FACHINFORMATION

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze
Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vor Verwendung nicht verdünnen.

Tabelle 1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung von Comirnaty LP.8.1

Arzneimittelform	**Behältnis**	**Dosis/Dosen pro Behältnis (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6)**	**Inhalt pro Dosis**
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (graue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm mRNA, die für LP.8.1 kodiert, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert, eingebettet in Lipid-Nanopartikel).
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	Fertigspritze	1 Dosis von 0,3 ml	
Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Einzeldosis-durchstech-flasche (blaue Kappe)	1 Dosis von 0,3 ml	Eine Dosis (0,3 ml) enthält 10 Mikrogramm mRNA, die für LP.8.1 kodiert,, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert, eingebettet in Lipid-Nanopartikel).
	Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (blaue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	

Die mRNA, die für LP.8.1 kodiert, ist eine einzelsträngige Boten-RNA (mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die unter Verwendung einer zellfreien *in-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion

Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist eine weiße bis grauweiße Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist eine klare bis leicht opaleszierende Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty LP.8.1 Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 5 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 angewendet.

Die Anwendung des Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 12 Jahren
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird intramuskulär als Einzeldosis von 0,3 ml an Personen ab 12 Jahren verabreicht, unabhängig vom bisherigen COVID-19-Impfstatus (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte Comirnaty LP.8.1 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Kinder von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)
Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird intramuskulär als Einzeldosis von 0,3 ml an Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht, unabhängig vom bisherigen COVID-19-Impfstatus (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte Comirnaty LP.8.1 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen
Stark immungeschwächte Personen können im Einklang mit den nationalen Empfehlungen weitere Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Für Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffs bei Säuglingen unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Personen
Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Comirnaty LP.8.1 Injektionsdispersion sollte intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor Gebrauch nicht verdünnen.

Die bevorzugte Stelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Injizieren Sie den Impfstoff nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal.

Der Impfstoff sollte nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Verabreichung des Impfstoffs siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zum Auftauen, zur Handhabung und Beseitigung des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

Einzeldosisdurchstechflaschen
Die Einzeldosisdurchstechflaschen von Comirnaty LP.8.1 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.
- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty LP.8.1.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen
Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty LP.8.1 enthalten 6 Dosen von je 0,3 ml des Impfstoffs. Um 6 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen, sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden. Die Kombination aus Spritze und Nadel mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben. Wenn Standardspritzen und -nadeln verwendet werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Fertigspritzen
- Jede Einzeldosisfertigspritze mit Comirnaty LP.8.1 enthält 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.
- Eine für die intramuskuläre Injektion geeignete Nadel einsetzen und das gesamte Volumen verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie
Es wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte immer eine angemessene medizinische Versorgung und Überwachung bereitstehen.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Keine weitere Dosis des Impfstoffs sollte an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach einer früheren Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis
Nach der Impfung mit Comirnaty besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Sie wurden häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die verfügbaren Daten zeigen, dass sich die meisten Fälle erholen. In einigen Fällen war eine intensivmedizinische Versorgung erforderlich, und es wurden Fälle mit Todesfolge beobachtet.

Angehörige der Heilberufe sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis oder Perikarditis achten. Die Geimpften (einschließlich Eltern und Betreuer) sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sich bei ihnen Symptome zeigen, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie (akute und anhaltende) Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen nach der Impfung.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Leitlinien und/oder Spezialisten für die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung konsultieren.

Angstbedingte-Reaktionen
Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Parästhesie, Hypoästhesie und Schwitzen) können im Zusammenhang mit dem Impfvorgang selbst auftreten. Stressbedingte Reaktionen sind vorübergehend und klingen von selbst wieder ab. Die Betroffenen sollten darauf hingewiesen werden, die Symptome dem Impfarzt mitzuteilen, damit dieser sie beurteilen kann. Es ist wichtig, dass Vorkehrungen getroffen werden, um Verletzungen durch Ohnmachtsanfälle zu vermeiden.

Gleichzeitige Erkrankung
Die Impfung sollte bei Personen mit akuter, schwerer, fieberhafter Erkrankung oder akuter Infektion verschoben werden. Das Vorliegen einer geringfügigen Infektion und/oder leichtem Fieber sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen
Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff bei Personen, die eine Antikoagulationstherapie erhalten, oder bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Immungeschwächte Personen
Die Sicherheit und Immunogenität wurden bei einer begrenzten Anzahl an immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, bewertet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Wirksamkeit von Comirnaty LP.8.1 könnte bei immungeschwächten Personen geringer sein.

Dauer des Impfschutzes
Die Dauer der Schutzwirkung des Impfstoffs ist nicht bekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Wirksamkeit des Impfstoffs
Wie bei jedem Impfstoff schützt die Impfung mit Comirnaty LP.8.1 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion kann zeitgleich mit dem saisonalen Influenza-Impfstoff verabreicht werden.

Bei Personen ab 18 Jahren kann Comirnaty LP.8.1 zeitgleich mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV, *pneumococcal conjugate vaccine*) verabreicht werden.

Bei Personen ab 18 Jahren kann Comirnaty LP.8.1 zeitgleich mit einem rekombinanten Proteinimpfstoff gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ohne Adjuvanzien verabreicht werden.

Bei Personen ab 65 Jahren kann Comirnaty LP.8.1 zeitgleich mit einem rekombinanten RSV-Proteinimpfstoff ohne Adjuvanzien und einem Hochdosis-Influenza-Impfstoff verabreicht werden.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sind in unterschiedliche Injektionsstellen zu verabreichen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty LP.8.1 während der Schwangerschaft.

Jedoch liegen sehr begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Comirnaty bei schwangeren Teilnehmerinnen vor. Eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Impfstoff von Comirnaty geimpft wurden, hat keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge gezeigt. Zwar liegen derzeit nur wenige Daten zum Schwangerschaftsausgang nach einer Impfung im ersten Trimenon vor, jedoch wurde kein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt beobachtet. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf Daten, die zu anderen Impfstoffvarianten verfügbar sind, kann Comirnaty LP.8.1 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty LP.8.1 während der Stillzeit.

Jedoch sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber dem Impfstoff vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung mit initial zugelassenem Impfstoff von Comirnaty gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty LP.8.1 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Comirnaty LP.8.1 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Effekte können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Comirnaty LP.8.1 wird aus Sicherheitsdaten von den vorhergehenden Impfstoffen von Comirnaty abgeleitet.

Initial zugelassener Impfstoff von Comirnaty
Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen
In Studie 3 erhielten insgesamt 3 109 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 1 Dosis des initial zugelassenen Impfstoffs von Comirnaty 10 Mikrogramm und insgesamt 1 538 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren erhielten Placebo. Zum Zeitpunkt der Analyse von Studie 3 Phase 2/3 mit Daten bis zum Stichtag 20. Mai 2022 wurden 2 206 (1 481 Comirnaty 10 Mikrogramm und 725 Placebo) Kinder für ≥ 4 Monate nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum nachbeobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 3 ist im Gange.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Comirnaty bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die 2 Impfungen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Ermüdung (> 50 %), Kopfschmerzen (> 30 %), Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle (≥ 20 %), Myalgie, Schüttelfrost und Durchfall (> 10 %).

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach Auffrischungsimpfung
In einer Untergruppe von Studie 3 erhielten insgesamt 2 408 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5,3 bis 19,4 Monaten) nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Auffrischungsimpfung mit Comirnaty 10 Mikrogramm. Die Analyse der Untergruppe aus der Phase 2/3 der Studie 3 basiert auf Daten bis zum Stichtag 28. Februar 2023 (mediane Nachbeobachtungszeit von 6,4 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren nach der Auffrischungsimpfung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 60 %), Ermüdung (> 30 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie, Schüttelfrost, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10 %).

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen

In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung von Studie 2 waren 2 260 Jugendliche (1 131 Comirnaty und 1 129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1 559 Jugendliche (786 Comirnaty und 773 Placebo) nach der zweiten Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Comirnaty bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren, die 2 Dosen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 90 %), Ermüdung und Kopfschmerzen (> 70 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 40 %), Arthralgie und Fieber (> 20 %).

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen
In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis des initial zugelassenen Impfstoffs von Comirnaty und insgesamt 22 021 Teilnehmer ab 16 Jahren erhielten Placebo (darunter 138 und 145 Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren in der Impfstoff- bzw. Placebogruppe). Insgesamt 20 519 Teilnehmer ab 16 Jahren erhielten 2 Dosen Comirnaty.

Zum Zeitpunkt der Analyse von Studie 2 mit einem Datenstichtag zum 13. März 2021 für den placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum bis zum Entblindungsdatum der Teilnehmer wurden insgesamt 25 651 (58,2 %) Teilnehmer (13 031 Comirnaty und 12 620 Placebo) ab 16 Jahren nach der zweiten Dosis ≥ 4 Monate nachbeobachtet. Darunter waren insgesamt 15 111 (7 704 Comirnaty und 7 407 Placebo) Teilnehmer im Alter von 16 bis 55 Jahren und insgesamt 10 540 (5 327 Comirnaty und 5 213 Placebo) Teilnehmer ab 56 Jahren.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern ab 16 Jahren, die 2 Dosen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Ermüdung (> 60 %), Kopfschmerzen (> 50 %), Myalgie (> 40 %), Schüttelfrost (> 30 %), Arthralgie (> 20 %), Fieber und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10 %), die normalerweise von leichter oder mäßiger Intensität waren und innerhalb weniger Tage nach der Impfung abklangen. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reaktogenitätsereignissen war mit einem höheren Alter verbunden.

