

▼ 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

Nuvaxovid XFG Injektionsdispersion in einer Fertigspritze
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich hierbei um Einzeldosis-Fertigspritzen.

Eine Fertigspritze enthält eine Dosis zu 0,5 ml, siehe Abschnitt 6.5.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm des Spike-Proteins* von SARS-CoV-2 (Omicron XFG) und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

Das Adjuvans Matrix-M enthält pro 0,5-ml-Dosis: Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja saponaria*-Molina-Extrakt.

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems in einer Insektenzelllinie aus Sf9-Zellen der Spezies *Spodoptera frugiperda*.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 23 mg Natrium, 39 mg Kalium und 0,05 mg Polysorbat 80 pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion (Injektion).

Die Dispersion ist farblos bis gelblich, klar bis leicht opaleszent (pH-Wert 7,2).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nuvaxovid XFG wird angewendet für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 verursacht durch SARS-CoV-2 bei Personen ab 12 Jahren.

Dieser Impfstoff sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nuvaxovid XFG wird Personen ab 12 Jahren intramuskulär in einer Einzeldosis (0,5 ml) verabreicht, unabhängig vom vorherigen Impfstatus.

Bei bereits gegen COVID-19 geimpften Personen muss nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens 3 Monate gewartet werden, bevor Nuvaxovid XFG verabreicht werden kann.

Abwehrgeschwächte Personen

Schwer abwehrgeschwächte Personen dürfen gemäß den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen erhalten, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuvaxovid XFG bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Personen im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nuvaxovid XFG ist ausschließlich zur intramuskulären Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, vorgesehen.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert werden.

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 4.4.

Für Anweisungen zur Handhabung und zur 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

Im Zusammenhang mit Nuvaxovid wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs muss stets eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung unmittelbar verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zusätzliche Dosis des Impfstoffs darf nicht an Personen verabreicht werden, die auf eine vorherige Dosis Nuvaxovid anaphylaktisch reagiert haben.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten, siehe Abschnitt 4.8.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf einer nach der Impfung aufgetretenen Myokarditis und Perikarditis nicht von einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.

Das medizinische Fachpersonal sollte auf Anzeichen und Symptome von Myokarditis und Perikarditis achten. Geimpfte Personen (einschließlich Eltern oder Betreuende) soll-

ten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der Impfung Symptome auftreten, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie etwa (akute und anhaltende) Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit oder Palpitationen.

Das medizinische Fachpersonal sollte bei der Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen einschlägige Leitlinien und/oder fachärztliche Beratung hinzuziehen.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Es ist wichtig, Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Ohnmacht zu vermeiden.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Impfung muss bei Personen mit einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung oder akuten Infektion aufgeschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

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

Abwehrgeschwächte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei einer begrenzten Anzahl von abwehrgeschwächten Personen untersucht. Die Wirksamkeit von Nuvaxovid XFG kann bei immunsupprimierten Personen geringer sein.

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer des Schutzes durch den Impfstoff ist nicht bekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit

Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Nuvaxovid XFG möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Kalium

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

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) mit inaktivierten Grippeimpfstoffen wurde bei einer begrenzten Anzahl von Teilnehmern in einer explorativen klinischen Substudie untersucht, siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1.

Die bindende Antikörperantwort auf SARS-CoV-2 war schwächer, wenn Nuvaxovid gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippeimpfstoff verabreicht wurde. Die klinische Signifikanz davon ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Nuvaxovid XFG mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nuvaxovid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung, siehe Abschnitt 5.3.

Eine Anwendung von Nuvaxovid XFG während der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nuvaxovid XFG in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass Nuvaxovid XFG keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Nuvaxovid XFG vernachlässigbar ist.

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

Nuvaxovid XFG hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils nach der Grundimmunisierung

Teilnehmer ab 18 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung einer Dosis Nuvaxovid im Rahmen der Grundimmunisierung waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %),

Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (14 %). Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer medianen Dauer von nicht mehr als 2 Tagen bei lokalen Ereignissen und nicht mehr als 1 Tag bei systemischen Ereignissen nach der Impfung.

Insgesamt traten Nebenwirkungen in jüngeren Altersgruppen häufiger auf: bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren gegenüber Personen im Alter ab 65 Jahren.

Lokale und systemische Nebenwirkungen wurden nach der 2. Dosis häufiger berichtet als nach der 1. Dosis.

