בין 56 מדינות אחרות.

טבלה 1 להלן מציגה את המאפיינים העיקריים של כלל המקרים.

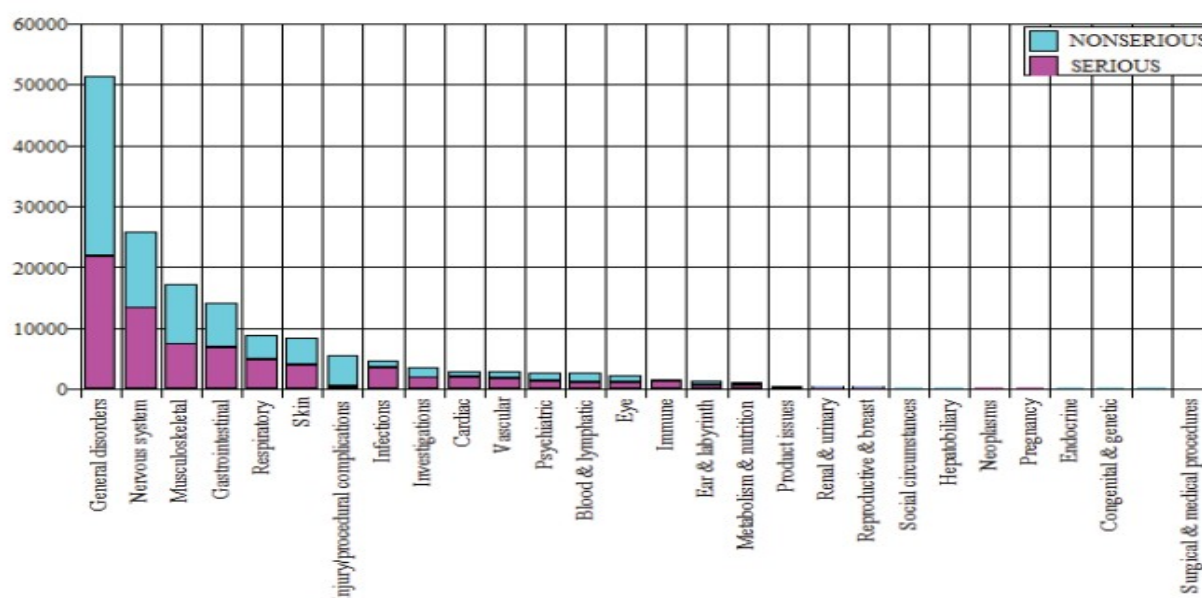
טבלה 1. סקירה כללית: מאפיינים נבחרים של כל המקרים שהתקבלו במהלך תקופת הדיווח

מאפיינים	מקרים רלוונטיים (N=42,086)
מין:	
נקבה	29,914
זכר	9,182
ללא נתונים	2,990
טווח גילאים (שנים):	0.01 - 107 שנים
ממוצע = 50.9 שנים	n = 34,952
17 ≥	175a
18-30	4,953
31-50	13,886
51-64	7,884
65-74	3,098
75 ≤	5,214
לא ידוע	6,876
תוצאת המקרה:	
החלמה/בהחלמה	19,582
החלמה עם תופעות לוואי	520
לא החלים במועד הדיווח	11,361
קטלני	1,223
לא ידוע	9,400

a. ב-46 מקרים דווח על גיל מתחת ל-16 שנים וב-34 מקרים מתחת ל-12 שנים.

כפי שמוצג באיור 1, קטגוריות מערכת האיברים (SOCs) שהכילו את המספר הגדול ביותר ($\leq 2\%$) של אירועים, בכלל מערך הנתונים, היו: הפרעות כלליות ותנאי אתר המתן (51,335 אירועים שליליים), הפרעות במערכת העצבים (25,957), הפרעות בשרירים, בשלד וברקמות החיבור (17,283), הפרעות במערכת העיכול (14,096), הפרעות בעור וברקמות תת-עוריות (8,476), הפרעות בדרכי הנשימה, בחזה ובאזור החזה התיכון (8,848), זיהומים והדבקות (4,610), פגיעות, הרעלות וסיבוכים פרוצדורליים (5,590), ובדיקות (3,693).

איור 1. מספר כולל של אירועים שליליים של BNT162b2 לפי קטגוריות מערכת איברים וחומרת האירוע



טבלה 2 מציגה את המונחים המועדפים (PTs) של MedDRA (גרסה 23.1) שדווחו בשכיחות הגבוהה ביותר ($\leq 2\%$) בכלל מערך הנתונים (עד 28 בפברואר 2021).

טבלה 2. אירועים שדווחו ב- $\leq 2\%$ מהמקרים במצטבר עד 28 בפברואר 2021

N = 42,086	אירועים שליליים (AEs) (AERPs) (%)	MedDRA PT (מונח מועדף)	MedDRA SOC (קטגוריית מערכת איברים)
	1,972 (4.7%)	בלוטות לימפה מוגדלות	מערכת הדם והלימפה
	1,098 (2.6%)	טכיקרדיה	הפרעות לבביות
	5,182 (12.3%)	בחילה	הפרעות במערכת העיכול
	1,880 (4.5%)	שלשול	
	1,698 (4.0%)	הקאה	
	7,666 (18.2%)	חום	הפרעות כלליות ותנאי אתר המתן
	7,338 (17.4%)	עייפות	
	5,514 (13.1%)	צמרמורות	
	5,181 (12.3%)	כאב באתר החיסון	

טבלה 2. אירועים שדווחו ב- $\leq 2\%$ מהמקרים במצטבר עד 28 בפברואר 2021

N = 42,086	אירועים שליליים (AERPs) (%)	MedDRA PT (מונח מועדף)	MedDRA SOC (קטגוריית מערכת איברים)
	3,691 (8.8%)	כאב	הפרעות כלליות ותנאי אתר המתן
	2,897 (6.9%)	חולשה כללית	
	2,285 (5.4%)	חולשה	
	2,201 (5.2%)	תרופה לא יעילה	
	930 (2.2%)	אדמומית באתר החיסון	
	913 (2.2%)	נפיחות באתר החיסון	
	835 (2.0%)	מחלה דמוית שפעת	
	1,927 (4.6%)	COVID-19	זיהומים והדבקות
	880 (2.1%)	שימוש מחוץ להתוויה	פגיעות, הרעלות וסיבוכים פרוצדורליים
	828 (2.0%)	בעיה בשימוש במוצר	
	4,915 (11.7%)	כאבי שרירים	הפרעות בשרירים, בשלד וברקמות החיבור
	3,959 (9.4%)	כאב בגפיים	
	3,525 (8.4%)	כאב מפרקים	
	10,131 (24.1%)	כאב ראש	הפרעות במערכת העצבים
	3,720 (8.8%)	סחרחורת	
	1,500 (3.6%)	תחושת עקצוץ	
	999 (2.4%)	תחושה מופחתת	
	2,057 (4.9%)	קוצר נשימה	הפרעות בדרכי הנשימה, בחזה ובחזה התיכון
	1,146 (2.7%)	שיעול	
	948 (2.3%)	כאב גרון	
	1,447 (3.4%)	גירוד	הפרעות בעור וברקמות תת-עוריות
	1,404 (3.3%)	פריחה	
	1,044 (2.5%)	אדמומית	
	900 (2.1%)	הזעת יתר	
	862 (2.1%)	סרפדת	
	93,473		סך כל האירועים

3.1.2. סיכום דאגות בטיחות בתוכנית הפרמקוויג'ילנס של ארה"ב

סיכונים מזוהים חשובים	אנפילקסיס (תגובה אלרגית חמורה)
סיכונים פוטנציאליים חשובים	מחלה מוגברת הקשורה לחיסון (VAED), כולל מחלת נשימה מוגברת הקשורה לחיסון (VAERD)
מידע חסר	שימוש בהריון ובהנקה
	שימוש בילדים מתחת לגיל 12

יעילות החיסון	
טבלה 4. סיכון מזוהה חשוב	
נושא	תיאור
סיכון מזוהה חשוב	אנפילקסיס
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
מאז האישור הזמני הראשון לאספקת חירום תחת תקנה 174 בבריטניה (1 בדצמבר 2020) ועד 28 בפברואר 2021, נמצאו 1,833 מקרים רלוונטיים פוטנציאליים מתוך אסטרטגיית חיפוש SMQ (צר ורחב) של תגובה אנפילקטית, תוך שימוש באלגוריתם MedDRA. מקרים אלה נבחנו בנפרד והוערכו לפי הגדרת שיתוף הפעולה של ברייטון (BC) ורמת הוודאות האבחנתית, כפי שמוצג בטבלה שלהלן:	
רמת שיתוף הפעולה של ברייטון	מספר המקרים
BC 1	290
BC 2	311
BC 3	10
BC 4	391
BC 5	831
סך הכל	1,833

רמה 1 מציינת מקרה עם רמת הוודאות האבחנתית הגבוהה ביותר של אנפילקסיס, בעוד שרמת הוודאות היא הנמוכה ביותר ברמה 3. רמה 4 מוגדרת כ"אירוע מדווח של אנפילקסיס עם עדויות לא מספיקות כדי לעמוד בהגדרת המקרה", ורמה 5 כ"לא מקרה של אנפילקסיס". מתוך אסטרטגיית החיפוש SMQ (רחב וצר) של תגובה אנפילקטית, היו 1,002 מקרים (54.0% מהמקרים הרלוונטיים הפוטנציאליים שנמצאו), הכוללים 2,958 אירועים רלוונטיים פוטנציאליים, העומדים ברמות BC 1 עד 4:

- מדינות התרחשות: בריטניה (261), ארה"ב (184), מקסיקו (99), איטליה (82), גרמניה (67), ספרד (38), צרפת (36), פורטוגל (22), דנמרק (20), פינלנד, יוון (19 כל אחת), שבדיה (17), צ'כיה, הולנד (16 כל אחת), בלגיה, אירלנד (13 כל אחת), פולין (12), אוסטריה (11); 57 המקרים הנותרים הגיעו מ-15 מדינות שונות.
- חומרת האירוע הרלוונטי: חמור (2,341), לא חמור (617);
- מין: נשים (876), גברים (106), לא ידוע (20);
- גיל (n=961): נע בין 16 ל-98 שנים (ממוצע = 54.8 שנים, חציון = 42.5 שנים);
- תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (9), נפטר/בפתרון (1,922), לא נפטר (229), נפטר עם תופעות לוואי (48), לא ידוע (754);
- המונחים המועדפים (PTs) הרלוונטיים הנפוצים ביותר ($\leq 2\%$) מתוך אסטרטגיית החיפוש SMQ (רחב וצר) של תגובה אנפילקטית: תגובה אנפילקטית (435), קוצר נשימה (356), פריחה (190), גירוד (175), אדמומית (159), סרפדת (133), שיעול (115), מצוקה נשימתית, לחץ בגרון (97 כל אחד), לשון נפוחה (93), שוק אנפילקטי (80), לחץ דם נמוך (72), אי נוחות בחזה (71), נפיחות בפנים (70), נפיחות בלוע (68), נפיחות בשפתיים (64).
- מסקנה: הערכת מקרי BC ברמות 1 עד 4 לא חשפה מידע בטיחותי חדש משמעותי. אנפילקסיס מתואר כראוי בתווית המוצר, וכך גם אירועי רגישות יתר שאינם אנפילקטיים. המעקב יימשך.
- a. תוצאה קלינית שונה עשויה להידווח עבור אירוע שהתרחש יותר מפעם אחת לאותו אדם.
- b. היו 4 אנשים בהערכת האנפילקסיס שמתו ביום שבו חוסנו. למרות שחוו אירועים שליליים (9) שהם

תסמינים אפשריים של אנפילקסיס, לכולם היו מצבים רפואיים חמורים בסיסיים, ואחד מהם נראה כסובל גם מדלקת ריאות COVID-19, שסביר להניח תרמו למותם.

טבלה 5. סיכון פוטנציאלי חשוב

נושא	תיאור
סיכון פוטנציאלי חשוב	מחלה מוגברת הקשורה לחיסון (VAED), כולל מחלת נשימה מוגברת הקשורה לחיסון (VAERD)
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
לא זוהו דיווחי אירועים שליליים לאחר אישור כמקרים של VAED/VAERD, ולכן אין נתונים שנצפו בשלב זה. קשה לקבוע שיעור צפוי של VAED, ולכן לא ניתן לבצע ניתוח משמעותי של נצפה/צפוי בנקודה זו על סמך הנתונים הזמינים. ישימות ביצוע ניתוח כזה תוערך מחדש באופן שוטף ככל שיגדלו הנתונים על הנגיף ונתוני בטיחות החיסון יצטברו.	
קריטריוני החיפוש שנעשה בהם שימוש לזיהוי מקרים פוטנציאליים של VAED עבור דוח זה כוללים מונחים מועדפים (PTs) המצביעים על חוסר השפעה של החיסון ומונחים שעשויים להצביע על COVID-19 חמור או לא טיפוסיים.	
מאז האישור הזמני הראשון לאספקת חירום תחת תקנה 174 בבריטניה (1 בדצמבר 2020) ועד 28 בפברואר 2021, נמצאו 138 מקרים [0.33% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק], הכוללים 317 אירועים רלוונטיים פוטנציאליים:	

מדינות התרחשות: בריטניה (71), ארה"ב (25), גרמניה (14), צרפת, איטליה, מקסיקו, ספרד (4 כל אחת), דנמרק (3); 9 המקרים הנותרים הגיעו מ-9 מדינות שונות;

חומרת המקרים: 138;

קריטריונים לחומרה עבור 138 המקרים: משמעותי רפואית (71, מתוכם 8 גם חמורים עקב נכות), אשפוז נדרש (לא קטלני/לא מסכן חיים) (16, מתוכם 1 גם חמור עקב נכות), מסכן חיים (13, מתוכם 7 גם חמורים עקב אשפוז), מוות (38);

מין: נשים (73), גברים (57), לא ידוע (8);

גיל (n=132): נע בין 21 ל-100 שנים (ממוצע = 57.2 שנים, חציון = 59.5 שנים);

תוצאת המקרה: קטלני (38), נפתר/בפתרון (26), לא נפתר (65), נפתר עם תופעות לוואי (1), לא ידוע (8); מתוך 317 האירועים הרלוונטיים, המונחים המועדפים (PTs) הנפוצים ביותר ($\leq 2\%$) היו: תרופה לא יעילה (135), קוצר נשימה (53), שלשול (30), דלקת ריאות COVID-19 (23), הקאה (20), אי ספיקת נשימה (8), והתקף (7).