Das Sicherheitsprofil bei 545 Teilnehmern ab 16 Jahren, die Comirnaty erhielten und zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2 waren, war ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung.

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach Auffrischungsdosis
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Zyklus von Comirnaty mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsdosis von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis. Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten (Bereich von 1,1 bis 8,5 Monaten) und 301 Teilnehmer wurden ≥ 6 Monate nach der Auffrischungsimpfung bis zum Stichtag (22. November 2021) nachbeobachtet.

Das Gesamtsicherheitsprofil für die Auffrischungsdosis war ähnlich wie nach 2 Dosen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern im Alter von 18 bis 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Ermüdung (> 60 %), Kopfschmerzen (> 40 %), Myalgie (> 30 %), Schüttelfrost und Arthralgie (> 20 %).

In Studie 4, einer placebokontrollierten Auffrischungsstudie, erhielten Teilnehmer ab 16 Jahren, die aus Studie 2 rekrutiert wurden, mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis Comirnaty eine Auffrischungsdosis von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsdosis erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsdosis in der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit bis zum Stichtag (8. Februar 2022). Von diesen Teilnehmern wurden 1 281 Teilnehmer (895 Comirnaty und 386 Placebo) für ≥ 4 Monate nach der Auffrischungsimpfung mit Comirnaty nachbeobachtet. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen von Comirnaty festgestellt.

Eine Untergruppe von 825 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Zyklus von Comirnaty mit 2 Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsdosis von Comirnaty etwa 11,2 Monate (Bereich von 6,3 bis 20,1 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis. Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 9,5 Monaten (Bereich von 1,5 bis 10,7 Monaten), basierend auf Daten bis zum Stichtag (3. November 2022). Es wurden keine neuen Nebenwirkungen von Comirnaty festgestellt.

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach weiteren Auffrischungsdosen
Die Sicherheit einer Auffrischungsdosis von Comirnaty bei Teilnehmern ab 12 Jahren wird aus den Sicherheitsdaten von Studien zu einer Auffrischungsdosis von Comirnaty bei Teilnehmern ab 18 Jahren abgeleitet.

In einer Untergruppe erhielten 325 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty 90 bis 180 Tage nach Erhalt der dritten Dosis. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 1,4 Monaten bis zum Datenstichtag am 11. März 2022. Die häufigsten Nebenwirkungen bei diesen Teilnehmern waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 60 %), Kopfschmerzen (> 40 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 20 %) und Arthralgie (> 10 %).

In einer Untergruppe der Studie 4 (Phase 3) erhielten 305 Erwachsene über 55 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty 5 bis 12 Monate nach Erhalt der dritten Dosis. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 1,7 Monaten bis zum Datenstichtag am 16. Mai 2022. Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischimpfung Comirnaty (vierte Dosis) war ähnlich wie das nach der Auffrischimpfung mit Comirnaty (dritte Dosis). Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern über 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 60 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 10 %).

Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff
In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Auffrischungsdosis mit Comirnaty bei Personen, die die Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (heterologe Auffrischungsdosis) abgeschlossen hatten, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Omicron-angepasstes Comirnaty
Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 6 (Phase 3) erhielten 113 Teilnehmer im Alter von 5 bis 11 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm). Diese wurde 2,6 bis 8,5 Monate nach Erhalt der dritten Dosis gegeben. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,3 Monaten.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierte Dosis) glich dem nach 3 Dosen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 60 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 20 %) und Myalgie (> 10 %).

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach einer Auffrischungsdosis von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 5 (Phase 2/3) erhielten 107 Teilnehmer im Alter von 12 bis 17 Jahren, 313 Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren und 306 Teilnehmer im Alter ab 56 Jahren, die bereits

3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm). Diese wurde 5,4 bis 16,9 Monate nach Erhalt der dritten Dosis gegeben. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 1,5 Monaten.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierte Dosis) glich dem nach 3 Dosen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern ab 12 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 60 %), Ermüdung (> 50 %), Kopfschmerzen (> 40 %), Myalgie (> 20 %), Schüttelfrost (> 10 %) und Arthralgie (> 10 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden, sind unten entsprechend folgender Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie[a]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])
	Nicht bekannt	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl[d]; Lethargie
	Selten	akute periphere Fazialisparese[c]
	Nicht bekannt	Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herzerkrankungen	Sehr selten	Myokarditis[d]; Perikarditis[d]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö[d]
	Häufig	Übelkeit; Erbrechen[d, j]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche
	Nicht bekannt	Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie; Myalgie
	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäten[e]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	starke Menstruationsblutungen[i]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektionsstelle
	Häufig	Rötung an der Injektionsstelle[h]
	Gelegentlich	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle

	Nicht bekannt	Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

a. Bei Teilnehmern ab 5 Jahren wurde nach einer Auffrischungsdosis eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (≤ 2,8 %) beobachtet als nach Grundimmunisierungsdosen (≤ 0,9 %) des Impfstoffs.
b. Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten".
c. Während des Verträglichkeitsnachbeobachtungszeitraums der klinischen Studie bis zum 14. November 2020 wurde von vier Teilnehmern in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe eine akute periphere Fazialisparese (oder Gesichtslähmung) berichtet. Der Beginn war am Tag 37 nach Dosis 1 (der Teilnehmer erhielt keine Dosis 2) und an den Tagen 3, 9 und 48 nach Dosis 2. In der Placebogruppe wurden keine Fälle von akuter peripherer Fazialisparese (oder Gesichtslähmung) berichtet.
d. Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
e. Bezieht sich auf den geimpften Arm.
f. Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
g. Bei Impflingen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.
h Rötung an der Injektionsstelle traten häufiger (sehr häufig) bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren und bei immungeschwächten Teilnehmern ab 5 Jahren auf.
i. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.
j. Die Häufigkeitskategorie für Erbrechen war „sehr häufig" bei Schwangeren ab 18 Jahren und bei immungeschwächten Teilnehmern im Alter von 5 bis 18 Jahren.

Besondere Personengruppen

Von schwangeren Teilnehmerinnen entbundene Säuglinge – nach 2 Dosen Comirnaty
Die Studie C4591015 (Studie 9), eine placebokontrollierte Phase-II/III-Studie, untersuchte insgesamt 346 schwangere Teilnehmerinnen, die Comirnaty (n = 173) oder Placebo (n = 173) erhielten. Die Säuglinge (Comirnaty n = 167 oder Placebo n = 168) wurden bis zum Alter von 6 Monaten untersucht. Es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt, die auf die mütterliche Impfung mit Comirnaty zurückzuführen wären.

Immungeschwächte Teilnehmer (Erwachsene und Kinder)
Im Rahmen der Studie C4591024 (Studie 10) erhielten insgesamt 124 immungeschwächte Teilnehmer ab einem Alter von 2 Jahren Comirnaty (siehe Abschnitt 5.1).

Sicherheit bei gleichzeitiger Verabreichung von Impfstoffen

Gleichzeitige Verabreichung mit dem saisonalen Influenza-Impfstoff
In Studie 8, einer Phase-III-Studie, wurden Teilnehmer im Alter von 18 bis 64 Jahren, die Comirnaty zusammen mit einem saisonalen inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Impfstoff (SIIV), und 1 Monat später Placebo erhielten, mit Teilnehmern verglichen, die einen inaktivierten Influenza-Impfstoff mit Placebo und 1 Monat später Comirnaty allein erhielten (n = 553 bis 564 Teilnehmer in jeder Gruppe).

Gleichzeitige Verabreichung mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
In Studie 11 (B7471026), einer Phase-III-Studie, wurden Teilnehmer ab 65 Jahren, die eine Auffrischungsdosis Comirnaty zusammen mit einem 20-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (20vPNC) erhielten (n = 187), mit Teilnehmern verglichen, die Comirnaty allein erhielten (n = 185).

Gleichzeitige Verabreichung mit einem rekombinanten RSV-Proteinimpfstoff ohne Adjuvanzien oder mit einem rekombinanten RSV-Proteinimpfstoff ohne Adjuvanzien und einem Hochdosis-Influenza-Impfstoff
In Studie 12 (C5481001), einer Phase-I/II-Studie, wurden Teilnehmer ab 65 Jahren, die in einem Arm Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und einen RSV-Impfstoff sowie in dem anderen Arm einen quadrivalenten Hochdosis-Influenza-Impfstoff (QIV) (n = 158) oder Placebo (n = 157) erhielten, mit Teilnehmern verglichen, die die einzelnen Impfstoffe mit Placebo erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokarditis und Perikarditis
Das erhöhte Risiko einer Myokarditis nach der Impfung mit Comirnaty ist bei jüngeren Männern am höchsten (siehe Abschnitt 4.4).

