

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen $\geq 18$ Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

## Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund .....	3
2. Präklinische und Phase 1/2-Studien.....	3
2.1. Challenge-Studien mit Mäusen und Non Human Primates (NHP) .....	3
2.2. Phase 1/2-Studien .....	3
2.2.1. Studie 2019nCoV-101, Part 1 .....	3
2.2.2. Studie 2019nCoV-101, Part 2 .....	4
2.2.3. Studie 2019nCoV-501 .....	5
3. Systematischer Review zu Sicherheit und Wirksamkeit (Phase 3-Studien) .....	7
3.1. Methodik des systematischen Reviews.....	7
3.2. Ergebnisse des systematischen Reviews.....	7
3.2.1. Deskriptive Angaben (Studiendesign, Studienablauf und Studienteilnehmerinnen) .....	8
3.2.2. Erkenntnisse zur Wirksamkeit aus den Phase 3 Studien.....	10
3.2.3. Vergleich von Wirksamkeitsdaten zu Nuvaxovid und mRNA-Impfstoffen.....	13
3.2.4. Zusammenfassung zur klinischen Wirksamkeit von Nuvaxovid.....	13
3.2.5. Erkenntnisse zur Sicherheit aus den Phase 3-Studien.....	14
3.2.6. Zusammenfassung zur Sicherheit von Nuvaxovid.....	16
4. Verzerrungsrisiko in den Phase 3-Studien.....	16
5. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz .....	16
6. Impfung bestimmter Personengruppen mit Nuvaxovid .....	17
6.1. Personen $\geq 65$ Jahre .....	17
6.2. Kinder und Jugendliche $< 18$ Jahre.....	17
6.3. Schwangere und Stillende .....	18
6.4. Personen mit einer Immundefizienz .....	18
7. Koadministration von Nuvaxovid mit anderen Impfstoffen .....	18
7.1. Influenza-Impfstoffe .....	18
7.2. Andere Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe .....	20
8. Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität eines heterologen Impfschemas mit Nuvaxovid im Rahmen einer Grundimmunisierung.....	20
9. Auffrischimpfung mit Nuvaxovid.....	21
10. Impfabzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft.....	24

11. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfeempfehlung .....	25
12. Literatur .....	26

## 1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 20. Dezember 2021 die bedingte Zulassung des Impfstoffes Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax für Personen ab 18 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die EU-Kommission erfolgte am gleichen Tag.

Der Impfstoff Nuvaxovid ist ein adjuvantierter Proteinimpfstoff (Totimpfstoff) aus rekombinant hergestelltem SARS-CoV-2-Spike (S)-Glykoprotein des Wildvirus in Präfusionskonformation (volle Länge), bei dem sich die Trimere des Spikeproteins um einen mizellenartigen Polysorbat 80-Kern zu nanopartikulären Virosomen (*virus-like particles*) zusammenlagern (1). Das Spikeprotein wurde mit Hilfe eines Baculovirus (Insektenvirus), in welches das Gen für das Spikeprotein eingebaut wurde, in Insektenzellen zur Expression gebracht und anschließend über verschiedene Schritte gereinigt. Ein sehr ähnliches Herstellungsverfahren wird bereits bei anderen zugelassenen Impfstoffen eingesetzt, wie z. B. einem HPV-Impfstoff (Cervarix®) und einem Influenza-Impfstoff (Supemtek®) (2-4).

Nuvaxovid enthält neben dem gereinigten Proteinantigen außerdem das Adjuvans Matrix-M auf Saponinbasis. Dieses weist immunstimulierende Wirkungen sowohl im Bereich des angeborenen als auch erworbenen Immunsystems auf und fördert u.a. die Aktivierung von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen, die Frequenz von Keimzentrums-B-Lymphozyten und die Produktion von Antikörpern (5-7). Für Adjuvantien auf Saponinbasis bestehen Erfahrungen mit einem bereits zugelassenen rekombinanten Impfstoff gegen Herpes Zoster (Shingrix®) (8). Weitere Impfstoffe mit dem Matrix-M-Adjuvans befinden sich in der, teilweise fortgeschrittenen, klinischen Entwicklung (9-14).

## 2. Präklinische und Phase 1/2-Studien

### 2.1. Challenge-Studien mit Mäusen und Non Human Primates (NHP)

Mit dem Impfstoffkandidaten NVX-CoV2373 wurde eine Challenge-Studie an Mäusen und Pavianen durchgeführt (15). Die Studie konnte zeigen, dass eine Immunisierung mit NVX-CoV2373 und Matrix-M bei Mäusen und Pavianen Anti-S-Antikörper, hACE2-Rezeptor-hemmende Antikörper und SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper nach einer einmaligen Dosis induzieren konnte. Ein signifikanter Titer-Anstieg wurde nach der zweiten Impfstoffdosis beobachtet. Darüber hinaus induzierte der NVX-CoV2373-Impfstoff CD4+ und CD8+ T-Zell-Reaktionen und bot bei Mäusen Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion (15).

### 2.2. Phase 1/2-Studien

Der Impfstoff wurde in drei randomisierten klinischen Phase 1/2-Studien hinsichtlich der Immunogenität und Sicherheit untersucht (2, 4, 16).

#### 2.2.1. Studie 2019nCoV-101, Part 1

Von Mai bis Juni 2020 wurden in Australien in einer plazebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und Immunogenität des Impfstoffkandidaten zwei verschiedene Dosierungen (5µg oder 25µg rekombinantes Spikeprotein mit und ohne das Adjuvans Matrix-M [50µg]) bei insgesamt 131 gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren mit einer Nachbeobachtungszeit von 35 Tagen untersucht (4). Ziel der Studie war es, eine optimale Dosis hinsichtlich des Immunogenitäts-Reaktogenitäts-Verhältnisses zu finden. Eine Schwangerschaft, eine durchgemachte SARS-CoV-2 In-

fektion in der Anamnese oder ein positiver SARS-CoV-2-PCR-Test im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung galten als Ausschlusskriterium. Zur Einschätzung der Immunogenität wurden die Anti-Spike-Protein-IgG Antikörper und neutralisierende Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Wildtyp-Virus im Serum sowie die intrazelluläre IFN- $\gamma$ -Expression in CD4+ T-Zellen nach Antigenstimulation bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit Seren von Konvaleszenten verglichen.

#### **2.2.1.1. Ergebnisse zur humoralen Immunogenität**

Die Immunantworten nach zwei Impfstoffdosen plus Adjuvans unterschieden sich nicht zwischen der 5  $\mu$ g- und 25  $\mu$ g-Gruppe. Auch mit der niedrigeren Dosierung plus Adjuvans konnten neutralisierende Antikörper in vergleichbarer Höhe wie bei nach Hospitalisierung Genesenden induziert werden. Die Antikörperkonzentrationen nach Impfung mit Adjuvans waren am Tag der zweiten Impfung (Tag 21) mindestens 10-mal, am Tag 14 nach zweiter Impfung (Tag 35) etwa 100-mal höher im Vergleich zu den Antikörperkonzentrationen nach Impfung ohne Adjuvans.

#### **2.2.1.2. Ergebnisse zur Verträglichkeit**

Impfreaktionen waren in allen Gruppen, mit und ohne Adjuvans, überwiegend mild. Es wurden keine ausgeprägteren spontan gemeldeten Impfreaktionen im Zusammenhang mit den Impfungen dokumentiert. Es bestand daher keine Notwendigkeit, die Studie aufgrund von schweren Impfreaktionen zu unterbrechen.

### **2.2.2. Studie 2019nCoV-101, Part 2**

In einer zweiten Phase der randomisierten, plazebokontrollierten Dosisfindungsstudie in Australien und den USA wurde ab August 2020 bei 1.283 Erwachsenen im Alter von 18 bis 84 Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Impfdosen NVX-CoV2373 (5 $\mu$ g oder 25 $\mu$ g rekombinantes Spikeprotein plus 50 $\mu$ g Matrix-M-Adjuvans) des Impfstoffkandidaten untersucht (16). Es wurden auch Teilnehmende eingeschlossen, die stabile Begleiterkrankungen aufwiesen oder eine SARS-CoV-2 Infektion durchgemacht hatten. Eine Schwangerschaft stellte ein Ausschlusskriterium dar. Für die vorliegende Publikation wurden von allen Teilnehmenden mindestens 35 Tage nach der 2. Impfstoffdosis Daten erhoben. Die Persistenz der Immunantwort wurde bis etwa 6 Monate nach Impfung überprüft. Bei einigen Untergruppen der Studie wurde die Immunogenität einer Auffrischimpfung nach etwa 6 Monaten untersucht und bereits veröffentlicht (17) (siehe Kapitel 9). Die Teilnehmenden wurden nach Alter (18-59 Jahre; 60-84 Jahre) stratifiziert. Zur Einschätzung der Immunogenität wurden Anti-Spike-IgG Antikörperspiegel und neutralisierende Antikörper spezifisch gegen das Wildvirus gemessen und mit Serumproben von Rekonvaleszenten mit einer PCR-bestätigten Infektion (asymptomatisch bis schwere Erkrankung) verglichen.

#### **2.2.2.1. Ergebnisse zur humoralen Immunogenität**

Beide Impfregime (zweimal 5 $\mu$ g oder 25 $\mu$ g im Abstand von 21 Tagen, jeweils mit 50 $\mu$ g Matrix-M-Adjuvans) lösten bei den Teilnehmenden im Vergleich zu Plazebo oder einer Einzelgabe deutlich höhere Immunantworten aus (16). Die GMTs (*geometric mean titer*) der Anti-Spike-IgG-Antikörper der Teilnehmenden, die zwei Impfungen mit dem Verum erhalten hatten, waren am Tag 35 (14 Tage nach der zweiten Impfung) für beide Dosierungen vergleichbar und unabhängig vom Serostatus bei Aufnahme in die Studie. Die Ergebnisse entsprechen einem Anstieg der Antikörper um das 386- bzw. 385-fache für beide Dosisregime gegenüber Tag 0. Bei den älteren Teilnehmenden im Alter von 60 bis 84 Jahren war eine etwa um die Hälfte verminderte Immunantwort am Tag 35 im Vergleich zur Altersgruppe der 18 bis 59-Jährigen zu beobachten, während die Serokonversionsraten vergleichbar waren. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Immunantworten nach Impfschema und Altersgruppe

ergaben sich innerhalb der Untergruppe mit Bestimmung der neutralisierenden Antikörper. Die Antikörperantworten nach Impfung waren für beide Dosierungen höher als die Antikörperspiegel der untersuchten Rekonvaleszenten.

Eine Limitation der Studie ist der fehlende Einschluss von Personen im Alter von  $\geq 85$  Jahren und von Personen mit einer chronischen Begleiterkrankung.