מסקנה: VAED עשוי להתבטא כביטויים קליניים חמורים או חריגים של COVID-19. בסך הכל, היו 37 נבדקים עם חשד ל-COVID-19 ו-101 נבדקים עם COVID-19 מאושר לאחר מנה אחת או שתיים של החיסון; 75 מתוך 101 המקרים היו חמורים, והובילו לאשפוז, נכות, השלכות מסכנות חיים או מוות. אף אחד מ-75 המקרים לא נחשב באופן חד-משמעי כ-VAED/VAERD. בסקירה זו של נבדקים עם COVID-19 לאחר חיסון, על סמך הראיות הנוכחיות, VAED/VAERD נותר סיכון תיאורטי עבור החיסון. המעקב ימשך.

a. קריטריוני חיפוש: חיפוש סטנדרטי של תגובה טיפולית מופחתת AND מונחים מועדפים: קוצר נשימה; נשימה מהירה; היפוקסיה; דלקת ריאות COVID-19; אי ספיקת נשימה; תסמונת מצוקה נשימתית חריפה; אי ספיקת לב; שוק קרדיוגני; אוטם שריר הלב חריף; הפרעת קצב; דלקת שריר הלב; הקאה; שלשול; כאב בטן; צהבת; אי ספיקת כבד חריפה; פקקת ורידים עמוקים; תסחיף ריאתי; איסכמיה היקפית; דלקת כלי דם; שוק; פגיעה חריפה בכליות; אי ספיקת כליות; שינוי במצב ההכרה; התקף; אנצפלופתיה; דלקת קרום המוח; תאונה

מוחית-כלי דם; טרומבוציטופניה; קרישת דם תוך-כלית ממושטת; צמרמורות; אריתמה מולטיפורמה; תסמונת כשל רב-איברית; תסמונת דלקתית רב-מערכתית בילדים.

טבלה 6. תיאור מידע חסר

נושא	תיאור
מידע חסר	שימוש בהריון ובהנקה
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
• מספר מקרים: 413a (0.98% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק); 84 חמורים ו-329 לא חמורים;	
• מדינות התרחשות:	
ארה"ב (205), בריטניה (64), קנדה (31), גרמניה (30), פולין (13), ישראל (11), איטליה (9), פורטוגל (8), מקסיקו (6), אסטוניה, הונגריה ואירלנד (5 כל אחת), רומניה (4), ספרד (3), צ'כיה וצרפת (2 כל אחת), 10 המקרים הנותרים התפלגו בין 10 מדינות אחרות.	

מקרי הריון: 274 מקרים כולל:

• 270 מקרי אמהות ו-4 מקרי עוברים/תינוקות המייצגים 270 הריונות ייחודיים (4 מקרי העובר/תינוק קשורים ל-3 מקרי אמהות; מקרה אחד של אם כלל תאומים).

• תוצאות ההריון עבור 270 ההריונות: הפלה ספונטנית (23), תוצאה ממתינה (5), לידה מוקדמת עם מוות נאוטלי, הפלה ספונטנית עם מוות תוך-רחמי (2 כל אחת), הפלה ספונטנית עם מוות נאוטלי, ותוצאה תקינה (1 כל אחת). לא נמסרה תוצאה עבור 238 הריונות (שימו לב שדווחו 2 תוצאות שונות עבור כל תאום, ושניהם נספרו).

• 146 מקרי אמהות לא חמורים דיווחו על חשיפה לחיסון ברחם ללא התרחשות של אירוע שלילי קליני. החשיפה קודדה למונחים המועדפים: חשיפה אימהית במהלך הריון (111), חשיפה במהלך הריון (29), ותזמון חשיפה אימהית לא מוגדר (6). שליש ההריון של החשיפה דווח ב-21 מהמקרים: שליש ראשון (15 מקרים), שליש שני (7), ושליש שלישי (2).

• 124 מקרי אמהות, 49 לא חמורים ו-75 חמורים, דיווחו על אירועים קליניים שהתרחשו אצל האמהות המוחסנות. אירועים הקשורים להריון קודדו למונחים המועדפים: הפלה ספונטנית (25), התכווצויות רחם במהלך הריון, קרע מוקדם של הקרומים, הפלה, הפלה שלא התגלתה, ומוות עוברי (1 כל אחת). אירועים קליניים אחרים שהתרחשו ביותר מ-5 מקרים קודדו למונחים: כאב ראש (33), כאב באתר החיסון (24), כאב בגפיים ועייפות (22 כל אחד), כאבי שרירים וחום (16 כל אחד), צמרמורות (13), בחילה (12), כאב (11), כאב מפרקים (9), בלוטות לימפה מוגדלות ותרופה לא יעילה (7 כל אחד), כאב בחזה, סחרחורת וחולשה (6 כל אחד), חולשה כללית ו-COVID-19 (5 כל אחד). שליש ההריון של החשיפה דווח ב-22 מהמקרים: שליש ראשון (19 מקרים), שליש שני (1 מקרה), שליש שלישי (2 מקרים).

• 4 מקרי עובר/תינוק חמורים דיווחו על המונחים המועדפים: חשיפה במהלך הריון, הגבלת גדילה עוברית, חשיפה אימהית במהלך הריון, תינוק פג (2 כל אחד), ומוות נאוטלי (1). שליש ההריון של החשיפה דווח עבור 2 מקרים (תאומים) כמתרחש במהלך השליש הראשון.

מקרי תינוקות מניקים: 133, מתוכם:

• 116 מקרים דיווחו על חשיפה לחיסון במהלך הנקה (מונח מועדף: חשיפה דרך חלב אם) ללא התרחשות של אירועים שליליים קליניים;

• 17 מקרים, 3 חמורים ו-14 לא חמורים, דיווחו על האירועים הקליניים הבאים שהתרחשו ביילוד/ילד שנחשף לחיסון דרך הנקה: חום (5), פריחה (4), עצבנות תינוקית (3), הקאה תינוקית, שלשול, נדודי שינה, ומחלה (2 כל אחד), האכלה לקויה של תינוק, עייפות, אי נוחות בטנית, הקאה, אלרגיה לחיסון, תיאבון מוגבר, חרדה, בכי, שינה באיכות ירודה, גיהוק, עצבנות, כאב וסרפדת (1 כל אחד).

מקרי אמהות מניקות (6):

• מקרה חמור אחד דיווח על 3 אירועים קליניים שהתרחשו באם במהלך הנקה (מונח מועדף: חשיפה אימהית

במהלך הנקה); אירועים אלה קודדו למונחים: צמרמורות, חולשה כללית וחום.
 • מקרה לא חמור אחד דיווח עם מידע מוגבל מאוד וללא אירועים שליליים קשורים.
 טבלה 6. תיאור מידע חסר

נושא	תיאור
מידע חסר	שימוש בהריון ובהנקה
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
• ב-4 מקרים (3 לא חמורים; 1 חמור) דווח על דיכוי הנקה אצל נשים מניקות עם האירועים המשותפים הבאים: חום (2), שיתוק חלקי, כאב ראש, צמרמורות, הקאה, כאב בגפיים, כאב מפרקים, כאב בשד, כאב בצלקת, בחילה, מיגרנה, כאבי שרירים, עייפות ושינוי צבע חלב השד (1 כל אחד).	
מסקנה: לא עלו אותות בטיחותיים מהסקירה של מקרים אלה של שימוש בהריון ובהנקה.	

שימוש בילדים מתחת לגיל 12 || יחידות ילדים מתחת לגיל 12 || • מספר מקרים: 34d (0.1% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), המצביעים על מתן חיסון לילדים מתחת לגיל 12;
 • מדינות התרחשות: בריטניה (29), ארה"ב (3), גרמניה ואנדורה (1 כל אחת);
 • חומרת המקרים: חמורים (24), לא חמורים (10);
 • מין: נשים (25), גברים (7), לא ידוע (2);
 • גיל (n=34): נע בין 2 חודשים ל-9 שנים, ממוצע = 3.7 שנים, חציון = 4.0 שנים;
 • תוצאת המקרה: נפתר/בפתרון (16), לא נפתר (13), לא ידוע (5).
 • מתוך 132 האירועים שדווחו, אלה שדווחו יותר מפעם אחת היו: מוצר שניתן לחולה בגיל לא מתאים (27), ראה שגיאת תרופות), שימוש מחוץ להתוויה (11), חום (6), בעיה בשימוש במוצר (5), עייפות, כאב ראש ובחילה (4 כל אחד), כאב באתר החיסון (3), כאב בטן עליון, COVID-19, שיתוק פנים, בלוטות לימפה מוגדלות, חולשה כללית, גירוד ונפיחות (2 כל אחד).
 מסקנה: לא זוהה מידע בטיחותי חדש משמעותי על סמך סקירת מקרים אלה בהשוואה לאוכלוסייה הלא-ילדית.
 | יעילות החיסון || מוסכמות החברה לקידוד מקרים המצביעים על חוסר יעילות: || מוסכמות הקידוד לחוסר יעילות בהקשר של מתן חיסון COVID-19 עודכנו ב-15 בפברואר 2021, כפי שמוצג להלן:
 • המונח המועדף "כשל בחיסון" מקודד כאשר כל הקריטריונים הבאים מתקיימים:
 o הנבדק קיבל את סדרת שתי המנות לפי משטר המינון בתווית המקומית.
 o חלפו לפחות 7 ימים מאז מתן המנה השנייה של החיסון.
 o הנבדק חווה זיהום SARS-CoV-2 (בדיקות מעבדה מאושרות).
 • המונח המועדף "תרופה לא יעילה" מקודד כאשר אחד מהבאים חל:
 o הזיהום אינו מאושר כ-SARS-CoV-2 באמצעות בדיקות מעבדה (ללא קשר ללוח הזמנים של החיסון). זה כולל תרחישים שבהם חוסר יעילות מוצהר או מרומז, לדוגמה, "החיסון לא עבד", "חליתי ב-COVID-19".
 o לא ידוע:
 - האם הנבדק קיבל את סדרת שתי המנות לפי משטר המינון בתווית המקומית;
 - כמה ימים חלפו מאז המנה הראשונה (כולל מספר ימים לא מוגדר כמו "כמה ימים", "מספר ימים" וכו');
 - האם חלפו 7 ימים מאז המנה השנייה;
 o הנבדק חווה מחלה הניתנת למניעה על ידי החיסון 14 ימים לאחר קבלת המנה הראשונה ועד 6 ימים לאחר קבלת המנה השנייה.
 הערה: לאחר שהמערכת החיסונית קיבלה מספיק זמן (14 ימים) להגיב לחיסון, דיווח על COVID-19 נחשב כחוסר יעילות פוטנציאלי גם אם מהלך החיסון אינו הושלם.
 סיכום מוסכמות הקידוד להתפרצות מחלה הניתנת למניעה על ידי החיסון לעומת תאריך החיסון:
 • אם המחלה מתרחשת לפני 14 ימים לאחר המנה הראשונה, היא לא נחשבת כחוסר יעילות אלא כחשיפה לנגיף לפני שהחיסון הספיק לפעול.

- בין 14 ימים לאחר המנה הראשונה ועד 6 ימים לאחר המנה השנייה, המקרה מקודד כ"תרופה לא יעילה" אם אין אישור מעבדתי ל-SARS-CoV-2 או אם פרטי החיסון חסרים.
- לאחר 7 ימים מהמנה השנייה, עם אישור מעבדתי ל-SARS-CoV-2, המקרה מקודד כ"כשל בחיסון".

טבלה 6. תיאור מידע חסר

נושא	תיאור
מידע חסר	יעילות החיסון
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
מנה ראשונה (יום 1-13)	מיום 14 לאחר המנה הראשונה ועד יום 6 לאחר המנה השנייה
קודד רק את האירועים המתארים SARS-CoV-2	קודד "תרופה לא יעילה"
תרשיש לא נחשב כחוסר יעילות (LOE)	תרשיש נחשב כחוסר יעילות לא "כשל בחיסון"

מקרי חוסר יעילות:

- מספר מקרים: 1,665b (3.9% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 1,100 מאומתים רפואית ו-565 לא מאומתים רפואית;
- מספר אירועי חוסר יעילות: 1,665 [מונח מועדף: תרופה לא יעילה (1,646) וכשל בחיסון (19)f];
- מדינות התרחשות: ארה"ב (665), בריטניה (405), גרמניה (181), צרפת (85), איטליה (58), רומניה (47), בלגיה (33), ישראל (30), פולין (28), ספרד (21), אוסטרליה (18), פורטוגל (17), יוון (15), מקסיקו (13), דנמרק (8), קנדה (7), הונגריה, שבדיה ואיחוד האמירויות הערביות (5 כל אחת), צ'כיה (4), שווייץ (3); 12 המקרים הנותרים הגיעו מ-9 מדינות שונות.
- זיהום COVID-19 חשוד ב-155 מקרים, מאושר ב-228 מקרים, ובמקרה אחד דווח שהמנה הראשונה לא הייתה יעילה (ללא מידע נוסף).
- תוצאת זיהום COVID-19 (חשוד או מאושר) דווחה כנפתר/בפתרון (165), לא נפתר (205) או לא ידוע (1,230) במועד הדיווח; היו 65 מקרים שבהם דווחה תוצאה קטלנית.
- מקרים של תרופה לא יעילה (1,649):
- חומרת אירוע תרופה לא יעילה: חמור (1,625), לא חמור (21)e;
- מונח חוסר היעילות דווח:
- o לאחר המנה הראשונה ב-788 מקרים;
- o לאחר המנה השנייה ב-139 מקרים;
- o ב-722 מקרים לא ידוע לאחר איזו מנה התרחש חוסר היעילות.
- זמן חביון של מונח חוסר היעילות לאחר המנה הראשונה ידוע עבור 176 מקרים:
- o תוך 9 ימים: 2 נבדקים;
- o תוך 14 עד 21 ימים: 154 נבדקים;
- o תוך 22 עד 50 ימים: 20 נבדקים;
- זמן חביון של מונח חוסר היעילות לאחר המנה השנייה ידוע עבור 69 מקרים:
- o תוך 0 עד 7 ימים: 42 נבדקים;
- o תוך 8 עד 21 ימים: 22 נבדקים;
- o תוך 23 עד 36 ימים: 5 נבדקים;
- זמן חביון של מונח חוסר היעילות במקרים שבהם מספר המנות לא סופק ידוע ב-409 מקרים:
- o תוך 0 עד 7 ימים לאחר החיסון: 281 נבדקים;
- o תוך 8 עד 14 ימים לאחר החיסון: 89 נבדקים;
- o תוך 15 עד 44 ימים לאחר החיסון: 39 נבדקים.

לפי מידע בטיחות הייחוס (RSI), ייתכן שאנשים לא יהיו מוגנים במלואם עד 7 ימים לאחר המנה השנייה של החיסון, ולכן עבור 1,649 המקרים שלעיל שבהם דווח על חוסר יעילות לאחר המנה הראשונה או ה-

טבלה 6. תיאור מידע חסר

נושא	תיאור
מידע חסר	יעילות החיסון
הערכת מקרים לאחר אישור (מצטבר עד 28 בפברואר 2021)	
מספר כולל של מקרים בתקופת הדיווח (N=42,086)	
מנה שנייה, האירועים שדווחו עשויים לייצג סימנים ותסמינים של זיהום COVID-19 מקרי או לא מאובחן או זיהום באדם שלא היה מחוסן במלואו, ולא חוסר יעילות של החיסון.	

מקרי כשל בחיסון (16):

- חומרת כשל בחיסון: כולם חמורים;
- מונח חוסר היעילות דווח בכל המקרים לאחר המנה השנייה;
- זמן חביון של חוסר היעילות ידוע עבור 14 מקרים:
- o תוך 7 עד 13 ימים: 8 נבדקים;
- o תוך 15 עד 29 ימים: 6 נבדקים.
- COVID-19 ו-COVID-19 אסימפטומטי (6) היו הזיהומים הניתנים למניעה על ידי החיסון שדווחו ב-16 מקרים אלה.