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff wurde eine höhere Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen an der Injektionsstelle von Nuvaxovid (70 % nach der 1. Dosis und 85 % nach der 2. Dosis) sowie systemischer Nebenwirkungen (60 % nach der 1. Dosis und 70 % nach der 2. Dosis) beobachtet.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (71 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (67 %), Kopfschmerzen (63 %), Myalgie (57 %), Ermüdung (54 %), Unwohlsein (43 %), Übelkeit oder Erbrechen (23 %), Arthralgie (19 %) und Fieber (17 %). Fieber wurde bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, es trat bei Jugendlichen nach der zweiten Dosis sehr häufig auf. Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer medianen Dauer von nicht mehr als 3 Tagen bei lokalen und systemischen Ereignissen nach der Impfung.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils nach der Booster-Dosis

Teilnehmer ab 18 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (53 %), Muskelschmerzen (52 %) und Kopfschmerzen (46 %), Unwohlsein (41 %) und Gelenkschmerzen (26 %).

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die häufigsten erwarteten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (66 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (65 %), Kopfschmerzen (63 %), Muskelschmerzen (60 %), Ermüdung (57 %), Unwohlsein (45 %) und Übelkeit/Erbrechen (23 %) mit einer medianen Dauer von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung.

Nuvaxovid XFG (Omicron-angepasstes Nuvaxovid)

Die Sicherheit von Nuvaxovid XFG wurde aus den Sicherheitsdaten des Impfstoffs Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und den Sicherheitsdaten des angepassten Omicron-BA.5-Impfstoffs abgeleitet.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach der ersten oder zweiten monovalenten Omicron-BA.5-Auffrischdosis waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 50 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (> 30 %), Ermüdung (> 30 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie (> 20 %) und Unwohlsein (> 10 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nuvaxovid, die aus klinischen Studien mit Teilnehmern im Alter von mindestens 12 Jahren und älter (n = 43 424) sowie aus der Pharmakovigilanz nach der Markteinführung gewonnen wurden, sind nachstehend tabellarisch aufgeführt.

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind hier gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Sehr selten (< 1/10 000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der klinischen Studien wurde bei älteren Erwachsenen in den 3 Tagen nach der Impfung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie bei Impfung mit Nuvaxovid (n = 46, 1,0 %) gegenüber Placebo (n = 22, 0,6 %) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51–59
 D-63225 Langen
 Tel: +49 (0) 6103 77 0
 Fax: +49 (0) 6103 77 1234
 Website: <http://www.pei.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

und die Chargenbezeichnung/Lotnummer anzugeben, falls verfügbar.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung werden

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Nuvaxovid und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				Parästhesie Hypoästhesie
Herzerkrankungen					Myokarditis Perikarditis
Gefäßerkrankungen			Hypertonie ^d		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen ^a				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie ^a Arthralgie ^a				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle ^a Schmerzen an der Injektionsstelle ^a Ermüdung ^a Unwohlsein ^{a, b}	Rötung an der Injektionsstelle ^{a, c} Schwellung an der Injektionsstelle ^a Fieber ^e Schmerzen in einer Extremität	Jucken an der Injektionsstelle Schüttelfrost	Wärme an der Injektionsstelle	

^a Eine höhere Häufigkeit dieser Ereignisse wurde nach der zweiten Dosis beobachtet.

^b Dieser Begriff umfasste auch Ereignisse, die als grippeähnliche Erkrankung gemeldet wurden.

^c Dieser Begriff umfasst sowohl Rötung an der Injektionsstelle als auch Erythem an der Injektionsstelle (häufig).

^d Hypertonie wurde in der klinischen Studie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren nicht berichtet.

^e Fieber wurde bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, es trat bei Jugendlichen nach der zweiten Dosis sehr häufig auf.

eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Protein-Untereinheit, ATC-Code: J07BN04.

Wirkmechanismus

Nuvaxovid XFG besteht aus gereinigtem rekombinantem Vollständigen-Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 Omicron XFG, das in seiner Präfusionskonformation stabilisiert ist. Die Zugabe des Saponin-basierten Adjuvans Matrix-M unterstützt die Aktivierung der Zellen des angeborenen Immunsystems, was das Ausmaß der S-Protein-spezifischen Immunantwort erhöht. Die beiden Impfstoffkomponenten lösen B- und T-Zell-Immunantworten auf das S-Protein aus, einschließlich neutralisierender Antikörper, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen können.

Nuvaxovid XFG (Omicron-angepasstes Nuvaxovid)

Die Wirksamkeit von Nuvaxovid XFG wird von den Wirksamkeitsdaten des Impfstoffs Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und Immunogenitätsdaten des an den Omicron-

BA.5-Stamm angepassten Impfstoffs abgeleitet.

