Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion - Seite 2-26

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion - Seite 27-51

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion - Seite 52-76

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion - Seite 77-105

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) / Dosis Injektionsdispersion - Seite 106-129

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm) / Dosis Injektionsdispersion - Seite 130-155

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion Seite 156-185

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm) / Dosis Injektionsdispersion - Seite 186-214

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) / Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion - Seite 215-249

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion Seite 250-278

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion - Seite 279-308

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion - Seite 309-337

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion Seite 338-372

▼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 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit violetter Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (0,45 ml) enthält nach dem Verdünnen 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 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 wird nach Verdünnung 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 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Für Säuglinge/Kleinkinder ab 6 Monaten und Kinder unter 12 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs 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 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty 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.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty 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 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

Sonstige Bestandteile

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge von Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit 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). Comirnaty kann während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Comirnaty vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty 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 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

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen

In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen

In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung in 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 Comirnaty-Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 12 Jahren – nach Auffrischungsdosis

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 16 Jahren abgeleitet.

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

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 mit 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorgan-klasse	**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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	

Systemorgan-klasse	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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmusku-latur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[h]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Rötung an der Injektions-stelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

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 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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 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 4), 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 4. 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.

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 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. 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 Mikroneutralisationstest 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 6 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 Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 6. 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 der Comirnaty-Auffrischungsgruppe 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 einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (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 Comirnaty-Auffrischung (n = 95) die NT50-GMR der Pseudovirus (Wildtyp) neutralisierenden 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 7 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, nach der dritten Dosis. Siehe Tabelle 7 mit den Immunogenitätsdaten der Untergruppe.

Tabelle 7. 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

		Teilstudie D (18 bis ≤ 55 Jahre)		**Teilstudie E (> 55 Jahre)**	
		Comirnaty 30 Mikrogramm		**Comirnaty 30 Mikrogramm**	
GMT	**Dosis-/ Probennahme-zeitpunkt[a]**	**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 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.

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
Kaliumchlorid

Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.
Innerhalb der 2 Jahre Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen bei -25 °C bis -15 °C für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Wochen gelagert und transportiert werden und sie können danach wieder bei -90 ºC bis -60 ºC aufbewahrt werden.

Bei gefrorener Lagerung bei -90 °C bis -60 °C können Packungen mit 195 Durchstechflaschen des Impfstoffs 3 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 Durchstechflasche

1 Monat bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.
Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 48 Stunden für den Transport genutzt werden. Vor der Verwendung kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden.
Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Handhabung von Temperaturabweichungen nach Entnahme aus dem Gefrierschrank

Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche haltbar ist bis zu:
- 24 Stunden bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -3 °C bis 2 °C
- insgesamt 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Temperaturen von 8 °C bis 30 °C; dies schließt die oben beschriebenen 2 Stunden bei bis zu 30 °C ein

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

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei Ultratiefkühlung (< -60 °C) gelagert wurden

- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Ultratiefkühlung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 5 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Tiefkühllagerung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.

- Nachdem die Durchstechflaschen-Trays nach der Exposition bei Temperaturen von bis zu 25 °C wieder in die Tiefkühllagerung gebracht wurden, müssen sie mindestens 2 Stunden in der Tiefkühllagerung verbleiben, bevor sie wieder entnommen werden können.

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei -25 °C bis -15 °C gelagert wurden

- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 1 Minute bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.

Sobald eine Durchstechflasche aus dem Durchstechflaschen-Trays entnommen wurde, sollte sie zur Verwendung aufgetaut werden.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs, einschließlich des Transports, wurde 6 Stunden lang bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,45 ml Konzentrat in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer violetten Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 6 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

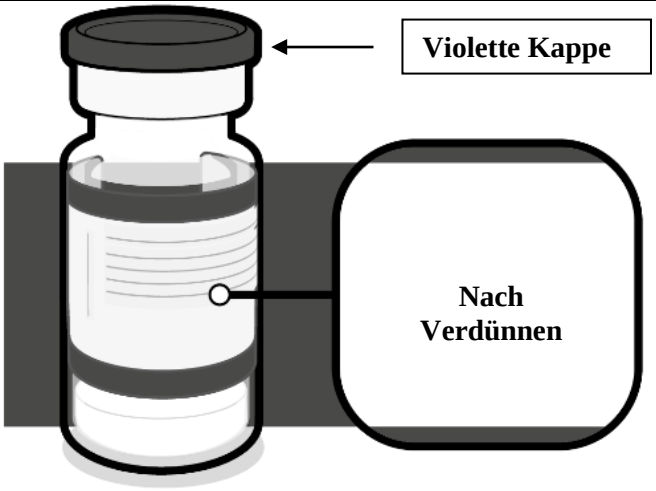
Packungsgröße: 195 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

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

ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

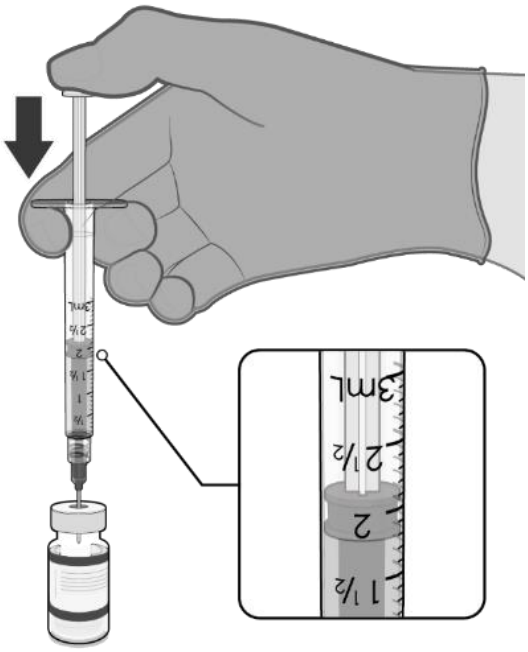
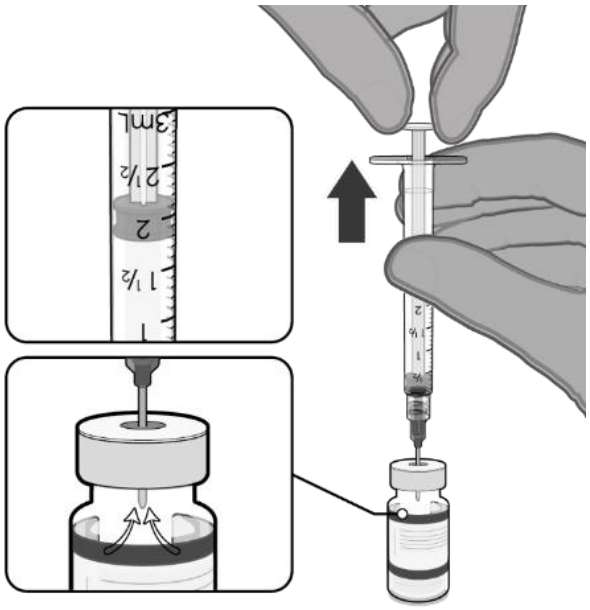


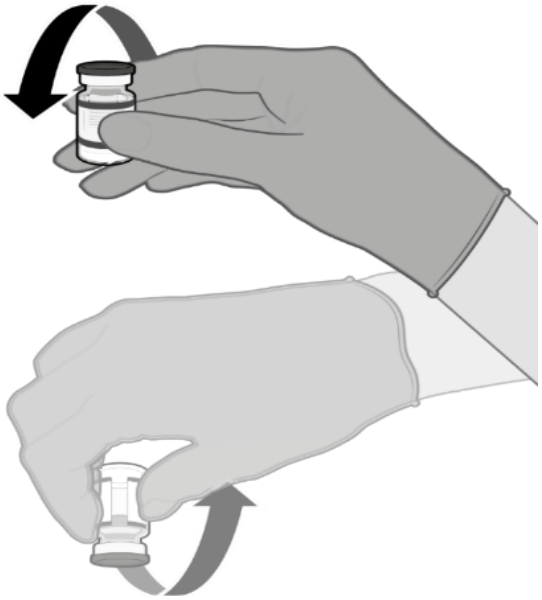
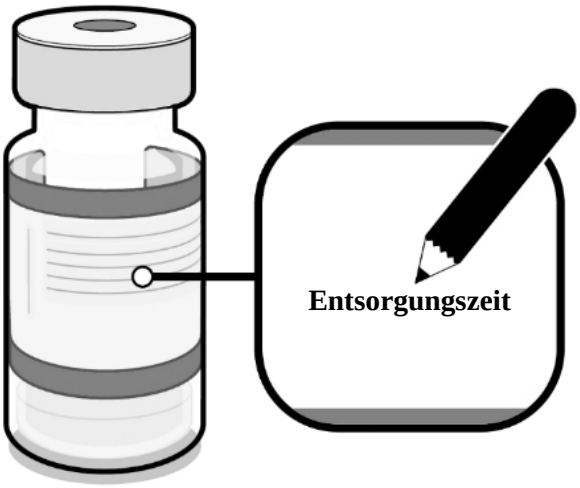
30 Mikrogramm

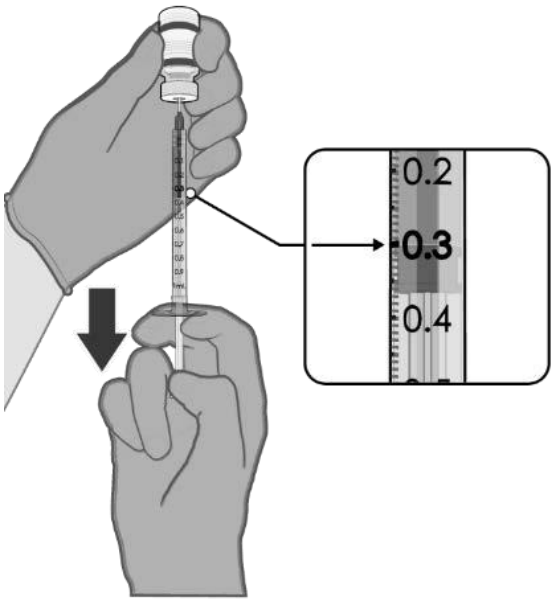
- **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.**
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

AUFTAUEN VOR DEM VERDÜNNEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

- Die Mehrdosendurchstechflasche wird gefroren gelagert und muss vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 195-Durchstechflaschen-Packung kann 3 Stunden dauern. Alternativ können gefrorene Durchstechflaschen zur sofortigen Verwendung auch 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 1 Monat bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden; aber nicht länger als das aufgedruckte Verfalldatum (verw. bis/EXP). Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 48 Stunden für den Transport genutzt werden.
- Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen. Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.
- Drehen Sie die Durchstechflasche vor der Verdünnung 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.

VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **1,8 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,8 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.
 **Ziehen Sie den Kolben bis 1,8 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,8 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.

 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 6 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 6 Stunden, einschließlich jeglicher Transportzeit, verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **0,3 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,25 ml, aus der 6 Dosen zu 0,3 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty. 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. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 6 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/001

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

11.09.2023

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

▼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 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis- oder eine Mehrdosendurchstechflasche mit grauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 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 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 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Für Säuglinge/Kleinkinder ab 6 Monaten und Kinder unter 12 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs 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 30 Mikrogramm/Dosis 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 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.

- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen

Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty 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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty 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 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge von Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit 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). Comirnaty kann während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Comirnaty vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei

gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty 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 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

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen

In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen

In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung in 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 Comirnaty-Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 12 Jahren – nach Auffrischungsdosis

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 16 Jahren abgeleitet.

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorgan-klasse	**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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]

Systemorgan-klasse	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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						starke Menstruationsblutungen[h]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektionsstelle	Rötung an der Injektionsstelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

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 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) $\geq$ 30 kg/m^2, chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck).

Die Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 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 4), 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 4. 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.

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 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 6 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 Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 6. 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 der Comirnaty-Auffrischungsgruppe 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 einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (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 Comirnaty-Auffrischung (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 7 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 7 mit den Immunogenitätsdaten der Untergruppe.

Tabelle 7. 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.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

Die Comirnaty-Dispersion wird 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 geliefert.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.
Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Einzeldosisdurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

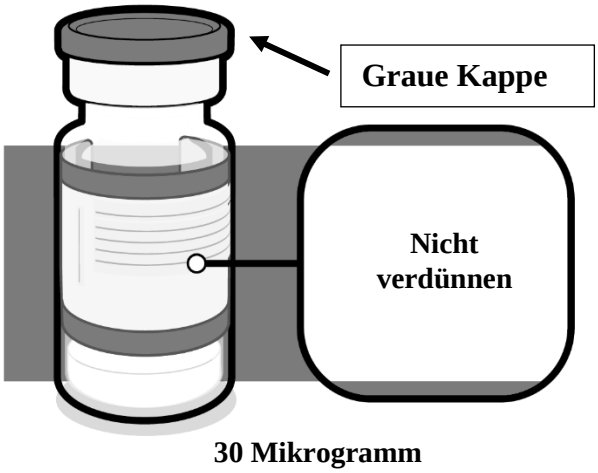
Mehrdosendurchstechflasche-Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

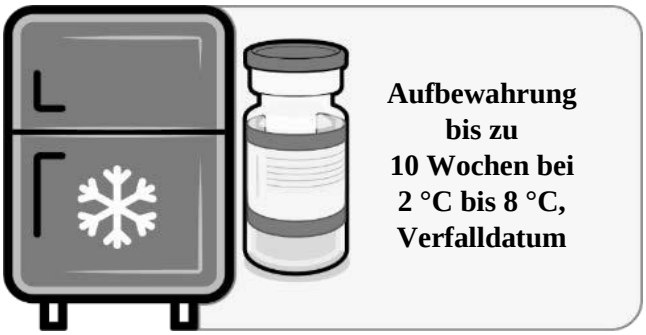
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

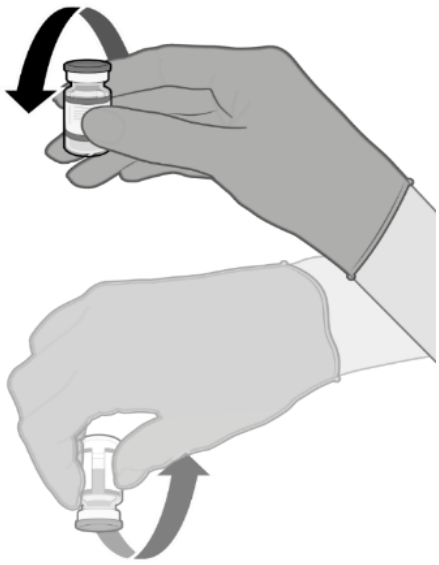
Handhabungsanweisungen

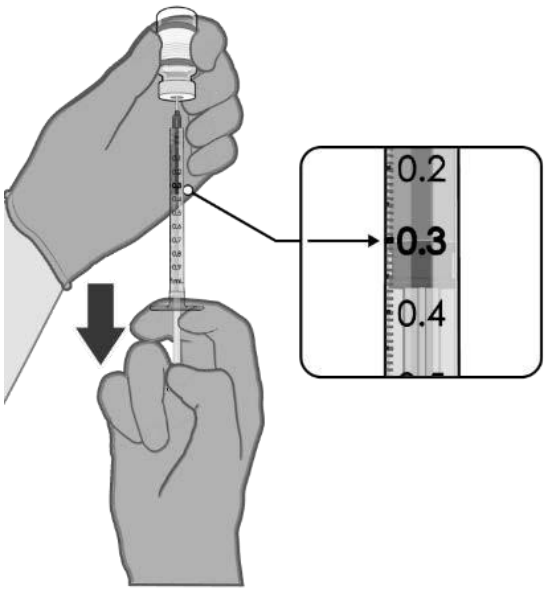
Comirnaty sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

ANWEISUNGEN, DIE FÜR EINZELDOSIS- UND MEHRDOSENDURCHSTECHFLASCHEN GELTEN **ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)**	
 **30 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist.** • Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen. • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	

	• Wenn die Einzeldosis- oder Mehrdosendurchstechflasche 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.

 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	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. 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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

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)

Einzeldosisdurchstechflaschen

EU/1/20/1528/013

Mehrdosendurchstechflaschen

EU/1/20/1528/002
EU/1/20/1528/003

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

11.09.2023

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

▼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 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit oranger Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (1,3 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Kindern im Alter von 5 bis 11 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

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 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 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

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

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis ist nur für Kinder von 5 bis 11 Jahren vorgesehen.

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 Comirnaty für andere Formulierungen.

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

Art der Anwendung

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:
- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty 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 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge von Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit 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). Comirnaty kann während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Comirnaty vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty 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 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

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 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsimpfung 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.

Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung *mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff*

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskula tur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[i]

Systemorgan-klasse	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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 auf.
i Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

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 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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 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 4), 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 4. 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 5 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 5. 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen

Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.
Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen des Impfstoffs 4 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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,3 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer orangen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

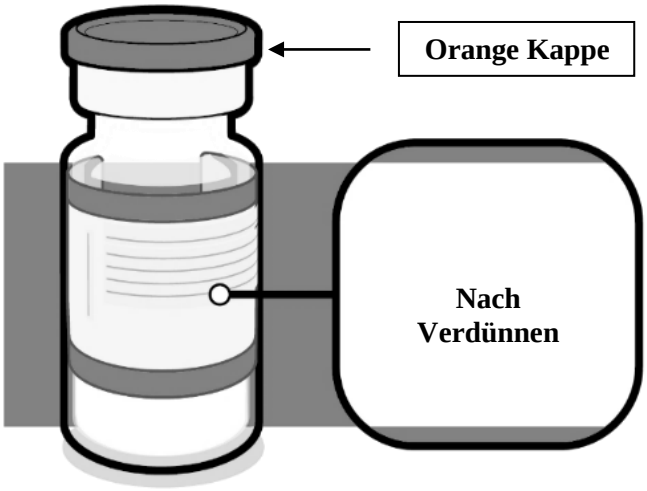
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

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

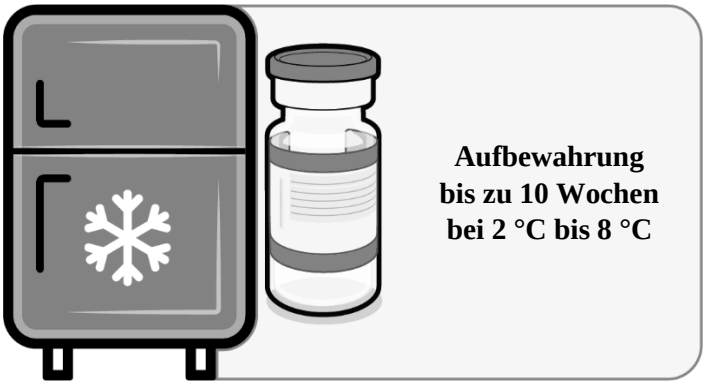
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



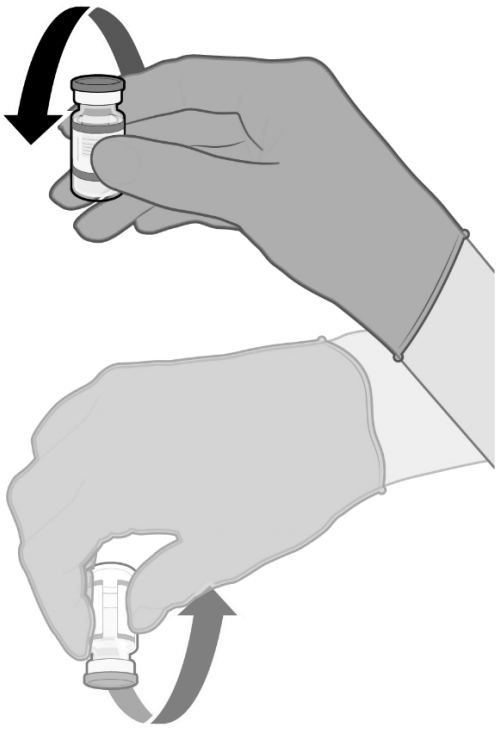
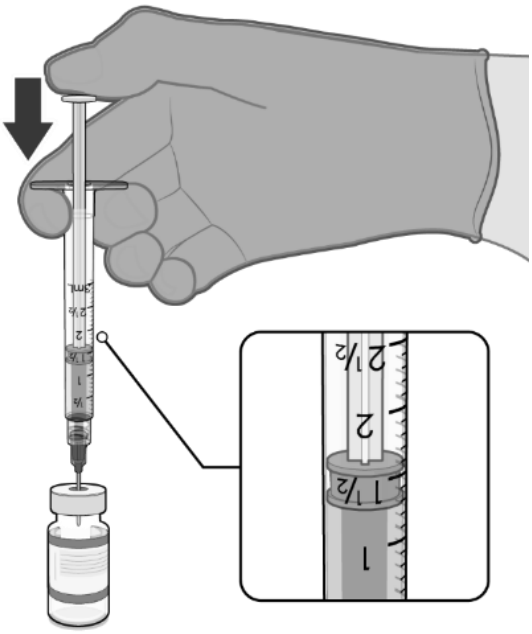
10 Mikrogramm

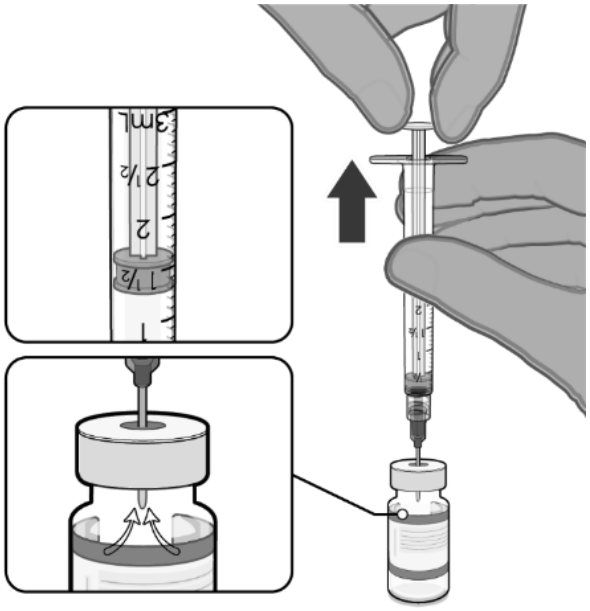
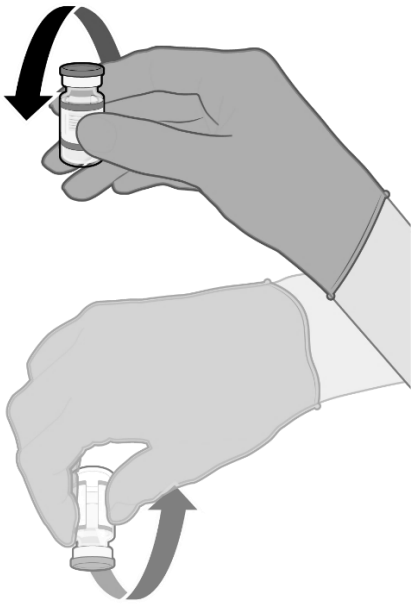
- **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.**
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

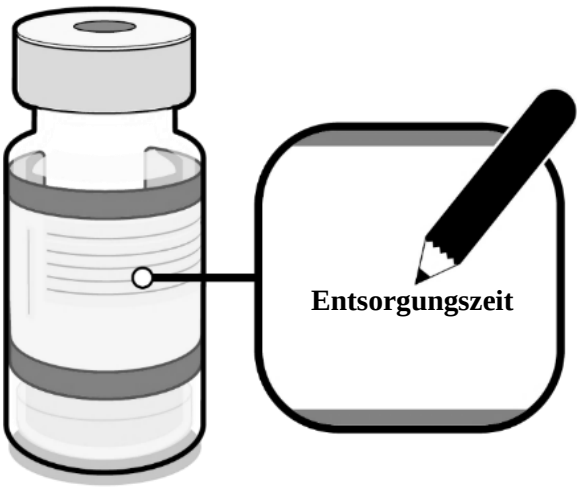
HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)

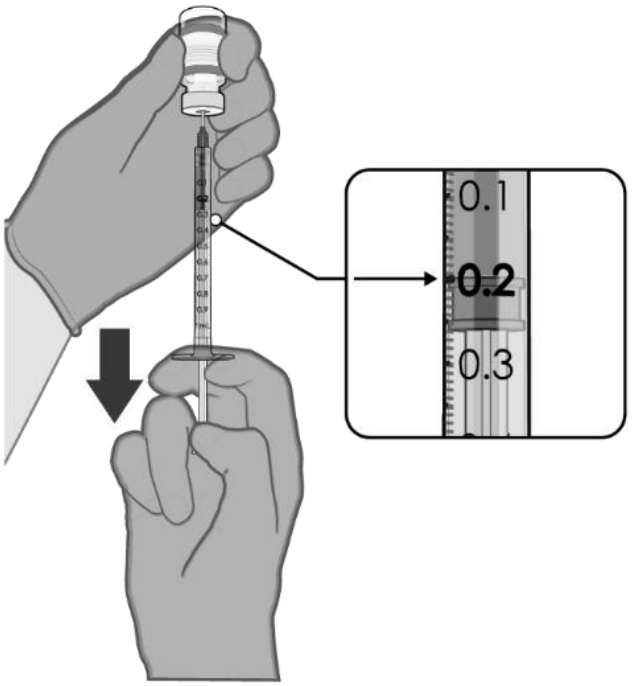


- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind.
- 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **1,3 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,3 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 1,3 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,3 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

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

11.09.2023

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

▼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 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit rotbrauner Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (0,4 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 3 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 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

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne abgeschlossene COVID-19-Grundimmunisierung und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär in einer Grundimmunisierung von 3 Dosen (je 0,2 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen, gefolgt von einer dritten Dosis, die frühestens 8 Wochen nach der zweiten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wird ein Kind im Verlauf der Grundimmunisierung 5 Jahre alt, sollte es auch die noch verbleibenden Dosen der Grundimmunisierung zu 3 Mikrogramm erhalten.

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren mit abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung oder vorheriger SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 ml an Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren verabreicht.

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

Stark immungeschwächte Personen von 6 Monaten bis 4 Jahren

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

Austauschbarkeit

Die Grundimmunisierung kann mit Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oder Comirnaty Omicron XBB.1.5 (oder einer Kombination) erfolgen, ohne jedoch die Gesamtzahl der für die Grundimmunisierung erforderlichen Dosen zu überschreiten. Die Impfserie für die Grundimmunisierung sollte nur einmal erfolgen.

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Art der Anwendung

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Bei Säuglingen im Alter von 6 bis unter 12 Monaten ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Bei Personen ab 1 Jahr ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels oder der Deltamuskel.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty 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 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist nicht für Personen über 5 Jahren bestimmt.

Einzelheiten zur Verwendung bei Personen über 5 Jahren entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Comirnaty 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

Säuglinge 6 bis 23 Monaten – nach 3 Dosen

In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 1 776 Säuglinge (1 178 Comirnaty 3 Mikrogramm und 598 Placebo) 6 bis 23 Monate alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 570 Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (386 Comirnaty 3 Mikrogramm und 184 Placebo), im Median 1,3 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Reizbarkeit (> 60 %), Schläfrigkeit (> 40 %), verminderter Appetit (> 30 %), Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 20 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

Kinder 2 bis 4 Jahren – nach 3 Dosen

In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 2 750 Kinder (1 835 Comirnaty 3 Mikrogramm und 915 Placebo) 2 bis 4 Jahre alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 886 Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (606 Comirnaty 3 Mikrogramm und 280 Placebo), im Median 1,4 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Schmerzen an der Injektionsstelle und Fatigue (> 40 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

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 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren

Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine

Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsimpfung 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.

Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung *mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff*

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten

Systemorgan-klasse	**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)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag[i], Pruritus, Urtikaria, Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit[i]			
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit[k]		Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen; Schläfrig-keit[k]		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]

Systemorgan-klasse	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)
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[l]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Schmerzemp-findlichkeit an der Injektions-stelle[k]; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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 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 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren auf.
i. Die Häufigkeitskategorie für Ausschlag war „häufig“ bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
j. Die Häufigkeitskategorie für verminderter Appetit war „sehr häufig“ bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.

k. Reizbarkeit, Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Schläfrigkeit betreffen Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten.
l. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase ½/3 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 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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 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 4), 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 4. 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 5 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 5. 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Wirksamkeit und Immunogenität einer Grundimmunisierung aus 3 Impfdosen bei Säuglingen und Kindern von 6 Monaten bis 4 Jahren

Die Wirksamkeitsanalyse der Studie 3 wurde für die kombinierte Population der Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren durchgeführt, basierend auf den Fällen, die bei 873 Teilnehmern in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 381 Teilnehmern in der Placebogruppe (Randomisierungsverhältnis 2:1) bestätigt wurden, die alle drei Dosen der Studienintervention während des verblindeten Nachbeobachtungszeitraums erhielten, als die Omicron-Variante von SARS-CoV-2 (BA.2) die vorherrschende Variante im Umlauf war (Stichtag 17. Juni 2022).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit des Impfstoffs nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Wirksamkeit des Impfstoffs – erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 – verblindeter Nachbeobachtungszeitraum – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 3 – Phase 2/3 – 6 Monate bis 4 Jahre – Population evaluierbare Wirksamkeit (3 Dosen)

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	**COVID-19-mRNA-Impfstoff 3 Mikrogramm/Dosis N[a] = 873 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Wirksamkeit des Impfstoffs % (95%-KI[e])**
6 Monate bis 4 Jahre[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 bis 4 Jahre	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 Monate bis 23 Monate	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abkürzungen: NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstests; N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; SARS CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Impfstoffwirksamkeit.

* Teilnehmer, bei denen (7 Tage vor Erhalt von Dosis 3) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch für Dosis 1, 1 Monat nach Besuch für Dosis 2 (falls verfügbar) und für Dosis 3 (falls verfügbar), und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1, 2 und 3 nachgewiesen und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 3 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 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. Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für VE wird auf der Grundlage der um die Überwachungszeit bereinigten Methode von Clopper und Pearson abgeleitet.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs war bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion ähnlich wie bei Teilnehmern ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion.

Kriterien für schweres COVID-19 (wie im Prüfplan beschrieben, basierend auf der FDA-Definition und modifiziert für Kinder) wurden in 12 Fällen (8 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 4 Placebo) bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren erfüllt. Bei den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten erfüllten 3 Fälle (2 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 1 Placebo) die Kriterien für schweres COVID-19.

Immunogenitätsanalysen wurden in der Immunbridging-Untergruppe von 82 Studienteilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 143 Studienteilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu einem Monat nach der dritten Dosis auf der Grundlage eines Datenstichtags vom 29. April 2022 durchgeführt.

50 % neutralisierende Antikörpertiter (NT50) gegen SARS-CoV-2 wurden zwischen einer Immunobridging-Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis

4 Jahren aus Studie 3 einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 3 Dosen und einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern aus Studie 2 im Alter von 16 bis 25 Jahren einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 2 Dosen unter Verwendung eines Mikroneutralisationstests gegen den Referenzstamm (USA_WA1/2020) verglichen.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die serologischen Reaktionsraten (definiert als mindestens 4-facher Anstieg der SARS-CoV-2NT50 gegenüber dem Ausgangswert vor Dosis 1) in der auswertbaren Immunogenitätspopulation von Teilnehmern ohne Anzeichen einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion bis zu einem Monat nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren, und bis zu einem Monat nach Dosis 2 bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren verglichen. Die vordefinierten Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl durch das GMR als auch durch die Seroresponse-Differenz in beiden Altersgruppen erfüllt (Tabelle 9).

Tabelle 9. SARS-CoV-2-GMT (NT50) und Unterschied in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie – Untergruppe mit Immunobridging – Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren (Studie 3) einen Monat nach Dosis 3 und Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) einen Monat nach Dosis 2 – ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion – auswertbare Immunogenitätspopulation

SARS-CoV-2-GMT (NT50) 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**GMR[c,d] (95%-KI)**
2 bis 4 Jahre	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,30 (1,13; 1,50)
6 bis 23 Monate	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,19 (1,00; 1,42)
Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**Unterschied in serologischen Reaktionsraten %[h] (95%-KI[i])[j]**
2 bis 4 Jahre	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (1,5; 4,2)
6 bis 23 Monate	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (3,4; 4,2)

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.
Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis [(bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten

[(d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ nach Dosis 1, Dosis 3 (Studie 3) und 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3), SARS-CoV-2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1, Dosis 2 und Dosis 3 (Studie 3), und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.
Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, wird ein Testergebnis nach der Impfung ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für GMT und Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test sowohl zum Ausgangswert als auch zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für serologische Reaktionsraten.
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 95%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
d. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage des GMR zugestanden, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMR-Verhältnis größer als 0,67 ist und die Punktschätzung des GMR ≥ 0,8 ist.
e. SARS-CoV-2 NT50 wurde 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 bestimmt. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
f. n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
g. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
h. Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre).
i. zweiseitiges KI, basierend auf der Miettinen- und Nurminen-Methode für die Differenz der Anteile, ausgedrückt in Prozent.
j. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage der serologischen Reaktionsrate zugeschrieben, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz der Anteile größer als -10,0 % ist, vorausgesetzt, die Kriterien für Immunobridging auf der Grundlage des GMR wurden erfüllt.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen 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.