מסקנה: לא עלו אותות בטיחות חדשים של חוסר יעילות החיסון על סמך סקירת מקרים אלה. הערות:

- מתוך סך של 417 מקרים, 4 מקרים הוצאו מהניתוח. ב-3 מקרים, בעל אישור השיווק (MAH) קיבל מידע כי אישה בהריון בת 33 ושתי נשים בהריון בגיל לא מוגדר תוכננו לקבל את BNT162b2 (מונח מועדף שדווח: שימוש מחוץ להתוויה ובעיה בשימוש במוצר ב-2 מקרים; נסיבות או מידע שעשויים להוביל לשגיאת תרופות במקרה אחד). מקרה אחד דווח על המונח המועדף בחילות בוקר; עם זאת, ההריון לא אושר במקרה זה.
- 558 מקרים נוספים שנמצאו במערך נתונים זה הוצאו מהניתוח; לאחר סקירה, 546 מקרים אינם נחשבים כמקרי חוסר יעילות אמיתיים מכיוון שהמונח המועדף "תרופה לא יעילה" קודד, אך הנבדקים פיתחו זיהום SARS-CoV-2 בימים הראשונים לאחר המנה הראשונה (ימים 1-13); לחיסון לא היה מספיק זמן לעורר את המערכת החיסונית, ולכן התפתחות מחלה הניתנת למניעה על ידי החיסון במהלך תקופה זו אינה נחשבת כחוסר יעילות פוטנציאלי של החיסון; ב-5 מקרים הוסר המונח המועדף "תרופה לא יעילה" לאחר נקודת נעילת הנתונים (DLP) מכיוון שהנבדקים לא פיתחו זיהום COVID-19; במקרה אחד, שדיווח על כשל טיפולי והתקף איסכמי חולף, מונח חוסר היעילות לא התייחס לחיסון 5; BNT162b2 מקרים בוטלו במאגר הבטיחות לאחר DLP; מקרה אחד נמחק מהדיון מכיוון שהמונחים המועדפים שדווחו, עמידות לפתוגן ובעיית הכנת המוצר, לא הצביעו על חוסר יעילות.
- לאחר סקירה, 31 מקרים נוספים הוצאו מהניתוח מכיוון שהנתונים שדווחו (למשל, פרטים קליניים, גובה, משקל וכו') לא היו עקביים עם נבדקים ילדים.
- לאחר סקירה, 28 מקרים נוספים הוצאו מהניתוח מכיוון שהנתונים שדווחו (למשל, פרטים קליניים, גובה, משקל וכו') לא היו עקביים עם נבדקים ילדים.
- תוצאות קליניות שונות עשויות להידווח עבור אירוע שהתרחש יותר מפעם אחת לאותו אדם.
- ב-2 מקרים הוחלף המונח המועדף "כשל בחיסון" ב"תרופה לא יעילה" לאחר DLP. מקרה נוסף לא נכלל בדיון על מקרי כשל בחיסון מכיוון שלא ניתן לאשר תזמון נכון (21 ימים בין המנה הראשונה לשנייה).

3.1.3. סקירת אירועים שליליים בעלי עניין מיוחד (AESIs) אנא עיין בנספח 1 לרשימת ה-AESIs של החברה עבור BNT162b2. רשימת ה-AESI של החברה לוקחת בחשבון את רשימות ה-AESIs מקבוצות מומחים ורשויות רגולטוריות הבאות: שיתוף פעולה בריטון (SPEAC), פרוטוקול ACCESS, ה-CDC של ארה"ב (רשימה ראשונית של AESI למעקב VAERS), MHRA (הנחיה לא פורסמה). מונחי ה-AESI משולבים ברשימת TME (אירועים רפואיים ממוקדים) וכוללים אירועים בעלי עניין עקב הקשר שלהם ל-COVID-19 חמור ואירועים בעלי עניין לחיסונים באופן כללי. רשימת ה-AESI מורכבת ממונחים מועדפים (PTs), HLTs, HLTs או SMQs של MedDRA וניתנת לשינוי לפי הצורך בהתבסס על פרופיל הבטיחות המתפתח של החיסון. טבלה 7 מספקת סקירה מסכמת של מקרים מצטברים בקטגוריות AESI במאגר הבטיחות של פיזור. זו נבדלת מהערכות אותות בטיחות המבוצעות ונכללות, לפי הצורך, בדוחות הבטיחות החודשיים המוגשים באופן קבוע ל-FDA ולרשויות בריאות אחרות.

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

קטגוריית AESIa	הערכת מקרים לאחר שיווקb	מספר כולל של מקרים (N=42,086)
תגובות אנפילקטיות	קריטריוני חיפוש: SMQ של תגובה אנפילקטית (צר ורחב, עם אלגוריתם מיושם), בחירת מקרים רלוונטיים לפי קריטריוני BC	אנא עיין בסיכון "אנפילקסיס" שנכלל לעיל בטבלה 4.
AESIs קרדיוסקולריים	קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: אוטם שריר הלב חריף; הפרעת קצב; אי ספיקת לב; אי ספיקת לב חריפה; שוק קרדיוגני; מחלת עורקים כליליים; אוטם שריר הלב; תסמונת טכיקרדיה אורתוסטטית תנוחתית; טכיקרדיה ממתח; טכיקרדיה	- מספר מקרים: 1,403 (3.3% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 241 מאומתים רפואית ו-1,162 לא מאומתים רפואית; מדינות התרחשות: בריטניה (268), ארה"ב (233), מקסיקו (196), איטליה (141), צרפת (128), גרמניה (102), ספרד (46), יוון (45), פורטוגל (37), שבדיה (20), אירלנד (17), פולין (16), ישראל (13), אוסטרליה, רומניה ופינלנד (12 כל אחת), הולנד (11), בלגיה ונורבגיה (10 כל אחת), צ'כיה (9), הונגריה וקנדה (8 כל אחת), קרואטיה ודנמרק (7 כל אחת), איסלנד (5); 30 המקרים הנותרים התפלגו בין 13 מדינות אחרות; - מין הנבדקים: נשים (1,076), גברים (291), לא ידוע (36); קבוצת גיל הנבדקים (n=1,346): מבוגרים (1,078), c, קשישים (266), d, ילדים ומתבגרים (1 כל אחד); - מספר אירועים רלוונטיים: 1,441, מתוכם 946 חמורים, 495 לא חמורים; במקרים שדיווחו על אירועים חמורים רלוונטיים; - מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: טכיקרדיה (1,098), הפרעת קצב (102), אוטם שריר הלב (89), אי ספיקת לב (80), אוטם שריר הלב חריף (41), אי ספיקת לב חריפה (11), שוק קרדיוגני ותסמונת טכיקרדיה אורתוסטטית תנוחתית (7 כל אחד), ומחלת עורקים כליליים (6); - זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=1,209): טווח מפחות מ-24 שעות עד 21 ימים, חציון פחות מ-24 שעות;

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

קטגוריית AESIa	הערכת מקרים לאחר שיווק b	מספר כולל של מקרים (N=42,086)
AESIs קרדיווסקולריים (המשך מעמוד 16)	• תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (136), נפתר/בפתרון (767), נפתר עם תופעות לוואי (21), לא נפתר (140) ולא ידוע (380); מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	
AESIs של COVID-19	קריטריוני חיפוש: SMQ של COVID-19 (צר ורחב) או מונחים מועדפים: איבוד חוש טעם; איבוד חוש ריח	• מספר מקרים: 3,067 (7.3% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 1,013 מאומתים רפואית ו-2,054 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: ארה"ב (1,272), בריטניה (609), גרמניה (360), צרפת (161), איטליה (94), ספרד (69), רומניה (62), פורטוגל (51), פולין (50), מקסיקו (43), בלגיה (42), ישראל (41), שבדיה (30), אוסטרליה (27), יוון (24), דנמרק (18), צ'כיה והונגריה (17 כל אחת), קנדה (12), אירלנד (11), סלובקיה (9), לטביה ואיחוד האמירויות הערביות (6 כל אחת); 36 המקרים הנותרים התפלגו בין 16 מדינות שונות אחרות; • מין הנבדקים: נשים (1,650), גברים (844), לא ידוע (573); • קבוצת גיל הנבדקים (n=1,880): מבוגרים (1,315), קשישים (560), תינוקות ומתבגרים (2 כל אחד), ילדים (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 3,359, מתוכם 2,585 חמורים, 774 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (<1 התרחשות): COVID-19 (1,927), בדיקת SARS-CoV-2 חיובית (415), חשד ל-COVID-19 (270), איבוד חוש טעם (228), איבוד חוש ריח (194), בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2 שלילית (83), חשיפה ל-SARS-CoV-2 (62), בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2 חיובית (53), דלקת ריאות COVID-19 (51), COVID-19 אסימפטומי (31), זיהום קורונווירוס (13), חשיפה תעסוקתית ל-SARS-CoV-2 (11), בדיקת SARS-CoV-2 חיובית כזבת (7), בדיקת קורונווירוס חיובית (6), בדיקת SARS-CoV-2 שלילית (3), בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2 (2); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=2,070): טווח מפחות מ-24 שעות עד 374 ימים, חציון 5 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (136), לא נפתר (547), נפתר/בפתרון (558), נפתר עם תופעות לוואי (9), לא ידוע (2,110); מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.
AESIs דרמטולוגיים	קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: צמדורות בעור; אריתמה מולטיפורמה	• מספר מקרים: 20 (0.05% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 15 מאומתים רפואית ו-5 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (8), צרפת ופולין (2 כל אחת), ו-8 המקרים הנותרים התפלגו בין 8 מדינות שונות אחרות; • מין הנבדקים: נשים (17), גברים ולא ידוע (1 כל אחד); • קבוצת גיל הנבדקים (n=19): מבוגרים (18), קשישים (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 20 אירועים, 16 חמורים, 4 לא חמורים;

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

קטגוריית AESIa	הערכת מקרים לאחר שיווק	מספר כולל של מקרים (N=42,086)
AESIs דרמטולוגיים (המשך מעמוד 17)	• מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: אריתמה מולטיפורמה (13) וצמרמורות בעור (7); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=18): • טווח מפחות מ-24 שעות עד 17 ימים, חציון 3 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: נפתר/בפתרון (7), לא נפתר (8) ולא ידוע (6). • מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	
AESIs המטולוגיים	קריטריוני חיפוש: לוקופניות (NEC (HLT) (נתיב ראשי) או נויטרופניות (HLT) (נתיב ראשי) או מונחים מועדפים: טרומבוציטופניה חיסונית, טרומבוציטופניה או SMQ של מונחי דימום (למעט מונחי מעבדה)	• מספר מקרים: 932 (2.2% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 524 מאומתים רפואית ו-408 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (343), ארה"ב (308), צרפת (50), גרמניה (43), איטליה (37), ספרד (27), מקסיקו ופולין (13 כל אחת), שבדיה (10), ישראל (9), הולנד (8), דנמרק, פינלנד, פורטוגל ואירלנד (7 כל אחת), אוסטריה ונורבגיה (6 כל אחת), קרואטיה (4), יוון, בלגיה, הונגריה ושווייץ (3 כל אחת), קפריסין, לטביה וסרביה (2 כל אחת); 9 המקרים הנותרים הגיעו מ-9 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=898): נשים (676), גברים (222); • קבוצת גיל הנבדקים (n=837): מבוגרים (543), קשישים (293), תינוקות (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 1,080, מתוכם 681 חמורים, 399 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (≤ 15 התרחשויות): דימום מהאף (127), שטף דם (112), חבלה באתר החיסון (96), דימום באתר החיסון (51), פטכיות (50), דימום (42), דם בצואה (34), טרומבוציטופניה (33), המטומה באתר החיסון (32), דימום בלחמית העין ודימום נרתיקי (29 כל אחד), המטומה, יריקת דם ודימום וסתי מוגבר (27 כל אחד), הקאת דם (25), דימום בעין (23), דימום רקטלי (22), טרומבוציטופניה חיסונית (20), דם בשתן (19), דימום בשתן, נויטרופניה ופרפור (16 כל אחד), שלשול דמי (15); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=787): טווח מפחות מ-24 שעות עד 33 ימים, חציון = 1 יום; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (34), נפתר/בפתרון (393), נפתר עם תופעות לוואי (17), לא נפתר (267) ולא ידוע (371). • מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.
AESIs כבדיים	קריטריוני חיפוש: חקירות, סימנים ותסמינים הקשורים לכבד (SMQ) (צד ורחב) או מונח מועדף: פגיעה בכבד	• מספר מקרים: 70 (0.2% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 54 מאומתים רפואית ו-16 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (19), ארה"ב (14), צרפת (7), איטליה (5), גרמניה (4), בלגיה, מקסיקו וספרד (3 כל אחת), אוסטריה ואיסלנד (2 כל אחת); 8 המקרים הנותרים הגיעו מ-8 מדינות שונות; • מין הנבדקים: נשים (43), גברים (26), לא ידוע (1); • קבוצת גיל הנבדקים (n=64):

	מבוגרים (37), קשישים (27);	
--	----------------------------	--

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

קטגוריית AESIs	הערכת מקרים לאחר שיווק b	מספר כולל של מקרים (N=42,086)
AESIs כבדיים (המשך מעמוד 18)	• מספר אירועים רלוונטיים: 94, מתוכם 53 חמורים, 41 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (≥ 3) התרחשויות): עלייה באלגין אמינוטרנספראז (16), עלייה בטרנסאמינזות וכאב כבדי (9 כל אחד), עלייה בבדיקת תפקודי כבד (8), עלייה באספרטט אמינוטרנספראז וחריגה בבדיקת תפקודי כבד (7 כל אחד), עלייה בגמא-גלוטמילטרנספראז ועלייה באנזימי כבד (6 כל אחד), עלייה בפוספטאז אלקליין בדם ופגיעה בכבד (5 כל אחד), מיימת, עלייה בדם בילירובין והיפרטרנסאמינזמיה (3 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי ($n=57$): טווח מפחות מ-24 שעות עד 20 ימים, חציון 3 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (5), נפתר/בפתרון (27), נפתר עם תופעות לוואי (1), לא נפתר (14) ולא ידוע (47). - מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	

• מספר מקרים: 449i (1.07% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), 314 מאומתים רפואית ו-135 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: ארה"ב (124), בריטניה (119), איטליה (40), צרפת (27), ישראל (20), ספרד (18), גרמניה (13), שבדיה (11), אירלנד (9), קפריסין (8), אוסטרליה (7), פינלנד ופורטוגל (6 כל אחת), הונגריה ורומניה (5 כל אחת), קרואטיה ומקסיקו (4 כל אחת), קנדה (3), צ'כיה, מלטה, הולנד, נורבגיה, פולין ופוארטו ריקו (2 כל אחת); 8 המקרים הנותרים הגיעו מ-8 מדינות שונות; • מין הנבדקים: נשים (295), גברים (133), לא ידוע (21); • קבוצת גיל הנבדקים (n=411): מבוגרים (313), קשישים (96), תינוקות וילדים (1 כל אחד); • מספר אירועים רלוונטיים: 453, מתוכם 399 חמורים, 54 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: שיתוק פנים (401), שיתוק חלקי של הפנים (64); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=404): טווח מפתוח מ-24 שעות עד 46 ימים, חציון 2 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: נפתר/בפתרון (184), נפתר עם תופעות לוואי (3), לא נפתר (183) ולא ידוע (97); מסקנה כללית: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך. הערכת סיבתיות תיבחן מחדש לאחר זמינות נתונים נוספים לא עיוורים ממחקר קליני C4591001, שייפתחו לניתוח סופי בסביבות אמצע אפריל 2021. בנוסף, מחקרי בטיחות לאחר אישור לא התעברו, C4591011 ו-C4591012, צפויים ללכוד נתונים על אוכלוסייה מחוסנת גדולה מספיק כדי לזהות סיכון מוגבר לשיתוק על שם בל אצל מחוסנים. לוח הזמנים לביצוע ניתוחים אלה ייקבע בהתבסס על גודל האוכלוסייה המחוסנת שנלכדה במקורות הנתונים של המחקר עד לדוחות הביניים הראשונים (צפויים ב-30 ביוני).	קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: שיתוק פנים, שיתוק חלקי של הפנים	שיתוק פנים
--	---	-------------------