In der Studie 2019nCoV-311, Teil 2 erhielten insgesamt 694 Teilnehmer der Altersgruppe ab 18 Jahren, die auf Immunogenität untersucht wurden und die zuvor drei oder mehr Dosen des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer-BioNTech oder des COVID-19-Impfstoffs von Moderna erhalten hatten, eine der folgenden Booster-Dosen: Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm), monovalenter Impfstoff Nuvaxovid (Omicron BA.5) oder bivalenter Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5). Die Booster-Dosen wurden im Median 11 bis 13 Monate nach der letzten Impfung verabreicht. Eine Analyse der neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörperantwort 1 Monat nach der Booster-Dosis wurde durchgeführt. Die neutralisierenden Antikörperantworten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4.

Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)

Klinische Wirksamkeit

Grundimmunisierung

Die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nuvaxovid wird in zwei placebokontrollierten Pivotalstudien der Phase III beurteilt, Studie 1 (2019nCoV-301) in Nordamerika und Studie 2 (2019nCoV-302) im Vereinigten Königreich sowie Studie 3,

einer in Südafrika durchgeführten Studie der Phase IIa/b.

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer Hauptstudie in Erwachsenen mit Teilnehmern ab 18 Jahren in den Vereinigten Staaten und Mexiko, und einer pädiatrischen Studien-erweiterung mit Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren in den Vereinigten Staaten.

Teilnehmer ab 18 Jahren

Bei einer Aufnahme in die Hauptstudie in Erwachsenen wurden die Teilnehmer nach Alter stratifiziert (18 bis 64 Jahre und ≥ 65 Jahre) und diesen im Verhältnis 2 : 1 Nuvaxovid oder Placebo zugewiesen. Von der Studie ausgeschlossen waren erheblich abwehrgeschwächte mit einer Immunschwächekrankheit; Personen mit einer aktiven Krebserkrankung unter Chemotherapie; Personen, die chronische immunsupprimierende Therapien oder Immunglobuline oder Blutprodukte innerhalb der letzten 90 Tage erhielten; schwangere oder stillende Frauen und Personen mit einer laborbestätigten Diagnose von COVID-19 in der Vorgeschichte. Personen mit klinisch stabilen ursächlichen Komorbiditäten wurden ebenso aufgenommen wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Tabelle 2: Neutralisationstiter (ID50) für Omicron BA.5 und Wuhan-Pseudovirus nach einem Booster mit dem monovalenten BA.5-Impfstoff Nuvaxovid, Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und dem bivalenten Original/Omicron BA.5-Impfstoff Nuvaxovid – PP-Assay-Subset zur Bestimmung der Pseudovirus-Neutralisation; Studie 2019nCoV-311, Teil 2

GMT	Zeitpunkt	Teilnehmer ≥ 18 Jahre					
		Nuvaxovid monovalent, Omicron BA.5		Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)		Nuvaxovid bivalent, Original/Omicron BA.5	
		N	GMT (95 %-KI) ¹	N	GMT (95 %-KI) ¹	N	GMT (95 %-KI) ¹
Neutralisationstiter (ID50) gegen das Omicron BA.5-Subvariant-Pseudovirus	Baseline ²	239	354,8 (288,9; 435,7)	231	336,8 (269,2; 421,4)	240	303,4 (246,6; 373,3)
	Tag 28	238	1 527,9 (1 275,8; 1 829,9)	228	586,7 (480,9; 715,8)	235	1 100,9 (914,0; 1 326,1)
Neutralisationstiter (ID50) gegen das ursprüngliche (Wuhan) Pseudovirus an Tag 28	Baseline ²	239	1 380,2 (1 161,3; 1 640,3)	231	1 276,4 (1 061,5; 1 534,9)	230	1 222,1 (1 024,5; 1 457,9)
	Tag 28	238	2 221,3 (1 940,0; 2 543,3)	228	2 361,1 (2 031,1; 2 744,7)	235	2 330,9 (2 007,1; 2 707,0)

Abkürzungen: GMT = mittlerer geometrischer Titer; ID50 = 50 % inhibitorische Konzentration; KI = Konfidenzintervall.

¹ Das 95 %-KI für den GMT wurde anhand der t-Verteilung der log-transformierten Werte ermittelt und anschließend zu Präsentationszwecken in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert.