In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis von Comirnaty abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 0,265 (95-%-KI: 0,255-0,275) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In einer anderen Studie wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 0,56 (95-%-KI: 0,37-0,74) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass das Risiko einer Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung mit Comirnaty bei Kindern von 5 bis 11 Jahren geringer zu sein scheint als bei Kindern von 12 bis 17 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien sowie in der Zeit nach der Zulassung gab es Berichte über die Verabreichung höherer als der empfohlenen Dosen von Comirnaty. Im Allgemeinen ähnelten die bei Überdosierungen gemeldeten unerwünschten Ereignisse dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Comirnaty.

Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BN01

Wirkmechanismus

Die Nukleosid-modifizierte Boten-RNA (mRNA) in Comirnaty ist in Lipid-Nanopartikeln formuliert, die es ermöglichen, die nicht-replizierende RNA in Wirtszellen einzubringen, um die transiente Expression des SARS-CoV-2 Spike (S)-Antigens zu steuern. Die mRNA kodiert für membranverankertes S-Protein in voller Länge mit zwei Punktmutationen innerhalb der zentralen

Helix. Die Mutation dieser beiden Aminosäuren zu Prolin fixiert das S-Protein in einer antigenetisch bevorzugten Prä-Fusions-Konformation. Der Impfstoff löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike (S)-Antigen aus, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Wirksamkeit

Omicron-angepasstes Comirnaty
Immunogenität bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) –nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
Eine Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 berücksichtigte die Daten von 103 Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die bereits eine Grundimmunisierung aus 2 Dosen und eine Auffrischungsimpfung mit Comirnaty bekommen hatten und eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten. Die Ergebnisse beinhalten Immunogenitätsdaten einer Vergleichsuntergruppe von Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren aus Studie 3, die 3 Dosen Comirnaty erhielten. Von den Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die eine vierte Dosis in Form von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten, waren 57,3 % und von den Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die eine dritte Dosis in Form von Comirnaty erhielten, waren 58,4 % bei der Baseline-Untersuchung für SARS-CoV-2 positiv.

Die Immunantwort 1 Monat nach einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierte Dosis) bewirkte im Allgemeinen vergleichbare für Omicron BA.4/BA.5 spezifische neutralisierende Titer wie sie in der Vergleichsgruppe beobachtet wurden, die 3 Dosen Comirnaty erhalten hatte. Darüber hinaus bewirkte Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 auch vergleichbare für den Referenzstamm spezifische Titer wie in der Vergleichsgruppe.

Die Immunogenitätsdaten für den Impfstoff nach einer Auffrischungsimpfung bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. Studie 6 – Geometrisches Mittelverhältnis und geometrische Mittelwerte der Titer – Teilnehmer mit oder ohne Evidenz für Infektion – Altersgruppe 5 bis 11 Jahre – für Immunogenität auswertbare Population

		Impfstoffgruppe (wie zugeteilt/randomisiert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dosis 4 und 1 Monat nach Dosis 4		**Studie 3 Comirnaty 10 µg Dosis 3 und 1 Monat nach Dosis 3**		**Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest	**Probennahmezeitpunkt[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[d] (95-%-KI[d])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[e]	Vor Impfung	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 Monat	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenzstamm - NT50 (Titer)[e]	Vor Impfung	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 Monat	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); KQ = Kleinste Quadrate; N-bindend = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-bindend; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

a. Im Protokoll festgelegte Probennahmezeitpunkte (Blutproben).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.

c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der Differenz der KQ-Mittelwerte für das Assay und der entsprechenden KI berechnet, basierend auf einer Analyse der logarithmisch transformierten Assay-Ergebnisse unter Anwendung eines linearen Regressionsmodells mit den logarithmisch transformierten neutralisierenden Titern bei der Baseline-Untersuchung, dem Infektionsstatus nach der Baseline-Untersuchung und der Impfstoffgruppe als Kovariablen.
e. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Ursprungsstamm [USA-WA1/2020, isoliert im Januar 2020] und Subvarianten BA.4/BA.5 von Omicron B.1.1.529).

Immunogenität bei Teilnehmern ab 12 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
Eine Analyse zu einer Untergruppe von Studie 5 berücksichtigte die Daten von 105 Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren, 297 Teilnehmern im Alter von 18 bis 55 Jahren und 286 Teilnehmern im Alter ab 56 Jahren, die bereits eine Grundimmunisierung aus 2 Dosen und eine Auffrischungsimpfung mit Comirnaty bekommen hatten und eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten. Von den Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren waren 75,2 %, von den Teilnehmern im Alter von 18 bis 55 Jahren 71,7 % und von den Teilnehmern im Alter ab 56 Jahren 61,5 % bei der Baseline-Untersuchung positiv für SARS-CoV-2.

Analysen der 50 % neutralisierenden Antikörpertiter (NT50) gegen Omicron BA.4-5 und den Referenzstamm bei Teilnehmern der Altersgruppe ab 56 Jahren, die in Studie 5 eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhalten hatten, zeigten bei Vergleich mit einer Untergruppe von Teilnehmern von Studie 4, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty erhalten hatten, im Hinblick auf die Anti-Omicron-BA.4-5-Reaktion Überlegenheit von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gegenüber Comirnaty auf Grundlage des geometrischen Mittelverhältnisses (GMR für engl. Geometric Mean Ratio) und Nichtunterlegenheit auf Grundlage der Differenz bei den Seroresponse-Raten sowie Nichtunterlegenheit der Immunantwort gegen den Referenzstamm auf Grundlage der GMR (Tabelle 4).

Analysen der NT50 gegen Omicron BA.4/BA.5 bei Teilnehmern der Altersgruppe 18 bis 55 Jahre im Vergleich zu Teilnehmern der Altersgruppe ab 56 Jahre, die in Studie 5 eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhalten hatten, zeigten im Hinblick auf die Anti-Omicron-BA.4-5-Reaktion Nichtunterlegenheit bei Teilnehmern der Altersgruppe 18 bis 55 Jahre im Vergleich zu Teilnehmern der Altersgruppe ab 56 Jahre sowohl auf Grundlage der GMR als auch der Seroresponse-Raten (Tabelle 4).

In der Studie wurden außerdem bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) erhielten, die NT50-Werte gegen den SARS-CoV-2-Omicron-BA.4-5-Stamm und den Referenzstamm vor der Impfung und 1 Monat nach der Impfung untersucht (Tabelle 5).

Tabelle 4. SARS-CoV-2-GMT (NT50) und Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus Studie 5 und Comirnaty bei einer Untergruppe aus Studie 4 – Teilnehmer mit oder ohne Evidenz für SARS-CoV-2-Infektion – für Immunogenität auswertbare Population

SARS-CoV-2-GMT (NT50) 1 Monat nach Impfserie								
	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Untergruppe von Studie 4 Comirnaty**		**Vergleich der Altersgruppen**	**Vergleich der Impfstoff-gruppen**
	Altersgruppe 18 bis 55 Jahre		**Altersgruppe ab 56 Jahre**		**Altersgruppe ab 56 Jahre**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Altersgruppe 18 bis 55 Jahre/ ≥ 56 Jahre**	**Alter ≥ 56 Jahre Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2-Neutralisations-test	**n[a]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95-%-KI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95-%-KI[b])**	**GMR[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[c] (95-%-KI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[d]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referenzstamm – NT50 (Titer)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Untergruppe von Studie 4 Comirnaty**		**Vergleich der Altersgruppen**	**Vergleich der Impfstoff-gruppen Alter ≥ 56 Jahre**
	Altersgruppe 18 bis 55 Jahre		**Altersgruppe ab 56 Jahre**		**Altersgruppe ab 56 Jahre**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Altersgruppe 18 bis 55 Jahre/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2-Neutralisations-test	**N[h]**	**n[i] (%) (95-%-KI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95-%-KI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95-%-KI[j])**	**Differenz[k] (95-%-KI[l])**	**Differenz[k] (95-%-KI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); KQ = Kleinste Quadrate; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

Hinweis: Seroresponse ist definiert als Anstieg um den Faktor ≥ 4 gegenüber dem Baseline-Wert. Bei einem Baseline-Wert unterhalb der LLOQ wird ein Testergebnis ≥ 4 × LLOQ nach der Impfung als Seroresponse betrachtet.

a. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.

b. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

c. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der Differenz der KQ-Mittelwerte und der entsprechenden KI berechnet, basierend auf einer Analyse der logarithmisch transformierten neutralisierenden Titer unter Anwendung eines linearen Regressionsmodells mit Termen für neutralisierende Titer bei der Baseline-Untersuchung (logarithmische Skala) und Impfstoffgruppe oder Altersgruppe.

d. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Ursprungsstamm [USA-WA1/2020, isoliert im Januar 2020] und Subvarianten BA.4/BA.5 von Omicron B.1.1.529).

e. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer 0,67 beträgt.

f. Überlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer 1 beträgt.
g. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer 0,67 und der Punktschätzer des GMR ≥ 0,8 beträgt.
h. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Dieser Wert wird bei der Berechnung des Prozentsatzes als Nenner verwendet.
i. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
j. Exaktes zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.
k. Differenz bei den Anteilen, ausgedrückt als Prozentsatz.
l. Zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen (stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung: < Median, ≥ Median) für die Differenz der Anteile. Der Median der neutralisierenden Titer bei der Baseline-Untersuchung wurde auf Grundlage der gepoolten Daten in 2 Vergleichsgruppen berechnet.
m. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse > -10 % beträgt.
n. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse > -5 % beträgt.