#### **2.2.2.2. Ergebnisse zur Verträglichkeit**

Bei beiden untersuchten Altersgruppen und Dosierungen war die lokale Reaktogenität innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit NVX-CoV2373 plus Adjuvans ausgeprägter als in der Placebogruppe. Generell wurden Impfreaktionen in der jüngeren Altersgruppe häufiger angegeben als bei den älteren Studienteilnehmenden. Die meisten lokalen Impfreaktionen waren milde oder moderat und nach 1-2 Tagen wieder abgeklungen. In allen Altersgruppen und Dosierungen waren die systemischen Impfreaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der ersten Impfung vergleichbar zwischen den NVX-CoV2373-Gruppen und der Placebo-Gruppe. Nach der zweiten Impfung traten diese vermehrt in den NVX-CoV2373-Gruppen und bei den jüngeren Teilnehmenden (18-64 Jahre) auf. Bei 9 Teilnehmenden kam es zu einem schweren unerwünschten Ereignis (*severe adverse event*, SAE). Zwei von den neun Reaktionen wurden als impfstoffbezogen eingestuft. Bei einem Teilnehmenden aus der 5 $\mu$ g NVX-CoV2373-Gruppe trat nach der Impfung eine akute Colitis auf. Bei einem Studienteilnehmenden der Placebo-Gruppe wurde eine Autoimmunerkrankung (Multiple Sklerose) festgestellt, die die Kriterien für eine potentiell immunvermittelte Reaktion (PIMMC) formal erfüllte.

#### **2.2.3. Studie 2019nCoV-501**

In einer dritten randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-2a/b-Studie (2019nCoV-501) wurde in Südafrika zwischen August und November 2020 die klinische Wirksamkeit gegen die dominierende B.1.351 Variante sowie die Sicherheit der zweifachen Gabe von Nuvaxovid (5 $\mu$ g rekombinantes Spikeprotein) untersucht (2). Eingeschlossen in die Studie waren 4.387 Erwachsene im Alter von 18 bis 84 Jahren, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten. Eine Subgruppe bildeten 244 Teilnehmer im Alter von 18 bis 64 Jahre mit medizinisch stabiler HIV-Infektion. Ausgeschlossen wurden Schwangere sowie Personen mit einer immunsupprimierenden Therapie, einer Autoimmunerkrankung oder einer anderen immunologisch bedingten Erkrankung außer HIV. Ferner wurden Personen mit anamnestisch durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion oder positivem PCR-Test während des Eingangsscreenings ausgeschlossen. Am Tag 0 wurde der Serostatus der Teilnehmenden bestimmt; seropositive Teilnehmende verblieben in der Studie.

Die Teilnehmenden wurden 1:1 in die Verum- oder Placebogruppe randomisiert und erhielten entweder Nuvaxovid (5 $\mu$ g rekombinantes Spikeprotein plus 50 $\mu$ g Matrix-M) oder ein Placebo (Kochsalzlösung) im Abstand von 21 Tagen. Follow-up Untersuchungen fanden am Tag 7, 21 und 35 sowie nach 3 Monaten und 6 Monaten statt. Darüber hinaus wurde eine aktive Surveillance zum Auftreten unerwünschter Symptome und Krankheitszeichen mittels Telefoninterview durchgeführt.

Primärer Endpunkt zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit war die PCR-bestätigte symptomatische COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer) ab Tag 28. Eine Ganzgenom-Sequenzierung von SARS-CoV-2 wurde bei allen Fällen versucht. Sekundärer Endpunkt war die PCR-bestätigte leichte, moderate oder schwere COVID-19-Erkrankung in Abhängigkeit von der durch Gensequenzierung nachgewiesenen Variante. Für die vorliegende Interimsanalyse der klinischen Wirksamkeit betrug die mediane Beobachtungszeit 66 Tage nach der ersten Impfung und 45 Tage nach der zweiten Impfung.

Hinsichtlich der Einschätzung der Reaktogenität berichteten alle Studienteilnehmenden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach jeder Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuchs zu explizit erfragten lokalen und systemischen Impfreaktionen. Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden bis zu einem Monat nach der letzten Impfstoffdosis spontan berichtet und SAEs bis zum Ende des Erfassungszeitraumes (23. Februar 2021). Bei der Sicherheitsevaluation wurden des Weiteren Daten zu unerwünschten Impfreaktionen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest, AESIs*) dokumentiert.

### **2.2.3.1. Ergebnisse zur Wirksamkeit**

Die klinische Wirksamkeit unter den Teilnehmenden der Per Protocol-Efficacy (PP-EFF)-Untergruppe mit negativem SARS-CoV-2-Serostatus an Tag 0 (n=2.684; 94% HIV-seronegativ und 6% HIV seropositiv) betrug 49,4% (95% KI 6,1-72,8) für eine bestätigte leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Erkrankung (15 Fälle in der Nuvaxovidgruppe und 29 in der Plazebogruppe). Die klinische Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schwere Verläufe allein konnte aufgrund fehlender Fälle nicht berechnet werden. In der Analyse innerhalb der Subgruppe der HIV-seronegativen Teilnehmenden hatte der SARS-CoV-2-Serostatus an Tag 0 keinen Einfluss auf die Wirksamkeit: 60,1% (95% KI 19,9-80,1) bei Seronegativität vs. 52,2% (-24,8-81,7) bei Seropositivität vs. 57,7% (25,7-75,9) für jeglichen Serostatus.

Von 44 an COVID-19 Erkrankten der PP-EFF-Untergruppe, die am Tag 0 seronegativ waren, konnte bei 41 Personen (93%) eine Ganzgenom-Sequenzierung durchgeführt werden. Diese ergab bei 38 der 41 Proben (93%) die Variante B.1.351 (Beta), welche die dominierende Variante zur Zeit der Studie war. Die klinische Wirksamkeit gegen Variante B.1.351 wurde mit 51,0% (95% KI -0,6 -76,2) bei HIV-negativen Personen angegeben (Post-Hoc-Analyse), bei Personen unabhängig von ihrem HIV-Status betrug sie 43,0% (95% KI -9,8- 70,4).

### **2.2.3.2. Ergebnisse zur Sicherheit**

Erste Daten zur Sicherheitseinschätzung der Impfung in dieser Studie wurden für 889 HIV-negative und 80 HIV-positive Teilnehmende veröffentlicht (2). Das Follow-up betrug mindestens 35 Tage.

Insgesamt war die Reaktogenität mild bis moderat und in der Nuvaxovid Gruppe höher als in der Plazebo-Gruppe. Innerhalb von 7 Tagen traten lokale Reaktionen nach der zweiten Impfung in etwa gleich häufig wie nach der ersten Impfung auf. Ausgeprägtere lokale Impfreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten und häufiger nach der zweiten Impfung unter primär seronegativen Teilnehmenden zu beobachten.

Systemische Impfreaktionen innerhalb von 7 Tagen waren nach der ersten Impfung ähnlich zwischen der Nuvaxovid-Gruppe und der Plazebogruppe verteilt. Nach der zweiten Impfstoffdosis wurden etwas mehr systemische Impfreaktionen in der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet. Diese hielten nicht länger als drei Tage an und waren milde bis moderat ausgeprägt.

Behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen oder schwere unerwünschte Wirkungen traten selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Plazebogruppe auf (13 vs. 6 behandlungsbedürftige und 2 vs. 1 schwere Wirkungen). Die zwei schweren unerwünschten Wirkungen (Anämie und Fraktur eines Gesichtsknochens) in der Verumgruppe wurden nicht mit der Impfung in Verbindung gebracht.

### 3. Systematischer Review zu Sicherheit und Wirksamkeit (Phase 3-Studien)

#### 3.1. Methodik des systematischen Reviews

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche vom 22. Dezember 2021 wurden Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der zweifachen Impfung mit Nuvaxovid gesucht (siehe Suchstrategie im Anhang). Die im Vorfeld entwickelten PICO-Fragen und die für den systematischen Review als relevant angesehenen Endpunkte gemäß der Methodik der STIKO finden sich im Anhang. In die Bewertung flossen ferner weitere durch Handsuche gefundene Literaturstellen ein.

#### 3.2. Ergebnisse des systematischen Reviews

Mit Stand 22. Dezember 2021 lagen drei Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid aus zwei Phase 3-Studien (Zulassungsstudien 2019nCoV-302 und 2019nCoV301) vor (18-20). Eine Übersicht zu den Charakteristika der beiden Phase 3-Studien bietet Tabelle 1.

**Tabelle 1: Übersicht über die Phase 3-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Zweidosen-Schemas mit Nuvaxovid**

	<b>Studie 2019nCoV-302</b> (Heath et al., NEJM 2021) (18)	<b>Studie 2019nCoV301</b> (Dunkle et al., NEJM 2021) (19)
<b>Studienpopulation</b>	n=15.187 randomisiert zugeteilt (1:1)	n=29.949 randomisiert zugeteilt (2:1)
<b>Studienmethodik</b>	Multizentrisch, randomisiert, beobachterverblindet, plazebokontrolliert	
<b>Studienziel</b>	Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von NVX-CoV2373 bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 84 Jahren zur Prävention einer laborbestätigten symptomatischen COVID-19 Erkrankung nach zweimaliger Gabe im Abstand von 21 Tagen	Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von NVX-CoV2373 bei Erwachsenen im Alter von $\geq$ 18 Jahren zur Prävention einer laborbestätigten symptomatischen COVID-19 Erkrankung nach zweimaliger Gabe im Abstand von 21 Tagen
<b>Primärer Endpunkt</b>	Erstmaliges Auftreten einer PCR-bestätigten symptomatischen leichten, mittelschweren oder schweren COVID-19 Erkrankung mit Ausbruch mindestens 7 Tage nach der zweiten Studienimpfung	
<b>Studienort</b>	Großbritannien	USA, Mexiko
<b>Rekrutierung</b>	September 2020 bis November 2020	Dezember 2020 bis Februar 2021
<b>Ausschluss</b>	Schwangere, Personen mit vorheriger SARS-CoV-2- Infektion sowie Personen mit Immundefizienz oder mit immunsuppressiver Therapie	
<b>Beobachtungszeit*</b>		
Wirksamkeit (Median)	3 Monate	
Sicherheit (Median)	3 Monate	2 Monate
<b>Pädiatrische Erweiterung</b>	nein	12-17 Jahre, Studie aktuell noch laufend

\* für die vorliegenden Daten

In der Studie 2019nCoV-302 wurde in einer Teilstudie die zeitgleiche Verabreichung eines Influenzaimpfstoffes mit Nuvaxovid untersucht und die Ergebnisse separat veröffentlicht (20). Auf Ergebnisse dieser Teilstudie wird in Kapitel 7 näher eingegangen.

### 3.2.1. Deskriptive Angaben (Studiendesign, Studienablauf und Studienteilnehmerinnen)

#### 3.2.1.1. Studie 2019nCoV-302

Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von Nuvaxovid (5µg rekombinantes Spikeprotein plus 50µg Matrix-M1) zur Prävention einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach zweimaliger Gabe im Vergleich zu einem Placebo (18).

Die Studie wurde in **Großbritannien** beginnend ab September 2020 in Gegenden mit hoher SARS-CoV-2-Aktivität durchgeführt. Eingeschlossen wurden gesunde Personen oder Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen im Alter von 18 bis 84 Jahren (Ausschlusskriterien siehe Tabelle 1). Die Randomisierung der Teilnehmenden erfolgte im Verhältnis 1:1 (Impfstoff- oder Placebo-Arm). Der primäre Endpunkt (siehe Tabelle 1) wurde mit der Per-Protocol Efficacy (PP-EFF) Untergruppe (n=14.039) untersucht. Die Basischarakteristika der Teilnehmenden der PP-EFF sind in Tabelle 2 auszugswise dargestellt. Die beiden Studienarme zeigten keine relevanten Unterschiede.