² Die Baseline definierte sich als letzte nicht fehlende Beurteilung vor der Booster-Impfung.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach der zweiten Dosis zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Nach der Erfassung ausreichender Sicherheitsdaten für einen Antrag auf bedingte Zulassung wurden den ursprünglichen Placebo-Empfängern zwei Injektionen von Nuvaxovid im Abstand von 21 Tagen und den ursprünglichen Nuvaxovid-Empfängern zwei Injektionen von Placebo im Abstand von 21 Tagen angeboten („verblindetes Crossover“). Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit zu einer fortgesetzten Nachbeobachtung im Rahmen der Studie gegeben.

Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (bezeichnet als das *Per-Protocol-Efficacy* [PP-EFF]-Analyseset) umfasste 24 784 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 16 898) oder Placebo (n = 7 886) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 20–60) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und jener, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 47 Jahre (Bereich: 18 bis 95 Jahre); 88 % (n = 14 908) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % (n = 1 990) waren mindestens 65 Jahre alt; 48 % waren weiblich; 94 % waren aus den Vereinigten Staaten und 6 % aus Mexiko; 76 % waren Weiße, 11 % waren Schwarze oder Afroamerikaner, 6 % waren Indianer (einschließlich Ureinwohner Nordamerikas) oder Ureinwohner Alaskas und 4 % waren Asiaten; 22 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. 16 100 (95 %) Teilnehmer wiesen mindestens eine vorbestehende Komorbidität oder ein Lebensstilmerkmal auf, die/das mit einem erhöhten Risiko von schwerer COVID-19 assoziiert ist. Zu den Komorbiditäten gehörten: Adipositas (*Body-Mass-Index* [BMI] ≥ 30 kg/m²), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immundefizienz-Virus (HIV). Andere Hochrisikomerkmale waren ein Alter ≥ 65 Jahre (mit oder ohne Komorbiditäten) oder ein Alter < 65 Jahre

mit Komorbiditäten und/oder Lebens- oder Arbeitsbedingungen mit bekanntem häufigem Kontakt mit SARS-CoV-2 oder in dicht besiedelten Gebieten.

COVID-19-Fälle wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durch ein Zentrallabor bestätigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs ist in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 91,53 % (95 %-KI: 83,31; 95,70). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 16 880 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7 886 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitseffekts ergaben vergleichbare Wirksamkeitsschätzungen für männliche und weibliche Teilnehmer, für ethnische Gruppen sowie für Teilnehmer mit Komorbiditäten, die mit einem hohen Risiko für schwere COVID-19 assoziiert sind. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs bei Teil-

Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung¹ – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) ²	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ²	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) ³	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ²	
Primärer Wirksamkeitsendpunkt							
Alle Teilnehmer	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53 % (83,31; 95,70) ^{3, 4}

¹ VE beurteilt bei Teilnehmern ohne wesentliche Prüfplanabweichungen, die bei Baseline seronegativ (für SARS-CoV-2) waren und keine laborbestätigte aktuelle SARS-CoV-2-Infektion mit Symptombeginn bis zu 6 Tage nach der zweiten Dosis hatten und die den Studienimpfstoff nach vorgeschriebenem Dosierungsschema vollständig erhalten haben.

² Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

³ Basierend auf einem log-linearen Modell der Inzidenzrate der PCR-bestätigten COVID-19-Infektionen mittels Poisson-Regression mit Behandlungsgruppe und Altersstrata als feste Effekte und robuster Fehlervarianz, wobei VE = 100 × (1 – relatives Risiko) (Zou 2004).

⁴ Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitseffekts mit einer Untergrenze des Konfidenzintervalls (LBCI) > 30 % bei der geplanten primären konfirmatorischen Auswertung.

nehmern, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe hatten, einschließlich solcher mit 1 oder mehr Komorbiditäten, die das Risiko für schwere COVID-19 Verläufe erhöhen (z. B. BMI ≥ 30 kg/m², chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung und chronische Nierenerkrankung).

Die Wirksamkeitsergebnisse spiegeln die Erfassung während des Zeitraums wider, in dem Stämme, die als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 70 der 90 Endpunktfälle vor (78 %). Von diesen wurden 54 von 70 (77 %) als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten/Varianten unter Überwachung waren Alpha mit 52/90 Fällen (58 %), Beta (2/90; 2 %), Gamma (3/90; 3 %), Iota mit 9/90 Fällen (10 %) und Epsilon (19/90; 21 %).

Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Wirksamkeit und Immunogenität von Nuvaxovid bei jugendlichen Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde in den Vereinigten Staaten im pädiatrischen Erweiterungsteil der multizentrischen, randomisierten, beobachterverblindeten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie 2019nCoV-301 untersucht. Insgesamt 1 769 Teilnehmer, die im Verhältnis 2 : 1 dem Erhalt von zwei Dosen Nuvaxovid (n = 1 199) oder Placebo (n = 570) mittels intramuskulärer Injektion im Abstand von 21 Tagen zugewiesen wurden, bildeten die Per-Protocol-Wirksamkeitspopulation. Teilnehmer mit einer bestätigten Infektion oder einer früheren Infektion durch SARS-CoV-2 zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen.

