

FACHINFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche, 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, 5'-gekappte Boten-RNA (mRNA), 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 das SARS-CoV-2-Virus 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 in einer Impfserie von 2 Dosen (je 0,2 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller zur Vervollständigung der Impfserie ist nicht erwiesen. Personen, die 1 Dosis Comirnaty erhalten haben, sollten Comirnaty für die zweite Dosis zum Abschluss der Impfserie erhalten.

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis sollte nur bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren angewendet werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Comirnaty bei Kindern unter 5 Jahren ist 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. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Fälle traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf der Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung nicht von einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.

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.

Das Risiko von Myokarditis nach der dritten Dosis von Comirnaty ist noch nicht bekannt.

Angstbedingte-Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Kribbeln 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.

Die Empfehlung, bei stark immungeschwächten Personen eine dritte Dosis in Betracht zu ziehen, basiert auf begrenzten serologischen Nachweisen aus einer Fallserie in der Literatur zur klinischen

Behandlung von Patienten mit iatrogenen Immunsuppression nach Transplantation solider Organe (siehe Abschnitt 4.2).

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 zweiten Impfdosis 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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Comirnaty bei Schwangeren vor. 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). Die Verabreichung von Comirnaty in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Comirnaty in die Muttermilch übergeht.

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

Die Sicherheit von Comirnaty wurde bei Teilnehmern ab 5 Jahren in 3 klinischen Studien untersucht, in denen 24.675 Teilnehmer (bestehend aus 22.026 Teilnehmern ab 16 Jahren, 1.131 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren und 3.109 Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren) mindestens 1 Dosis von Comirnaty erhalten haben.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Comirnaty bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren.

Zusätzlich erhielten 306 Teilnehmer der Phase 3 im Alter von 18 bis 55 Jahren eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate nach der zweiten Dosis. Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsdosis (dritte Dosis) war ähnlich wie das nach 2 Dosen.

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen

In Studie 3 erhielten insgesamt 1.518 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 10 Mikrogramm und insgesamt 750 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 6. September 2021 wurden 2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty 10 Mikrogramm und 714 Placebo) Kinder für mindestens 2 Monate nachbeobachtet nach der zweiten Dosis von Comirnaty 10 Mikrogramm. Eine Analyse der Daten zu unerwünschten Ereignissen der Phase 2/3 aus Studie 3 umfasste auch weitere 2.379 Teilnehmer [1.591 Comirnaty 10 Mikrogramm und 788 Placebo], von denen 71,2 % eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Wochen nach Dosis 2 bis zum Datenstichtag 8. Oktober 2021 hatten. Die Sicherheitsbewertung in Studie 3 ist im Gange.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Ermüdung (> 50 %), Kopfschmerzen (> 30 %), Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle (> 20 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 10 %).

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 \geq 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 von Studie 2, basierend auf Daten bis zum Stichtag 13. März 2021, waren 2.260 Jugendliche (1.131 Comirnaty 30 Mikrogramm und 1.129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1.308 Jugendliche (660 Comirnaty und 648 Placebo) nach der zweiten Comirnaty-Dosis mindestens 2 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)

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 (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis.

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 %).

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 ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

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 ($\geq 1/10$)	häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadeno- pathie ^a		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritis, Urtikaria ^b , Angioödem ^b)		Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen		Lethargie	akute periphere Fazialis- parese ^c	
Herzerkrankung en					Myokarditis ^d ; Perikarditis ^d
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö ^d	Übelkeit; Erbrechen ^d			

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche		Erythema multiforme ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten ^e		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber ^f ; Schwellung an der Injektionsstelle	Rötung an der Injektionsstelle ^h	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle		Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße ^d ; Anschwellen des Gesichts ^g

- a. Bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (5,2 % gegenüber 0,4 %) beobachtet als bei Teilnehmern, die 2 Dosen erhielten.
- 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 Impfungen 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

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 Reaktivität 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: andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

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/m², 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.

- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
- n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
- 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.
- n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
- 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 Wirksamkeitspopulation (7 Tage) während der placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit

Untergruppe	COVID-19-mRNA-Impfstoff N^a = 20.998 Fälle n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 Fälle n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d})	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
- n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
- 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.
- n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
- 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.
- 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.

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 ^e (21.649)	21 6,404 ^e (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 der 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 Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren 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).

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 einem 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.

Die deskriptiven 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 µg/Dosis N^a = 1.305 Fälle n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Fälle n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d})	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.

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 Immunüberbrückungskriterien 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 Immunbridging - 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 ^f)	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 $\geq 4 \times$ LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

- 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.
- Protokollspezifizierter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.
- GMTs und zweiseitige 95 %-KIs wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf $0,5 \times$ LLOQ gesetzt.
- GMRs und zweiseitige 95 % KIs 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.
- Immunbridging 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 $\geq 0,8$ beträgt.
- 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.
- n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf NT50 einen Monat nach Dosis 2.
- 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.

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).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

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
Sucrose
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

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

Der Impfstoff wird bei -90 °C bis -60 °C gefroren erhalten. Gefrorener Impfstoff kann nach Erhalt entweder bei -90 °C bis -60 °C oder bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Bei gefrorener Lagerung bei -90 °C bis -60 °C 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 6 Monaten.

- Nach Überführen des Impfstoffs in 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf den Umkarton geschrieben 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 wurden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen wurden 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 12 Stunden lang bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit 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

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

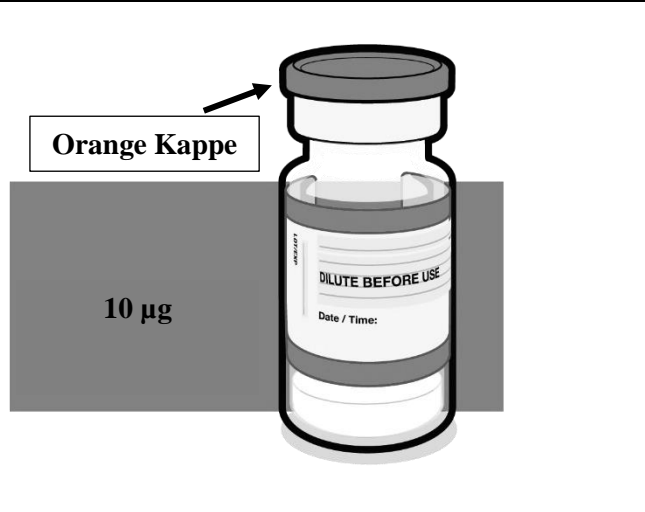
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

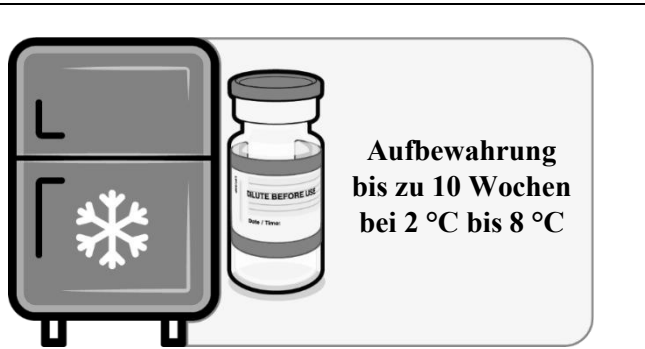
Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

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



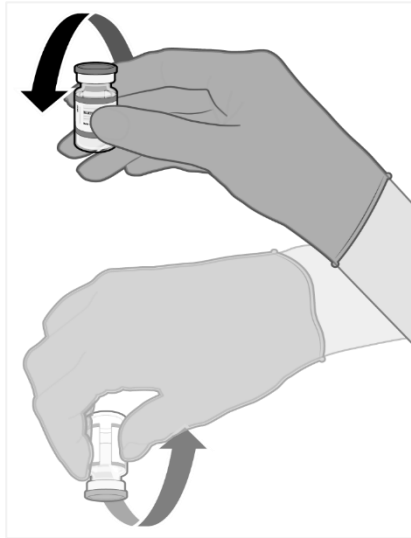
- Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat.
- Wenn die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.
- Wenn die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion.