**Tabelle 2: Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie 2019nCoV-302 (PP-EFF-Gruppe) (18)**

Charakteristikum	NVX-CoV2373 (n=7.020)	Placebo (n=7.019)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
weiblich	3.411 (48,6)	3.390 (48,3)
männlich	3.609 (51,4)	3.629 (51,7)
<b>Alter, n (%)</b>		
18-64 Jahre	5.067 (72,2)	5.062 (72,1)
65-84 Jahre	1.953 (27,8)	1.957 (27,9)
<b>Alter bei Impfung, Jahre</b>		
Median (range)	56 (18-84)	56 (18-84)
<b>Body mass index (kg/ m<sup>2</sup>); n (%)</b>		
> 30	1.784 (25,4)	1.863 (26,5)
<b>Komorbiditäten<sup>1</sup>, n (%)</b>		
Ja	3.117 (44,4)	3.143 (44,8)
Nein	3.903 (55,6)	3.876 (55,2)
<b>Gabe eines Influenzaimpfstoffes, n</b>		
	217	214

<sup>1</sup> Teilnehmende mit Komorbiditäten hatten mindestens eine Erkrankung oder einen Risikofaktor in der Anamnese oder einen BMI über 30

Ferner wurden weitere Analysen mit der Intention-to-Treat (ITT)-Untergruppe (n=15.139) durchgeführt. Diese umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienimpfstoffs erhalten hatten (Nuvaxovid oder Placebo), unabhängig von Protokollverletzungen oder fehlenden Daten.

Die Sicherheit des Impfstoffes wurde bei allen Teilnehmenden untersucht, die mindestens eine Injektion erhalten hatten. Mit Hilfe eines elektronischen Tagebuches wurden explizit erfragte lokale und systemische Impfreaktionen bis 7 Tage nach der Injektion erhoben. Bis 28 Tage nach der zweiten Injektion wurden weitere spontan gemeldete, unerwünschte Ereignisse aufgenommen. Ferner wurden SAE, AESIs und unerwünschte behandlungsbedürftige Ereignisse bis 1 Jahr nach der ersten Dosis (Tag

386) dokumentiert. Zur Einschätzung der Reaktogenität innerhalb der ersten 7 Tage gingen die Daten von 2.310 Teilnehmenden der Safety-Analysis-Gruppe ein. Alle 15.139 Teilnehmenden, die eine erste Dosis erhalten hatten, wurden hinsichtlich unerwünschter Wirkungen für die vorliegende Publikation bis zum Cut-Off der finalen Wirksamkeitsanalyse weiter beobachtet.

### 3.2.1.2. Studie 2019nCoV-301 (PREVENT-19-Studie)

Das Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von Nuvaxovid (5µg) zur Prävention einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach zweimaliger Gabe im Abstand von 21 Tagen im Vergleich zu einem Plazebo (19).

Die Teilnehmenden wurden für die vorliegenden Daten bis April 2021 weiter beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt zirkulierten in den Regionen der Studienzentren die Varianten Alpha, Beta, Gamma, Epsilon und Iota. Eingeschlossen wurden gesunde erwachsene Personen oder solche mit klinisch stabilen Vorerkrankungen im Alter von 18 bis 95 Jahren (Ausschlusskriterien siehe Tabelle 1). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Impfstoff- oder Plazebogruppe). Der primäre Endpunkt (siehe Tabelle 1) wurde mit der Per-Protocol Efficacy (PP-EFF) Untergruppe (n=25.452) untersucht. Die Basischarakteristika der Teilnehmenden der PP-EFF sind in Tabelle 3 auszugsweise dargestellt. Beide Studiengruppen zeigten keine relevanten Unterschiede (19). Am Tag 0 waren 6,3% der Teilnehmenden aus der Nuvaxovid-Gruppe und 6,9% aus der Plazebogruppe sero- oder PCR-positiv für SARS-CoV-2.

**Tabelle 3: Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie 2019nCoV-301 (PP-EFF-Gruppe) (19)**

Charakteristikum	Nuvaxovid (n=17.312)	Plazebo (n=8.140)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
weiblich	8.262 (47,7)	4.009 (49,3)
männlich	9.050 (52,3)	4.131 (50,7)
<b>Alter, n (%)</b>		
18-64 Jahre	15.264 (88,2)	7.194 (88,4)
65-95 Jahre	2.048 (11,8)	946 (11,6)
<b>Alter bei Impfung, Jahre</b>		
Median (range)	47,0 (18-95)	47,0 (18-90)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Weiß	13.140 (75,9)	6.184 (76,0)
Schwarz	1.893 (10,9)	900 (11,1)
Indigen	1.074 (6,2)	498 (6,1)
Asiatisch	761 (4,4)	366 (4,5)
Andere	340 (2,0)	142 (1,7)
Unbekannt	104 (0,6)	45(0,6)
<b>Hispanoamerikanisch oder Lateinamerikanisch</b>		
ja	3.733 (21,6)	1.751 (21,5)
nein	13.538 (78,2)	6.379 (78,4)
<b>Allgemein hohes Risiko für COVID<sup>1</sup>, n (%)</b>		
ja	16.493 (95,3)	7.737 (95,0)
nein	819 (4,7)	403 (5,0)
<b>Hohes Risiko für schweres COVID<sup>2</sup>, n (%)</b>		
ja	9.046 (52,3)	4.294 (52,8)
nein	8.266 (47,7)	3.846 (47,2)
<b>Komorbiditäten<sup>3</sup>, n (%)</b>		

Ja	8.117 (46,9)	3.910 (48,0)
Nein	9.195 (43,1)	4.230 (52,0)
<b>HIV-Infektion</b>	128 (0,7)	38 (0,5)

<sup>1</sup> Diese Untergruppe, für die ein allgemein hohes Risiko angenommen wurde, umfasste Personen  $\geq 65$  Jahre, Personen jeden Alters mit Begleiterkrankungen und Personen mit erhöhtem COVID-19 Risiko aufgrund besonderer Lebens- oder Arbeitsbedingungen

<sup>2</sup> Ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf wurde angenommen, wenn die Teilnehmenden mindestens eine der folgenden Erkrankungen aufwiesen: Adipositas (BMI  $\geq 30$ ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung.

<sup>3</sup> Mindestens eine der folgenden: Adipositas (BMI  $\geq 30$ ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung

Ferner wurden weitere Analysen mit der **Full Analysis-Untergruppe** (n=29.582) durchgeführt. Diese umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienimpfstoffs erhalten hatten (Nuvaxovid oder Plazebo), unabhängig von Protokollverletzungen oder fehlenden Daten.

Um die Durchführbarkeit der Studie zu gewährleisten und bei einer landesweiten Verfügbarkeit von Impfstoffen die fortgesetzte Teilnahme der Probanden an der Studie sicherzustellen, wurde ein verblindeter Crossover durchgeführt. Teilnehmende, denen ursprünglich ein Plazebo zugewiesen worden war, erhielten Nuvaxovid und umgekehrt. Gleichzeitig wurde darauf geachtet, dass eine Mindestbeobachtung von durchschnittlich 2 Monaten zur Untersuchung der Sicherheit der Impfstoffe gewährleistet war. In der vorliegenden Publikation wurden die Ergebnisse einer endgültigen Analyse des plazebokontrollierten Teils der Studie vor dem Crossover vorgestellt. Aufgrund des Crossovers wurden zwei ursprünglich geplante formale Zwischenanalysen durch eine einzige Analyse der klinischen Wirksamkeit ersetzt.

Die Safety Analysis-Untergruppe (n= 29.582) umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens eine Injektion erhalten hatten. Die Methodik zur Untersuchung der Sicherheit entsprach derjenigen der Studie 2019nCoV-302.

### 3.2.2. Erkenntnisse zur Wirksamkeit aus den Phase 3 Studien

#### 3.2.2.1. Studie 2019nCoV-302

Unter den 14.039 Teilnehmenden der PP-EFF wurde bei 10 mit dem Verum (95% KI 3,32; 12,85) und bei 96 mit einem Plazebo geimpften Personen (95% KI 45,19-89,03) eine PCR-bestätigte symptomatische milde bis schwere Erkrankung mindestens 7 Tage nach der zweiten Impfung festgestellt. Dies entspricht einer klinischen Wirksamkeit von 89,7% (95% KI 80,2; 94,6) gegen die symptomatische COVID-Erkrankung. Schwere Erkrankungsfälle (n=5) traten nur in der Plazebogruppe auf. Die Wirksamkeit in verschiedenen Untergruppen oder für verschiedene Varianten für die PP-EFF vermittelt Tabelle 4 (18). Die Wirksamkeit unter allen Teilnehmenden mindestens 14 Tage nach der ersten Dosis betrug 83,4% (95% KI 73,6-89,5).

Während des Studienzeitraumes September bis Dezember 2020 begann in Großbritannien die Zirkulation der Variante B.1.1.7 (Alpha). B.1.1.7 wurde bei 66 und eine Non-B.1.1.7 -Variante bei 29 Teilnehmenden festgestellt. Bei 8 der 10 Durchbruchserkrankungen nach Nuvaxovid wurde die Variante B.1.1.7 nachgewiesen.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes zur Verhinderung einer symptomatischen leichten, mittelschweren oder schweren COVID-19-Infektion bei SARS-CoV-2-seronegativen Teilnehmenden lag für die Vari-

ante B.1.1.7 bei 86,3 % (95 % CI: 71,3-93,5) und bei 96,4 % (95 % CI: 73,8-99,5) für Non- B.1.1.7 Varianten (Post-Hoc-Analyse). Diese Wirksamkeit entspricht der in den Zulassungsstudien berechneten Wirksamkeit von Comirnaty (95,0%) und Spikevax (94,1%) gegen das Wildvirus (21). Die Wirksamkeit gegen die Delta- oder Omikronvariante konnte nicht berechnet werden.

**Tabelle 4: Wirksamkeit von Nuvaxovid gegen eine milde bis schwere COVID 19-Erkrankung (PP-EFF-Gruppe), Studie 2019nCoV-302 (18)**

Charakteristika	Anzahl der Ereignisse/ Gruppe		Wirksamkeit (95% KI)
	Serologisch naive TN	Nuvaxovid n= 7.020	
<b>Varianten</b>			
Alle Varianten	10/7.020	96/7.019	89,7% (80,2-94,6)
B.1.1.7 (n=66)	8/7.020	58/7.019	86,3% (71,3-93,5)
Non B.1.1.7 (n=29)	1/7.020	28/7.019	96,4% (73,8-99,5)
<b>Alter</b>			
18-64 Jahre	9/5.067	87/5.062	89,8% (79,7-95,5)
65-84 Jahre	1/1.953	9/1.957	88,9% (20,2-99,7)
<b>Ethnie</b>			
Weiß	8/6.625	85/6.635	90,7% (80,8-96,1)
Nicht-Weiß	2/302	8/297	75,7% (-21,6-97,5)
<b>Komorbidität</b>			
ja	3/3.117	33/3.143	90,9% (70,4-97,2)
nein	7/3.903	63/3.876	89,1% (76,2-95,0)

### Limitationen der Studie

Die 2019nCoV-302-Studie weist hinsichtlich der Berechnung der Wirksamkeit Limitationen auf: Die Beobachtungszeit nach der zweiten Dosis zur Ermittlung der Wirksamkeit erstreckte sich lediglich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Es wurde nur bei wenigen Fällen eine Ganzgenom-Sequenzierung durchgeführt. Aussagen zur Wirksamkeit gegen die Delta- oder Omikron-Variante können nicht getroffen werden. Nur 28% (n=1.953, Nuvaxovid -Gruppe) der in die Studie aufgenommenen Teilnehmenden waren  $\geq$  65 Jahre. Aufgrund von selten aufgetretenen COVID-19 Fällen weist die für diese Altersgruppe berechnete Wirksamkeit ein sehr weites Konfidenzintervall auf.