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

מספר כולל של מקרים (N=42,086)	הערכת מקרים לאחר שיווק b	קטגוריית AESIa
	מחקר C4591021, הממתין לאישור פרוטוקול על ידי EMA, נועד אף הוא לספק מידע על סיכון זה.	שיתוק פנים (המשך מעמוד 19)
• מספר מקרים: 1,050 (2.5% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 760 מאומתים רפואית ו-290 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות (<10 מקרים): בריטניה (267), ארה"ב (257), איטליה (70), צרפת וגרמניה (69 כל אחת), מקסיקו (36), שבדיה (35), ספרד (32), יוון (31), ישראל (21), דנמרק (18), פורטוגל (17), אוסטרליה וצ'כיה (16 כל אחת), קנדה (12), פינלנד (10), 74 המקרים הנותרים הגיעו מ-24 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=682): נשים (526), גברים (156); • קבוצת גיל הנבדקים (n=944): מבוגרים (746), קשישים (196), מתבגרים (2); • מספר אירועים רלוונטיים: 1,077, מתוכם 780 חמורים, 297 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (<10 התרחשויות): רגישות יתר (596), נזירופתיה היקפית (49), פריקרדיטיס (32), מיקרדיטיס	קריטריוני חיפוש: הפרעות חיסוניות/אוטואימוניות (SMQ) (רחב וצר) או הפרעות אוטואימוניות HLTG (נתיב ראשי) או מונחים מועדפים: תסמונת שחרור ציטוקינים; סערת ציטוקינים; רגישות יתר	AESIs חיסוניים/אוטואימוניים

(25), דרמטיים (24), סוכרת ואנצפליטיס (16 כל אחד), פסוריאזיס (14), דרמטיים שלפוחית (13), הפרעה אוטואימונית ותופעת ריינו (11 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=807): • טווח מפחות מ-24 שעות עד 30 ימים, חציון פחות מ-24 שעות; • תוצאת האירוע הרלוונטי: • נפתר/בפתרון (517), לא נפתר (215), קטלני (12), נפתר עם תופעות לוואי (22) ולא ידוע (312). • מסקנה: • סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.		
• מספר מקרים: • 3,600 (8.5% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 2,045 מאומתים רפואית ו-1,555 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: • בריטניה (1,406), ארה"ב (1,004), איטליה (285), מקסיקו (236), גרמניה (72), פורטוגל (70), צרפת (48), יוון ופולין (46 כל אחת), לטביה (33), צ'כיה (32), ישראל וספרד (26 כל אחת), שבדיה (25), רומניה (24), דנמרק (23), פינלנד ואירלנד (19 כל אחת), אוסטריה ובלגיה (18 כל אחת), קנדה (16), הולנד (14), בולגריה (12), קרואטיה וסרביה (9 כל אחת), קפריסין והונגריה (8 כל אחת), נורבגיה (7), אסטוניה ופוארטו ריקו (6 כל אחת), איסלנד וליטא (4 כל אחת); 21 המקרים הנותרים הגיעו מ-11 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=3,471): • נשים (2,760), גברים (711); • קבוצת גיל הנבדקים (n=3,372): • מבוגרים (2,850), קשישים (515), ילדים (4), מתבגרים (2), תינוקות (1); • מספר אירועים רלוונטיים: • 3,640 מתוכם 1,614 חמורים, 2,026 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: • כאב מפרקים (3,525), דלקת מפרקים (70), דלקת מפרקים שגרונת (26), פוליארתריטיס (5), פוליורופתיה, תסמונת עייפות לאחר וירוס, תסמונת עייפות כרונית (4 כל אחד), דלקת מפרקים חידקית (1); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=2,968): • טווח מפחות מ-24 שעות עד 32 ימים, חציון 1 יום;	קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: כאב מפרקים; דלקת מפרקים; דלקת מפרקים חידקית; תסמונת עייפות כרונית; פוליארתריטיס; פוליורופתיה; תסמונת עייפות לאחר וירוס; דלקת מפרקים שגרונת	AESIs שריריים-שלדיים

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

מספר כולל של מקרים (N=42,086)	הערכת מקרים לאחר שיווק b	קטגוריית AESIa
	• תוצאת האירוע הרלוונטי: • נפתר/בפתרון (1,801), לא נפתר (959), נפתר עם תופעות לוואי (49), ולא ידוע (853). • מסקנה: • סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	AESIs שריריים-שלדיים (המשך מעמוד 20)
• מספר מקרים: • 501 (1.2% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 365 מאומתים רפואית ו-136 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות (9 מקרים): • בריטניה (157), ארה"ב (68), גרמניה (49), מקסיקו (35), איטליה (31), צרפת (25), ספרד (18), פולין (17), הולנד וישראל (15 כל אחת), שבדיה (9). 71 המקרים הנותרים הגיעו מ-22 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=478): • נשים (328), גברים (150); • קבוצת גיל הנבדקים (n=478): • מבוגרים (329), קשישים (149); • מספר אירועים רלוונטיים:	קריטריוני חיפוש: התקפים (SMQ) (רחב וצר) או דה-מיאלינציה (SMQ) (רחב וצר) או מונחים מועדפים: אטקסיה; קטפלוקסיה; אנצפלופתיה; פיברומיאליגיה; לחץ תוך-גולגולתי מוגבר; דלקת קרום המוח; דלקת קרום המוח אספטית; נרקולפסיה	AESIs נוירולוגיים (כולל דה-מיאלינציה)

542, מתוכם 515 חמורים, 27 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (<2) התרחשויות): התקף (204), אפילפסיה (83), התקף טוניק-קלוני כללי (33), תסמונת גליין-בארה (24), פיברומיאלגיה ונוירלגיה טריגמינלית (17 כל אחד), התקף חום (15), סטטוס אפילפטיקוס (12), הילה ומיאליטיס טרנסוורסלית (11 כל אחד), התקף טרשת נפוצה ודלקת עצב הראייה (10 כל אחד), אפילפסיה פטיט מאל והתקף טוניק (9 כל אחד), אטקסיה (8), אנצפלופתיה ותנועות טוניק-קלוניות (7 כל אחד), קצף מהפה (5), טרשת נפוצה, נרקולפסיה והתקפים חלקיים (4 כל אחד), תחושה רעה, דה-מיאלינציה, דלקת קרום המוח, מצב לאחר התקף, תופעות דמויות התקף ונשיכת לשון (3 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי ($n=423$): טווח מפחות מ-24 שעות עד 48 ימים, חציון 1 יום; • תוצאת האירועים הרלוונטיים: קטלני (16), נפתר/בפתרון (265), נפתר עם תופעות לוואי (13), לא נפתר (89) ולא ידוע (161); מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.		
מספר מקרים: 8,152 (19.4% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 4,977 מאומתים רפואית ו-3,175 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשויות (<20 התרחשויות): בריטניה (2,715), ארה"ב (2,421), איטליה (710), מקסיקו (223), פורטוגל (210), גרמניה (207), צרפת (186), ספרד (183), שבדיה (133), דנמרק (127), פולין (120), יוון (95), ישראל (79), צ'כיה (76), רומניה (57), הונגריה (53), פינלנד (52), נורבגיה (51), לטביה (49), אוסטריה (47), קרואטיה (42), בלגיה (41), קנדה (39), אירלנד (34), סרביה (28), איסלנד (25), הולנד (22). 127 המקרים הנותרים הגיעו מ-21 מדינות שונות; • מין הנבדקים ($n=7,829$): נשים (5,969), גברים (1,860); • קבוצת גיל הנבדקים ($n=7,479$): מבוגרים (6,330), קשישים (1,125), מתבגרים, ילדים (9 כל אחד), תינוקות (6);	קריטריוני חיפוש: זיהומים ויראליים הרפס (HLT) (נתיב ראשי) או מונחים מועדפים: אירוע שלילי לאחר חיסון; דלקת; בעיה אנליטית במעבדת ייצור; בעיה בחומרי ייצור; בעיית ייצור; בדיקת MERS-CoV; בדיקת MERS-CoV שלילית; בדיקת MERS-CoV חיובית; תסמונת נשימתית מזרח תיכונית; תסמונת כשל רב-איברי; חשיפה תעסוקתית למחלה מדבקת; חולה	AESIs אחרים

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

מספר כולל של מקרים (N=42,086)	הערכת מקרים לאחר שיווק b	קטגוריית AESIa
	מספר אירועים רלוונטיים: 8,241, מתוכם 3,674 חמורים, 4,568 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (≤ 6) התרחשויות): חום (7,666), שלבכת חוגרת (259), דלקת (132), הרפס אוראלי (80), תסמונת כשל רב-איברי (18), זיהום וידוס הרפס (17), הרפס סימפלקס (13), שלבכת חוגרת בעין (10), הרפס עיני והפעלה מחדש של שלבכת חוגרת (6 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי ($n=6,836$): טווח מפחות מ-24 שעות עד 61 ימים, חציון 1 יום; • תוצאת האירועים הרלוונטיים: קטלני (96), נפתר/בפתרון (5,008), נפתר עם תופעות לוואי (84), לא נפתר (1,429) ולא ידוע (1,685). מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	AESIs אחרים (המשך מעמוד 21)

קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: זיהום בחלל מי השפיר; ניתוח קיסרי; מום מולד; מוות נאוטלי; אקלמפסיה; תסמונת מצוקה עוברית; תינוק במשקל לידה נמוך; חשיפה אימהית במהלך ההריון; שליה קדמית; רעלת הריון; לידה מוקדמת; לידת מת; קרע ברחם; וסקה קדמית	AESIs הקשורים להריון
למקרים רלוונטיים, אנא עיין בטבלה 6, תיאור מידע חסר, שימוש בהריון ובהנקה.	קריטריוני חיפוש: מונחים מועדפים: פגיעה כלליתית חריפה; אי ספיקת כליות
• מספר מקרים: 69 מקרים (0.17% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 57 מאומתים רפואית ו-12 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: גרמניה (17), צרפת ובריטניה (13 כל אחת), ארה"ב (6), בלגיה, איטליה וספרד (4 כל אחת), שבדיה (2), אוסטריה, קנדה, דנמרק, פינלנד, לוקסמבורג ונורבגיה (1 כל אחת); • מין הנבדקים: נשים (46), גברים (23); • קבוצת גיל הנבדקים (n=68): מבוגרים (7), קשישים (60), תינוקות (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 70, כולם חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: פגיעה כלליתית חריפה (40), אי ספיקת כליות (30); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=42): טווח מפחות מ-24 שעות עד 15 ימים, חציון 4 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (23), נפתר/בפתרון (10), לא נפתר (15) ולא ידוע (22). מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	AESIs נשימתיים
• מספר מקרים: 130 מקרים (0.3% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 107 מאומתים רפואית;	קריטריוני חיפוש: זיהומים בדרכי הנשימה התחתונות (NEC (HLT

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

מספר כולל של מקרים (N=42,086)	הערכת מקרים לאחר שיווק	קטגוריית AESIa
• מדינות התרחשות: בריטניה (20), צרפת (18), ארה"ב (16), גרמניה (14), ספרד (13), בלגיה ואיטליה (9 כל אחת), דנמרק (8), נורבגיה (5), צ'כיה ואיסלנד (3 כל אחת); 12 המקרים הנותרים הגיעו מ-8 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=130): נשים (72), גברים (58); • קבוצת גיל הנבדקים (n=126): קשישים (78), מבוגרים (47), מתבגרים (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 137, מתוכם 126 חמורים, 11 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: אי ספיקת נשימה (44), היפוקסיה (42), הפרעה נשימתית (36), תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (10), תסמונת נשימתית כרונית (3), תסמונת נשימתית חריפה קשה (2); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=102): טווח מפחות מ-24 שעות עד 18 ימים, חציון 1 יום; • תוצאת האירועים הרלוונטיים: קטלני (41), נפתר/בפתרון (47), לא נפתר (18) ולא ידוע (31). מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	קריטריוני חיפוש: זיהומים בדרכי הנשימה התחתונות (NEC (HLT (נתיב ראשי) או כשל נשימתי (למעט נאוטלי) (HLT) (נתיב ראשי) או זיהומים ויראליים בדרכי הנשימה התחתונות (HLT) (נתיב ראשי) או מונחים מועדפים: תסמונת מצוקה נשימתית חריפה; אינטובציה אנדוטרכיאלית; היפוקסיה; דימום ריאתי; הפרעה נשימתית; תסמונת נשימתית חריפה קשה	AESIs נשימתיים (המשך מעמוד 22)
• מספר מקרים: 151 (0.3% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 111 מאומתים רפואית ו-40 לא	קריטריוני חיפוש: אמבוליות ותורמבוזיס (HLGT) (נתיב ראשי), למעט מונחים	אירועים תרומבואמבוליים

לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (34), ארה"ב (31), צרפת (20), גרמניה (15), איטליה וספרד (6 כל אחת), דנמרק ושבדיה (5 כל אחת), אוסטרליה, בלגיה וישראל (3 כל אחת), קנדה, קפריסין, הולנד ופורטוגל (2 כל אחת); 12 המקרים הנותרים הגיעו מ-12 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=144): נשים (89), גברים (55); • קבוצת גיל הנבדקים (n=136): מבוגרים (66), קשישים (70); • מספר אירועים רלוונטיים: 168, מתוכם 165 חמורים, 3 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (<1 התרחשות): תסחיף ריאתי (60), תרומבוזיס (39), פקקת ורידים עמוקים (35), תרומבופלביטיס שטחית (6), פקקת ורידית בגפה (4), אמבוליות מיקרואמבוליות, תרומבופלביטיס ופקקת ורידית (3 כל אחד), תסמונת הבוהן הכחולה (2); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=124): טווח מפחות מ-24 שעות עד 28 ימים, חציון 4 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (18), נפתר/בפתרון (54), נפתר עם תופעות לוואי (6), לא נפתר (49) ולא ידוע (42). - מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.	מועדפים שנבדקו כ-AESIs של שבץ, או מונחים מועדפים: פקקת ורידים עמוקים; קרישת דם תוך-כלית ממושטת; אמבוליות; אמבוליות ורידית; תסחיף ריאתי	
• מספר מקרים: 275 (0.6% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 180 מאומתים רפואית ו-95 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (81), ארה"ב (66), צרפת (32), גרמניה (21), נורבגיה (14), הולנד וספרד (11 כל אחת), שבדיה (9);	קריטריוני חיפוש: HLT דימומים במערכת העצבים המרכזית ותאונות מוחיות-כלי דם	שבץ