Tabelle 5. Geometrische Mittelwerte der Titer – Untergruppen mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus Studie 5 —vor und 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) – Teilnehmer ab 12 Jahren– mit oder ohne Evidenz für Infektion – für Immunogenität auswertbare Population

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahme-zeitpunkt[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Altersgruppe 12 bis 17 Jahre		Altersgruppe 18 bis 55 Jahre		Altersgruppe ab 56 Jahre	
		n[b]	GMT[c] (95-%-KI[c])	n[b]	GMT[c] (95-%-KI[c])	n[b]	GMT[c] (95-%-KI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[d]	Vor Impfung	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 Monat	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenzstamm – NT50 (Titer)[d]	Vor Impfung	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 Monat	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.
a. Im Protokoll festgelegte Probennahmezeitpunkte (Blutproben).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Ursprungsstamm [USA-WA1/2020, isoliert im Januar 2020] und Subvarianten BA.4-5 von Omicron B.1.1.529.

Initial zugelassener Impfstoff von Comirnaty

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase 1/2/3 randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete Dosisfindungs-, Impfstoffkandidatenauswahl- und Wirksamkeitsstudie bei Teilnehmern ab 12 Jahren. Die Randomisierung wurde nach Alter stratifiziert: 12 bis 15 Jahre, 16 bis 55 Jahre oder 56 Jahre und älter, mit einem Minimum von 40 % der Teilnehmer in der Gruppe der ≥ 56-Jährigen. Ausgeschlossen von der Studie waren Teilnehmer mit geschwächtem Immunsystem und diejenigen mit vorheriger klinischer oder mikrobiologischer Diagnose von COVID-19. Teilnehmer mit vorbestehender stabiler Krankheit, definiert als Krankheit, die keine signifikante Änderung der Therapie oder Krankenhauseinweisung aufgrund Verschlechterung der Krankheit während der 6 Wochen vor der Teilnahme erforderte, wurden eingeschlossen, ebenso wie Teilnehmer

mit bekannter stabiler Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis C-Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV).

Wirksamkeit in Teilnehmern ab 16 Jahre – nach 2 Dosen
Im Phase 2/3-Teil der Studie 2, basierend auf den bis zum 14. November 2020 gesammelten Daten, wurden ungefähr 44 000 Teilnehmer zu gleichen Teilen randomisiert und erhielten 2 Dosen des initial zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffs oder Placebo. Die Wirksamkeitsanalysen umfassten Teilnehmer, die ihre zweite Impfung innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach ihrer ersten Impfung erhielten. Die Mehrheit (93,1 %) der Geimpften erhielt die zweite Dosis 19 bis 23 Tage nach Dosis 1. Es ist geplant, dass die Teilnehmer bis zu 24 Monate nach der Dosis 2 beobachtet werden, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit gegen COVID-19 zu beurteilen. In der klinischen Studie mussten die Teilnehmer ein Mindestintervall von 14 Tagen vor und nach der Verabreichung eines Influenza-Impfstoffs einhalten, um entweder Placebo- oder COVID-19-mRNA-Impfstoff zu erhalten. In der klinischen Studie mussten die Teilnehmer ein Mindestintervall von 60 Tagen vor oder nach Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen bis zum Abschluss der Studie einhalten, um entweder Placebo- oder COVID-19-mRNA-Impfstoff zu erhalten.

Die Population für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts umfasste 36 621 Teilnehmer ab 12 Jahren (18 242 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 18 379 in der Placebogruppe), die bis 7 Tage nach der zweiten Dosis keinen Hinweis einer vorherigen Infektion mit SARS-CoV-2 hatten. Außerdem waren 134 Teilnehmer im Alter von 16 bis 17 Jahren (66 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 68 in der Placebogruppe) und 1 616 Teilnehmer 75 Jahre und älter (804 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 812 in der Placebogruppe).

Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse wurden die Teilnehmer über insgesamt 2 214 Personenjahre in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 2 222 Personenjahre in der Placebogruppe bezüglich symptomatisches COVID-19 untersucht.

Es gab keine signifikanten klinischen Unterschiede in der Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs bei Teilnehmern mit einem Risiko für schweres COVID-19, einschließlich derjenigen mit einer oder mehreren Komorbiditäten, die das Risiko für schweres COVID-19 erhöhen (z. B. Asthma, Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m^2, chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck).

Die Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 gemäß Altersuntergruppen – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitspopulation (7 Tage)

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 2 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	**COVID-19-mRNA-Impfstoff N[a] = 18 198 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Wirksamkeit des Impfstoffs% (95-%-KI)[e]**
Alle Teilnehmer	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 bis 64 Jahre	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 Jahre und älter	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 bis 74 Jahre	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 Jahre und älter	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt [*Falldefinition: (mindestens 1 von) Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder gesteigerte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder vermehrte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.]

* Teilnehmer, bei denen (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtbeobachtungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt über alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst. KI nicht für Multiplizität adjustiert.

Die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs in der Verhinderung des ersten Auftretens von COVID-19 ab 7 Tagen nach der zweiten Dosis im Vergleich zu Placebo betrug 94,6 % (95-%-Konfidenzintervall von 89,6 % bis 97,6 %) bei Teilnehmern ab 16 Jahren mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion mit SARS-CoV-2.

Darüber hinaus zeigten Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ähnliche Wirksamkeitspunktschätzungen für alle Geschlechter und ethnischen Gruppen sowie für Teilnehmer mit medizinischen Komorbiditäten, die mit einem hohen Risiko eines schweren Verlaufs für COVID-19 verbunden sind.

Es wurden aktualisierte Wirksamkeitsanalysen durchgeführt, die zusätzliche bestätigte COVID-19-Fälle enthielten und während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten und bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation repräsentieren.

Die aktualisierten Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Altersuntergruppe – Teilnehmer ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion* vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitpopulation (7 Tage) während der placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit

Untergruppe	COVID-19-mRNA-Impfstoff N[a] = 20 998 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	Wirksamkeit des Impfstoffs % (95-%-KI[e])
Alle Teilnehmer[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 bis 64 Jahre	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 Jahre und älter	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 Jahre und älter	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und

mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Teilnehmer, die keinen Hinweis auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT (Nasenabstrich) bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. Das zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.
f. Eingeschlossene bestätigte Fälle bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren: 0 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe; 16 in der Placebogruppe.

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse betrug die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei der Verhinderung des ersten Auftretens von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 im Vergleich zu Placebo 91,1 % (95-%-KI von 88,8 % bis 93,0 %) bei den Teilnehmern der auswertbaren Wirksamkeitspopulation mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion mit SARS-CoV-2 während des Zeitraums, in dem die Wuhan/Wild-Typ- und Alpha-Varianten die vorherrschenden zirkulierenden Stämme waren.

Darüber hinaus zeigten die aktualisierten Wirksamkeitsanalysen bei Untergruppen ähnliche Wirksamkeitspunktschätzungen bei allen Geschlechtern, ethnischen Gruppen, geografischen Gruppen und Teilnehmern mit medizinischen Begleiterkrankungen und Fettleibigkeit, die mit einem hohen Risiko für schweres COVID-19 assoziiert sind.

Wirksamkeit gegen schweres COVID-19
Aktualisierte Wirksamkeitsanalysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte unterstützen den Nutzen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei der Prävention von schwerem COVID-19.

Ab dem 13. März 2021 wird die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schweres COVID-19 nur für Teilnehmer mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion dargestellt (Tabelle 8), da die COVID-19-Fallzahlen bei Teilnehmern ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion die gleichen waren wie bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion sowohl in der COVID-19-mRNA-Impfstoff- als auch in der Placebogruppe.

Tabelle 8. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes schweres Auftreten von COVID-19 bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion auf der Grundlage der Food and Drug Administration (FDA)* nach Dosis 1 oder ab 7 Tagen nach Dosis 2 in der placebokontrollierten Nachbeobachtung

	COVID-19-mRNA-Impfstoff Fälle n1[a] Beobachtungszeit (n2[b])	**Placebo Fälle n1[a] Beobachtungszeit (n2[b])**	**Wirksamkeit des Impfstoffs % (95-%-KI[c])**
Nach Dosis 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 Tage nach Dosis 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Schwere Erkrankung durch COVID-19 gemäß FDA-Definition ist bestätigtes COVID-19 und das Vorhandensein von mindestens 1 der folgenden Punkte:

- Klinische Anzeichen in Ruhe, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (Atemfrequenz ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, Sauerstoffsättigung ≤ 93 % bei Raumluft auf Meereshöhe oder Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu fraktioniertem eingeatmetem Sauerstoff < 300 mmHg);
- Atmungsversagen [definiert als Bedarf an Sauerstoff mit hohem Fluss (High-Flow-Sauerstoffbeatmung), nichtinvasive Beatmung, mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)];
- Anzeichen eines Schocks (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, diastolischer Blutdruck < 60 mmHg oder Bedarf an Vasopressoren);
- Signifikante akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung;
- Einweisung in eine Intensivstation;
- Tod.

a. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
b. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
c. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.
d. Die Wirksamkeit wurde anhand der gesamten Dosis-1-Wirksamkeitspopulation (modifizierte Intention-to-Treat-Population) bewertet, die alle randomisierten Teilnehmer umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienimpfstoffs erhielten.
e. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von der Dosis 1 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
f. Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage der auswertbaren Wirksamkeitspopulation (7 Tage) bewertet, die alle in Frage kommenden randomisierten Teilnehmer umfasst, die alle Dosen des Studienimpfstoffs erhielten wie randomisiert innerhalb des vordefinierten Zeitfensters und die keine anderen wichtigen Protokollabweichungen aufweisen, wie vom Kliniker festgelegt.
g. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Wirksamkeit und Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer ersten Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren (mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von > 2 Monaten nach Dosis 2) ohne Nachweis einer vorherigen Infektion traten bei 1 005 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, keine Fälle auf, und bei 978 Teilnehmern, die Placebo erhielten, waren es 16 Fälle. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 100 % (95-%-Konfidenzintervall 75,3 bis 100,0). Bei den Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer vorherigen Infektion gab es 0 Fälle bei den 1 119 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 18 Fälle bei den 1 110 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Dies zeigt ebenfalls, dass die Punktschätzung für die Wirksamkeit 100 % beträgt (95-%-Konfidenzintervall 78,1 bis 100,0).