### 3.2.2.2. Studie 2019nCoV-301

Unter den 25.452 Teilnehmenden der PP-EFF-Gruppe wurde bei 14 Personen mit Nuvaxovid (95% KI 3,32-12,85) und bei 63 Personen mit Plazebo (95% KI 45,19-89,03) eine PCR-bestätigte symptomatische milde bis schwere Erkrankung mindestens 7 Tage nach der zweiten Impfung festgestellt (19). Die Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe betrug 3,3 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 1,6-6,9), die Inzidenz in der Plazebogruppe 34,0 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 20,7- 55,9) ( $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer klinischen Wirksamkeit von 90,4% (95% KI 82,9-94,6).

Alle Fälle in der Nuvaxovid-Gruppe hatten einen milden Verlauf, während in der Plazebogruppe 10 moderate Fälle und 4 schwere Fälle auftraten. Die Wirksamkeit ausschließlich gegen einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung betrug in der PP-EFF 100% (95% KI 34,6-100) (Post-hoc-Analyse). Bei Teilnehmenden in der Gruppe mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf wurde eine Wirksamkeit von 91,0% (95% KI 83,6-95,0) bezüglich des primären Endpunktes berechnet.

Nasenabstriche zur Ganzgenom-Sequenzierung wurden bei 61 von 77 Fällen mit PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen entnommen. Von diesen wurden bei 48 von 61 *Variants of Concern* oder *Variants of Interest* detektiert. Die klinische Wirksamkeit gegen die Alpha-Variante betrug 93,6% (95% KI 81,7-97,8) (Post-hoc-Analyse), diejenige gegen jegliche *Variant of Concern* oder *Variant of Interest* 92,6% (95% KI 83,6-96,7). Die Wirksamkeit gegen milde bis schwere Erkrankungen stratifiziert nach Untergruppe oder Variante ist für die PP-EFF-Gruppe in Tabelle 5 zusammengefasst (19).

In der **Full-Analysis-Untergruppe** betrug die COVID-19-Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe 21,2 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 16,2-27,7) und 51,9 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 40,9-66,0) in der Placebogruppe. Ab Start der Beobachtung 7 Tage nach der **zweiten Impfung** betrug die Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe 3,7 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 1,8-7,4), die Inzidenz in der Placebogruppe 34,6 Fälle pro 1000 Personenjahre (95% KI 22,3-53,6). Die klinische Wirksamkeit 7 Tage nach der zweiten Impfung wurde mit 89,3% (95% KI 81,6- 93,8) angegeben.

**Tabelle 5: Wirksamkeit von Nuvaxovid gegen eine milde bis schwere COVID 19-Erkrankung (PP-EFF-Gruppe, Studie 2019nCOV-301) (19)**

Charakteristika	Anzahl der Ereignisse/ Gruppe		Wirksamkeit (95% KI)
	Serologisch naive TN	Nuvaxovid n= 17.312	
<b>Varianten</b>			
Alle Varianten	14/17.312	63/8.140	90,4% (82,9-94,6)
VOC/ VOI (48/61) <sup>1</sup> (insgesamt)	7/17.312	41/8.140	92,6% (83,6-96,7)
VOC Alpha (31/61)	Keine Angaben	Keine Angaben	93,6% (81,7-97,8) (post-hoc)
Non VOC/ VOI (13/61)	0/17.312	13/8.140	100,0% (85,8-100,0)
<b>Alter</b>			
18-64 Jahre	12/15.264	61/7.194	91,5% (84,2-95,4)
65-84 Jahre	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
<b>Ethnie 1</b>			
Weiß	12/13.140	48/6.184	89,4% (80,0-94,4)
Schwarz	0/1.893	7/905	100,0% (67,9-100,0)
Nicht-Weiß	2/4.068	14/1911	93,6% (71,7-98,5)
<b>Ethnie 2</b>			
Hispano-/ Lateinamerikanisch	8/3.733	11/1.751	67,3% (18,7-86,8)
Nicht Hispano-/ Lateinamerikanisch	6/13.538	52/6.379	95,1% (88,5-97,9)
<b>Komorbidität</b>			
ja	7/8.109	34/3.910	90,8% (79,2-95,9)
nein	7/9.203	29/4.230	89,9% (77,1-95,6)
<b>Allgemein hohes Risiko COVID-19<sup>2</sup></b>	13/16.493	62/7.737	91,0% (83,6-95,0)
<b>Schwerer Verlauf COVID-19</b>	Keine Angaben	Keine Angaben	100% (34,6-100) (post-hoc)

<sup>1</sup> Es wurde bei 61 von 77 Fällen eine Ganzgenom-Sequenzierung eines PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Virus vorgenommen. 48 von 61 Proben ergaben eine VOC/VOI, bei 13 Proben wurden andere Varianten detektiert. Bei 31 Proben wurde die Variante Alpha nachgewiesen.

<sup>2</sup> Teilnehmende im Alter von ≥65 Jahren, Teilnehmende jeden Alters mit chronischen Begleiterkrankungen oder erhöhtem COVID-19-Risiko aufgrund besonderer Lebens- oder Arbeitsumstände

### Limitationen der Studie

Für die finale Analyse der Wirksamkeit erfolgte die Beobachtung nach zweiter Impfung nur über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die Studie wurde in einem Zeitraum durchgeführt, in dem bereits weitere Impfstoffe gegen COVID-19 unter einer Notfallzulassung zur Verfügung standen. Aus diesem Grund konnten weniger Teilnehmende im Alter von  $\geq 65$  Jahren rekrutiert werden. Die Fallzahl in dieser Altersgruppe reichte nicht aus, um valide Aussagen zur Wirksamkeit in dieser Gruppe treffen zu können. Das Risiko der älteren Teilnehmenden wurde durch Bildung einer Untergruppe von Teilnehmenden mit einem hohen COVID-19-Risiko infolge hohen Alters, Begleiterkrankungen oder besonderer Lebens- oder Arbeitsumstände näherungsweise bestimmt (siehe Tabelle 5). Ferner baten mehr Teilnehmende in der Placebogruppe als in der Nuvaxovid-Gruppe der PP-EFF-Gruppe um Entblindung, weil sie aufgrund von wenigen begleitenden Impfreaktionen antizipierten, in der Placebogruppe zu sein. Es konnten keine Aussagen zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen die Delta- oder Omikron-Variante getroffen werden.

### 3.2.3. Vergleich von Wirksamkeitsdaten zu Nuvaxovid und mRNA-Impfstoffen

Nuvaxovid, Comirnaty und Spikevax wiesen vergleichbare klinische Wirksamkeiten gegen COVID-19-Erkrankungen durch das Wildvirus bzw. non-VOC/non-VOI und die Alpha-Variante auf (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Nuvaxovid mit mRNA-Impfstoffen gegen COVID 19-Erkrankung**

	NVX Studie 2019nCoV-302	NVX Studie 2019nCoV301	NVX Studie 2019nCoV501	Comirnaty	Spikevax
<b>Klinische Wirksamkeit gegen COVID-19 Erkrankung</b>					
Wildvirus /non VOC, non VOI Zulassungsstudien	96,4% (73,8-99,5)	100% (85,8-100)		95% (90,3-97,6) (22)	94,1% (89,3-96,8) (23)
Alpha B 1.1.7	86,3% (71,3-93,5)	93,6% (81,7-97,8)		92% (88-95) (24) 97,0% (96,7-97,2) (25)	

(22): Zulassungsstudie Comirnaty: Personen ab 16 Jahre, 42,3%  $\geq 55$  Jahre

(23): Zulassungsstudie Spikevax: Personen ab 18 Jahre, 24,8%  $\geq 65$  Jahre

(24): Bevölkerungsstudie, Israel: Personen ab 16 Jahre, Median 45 Jahre

(25): Surveillancedaten, Israel: Personen ab 15 Jahre

### 3.2.4. Zusammenfassung zur klinischen Wirksamkeit von Nuvaxovid

Die Antikörper- und T-Zell-Antworten werden durch das Matrix-M-Adjuvans verstärkt. Es wurde eine klinische Wirksamkeit gegen den in den Studien definierten kombinierten klinischen Endpunkt (milde bis schwere COVID-19- Erkrankung) von rund 90% berechnet. Eine hohe klinische Wirksamkeit konnte auch bei Personen mit Begleiterkrankungen nachgewiesen werden (90.8% (95% KI 79,2-95,9)). Die Wirksamkeit gegen den klinischen Endpunkt speziell in einer Untergruppe mit Personen mit einem hohem Risiko für eine COVID-19 Erkrankung (definiert als Alter  $\geq 65$  Jahre und/oder chronische Begleiterkrankungen und/oder hohes arbeitsbedingtes Risiko und/oder durch besondere Lebensumstände) betrug 91% (95% KI 83,6-95,0). Die klinische Wirksamkeit gegen einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung (unter Berücksichtigung verschiedener medizinischer Parameter oder Symptome) wurde in einer Post-Hoc-Analyse mit 100% (95% KI 34,6-100) angegeben, allerdings aufgrund der geringen Fallzahl mit weitem Konfidenzintervall. Daten zur Einschätzung der Wirksamkeit gegen eine COVID-19 assoziierte Hospitalisierung oder Intensivbehandlung liegen noch nicht vor.

Die Berechnung der klinischen Wirksamkeit in der Phase 2a/b- und den Phase 3-Studien erfolgte unter vornehmlicher Alpha- und Betavariantenzirkulation. Eine geringere klinische Wirksamkeit wurde in Südafrika gegen die Betavariante festgestellt. Es liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit gegen COVID-19-Erkrankungen durch die Delta- oder Omikronvariante vor. Die vorgestellten Daten zeigen Limitationen hinsichtlich der Einschätzung der klinischen Wirksamkeit gegen die milde bis schwere COVID-19 Erkrankung in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen. Immunologische Studiendaten lassen allerdings vermuten, dass der Impfstoff auch für diese Altersgruppe eine robuste Antikörperreaktion hervorruft.

### 3.2.5. Erkenntnisse zur Sicherheit aus den Phase 3-Studien

#### 3.2.5.1. Studie 2019nCoV-302

**Lokale Impfreaktionen** innerhalb von 7 Tagen nach Impfung wurden häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Placebogruppe dokumentiert (59,3% versus 20,9%) (18, 26). Nach der zweiten Impfung traten sie in der Nuvaxovid-Gruppe deutlich häufiger auf (80,2% versus 17,0%). Besonders häufig wurden eine Druckempfindlichkeit und Schmerzen an der Einstichstelle angegeben. Die meisten lokalen Impfreaktionen waren milde bis moderat und im Mittel von kurzer Dauer (24-48h). Grad 3 - Reaktionen traten nach der zweiten Impfung häufiger auf (1,1% versus 5,2%). Lokale Impfreaktionen traten bei jüngeren Teilnehmenden im Alter von 18-64 Jahren häufiger auf als bei älteren Teilnehmenden  $\geq 65$  Jahre.