Die Studienaufnahme von Jugendlichen wurde im Juni 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach der zweiten Dosis zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und

Immunogenität gegen COVID-19 für bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Nach 60 Tagen Sicherheitsnachbeobachtung wurden den ursprünglichen jugendlichen Placebo-Empfängern zwei Injektionen von Nuvaxovid im Abstand von 21 Tagen und den ursprünglichen Nuvaxovid-Empfängern zwei Injektionen von Placebo im Abstand von 21 Tagen angeboten („verblindetes Crossover“). Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit zu einer fortgesetzten Nachbeobachtung im Rahmen der Studie gegeben.

COVID-19 wurde definiert als erste Episode von PCR-bestätigter leichter, mittelschwerer oder schwerer COVID-19 Erkrankung mit mindestens einem oder mehreren der vordefinierten Symptome innerhalb der jeweiligen Schweregradkategorie. Leichte COVID-19 wurde definiert als Fieber, neu einsetzender Husten oder mindestens 2 oder mehr zusätzliche COVID-19-Symptome.

Es gab 19 Fälle von PCR-bestätigtem symptomatischem leichten COVID-19 (Nuvaxovid, n = 6 [0,5 %]; Placebo, n = 13 [2,3 %]), was zu einer Wirksamkeitspunktschätzung von 79,0 % (95 %-KI: 44,7 %, 92,0 %) führte.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse war die besorgniserregende Virusvariante (*variant of concern*, VOC) Delta (einschließlich AY-Sublinien) in den USA die vorherrschende Variante. Alle Fälle, für die Sequenzierungsdaten verfügbar waren (11 Fälle), waren dieser Variante zuzuordnen.

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Eine Analyse der neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörperreaktion 14 Tage nach Dosis 2 (Tag 35) wurde bei jugendlichen Teilnehmern durchgeführt, die zu Beginn der Studie seronegativ auf Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein (NP) und PCR-negativ waren. Die neutralisierende Antikörperreaktion wurde mit jener bei seronegativen/PCR-negativen erwachsenen Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren in der Hauptstudie mit Erwachsenen verglichen, wie in Tabelle 4 dargestellt. Für die Nichtunterlegenheit mussten die folgenden drei Kriterien erfüllt

sein: Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titer*, GMT) (GMT 12 bis 17 Jahre/GMT 18 bis 25 Jahre) $> 0,67$; Punktschätzung des GMT-Verhältnisses $\geq 0,82$; und Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für die Differenz der Serokonversionsraten (*seroconversion rates*, SCR) > -10 %. Diese Nichtunterlegenheitskriterien wurden erfüllt. GMT sind in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4.

Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren im Vereinigten Königreich. Bei der Aufnahme wurden die Teilnehmer nach Alter stratifiziert (18 bis 64 Jahre und 65 bis 84 Jahre) und Nuvaxovid oder Placebo zugewiesen. Von der Studie ausgeschlossen waren erheblich immungeschwächte Personen mit einer Immundefizienz, Personen mit einer aktuellen Krebsdiagnose unter Krebstherapie, mit Autoimmunerkrankung, Personen, die eine chronische immunsupprimierende Therapie erhalten haben, oder Personen, die innerhalb der letzten 90 Tage Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten haben, Personen mit Blutgerinnungsstörungen oder kontinuierlicher Anwendung von Antikoagulanzen, mit allergischen Reaktionen und/oder Anaphylaxie in der Vorgeschichte, schwangere Frauen und Personen mit einer laborbestätigten Diagnose von COVID-19 in der Vorgeschichte. Eingeschlossen wurden Teilnehmer mit klinisch stabiler Erkrankung, definiert als Erkrankung, die in den 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie keine wesentliche Änderung der Therapie und keinen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung erforderte. Teilnehmer mit einer bekannten stabilen Infektion mit HIV, Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren nicht von der Aufnahme ausgeschlossen.