Aktualisierte Wirksamkeitsanalysen wurden mit zusätzlichen bestätigten COVID-19-Fällen durchgeführt, die während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten und bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation repräsentieren.

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse von Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es bei 1 057 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, keine Fälle und bei 1 030 Teilnehmern, die Placebo erhielten, traten 28 Fälle auf. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 100 % (95-%-Konfidenzintervall 86,8 bis 100,0) während des Zeitraums, in dem die Alpha-Variante der vorherrschende zirkulierende Stamm war. Bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 0 Fälle bei den 1 119 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 30 Fälle bei den 1 109 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Dies zeigt ebenfalls, dass die Punktschätzung für die Wirksamkeit 100 % beträgt (95-%-Konfidenzintervall 87,5 bis 100,0).

In Studie 2 wurde eine Analyse der SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer ein Monat nach der zweiten Dosis bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Teilnehmern durchgeführt, die bis zu einen

Monat nach der zweiten Dosis keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten, wobei das Ansprechen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren (n = 190) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (n = 170) verglichen wurde.

Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) in der Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen zur Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen betrug 1,76 mit einem zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervall von 1,47 bis 2,10. Somit wurde das Kriterium der 1,5-fachen Nichtunterlegenheit erfüllt, da die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für das geometrische Mittelwertverhältnis [GMR] > 0,67 war.

Wirksamkeit und Immunogenität bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen
Studie 3 ist eine Phase 1/2/3-Studie, die aus einem offenen Dosisfindungsteil des Impfstoffs (Phase 1) und einem multizentrischen, multinationalen, randomisierten, placebokontrollierten (Kochsalz), beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht und Teilnehmer im Alter von 5 bis 11 Jahren einbezogen hat. Die Mehrheit (94,4 %) der randomisiert Geimpften erhielt die zweite Dosis 19 bis 23 Tage nach Dosis 1.

Erste deskriptive Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 9 dargestellt. Bei Teilnehmern mit Hinweisen auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion wurden weder in der Impfstoffgruppe noch in der Placebogruppe Fälle von COVID-19 beobachtet.

Tabelle 9. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2: Ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Phase 2/3 – Kinder von 5 bis 11 Jahren, auswertbare Wirksamkeitspopulation

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 bei Kindern von 5 bis 11 Jahren ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis Na = 1 305 Fälle n1b Beobachtungszeitc (n2d)	**Placebo Na = 663 Fälle n1b Beobachtungszeitc (n2d)**	**Wirksamkeit des Impfstoffs % (95-%-KI)**
Kinder 5 bis 11 Jahre	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Teilnehmer, die keinen Hinweis auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem etwaigen außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Gruppe mit Risiko für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
d. n2 = Anzahl der Teilnehmer mit Risiko für den Endpunkt.

Eine vorab festgelegte hypothesengesteuerte Wirksamkeitsanalyse wurde mit zusätzlichen bestätigten COVID-19-Fällen durchgeführt, die während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten, was bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation entspricht.

In der Wirksamkeitsanalyse von Studie 3 bei Kindern von 5 bis 11 Jahren ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 10 Fälle bei den 2 703 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 42 Fälle bei den 1 348 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 88,2 % (95-%-Konfidenzintervall 76,2 bis 94,7) während des Zeitraums, in dem die Delta-Variante der vorherrschende zirkulierende Stamm war. Bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 12 Fälle bei den 3 018 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 42 Fälle bei den 1 511 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 85,7 % (95-%-Konfidenzintervall 72,4 bis 93,2).

In Studie 3 wies eine Analyse der 50 % neutralisierenden Titer (NT50) gegen SARS-CoV-2 1 Monat nach der zweiten Dosis bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Teilnehmern die Wirksamkeit durch einen Immunobridging-Vergleich der Immunantwort von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) im Phase-2/3-Teil von Studie 3 mit der von Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren im Phase-2/3-Teil von Studie 2, die bis zu einem Monat nach Dosis 2 keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten, nach. Dabei wurden die vorgegebenen Immunobridgingkriterien sowohl für das geometrische Mittelverhältnis (GMR) als auch für die Differenz hinsichtlich der serologischen Reaktion erfüllt, wobei serologische Reaktion als Erreichen eines mindestens 4-fachen Anstiegs der SARS-CoV-2-NT50 gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert war.

Das GMR des SARS-CoV-2-NT50 1 Monat nach Dosis 2 bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) im Vergleich zu jungen Erwachsenen im Alter von 16 bis 25 Jahren betrug 1,04 (zweiseitiges 95-%-KI: 0,93; 1,18). Unter den Teilnehmern ohne vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 hatten 99,2 % der Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren und 99,2 % der Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren 1 Monat nach Dosis 2 eine serologische Reaktion. Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, betrug 0,0 % (zweiseitiges 95-%-KI: -2,0 %; 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Zusammenfassung des geometrischen Mittelverhältnisses für den 50 %igen neutralisierenden Titer und des Unterschieds in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit serologischer Reaktion - Vergleich von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Studie 3) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) - Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 - Untergruppe mit Immunobridging – Phase 2/3 – für Immunogenität auswertbare Population

		COVID-19-mRNA-Impfstoffe			
		10 Mikrogramm/ Dosis 5 bis 11 Jahre N[a]=264	30 Mikrogramm/ Dosis 16 bis 25 Jahre N[a]=253	5 bis 11 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	
	Zeitpunkt[b]	GMT[c] (95-%-KI[c])	GMT[c] (95-%-KI[c])	GMR[d] (95-%-KI[d])	Immunbridging-Ziel erreicht[e] (J/N)
Geometrischer Mittelwert 50 % neutralisierende Titer[f] (GMT[c])	1 Monat nach Dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Zeitpunkt[b]	n[g] (%) (95-%-KI[h])	n[g] (%) (95-%-KI[h])	Differenz %[i] (95-%-KI[j])	Immunbridging-Ziel erreicht[k] (J/N)
Serologische Reaktionsrate (%) für 50 % neutralisierende Titer[f]	1 Monat nach Dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

Hinweis: Die Analyse berücksichtigte Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (Blutentnahme bis zu 1 Monat nach Dosis 2) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Dosis-1-Termin und 1 Monat nach Dosis 2, kein Nachweis von SARS-CoV 2 im NAAT [Nasenabstrich] beim Dosis-1- und Dosis-2-Termin und negativer NAAT [Nasenabstrich] bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach der Blutentnahme bei Dosis 2) und kein COVID-19 in ihrer Vorgeschichte aufwiesen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Bei einem Ausgangswert unterhalb der LLOQ wird ein Testergebnis nach der Impfung ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen vor der Impfung und 1 Monat nach der 2. Dosis. Diese Werte sind auch die Nenner, die in den prozentualen Berechnungen der serologischen Reaktionsraten verwendet werden.

b Protokollspezifizierter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.

c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (5 bis 11 Jahre minus 16 bis 25 Jahre) und des entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

e Immunobridging auf Grundlage der GMT wird deklariert, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer als 0,67 ist und der Punktschätzwert des GMR ≥ 0,8 beträgt.

f Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationstest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt, und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonolayern abgelesen. Der NT50-Wert der Probe ist definiert als der Kehrwert der Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.

g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion auf Grundlage von NT50 einen Monat nach Dosis 2.

h. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.

i Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (5 bis 11 Jahre minus 16 bis 25 Jahre).

j Zweiseitiges KI, basierend auf der Miettinen- und Nurminen-Methode für die Differenz der Anteile, ausgedrückt in Prozent.