Aufgetaute Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

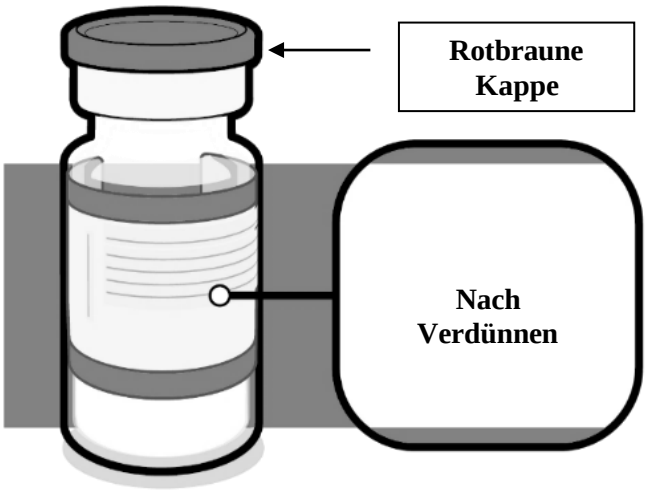
0,4 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer rotbraunen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

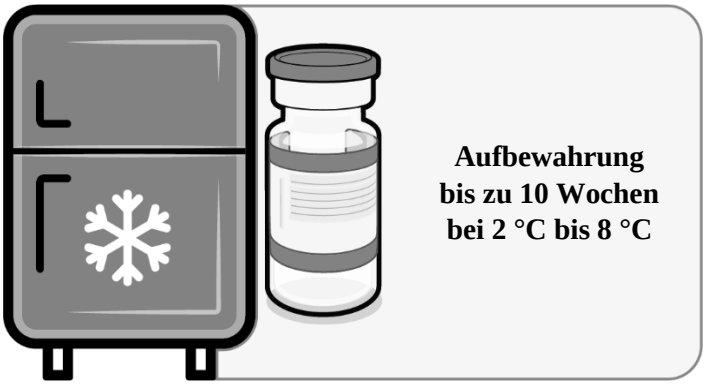
Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

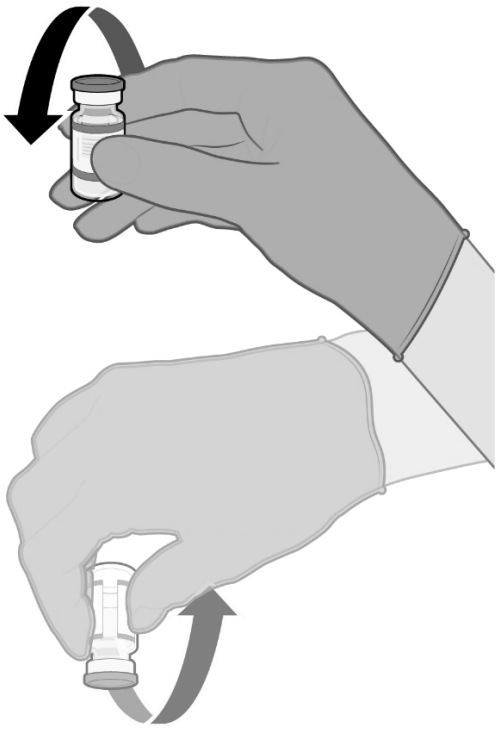
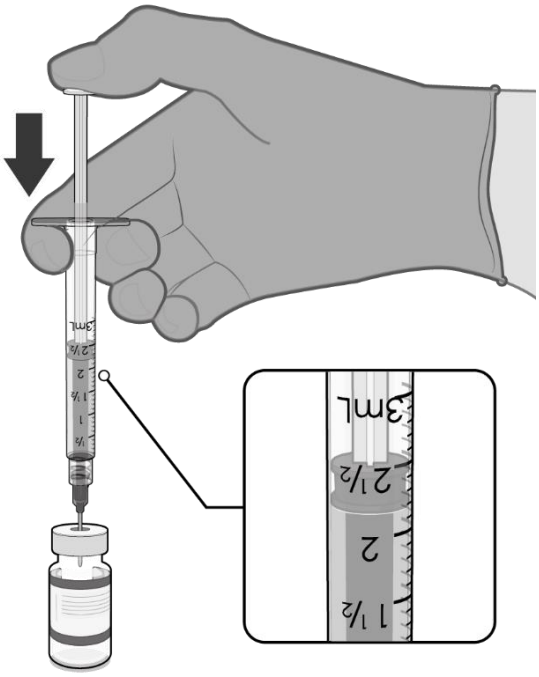
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

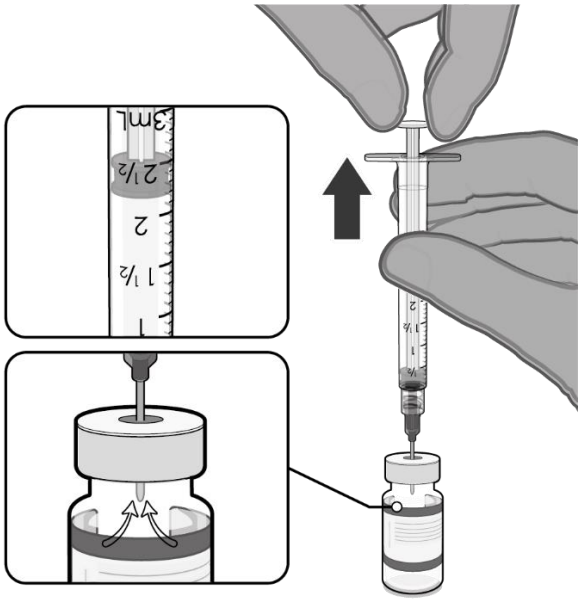
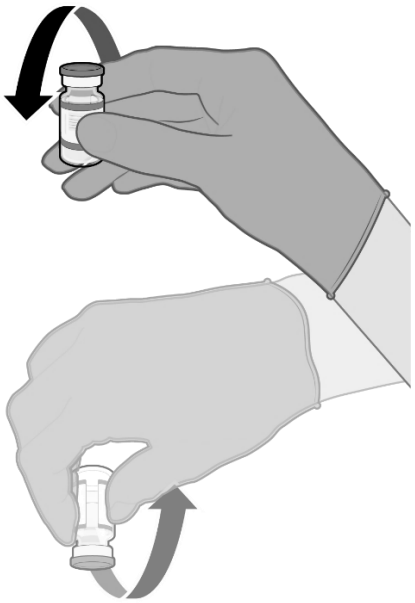
Handhabungsanweisungen

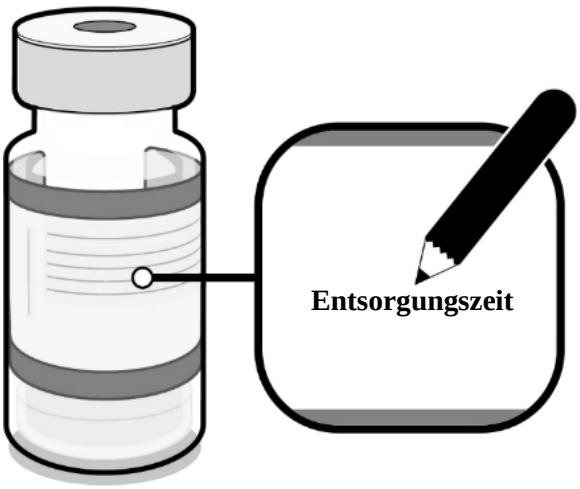
Comirnaty sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

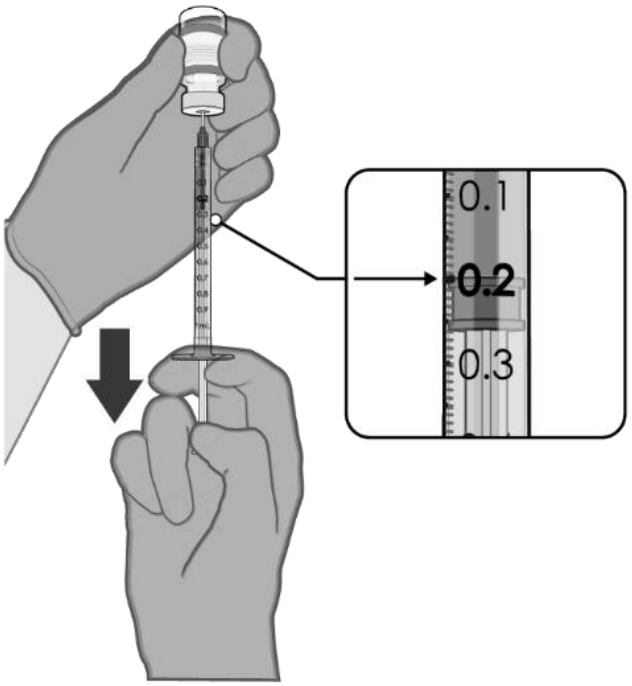
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **3 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine rotbraune Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 2 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **2,2 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 2,2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 2,2 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 2,2 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty für Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/010

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

11.09.2023

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

▼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 Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit grauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Durchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 15 Mikrogramm Tozinameran und 15 Mikrogramm Riltozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 (Original) kodiert. Riltozinameran 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 BA.1) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 angewendet, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

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 Original/Omicron BA.1 wird intramuskulär als Einzeldosis von 0,3 ml an Personen ab 12 Jahren verabreicht, die bereits mindestens eine COVID-19-Grundimmunisierungsserie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte Comirnaty Original/Omicron BA.1 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Für Säuglinge/Kleinkinder ab 6 Monaten und Kinder unter 12 Jahren stehen pädiatrische Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs 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 Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion sollte intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor Gebrauch nicht verdünnen.

Die Durchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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). Da sich die Unterschiede zwischen den Produkten auf die Spike-Proteinsequenz beschränken und es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Reaktogenität gibt, kann Comirnaty Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.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 Comirnaty-Impfstoff

gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Teilnehmer über 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (vierte Dosis)
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 Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) 4,7 bis 11,5 Monate nach Erhalt der dritten Dosis. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 1,7 Monaten.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischimpfung Comirnaty Original/Omicron BA.1 (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 (> 50 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), Myalgie (> 20 %), Schüttelfrost und Arthralgie (> 10 %). Für Comirnaty Original/Omicron BA.1 wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt.

Teilnehmer zwischen 18 und 55 Jahren – nach einer Auffrischungsdosis von Omicron BA.1 (monovalent) (vierte Dosis)
Die Sicherheit einer Comirnaty Original/Omicron BA.1-Auffrischimpfung bei Personen im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren wurde aus Sicherheitsdaten einer Untergruppe von 315 Erwachsenen im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren extrapoliert, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) von Omicron BA.1 30 Mikrogramm (monovalent) nach Abschluss von 3 Dosen Comirnaty erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen bei diesen Teilnehmern im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 60 %), Kopfschmerzen (> 40 %), Myalgie (> 30 %), Schüttelfrost (> 30 %) und Arthralgie (> 20 %).

Comirnaty 30 Mikrogramm

Teilnehmer *ab 16 Jahren – nach 2 Dosen*
In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung in 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 Comirnaty-Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Auffrischungsdosis
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsdosis 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.1 und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.1 aus klinischen Studien und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorgan-klasse	**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)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]

Systemorgan-klasse	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						starke Menstruationsblutungen[h]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektionsstelle	Rötung an der Injektionsstelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relative Immunogenität des Impfstoffs bei Teilnehmern über 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (vierte Dosis)
In einer Zwischenanalyse einer Untergruppe von Studie 4 (Teilstudie E) erhielten 610 Erwachsene über 55 Jahren, die eine Serie von 3 Dosen Comirnaty abgeschlossen hatten, eine der folgenden Dosen als Auffrischungsimpfung (vierte Dosis): Comirnaty (30 Mikrogramm) oder Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm). Die geometrischen Mittelwertverhältnisse [GMR] und Seroreaktionsraten wurden 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) bis zum Datenstichtag 16. Mai 2022 bewertet, was einem Median der Nachverfolgung von mindestens 1,7 Monaten nach der Auffrischungsimpfung entspricht. Die Auffrischungsimpfung Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) wurde 4,7 bis 11,5 Monate (Median 6,3 Monate) nach der dritten Dosis verabreicht.

Das primäre Ziel der Analyse war die Bewertung der Überlegenheit in Bezug auf die Höhe des neutralisierenden Titers und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroreaktionsrate der Anti-

Omicron-Immunantwort, die durch eine Dosis von Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) induziert wurde im Vergleich zu der Reaktion, die durch eine Dosis Comirnaty (30 Mikrogramm) ausgelöst wurde, verabreicht als vierte Dosis bei Comirnaty-geimpften Teilnehmern über 55 Jahren.

Die Überlegenheit von Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) gegenüber Comirnaty (30 Mikrogramm) wurde erfüllt, da die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für GMR über 1 war (Tabelle 2).

Die Seroresponse ist definiert als das Erreichen eines ≥ 4-fachen Anstiegs gegenüber dem Ausgangswert (vor der Studienimpfung). Wenn die Basislinien-Messung unter der unteren Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation - LLOQ) liegt, wird die Messung nach der Impfung von ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion angesehen.

Der Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion auf die Omicron-Variante erreichten zwischen der Comirnaty Original/Omicron BA.1-Gruppe (71,6 %) und der Comirnaty-Gruppe (57 %) betrug 14,6 % (zweiseitiges 95 %-KI: 4,0 %; 24,9 %). Somit wurde die Nichtunterlegenheit erfüllt.

Table 2. Teilstudie E – Verhältnis der geometrischen Mittelwerte für den Vergleich zwischen Impfstoffgruppen – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 4 – erweiterte Kohorte – Untergruppe der Immunogenität – Teilnehmer älter als 55 Jahre – auswertbare Immunogenitätspopulation

Assay	**Impfstoffgruppe (randomisiert)**	**Proben-nahme-zeitpunkt[a]**	**N[b]**	**GMT (95% KI[c])**	**GMR (95% KI[d])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest - Omicron BA.1 - NT50 (Titer)	Comirnaty (30 Mikrogramm)	1 Monat	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)	1 Monat	178	711,0 (588,3; 859;2)	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2 Neutralisationsassay - Referenzstamm - NT50 (Titer)	Comirnaty (30 Mikrogramm)	1 Monat	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)	1 Monat	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

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.
Hinweis: 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.

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 des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95 % KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (Impfstoffgruppe in der entsprechenden Zeile - Comirnaty [30 Mikrogramm]) und den entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Comirnaty 30 Mikrogramm

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 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 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 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 4 aufgeführt.

Tabelle 4. 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 5), 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 5. 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.

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 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. 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-/Probeentnahmezeitpunkt. 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 7 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 Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 7. 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 der Comirnaty-Auffrischungsgruppe 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 einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff
Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (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 Comirnaty-Auffrischung (n = 95) die NT50-GMR der Pseudovirus (Wildtyp) neutralisierender Antikörper um das 21,6-fache.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen 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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

2,25 ml Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer grauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 6 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

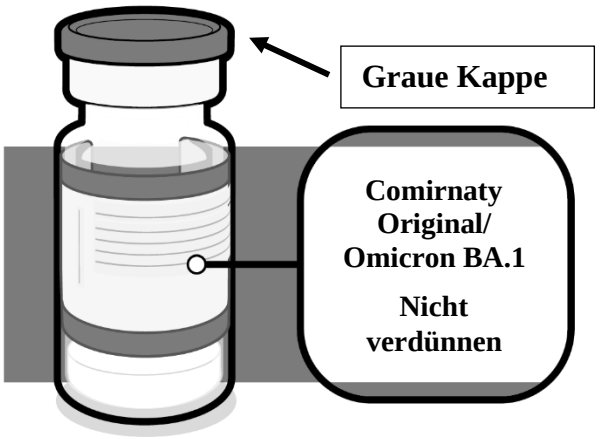
Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

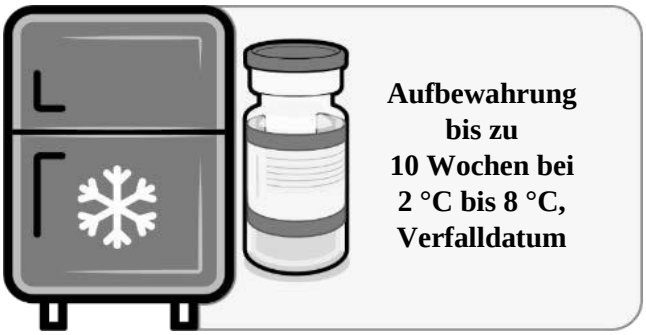
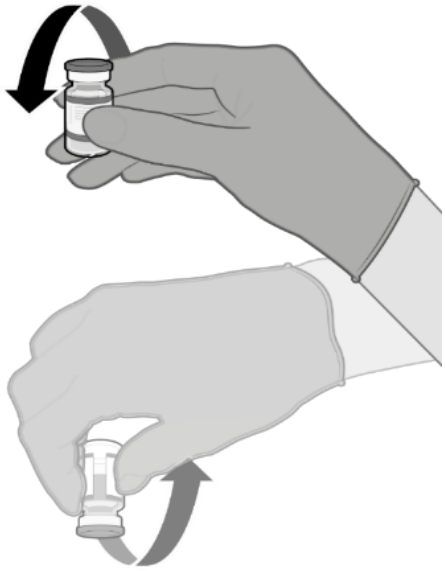
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

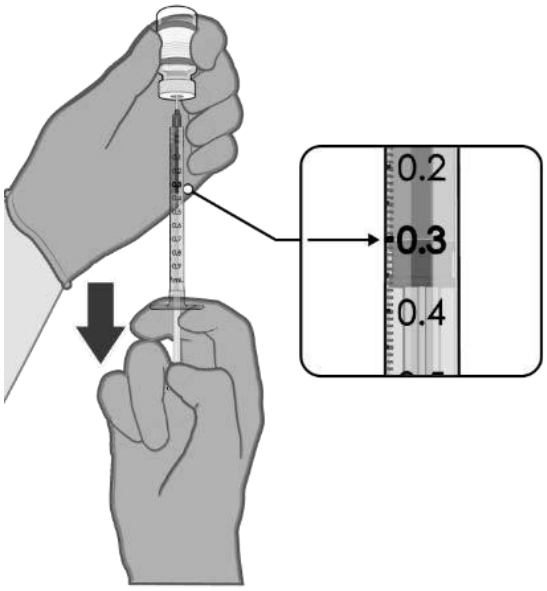
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty Original/Omicron BA.1 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **15/15 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der die Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche 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; eine Packung mit 10 Durchstechflaschen kann 6 Stunden zum Auftauen benötigen. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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.
 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	• Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

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)

EU/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

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

11.09.2023

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

▼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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis- oder eine Mehrdosendurchstechflasche mit grauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 15 Mikrogramm Tozinameran und 15 Mikrogramm Famtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 (Original) kodiert. Famtozinameran 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 BA.4-5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH:–6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 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

<u>Dosierung</u>

Personen ab 12 Jahren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Für Säuglinge/Kleinkinder ab 6 Monaten und Kinder unter 12 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs 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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis 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 Original/Omicron BA.4-5 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.

- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen

Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 wird aus Sicherheitsdaten von Comirnaty und Omicron-angepassten Impfstoffen abgeleitet.

Comirnaty 30 Mikrogramm

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen
In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung in 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 Comirnaty-Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Auffrischungsdosis
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsdosis 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

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 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]

Systemorgan-klasse	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)
				Fazialis-parese[c]		
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmusku-latur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[h]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Rötung an der Injektions-stelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 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 2).

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 2).

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 3).

Tabelle 2. 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 3. 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	Proben-nahme-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.

Comirnaty 30 Mikrogramm

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 4 aufgeführt.

Tabelle 4. 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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6), 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 6. 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.

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 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. 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-/Probeentnahmezeitpunkt. 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 8 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 Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 8. 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 der Comirnaty-Auffrischungsgruppe 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 einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (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 Comirnaty-Auffrischung (n = 95) die NT50-GMR der Pseudovirus (Wildtyp) neutralisierender Antikörper um das 21,6-fache.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

Die Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dispersion wird 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 geliefert.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.
Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Einzeldosisdurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

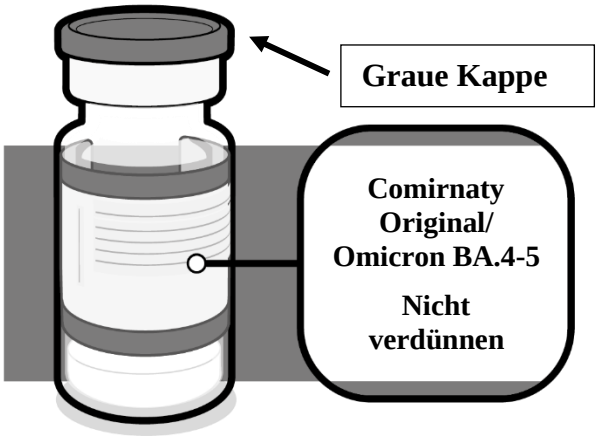
Mehrdosendurchstechflasche-Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

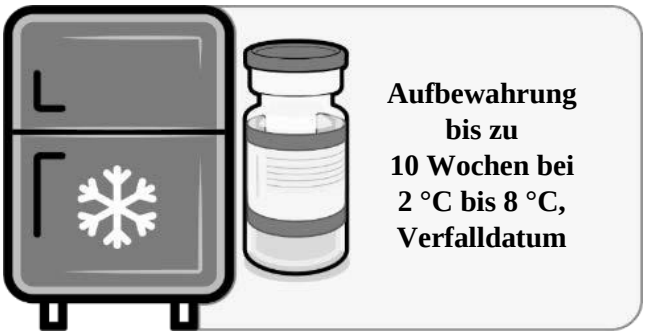
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

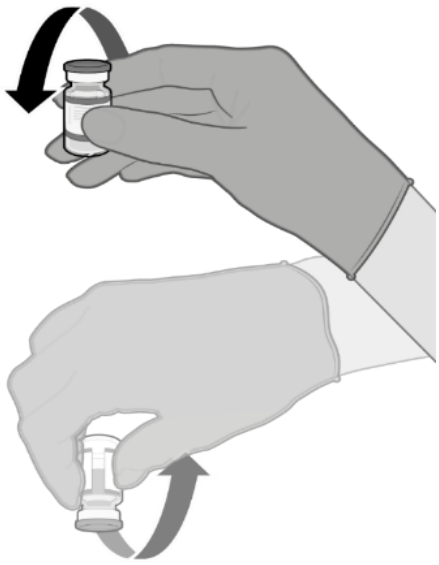
Handhabungsanweisungen

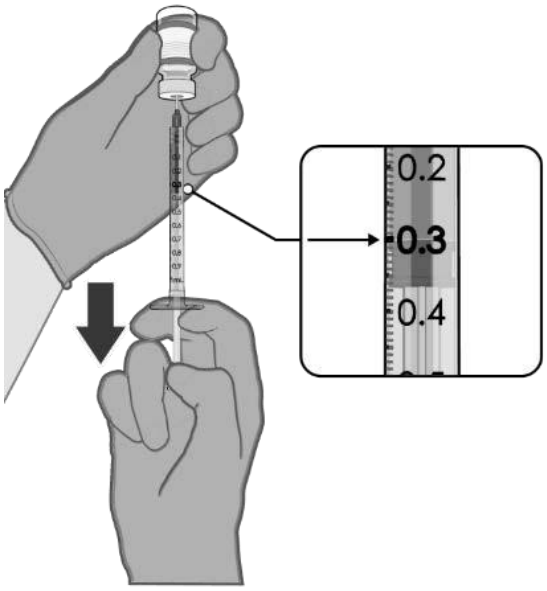
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

ANWEISUNGEN DIE FÜR EINZELDOSIS- UND MEHRDOSENDURCHSTECHFLASCHEN GELTEN **ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)**	
 **15/15 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion ist.** • Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen. • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	

	• Wenn die Einzeldosis- oder Mehrdosendurchstechflasche 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.

 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	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 Original/Omicron BA.4-5. 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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

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)

Einzeldosisdurchstechflaschen

EU/1/20/1528/014

Mehrdosendurchstechflaschen

EU/1/20/1528/008
EU/1/20/1528/009

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

11.09.2023

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

▼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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit oranger Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (1,3 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 5 Mikrogramm Tozinameran und 5 Mikrogramm Famtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 (Original) kodiert. Famtozinameran 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 BA.4-5) kodiert

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Kindern im Alter von 5 bis 11 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

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 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 Original/Omicron BA.4-5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis ist nur für Kinder von 5 bis 11 Jahren vorgesehen.

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 Impfstoffs bei Säuglingen unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge von Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 wird aus Sicherheitsdaten von Comirnaty und Omicron-angepassten Impfstoffen abgeleitet.

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 Comirnaty-Impfstoffs 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren

Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der

Auffrischungsimpfung 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.

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

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 mindestens 1,6 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 beobachtet 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 1. 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

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskula tur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[i]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f];	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

Systemorgan-klasse	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)
	Schwellung an der Injek-tionsstelle					

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 auf.
i. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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 3).

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 3).

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 4).

Tabelle 3. 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 4. 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	Proben-nahme-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.

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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6 aufgeführt.

Tabelle 6. 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 7), 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 7. 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 8 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 8. 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		COVID-19 mRNA Impfstoffe		5 bis 11 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	
		10 Mikrogramm/ Dosis 5 bis 11 Jahre N[a]=264	30 Mikrogramm/ Dosis 16 bis 25 Jahre N[a]=253		
	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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

2 Jahre wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen des Impfstoffs 4 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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren.

- 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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,3 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer orangen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

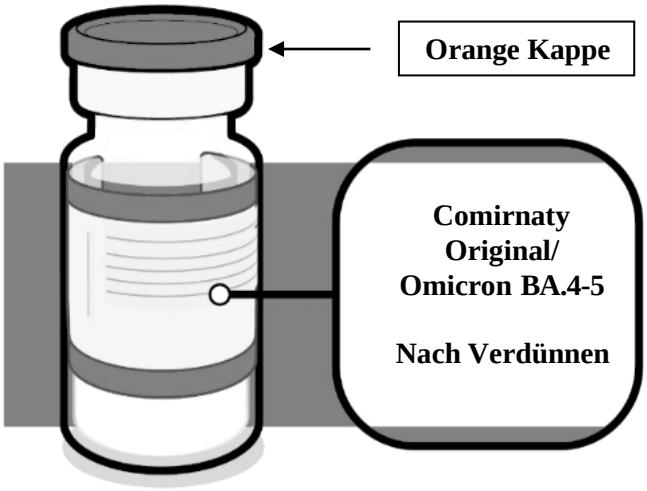
Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

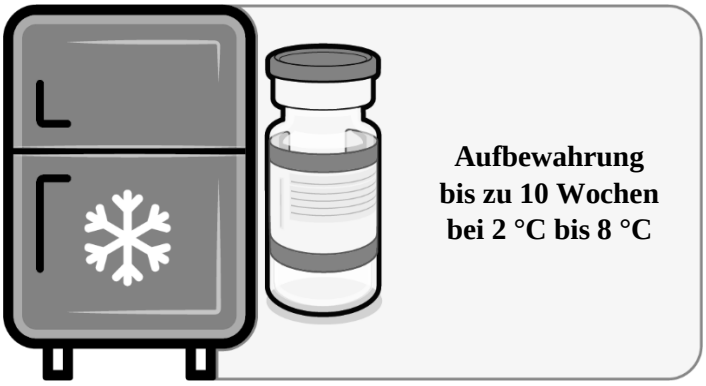
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

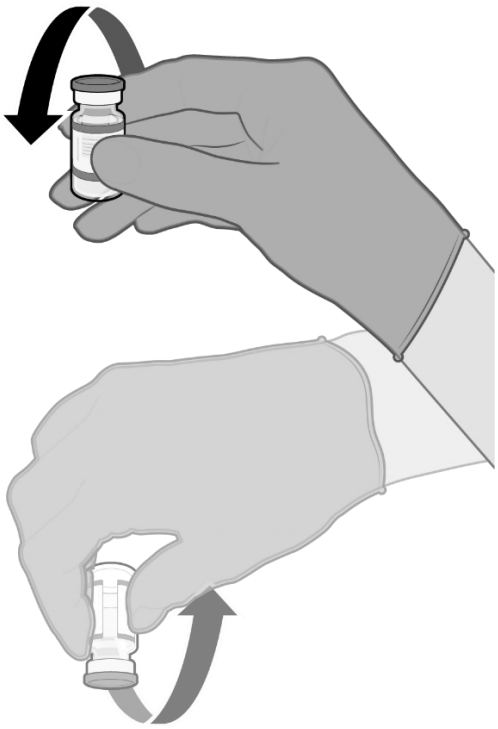
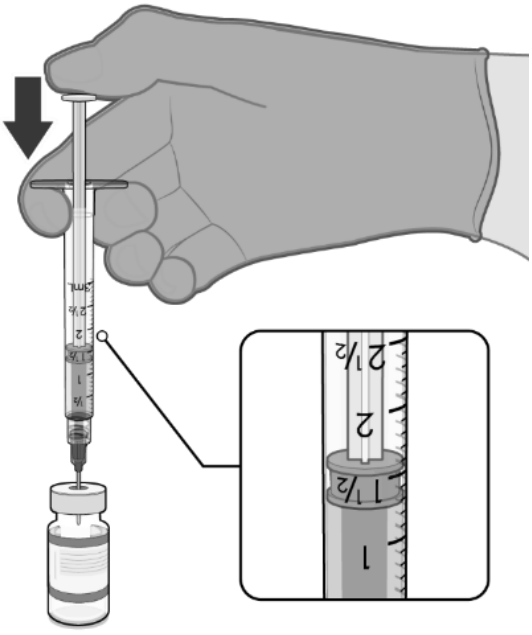
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

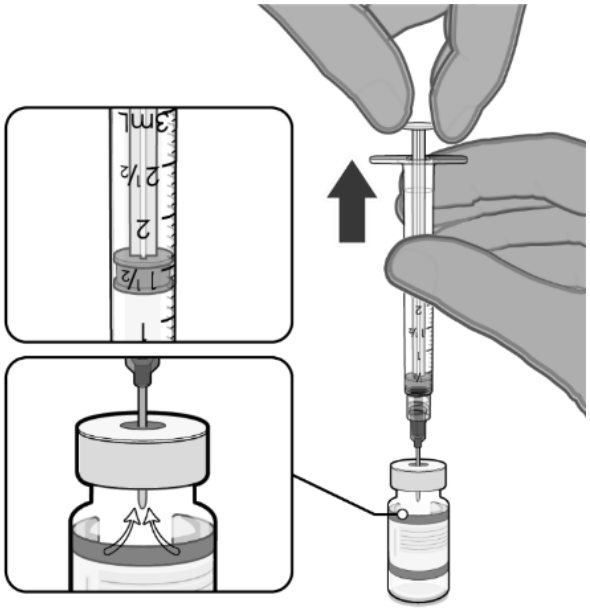
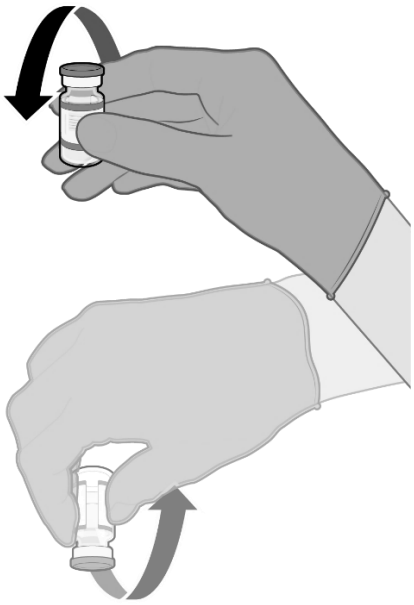
Handhabungsanweisungen

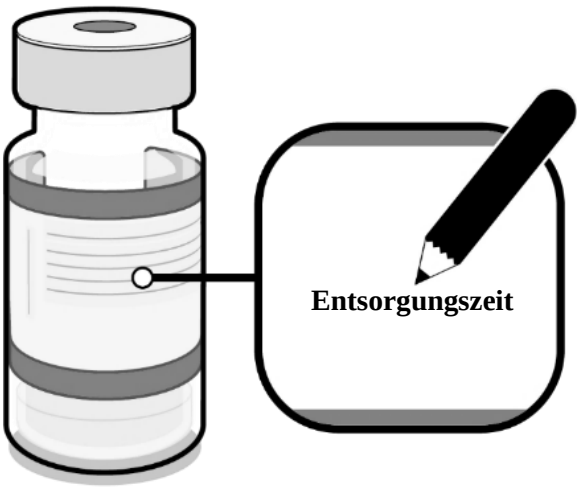
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

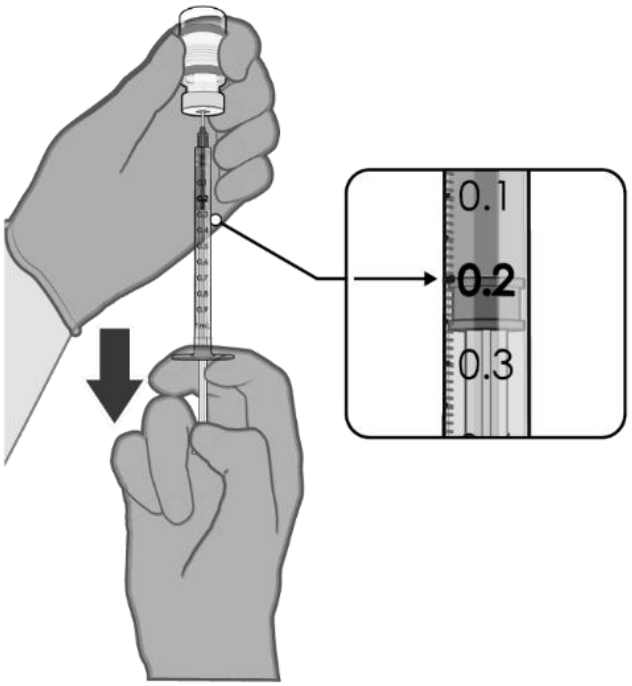
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **5/5 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **1,3 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,3 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 1,3 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,3 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

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

11.09.2023

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

▼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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis- oder eine Mehrdosendurchstechflasche mit blauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 5 Mikrogramm Tozinameran und 5 Mikrogramm Famtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 (Original) kodiert. Famtozinameran 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 BA.4-5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine klare bis leicht opaleszierende gefrorene Dispersion (pH:–6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Kindern im Alter von 5 bis 11 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

<u>Dosierung</u>

Kinder von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis ist nur für Kinder von 5 bis 11 Jahren vorgesehen.

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.

Art der Anwendung

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis 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 Original/Omicron BA.4-5 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.

- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen

Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 wird aus Sicherheitsdaten von Comirnaty und Omicron-angepassten Impfstoffen abgeleitet.

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 Comirnaty-Impfstoffs 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 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 Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff
In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 mindestens 1,6 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 beobachtet 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 1. 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

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmusku-latur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[i]
Allgemeine Erkrankungen und	Schmerzen an der Injek-tionsstelle;	Rötung an der	Asthenie; Unwohlsein;			Ausgedehnte Schwellung der geimpften

Systemorgan-klasse	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)
Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Injektions-stelle[h]	Jucken an der Injektionsstelle			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 trat häufiger (sehr häufig) bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren auf.
i. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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 3).