Die Aufnahme wurde im November 2020 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach

Tabelle 4: Bereinigtes Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer und Differenz der Serokonversionsrate der neutralisierenden Antikörpertiter (MN Assay) gegen das SARS-CoV-2-S-Wildtyp-Virus an Tag 35 und stratifiziert nach Altersgruppe (CMA PP-IMM-Analyseset)¹

Test	Zeitpunkt	Pädiatrische Erweiterung (12 bis 17 Jahre) N = 390		Erwachsenen-Hauptstudie (18 bis 25 Jahre) N = 416		12 bis 17 Jahre im Vergleich zu 18 bis 25 Jahre	
		GMT 95 %-KI ²	SCR% (95 %-KI ³)	GMT 95 %-KI ²	SCR% (95 %-KI ³)	GMR 95 %-KI ²	Differenz in SCR% (95 %-KI ³)
Mikro-neutralisation (1/Verdünnung)	Tag 35 (14 Tage nach Dosis 2)	3 833,98 (3 402,66; 4 319,97)	98,7 (97,1; 99,6)	2 645,91 (2 400,52; 2 916,38)	99,5 (98,2; 99,9)	1,45 (1,24; 1,69) ³	-0,77 (-2,50; 0,68)

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; GMR = GMT-Verhältnis, definiert als das Verhältnis von 2 GMT zum Vergleich zweier Alterskohorten; GMT = mittlerer geometrischer Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze; MN = Mikroneutralisation; N = Anzahl der Teilnehmer im testspezifischen PP-IMM-Analyseset in jedem Studienteil mit nicht fehlender Antwort für jeden Besuchstermin; PP-IMM = Per-Protocol-Immunogenität; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2.

¹ Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

² Zur Schätzung des GMR wurde eine ANCOVA mit der Alterskohorte als Haupteffekt und dem Ausgangswert der neutralisierenden Antikörper im MN-Test als Kovariate durchgeführt. Einzelne Ansprechwerte, die als unterhalb der LLOQ aufgezeichnet wurden, wurden auf halbe LLOQ gesetzt.

³ SCR ist definiert als der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥ 4 -fachen Unterschied der Titer zwischen Tag 35 und Tag 0. Das 95 %-Konfidenzintervall für die SCR wurde mit der exakten Clopper-Pearson Methode berechnet.

der ersten Impfserie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Das primäre Wirksamkeitsanalyse-Set (PP-EFF) umfasste 13 971 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 6 979) oder Placebo (n = 6 992) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen (Tabelle 5).

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 56,0 Jahre (Bereich: 18 bis 84 Jahre); 72 % (n = 5 039) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1 940) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 95 % waren Weiße, 3 % waren Asiaten, < 1 % gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Schwarze oder Afroamerikaner und < 1 % hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 45 % hatten mindestens eine Komorbidität.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Ausbruchs von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 betrug 87,2 % (95 %-KI: 78,1; 92,5). Im PP-EFF-Analyseset wurden bei den 6 979 Nuvaxovid-Teilnehmern keine Fälle von schwerer COVID-19 gemeldet im Vergleich zu 6 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 6 992 Placebo-Empfängern.

Siehe Tabelle 5.

Die Ergebnisse spiegeln den Zeitraum wider, in dem die Variante B.1.1.7 (Alpha) im Vereinigten Königreich zirkulierte. Identifizierung der Alpha-Variante basierte auf dem S-Gen-Dropout in der PCR-Diagnostik. Daten lagen für 118 der 131 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 80 von 118 (68 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs

Insgesamt 429 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 212 Placebo. Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im Per-Protocol-Immunogenitäts-(PP-IMM-)Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid (n = 190) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 94 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 6 % (n = 12) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 86 % waren Weiße, 14 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu keiner Veränderung der Immunantwort für den Grippeimpfstoff, gemessen im Hämagglutinationshemmtest (HHT). Es wurde eine 30%ige Verringerung der Antikörperantworten auf Nuvaxovid festgestellt, bewertet mittels Anti-Spike-IgG-Assay, mit vergleichbaren Serokonversionsraten wie bei Teilnehmern ohne gleichzeitige Grippeimpfung, siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8.

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte Phase-IIa/b-Studie bei HIV-negativen Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren und Menschen, die mit HIV leben (PLWH [people living with HIV]), im Alter von 18 bis 64 Jahren in Südafrika. PLWH waren medizinisch stabil (frei von opportunistischen Infektionen), erhielten eine hochaktive und stabile antiretrovirale Therapie und hatten eine HIV-1-Viruslast von < 1.000 Kopien/ml.

Die Aufnahme wurde im November 2020 abgeschlossen.

Das primäre Wirksamkeitsanalyse-Set (PP-EFF) umfasste 2 769 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 1 413) oder Placebo (n = 1 356) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21) erhielten,

keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 28 Jahre (Bereich: 18 bis 84 Jahre); 39 % waren weiblich; 94 % waren Schwarze/Afroamerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,4 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 168 symptomatische leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Fälle unter allen erwachsenen Teilnehmern, seronegativ (auf SARS-CoV-2) bei Baseline, flossen in die vollständige Analyse (PP-EFF-Analyseset) für den primären Wirksamkeitsendpunkt ein, wobei 57 (4,0 %) Fälle auf Nuvaxovid und 111 (8,2 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 50,7 % (95 %-KI: 32,8; 63,9).