Nach der ersten Impfung kam es bei 47,6% der Teilnehmenden innerhalb von 7 Tagen zu **systemischen Impfreaktionen** in der Nuvaxovid-Gruppe (37,9% in der Placebogruppe). Nach der zweiten Impfung wurden diese in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger beobachtet als nach der ersten Impfung (64,6% vs. 47,6%) und lagen auch deutlich über dem Wert der Placebogruppe (30,8%). Besonders häufig wurden Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Abgeschlagenheit angegeben. Die Impfreaktionen waren milde bis moderat und im Allgemeinen nach 24-48h wieder abgeklungen. Auch hier traten die Impfreaktionen bei den jüngeren Teilnehmenden häufiger auf. Ausgeprägtere systemische Impfreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten und traten nach der ersten Impfung etwa gleich häufig in der Nuvaxovid-Gruppe wie in der Placebogruppe auf. Nach der zweiten Impfung wurden sie häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet (6,8% versus 1,4%). Fieber zwischen 39<sup>o</sup> und 40<sup>o</sup> Celsius trat bei 0,4% und 0,6% der Teilnehmenden nach der ersten und zweiten Dosis mit Nuvaxovid auf. Schwere Impfreaktionen innerhalb der ersten 7 Tage wurden bei 3 Personen aus der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet. Bei zwei Personen (einmal nach der ersten Impfdosis und einmal nach der zweiten Impfdosis) wurde Fieber von  $>40^{\circ}\text{C}$  dokumentiert. Bei einer dritten Person wurde eine SARS-CoV-2-Infektion am Tag der Impfung diagnostiziert. 5 Tage später musste diese Person hospitalisiert werden und es traten im weiteren Verlauf Erbrechen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Krankheitsgefühl und Gliederschmerzen auf. Es wurde nicht dargelegt, ob die Beschwerden möglicherweise durch die Impfung verstärkt worden waren (18).

Unerwünschte impfstoffbezogene Wirkungen innerhalb von 28 Tagen nach Impfung kamen insgesamt häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Placebogruppe vor (10,9% vs. 4,6%). Hier wurde bei den älteren Teilnehmenden ab einem Alter von 65 Jahren in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger über einen nach der Impfung aufgetretenen Hypertonus berichtet.

Etwa zu gleichen Anteilen in der Nuvaxovid-Gruppe wie in der Plazebogruppe wurden *serious adverse events* (SAE) (1,0% vs. 0,8%), behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse (3,8% vs. 3,9%), Impfereignisse, die zu einer Unterbrechung der Impfserie oder zu einem Ausstieg aus der Studie führten (0,3% vs. 0,3%, bzw. 0,2% vs. 0,2%) und *adverse events of special interest* (AESI: 0,1% vs. 0,3%) hinsichtlich einer immunvermittelten Reaktion (<0,1% vs. 0,1%) beobachtet (18). Es traten keine Anaphylaxien auf. Ein Guillain-Barré-Syndrom oder eine impfstoffinduzierte Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS) wurden nicht dokumentiert (26). Ein Fall einer Myokarditis in der Nuvaxovid- Gruppe wurde als potenziell mit der Impfung assoziiert eingestuft. Die Myokarditis trat drei Tage nach der zweiten Impfung auf und wurde als möglicherweise immunvermittelte Erkrankung eingeordnet.

Drei Todesfälle (zwei in der Nuvaxovid-Gruppe und einer in der Plazebogruppe) wurden als nicht impfstoffbezogen eingestuft (26).

### 3.2.5.2. Studie 2019nCoV-301

Innerhalb der ersten 7 Tage nach Impfung aufgetretene lokale oder systemische Impfreaktionen waren zumeist milde bis moderat im Verlauf und im Allgemeinen nach wenigen Tagen abgeklungen (19). Sie traten häufiger in der Nuvaxovid- als in der Plazebogruppe auf. Dies galt sowohl für die erste als auch für die zweite Impfung. **Lokalreaktionen** wurden nach der ersten Impfung bei 58,0% der Teilnehmenden in der Nuvaxovid- Gruppe und bei 21,1% in der Plazebogruppe beobachtet. Nach der zweiten Impfung traten lokale Reaktionen bei 78,9% in der Nuvaxovid-Gruppe und bei 21,7% der Plazebogruppe auf. Besonders häufig wurden Schmerzen angegeben. Sie klangen im Allgemeinen nach 2 Tagen ab. Ausgeprägtere Lokalreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (1,1% für die 1. Dosis; 6,7% für die 2. Dosis) als in der Plazebogruppe (<1% für die 1. und 2. Dosis). **Systemische Impfreaktionen** innerhalb von 7 Tagen wurden nach der ersten Impfung bei 47,7% der Teilnehmenden der Nuvaxovid-Gruppe im Vergleich zu 40,0% in der Plazebogruppe dokumentiert. Nach der zweiten Impfung traten sie bei 69,5% der Teilnehmenden der Nuvaxovid-Gruppe sowie bei 35,9% der Teilnehmenden der Plazebogruppe auf. Die häufigsten systemischen Impfreaktionen waren Kopf- und Muskelschmerzen sowie Müdigkeit. Das Auftreten von Fieber jeglichen Schweregrades wurde insgesamt selten dokumentiert (<0,1%) und war gleich über die beiden Gruppen und Impfdosen verteilt. Ausgeprägtere systemische Impfreaktionen (Grad 3) traten vermehrt in der Nuvaxovid-Gruppe (2,4% nach der 1. Dosis; 12,1% nach der 2. Dosis) im Vergleich zur Plazebogruppe (2,1% nach der 1. und 2. Dosis) auf. Die mediane Dauer der Reaktionen betrug 1 Tag (19).

Weitere innerhalb von 28 Tagen nach Impfung gemeldete unerwünschte Ereignisse traten etwas häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (16,3%) als in der Plazebogruppe (14,8%) auf. Die Verteilung von schweren unerwarteten Ereignissen (SAEs), unerwünschten Impfreaktionen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI), potenziell immunvermittelten Erkrankungen (*potentially immune-mediated medical conditions*, PIMMC) sowie Todesfällen war zwischen beiden Studienarmen annähernd gleich. Zwei aufgetretene schwere Ereignisse (Angioödem und Entzündung des ZNS) wurden als impfstoffbezogen eingestuft (26). Es wurden weder Anaphylaxien, impfstoffassoziierte verstärkte Covid-19 Erkrankungen noch ein Guillain-Barré-Syndrom beobachtet. Signale hinsichtlich einer impfstoffinduzierten Myokarditis oder Perikarditis oder eines TTS traten während der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht auf.

Insgesamt kam es im Verlauf der Studie zu 14 Todesfällen (neun in der Nuvaxovid-Gruppe und fünf in der Placebogruppe). Kein Todesfall wurde mit der Impfung in Verbindung gebracht (26).

### 3.2.6. Zusammenfassung zur Sicherheit von Nuvaxovid

Der Impfstoff Nuvaxovid weist eine hohe Reaktogenität auf. Nach Gabe der zweiten Impfstoffdosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Reaktogenität beobachtet. Impfreaktionen waren überwiegend mild bis moderat und im Mittel von kurzer Dauer (<3 Tagen). Impfreaktionen traten insgesamt unter älteren Teilnehmenden  $\geq 65$  Jahre mit geringerer Intensität und Häufigkeit auf als unter jüngeren Studienteilnehmern. Aus den Zulassungsstudien ergaben sich keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen nach Impfung mit Nuvaxovid. Hinsichtlich der Myokarditis besteht eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA. Die Nachverfolgung der Studienteilnehmenden zur Frage der Impfstoffsicherheit wird über einen Zeitraum von einem bzw. zwei Jahren nach der zweiten Impfung fortgeführt (18, 19). Ferner sind weitere Studien zur Sicherheit des Impfstoffes geplant.

## 4. Verzerrungsrisiko in den Phase 3-Studien

Das Verzerrungsrisiko (risk of bias) wurde mit dem Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (27) für alle priorisierten Endpunkte in beiden Studien bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die Wirksamkeitsendpunkte „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)“, „schwere COVID-19-Erkrankung“ und „COVID-19 Hospitalisierung“ als „high“ eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass in einer der beiden Studien (18) deutliche Unterschiede in der ermittelten Vakzine-Effektivität zwischen der *intention-to-treat* und *per-protocol* Analyse ermittelt wurden. Diese Unterschiede lassen auf Abweichungen bzgl. der intendierten Interventionen oder möglicherweise auf Protokollverletzungen schließen, die in der gewählten Analyse nicht ausreichend adressiert wurden. In der zweiten bewerteten Studie (19) waren die Abweichungen zwischen den Studienarmen nicht ausgeglichen, wodurch sich vermuten lässt, dass Abweichungen aufgrund des unverblindeten Studienpersonals, das die Impfungen verabreichte, verursacht werden konnte. Für die Sicherheitsendpunkte wurde das Verzerrungsrisiko als „moderat/some concern“ für lokale und systemische Reaktionen und als „high“ für SAEs und AESIs eingeschätzt. Die Bedenken für SAEs und AESIs beziehen sich auf Dunkle et al. (19), die gemäß Studienbericht eine mögliche Doppelzählung der unerwünschten Ereignisse nicht ausschließen konnten. Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt und Studie finden sich im Anhang.

## 5. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bzw. Sicherheit in die einzelnen Effektschätzer wurde bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes für jeden priorisierten Endpunkt gemäß der GRADE-Methodik bestimmt (siehe Anhang). Für die Endpunkte „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)“, „schwere COVID-19-Erkrankung“ und „COVID-19 Hospitalisierung“ wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als „very low“ bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der in Abschnitt 4 (Verzerrungsrisiko) dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren herrschen schwere bzw. sehr schwere Bedenken bzgl. der Direktheit und Übertragbarkeit der Studienevidenz vor. Die mangelnde Übertragbarkeit ist zum einen auf die derzeit vorherrschende Virus-Variante Omikron zu-

rückzuführen, welche einen reduzierten Wirkungseffekt erwarten lässt (17). Zum anderen liegen hinsichtlich der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre, die ein besonders hohes Risiko einer schweren Erkrankung aufweist, lediglich Daten mit weiten Konfidenzintervallen oder keine Daten vor. Darüber hinaus sind die ermittelten Effekte für die Endpunkte „schwere COVID-19 Erkrankung“ und „COVID-19 Hospitalisierung“ aufgrund dieser in der Studie selten aufgetretenen Ereignisse (sehr) unpräzise.

Für die Sicherheitsaspekte wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen nach der zweiten Impfstoffdosis sowie für SAEs und AESIs beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich des Endpunktes der lokalen Reaktogenität wurde als „low“ bewertet, das Vertrauen hinsichtlich der systemischen Reaktogenitätseindpunktes als „moderate“. Für beide Endpunkte bestehen schwere Bedenken bzgl. der Übertragbarkeit der Studienevidenz, so ist in den älteren Altersgruppen ein abweichendes Reaktogenitätsprofil zu erwarten. Das Vertrauen in SAEs wurde mittels GRADE als „very low“ bewertet. Dies ist sowohl auf Bedenken bzgl. der in Kapitel 4 aufgeführten Studienlimitationen durch Verzerrungsrisiken als auch bzgl. der Übertragbarkeit der Evidenz auf die älteren Altersgruppen („indirectness“) und weite Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl („imprecision“) zurückzuführen. Für die Bewertung der AESIs wurde in „PIMMC“ (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) und „COVID-related AESIs“ unterschieden. Bei beiden Endpunkten wird das Vertrauen in die Evidenz jedoch als „very low“ eingeschätzt. Auch hier wurde das Vertrauen aufgrund der in Kapitel 4 aufgeführten Studienlimitationen, der mangelnden Übertragbarkeit und der Ungenauigkeit der ermittelten Effekte durch die kleinen Fallzahlen herabgestuft.