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 3).

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 4).

Tabelle 3. 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 4. 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.

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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6 aufgeführt.

Tabelle 6. 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 7), 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 7. 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 8 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 8. 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 N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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%igen neutralisierenden Titer gegen SARS-CoV-2 (NT50) 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 9 aufgeführt.

Tabelle 9. 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 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 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. 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.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

12 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 12 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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

Die Comirnaty Original/Omicron BA-4-5-Dispersion wird 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 geliefert.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.
Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Einzeldosisdurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

Mehrdosendurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

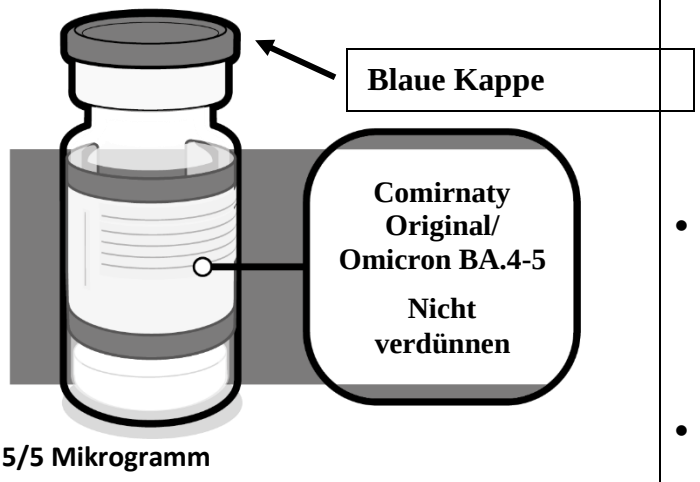
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

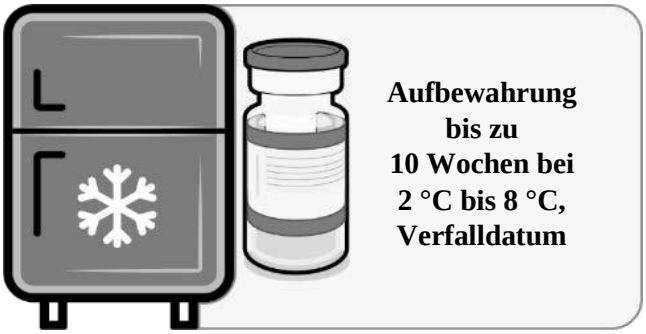
ANWEISUNGEN DIE FÜR EINZELDOSIS- UND MEHRDOSENDURCHSTECHFLASCHEN GELTEN

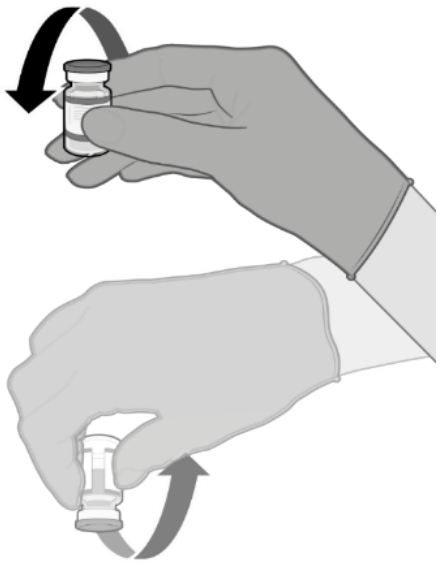
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)

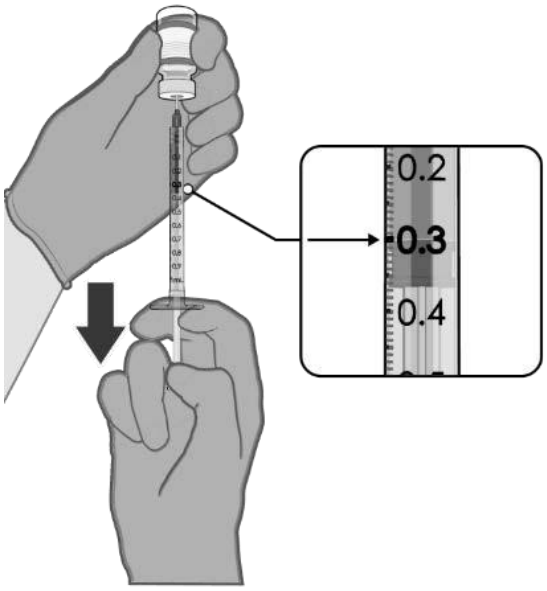


- **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine blaue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion ist.**
- Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen.
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)	

	• Wenn die Einzeldosis- oder Mehrdosendurchstechflasche 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.

 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als klare bis leicht opaleszierende Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	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 Original/Omicron BA.4-5 für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren. 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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

<u>Entsorgung</u>

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)

Einzeldosisdurchstechflaschen
EU/1/20/1528/015

Mehrdosendurchstechflaschen
EU/1/20/1528/016

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

11.09.2023

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

▼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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit rotbrauner Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (0,4 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 1,5 Mikrogramm Tozinameran und 1,5 Mikrogramm Famtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran 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 (Original) kodiert. Famtozinameran 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 BA.4-5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 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

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne abgeschlossene COVID-19-Grundimmunisierung und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär in einer Grundimmunisierung von 3 Dosen (je 0,2 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen, gefolgt von einer dritten Dosis, die frühestens 8 Wochen nach der zweiten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wird ein Kind zwischen den Dosen der Grundimmunisierung 5 Jahre alt, sollte es auch die noch verbleibenden Dosen der Grundimmunisierung zu 3 Mikrogramm bzw. 1,5/1,5 Mikrogramm erhalten.

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren mit abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung oder vorheriger SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm/Dosis) wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 ml an Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren verabreicht.

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen von 6 Monaten bis 4 Jahren

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

Austauschbarkeit

Die Grundimmunisierung kann mit Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oder Comirnaty Omicron XBB.1.5. (oder einer Kombination) erfolgen, ohne jedoch die Gesamtzahl der für die Grundimmunisierung erforderlichen Dosen zu überschreiten. Die Impfserie für die Grundimmunisierung sollte nur einmal erfolgen.

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Art der Anwendung

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Bei Säuglingen im Alter von 6 bis unter 12 Monaten ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Bei Personen ab 1 Jahr ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels oder der Deltamuskel.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist nicht für Personen über 5 Jahren bestimmt.

Einzelheiten zur Verwendung bei Personen über 5 Jahren entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 einer Dosis von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wird aus Sicherheitsdaten von Comirnaty und Omicron-angepassten Impfstoffen abgeleitet.

Comirnaty

Säuglinge 6 bis 23 Monaten – nach 3 Dosen
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 1 776 Säuglinge (1 178 initial zugelassenes Comirnaty 3 Mikrogramm und 598 Placebo) 6 bis 23 Monate alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 570 Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (386 Comirnaty 3 Mikrogramm und 184 Placebo), im Median 1,3 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Reizbarkeit (> 60 %), Schläfrigkeit (> 40 %), verminderter Appetit (> 30 %), Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 20 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

Kinder 2 bis 4 Jahren – nach 3 Dosen
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 2 750 Kinder (1 835 Comirnaty 3 Mikrogramm und 915 Placebo) 2 bis 4 Jahre alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 886 Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (606 Comirnaty 3 Mikrogramm und 280 Placebo), im Median 1,4 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Schmerzen an der Injektionsstelle und Fatigue (> 40 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

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 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsimpfung 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.

Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung *mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff*

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

Omicron-angepasstes Comirnaty

Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 6 bis 23 Monaten – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 6 (Phase 3) erhielten 39 Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm). Diese wurde 2,1 bis 8,6 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 1,7 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 6 bis 23 Monaten waren Reizbarkeit (> 20 %), Appetit vermindert (> 10 %) und Benommenheit (> 10 %).

Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 6 (Phase 3) erhielten 124 Teilnehmer im Alter von 2 bis 4 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm). Diese wurde 2,2 bis 8,6 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 1,8 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 2 bis 4 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 30 %) und Ermüdung (> 20 %).

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 mindestens 1,6 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 %).

<u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und aus Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten</u>

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und von Comirnaty aus Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag[i], Pruritus, Urtikaria, Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit[i]			
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit[k]		Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen; Schläfrig-keit[k]		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[l]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Schmerzemp-findlichkeit an der Injektions-stelle[k];	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

Systemorgan-klasse	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)
	Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle					

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 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 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren auf.
i. Die Häufigkeitskategorie für Ausschlag war „häufig" bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
j. Die Häufigkeitskategorie für verminderter Appetit war „sehr häufig" bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
k. Reizbarkeit, Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Schläfrigkeit betreffen Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten.
l. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website:

https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
Eine Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 berücksichtigte die Daten von 60 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) erhielten, nachdem sie zuvor 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion bekommen hatten. Die Ergebnisse beinhalten Immunogenitätsdaten einer Vergleichsuntergruppe von Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren aus Studie 3, die 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion erhalten hatten.

Zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung waren die für Omicron BA.4-5-spezifischen neutralisierenden Titer nach der Auffrischungsdosis (vierte Dosis) von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) höher (unabhängig vom Baseline-Status in Bezug auf SARS-CoV-2) als in der Vergleichsgruppe, die 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion erhalten hatte. Darüber hinaus bewirkte Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) auch vergleichbare für den Referenzstamm spezifische Titer wie in der Vergleichsgruppe.

Die Immunogenitätsdaten für den Impfstoff nach einer Auffrischungsimpfung bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Geometrische Mittelwerte der Titer – Untergruppe von Studie 6 – Teilnehmer mit oder ohne Evidenz für Infektion – Altersgruppe 6 Monate bis 4 Jahre – für Immunogenität auswertbare Population

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Altersgruppe	Probennahmezeitpunkt[a]	Impfstoffgruppe (wie zugeteilt/randomisiert)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Dosis 4 und 1 Monat nach Dosis 4		Studie 3 Comirnaty 3 µg Dosis 3 und 1 Monat nach Dosis 3	
			n[b]	GMT[c] (95%-KI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-KI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[d]	6 Monate bis 4 Jahre	Vor Impfung	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 Monat	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenzstamm - NT50 (Titer)[d]	6 Monate bis 4 Jahre	Vor Impfung	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 Monat	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

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/BA.5 von Omicron B.1.1.529).

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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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

		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Altersgruppe 12 bis 17 Jahre		Altersgruppe 18 bis 55 Jahre		Altersgruppe ab 56 Jahre	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Proben-nahme-zeitpunkt[a]	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.

Comirnaty

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase ½/3 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		COVID-19 mRNA Impfstoffe		5 bis 11 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	
		10 Mikrogramm/ Dosis 5 bis 11 Jahre N^a=264	30 Mikrogramm/ Dosis 16 bis 25 Jahre N^a=253		
	Zeitpunkt[b]	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMR[d] (95% CI[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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Wirksamkeit und Immunogenität einer Grundimmunisierung aus 3 Impfdosen bei Säuglingen und Kindern von 6 Monaten bis 4 Jahren

Die Wirksamkeitsanalyse der Studie 3 wurde für die kombinierte Population der Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren durchgeführt, basierend auf den Fällen, die bei 873 Teilnehmern in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 381 Teilnehmern in der Placebogruppe (Randomisierungsverhältnis 2:1) bestätigt wurden, die alle drei Dosen der Studienintervention

während des verblindeten Nachbeobachtungszeitraums erhielten, als die Omicron-Variante von SARS-CoV-2 (BA.2) die vorherrschende Variante im Umlauf war (Stichtag 17. Juni 2022).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit des Impfstoffs nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12. Wirksamkeit des Impfstoffs – erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 – verblindeter Nachbeobachtungszeitraum – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 3 – Phase 2/3 – 6 Monate bis 4 Jahre – Population evaluierbare Wirksamkeit (3 Dosen)

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	**COVID-19-mRNA-Impfstoff 3 Mikrogramm/Dosis N[a] = 873 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Fälle n1[b] Beobachungszeit[c] (n2[d])**	**Wirksamkeit des Impfstoffs % (95%-KI[e])**
6 Monate bis 4 Jahre[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 bis 4 Jahre	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 Monate bis 23 Monate	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abkürzungen: NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstests; N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; SARS CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Impfstoffwirksamkeit.

* Teilnehmer, bei denen (7 Tage vor Erhalt von Dosis 3) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch für Dosis 1, 1 Monat nach Besuch für Dosis 2 (falls verfügbar) und für Dosis 3 (falls verfügbar), und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1, 2 und 3 nachgewiesen und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 3 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 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. Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für VE wird auf der Grundlage der um die Überwachungszeit bereinigten Methode von Clopper und Pearson abgeleitet.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs war bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion ähnlich wie bei Teilnehmern ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion.

Kriterien für schweres COVID-19 (wie im Prüfplan beschrieben, basierend auf der FDA-Definition und modifiziert für Kinder) wurden in 12 Fällen (8 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 4 Placebo) bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren erfüllt. Bei den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten erfüllten 3 Fälle (2 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 1 Placebo) die Kriterien für schweres COVID-19.

Immunogenitätsanalysen wurden in der Immunbridging-Untergruppe von 82 Studienteilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 143 Studienteilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu einem Monat nach der dritten Dosis auf der Grundlage eines Datenstichtags vom 29. April 2022 durchgeführt.

50 % neutralisierende Antikörpertiter (NT50) gegen SARS-CoV-2 wurden zwischen einer Immunobridging-Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren aus Studie 3 einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 3 Dosen und einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern aus Studie 2 im Alter von 16 bis 25 Jahren einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 2 Dosen unter Verwendung eines Mikroneutralisationstests gegen den Referenzstamm (USA_WA1/2020) verglichen.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die serologischen Reaktionsraten (definiert als mindestens 4-facher Anstieg der SARS-CoV-2NT50 gegenüber dem Ausgangswert vor Dosis 1) in der auswertbaren Immunogenitätspopulation von Teilnehmern ohne Anzeichen einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion bis zu einem Monat nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren, und bis zu einem Monat nach Dosis 2 bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren verglichen. Die vordefinierten Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl durch das GMR als auch durch die Seroresponse-Differenz in beiden Altersgruppen erfüllt (Tabelle 13).

Tabelle 13. SARS-CoV-2-GMT (NT50) und Unterschied in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie – Untergruppe mit Immunobridging – Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren (Studie 3) einen Monat nach Dosis 3 und Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) einen Monat nach Dosis 2 – ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion – auswertbare Immunogenitätspopulation

SARS-CoV-2-GMT (NT50) 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**GMR[c,d] (95%-KI)**
2 bis 4 Jahre	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,30 (1,13; 1,50)
6 bis 23 Monate	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,19 (1,00; 1,42)
Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**Unterschied in serologischen Reaktionsraten %[h] (95%-KI[i])[j]**
2 bis 4 Jahre	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (1,5; 4,2)
6 bis 23 Monate	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (3,4; 4,2)

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.

Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis [(bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten [(d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ nach Dosis 1, Dosis 3 (Studie 3) und 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3), SARS-CoV-2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1, Dosis 2 und Dosis 3 (Studie 3), und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.
Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, wird ein Testergebnis nach der Impfung ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für GMT und Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test sowohl zum Ausgangswert als auch zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für serologische Reaktionsraten.
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 95%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
d. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage des GMR zugestanden, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMR-Verhältnis größer als 0,67 ist und die Punktschätzung des GMR ≥ 0,8 ist.
e. SARS-CoV-2 NT50 wurde 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 bestimmt. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
f. n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
g. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
h. Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre).
i. 2-sided CI, based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.
j. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage der serologischen Reaktionsrate zugeschrieben, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz der Anteile größer als -10,0 % ist, vorausgesetzt, die Kriterien für Immunobridging auf der Grundlage des GMR wurden erfüllt.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen 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.