Die Ergebnisse spiegeln den Zeitraum wider, in dem die Variante B.1.351 (Beta) in Südafrika zirkulierte.

Booster-Dosis

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach der Booster-Dosis

Studie 2019nCoV-101, Teil 2

Die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis Nuvaxovid wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase II (Studie 2019nCoV-101, Teil 2) an gesunden Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren geprüft, die zu Studienbeginn seronegativ auf SARS-CoV-2 waren. Insgesamt erhielten 254 Teilnehmer (vollständiges Analyseset) zwei Dosen Nuvaxovid (0,5 ml, 5 Mikrogramm im Abstand von 3 Wochen) als Grundimmunisierung. Eine Untergruppe von 104 Teilnehmern erhielt

Tabelle 5: Analyse der Wirksamkeit des Impfstoffs bei PCR-bestätigter COVID-19 mit Beginn mindestens 7 Tage nach der zweiten Impfung – (PP-EFF-Population): Studie 2 (2019nCoV-302)

Untergruppe	Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ¹	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ¹	
Primärer Wirksamkeitsendpunkt							
Alle Teilnehmer	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2 % (78,1; 92,5) ^{2, 3}
Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts							
Alter 18 bis 64 Jahre	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1 % (78,8; 93,3) ²
Alter 65 bis 84 Jahre	1 940	2 (0,1) ²	7,08	1 950	8 (0,4) ²	28,33	75,0 % ⁴ (−25,3; 97,4) ⁴

¹ Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

² Basierend auf einem log-linearen Modell des Auftretens mittels modifizierter Poisson-Regression mit logarithmischer Verknüpfungsfunktion, Behandlungsgruppe und Strata (Altersgruppe und gepoolte Region) als feste Effekte und robuster Fehlervarianz [Zou 2004].

³ Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitsendpunkts mit einer LBCI > 30 %, die Wirksamkeit wurde in der Zwischenanalyse bestätigt.

⁴ Basierend auf dem Clopper-Pearson-Modell (aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen), 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode nach Clopper-Pearson, bereinigt um die gesamte Überwachungszeit.

eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach Verabreichung der 2. Dosis der Grundimmunisierung. Eine einzelne Booster-Dosis Nuvaxovid rief einen etwa 84,8-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 68,3 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 5 834,3 nach dem Booster (Tag 217) sowie eine etwa 6,8-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 855,2 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

Studie 2019nCoV-501

In Studie 3, einer randomisierten, placebo-kontrollierten, beobachterverblindeten Studie der Phase IIa/b wurde die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis an gesunden HIV-negativen erwachsenen Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren und medizinisch stabilen PLWH im Alter von 18 bis 64 Jahren geprüft, die zu Studienbeginn seronegativ auf SARS-CoV-2 waren. Insgesamt erhielten 1 169 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52,2-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3 603 nach dem Booster (Tag 236) sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 690 (14 Tage nach Dosis 2) beobachtet.

Sicherheit und Immunogenität von COVID-19-Impfstoffen, die als Booster-Dosen nach einer Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff verabreicht wurden, wurden in einer unabhängigen Studie im Vereinigten Königreich untersucht.

Die unabhängige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, von Prüfern initiierte Studie der Phase II (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) untersuchte die Immunogenität eines Boosters bei Erwachsenen ab einem Alter von 30 Jahren, die bisher keine vom Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten. Nuvaxovid wurde frühestens 70 Tage nach einer Grundimmunisierung mit ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) oder frühestens 84 Tage nach einer Grundimmunisierung mit BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) verabreicht. Die mit einem Wildtyp-Assay gemessenen Titer der neutralisierenden Antikörper wurden 28 Tage nach Verabreichung der Booster-Dosis bestimmt. Innerhalb der Gruppe, die Nuvaxovid bekam, hatten 115 Teilnehmer eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen ChAdOx1 nCoV-19 und 114 Teilnehmer eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen BNT162b2 erhalten, bevor sie eine einzelne Booster-Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid erhielten. Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigte eine Auffrischungswirkung, die unabhängig von dem Impfstoff war, der für die Grundimmunisierung benutzt wurde.