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 innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.
- 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.

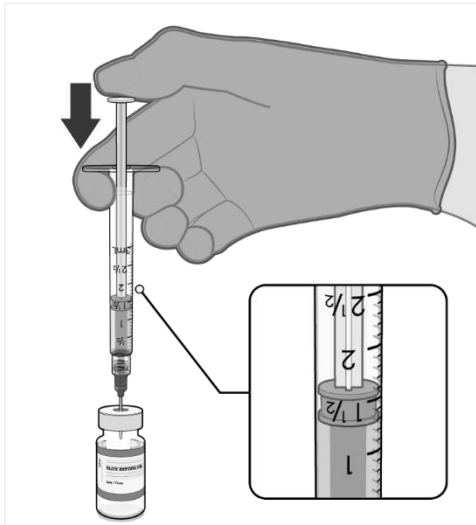
**MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT
ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)**



Vorsichtig × 10

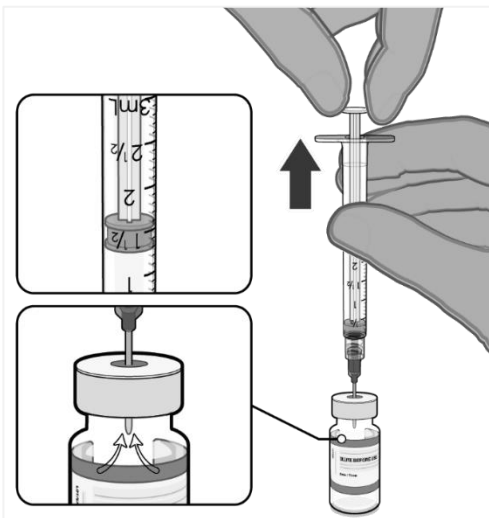
- Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.

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



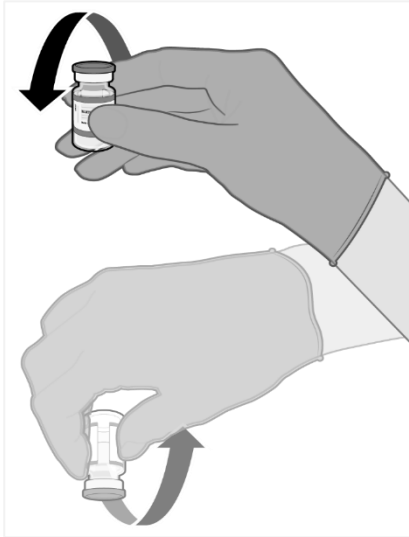
**1,3 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung
9 mg/ml (0,9 %)**

- 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 von 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

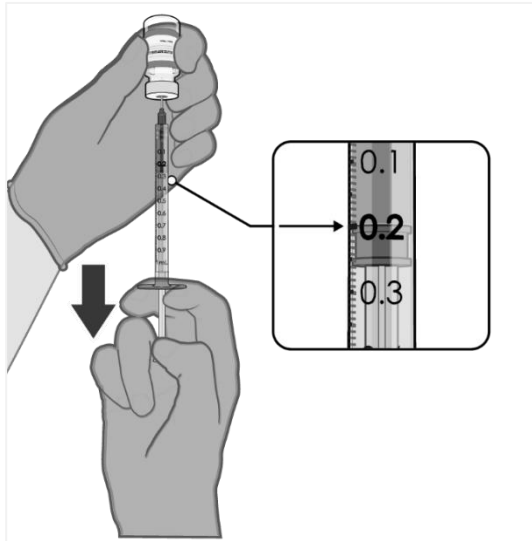
- Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.



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 °C bis 30 °C 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: 03. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

26. November 2021

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