Aufgetaute Durchstechflasche

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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

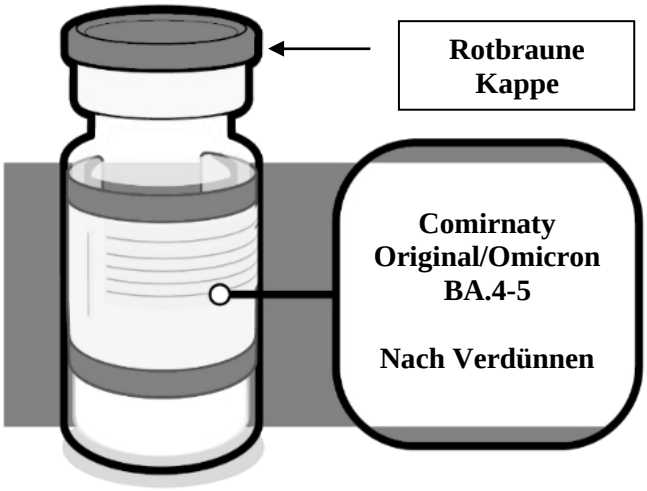
0,4 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer rotbraunen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

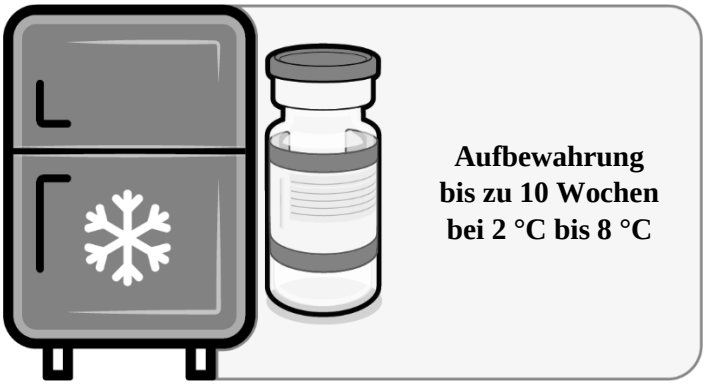
Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

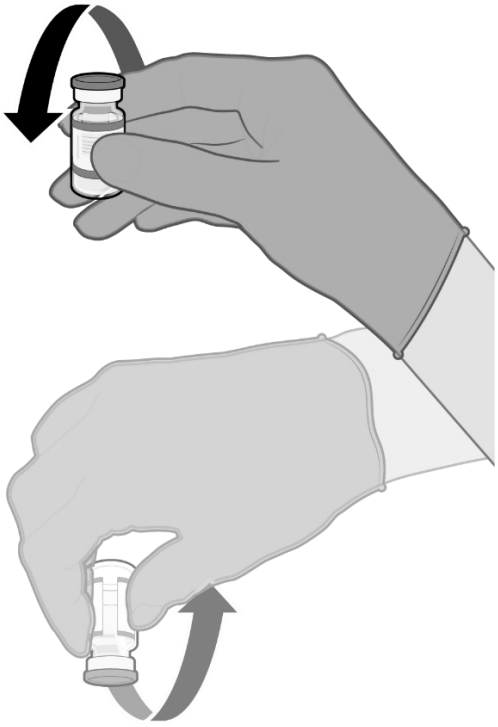
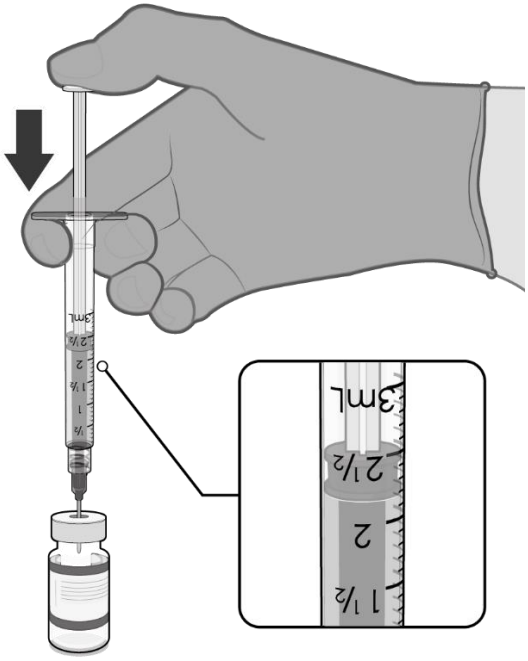
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

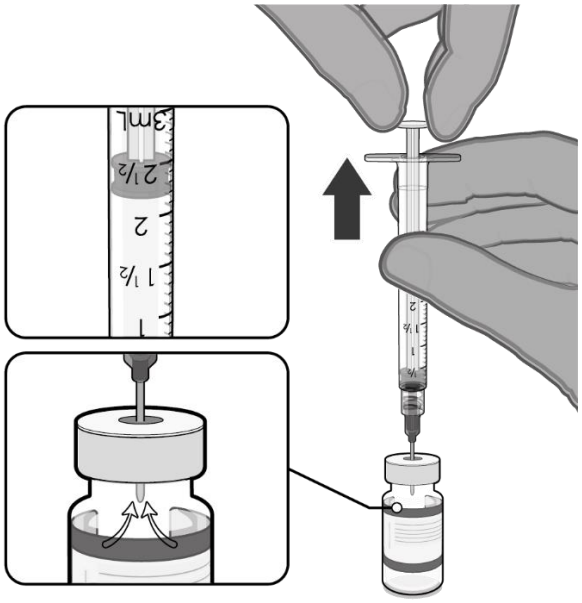
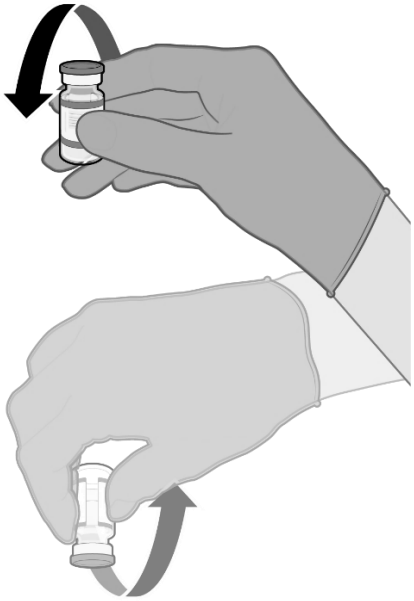
Handhabungsanweisungen

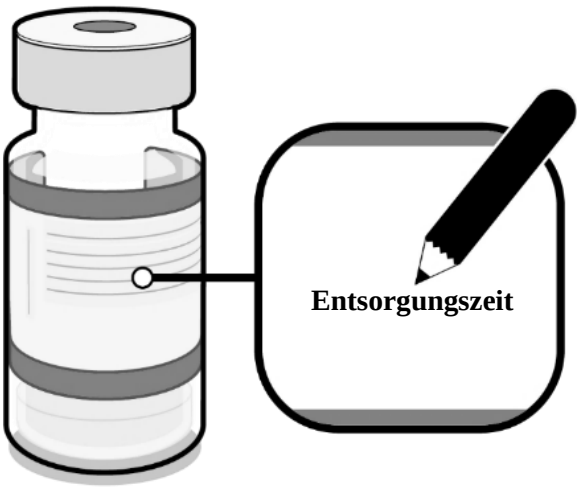
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

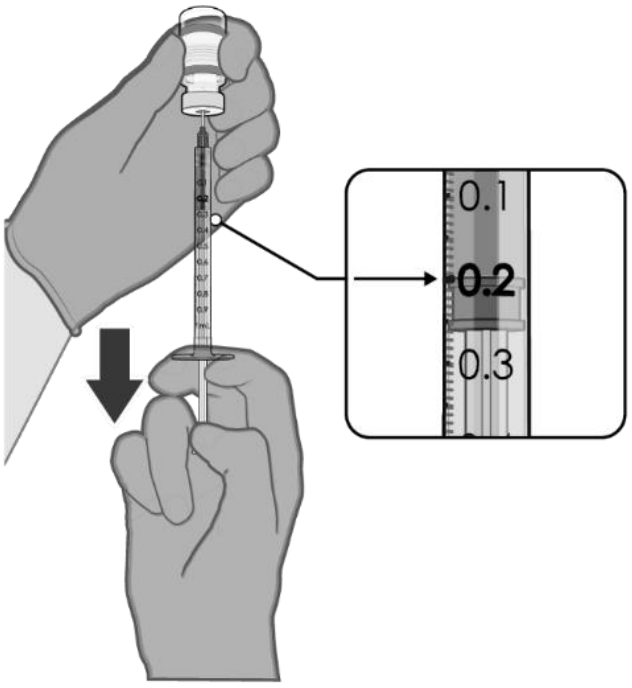
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (1,5/1,5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER VON 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **1,5/1,5 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine rotbraune Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (1,5/1,5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER VON 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 2 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (1,5/1,5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER VON 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (1,5/1,5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER VON 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **2,2 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 2,2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 2,2 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 2,2 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (1,5/1,5 MIKROGRAMM)/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER VON 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 für Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/017

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

11.09.2023

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

▼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 Omicron XBB.1.5 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis- oder eine Mehrdosendurchstechflasche mit grauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Raxtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Raxtozinameran 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 XBB.1.5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Für Säuglinge/Kleinkinder ab 6 Monaten und Kinder unter 12 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs 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 Omicron XBB.1.5 30 Mikrogramm/Dosis 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 Omicron XBB.1.5 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.

- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen

Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 wird aus Sicherheitsdaten von den vorhergehenden Comirnaty-Impfstoffen abgeleitet.

Comirnaty 30 Mikrogramm

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen
In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis des initial zugelassenen Comirnaty-Impfstoffs 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung in 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 Comirnaty-Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 12 Jahren – nach Auffrischungsdosis
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 16 Jahren abgeleitet.

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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

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 zu Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und aus Erfahrungen nach der Zulassung zu Comirnaty bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und von Comirnaty aus Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[h]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injektions-stelle; Ermüdung; Schüttel-frost;	Rötung an der Injektions-stelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

Systemorgan-klasse	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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Fieber[f]; Schwellung an der Injektions-stelle					

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. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 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 2).

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 2).

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 3).

Tabelle 2. 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 3. 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	Proben-nahme-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.

Comirnaty 30 Mikrogramm

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 4 aufgeführt.

Tabelle 4. 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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6), 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 6. 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.

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 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. 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 Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 8 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 Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 8. 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 der Comirnaty-Auffrischungsgruppe 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 einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (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 Comirnaty-Auffrischung (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 7 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 9 mit den Immunogenitätsdaten der Untergruppe.

Tabelle 9. 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.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

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 Durchstechflasche

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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

Die Comirnaty-Omicron-XBB.1.5-Dispersion wird 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 geliefert.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.
Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Einzeldosisdurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

Mehrdosendurchstechflasche-Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

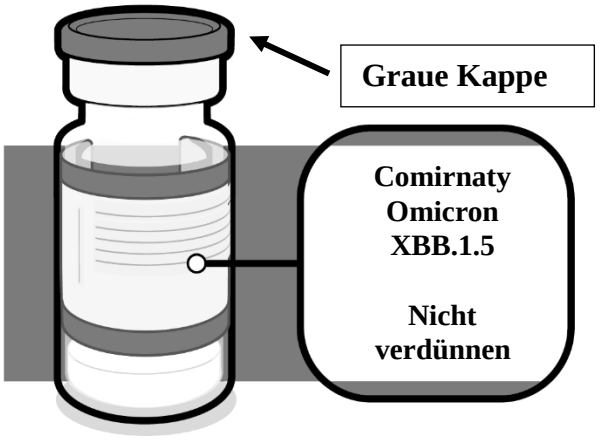
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty Omicron XBB.1.5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

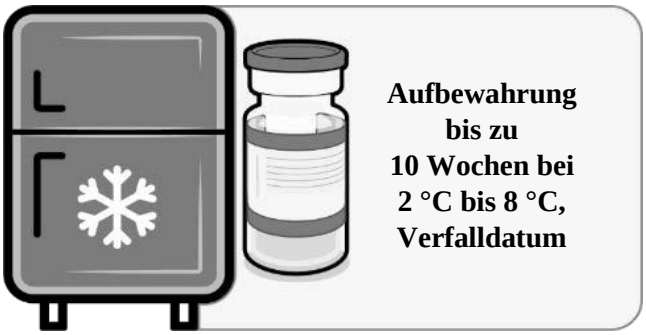
ANWEISUNGEN, DIE FÜR EINZELDOSIS- UND MEHRDOSENDURCHSTECHFLASCHEN GELTEN

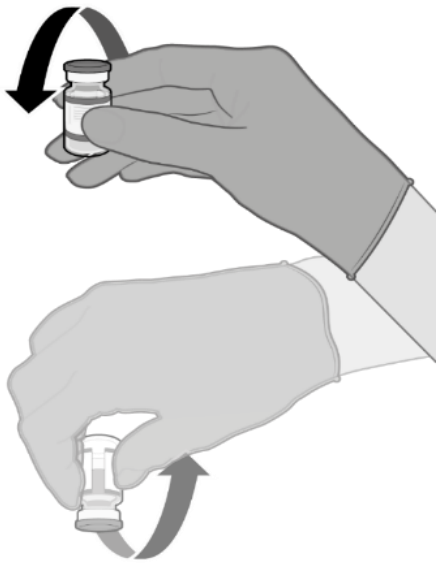
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

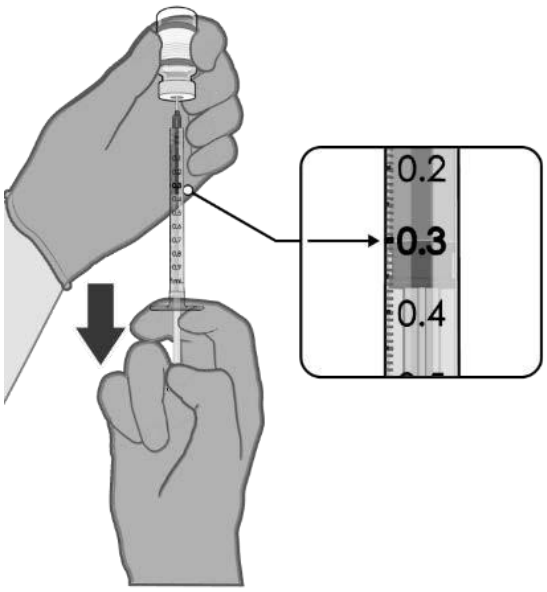


30 Mikrogramm

- **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist.**
- Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen.
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
	• Wenn die Einzeldosis- oder Mehrdosendurchstechflasche 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.

 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	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 Omicron XBB.1.5. 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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

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)

Einzeldosisdurchstechflaschen

EU/1/20/1528/018

Mehrdosendurchstechflaschen

EU/1/20/1528/019
EU/1/20/1528/020

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

11.09.2023

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

▼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 Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit oranger Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (1,3 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm Raxtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Raxtozinameran 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 XBB.1.5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Kindern im Alter von 5 bis 11 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

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 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 Omicron XBB.1.5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis ist nur für Kinder von 5 bis 11 Jahren vorgesehen.

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 Comirnaty für andere Formulierungen.

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

Art der Anwendung

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:
- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten

Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 wird aus Sicherheitsdaten von den vorhergehenden Comirnaty-Impfstoffen abgeleitet.

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 Comirnaty-Impfstoffs 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsimpfung 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.

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

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 mindestens 1,6 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 zu Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und aus Erfahrungen nach der Zulassung zu Comirnaty bei Personen ab 5 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und von Comirnaty aus Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[i]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

Systemorgan-klasse	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)
	an der Injek-tionsstelle					

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 auf.
i Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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 3).

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 3).

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 4).

Tabelle 3. 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 4. 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.

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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6 aufgeführt.

Tabelle 6. 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 7), 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 7. 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 8 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 8. 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen des Impfstoffs 4 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 Durchstechflasche

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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

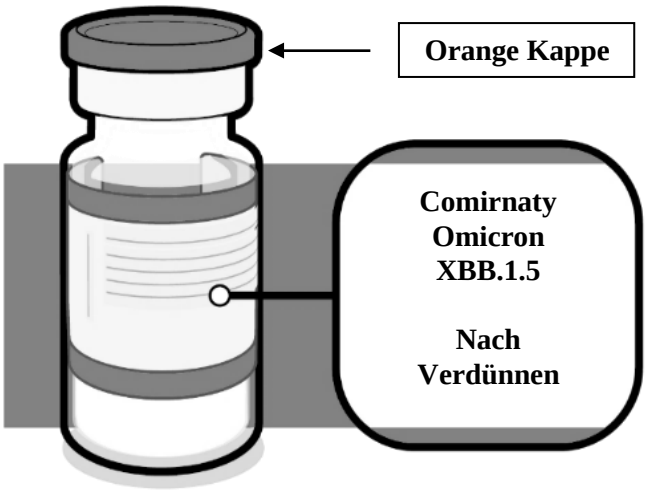
1,3 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer orangen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

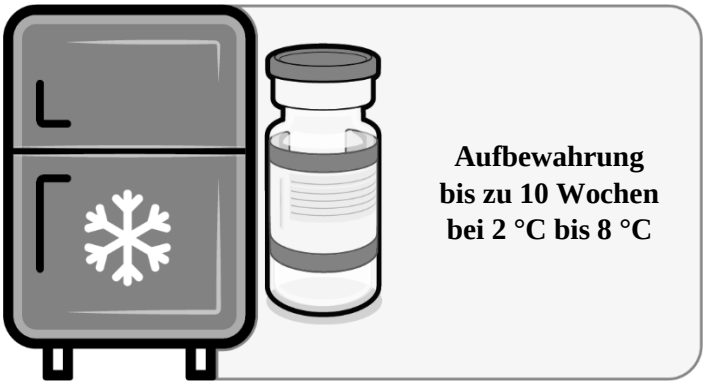
Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen

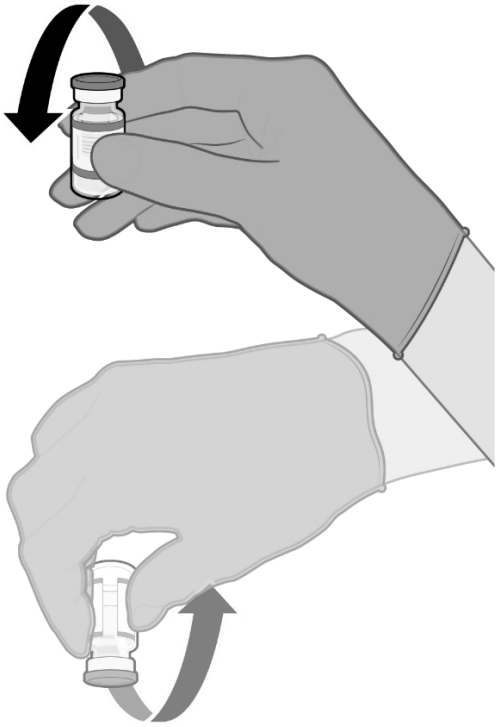
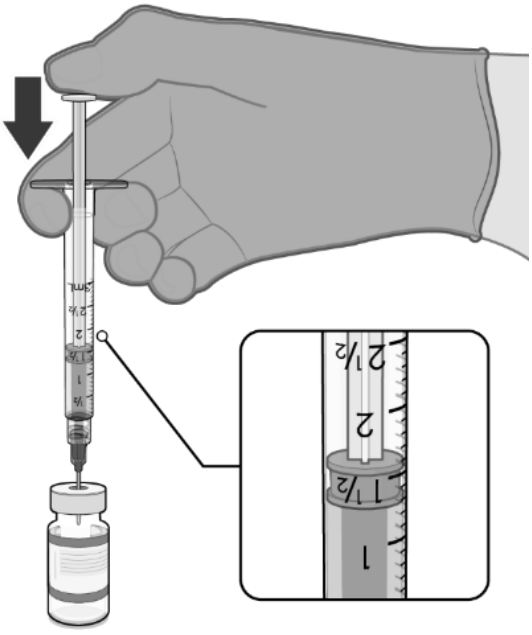
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

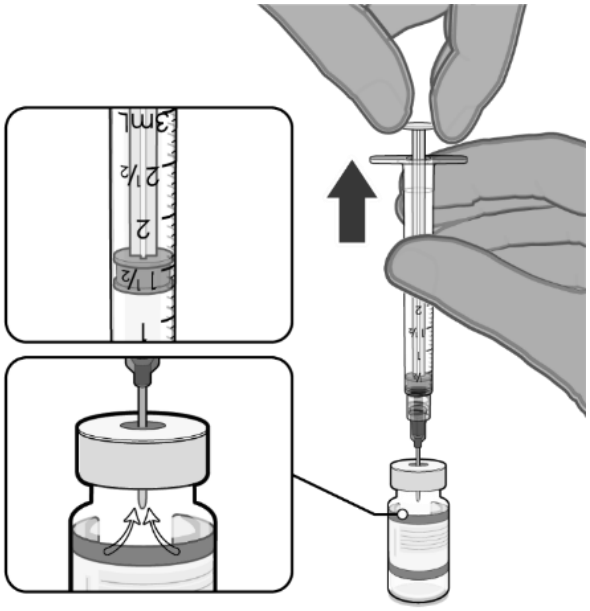
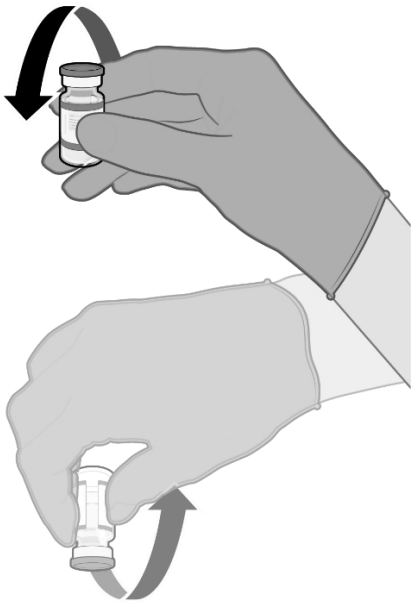
Handhabungsanweisungen

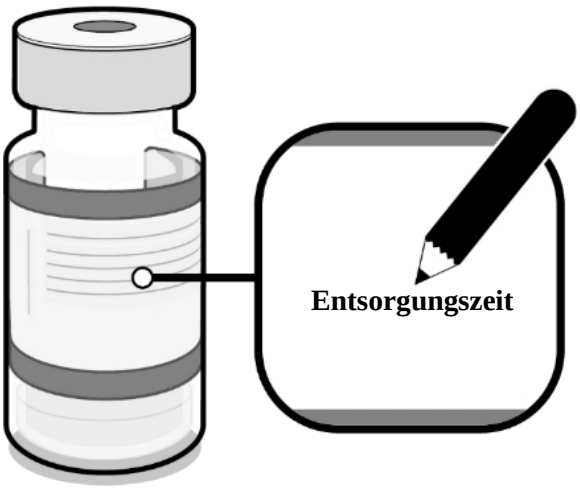
Comirnaty Omicron XBB.1.5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

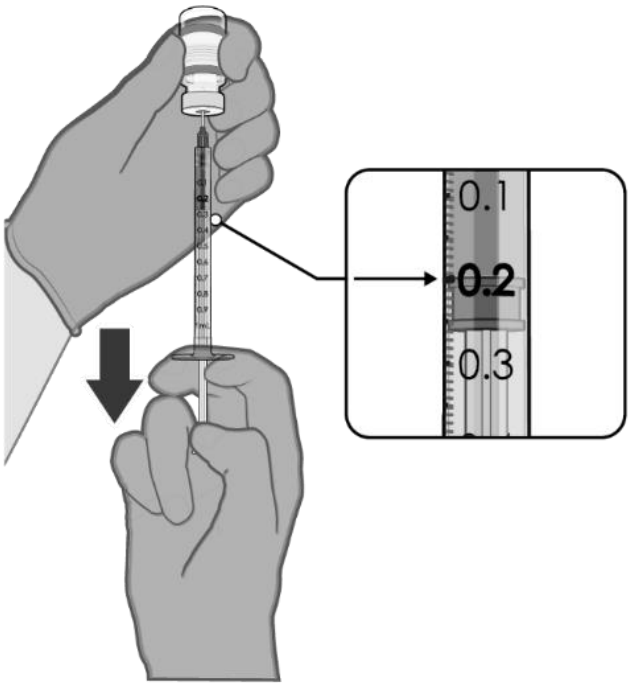
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **10 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **1,3 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,3 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 1,3 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,3 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/021

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

11.09.2023

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

▼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 Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis- oder eine Mehrdosendurchstechflasche mit blauer Kappe. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 10 Mikrogramm Raxtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Raxtozinameran 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 XBB.1.5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Der Impfstoff ist eine klare bis leicht opaleszierende gefrorene Dispersion (pH:–6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Kindern im Alter von 5 bis 11 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

Kinder von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis ist nur für Kinder von 5 bis 11 Jahren vorgesehen.

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.

Art der Anwendung

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis 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 Omicron XBB.1.5 enthalten 1 Dosis von 0,3 ml des Impfstoffs.

- Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Mehrdosendurchstechflaschen

Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, 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 Omicron XBB.1.5 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 wird aus Sicherheitsdaten von den vorhergehenden Comirnaty-Impfstoffen abgeleitet.

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 Comirnaty-Impfstoffs 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren

Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 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 Comirnaty-Zyklus 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 Comirnaty-Dosis 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.

Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff
In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsdosis 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 mindestens 1,6 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 beobachtet 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 1. 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

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[b], Angioödem[b])			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[i]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f];	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

Systemorgan-klasse	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)
	Schwellung an der Injek-tionsstelle					

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 trat häufiger (sehr häufig) bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren auf.
i. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 2 aufgeführt.

Tabelle 2. 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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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 3).

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 3).

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 4).

Tabelle 3. 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 4. 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.

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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. 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 6 aufgeführt.

Tabelle 6. 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 7), 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 7. 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 8 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 8. 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 N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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%igen neutralisierenden Titer gegen SARS-CoV-2 (NT50) 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 9 aufgeführt.

Tabelle 9. 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 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 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. 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.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

12 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

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 Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 12 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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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

Die Comirnaty-Omicron-XBB.1.5-Dispersion wird 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 geliefert.

Eine Einzeldosisdurchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.
Eine Mehrdosendurchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Einzeldosisdurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

Mehrdosendurchstechflasche-Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

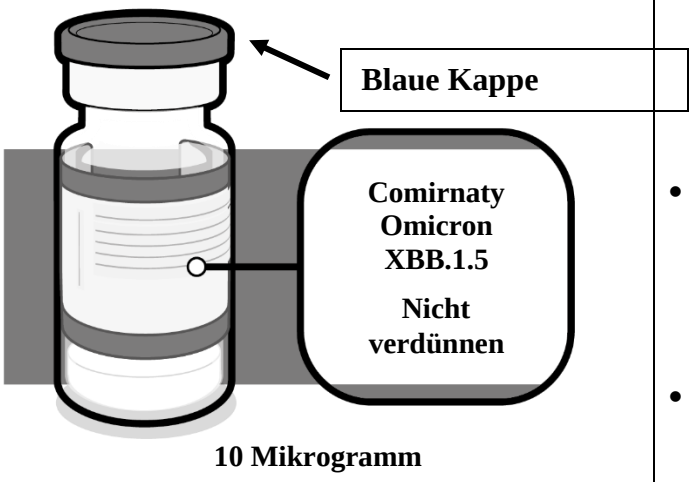
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty Omicron XBB.1.5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

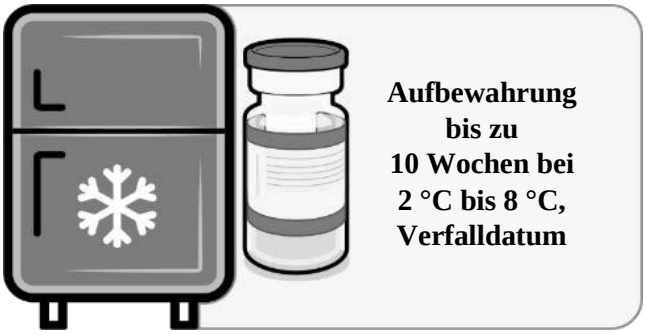
ANWEISUNGEN DIE FÜR EINZELDOSIS- UND MEHRDOSENDURCHSTECHFLASCHEN GELTEN

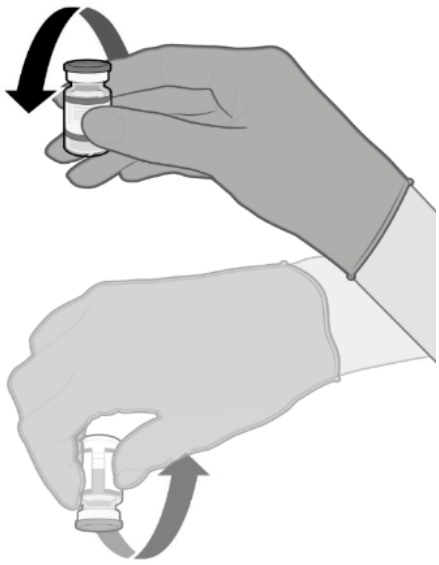
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)

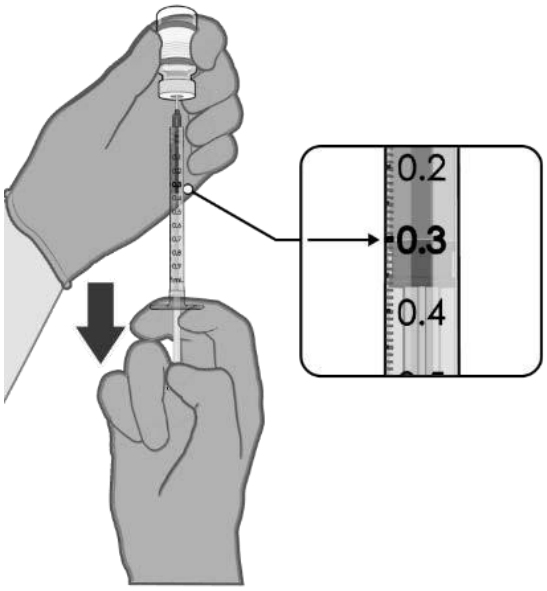


- **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine blaue Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist.**
- Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen.
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)	

	• Wenn die Einzeldosis- oder Mehrdosendurchstechflasche 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.

 **Vorsichtig × 10**	• Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln. • Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten. • Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als klare bis leicht opaleszierende Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (KINDER VON 5 BIS 11 JAHREN)	
 **0,3 ml Impfstoff**	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 Omicron XBB.1.5 für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren. 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 Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

<u>Entsorgung</u>

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)

Einzeldosisdurchstechflaschen
EU/1/20/1528/022

Mehrdosendurchstechflaschen
EU/1/20/1528/023

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

11.09.2023

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

▼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 Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit rotbrauner Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (0,4 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 3 Mikrogramm Raxtozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Raxtozinameran 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 XBB.1.5) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 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

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne abgeschlossene COVID-19-Grundimmunisierung und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär in einer Grundimmunisierung von 3 Dosen (je 0,2 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis

3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen, gefolgt von einer dritten Dosis, die frühestens 8 Wochen nach der zweiten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wird ein Kind im Verlauf der Grundimmunisierung 5 Jahre alt, sollte es auch die noch verbleibenden Dosen der Grundimmunisierung zu 3 Mikrogramm erhalten.

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren mit abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung oder vorheriger SARS-CoV-2-Infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär als Einzeldosis von 0,2 ml an Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren verabreicht.

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte Comirnaty Omicron XBB.1.5 frühestens 3 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

Stark immungeschwächte Personen von 6 Monaten bis 4 Jahren

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

Austauschbarkeit

Die Grundimmunisierung kann mit Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oder Comirnaty Omicron XBB.1.5 (oder einer Kombination) erfolgen, ohne jedoch die Gesamtzahl der für die Grundimmunisierung erforderlichen Dosen zu überschreiten. Die Impfserie für die Grundimmunisierung sollte nur einmal erfolgen.

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren stehen altersgerechte Formulierungen zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Art der Anwendung

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 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 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.

- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Bei Säuglingen im Alter von 6 bis unter 12 Monaten ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Bei Personen ab 1 Jahr ist die empfohlene Injektionsstelle die anterolaterale Seite des Oberschenkels oder der Deltamuskel.

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.

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 Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Omicron XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist nicht für Personen über 5 Jahren bestimmt.

Einzelheiten zur Verwendung bei Personen über 5 Jahren entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Formulierungen.

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 wird aus Sicherheitsdaten von den vorhergehenden Comirnaty-Impfstoffen abgeleitet.

Comirnaty

Säuglinge 6 bis 23 Monaten – nach 3 Dosen
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 1 776 Säuglinge (1 178 initial zugelassenes Comirnaty 3 Mikrogramm und 598 Placebo) 6 bis 23 Monate alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 570 Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (386 Comirnaty 3 Mikrogramm und 184 Placebo), im Median 1,3 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 6 bis 23 Monaten, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Reizbarkeit (> 60 %), Schläfrigkeit (> 40 %), verminderter Appetit (> 30 %), Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 20 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

Kinder 2 bis 4 Jahren – nach 3 Dosen
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 2 750 Kinder (1 835 Comirnaty 3 Mikrogramm und 915 Placebo) 2 bis 4 Jahre alt. Basierend auf den Daten der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungsphase bis zum Stichtag 29. April 2022 wurden 886 Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen erhalten hatten (606 Comirnaty 3 Mikrogramm und 280 Placebo), im Median 1,4 Monate nach der dritten Dosis nachbeobachtet.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine beliebige Dosis der Grundimmunisierung erhielten, gehörten Schmerzen an der Injektionsstelle und Fatigue (> 40 %), Rötung der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

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 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 nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. 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 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 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 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), 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. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 Comirnaty 30 Mikrogramm 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 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung
Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung 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 Auffrischungsimpfung 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 Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der Auffrischungsimpfung 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.

Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung *mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff*

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

Omicron-angepasstes Comirnaty

Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 6 bis 23 Monaten – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 6 (Phase 3) erhielten 39 Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm). Diese wurde 2,1 bis 8,6 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 1,7 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 6 bis 23 Monaten waren Reizbarkeit (> 20 %), Appetit vermindert (> 10 %) und Benommenheit (> 10 %).

Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 6 (Phase 3) erhielten 124 Teilnehmer im Alter von 2 bis 4 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm). Diese wurde 2,2 bis 8,6 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 1,8 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 2 bis 4 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 30 %) und Ermüdung (> 20 %).

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 mindestens 1,6 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 zu Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und aus Erfahrungen nach der Zulassung zu Comirnaty bei Personen ab 6 Monaten

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet 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 1. Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aus klinischen Studien und von Comirnaty aus Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten

Systemorgan-klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymph-adeno-pathie[a]				
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keitsreaktionen (z. B. Ausschlag[i], Pruritus, Urtikaria, Angioödem[b])			Anaphylaxie

Systemorgan-klasse	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)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			verminderter Appetit[i]			
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit[k]		Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen; Schläfrig-keit[k]		Schwindelgefühl[d]; Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]		Parästhesie[d], Hypoästhesie[d]
Herz-erkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme[d]
Skelettmuskula tur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse						starke Menstruations-blutungen[l]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schmerzen an der Injek-tionsstelle; Schmerzemp findlichkeit an der Injektions-stelle[k]; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injek-tionsstelle	Rötung an der Injektions-stelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			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 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 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren auf.
i. Die Häufigkeitskategorie für Ausschlag war „häufig“ bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
j. Die Häufigkeitskategorie für verminderter Appetit war „sehr häufig“ bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
k. Reizbarkeit, Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Schläfrigkeit betreffen Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten.
l. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

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 über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: https://www.basg.gv.at/anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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 Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (vierte Dosis)
Eine Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 berücksichtigte die Daten von 60 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) erhielten, nachdem sie zuvor 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion bekommen hatten. Die Ergebnisse beinhalten Immunogenitätsdaten einer Vergleichsuntergruppe von Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren aus Studie 3, die 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion erhalten hatten.

Zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung waren die für Omicron BA.4-5-spezifischen neutralisierenden Titer nach der Auffrischungsdosis (vierte Dosis) von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) höher (unabhängig vom Baseline-Status in Bezug auf SARS-CoV-2) als in der Vergleichsgruppe, die 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Dispersion erhalten hatte. Darüber hinaus bewirkte Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 Mikrogramm) auch vergleichbare für den Referenzstamm spezifische Titer wie in der Vergleichsgruppe.

Die Immunogenitätsdaten für den Impfstoff nach einer Auffrischungsimpfung bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Geometrische Mittelwerte der Titer – Untergruppe von Studie 6 – Teilnehmer mit oder ohne Evidenz für Infektion – Altersgruppe 6 Monate bis 4 Jahre – für Immunogenität auswertbare Population

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Altersgruppe	Probennahmezeitpunkt[a]	Impfstoffgruppe (wie zugeteilt/randomisiert)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Dosis 4 und 1 Monat nach Dosis 4		Studie 3 Comirnaty 3 µg Dosis 3 und 1 Monat nach Dosis 3	
			n[b]	GMT[c] (95%-KI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-KI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (Titer)[d]	6 Monate bis 4 Jahre	Vor Impfung	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 Monat	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenzstamm - NT50 (Titer)[d]	6 Monate bis 4 Jahre	Vor Impfung	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 Monat	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

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/BA.5 von Omicron B.1.1.529).

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

SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Probennahmezeitpunkt[a]	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
		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

		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Altersgruppe 12 bis 17 Jahre		Altersgruppe 18 bis 55 Jahre		Altersgruppe ab 56 Jahre	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest	Proben-nahme-zeitpunkt[a]	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.

Comirnaty

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase ½/3 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, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die 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 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 auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N[a] = 1 305 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**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 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.

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

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 eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts 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 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		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: 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 nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, 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 dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e Immunobridging basierend auf 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 SARS-CoV-2 NT50 wurde 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. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf 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 basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

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 früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	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 Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Wirksamkeit und Immunogenität einer Grundimmunisierung aus 3 Impfdosen bei Säuglingen und Kindern von 6 Monaten bis 4 Jahren
Die Wirksamkeitsanalyse der Studie 3 wurde für die kombinierte Population der Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren durchgeführt, basierend auf den Fällen, die bei 873 Teilnehmern in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 381 Teilnehmern in der Placebogruppe (Randomisierungsverhältnis 2:1) bestätigt wurden, die alle drei Dosen der Studienintervention während des verblindeten Nachbeobachtungszeitraums erhielten, als die Omicron-Variante von SARS-CoV-2 (BA.2) die vorherrschende Variante im Umlauf war (Stichtag 17. Juni 2022).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit des Impfstoffs nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12. Wirksamkeit des Impfstoffs – erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 – verblindeter Nachbeobachtungszeitraum – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 3 – Phase 2/3 – 6 Monate bis 4 Jahre – Population evaluierbare Wirksamkeit (3 Dosen)

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	**COVID-19-mRNA-Impfstoff 3 Mikrogramm/Dosis N[a] = 873 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Fälle n1[b] Beobachtungszeit[c] (n2[d])**	**Wirksamkeit des Impfstoffs % (95%-KI[e])**
6 Monate bis 4 Jahre[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 bis 4 Jahre	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 Monate bis 23 Monate	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abkürzungen: NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstests; N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; SARS CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Impfstoffwirksamkeit.

* Teilnehmer, bei denen (7 Tage vor Erhalt von Dosis 3) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch für Dosis 1, 1 Monat nach Besuch für Dosis 2 (falls verfügbar) und für Dosis 3 (falls verfügbar), und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1, 2 und 3 nachgewiesen und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 3 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 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. Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für VE wird auf der Grundlage der um die Überwachungszeit bereinigten Methode von Clopper und Pearson abgeleitet.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs war bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion ähnlich wie bei Teilnehmern ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion.

Kriterien für schweres COVID-19 (wie im Prüfplan beschrieben, basierend auf der FDA-Definition und modifiziert für Kinder) wurden in 12 Fällen (8 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 4 Placebo) bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren erfüllt. Bei den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten erfüllten 3 Fälle (2 COVID-19-mRNA-Impfstoff und 1 Placebo) die Kriterien für schweres COVID-19.

Immunogenitätsanalysen wurden in der Immunbridging-Untergruppe von 82 Studienteilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 143 Studienteilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu einem Monat nach der dritten Dosis auf der Grundlage eines Datenstichtags vom 29. April 2022 durchgeführt.

50 % neutralisierende Antikörpertiter (NT50) gegen SARS-CoV-2 wurden zwischen einer Immunobridging-Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren aus Studie 3 einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 3 Dosen und einer

zufällig ausgewählten Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern aus Studie 2 im Alter von 16 bis 25 Jahren einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 2 Dosen unter Verwendung eines Mikroneutralisationstests gegen den Referenzstamm (USA_WA1/2020) verglichen.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die serologischen Reaktionsraten (definiert als mindestens 4-facher Anstieg der SARS-CoV-2NT50 gegenüber dem Ausgangswert vor Dosis 1) in der auswertbaren Immunogenitätspopulation von Teilnehmern ohne Anzeichen einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion bis zu einem Monat nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren, und bis zu einem Monat nach Dosis 2 bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren verglichen. Die vordefinierten Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl durch das GMR als auch durch die Seroresponse-Differenz in beiden Altersgruppen erfüllt (Tabelle 13).

Tabelle 13. SARS-CoV-2-GMT (NT50) und Unterschied in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie – Untergruppe mit Immunobridging – Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren (Studie 3) einen Monat nach Dosis 3 und Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) einen Monat nach Dosis 2 – ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion – auswertbare Immunogenitätspopulation

SARS-CoV-2-GMT (NT50) 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-KI[b]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**GMR[c,d] (95%-KI)**
2 bis 4 Jahre	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,30 (1,13; 1,50)
6 bis 23 Monate	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 bis 25 Jahre	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,19 (1,00; 1,42)
Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie							
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[e]							
Alter	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 3)**	**Alter**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-KI[g]) (1 Monat nach Dosis 2)**	**Alter**	**Unterschied in serologischen Reaktionsraten %[h] (95%-KI[i])[j]**
2 bis 4 Jahre	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 bis 4 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (1,5; 4,2)
6 bis 23 Monate	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 bis 25 Jahre	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 bis 23 Monate/ 16 bis 25 Jahre	1,2 (3,4; 4,2)

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.
Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis [(bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten [(d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ nach Dosis 1, Dosis 3 (Studie 3) und 1 Monat nach Dosis 2

(Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3), SARS-CoV-2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1, Dosis 2 und Dosis 3 (Studie 3), und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.
Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, wird ein Testergebnis nach der Impfung ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für GMT und Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test sowohl zum Ausgangswert als auch zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für serologische Reaktionsraten.
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 95%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
d. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage des GMR zugestanden, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMR-Verhältnis größer als 0,67 ist und die Punktschätzung des GMR ≥ 0,8 ist.
e. SARS-CoV-2 NT50 wurde 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 bestimmt. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
f. n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
g. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
h. Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre).
i. zweiseitiges KI, basierend auf der Miettinen- und Nurminen-Methode für die Differenz der Anteile, ausgedrückt in Prozent.
j. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage der serologischen Reaktionsrate zugeschrieben, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz der Anteile größer als -10,0 % ist, vorausgesetzt, die Kriterien für Immunobridging auf der Grundlage des GMR wurden erfüllt.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen 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.

Aufgetaute Durchstechflasche

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 im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und 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.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.
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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

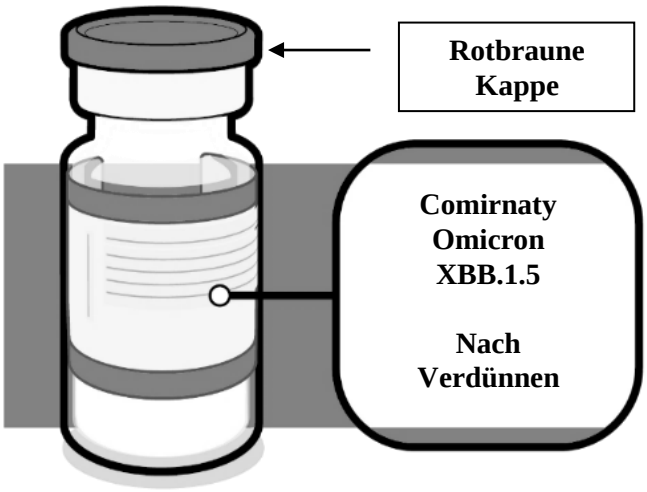
0,4 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer rotbraunen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

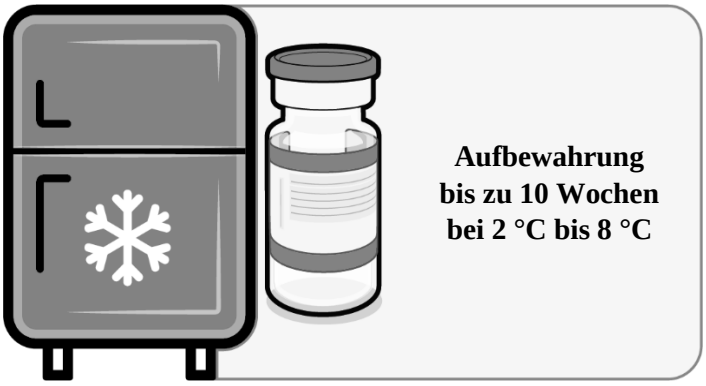
Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

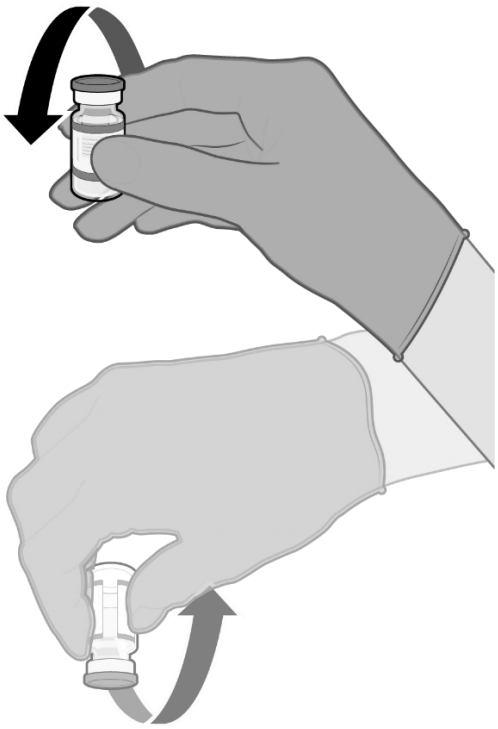
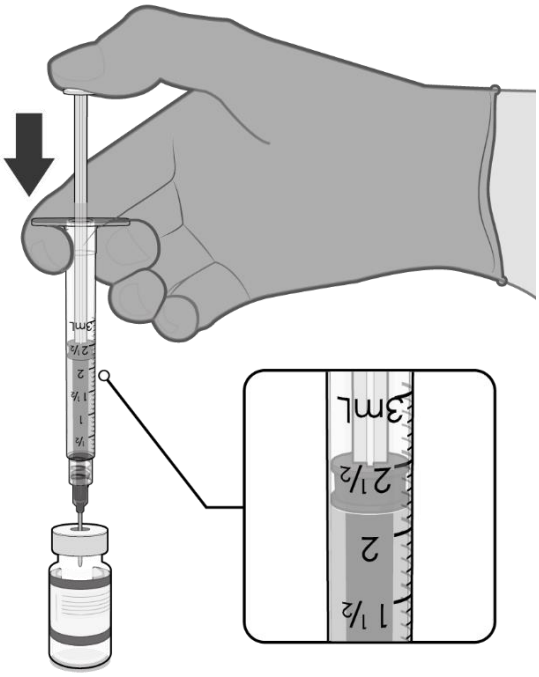
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

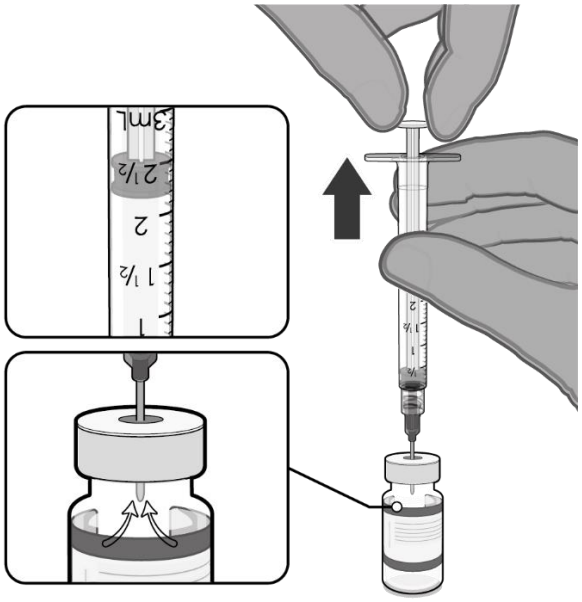
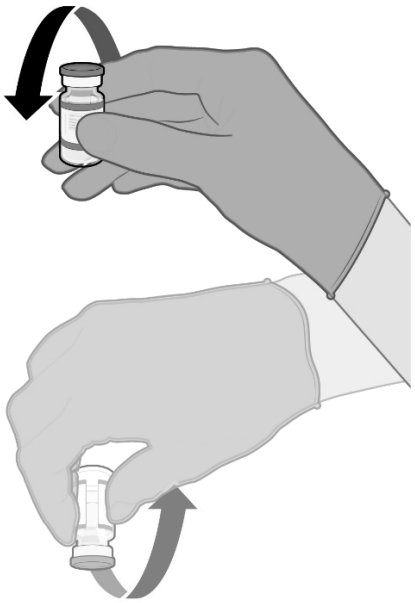
Handhabungsanweisungen

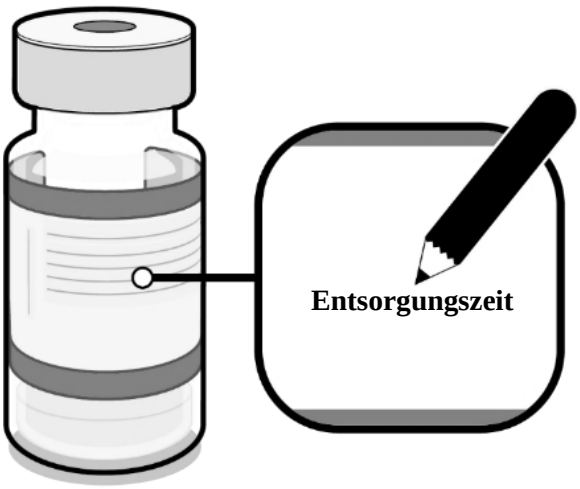
Comirnaty Omicron XBB.1.5 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

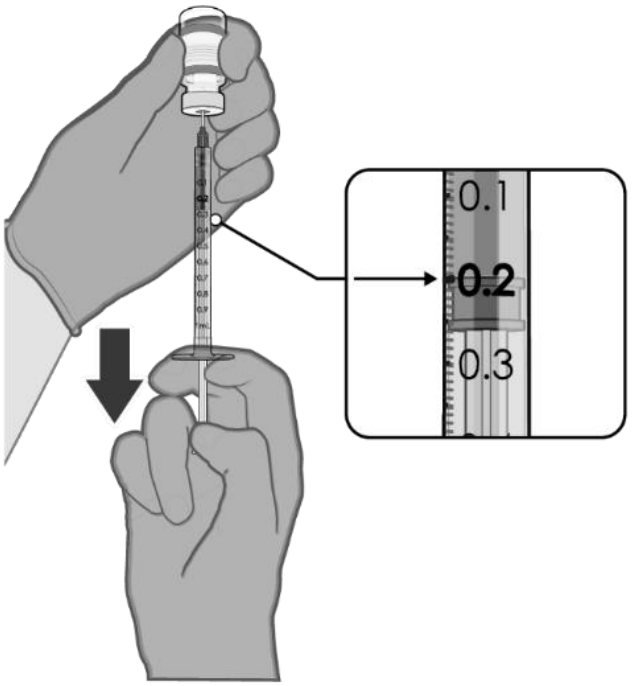
ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **3 Mikrogramm**	• **Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine rotbraune Kunststoffkappe hat und dass der Produktname Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.** • Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diejenige Formulierung.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
	• Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 2 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind. • 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 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **Vorsichtig × 10**	• Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.
VERDÜNNUNG VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **2,2 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 2,2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

 **Ziehen Sie den Kolben bis 2,2 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 2,2 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.
 **Vorsichtig × 10**	• Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln. • Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

 **Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.** **Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (SÄUGLINGE UND KINDER 6 MONATEN BIS 4 JAHREN)	
 **0,2 ml verdünnter Impfstoff**	• Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können. • Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer. • Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 für Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren. Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 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 zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. • Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten. • Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen. • Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

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)

EU/1/20/1528/024

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

11.09.2023

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