k. Immunobridging auf Grundlage der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz bei der serologischen Reaktion größer als -10,0 % ist.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis
Die Wirksamkeit einer Auffrischungsdosis von Comirnaty basierte auf einer Bewertung von 50 % neutralisierenden Antikörpertitern (NT50) gegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in Studie 2. In dieser Studie wurde die Auffrischungsdosis 5 bis 8 Monate (Median 7 Monate) nach der zweiten Dosis verabreicht. In Studie 2 zeigten Analysen der NT50 einen Monat nach der Auffrischungsdosis im Vergleich zu einen Monat nach der Grundimmunisierung bei Personen im Alter von 18 bis 55 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der Grundimmunisierung keinen serologischen oder virologischen Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten, eine Nichtunterlegenheit sowohl hinsichtlich des geometrischen Mittelwerts (GMR) als auch des Unterschieds in den serologischen Reaktionsraten. Die serologische Reaktion eines Teilnehmers wurde als das Erreichen eines ≥ 4-fachen Anstiegs der NT50 gegenüber dem Ausgangswert (vor der Grundimmunisierung) definiert. Diese Analysen sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11. SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- und serologische Reaktionsrate im Vergleich von 1 Monat nach Auffrischungsdosis zu 1 Monat nach der Grundimmunisierung – Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis* – Population mit auswertbarer Immunogenität nach Auffrischungsdosis±

	n	1 Monat nach der Auffrischungs-dosis (95-%-KI)	1 Monat nach der Grund-immunisierung (95-%-KI)	1 Monat nach der Auffrischungsdosis - 1 Monat nach der Grundimmunisierung (97,5-%-KI)	Ziel der Nichtunter-legenheit erreicht (J/N)
Geometrischer Mittelwert 50 % neutralisierende Titer (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	J[d]
Serologische Reaktionsrate (%) für 50 % neutralisierende Titer†	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %; 7,9 %[h])	J[i]

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; J/N = ja/nein.

† SARS-CoV-2 NT50 wurde mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationtest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt, und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonoschichten abgelesen. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert sind.

* Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (bis zu 1 Monat nach Erhalt einer Auffrischungsdosis von Comirnaty) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten (d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ und SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen) und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

± Alle teilnahmeberechtigten Teilnehmer, die 2 Dosen Comirnaty gemäß der ursprünglichen Randomisierung erhalten hatten, wobei Dosis 2 innerhalb des vordefinierten Zeitfensters (innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach Dosis 1) verabreicht wurde und eine Auffrischungsdosis von Comirnaty erhielten, hatten mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis nach der Auffrischungsdosis aus einer Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters (innerhalb von 28 bis 42 Tagen nach der Auffrischungsdosis) und wiesen keine anderen wichtigen Protokollabweichungen auf, wie vom Kliniker festgestellt.

a. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen zu beiden Probenahmezeitpunkten innerhalb des angegebenen Fensters.

b. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

c. GMR und zweiseitige 97,5-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen des Tests und den entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

d. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5-%-KI für die GMR > 0,67 ist und die Punktschätzung der GMR ≥ 0,80 beträgt.
e. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zu Studienbeginn, 1 Monat nach Dosis 2 und 1 Monat nach der Auffrischungsdosis innerhalb des angegebenen Zeitfensters. Diese Werte sind die Nenner für die Prozentberechnungen.
f. Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion für den angegebenen Test zum angegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
g. Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz (1 Monat nach Auffrischungsdosis - 1 Monat nach Dosis 2).
h. Adjustiertes zweiseitiges Wald-KI für die Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz.
i. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5-%-KI für den prozentualen Unterschied > 10 % ist.

Relative Wirksamkeit des Impfstoffs bei Teilnehmern ab 16 Jahren - nach Auffrischungsdosis
Eine vorläufige Wirksamkeitsanalyse von Studie 4 - einer placebokontrollierten Auffrischungsstudie, die an ungefähr 10 000 Teilnehmern ab 16 Jahren nach Rekrutierung aus Studie 2 durchgeführt wurde, wurden bestätigte COVID-19-Fälle ausgewertet, die mindestens 7 Tage nach der Auffrischungsdosis bis zum Datenstichtag 5. Oktober 2021 auftraten, was im Median 2,5 Monate nach der Auffrischungsdosis entspricht. Die Auffrischungsdosis wurde 5 bis 13 Monate (Median 11 Monate) nach der zweiten Dosis verabreicht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs der Auffrischungsdosis von Comirnaty nach der Grundimmunisierung wurde im Vergleich zur Placebo-Auffrischungsgruppe, die nur die Grundimmunisierung erhielt, bewertet.

Die relativen Informationen zur Impfstoffwirksamkeit für Teilnehmer ab 16 Jahren ohne vorherige Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 12 dargestellt. Die relative Impfstoffwirksamkeit bei Teilnehmern mit oder ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion betrug 94,6 % (95-%-Konfidenzintervall von 88,5 % bis 97,9 %), ähnlich wie bei den Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren Infektion. Primäre COVID-19-Fälle, die 7 Tage nach der Auffrischungsdosis beobachtet wurden, waren 7 primäre Fälle in der Gruppe mit Comirnaty und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 12. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung – Teilnehmer ab 16 Jahren ohne Nachweise einer Infektion - auswertbare Wirksamkeitspopulation

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsdosis bei Teilnehmern ohne Nachweis auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	Comirnaty N[a] = 4 695 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4 671 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**relative Wirksamkeit des Impfstoffs % (95-%-KI[f])**
Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).
* Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Hinweis (vor 7 Tagen nach Erhalt der Auffrischungsimpfung) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] bei Besuch 1 nachgewiesen, und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten) wurden in die Analyse einbezogen.
a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach der Auffrischungsimpfung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. relative Impfstoffwirksamkeit in der Gruppe mit Auffrischung durch Comirnaty im Vergleich zur Placebogruppe (ohne Auffrischungsimpfung).
f. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die relative Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach Auffrischungsimpfung
Eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty wurde 401 zufällig ausgewählten Teilnehmern in Studie 3 verabreicht. Die Wirksamkeit einer Auffrischungsimpfung im Alter von 5 bis 11 Jahren wird durch die Immunogenität abgeleitet. Die Immunogenität wurde durch den 50 % neutralisierenden Titer gegen den Referenzstamm von SARS CoV 2 (USA_WA1/2020) bewertet. Die Analysen der 50 % neutralisierenden Titer 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung im Vergleich zu vor der Auffrischungsimpfung zeigten einen erheblichen Anstieg der geometrischen Mittelwerte der Titer bei Personen zwischen 5 bis 11 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der Dosis 2 und der Auffrischungsimpfung keine serologischen oder virologischen Anzeichen einer stattgefundenen SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – Altersgruppe 5 bis 11 Jahre – für Immunogenität auswertbare Population

	Probennahmezeitpunkt		
Assay	**1 Monat nach der Auffrischungsimpfung (n^b = 67)** **GMT[c] (95-%-KI[c])**	**1 Monat nach Dosis 2 (n^b = 96)** **GMT[c] (95-%-KI[c])**	**1 Monat nach der Auffrischungsimpfung/ 1 Monat nach Dosis 2** **GMR[d] (95-%-KI[d])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest - NT50 (Titer)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.
a. Im Protokoll festgelegte Probennahmezeitpunkte (Blutproben).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenz der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und des entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Immunogenität einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff
Die Wirksamkeit einer Auffrischungsdosis Comirnaty (30 Mikrogramm) bei Personen, die die Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (heterologe Auffrischungsdosis) abgeschlossen haben, wird aus Immunogenitätsdaten einer in den USA durchgeführten, unverblindeten klinischen Phase-1/2-Studie (NCT04889209) des unabhängigen National Institutes of Health (NIH) abgeleitet. In dieser Studie erhielten Erwachsene (im Alter von 19 bis 80 Jahren), die die Grundimmunisierung mit Moderna-Impfstoff 100 Mikrogramm in einer Serie von zwei Dosen (N = 51, mittleres Alter 54 ± 17), Janssen-Impfstoff als eine Dosis (N = 53, mittleres Alter 48 ± 14) oder Comirnaty 30 Mikrogramm in einer Serie von zwei Dosen (N = 50, mittleres Alter 50 ± 18) mindestens 12 Wochen vor der Aufnahme in die Studie erhalten hatten und die über keine SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte berichteten, eine Auffrischungsdosis von Comirnaty (30 Mikrogramm). Die Auffrischung mit Comirnaty induzierte einen 36-, 12- und 20-fachen Anstieg

(GMR) der neutralisierenden Titer nach den Primärdosen von Janssen-Impfstoff, Moderna-Impfstoff bzw. Comirnaty.

Die heterologe Auffrischung mit Comirnaty wurde auch in der CoV-BOOST-Studie (EudraCT 2021-002175-19) bewertet, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-2-Studie zur Auffrischung mit einer dritten Dosis gegen COVID-19, an der 107 erwachsene Teilnehmer (Durchschnittsalter 71 Jahre, Interquartilbereich 54 bis 77 Jahre) mindestens 70 Tage nach 2 Dosen AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff randomisiert einbezogen wurden. Nach der Grundimmunisierung des COVID-19-Impfstoffs von AstraZeneca stieg mit einer heterologen Auffrischung mit Comirnaty (n = 95) die NT50-GMR der Pseudovirus (Wildtyp) neutralisierender Antikörper um das 21,6-Fache.