עמוד 24

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

מספר כולל של מקרים (N=42,086)	הערכת מקרים לאחר שיווק b	קטגוריית AESIa
• מדינות התרחשות: ישראל (6), איטליה (5), בלגיה (3), דנמרק, פינלנד, פולין ושווייץ (2 כל אחת); 8 המקרים הנותרים הגיעו מ-8 מדינות שונות; • מין הנבדקים (n=273): נשים (182), גברים (91); • קבוצת גיל הנבדקים (n=265): מבוגרים (59), קשישים (205), ילדים (1); • מספר אירועים רלוונטיים: 300, כולם חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו בתדירות גבוהה (<1 התרחשות): - o מונחים המצביעים על שבץ איסכמי: תאונה מוחית-כלי דם (160), שבץ איסכמי (41), אוטם מוחי (15), איסכמיה מוחית, פקקת מוחית, פקקת סינוס ורידית מוחי, אוטם מוחי איסכמי ואוטם לקוני (3 כל אחד), שבץ בגנגליה הבסיסית, אוטם מוחי קטן ושבץ תרומבובטי (2 כל אחד); - o מונחים המצביעים על שבץ דימומי: דימום מוחי (26), שבץ דימומי (11), דימום תוך-גולגולתי ודימום תת-עכבישי (5 כל אחד), המטומה מוחית (4), דימום בגנגליה הבסיסית ודימום מוחי קטן (2 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=241): טווח מפחות מ-24 שעות עד 41 ימים, חציון 2 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני ונפתר/בפתרון (61 כל אחד), נפתר עם תופעות לוואי (10), לא נפתר	קריטריוני חיפוש: HLT דימומים במערכת העצבים המרכזית ותאונות מוחיות-כלי דם (נתיב ראשי) או HLT פקקת ורידית וסינוסית מוחית (נתיב ראשי)	שבץ (המשך מעמוד 23)

		(85) ולא ידוע (83). מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.
אירועי ואסקוליטיס	קריטריוני חיפוש: HLT ואסקוליטיס	• מספר מקרים: 32 מקרים (0.08% ממערך הנתונים הכולל לאחר שיווק), מתוכם 26 מאומתים רפואית ו-6 לא מאומתים רפואית; • מדינות התרחשות: בריטניה (13), צרפת (4), פורטוגל, ארה"ב וספרד (3) כל אחת), קפריסין, גרמניה, הונגריה, איטליה, סלובקיה וקוסטה ריקה (1) כל אחת); • מין הנבדקים: נשים (26), גברים (6); • קבוצת גיל הנבדקים (n=31): מבוגרים (15), קשישים (16); • מספר אירועים רלוונטיים: 34, מתוכם 25 חמורים, 9 לא חמורים; • מונחים מועדפים רלוונטיים שדווחו: ואסקוליטיס (14), ואסקוליטיס עורית ופריחה ואסקוליטית (4 כל אחד), ארטלריטיס תאי ענק ואיסכמיה היקפית (3 כל אחד), תסמונת בצ'ט ואסקוליטיס של רגישות יתר (2 כל אחד), פורפורה מוחשית וארטלריטיס של טקיאסו (1 כל אחד); • זמן חביון להתחלת האירוע הרלוונטי (n=25): • טווח מפחות מ-24 שעות עד 19 ימים, חציון 3 ימים; • תוצאת האירוע הרלוונטי: קטלני (1), נפתר/בפתרון (13), לא נפתר (12) ולא ידוע (8). מסקנה: סקירת מקרים מצטברת זו אינה מעלה בעיות בטיחות חדשות. המעקב יימשך.

טבלה 7. הערכת AESIs עבור BNT162b2

הערכת מקרים לאחר שיווק b	הערות לקטגוריית AESIa
	a. לרשימה המלאה של ה-AESIs, אנא עיין בנספח 5;
	b. שים לב שזה מתאים לראיות ממקורות נתונים לאחר אישור שימוש חירום (EUA) / אישור שיווק מותנה;
	c. נבדקים בגילאים שבין 18 ל-64 שנים;
	d. נבדקים בגיל 65 שנים ומעלה;
	e. נבדקים בגילאים שבין 2 ל-11 שנים;
	f. נבדקים בגילאים שבין 12 לפחות מ-18 שנים;
	g. אפיזודות מרובות של אותו אירוע PT דווחו עם תוצאה קלינית שונה במסגרת מקרים מסוימים, ולכן סכום תוצאות האירועים עולה על מספר האירועים הכולל של PT;
	h. נבדקים בגילאים שבין 1 (28 ימים) ל-23 חודשים;
	i. 24 מקרים נוספים הוצאו מהניתוח מאחר שלא היו מקרים של שיתוק עצב פנים היקפי, כי הם תיארו הפרעות אחרות (שבץ, דימום מוחי או התקף איסכמי חולף); מקרה אחד הוצא מהניתוח כי היה לא תקף עקב דיווח ממקור בלתי מזוהה;
	j. דיווח מקרה זה מבריטניה שהתקבל מה-MHRA הבריטי תיאר נבדק בן שנה שקיבל את החיסון וחווה כאב אוחן שמאלי מאחורי האוזן שהתקדם לשיתוק על שם בל בצד שמאל יום לאחר החיסון, שלא נפתר בזמן הדיווח;
	k. אם מקרה כלל גם PT שיתוק חלקי של הפנים וגם PT שיתוק פנים, רק PT שיתוק פנים נחשב בתיאור האירועים מאחר שהוא החשוב ביותר מבחינה קלינית;
	l. אפיזודות מרובות של אותו אירוע PT דווחו עם תוצאה קלינית שונה במסגרת מקרים מסוימים, ולכן סכום תוצאות האירועים עולה על מספר האירועים הכולל של PT;
	m. דיווח מקרה זה מבריטניה שהתקבל מה-MHRA הבריטי תיאר נבדק בת 7 שקיבלה את החיסון וחווה שבץ (תוצאה לא ידועה); לא ניתן לבצע מעקב להבהרה;
	n. PT, שאינו נכלל ברשימת ה-AESIs/TME, נכלל בסקירה כרלוונטי לקריטריונים של פרוטוקול ACCESS;

3.1.4. שגיאות תרופתיות

מקרים שעשויים להצביע על שגיאות תרופתיות 1 שהתרחשו באופן מצטבר מסוכמים להלן:

• מספר מקרי שגיאות תרופתיות רלוונטיים: 2,056 (4.9% מסך המקרים), מתוכם 1,569 (3.7%) מאומתים רפואית.

• מספר אירועים רלוונטיים: 2,792

• 10 המדינות המובילות בהתרחשות:

– ארה"ב (1,201), צרפת (171), בריטניה (138), גרמניה (88), צ'כיה (87), שבדיה (49), ישראל (45), איטליה (42), קנדה (35), רומניה (33), פינלנד (21), פורטוגל (20), נורבגיה (14), פוארטו ריקו (13), פולין (12), אוסטרליה וספרד (10 כל אחת).

תוצאות מקרי שגיאות תרופתיות:

• קטלני 3(7)

• החלים/בהחלמה (354, מתוכם 4 חמורים)

• החלים עם תופעות לוואי (8, מתוכם 3 חמורים)

1. מונחים ברמה גבוהה של MedDRA (גרסה 23.1): חשיפות מקריות למוצר; שגיאות ובעיות בניהול

המוצר; שגיאות ובעיות בבלבול מוצרים; שגיאות ובעיות בחלוקת המוצר; בעיות בתווית המוצר;

שגיאות ובעיות במעקב אחר המוצר; שגיאות ובעיות בהכנת המוצר; שגיאות ובעיות בבחירת המוצר;

שגיאות ובעיות באחסון המוצר במערכת השימוש במוצר; שגיאות תמלול ובעיות תקשורת, או מונחים

מועדפים: הרעלה מקרית; נסיבות או מידע שעשויים להוביל לשגיאת שימוש במכשור; נסיבות או

מידע שעשויים להוביל לשגיאת תרופות; שימוש במכשור אסור; שגיאת הפסקת מרשם; שגיאת

שימוש במכשור; שגיאה בחישוב מינון; שגיאה בטיטראציה של תרופה; שימוש במכשור שפג תוקפו;

חשיפה דרך מגע ישיר; חשיפה דרך מגע בעיניים; חשיפה דרך ריריות; חשיפה דרך מגע בעור; כשל

בסגירת מוצר עמיד לילדים; טכניקה אספטיק לקויה בשימוש במוצר; סילוק לא נכון של המוצר;

שגיאת תרופות שנמנעה; שגיאת מרשם שנמנעה; שגיאת תרופות; שימוש מרובה במוצר חד-פעמי;

בעיית פרסום המוצר; בעיית חלוקת המוצר; שגיאת מרשם; בעיית מרשם; שגיאת החלפת מוצר;

בעיית חריגת טמפרטורת המוצר; שימוש במוצר בסביבה טיפולית לא מאושרת; מינון נמוך מדי של

קרינה; מינון נמוך מדי; הסרה לא מכוונת של מכשור רפואי; שימוש לא מכוון בהתוויה לא מאושרת;

שגיאת חיסון; שימוש במכשור שגוי; צורת מינון שגויה; נוסחת מינון שגויה; מינון שגוי; תרופה שגויה;

מטופל שגוי; רכישת מוצר שגוי; אחסון מוצר שגוי; קצב שגוי; דרך מתן שגויה; לוח זמנים שגוי; עוצמה

שגויה; טכניקה שגויה בתהליך השימוש במכשור; טכניקה שגויה בתהליך השימוש במוצר.

35.2 מקרים הוצאו מהניתוח משום שתיארו שגיאות תרופתיות שהתרחשו במספר לא מוגדר של אנשים

או שגיאות תרופתיות עם חשודים נוספים נקבעו כלא תורמים לניתוח.

3. כל שגיאות התרופות שדווחו במקרים אלה הוערכו כהתרחשויות לא חמורות עם תוצאה לא ידועה;

בהתבסס על המידע הזמין, כולל סיבות המוות, הקשר בין שגיאת התרופות למוות נחשב חלש.

הערות המתרגם:

עמוד זה מתאר שגיאות תרופתיות (Medication Errors) שהתרחשו לאחר השימוש בחיסון, כמו מתן מינון

שגוי, שימוש בתרופה לא נכונה, או שימוש במוצר פג תוקף. מעניין לציין ש-7 מקרים היו קטלניים, אבל

המסמך מדגיש שהקשר בין השגיאה למוות נחשב "חלש" על סמך המידע הזמין. יתכן שסיבות המוות עשויות

להיות קשורות לגורמים אחרים ולא ישירות לשגיאה עצמה, אך הפירוט חסר כאן.

3.1.4. שגיאות תרופתיות (המשך מעמוד 26)

- לא נפתר (189, מתוכם 84 חמורים)
 - לא ידוע (1,498, מתוכם 33 חמורים)
- 1,371 מקרים דיווחו רק על שגיאות תרופתיות (MEs) ללא אירוע שלילי קליני נלווה. המונחים המועדפים (PTs) שדווחו בתדירות הגבוהה ביותר (≤ 12 התרחשויות) היו:

- מוצר באיכות ירודה שניתן (539)
 - בעיית חריגת טמפרטורת המוצר (253)
 - לוח זמנים לא מתאים למתן המוצר (225)
 - שגיאת הכנת המוצר (206)
 - מינון נמוך מדי (202)
 - נסיבות או מידע שעשויים להוביל לשגיאת תרופות (120)
 - בעיה בהכנת המוצר (119)
 - טכניקה שגויה בתהליך השימוש במוצר (76)
 - דרך מתן שגויה של המוצר (66)
 - מנת יתר מקרית (33)
 - מוצר ניתן במקום לא מתאים (27)
 - מינון שגוי שניתן וחשיפה מקרית למוצר (25 כל אחד), חשיפה דרך מגע בעור (22), מוצר שגוי שניתן (17), קורס חיסון לא שלם וטעות בניהול המוצר (14 כל אחד), מוצר ניתן למטופל בגיל לא מתאים (12)
- ב-685 מקרים דווחו אירועים שליליים (AEs) נלווים. האירועים השליליים הנפוצים ביותר שנדווחו יחד (>40 התרחשויות) היו:

- כאב ראש (187), חום (161), עייפות (135), צמרמורות (127), כאב (107), כאב באתר החיסון (100), בחילה (89), כאבי שרירים (88), כאב בגפיים (85), כאב מפרקים (68)
- שימוש מחוץ להתוויה (57), סחרחורת (52), הגדלת בלוטות לימפה (47), חולשה (46), תחושת אי-נוחות (41).

מקרים אלה מסוכמים בטבלה 8.

טבלה 8. מונחי שגיאות תרופתיות (ME PTs) לפי חומרה עם או בלי נזק נלווה (עד 28 בפברואר 2021)

מונחי ME		חמור		לא חמור	
עם נזק	ללא נזק	עם נזק	ללא נזק	עם נזק	ללא נזק
חשיפה מקרית למוצר	0	0	0	5	0
מנת יתר מקרית	4	1	9	6	0
החמצת מנת בוסטר	0	0	0	1	0
נסיבות או מידע שעשויים להוביל לשגיאת תרופות	0	0	5	11	0
מוצר אסור שניתן	1	0	0	2	0
מוצר שפג תוקפו שניתן	0	0	0	2	0
חשיפה דרך מגע בעור	0	0	0	5	0
לוח זמנים לא מתאים למתן המוצר	0	2	8	264	0
מינון שגוי שניתן	1	1	0	0	0

טבלה 8. מונחי שגיאות תרופתיות (ME PTs) לפי חומרה עם או בלי נזק נלווה (עד 28 בפברואר 2021)

מונחי ME	חמור	לא חמור	ללא נזק	עם נזק
דרך מתן שגויה של המוצר	2	6	16	127
חוסר סבב באתר החיסון	1	0	0	0
שגיאת תרופות	0	0	0	1
מוצר באיכות ירודה שניתן	1	0	0	34
מוצר ניתן במקום לא מתאים	2	1	13	29
מוצר ניתן למטופל בגיל לא מתאים	0	4	0	40
שגיאת ניהול המוצר	1	0	0	3
בעיית השמטת מינון המוצר	0	1	0	3
שגיאת הכנת המוצר	1	0	4	11
בעיה בהכנת המוצר	1	1	0	14

בסך הכל, היו 68 מקרים עם אירועים שליליים (AEs) נלווים שדווחו עם נזק, ו-599 מקרים עם אירועים שליליים נלווים ללא נזק. בנוסף, שגיאות תרופתיות שנמנעו (Intercepted medication errors) דווחו במקרה אחד (מונחים מועדפים: תחושת אי-נוחות, תוצאה קלינית לא ידועה), ושגיאות תרופתיות פוטנציאליות דווחו ב-17 מקרים.

הערה חשובה:

שימו לב ש"חשיפה דרך מגע בעור" (Exposure via skin contact), שהופיעה בעמוד 27 עם 22 מקרים, חוזרת כאן בטבלה 8 עם 5 מקרים לא חמורים ללא נזק. זה מרמז שחלק מהחשיפות הלא מכוונות (ש"השלח" בעברית עשויה לתאר) נכללו בקטגוריה זו, והן לא בהכרח גרמו לנזק משמעותי במקרים אלה, אך עצם החזרה של הנושא מדגישה את הרלוונטיות שלו.