## **6. Impfung bestimmter Personengruppen mit Nuvaxovid**

### **6.1. Personen $\geq 65$ Jahre**

In den beiden Phase 3-Zulassungsstudien betrug die Anzahl von Personen  $\geq 65$  Jahre  $n=2.048$  (11,8%) bzw.  $n=1.953$  (27,9%). In der 2019nCOV-302 Studie (18) erwies sich der Impfstoff in dieser Altersgruppe mit einer VE von 89% als sehr wirksam gegen den kombinierten Endpunkt „leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Erkrankungen“, mit allerdings breitem Konfidenzintervall (95% CI: 20-100%). Für die Zulassungsstudie 2019nCoV-301 wurden ältere Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren rekrutiert, allerdings reichte der Stichprobenumfang von  $n=2.048$  in dieser Altersgruppe aufgrund des zur Zeit der Rekrutierung bereits begonnenen Impfprogramms gegen COVID-19 in den USA und Mexiko nicht aus, um eine Schätzung der VE zu ermöglichen (19). Weitere Daten von Studien zur Wirksamkeit des Impfstoffs für diese Altersgruppe nach Einführung des Impfstoffes liegen noch nicht vor. Bei den älteren Teilnehmenden im Alter von 60 bis 84 Jahren der Phase-2-Studie in Australien und USA ( $n=583$ , 45,4%) (16) war im Vergleich zu den Teilnehmenden im Alter von 18 bis 59 Jahren eine etwa halb so große Immunantwort am Tag 35 zu beobachten, die Serokonversionsraten waren jedoch vergleichbar. Diese immunologischen Studiendaten lassen vermuten, dass der Impfstoff in dieser Altersgruppe eine robuste Antikörperreaktion hervorruft. Impfreaktionen traten insgesamt unter älteren Teilnehmenden  $\geq 65$  Jahre mit geringerer Intensität und Häufigkeit auf. Darüber hinaus ergaben sich aus den Zulassungsstudien keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen nach Impfung mit Nuvaxovid bei älteren Personen.

### **6.2. Kinder und Jugendliche $< 18$ Jahre**

Es liegen noch keine Daten für Kinder und Jugendliche im Alter bis 17 Jahren vor. Der Impfstoff ist derzeit für diese Altersgruppe nicht zugelassen. Eine Anwendung des Impfstoffs für Kinder und Jugendliche  $< 18$  Jahren wird zu diesem Zeitpunkt von der STIKO nicht empfohlen.

Aktuell werden in einer Studie Daten zur Sicherheit- und Immunogenität in der Altersgruppe der <18-Jährigen erhoben (28).

### **6.3. Schwangere und Stillende**

Schwangerschaft stellte für die Teilnahme in den Zulassungsstudien für Nuvaxovid ein Ausschlusskriterium dar. Der Hersteller plant derzeit keine Studien mit schwangeren Frauen (28).

Die Anwendung von Nuvaxovid während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs und des enthaltenen Adjuvans Matrix-M zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Mit den zugelassenen mRNA-Impfstoffen stehen andere von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung, die in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können. Eine Impfung mit Nuvaxovid in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, wenn bei einer Schwangeren oder Stillenden eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber mRNA-Impfstoffen besteht. Eine akzidentielle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

### **6.4. Personen mit einer Immundefizienz**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid wurden bei Personen mit Immundefizienz bislang noch nicht untersucht. So liegen keine Daten über das Ansprechen auf eine primäre Impfserie bestehend aus zwei (standardmäßig) oder drei Impfdosen (erweitert) von Nuvaxovid bei immundefizienten Personen mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort vor.

Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können immundefiziente Patienten, die eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber COVID-19-Impfstoffen aufweisen oder die auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit Nuvaxovid geimpft werden.

## **7. Koadministration von Nuvaxovid mit anderen Impfstoffen**

### **7.1. Influenza-Impfstoffe**

Einer Untergruppe der Teilnehmenden der Studie COV-302 (n=431) erhielt parallel zur Injektion des Impfstoffes Nuvaxovid oder eines Placebos eine Influenzaimpfung in den anderen Deltamuskel (20). Von den 431 in diese Substudie aufgenommenen Personen erhielten 217 Personen Nuvaxovid und 214 Personen ein Placebo jeweils zusammen mit der Influenzaimpfung. Der Altersmedian in der Subgruppe betrug 39 Jahre, 6,7% der Teilnehmenden waren  $\geq 65$  Jahre, 27,1% wiesen mindestens eine Begleiterkrankung auf. Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren erhielten einen quadrivalenten, zellkulturbasierten, inaktivierten Impfstoff (n=402), Personen im Alter von 65 Jahren und älter einen trivalenten, mit MF59 adjuvantierten, inaktivierten Influenzaimpfstoff (n=29). Die Immunogenität wurde anhand eines Influenza Hämagglutinations Hemmtest (HHT) und eines ELISA zur Messung der IgG-Antikörper gegen das Spike-Protein untersucht. Die Immunogenität wurde bei denjenigen untersucht, die zwei Injektionen des Nuvaxovid-Impfstoffs erhalten hatten und bei denen eine Probe am Tag der ersten Impfung und mindestens an einem weiteren Tag abgenommen worden war (Per-Protocol-Immunogenicity Gruppe; n=359). 386 der Teilnehmenden waren in der Per-Protocol Efficacy Gruppe integriert.

Hinsichtlich der Reaktogenität sollten von den Teilnehmenden der Reaktogenitätsgruppe (n=404) die Impfreaktionen bezüglich der Impfung von Nuvaxovid oder Placebo bewertet werden. Es wurden

Vergleiche zwischen der Influenza-Subgruppe und der Hauptuntersuchungsgruppe ohne Influenzaimpfung vorgenommen.

Unter 2 von 191 Teilnehmenden des Nuvaxovid-Studienarmes bzw. 8 von 195 Teilnehmenden in der Placebogruppe wurde eine bestätigte COVID-19 Erkrankung festgestellt. Eine Post-Hoc Analyse ergab eine klinische Wirksamkeit von 74,8% (95% KI -19,7-94,7) gegen eine COVID-19 Erkrankung, in der Altersgruppe der 18- bis 64-Jährigen betrug die Wirksamkeit 87,5% (95% KI -0,2-98,4). Gegen die Alpha-Variante (B.1.1.7) wurde eine klinische Wirksamkeit von 80,6% (95% KI 13,3-95,7) für die Influenza-Subgruppe berechnet.

Hinsichtlich der Immunogenität gegen Influenza wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Baseline *geometric mean* (GM) - Titern im HHT und den *geometric mean fold rise* - Titern (GMFR) bei Teilnehmenden mit Influenzaimpfung und Nuvaxovid-Impfung im Vergleich zu Teilnehmenden mit Influenzaimpfung und Placebo festgestellt.

Die Ergebnisse bezogen auf die Immunogenität gegen SARS-CoV-2 in den verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 7 dargestellt. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den GM Anti-Spike-IgG ELISA Units zwischen den beiden Gruppen mit Nuvaxovid-Impfung mit oder ohne Influenzaimpfung. Ein Unterschied in den Serokonversionsraten wurde nicht festgestellt. Ob diese Unterschiede aufgrund einer gegenseitigen Beeinflussung der Impfungen oder aufgrund der nicht randomisierten Verteilung der Teilnehmenden aufgetreten waren, ist nicht klar.

**Tabelle 7: Anti-Spike-Protein IgG - Immunantworten nach Studiengruppe**

	Nuvaxovid plus Influenzaimpfung n (%)	Placebo plus Influenzaimpfung n (%)	Nuvaxovid n (%)	Placebo n (%)
<b>Tag 35</b>				
Anzahl	178	181	414	417
GM ELISA Unit (95% KI)	31.236 (26.296; 37.105)	116 (106; 126)	44.678 (40.352; 49.468)	113 (107; 120)
GMFR (95% KI)	269 (221; 326)	1,0 (1,0; 1,1)	398 (359; 443)	1,0 (1,0; 1,1)
SCR (%) (95% KI)	97,8 (94,3; 99,4)	0,6 (0; 3,0)	99,0 (97,5; 99,7)	0,7 (0,1; 2,1)

GM: Geometric Mean; GMFR: Geometric Mean Fold Rise, gegenüber Tag 0; SCR: Serokonversionsraten

Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren wiesen numerisch niedrigere GM ELISA Units und GMFRs, nicht jedoch niedrigere Serokonversionsraten auf. Allerdings war diese Gruppe sehr klein, so dass valide Angaben zur Immunogenität der Kombination eines trivalenten Influenzaimpfstoffs mit Nuvaxovid nicht möglich sind.

Lokale Reaktionen traten in der Gruppe mit zusätzlicher Influenzaimpfung häufiger auf als in der Gruppe der nur mit Nuvaxovid geimpften Personen (70,1% vs. 57,6%). In Bezug auf systemische Reaktionen klagten 27,7% der kombiniert geimpften Teilnehmenden insbesondere über Müdigkeit und 28,3% über Muskelschmerzen versus 19,4% und 21,4% in der reinen Nuvaxovid-Gruppe. Fieber wurde bei 4,3% der Teilnehmenden mit zusätzlicher Influenzaimpfung (2,0% ohne Influenzaimpfung) beobachtet. Die Symptome waren nach etwa 1-2 Tagen wieder abgeklungen. Bei älteren Teilnehmenden wurden lokale wie systemische Reaktionen seltener beobachtet. Die Inzidenzen von ausgeprägteren Reaktionen waren in beiden Studienarmen fast identisch (0,5% vs. 0,6%).

In der Zusammenschau der vorliegenden Daten ist aus Sicht der STIKO eine Koadministration von Influenza-Impfstoffen mit Nuvaxovid möglich.

## 7.2. Andere Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe

Da Nuvaxovid ein neuer Impfstoff ist, sollte - wie auch anfangs bei der Einführung der anderen COVID-19-Impfstoffe - als Vorsichtsmaßnahme vor und nach einer Impfung mit Nuvaxovid und der Applikation von anderen Totimpfstoffen (außer Influenza) oder von Lebendimpfstoffen ein Mindestabstand von 14 Tagen eingehalten werden. Ziel hierbei ist, mögliche auftretende schwere Impfreaktionen oder unerwünschte Wirkungen, die gegebenenfalls durch Nuvaxovid ausgelöst wurden, eindeutig zuordnen und die Verträglichkeit des Impfstoffes abschätzen zu können (siehe auch Kap.11).