Immunogenität bei Teilnehmern über 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty (30 Mikrogramm)
In einer Zwischenanalyse einer Untergruppe von Studie 4 (Teilstudie E) erhielten 305 Teilnehmer über 55 Jahren, die eine Serie von 3 Dosen Comirnaty abgeschlossen hatten, Comirnaty (30 Mikrogramm) als Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) 5 bis 12 Monate, nachdem sie die dritte Dosis erhalten hatten. Siehe Tabelle 8 mit den Immunogenitätsdaten der Untergruppe.

Immunogenität bei Teilnehmern von 18 bis 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty (30 Mikrogramm)
In Teilstudie D [eine Untergruppe von Studie 2 (Phase 3) und Studie 4 (Phase 3)] erhielten 325 Teilnehmer von 18 bis 55 Jahren, die 3 Dosen Comirnaty erhalten hatten, Comirnaty (30 Mikrogramm) als Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) 90 bis 180 Tage, nachdem sie die dritte Dosis erhalten hatten. Siehe Tabelle 14 mit den Immunogenitätsdaten der Untergruppe.

Tabelle 14. Zusammenfassung der Immunogenitätsdaten von Teilnehmern der C4591031-Teilstudie D (vollständige erweiterte Gruppe der Kohorte 2) und -Teilstudie E (erweiterte Kohorte der Untergruppe zur Immunogenität), die Comirnaty 30 Mikrogramm als Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) erhielten – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion bis zu einem Monat nach der Auffrischungsdosis – auswertbare Immunogenitätspopulation

	Dosis-/ Probennahme-zeitpunkt[a]	Teilstudie D (18 bis ≤ 55 Jahre) Comirnaty 30 Mikrogramm		Teilstudie E (> 55 Jahre) Comirnaty 30 Mikrogramm	
GMT		**N[b]**	**GMT (95-%-KI[d])**	**N[b]**	**GMT (95-%-KI[d])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron BA.1 – NT50 (Titer)	1/vor Impfung	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 Monat	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2-Neutralisationsassay – Referenzstamm – NT50 (Titer)	1/vor Impfung	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 Monat	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Serologische Reaktionsrate 1 Monat nach Dosis 4		**N[c]**	**n[e] (%) (95-%-KI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95-%-KI[f])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron BA.1 – NT50 (Titer)	1/1 Monat	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2-Neutralisationsassay – Referenzstamm – NT50 (Titer)	1/1 Monat	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

Hinweis: Die mediane Zeit von Dosis 3 bis Dosis 4 von Comirnaty 30 Microgramm beträgt 4,0 Monate für die Kohorte 2 der Teilstudie D und 6,3 Monate für die erweiterte Kohorte der Teilstudie E.

Hinweis: Teilstudie D vollständig erweiterte Gruppe = Kohorte 2 ohne die Kontrollgruppe; Teilstudie E Untergruppe der Immunogenität = eine Zufallsstichprobe von 230 Teilnehmern in jeder Impfstoffgruppe, ausgewählt aus der erweiterten Kohorte.

Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (vor der Blutprobenentnahme 1 Monat nach der Impfung) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion (d. h. negativer Befund der N-bindenden Antikörper [Serum] zur Impfung im Rahmen der Studie und 1 Monat nach der Impfung, negativer Befund des NAAT [Nasenabstrich] zur Impfung und bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor der Blutprobenentnahme 1 Monat nach der Impfung im Rahmen der Studie) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor der Studienimpfung) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, wird ein Testergebnis nach der Impfung von ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. Im Protokoll festgelegte Probennahmezeitpunkte (Blutproben).
b. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung und zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
d. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
e. n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion für den angegebenen Test zum angegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
f. Exaktes zweiseitiges KI auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode.

Immunogenität bei schwangeren Teilnehmerinnen und bei von schwangeren Teilnehmerinnen entbundenen Säuglingen – nach 2 Dosen Comirnaty
Bei Studie 9 handelte es sich um eine multinationale, placebokontrollierte, beobachterverblindete Phase-II/III-Studie, in die schwangere Teilnehmerinnen ab 18 Jahren aufgenommen wurden, um 2 Dosen Comirnaty (n = 173) oder Placebo (n = 173) zu erhalten. Die schwangeren Teilnehmerinnen erhielten Dosis 1 von Comirnaty in der 24. bis 34. Schwangerschaftswoche und die Mehrheit (90,2 %) erhielt die zweite Dosis 19 bis 23 Tage nach Dosis 1.

Es wurde eine deskriptive Immunogenitätsanalyse bei schwangeren Teilnehmerinnen, die Comirnaty in Studie 9 erhielten, im Vergleich zu einer Vergleichsuntergruppe von nicht schwangeren Teilnehmerinnen aus Studie 2 durchgeführt, wobei das Verhältnis der neutralisierenden GMT (GMR) 1 Monat nach Dosis 2 bewertet wurde. Die auswertbare Immunogenitätspopulation, die Comirnaty in der Gruppe der schwangeren Teilnehmerinnen in Studie 9 (n = 111) und in der Gruppe der nicht schwangeren Teilnehmerinnen in Studie 2 (n = 114) erhielt, hatte ein medianes Alter von 30 Jahren (Spanne 18 bis 44 Jahre) und umfasste 37,8 % bzw. 3,5 % mit einem positiven SARS-CoV-2-Status bei Baseline.

Bei den Teilnehmerinnen ohne vorherige Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion war der beobachtete 50 % neutralisierende GMT gegen SARS-CoV-2 bis zu 1 Monat nach Dosis 2 bei den schwangeren Teilnehmerinnen (Studie 9) niedriger als bei den nicht schwangeren Teilnehmerinnen (Studie 2) (das Verhältnis der GMT [GMR] betrug 0,67 (95-%-KI: 0,50; 0,90).

Bei den Teilnehmerinnen mit oder ohne vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 war der modelladjustierte GMT 1 Monat nach Dosis 2 bei den schwangeren Teilnehmerinnen ähnlich wie bei den nicht schwangeren Teilnehmerinnen (das modelladjustierte Verhältnis der GMT [GMR] betrug 0,95 (95-%-KI: 0,69; 1,30). Die modellbereinigten GMT und GMR wurden auf der Grundlage eines Regressionsmodells berechnet, bei dem das Alter und die neutralisierenden Titer bei der Baseline-Untersuchung berücksichtigt wurden.

Immunogenität bei immungeschwächten Teilnehmern (Erwachsene und Kinder)
Bei Studie 10 handelt es sich um eine unverblindete Phase-IIb-Studie (n = 124), in die immungeschwächte Teilnehmer im Alter von 2 bis < 18 Jahren aufgenommen wurden, die eine Therapie mit Immunmodulatoren erhalten oder sich (innerhalb der letzten 3 Monate) einer Transplantation eines soliden Organs unterzogen haben und unter Immunsuppression stehen oder sich mindestens 6 Monate vor Studienbeginn einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation unterzogen haben, sowie immungeschwächte Teilnehmer ab 18 Jahren, die wegen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) oder chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden, die wegen einer sekundären Nierenerkrankung im Endstadium eine Hämodialyse erhalten haben oder die wegen einer entzündlichen Autoimmunerkrankung mit Immunmodulatoren behandelt wurden. Die Teilnehmer erhielten 4 altersgerechte Dosen von Comirnaty (3 Mikrogramm, 10 Mikrogramm oder 30 Mikrogramm); die ersten beiden Dosen wurden im Abstand von 21 Tagen verabreicht, die dritte Dosis erfolgte 28 Tage nach der zweiten Dosis, gefolgt von einer vierten Dosis 3 bis 6 Monate nach Dosis 3.

Die Analyse der Immunogenitätsdaten 1 Monat nach Dosis 3 (26 Teilnehmer im Alter von 2 bis < 5 Jahren, 56 Teilnehmer im Alter von 5 bis < 12 Jahren, 11 Teilnehmer im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 4 Teilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren) und 1 Monat nach Dosis 4 (16 Teilnehmer im Alter von 2 bis < 5 Jahren, 31 Teilnehmer im Alter von 5 bis < 12 Jahren, 6 Teilnehmer im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 4 Teilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren) in der auswertbaren Immunogenitätspopulation ohne Hinweise auf eine vorherige Infektion zeigte eine durch den Impfstoff ausgelöste Immunantwort. Es wurde beobachtet, dass die GMT 1 Monat nach Dosis 3 wesentlich höher waren und 1 Monat nach Dosis 4 weiter anstiegen und auch 6 Monate nach Dosis 4 hoch blieben, verglichen mit den Werten, die vor der Studienimpfung in allen Altersgruppen und Krankheitsuntergruppen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Comirnaty eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten zeigten auf der Grundlage konventioneller Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

Allgemeine Toxizität

Ratten, denen intramuskulär Comirnaty verabreicht wurde (Gabe von 3 vollen Humandosen einmal wöchentlich, die bei Ratten aufgrund von Körpergewichtsunterschieden relativ höhere Werte erzeugen), zeigten an der Injektionsstelle Ödeme und Erytheme und einen Anstieg der weißen Blutkörperchen (einschließlich basophile und eosinophile Leukozyten), die mit einer Entzündungsreaktion übereinstimmen, sowie eine Vakuolisierung der portalen Hepatozyten ohne Anzeichen einer Leberschädigung. Alle Effekte waren reversibel.