4. דיון

פיזור מבצעת זיהוי אותות תכוף ונוקשה על מקרי BNT162b2. ממצאי ניתוחי זיהוי האותות הללו עולים בקנה אחד עם פרופיל הבטיחות הידוע של החיסון. ניתוח מצטבר זה, התומך בבקשה לרישיון ביולוגי עבור BNT162b2, הוא ניתוח משולב של נתוני בטיחות לאחר אישור, מניסיון בארה"ב ובחו"ל, המתמקד בסיכונים חשובים מזוהים, סיכונים פוטנציאליים חשובים ואזורים של מידע חסר חשוב שזוהו בתוכנית הפרמקוויג'ילנס, וכן באירועים שליליים בעלי עניין מיוחד וטעויות בניהול החיסון (בין אם קשורים לאירוע שלילי ובין אם לאו). הנתונים אינם חושפים חששות בטיחות חדשים או סיכונים הדורשים שינויים בתווית, ותומכים בפרופיל תועלת-סיכון חיובי של חיסון BNT162b2.

5. סיכום ומסקנה
סקירה של הנתונים הזמינים עבור ניסיון מצטבר זה לאחר השיווק (PM) מאשרת מאזן תועלת:סיכון חיובי עבור BNT162b2.
פיזור תמשיך לבצע פעילויות פרמקוויג'ילנס שגרתיות מטעם BioNTech בהתאם להסכם הפרמקוויג'ילנס הקיים, על מנת להבטיח את בטיחות המטופלים ותודיע לסוכנות אם הערכה של נתוני הבטיחות תניב מידע חדש משמעותי עבור BNT162b2.

הערות מתרגם נוספות:
עמוד זה ממשיך את הדיון על שגיאות תרופתיות מהעמוד הקודם, תוך פירוט התוצאות של המקרים והמונחים הנפוצים ביותר שדווחו. מעניין לשים לב שרוב המקרים (1,371) לא כללו אירועים שליליים גלויים, כלומר השגיאה לא בהכרח גרמה לנזק ישיר. עם זאת, ב-685 מקרים שבהם כן היו אירועים שליליים, התסמינים דומים לתופעות הלוואי הידועות של החיסון (כאב ראש, חום, עייפות וכו'), מה שמרמז שהשגיאה אולי החמירה תגובה צפויה ולא בהכרח יצרה בעיה חדשה.
טבלה 8 מראה את חלוקת השגיאות לפי חומרה ונזק, ורוב השגיאות נראות לא חמורות וללא נזק (למשל, 264 מקרים של "לוח זמנים לא מתאים" ללא נזק). עם זאת, יש מקרים בודדים חמורים עם נזק (כמו מנת יתר מקרית), שדורשים תשומת לב נוספת.

נספח 1. רשימת אירועים שליליים בעלי עניין מיוחד (AEIs)

תסמונת מחיקת 1p36; חומצה 2-הידרוקסיגלוטריט בשתן; עלייה ב-5' נוקלאוטידאז; דלקת עצב שמיעתי; מחסור נרכש בעכבר C1; אפידרמוליזיס בולוסה נרכשת; אפזיה אפילפטית נרכשת; זאבת עורית חריפה; אנצפלומיאליטיס ממושט חריף; אנצפליטיס חריפה עם התקפים חלקיים חוזרים ועמידים; דרמטוזיס נויטרופילית חריפה עם חום; מיאליטיס רפה חריפה; לוקואנצפליטיס דימומית חריפה; בצקת דימומית חריפה של הינקות; פגיעה כלייתית חריפה; רטינופתיה חיצונית מקולרית חריפה; נירופתיה אקסונלית מוטורית חריפה; נירופתיה אקסונלית מוטורית-חושית חריפה; אוטם שריר הלב חריף; תסמונת מצוקה נשימתית חריפה; אי ספיקת נשימה חריפה; מחלת אדיסון; פקקת באתר המתן; דלקת כלי דם באתר המתן; פקקת בבלוטת האדרנל; אירוע שלילי לאחר חיסון; איבוד חוש הטעם; אגרנולוציטוזיס; תסחיף אוויר; אלגין אמינוטרנספראז לא תקין; עלייה באלגין אמינוטרנספראז; התקף אלכוהולי; מיקרוס ברונכו-ריאתי אלרגי; בצקת אלרגית; דלקת כבד אימונית; התקרחות אזורית; מחלת אלפרס; חלבון אלוואלרי; אמוניה לא תקינה; עלייה באמוניה; זיהום בחלל מי השפיר; כריתת אמיגדלה והיפוקמפוס; ארתרופתיה עמילואידית; עמילואידוזיס; עמילואידוזיס סנילית; תגובה אנפילקטית; הלם אנפילקטי; תגובה אנפילקטית לעירוי; תגובה אנפילקטואידית; הלם אנפילקטואידית; תסמונת אנפילקטואידית של הריון; אנגיואדמה; נירופתיה אנגיפטית; דלקת חוליות מקשחת; איבוד חוש הריח; נוגדן לאצטילכולין רצפטור חיובי; נוגדן לאקטין חיובי; נוגדן לאקופורין-4 חיובי; נוגדן לגנגליה הבסיסית חיובי; נוגדן לפפטיד ציטרוליני מחזורי חיובי; נוגדן לאפיתל חיובי; נוגדן לכדורית דם אדומה חיובי; נוגדן לקומפלס אקסוזם חיובי; נוגדן ל-GAD שלילי; נוגדן ל-GAD חיובי; נוגדן לגנגליזם חיובי; נוגדן לגליאדין חיובי; נוגדן לממברנה הבסיסית של הגלומרולוס חיובי; מחלת נוגדנים לממברנה הבסיסית של הגלומרולוס; נוגדן לגליציל-tRNA סינתטאז חיובי; בדיקת נוגדני HLA חיובית; נוגדן ל-IA2 חיובי; עלייה בנוגדני אינסולין; נוגדן לאינסולין חיובי; עלייה בנוגדני קולטן אינסולין; נוגדן לקולטן אינסולין חיובי; נוגדן לאינטרפרון שלילי; נוגדן לאינטרפרון חיובי; נוגדן לתאי איי לבלב חיובי; נוגדן מיטוכונדריאלי חיובי; נוגדן לקינאז ספציפי לשריר חיובי; נוגדנים למיאלין-גליקופרוטאין חיוביים; פולינורופתיה הקשורה לנוגדנים למיאלין-גליקופרוטאין; נוגדן למיוקרב חיובי; נוגדן נורוני חיובי; עלייה בנוגדן ציטופלזמי אנטי-נויטרופילי; נוגדן ציטופלזמי אנטי-נויטרופילי חיובי; דלקת כלי דם עם נוגדן ציטופלזמי אנטי-נויטרופילי חיובי; נוגדן ל-NMDA חיובי; עלייה בנוגדן אנטי-גרעיני; נוגדן אנטי-גרעיני חיובי; נוגדני פוספוליפיד חיוביים; תסמונת אנטי-פוספוליפיד; נוגדן לטסיות חיובי; נוגדן לפרותרומבין חיובי; נוגדן לריבזומלי P חיובי; נוגדן ל-RNA פולימראז III חיובי; בדיקת נוגדן לסכרומיצס סרביסיה חיובית; נוגדן לזרע חיובי; נוגדן ל-SRP חיובי; תסמונת אנטי-סינתטאז; נוגדן לבלוטת התריס חיובי; עלייה בנוגדן לטרנסגלוטמינאז; נוגדן ל-VGCC חיובי; נוגדן ל-VGKC חיובי; נוגדן לווימנטין חיובי; טיפול מונע אנטי-ויראלי; טיפול אנטי-ויראלי; נוגדן למפריד אבץ 8 חיובי; תסחיף בעורק האאורטה; פקקת בעורק האאורטה; דלקת עורק האאורטה; אפלזיה של תאי דם אדומים טהורים; אנמיה אפלסטית; פקקת באתר היישום; דלקת כלי דם באתר היישום; הפרעת קצב; חסימה במעקף עורקי; פקקת במעקף עורקי; פקקת עורקית; פקקת בפיסטולה עורקית-ורידית; היצרות באתר השתל עורקי-וריד; פקקת בשתל עורקי-וריד; דלקת עורקים

דלקת עורקים כליליים; כאב מפרקים; דלקת מפרקים; דלקת מפרקים אנטרופתית; מיימת; פקקת סינוס קברנוזי אספטי; אספרטט אמינוטרנספראז לא תקין; עלייה באספרטט אמינוטרנספראז; מחסור במוביל אספרטט-גלוטמט; עלייה במדד AST לטסיות; יחס AST/ALT לא תקין; אסתמה; COVID-19; אסימפטומטי; אטקסיה; תסחיף אתרוסקלרוטי; התקפים אטוניים; פקקת פרוטודורית; דלקת בלוטת התריס אטרופית; אפילפסיה חלקית שפירה לא טיפוסית; דלקת ריאות לא טיפוסית; היילה; נוגדנים עצמיים חיוביים; אנמיה אוטואימונית; אנמיה אפלסטית אוטואימונית; דלקת מפרקים אוטואימונית; מחלת שלפוחיות אוטואימונית; דלקת דרכי מרה אוטואימונית; דלקת מעי גס אוטואימונית; מחלה דה-מיאלינטיבית אוטואימונית; דלקת עור אוטואימונית; הפרעה אוטואימונית; אנצפלופתיה אוטואימונית; הפרעה אנדוקרינית אוטואימונית; אנטרופתיה אוטואימונית; הפרעת עיניים אוטואימונית; אנמיה המוליטית אוטואימונית; תרומבוציטופניה הנגרמת על ידי הפרין אוטואימונית; דלקת כבד אוטואימונית; היפרליפידמיה אוטואימונית; תת-תריסיות אוטואימונית; מחלת און פנימית אוטואימונית; מחלת ריאות אוטואימונית; תסמונת לימפופרווליפרטיבית אוטואימונית; דלקת שריר הלב אוטואימונית; דלקת שרירים אוטואימונית; דלקת כליות אוטואימונית; נזירופתיה אוטואימונית; נזירופניה אוטואימונית; דלקת לבלב אוטואימונית; פאנציטופניה אוטואימונית; דלקת קרום הלב אוטואימונית; רטינופתיה אוטואימונית; הפרעת בלוטת התריס אוטואימונית; דלקת בלוטת התריס אוטואימונית; דלקת ענביה אוטואימונית; אוטואינפלמציה עם אנטרוקוליטיס של הינקות; מחלה אוטואינפלמטורית; אוטומטיזם אפילפטי; חוסר איזון במערכת העצבים האוטונומית; התקף אוטונומי; דלקת עמוד שדרה צירית; פקקת וריד בית השחי; פולינזירופתיה אקסונית ודה-מיאלינטיבית; נזירופתיה אקסונית; בקטריאסציטיס; אפילפסיה מוקלונית בלטי; תחושת רצועה; מחלת בודוב; פקקת עורק בסיסי; בזופילופניה; אפלזיה של תאי B; תסמונת בצ'ט; נזירופניה אתנית שפירה; התקפים משפחתיים שפירים של הינקות; פמפיגוס משפחתי שפיר; אפילפסיה רולנדית שפירה; נוגדן בטא-2 גליקופרוטאין חיובי; אנצפליטיס של ביקרסטף; תפוקת מרה לא תקינה; ירידה בתפוקת מרה; מיימת מרתית; בילירובין מצומד לא תקין; עלייה בבילירובין מצומד; בילירובין בשתן נוכח; ביופסיית כבד לא תקינה; מחסור בביוטינידאז; קוריורטינופתיה מסוג Birdshot; פוספטאז אלקליין בדם לא תקין; עלייה בפוספטאז אלקליין בדם; בילירובין בדם לא תקין; עלייה בבילירובין בדם; מצומד בדם; כולינאסטרו בדם לא תקין; ירידה בכולינאסטרו בדם; ירידה בלחץ הדם; ירידה בלחץ הדם הדיאסטולי; ירידה בלחץ הדם הסיסטולי; תסמונת הבוהן הכחולה; פקקת וריד ברכיזפלי; תסחיף בגזע המוח; פקקת בגזע המוח; בדיקת ברומוסולפתלין לא תקינה; בצקת סימפונות; דלקת סימפונות; דלקת סימפונות מיקופלזמלית; דלקת סימפונות ויראלית; אספרגילוזיס ברונו-ריאתית אלרגית; ספאזם סימפונות; תסמונת באד-קיארי; שיתוק בולברי; פריחת פרפר; נפרופתיה C1q; ניתוח קיסרי; תסחיף סידן; דלקת נימים; תסמונת קפלן; עמילואידוזיס לבבית; דום לב; אי ספיקת לב; אי ספיקת לב חריפה; סרקואידוזיס לבבית; פקקת בחדר הלב; הלם קרדיוגני; נוגדן לקרדיאוליפין חיובי; אי ספיקת לב-ריאות; דום לב-נשימה; מצוקה לבבית-נשימתית; אי ספיקה קרדיוסקולרית; תסחיף בעורק הצוואר; פקקת בעורק הצוואר; קטפלקסיה; פקקת באתר קטטר; דלקת כלי דם באתר קטטר; פקקת סינוס קברנוזי; הפרעת מחסור ב-CDKL5; תסמונת CEC; תסחיף מלט; זאבת של מערכת העצבים המרכזית; דלקת כלי דם של מערכת העצבים המרכזית; פקקת עורק המוח הקטן; תסחיף במוח הקטן; אנגיופתיה עמילואידית מוחית; דלקת עורק המוח; תסחיף בעורק המוח; פקקת בעורק המוח; תסחיף גז מוחי; מיקרואמבוליום מוחי; אוטם ספטי מוחי; פקקת מוחית; פקקת סינוס ורידי מוחי; פקקת ורידית מוחית; פקקת תרומבטית מוחית