## 8. Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität eines heterologen Impfschemas mit Nuvaxovid im Rahmen einer Grundimmunisierung

Im Rahmen der britischen COM-COV2 Studie (multizentrisch, einfach-verblindet, randomisiert, Phase 2, nicht-Unterlegenheit) wurde die Gabe von Nuvaxovid als zweite Dosis innerhalb einer heterologen Grundimmunisierung in Hinblick auf Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität bei Personen  $\geq 50$  Jahre untersucht (29). Auf eine erste Impfstoffdosis mit Vaxzevria oder Comirnaty folgte nach 8-12 Wochen in 1:1:1 Randomisierung eine zweite Impfstoffdosis mit entweder dem gleichen Impfstoff (homologes Schema) oder mit Spikevax oder Nuvaxovid (heterologes Schema in der Dosierung 5  $\mu\text{g}$  mit 50  $\mu\text{g}$  Matrix-M-Adjuvans). Primärer Endpunkt war die *geometric mean ratio* (GMR) des SARS-CoV2 Anti-Spike Serum-IgG 28 Tage nach der zweiten Impfung. Eine Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen bis zu einer 0,63-fachen Differenz zwischen der *geometric mean concentration* (GMC) im heterologen und homologen Studienarm. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit und Reaktogenität, erfasst als lokale und systemische unerwünschte Wirkungen 7 bzw. 28 Tage bzw. 3 Monate nach der Zweitimpfung. Es erfolgte eine Per-Protokoll-Analyse mit Seronegativität an Zeitpunkt 0 (Zweitimpfung und damit Studienbeginn). In die Sicherheitsanalyse flossen die Daten aller Teilnehmenden ein, die 1 Impfstoffdosis erhalten hatten. Es wurden insgesamt 1.072 Teilnehmende rekrutiert. Ausgeschlossen von der Studie wurden Teilnehmende mit einer vorherigen, bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, mit schweren oder schlecht eingestellten Grunderkrankungen, wie einer Immundefizienz, Anaphylaxie oder Allergie gegen ein Impfstoffbestandteil.

Von den 1.072 Teilnehmenden hatten 540 Vaxzevria (Durchschnittsalter 63,2 Jahre, 47% weiblich, Durchschnitt Prime-Boost-Intervall 9,5 Wochen) und 532 Comirnaty (Durchschnittsalter 62,0 Jahre, 40% weiblich, Durchschnitt Prime-Boost-Intervall 9,5 Wochen) als erste Impfdosis erhalten. Der Anteil an Teilnehmenden mit kardiovaskulären und respiratorischen Vorerkrankungen sowie Diabetes mellitus war in der Gruppe der Teilnehmenden mit Comirnaty als Erstdosis höher als unter Teilnehmenden mit Vaxzevria als Erstdosis (31% vs. 27%; 18% vs. 10%; 13% vs. 6%). Zum Zeitpunkt 0 waren 54 (5%) der Teilnehmenden Anti-Spike-IgG-positiv (Vaxzevria-Arm: Spanne 4-6%; Comirnaty-Arm: Spanne 3-7%).

Die Ergebnisse des primären Endpunktes (Nicht-Unterlegenheit der Anti-Spike-IgG-Serumantikörperkonzentration [bestimmt als GMR] 28 Tage nach heterologer Zweitimpfung in Vergleich zur homologen Zweitimpfung) sind in Tabelle 8 dargestellt (*per-protocol analysis*).

**Tabelle 8: Zusammenfassung zur Immunogenität homologer und heterologer Impfschemata 28 Tage nach Zweitimpfung (29)**

Zweitdosis mit	Erstdosis mit Vaxzevria			Erstdosis mit Comirnaty		
	Vaxzevria	Spikevax	Nuvaxovid	Comirnaty	Spikevax	Nuvaxovid
<b>Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG-Antikörper</b>						
<b>n</b>	163	162	158	159	153	163
<b>GMC (ELISA Units/ml)</b>	1.971 (1.718 bis 2.262)	20.114 (18.160 bis 22.279)	5.597 (4.756 bis 6.586)	16.929 (15.025 bis 19.075)	22.978 (20.597 bis 25.636)	8.874 (7.391 bis 10.654)
<b>GMR</b>	Referenzwert	10.2 (8.4 - ∞)	2.8 (2.2 - ∞)	Referenzwert	1.3 (1.1 - ∞)	0.5 (0.4 - ∞)

GMC: Geometric Mean Concentration GMR=Geometric Mean Ratio

In der Gruppe der mit Vaxzevria Erstgeimpften wurde keine Unterlegenheit einer nachfolgenden heterologen Zweitimpfung mit Spikevax oder Nuvaxovid gegenüber einem homologen Impfschema (zweimalige Impfung mit Vaxzevria) festgestellt. Für die Gruppe der mit Comirnaty Erstgeimpften zeigte sich eine Unterlegenheit der Zweitimpfung mit Nuvaxovid gegenüber dem homologen Impfschema mit Comirnaty in Bezug auf die Anti-Spike IgG Serumantikörperkonzentration (GMC). Die Zweitimpfung mit Nuvaxovid führte jedoch 28 Tage nach der Impfung immer noch zu einem 18-fachen Anstieg der GMC (Daten nicht gezeigt).

Vorübergehende lokale und systemische unerwünschte Wirkungen waren häufiger nach Spikevax-Zweitimpfung im Vergleich zu den beiden Gruppen mit homologer Zweitimpfung. Dagegen wurde keine vermehrte Reaktogenität nach Zweitimpfung mit Nuvaxovid im Vergleich zu homologen Zweitimpfungen beobachtet. Teilnehmende meldeten insgesamt 589 unerwünschte Ereignisse, von denen ein Ereignis (Eosinophilie) möglicherweise in Zusammenhang mit einer Zweitimpfung stand. Insgesamt wurden 15 schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) nach einer COVID-19-Impfung berichtet. Ein Zusammenhang mit der Impfung wurde bei allen SAE entweder als unwahrscheinlich oder gar nicht gesehen.

Damit liegen in sehr begrenztem Umfang Daten zur Immunogenität und Sicherheit einer heterologen Grundimmunisierung nach Erstimpfung mit Vaxzevria oder Comirnaty vor. Besteht nach Verabreichung der ersten mRNA-Impfstoffdosis eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen eine Fortführung der Impfserie mit mRNA-Impfstoffen, kann aus Sicht der STIKO die Grundimmunisierung mit Nuvaxovid vervollständigt werden.

## 9. Auffrischimpfung mit Nuvaxovid

Nuvaxovid ist von der EMA bisher nur für die Grundimmunisierung, nicht jedoch für Auffrischimpfungen zugelassen. Bisher liegen zwei Studien mit Daten zur Immunogenität und Sicherheit einer homologen und heterologen Auffrischimpfung vor (17, 30).

Im Rahmen der randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Phase 2-Studie 2019nCoV-101, Part 2 wurden 210 Teilnehmende im Alter von 18 bis 84 Jahren, die eine zweifache Impfdosis mit Nuvaxovid erhalten hatten (Tag 0 und Tag 21), randomisiert jeweils einem Nuvaxovid- (n=104) oder Placeboarm (n=106) zugeteilt und eine dritte Impfdosis ca. 6 Monate (Tag 189) nach der zweiten Impfdosis verabreicht (17). Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen 45 Jahre, 45% der Teilnehmenden waren im Alter zwischen 60 und 84 Jahre. Ergebnisse wurden für zwei verschiedene Altersgruppen beschrieben.

Nach der dritten Dosis berichteten 82,5% der Teilnehmenden in der Verumgruppe von Lokalreaktionen im Vergleich zu 70% nach der primären Impfserie. Die Reaktionen waren im Median nach 2 Tagen wieder abgeklungen. Systemische Impfreaktionen waren bei 76,5% aufgetreten, im Vergleich zu 52,8% nach der primären Impfserie. Bei den älteren Teilnehmenden zwischen 60 und 84 Jahren wurden lokale wie systemische Reaktionen im Vergleich zu den Jüngeren im Alter zwischen 18 und 59 Jahren seltener beobachtet (79,5% bzw. 66,7% versus jeweils 84,9%). Bis zu 28 Tage nach der dritten Impfung traten schwere unerwünschte Wirkungen oder behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen in der Verumgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf (5,7% versus 3,9% bzw. 30,5% versus 26,1%). Schwere unerwünschte Wirkungen wurden als nicht impfstoffbezogen eingestuft.

Zur Einschätzung der Immunogenität wurden IgG-Antikörperspiegel gegen das rekombinante Spike Protein des Wildvirus und der Alpha (B 1.1.17), Beta (B 1.351), Delta (B1.617.2) und Omikron (B1.1.529) Varianten (ELISA) sowie neutralisierende Antikörper (MN<sub>50</sub> im Mikroneutralisationsassay gegen Wildvirus bzw. Betavariante) im Serum bestimmt. Außerdem wurde untersucht, wie stark die Seren 14 Tage nach der zweiten Impfung (Tag 35) und 28 Tage nach der dritten Impfung (Tag 217) die Bindung des humanen ACE-2 Rezeptors an das Spike Protein des Wildvirus und Varianten Alpha (B 1.1.17), Beta (B 1.351), Delta (B1.617.2) und Omikron (B1.1.529) hemmen.

Ergebnisse zu den *geometric mean* Titern (GMT) gegen das Wildvirus und die Betavariante in Abhängigkeit vom Alter sind in Tabelle 9 beschrieben.

**Tabelle 9: Neutralisierende Antikörper nach der primären Impfserie und nach der Boosterimpfung mit Nuvaxovid gegen das Wildvirus und gegen die Betavariante (17)**

	MN <sub>50</sub> GMT (95% Konfidenzintervall)*				
	Tag 35 Wildvirus	Tag 189 Wildvirus	Tag 217 Wildvirus	Tag 189 Betavariante	Tag 217 Betavariante
<b>Alle Teilnehmenden (18-84 J)</b>	1.470 (1.008-2.145)	63 (49-81)	6.023 (4.542-7.988)	13 (11-15)	661 (493-886)
<b>Teilnehmende 18-59 Jahre</b>	2.281 (1.414-3.678)	80 (56-114)	8.568 (6.646-11.046)	14 (11-18)	871 (656-1.156)
<b>Teilnehmende 60-84 Jahre</b>	981 (560-1.717)	47 (33-65)	3.936 (2.341-6.620)	12 (10-15)	469 (270-816)

\* Werte in den blauen Spalten weisen die GMTs nach der 3. Impfung aus.

Die Ergebnisse des hACE2-Rezeptorbindungshemmtestes sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Geometric mean Titer (GMT) im Rezeptorbindungshemmtest (hACE2) nach primärer Impfserie und nach der Boosterung mit Nuvaxovid gegen das Wildvirus und gegen Varianten an Tag 35, 189 und 217 (17)

Parameter	Titer im hACE2 Rezeptor-Bindungshemmtest (IC50)								
Variante	Wildvirus			Alphavariante			Betavariante		
	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217
<b>GMT</b> (95% Konfidenzintervall)	119,6 (78,7-181,9)	13,3 (10,0-17,6)	723,1 (533,5-980)	28,7 (20,0-41,1)	10,7 (9,3-12,3)	234,4 (170,2-322,8)	24,6 (16,7-36,0)	10,8 (9,2-12,8)	265,2 (189,3-371,5)
Reduktion gegenüber Titer gegen Wildvirus an Tag 35	<b>Ref</b>			<b>4,2fach</b>			<b>4,9fach</b>		
<b>GMFR Tag 217/Tag 35</b> (95% Konfidenzintervall)	6,1 (3,8-9,9)			8,1 (5,6-11,9)			10,8 (7,1-16,4)		
<b>GMFR Tag 217/Tag 189</b> (95% Konfidenzintervall)	54,4 (37,0-79,8)			21,9 (15,1-31,9)			24,5 (16,5-36,4)		
Variante	Deltavariante			Omikronvariante					
	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217			
<b>GMT</b> (95% Konfidenzintervall)	40,0 (27,0-59,5)	10,9 (9,1-13,0)	265,3 (192,9-364,7)	14,5 (11,2-18,7)	10,7 (9,5-11,9)	214 (140,2-326,8)			
Reduktion gegenüber Titer gegen Wildvirus an Tag 35	<b>3,0fach</b>			<b>8,2fach</b>					
<b>GMFR Tag 217/Tag 35</b> (95% Konfidenzintervall)	6,6 (4,3-10,1)			14,8 (7,7-21,4)					
<b>GMFR Tag 217/Tag 189</b> (95% Konfidenzintervall)	24,4 (16,6-35,7)			20,1 (10,6-29,3)					

\* Werte in den blauen Spalten weisen die GMTs nach der 3. Impfung aus.