Booster-Dosis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Wirksamkeit der Booster-Dosis Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wird aus Daten abgeleitet, die für die Booster-Dosis des Impfstoffs bei Erwachsenen in den Studien 2019nCoV-101 und 2019nCoV-501 erfasst wurden, da Nuvaxovid bei Jugendlichen nachweislich

eine vergleichbare Immunantwort und Wirksamkeit nach der Grundimmunisierung wie bei Erwachsenen auslöst und auch die Fähigkeit zur Verstärkung der durch den Impfstoff hervorgerufenen Immunantwort bei Erwachsenen nachgewiesen wurde.

Ältere Patienten

Nuvaxovid wurde bei Personen im Alter von mindestens 18 Jahren untersucht. Die Wirksamkeit von Nuvaxovid war bei älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Personen (18 bis 64 Jahre) für die Grundimmunisierung gleich.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokaler Toleranz sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität und Karzinogenität

In-vitro-Studien zur Genotoxizität wurden mit dem Matrix-M-Adjuvans durchgeführt. Das Adjuvans erwies sich als nicht genotoxisch. Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Eine Karzinogenität ist nicht zu erwarten.

Reproduktionstoxizität

Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurde an weiblichen Ratten durchgeführt, denen vier intramuskuläre Dosen (zwei vor der Paarung, zwei während der Trächtigkeit) von 5 Mikrogramm SARS-CoV-2-rS-Protein (etwa 200-facher Überschuss im Vergleich zur menschlichen Dosis von 5 Mikrogramm auf Basis des Gewichts) mit 10 Mikrogramm Matrix-M-Adjuvans (etwa 40-facher Überschuss im Vergleich zur menschlichen Dosis von 50 Mikrogramm auf Basis des Gewichts) verabreicht wurden. Es wurden keine impfstoffbezogenen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit oder die Entwicklung des Embryos/Fötus und der Nachkommen bis zum postnatalen Tag 21 beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans (Matrix-M)

Cholesterol
Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- α -Tocopherol)
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H₂O
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Für Adjuvans: siehe auch Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate bei 2 °C bis 8 °C, vor Licht geschützt.

Die Fertigspritze ist nach der Verabreichung zu entsorgen, siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

0,5 ml Dispersion in einer Fertigspritze (Glasart 1) mit einem Stempelstopfen und einer Spitzenkappe ohne Nadel oder als Kombipackung mit separater Nadel.

Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis zu 0,5 ml.

Packungsgröße:

10 Fertigspritzen
1 Fertigspritze
1 Fertigspritze mit separater Nadel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung

Dieser Impfstoff sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis zu gewährleisten.

Vorbereitung für die Anwendung

- Der Impfstoff ist gebrauchsfertig.
- Die Fertigspritze soll bei 2 °C bis 8 °C im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton im Kühlschrank.
- Jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Prüfung der Fertigspritze

- Die Fertigspritze nicht schütteln.
- Jede Fertigspritze enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion, die frei von sichtbaren Partikeln ist.

- Unterziehen Sie den Inhalt der Fertigspritze vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.

- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn die Spitzenkappe entfernt worden ist oder fehlt.

- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie undicht ist oder sichtbare Risse darauf vorhanden sind.

Verabreichung der Fertigspritze

- Fertigspritze ohne Nadel
 - In den Schachteln mit den Fertigspritzen sind keine Nadeln enthalten.
 - Eine sterile Nadel geeigneter Größe für die intramuskuläre Injektion verwenden (Nadeln der Größe 21 Gauge oder dünner).
- Fertigspritze mit separater Nadel
 - Verwenden Sie die in der Packung enthaltene Nadel.
- Die Spitzenkappe der Fertigspritze senkrecht nach oben richten und durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn entfernen. Die Spitzenkappe langsam und gleichmäßig entfernen. Beim Drehen möglichst nicht an der Spitzenkappe ziehen.
- Die Nadel aufsetzen, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie fest auf der Spritze sitzt.
- Die Kappe erst unmittelbar vor der Verabreichung von der Nadel entfernen.
- Die gesamte Dosis intramuskulär verabreichen, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms.

Verwerfen

- Die Fertigspritze nach der Verabreichung entsorgen.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
 82 Avenue Raspail
 94250 Gentilly
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1618/014 10 Fertigspritzen
 (1 Dosis je Spritze)
 EU/1/21/1618/015 1 Fertigspritze
 (1 Dosis je Spritze)
 EU/1/21/1618/016 1 Fertigspritze +
 1 Nadel (1 Dosis je
 Spritze)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Dezember 2021
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
 Postfach 80 08 60
 D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 54 54 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
 Turm A, 29. OG
 Wienerbergstraße 11
 A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