טמפונדה מוחית; תאונה מוחית-כלי דם; שינוי בדפוס ההתקפים; אי נוחות בחזה; ציון Child-Pugh-Turcotte לא תקין; עלייה בציון Child-Pugh-Turcotte; צמרמורות; חנק; תחושת חנק; דלקת דרכי מרה סקלרוזית; גלומרולונפריטיס אוטואימונית כרונית; זאבת עורית כרונית; תסמונת העייפות הכרונית; דלקת קיבה כרונית; פולידיקולונירופתיה דה-מיאלינטיבית דלקתית כרונית; דלקת לימפוציטית כרונית עם שיפור פרוינסקולרי בפונס המגיבה לסטראואידים; אוסטאומיאליטיס מולטיפוקלית כרונית חוזרת; אי ספיקת נשימה כרונית; אורטיקריה ספונטנית כרונית; קריסה מחזורית; בצקת סביב הפה; נפיחות סביב הפה; תסמונת מבודדת קלינית; התקף קלוני; מחלת צליאק; תסמונת קוגן; אגלוטינינים קרים חיוביים; אנמיה המוליטית מסוג קר; דלקת מעי גס; דלקת מעי גס שחיקתית; דלקת מעי גס הרפטית; דלקת מעי גס מיקרוסקופית; דלקת מעי גס כיבית; הפרעת קולגן; מחלת קולגן-וסקולרית; רמת גורם משלים לא תקינה; ירידה בגורם משלים C1; ירידה בגורם משלים C2; ירידה בגורם משלים C3; ירידה בגורם משלים C4; ירידה בגורם משלים; טומוגרפיה ממוחשבת של הכבד לא תקינה; סקלרוזה קונצנטרית; מום מולד; תסמונת פריסילבית דו-צדדית מולדת; זיהום הרפס סימפלס מולד; תסמונת מיאסטנית מולדת; זיהום וריצלה מולד; הפטופתיה גודשית; התקף בילדות; התקפים מקומיים; סף התקפים מופחת; אנמיה המוליטית חיובית לבדיקת קומבס; מחלת עורק כלילי; תסחיף בעורק הכלילי; פקקת בעורק הכלילי; פקקת במעקף כלילי; זיהום קורונווירוס; בדיקת קורונווירוס שלילית; בדיקת קורונווירוס חיובית; ניתוח קלוסוטומיה; שיעול; אסתמה מסוג שיעול; COVID-19; חיסון נגד COVID-19; דלקת ריאות COVID-19; מניעת COVID-19; טיפול ב-COVID-19; הפרעת עצב גולגולתי; שיתוקים מרובים של עצבים גולגולתיים; שיתוק עצב גולגולתי; תסמונת CREST; מחלת קרוהן; קריאופיבריוגנמיה; קריאוגלובולינמיה; נוכחות פס אוליגוקלונלי ב-CSF; תסמונת CSWS; עמילואידוזיס עורית; זאבת עורית; סרקואידוזיס עורית; דלקת כלי דם עורית; ציאנוזה; נויטרופניה מחזורית; דלקת שלפוחית השתן הבין-רקמתית; תסמונת שחרור ציטוקינים; סערת ציטוקינים; תסמונת דלקתית חריפה הקשורה למעכבי סינתזת פורין דה נובו; מוות נאוטלי; פקקת ורידים עמוקים; פקקת ורידים עמוקים לאחר ניתוח; מחסור בהפרשת מרה; דו"ה וו; פוליניורופתיה דה-מיאלינטיבית; דה-מיאלינציה; דלקת עור; דלקת עור שלפוחיתית; דלקת עור הרפטית; דרמטומיזיטיס; תסחיף ממכשור; פקקת הקשורה למכשור; סוכרת; קטואצידוזיס סוכרתי; מסטופתיה סוכרתית; עמילואידוזיס של דיאליזה; תגובת ממברנת דיאליזה; יתר לחץ דם דיאטולי; דלקת כלי דם מפושטת; צלקת חריצים דיגיטלית; קרישת דם תוך-כלית מפושטת; קרישת דם תוך-כלית מפושטת ביילוד; הרפס סימפלס נאוטלי מפושט; וריצלה מפושטת; זיהום וירוס חיסון וריצלה זוסטר מפושט; זיהום וריצלה זוסטר מפושט; נוגדן DNA חיובי; תסמונת קורטקס כפול; נוגדן DNA דו-גדילי חיובי; מצב חלומי; תסמונת דרסלר; התקפי נפילה; התקפי נסיגה מתרופות; קוצר נשימה; אנצפלופתיה אפילפטית מוקדמת של הינקות עם דיכוי-פרצים; אקלמפסיה; אקזמה הרפטית; אמבוליה קוטים מדיקמנטוזה; אוטם מוחי תסחיפי; אוטם מוחי תסחיפי; דלקת ריאות תסחיפית; שבץ תסחיפי; תסחיף; תסחיף עורקי; תסחיף ורידי; אנצפלליטיס; אנצפלליטיס אלרגית; אנצפלליטיס אוטואימונית; אנצפלליטיס בגזע המוח; אנצפלליטיס דימומית; אנצפלליטיס פריאקסיאלית מפושטת; אנצפלליטיס לאחר חיסון; אנצפלומיאליטיס; אנצפלופתיה; הפרעה אנדוקרינית; אופתלמופתיה אנדוקרינית; אינטובציה אנדוטרקאלית; דלקת מעי; דלקת מעי לויקופנית; דלקת ריאות אנטרובקטריאלית; אנטרובקטריטיס; דלקת עמוד שדרה אנטרופתית; אאוזינופניה; אאוזינופילית

סודי
עמוד 33

זיהום הרפס וירוס; הרפס זוסטר; הרפס זוסטר עורי ממושט; זיהום הרפס זוסטר נירולוגי; דלקת קרום המוח הרפס זוסטר; מנינגואנצפליטיס הרפס זוסטר; מנינגומיאליטיס הרפס זוסטר; מנינגורדיקוליטיס הרפס זוסטר; רטינופתיה נמקית הרפס זוסטר; הרפס זוסטר של האוזן; דלקת לוע הרפס זוסטר; הפעלה מחדש של הרפס זוסטר; רדיקולופתיה הרפטית; נוגדן להיסטון חיובי; תסמונת הויגן; אנצפליטיס של וירוס הרפס אנושי 6; זיהום וירוס הרפס אנושי 6; הפעלה מחדש של זיהום וירוס הרפס אנושי 6; זיהום וירוס הרפס אנושי 7; זיהום וירוס הרפס אנושי 8; היפראמוניה; היפרבילירובינמיה; היפרכוליה; היפרגמגלובולינמיה שפירה מונוקלונלית; התקף היפרגליקמי; רגישות יתר; דלקת כלי דם של רגישות יתר; היפרטרנסאמינמיה; היפרנוטיילציה; היפואלבומינמיה; התקף היפוקלצמי; היפוגמגלובולינמיה; שיתוק עצב תת-לשוני; חולשת עצב תת-לשוני; התקף היפוגליקמי; התקף היפונתרמי; לחץ דם נמוך; משבר יתר לחץ דם; תסמונת פטיש היפותנדר; תת-תריסיות; היפוקסיה; לימפוציטופניה CD4 אידיופתית; אפילפסיה כללית אידיופתית; דלקת ריאות אינטרסטיציאלית אידיופתית; נויטרופניה אידיופתית; פיברוזיס ריאתי אידיופתית; נפרופתיה IgA; נפרופתיה IgM; שיתוק עצב שלישי; חולשת עצב שלישי; תסחיף בעורק הכסל; תרומבוציטופניה חיסונית; תגובה שלילית מתווכת חיסון; דלקת דרכי מרה מתווכת חיסון; כולסטיזיס מתווך חיסון; ציטופניה מתווכת חיסון; אנצפליטיס מתווכת חיסון; אנצפלופתיה מתווכת חיסון; אנדוקרינופתיה מתווכת חיסון; אנטרוקוליטיס מתווכת חיסון; דלקת קיבה מתווכת חיסון; הפרעה כבדית מתווכת חיסון; דלקת כבד מתווכת חיסון; יתר תריסיות מתווכת חיסון; תת-תריסיות מתווכת חיסון; דלקת שריר הלב מתווכת חיסון; דלקת שרירים מתווכת חיסון; דלקת כליות מתווכת חיסון; נירופתיה מתווכת חיסון; דלקת לבלב מתווכת חיסון; דלקת ריאות מתווכת חיסון; הפרעה כלייתית מתווכת חיסון; דלקת בלוטת התריס מתווכת חיסון; דלקת ענביה מתווכת חיסון; מחלה הקשורה לאימונוגלובולין G4; אימונוגלובולינים לא תקינים; פקקת באתר שתל; דלקת שרירים של גופיפים כלולים; אגרנולוציטוזיס גנטי של הינקות; עוויתות תינוקות; דלקת כלי דם נגועה; פקקת זיהומית; דלקת; מחלת מעי דלקתית; פקקת באתר עירוי; דלקת כלי דם באתר עירוי; פקקת באתר הזרקה; אורטיקריה באתר הזרקה; דלקת כלי דם באתר הזרקה; פקקת באתר החדרה; תסמונת אוטואימונית של אינסולין; דלקת עור גרנולומטית אינטרסטיציאלית; מחלת ריאות אינטרסטיציאלית; מסה תוך-לבבית; קריש תוך-לבבי; עלייה בלחץ תוך-גולגולתי; פקקת תוך-קרדיאלית; נוגדן לגורם פנימי לא תקין; נוגדן לגורם פנימי חיובי; תסמונת IPEX; נשימה לא סדירה; תסמונת IRVAN; שיתוק עצב רביעי; חולשת עצב רביעי; בדיקת פוליאומיוירוס JC חיובית; בדיקת CSF לוורוס JC חיובית; תסמונת ג'יונס; תסחיף בוריד הצוואר; פקקת בוריד הצוואר; דלקת מפרקים אידיופתית של גיל הילדות; אפילפסיה מיקלונית של גיל הילדות; דלקת שרירים של גיל הילדות; דלקת מפרקים פסוריאטית של גיל הילדות; דלקת עמוד שדרה של גיל הילדות; תסמונת ציטוקינים דלקתית של סרקומה קפוזי; מחלת קווסאקי; טבעת קיזור-פליישר; קרטודרמה בלנורגית; סוכרת נוטה לקטוזיס; תסמונת קונס; אפילפסיה מיקלונית של לפורה; בליטות למבל; קוצר נשימה גרוני; בצקת גרונית; דלקת מפרקים שגרונית גרונית; ספאזם גרוני; בצקת גרונית-קנית; סוכרת אוטואימונית סמויה של מבוגרים; נוכחות תאי LE; תסמונת למייר; תסמונת לנוס-גסטון; עלייה בלוצין אמינופפטידאז; לוקואנצפלומיאליטיס; לוקואנצפלופתיה; לויקופניה; לויקופניה נאוטלית; תסמונת לואיס-סאמנר; סימן להרמיט; ליכן פלנופילריס; ליכן פלנוס; ליכן סקלרוסוס; אנצפליטיס לימבית; מחלת IgA לינארית; בצקת שפתיים; נפיחות שפתיים; בדיקת תפקודי כבד לא תקינה; ירידה בבדיקת תפקודי כבד; עלייה בבדיקת תפקודי כבד; התקשחות כבד; פגיעה כבדית; ריכוז ברזל כבדי לא תקין; ריכוז ברזל כבדי

עלייה בריכוז ברזל כבדי; עכירות כבדית; כבד מוחשי; סרקואידוזיס כבדית; סקירת כבד לא תקינה; רגישות כבדית; תינוק במשקל לידה נמוך; זיהום הרפס בדרכי הנשימה התחתונה; זיהום בדרכי הנשימה התחתונה; זיהום ויראלי בדרכי הנשימה התחתונה; מורסה ריאתית; שחמת כבד לופואידית; דלקת שלפוחית השתן לופוסית; אנצפליטיס לופוסית; אנדוקרדיטיס לופוסית; אנטיטיס לופוסית; דלקת כבד לופוסית; דלקת שריר הלב לופוסית; דלקת שרירים לופוסית; נפריטיס לופוסית; דלקת לבלב לופוסית; פלאוריטיס לופוסית; דלקת ריאות לופוסית; דלקת כלי דם לופוסית; תסמונת דמוית לופוס; דלקת יותרת המוח לימפוציטיס; לימפוציטופניה נאונטלית; לימפופניה; תסמונת MAGIC; דימות תהודה מגנטית של הכבד לא תקינה; מדידת שבר שומן בצפיפות פרוטון בתהודה מגנטית; סימן מאהלר; בעיה בבדיקות אנליטיות של מעבדת ייצור; בעיה בחומרי ייצור; בעיה בייצור; גרסת מרבורג של טרשת נפוצה; מחלת מרקיאפאבה-בינאמי; תסמונת מרין לנהרט; אנדוקרדיטיס מסטוציטית; חשיפה של האם במהלך ההריון; פקקת באתר מכשור רפואי; דלקת כלי דם באתר מכשור רפואי; תסמונת MELAS; דלקת קרום המוח; דלקת קרום המוח אספטית; דלקת קרום המוח הרפטית; מנינגואנצפליטיס הרפס סימפלקס נאונטלי; מנינגואנצפליטיס הרפטית; מנינגומיאליטיס הרפטית; בדיקת MERS-CoV; בדיקת MERS-CoV שלילית; בדיקת MERS-CoV חיובית; גלומרולופריטיס מזגניפרוליפרטיבית; תסחיף בעורק המסרק; פקקת בעורק המסרק; פקקת בוריד המסרק; זיהום מטאפנוימוורוס; מחלת קרוהן עורית גוררתית; תסחיף ריאתי גוררתית; מיקרואנגיופתיה; מיקרואמבולוזיס; פוליאנגייטיס מיקרוסקופית; תסמונת הנשימה של המזרח התיכון; התקף המופעל על ידי מיגרנה; דלקת ריאות מיליארי; תסמונת מילר פיישר; עלייה באספרטט אמינוטרנספראז מיטוכונדריאלי; מחלת רקמת חיבור מעורבת; ציון מודל למחלת כבד סופנית לא תקין; עלייה בציון מודל למחלת כבד סופנית; יחס מולרי של חומצות אמינו מסועפות כוללות לטירוזין; מחסור בקופקטור מוליבדנום; מונוציטופניה; מונוציטריטיס; מונוציטופתיה מולטיפלקס; מורפאה; תסמונת מורואן; נפיחות בפה; מחלת מויאמיה; נזירופתיה מוטורית מולטיפוקלית; תסמונת אי תפקוד רב-איברי; טרשת נפוצה; התלקחות טרשת נפוצה; מניעת התלקחות טרשת נפוצה; חתך תת-פיאלי מרובה; תסמונת דלקתית רב-מערכתית בילדים; סרקואידוזיס שרירית; מיאסטיניה גרביס; משבר מיאסטיניה גרביס; מיאסטיניה גרביס נאונטלית; תסמונת מיאסטיניה; מיאליטיס; מיאליטיס טרנסברסלית; אוטם שריר הלב; דלקת שריר הלב; דלקת שריר הלב לאחר זיהום; אפילפסיה מיוקלונית; אפילפסיה מיוקלונית וסיבים אדומים קרועים; מיוקמיה; דלקת שרירים; נרקולפסיה; הרפס באף; חסימה באף; רטינופתיה נמקית הרפטית; מחלת קרוהן נאונטלית; התקף אפילפטי נאונטלי; זאבת נאונטלית; הרפס סימפלקס עורי-ירי נאונטלי; דלקת ריאות נאונטלית; התקף נאונטלי; דלקת כליות; פיברוזיס סיסטמי נפרוגני; נזירלגיה אמיוטרופית; דלקת עצבים; דלקת עצבים גולגולתית; התלקחות מדומה של נזירומיאליטיס אופטיקה; הפרעת ספקטרום נזירומיאליטיס אופטיקה; נזירומיוטוניה; נזירופתיה נזירונלית; נזירופתיה היקפית; תסמונת נזירופתיה, אטקסיה ורטיניטיס פיגמנטוזה; זאבת נזירופסיכיאטרית; נזירוסרקואידוזיס; נזירופניה; נזירופניה נאונטלית; דלקת מעי גס נזירופנית; זיהום נזירופני; אלח דם נזירופני; פריחה נזירופנית; דלקת כלי דם נזירופנית; מיאליטיס לא זיהומית; אנצפליטיס לא זיהומית; אנצפלומיאליטיס לא זיהומית; דלקת שחלות לא זיהומית; תסחיף ריאתי מיילדות; חשיפה תעסוקתית למחלה מדבקת; חשיפה תעסוקתית ל-SARS-CoV-2; היפרמיה עינית; מיאסטיניה עינית; פמפיגואיד עיני; סרקואידוזיס עינית; דלקת כלי דם עינית; שיתוק עיני-פנים; בצקת; שלפוחית בצקתית; בצקת עקב מחלת כבד; בצקת פה; אכלזיה ושטית; פקקת בעורק העין; הרפס סימפלקס עיני; הרפס זוסטר עיני; פקקת בוריד העין; דלקת עצב הראייה; דלקת עצב הראייה