Genotoxizität/Karzinogenität

Es wurden weder Genotoxizitäts- noch Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Es wird nicht erwartet, dass die Bestandteile des Impfstoffs (Lipide und mRNA) ein genotoxisches Potential haben.

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde an Ratten in einer kombinierten Fertilitäts- und Entwicklungstoxizitätsstudie untersucht, bei der weiblichen Ratten Comirnaty vor der Paarung und während der Gravidität intramuskulär verabreicht wurde (Gabe von 4 vollen Humandosen, die bei Ratten aufgrund von Körpergewichtsunterschieden relativ höhere Dosen erzeugen, und sich zwischen dem Tag 21 vor der Paarung und dem Tag 20 der Gravidität erstreckten). SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörperreaktionen waren bei den mütterlichen Tieren von vor der Paarung bis zum Ende der Studie am postnatalen Tag 21 sowie bei den Föten und Nachkommen vorhanden. Es gab keine impfstoffbedingten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Trächtigkeit oder die Entwicklung des Embryos und Fötus oder der Nachkommen. Es liegen keine Daten zu Comirnaty zum Plazentatransfer des Impfstoffs oder zur Ausscheidung in der Milch vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)
2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
Colfoscerilstearat (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die für die gefrorenen und die lediglich gekühlten Durchstechflaschen angegebenen Aufbewahrungsbedingungen überprüfen.

Auf den gefrorenen Durchstechflaschen ist „EXP-90 °C bis -60 °C“ aufgedruckt.
Auf den lediglich gekühlten Durchstechflaschen ist „EXP 2 °C bis 8 °C“ aufgedruckt.

Durchstechflaschen

Ungeöffnete gefrorene Durchstechflaschen
Einzeldosis- und Mehrdosendurchstechflaschen
Der Impfstoff wird bei -90 °C bis -60 °C gefroren geliefert.
Gefrorener Impfstoff kann nach Erhalt entweder bei -90 °C bis -60 °C oder bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.
Innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 18 Monaten können die aufgetauten (zuvor eingefrorenen) Durchstechflaschen bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Auftauvorgang
Einzeldosisdurchstechflaschen
Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Einzeldosisdurchstechflaschen des Impfstoffs 2 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C aufgetaut werden oder einzelne Durchstechflaschen können 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufgetaut werden.

Mehrdosendurchstechflaschen
Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Mehrdosendurchstechflaschen des Impfstoffs 6 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C aufgetaut werden oder einzelne Durchstechflaschen können 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufgetaut werden.

Aufgetaute (zuvor gefrorene) Durchstechflaschen
10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 18 Monaten.

- Nach Überführen des Impfstoffs in die 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf dem Umkarton notiert werden und der Impfstoff sollte bis zum aktualisierten Verfalldatum verwendet oder entsorgt werden. Das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen werden.
- Wird der Impfstoff bei 2 °C bis 8 °C erhalten, sollte er bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Das Verfalldatum auf dem Umkarton sollte aktualisiert worden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen worden sein.

Vor der Verwendung können ungeöffneten Durchstechflaschen bis zu 12 Stunden bei Temperaturen zwischen 8 °C und 30 °C gelagert werden.

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Handhabung von Temperaturabweichungen während der Aufbewahrung von zuvor gefrorenen Durchstechflaschen im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C innerhalb der 10-wöchigen Aufbewahrungsdauer zwischen 2 °C und 8 °C haltbar ist.
- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Temperaturen von 8 °C bis 30 °C aufbewahrt werden kann; dies schließt die bis zu 12 Stunden nach dem ersten Anstechen ein.

Diese Angaben dienen nur als Orientierungshilfe für das medizinische Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung.

Ungeöffnete lediglich gekühlte Durchstechflaschen
Mehrdosendurchstechflaschen
Der Impfstoff wird bei 2 °C bis 8 °C (lediglich gekühlt) geliefert und gelagert.
12 Monate, wenn bei 2 °C bis 8 °C gelagert.

Geöffnete Durchstechflaschen

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt die Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

Glasfertigspritzen

Der Impfstoff wird bei 2 °C bis 8 °C (nur gekühlt) geliefert und gelagert.
12 Monate wenn bei 2 °C bis 8 °C gelagert.

Vor der Verwendung können Fertigspritzen bis zu 12 Stunden bei Temperaturen zwischen 8 °C und 30 °C gelagert werden und bei Raumlicht gehandhabt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gefrorene Durchstechflaschen

Gefrorene Einzeldosisdurchstechflaschen und gefrorene Mehrdosendurchstechflaschen im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.

Lediglich gekühlte Durchstechflaschen und Glasfertigspritzen

Lediglich gekühlte Durchstechflaschen und Glasfertigspritzen bei 2 °C bis 8 °C lagern. NICHT EINFRIEREN.

Durchstechflaschen und Fertigspritzen

Den Impfstoff in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Minimieren Sie während der Lagerung die Exposition gegenüber Raumlicht und vermeiden Sie die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht und ultraviolettem Licht.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und erstem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabelle 15. Art und Inhalt des Behältnisses von Comirnaty LP.8.1

Arzneimittelform	**Inhalt**	**Behältnis**	**Dosis/Dosen pro Behältnis (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6)**	**Packungsgrößen**
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Geliefert in einer klaren 2-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer grauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium.	Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (graue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	10 Durchstechflaschen
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	Geliefert in einer Einzeldosisfertigspritze mit Kolbenstopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer Verschlusskappe (synthetischer Brombutylkautschuk) ohne Nadel.	Typ-I-Glasspritze	1 Dosis von 0,3 ml	10 Fertigspritzen
Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Geliefert in einer klaren 2-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium.	Einzeldosis-durchstech-flasche (blaue Kappe)	1 Dosis von 0,3 ml	10 Durchstechflaschen
		Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (blaue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen vor der Anwendung

Comirnaty LP.8.1 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

Anweisungen für Einzeldosis- und Mehrdosendurchstechflaschen

- **Vergewissern Sie sich,** dass die Durchstechflasche entweder:
  - eine **graue Kunststoffkappe** hat mit dem **Produktnamen Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion** (ab 12 Jahren), oder

- eine **blaue Kunststoffkappe** hat mit dem **Produktname Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion** (Kinder von 5 bis 11 Jahren).

- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

Gefrorene Durschtechflaschen

- Wenn die Durchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor Gebrauch aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind.
  - Einzeldosisdurchstechflaschen: Das Auftauen einer Packung mit 10 Einzeldosisdurchstechflaschen kann 2 Stunden dauern.
  - Mehrdosendurchstechflaschen: Das Auftauen einer Packung mit 10 Mehrdosendurchstechflaschen kann 6 Stunden dauern.
- Wenn Sie die Durchstechflaschen auf eine Lagerung bei 2 °C bis 8 °C umstellen, aktualisieren Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton.
- Ungeöffnete Durchstechflaschen können **bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert** werden; aber nicht länger als das aufgedruckte Verfalldatum (verw. bis/EXP).
- Alternativ können einzelne gefrorene Durchstechflaschen 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 12 Stunden bei Temperaturen bis zu 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Lediglich gekühlte Durchstechflaschen

- Ungeöffnete Durchstechflaschen werden bei 2 °C bis 8 °C gelagert; aber nicht länger als das aufgedruckte Verfalldatum (verw. bis/EXP).
- Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 12 Stunden bei Temperaturen bis zu 30 °C gelagert und bei Raumlicht gehandhabt werden.

Zubereitung von 0,3-ml-Dosen

- Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Vor dem Mischen kann die Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten.
- Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als:
  - **Graue Kappe:** weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen.
  - **Blaue Kappe:** klare bis leicht opaleszierende Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen.
- Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen:
  - Einzeldosisdurchstechflaschen
    - Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml des Impfstoffs.
    - Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
  - Mehrdosendurchstechflaschen
    - Mehrdosendurchstechflaschen enthalten 6 Dosen von je 0,3 ml.
    - Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
    - Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty LP.8.1.
    - Es sollten **Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen** verwendet werden, um 6 Dosen aus einer Durchstechflasche zu entnehmen. Die Kombination aus Spritze und Nadel mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben. Wenn Standardspritzen und -nadeln verwendet

werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit auf der Mehrdosendurchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

Anweisungen für Glasfertigspritzen

- Vor Gebrauch können die Fertigspritzen bis zu 12 Stunden bei Temperaturen zwischen 8 °C und 30 °C gelagert und bei Raumlicht gehandhabt werden.
- Entfernen Sie die Verschlusskappe, indem Sie sie langsam gegen den Uhrzeigersinn drehen. Nicht schütteln. Setzen Sie eine für die intramuskuläre Injektion geeignete Nadel auf und verabreichen Sie das gesamte Volumen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Deutschland
Telefon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tabelle 16. Zulassungsnummer(n) von Comirnaty LP.8.1

Arzneimittelform	Behältnis	Zulassungsnummer
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Mehrdosendurchstechflaschen (gefroren)	EU/1/20/1528/045
	Mehrdosendurchstechflaschen (lediglich gekühlt)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	Glasfertigspritzen	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Einzeldosisdurchstechflaschen	EU/1/20/1528/048
	Mehrdosendurchstechflaschen	EU/1/20/1528/049

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

07/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.