Im Vergleich zum Wildvirusstamm waren die Antikörperspiegel um das 3- bis 8-fache für die Varianten Alpha, Beta, Delta und Omikron reduziert (Tabelle 10). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass für die geimpfte Person aus einer Reduktion der Antikörperspiegel nicht unmittelbar eine reduzierte klinische Wirksamkeit des Impfstoffs abgeleitet werden kann. Darüber hinaus zeigen die Daten auch einen Anstieg der Titer im funktionellen hACE2-Rezeptorbindungshemmtest für die Delta- und Omikron-Variante am Tag 217 (28 Tage nach dem Booster) im Vergleich zu den Titern am Tag 189 (vor Gabe der 3. Impfung) um das 24,4-fache bzw. das 20,1-fache (Tabelle 10) (17).

In der **Studie von Munro et al.** (COV-BOOST) wurde die Immunogenität und Reaktogenität von sieben verschiedenen COVID-19-Impfstoffen als Auffrischimpfung nach zwei Impfstoffdosen Vaxzevria oder Comirnaty untersucht. Diese sieben verschiedenen Impfstoffe für die heterologe Auffrischimpfung umfassten auch den Impfstoff Nuvaxovid (Normaldosis von 5 µg oder halbe Dosis mit 2,5 µg). Alle Impfstoffe, die für die heterologe Auffrischimpfung verwendet wurden, führten zu einem Anstieg von bindenden und virusneutralisierenden Antikörpern nach einer Grundimmunisierung mit Vaxzevria oder mit Comirnaty (Ausnahme: Auffrischimpfung mit Valneva nach Grundimmunisierung mit Comirnaty). Es zeigte sich eine akzeptable Reaktogenität bei allen zur Auffrischung benutzten Impfstoffen; bei keinem der Impfstoffe bestanden Sicherheitsbedenken nach Auffrischimpfung.

Obwohl Nuvaxovid bisher nicht zur Auffrischimpfung zugelassen ist, kann Nuvaxovid bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe aus Sicht der STIKO zur Auffrischimpfung verwendet werden.

## 10. Impfazzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit Einführung der mRNA- und Vektor-basierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf diesen „neuen Technologien“ basierenden Impfstoffe Grund für den – auch im Vergleich zu anderen Impfstoffen – relativ großen Anteil an Personen ohne COVID-19-Impfschutz sind. Mit Nuvaxovid ist nun seit dem 20. Dezember 2021 ein proteinbasierter Totimpfstoff in der EU zugelassen, der auf eine seit über 35 Jahren praktizierte Impfstofftechnologie zurückgreift. Allerdings beinhaltet der Impfstoff ein neuartiges Adjuvans, welches bisher noch in keinem anderen zugelassenen Impfstoff Anwendung gefunden hat. Um abzuschätzen, inwiefern eine Impfeempfehlung zu Nuvaxovid in der Bevölkerung angenommen werden wird, werden im Folgenden verfügbare Daten zur möglichen Wahrnehmung eines proteinbasierten, „traditionellen“ Impfstoffs zusammengefasst.

In einer vom September bis Oktober 2021 durchgeführten Onlinestudie wurden 3.000 ungeimpfte Personen dazu befragt, wie ihre eigene Impfbereitschaft ihrer Einschätzung nach gesteigert werden könnte (31). Als einzige Maßnahme, die eine relevante Steigerung der Impfbereitschaft der Befragten zur Folge hätte, wurde von über 50% der Befragten die Zulassung von Impfstoffen genannt, die auf einem klassischen Wirkprinzip beruhen. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Zulassung eines „traditionellen“ Impfstoffes zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht absehbar war. Zudem ist fraglich, ob die eigene Einschätzung der Befragten zur Steigerung ihrer Impfbereitschaft eine valide Angabe darüber ist, wie sich die Impfbereitschaft bei Verfügbarkeit „traditioneller“ Impfstoffe tatsächlich verändern würde. Die COSMO-Studie konnte in einer experimentellen Teilstudie zeigen, dass ungeimpfte Befragte generell eine höhere Impfbereitschaft angeben, wenn ihnen ein „traditioneller Totimpfstoff“ angeboten wird. Allerdings verringert sich diese Impfbereitschaft wieder signifikant, wenn die Entscheidung über eine Impfung statt in 6 Monaten bereits nächste Woche erfolgen soll (Welle 56, Erhebung: 16./17.11.21). Die experimentelle Studie zeigte jedoch auch, dass das Vertrauen in die Sicherheit und Effektivität eines „traditionellen Impfstoffes“ höher ist als bei den bereits verfügbaren Impfstoffen und zwar unabhängig vom Zeitpunkt der Impfentscheidung (32) (Online verfügbar unter: [https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/files/COSMO\\_W56.pdf](https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/files/COSMO_W56.pdf) (zuletzt abgerufen: 10.01.2022)).

Daten, die die Impfbereitschaft gegenüber den bereits verfügbaren Impfstoffen und gegenüber Nuvaxovid vergleichen, werden derzeit erhoben und Ende Januar vorliegen (33). Die bisherigen Erkenntnisse lassen zumindest fraglich erscheinen, ob die Zulassung und Empfehlung „traditioneller

Impfstoffe“ tatsächlich eine große Auswirkung auf die Impfbereitschaft von ungeimpften Personen haben wird.

## 11. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine Bewertung von Signalen zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität und darüber hinaus essentiell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen. Diese Daten werden im Rahmen des Digitalen Impfquotenmonitorings zur COVID-19 Impfung des RKI erhoben. Ergänzend werden regelmäßig repräsentative Bevölkerungssurveys durchgeführt, die das Impfquotenmonitoring validieren und zusätzliche Daten zur Impfakzeptanz und zu Impfbarrieren erheben.

Die Nutzen-Risikobewertung von Impfstoffen ist ein kontinuierlicher Prozess, der von der Impfstoffentwicklung über die Durchführung klinischer Prüfungen vor der Zulassung bis hin zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (sogenannte *post-marketing surveillance*) reicht.

Die Impfstoffhersteller führen im Rahmen ihrer *risk management* Pläne (RMPs) Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durch. Wie bei der Zulassung anderer neuer Impfstoffe auch beruht die Untersuchung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe in randomisierten kontrollierten Studien auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Die Erfassung von selteneren unerwünschten Wirkungen ist häufig nur in pharmakoepidemiologischen Studien oder im Rahmen einer passiven Surveillance nach der Zulassung der Impfstoffe möglich. Diese Studien und Datenanalysen werden auch von anderen Forschungseinrichtungen sowie von Bundesbehörden, wie dem PEI und dem RKI, zur herstellerunabhängigen Evaluation der Impfstoffe durchgeführt.

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen auch eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication (d.h. eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem PEI weiter. Da es sich bei diesem System um ein passives Meldesystem handelt, sind eine weitere intensivierte Surveillance und ergänzende Studien erforderlich. Auch für den neu zugelassenen Impfstoff Nuvaxovid wird, wie bei den anderen bereits zugelassenen Impfstoffen, hinsichtlich der Impfquoten und Sicherheit weiter das etablierte Monitoring durchgeführt.

Das Meldeformular des PEI findet sich online unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>

## 12. Literatur

1. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science*. 2020;370(6520):1089-94.
2. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine*. 2021.
3. Meyer H. COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. *Bulletin für Arzneimittelsicherheit*. 2021;1:20-2.
4. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020.
5. Bengtsson K, Morein B, Osterhaus ADME. ISCOM technology-based Matrix M™ adjuvant: success in future vaccines relies on formulation. *Expert Review of Vaccines*. 2011;10(4):401-3.
6. Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. *Vaccine*. 2016;34(16):1927-35.
7. Bengtsson KL, Karlsson KH, Magnusson SE, Reimer JM, Stertman L. Matrix-M™ adjuvant: enhancing immune responses by 'setting the stage' for the antigen. *Expert Review of Vaccines*. 2013;12(8):821-3.
8. Wang P. Natural and Synthetic Saponins as Vaccine Adjuvants. *Vaccines*. 2021;9(3).
9. Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):73-84.
10. Shinde V, Cai R, Plested J, Cho I, Fiske J, Pham X, et al. Induction of Cross-Reactive Hemagglutination Inhibiting Antibody and Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses by a Recombinant Matrix-M-Adjuvanted Hemagglutinin Nanoparticle Influenza Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4278-e87.
11. Zhou F, Hansen L, Pedersen G, Grødeland G, Cox R. Matrix M Adjuvanted H5N1 Vaccine Elicits Broadly Neutralizing Antibodies and Neuraminidase Inhibiting Antibodies in Humans That Correlate With In Vivo Protection. *Frontiers in immunology*. 2021;12:747774.
12. Pedersen GK, Madhun AS, Breakwell L, Hoschler K, Sjursen H, Pathirana RD, et al. T-helper 1 cells elicited by H5N1 vaccination predict seroprotection. *J Infect Dis*. 2012;206(2):158-66.
13. Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10287):1809-18.
14. Fries L, Cho I, Krahling V, Fehling SK, Strecker T, Becker S, et al. Randomized, Blinded, Dose-Ranging Trial of an Ebola Virus Glycoprotein Nanoparticle Vaccine With Matrix-M Adjuvant in Healthy Adults. *J Infect Dis*. 2020;222(4):572-82.
15. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):372.
16. Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine*. 2021;18(10):e1003769.
17. Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. *medrxiv*. 2021.
18. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021.
19. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*. 2021.

20. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.
21. Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull*. 2021;2:3-71.
22. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020.
23. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020.
24. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England journal of medicine*. 2021.
25. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. 2021.
26. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Nuvaxovid 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
27. Group RD. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 2019 [Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>].
28. WHO. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19. Interim Guidance 2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-novavax-nvx-cov2373>].
29. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*.
30. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021.
31. Forsa. Befragung von nicht geimpften Personen zu den Gründen für die fehlende Inanspruchnahme der Corona-Schutzimpfung. Ergebnisbericht. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/C/Coronavirus/Befragung\\_Nichtgeimpfte\\_-\\_Forsa-Umfrage\\_Okt\\_21.pdf2021](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Befragung_Nichtgeimpfte_-_Forsa-Umfrage_Okt_21.pdf2021) [
32. Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz Pea. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany)- Wave 56 (data set). <https://doi.org/10.23668/psycharchives.52352021> [
33. Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. <https://www.rki.de/covimo>: Robert Koch-Institut; 2022 [