נוירופתיה של עצב הראייה; דלקת סביב עצב הראייה; הרפס אוראלי; ליכן פלנוס אוראלי; בצקת אורו-לועית; ספאזם אורו-לועי; נפיחות אורו-לועית; תסמונת דה-מיאלינציה אוסמוטית; פקקת בוריד השחלה; תסמונת חפיפה; הפרעות נוירופסיכיאטריות אוטואימוניות של ילדים הקשורות לזיהום סטרפטוקוקלי; תסמונת פאגט-שרוטר; ראומטיזם פלינדרומי; דלקת עור גרנולומטית נוטרופילית מוקפת; קרטודרמה פלמו-פלנטרית; פורפורה מוחשית; דלקת לבלב; פאנאנצפליטיס; פפילופלביטיס; דלקת ריאות פרסרטינית; תסחיף פרדוקסלי; דלקת גרון-קנה-סימפונות ויראלית מפראאינפלואנזה; דרמטומיוזיטיס פרנאופלסטי; פמפיגוס פרנאופלסטי; פקקת פרנאופלסטי; חולשת עצב גולגולתי; נוגדן לתאי פאריאטל חיובי; המוגלובינווריה לילית התקפית; התקפים חלקיים; התקפים חלקיים עם הכללה משנית; בידוד מטופל; פקקת ורידי האגן; פמפיגואיד; פמפיגוס; פקקת בוריד הפין; דלקת קרום הלב; דלקת קרום הלב לופוסית; אי נוחות סביב הכבד; בצקת סביב העין; נפיחות סביב העין; פקקת בעורק היקפי; תסחיף היקפי; איסכמיה היקפית; הארכת קריש ורידי היקפי; בצקת סביב השער; חלבון בנוזל הצפק לא תקין; ירידה בחלבון בנוזל הצפק; עלייה בחלבון בנוזל הצפק; דלקת צפק לופוסית; אנמיה פרניצייתית; אפילפסיה פטיט מאל; בצקת לועית; נפיחות לועית; פיטיריאזיס ליכנואידס וריאליפורמיס אקוטה; שליה נמוכה; פיברואלסטוזיס פלאאורו-פרנכימלי; פנאומוביליה; דלקת ריאות; דלקת ריאות אדנוויראלית; דלקת ריאות ציטומגלוויראלית; דלקת ריאות הרפטית ויראלית; דלקת ריאות שפעתית; דלקת ריאות חצבתית; דלקת ריאות מיקופלזמלית; דלקת ריאות נמקית; דלקת ריאות ויראלית מפראאינפלואנזה; דלקת ריאות ויראלית מסינכרונית נשימתית; דלקת ריאות ויראלית; תסמונת POEMS; פוליארטריטיס נודוזה; פוליארטריטיס; פוליכונדרטיס; תסמונת אוטואימונית רב-בלוטית מסוג I; תסמונת אוטואימונית רב-בלוטית מסוג II; תסמונת אוטואימונית רב-בלוטית מסוג III; הפרעה רב-בלוטית; פולימיקרוגרדיה; פולימיאלגיה ראומטית; פולימיוזיטיס; פולינוירופתיה; פולינוירופתיה אידיופתית מתקדמת; פיאמיה של השער; תסחיף בוריד השער; ירידה בזרימת וריד השער; עלייה בלחץ וריד השער; פקקת בוריד השער; פקקת ורידית פורטו-ספלנו-מסרקית; יתר לחץ דם לאחר ניתוח; דלקת ריאות לאחר ניתוח; תסחיף ריאתי לאחר ניתוח; אפילפסיה לאחר שבץ; התקף לאחר שבץ; רטינופתיה לאחר פקקת; תסמונת לאחר פקקת; תסמונת עייפות לאחר וירוס; כאב ראש לאחר התקף; שיתוק לאחר התקף; פסיכוזת לאחר התקף; מצב לאחר התקף; מצוקה נשימתית לאחר ניתוח; אי ספיקת נשימה לאחר ניתוח; פקקת לאחר ניתוח; פקקת לידה; פקקת ורידית לאחר לידה; תסמונת לאחר פריקדוטומיה; אפילפסיה פוסט-טראומטית; תסמונת טכיקרדיה אורתוסטטית תנוחתית; פקקת בעורק טרום-מוחי; רעלת הריון; מצב טרום-התקף; לידה מוקדמת; גיל המעבר מוקדם; עצמילואידוזיס ראשונית; דלקת דרכי מרה ראשונית; טרשת נפוצה מתקדמת ראשונית; הלים ניתוחי; דלקת פי הטבעת הרפטית; דלקת פי הטבעת כיבית; בעיית זמינות מוצר; בעיית הפצת מוצר; בעיית אספקת מוצר; המיאטרופיה פרוגרסיבית של הפנים; לוקואנצפלופתיה מולטיפוקלית פרוגרסיבית; טרשת נפוצה מתקדמת; טרשת נפוצה מתקדמת-מתחדשת; פקקת של מסתם לב מלאכותי; גירוד; גירוד אלרגי; פסאודווסקוליטיס; פסוריאזיס; ארתרופתיה פסוריאטית; עצמילואידוזיס ריאתית; פקקת בעורק הריאה; תסחיף ריאתי; פיברוזיס ריאתי; דימום ריאתי; מיקרואמבולי ריאתי; מיקרואמבוליום שומני ריאתי; תסמונת ריאה-כליה; סרקואידוזיס ריאתית; אלח דם ריאתי; פקקת ריאתית; מיקרואנגיופתיה תרומבוטית של גידול ריאתי; דלקת כלי דם ריאתית; מחלה חסימתית ורידית ריאתית; פקקת ורידית ריאתית; פיודרמה גנגרנוזום; פיוסטומטיטיס וגטנס; חום; בידוד; לויקופניה עקב קרינה; רדיקוליטיס

רדיקוליטיס של הזרוע; תסמונת מבודדת רדיולוגית; פריחה; פריחה אריתמתית; פריחה מגרדת; אנצפליטיס של רסמוס; תופעת ריינו; שגשוג אנדותליאלי נימי תגובתי; טרשת נפוצה מתחדשת; טרשת נפוצה מתחדשת-נסוגה; עמילואידוזיס כלייתית; דלקת עורק כלייתית; פקקת בעורק הכליה; תסחיף כלייתי; אי ספיקת כליות; פקקת כלי דם כלייתית; דלקת כלי דם כלייתית; תסחיף בוריד הכליה; פקקת בוריד הכליה; דום נשימה; הפרעה נשימתית; מצוקה נשימתית; אי ספיקת נשימה; שיתוק נשימתי; ברונכיוליטיס של וירוס סינכרונית נשימתית; ברונכיטיס של וירוס סינכרונית נשימתית; תסחיף בעורק הרשתית; חסימה בעורק הרשתית; פקקת בעורק הרשתית; פקקת כלי דם רשתיתית; דלקת כלי דם רשתיתית; חסימה בוריד הרשתית; פקקת בוריד הרשתית; ירידה בחלבון קושר רטינול; רטינופטיה; זרימה הפוכה בוריד השער; פיברוזיס רטרופריטונאלי; חסימת דרכי נשימה הפיכה; תסמונת ריינולד; מחלת מוח שגרונתית; הפרעה שגרונתית; דלקת מפרקים שגרונתית; עלייה בפקטור שגרונת; פקטור שגרונת חיובי; עלייה כמותית בפקטור שגרונת; ריאה שגרונתית; דלקת עור נוירופילית שגרונתית; נודולה שגרונתית; הסרת נודולה שגרונתית; סקלריטיס שגרונתית; דלקת כלי דם שגרונתית; תנועת עיניים סקדית; תסמונת SAPHO; סרקואידוזיס; בדיקת SARS-CoV-1; בדיקת SARS-CoV-1 שלילית; בדיקת SARS-CoV-1 חיובית; בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2; בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2 שלילית; בדיקת נוגדנים ל-SARS-CoV-2 חיובית; נשא SARS-CoV-2; אלח דם SARS-CoV-2; בדיקת SARS-CoV-2; בדיקת SARS-CoV-2 שלילית; בדיקת SARS-CoV-2 כוזבת; בדיקת SARS-CoV-2 חיובית; בדיקת SARS-CoV-2 שלילית; בדיקת SARS-CoV-2 חיובית; וירמיה של SARS-CoV-2; תסמונת סאטווישי; שיוצפליה; סקלריטיס; סקלרודקטיליה; סקלרודרמה; כיב דיגיטלי הקשור לסקלרודרמה; משבר כלייתי של סקלרודרמה; תגובה דמוית סקלרודרמה; עמילואידוזיס משנית; ניוון מוחי משני; טרשת נפוצה מתקדמת משנית; דלקת כלי דם מפרידה הילינית; התקף אנוקסי; אשכול התקפים; תופעות דמויות התקף; מניעת התקפים; תחושת גוף זר; תסחיף ספטי; תסחיף ריאתי ספטי; תסמונת נשימתית חריפה חמורה; אפילפסיה מיוקלונת חמורה של הינקות; הלם; תסמיני הלם; תסמונת ריאה מתכווצת; פקקת שונט; דלקת בלוטת התריס שקטה; התקפים חלקיים פשוטים; תסמונת שיוגורן; נפיחות עורית; דלקת מפרקים של SLE; נוגדן לשריר חלק חיובי; התעטשות; תסחיף בעורק עמוד השדרה; פקקת בעורק עמוד השדרה; פקקת בעורק הטחול; תסחיף בטחול; פקקת בטחול; פקקת בוריד הטחול; דלקת עמוד השדרה; ספונדילוארתרופתיה; תסמונת תרומבוציטופניה ספונטנית הנגרמת על ידי הפריין; סטטוס אפילפטיקוס; תסמונת סטיבנס-ג'ונסון; תסמונת רגל נוקשה; תסמונת אדם נוקשה; לידת עובר מת; מחלת סטיל; פקקת באתר סטומה; דלקת כלי דם באתר סטומה; קרדיומיופתיה ממתח; צפצופים; זאבת עורית תת-חריפה; אנדוקרדיטיס תת-חריפה; פוליניורופתיה דה-מיאלינטיבית דלקתית תת-חריפה; תסחיף בעורק התת-בריחי; פקקת בעורק התת-בריחי; פקקת בוריד התת-בריחי; מוות פתאומי בלתי מוסבר באפילפסיה; פקקת בסינוס הסגיטלי העליון; תסמונת סוסאק; חשד ל-COVID-19; נפיחות; נפיחות בפנים; נפיחות בעפעף; לשון נפוחה; אופתלמיה סימפטטית; זאבת אריתמטוזיס סיסטמית; מדד פעילות מחלת זאבת אריתמטוזיס סיסטמית לא תקין; ירידה במדד פעילות מחלת זאבת אריתמטוזיס סיסטמית; עלייה במדד פעילות מחלת זאבת אריתמטוזיס סיסטמית; פריחה של זאבת אריתמטוזיס סיסטמית; סקלרודרמה סיסטמית; סקלרוזה סיסטמית ריאתית; טכיקרדיה; טכיפנאה; דלקת עורקים של טקיאסו; אפילפסיה של האונה הטמפורלית; דלקת מעי סופית; אוטואימוניות של האשך; תחושת לחץ בגרון; תרומבואנגייטיס אובליטרנס; תרומבוציטופניה; פורפורה תרומבוציטופנית; תרומבופלביטיס; תרומבופלביטיס נודדת; תרומבופלביטיס

תרומבופלביטיס נאוטלי; תרומבופלביטיס ספטית; תרומבופלביטיס שטחית; נוגדן לתרומבופלסטיין חיובי; פקקת; פקקת בגופים המערוות; פקקת במכשור; פקקת בכלי דם מסרקיים; אוטם מוחי תרומבוטי; מיקרואנגיופתיה תרומבוטית; שבץ תרומבוטי; פורפורה תרומבוטית; הפרעת בלוטת התריס; עלייה באימונוגלובולין ממדיץ תריס; דלקת בלוטת התריס; עמילואידוזיס של הלשון; נשיכת לשון; בצקת לשון; תנועות טוניק-קלוניות; התקף טוניק; תנוחה טונית; טופקטומיה; עלייה בחומצות מרה כוללות; נמק אפידרמלי רעיל; לוקואנצפלופתיה רעילה; תסמונת שמן רעילה; חסימת קנה הנשימה; בצקת קנה הנשימה; דלקת קנה-סימפונות; דלקת קנה-סימפונות מיקופלזמלית; דלקת קנה-סימפונות ויראלית; טרנסאמינוזות לא תקינות; עלייה בטרנסאמינוזות; נויטרופניה אלואימונית הקשורה לעירוי; שכחה אפילפטית חולפת; פקקת בסינוס טרנסברסלי; חולשת עצב טריגמינלי; נויירלגיה טריגמינלית; שיתוק טריגמינלי; פקקת בעורק תא הצליאק; מתחם טוברוס סקלרוזיס; תסמונת נפריטיס טובולו-אינטרסטיציאלית ודלקת ענביה; טרשת נפוצה טומפקטיבית; תסחיף גידולי; פקקת גידולית; סוכרת מסוג 1; רגישות יתר מסוג I; תגובה מתווכת קומפלקס חיסוני מסוג III; תופעת אוטהוף; קרטיטיס כיבית; אולטרסאונד כבד לא תקין; פקקת בחבל הטבור; התקפי אונסינט; מחלת רקמת חיבור לא מובחנת; חסימת דרכי נשימה עליונות; עלייה בבילירובין בשתן; ירידה באורובילינגון בשתן; עלייה באורובילינגון בשתן; אורטיקריה; אורטיקריה פולרית; דלקת כלי דם אורטיקריאלית; קרע ברחם; דלקת ענביה; פקקת באתר חיסון; דלקת כלי דם באתר חיסון; שיתוק עצב הוואגוס; וריצלה; קרטיטיס וריצלה; וריצלה לאחר חיסון; דלקת קיבה וריצלה זוסטר; דלקת ושת וריצלה זוסטר; דלקת ריאות וריצלה זוסטר; אלח דם וריצלה זוסטר; זיהום וירוס וריצלה זוסטר; שליה קדמית של כלי דם; פקקת בשתל כלי דם; פקקת של פסאודואנוריומה וסקולרית; פורפורה וסקולרית; פקקת בסטנט וסקולרי; פריחה וסקולרית; כיב וסקולרית; דלקת כלי דם; דלקת כלי דם במערכת העיכול; דלקת כלי דם נמקית; תסחיף בווריד הנבוב; פקקת בווריד הנבוב; חדירה ורידית; ריקנליזציה ורידית; פקקת ורידית; פקקת ורידית בהריון; פקקת ורידית בגפה; פקקת ורידית נאוטלית; פקקת בעורק החוליית; פקקת באתר ניקור כלי דם; פקקת ורידית ויסצרלית; שיתוק עצב שישי; חולשת עצב שישי; ויטלינגו; שיתוק מיתרי הקול; חולשת מיתרי הקול; מחלת ווגט-קויאנאג-הראדה; אנמיה המוליטית מסוג חם; צפצופים; סימן פטמה לבנה; שיתוק עצב אחד-עשר; רנטגן כבד-מרה לא תקין; תסמונת יאנג; תסמונת גיאן-ברה הקשורה לזיקה וירוס