ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼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 XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze
Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vor Verwendung nicht verdünnen.

Tabelle 1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung von Comirnaty XFG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty XFG Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 6 Monaten zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren, die noch keinen COVID-19-Impfstoff erhalten haben
Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird intramuskulär als Grundimmunisierung, bestehend aus 2 Dosen verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 8 Wochen nach der ersten Dosis zu geben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wird das Kind zwischen den Dosen der Grundimmunisierung 5 Jahre alt, sollte es auch die noch verbleibende Dosis der Grundimmunisierung von 10 Mikrogramm erhalten.

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren mit abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung
Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird intramuskulär als Einzeldosis verabreicht.

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

Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren, die bereits 1 oder 2 Dosen der aus 3 3-Mikrogramm-Dosen bestehenden Grundimmunisierung erhalten haben
Zur Vervollständigung der aus 3 Dosen bestehenden Grundimmunisierung können weitere Dosen Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis verabreicht werden. Die zweite Dosis kann 3 Wochen nach Gabe der ersten Dosis verabreicht werden, gefolgt von der dritten Dosis frühestens 8 Wochen nach der zweiten Dosis (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Austauschbarkeit
Die Grundimmunisierung mit Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis kann mit jedem vorherigen oder dem aktuellen Impfstoff von Comirnaty erfolgen, ohne jedoch die Gesamtzahl der für die Grundimmunisierung erforderlichen Dosen zu überschreiten. Die Impfserie für die Grundimmunisierung sollte nur einmal erfolgen.

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

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

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

Art der Anwendung

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

Die bevorzugte Stelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Injizieren Sie den Impfstoff nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal.

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

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Verabreichung des Impfstoffs siehe Abschnitt 4.4.

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

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

Mehrdosendurchstechflaschen
Die Mehrdosendurchstechflaschen von Comirnaty XFG enthalten 6 Dosen von je 0,3 ml des Impfstoffs. Um 6 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen, sollten Spritzen und/oder Kanülen mit geringem Totvolumen verwendet werden. Die Kombination aus Spritze und Kanüle mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben. Wenn Standardspritzen und -kanülen verwendet werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen. Unabhängig vom Typ der Spritze und Kanüle:

- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Fertigspritzen

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Allgemeine Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sind in unterschiedliche Injektionsstellen zu verabreichen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen sehr begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Comirnaty bei schwangeren Teilnehmerinnen vor. Eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die mit initial zugelassenem Impfstoff von Comirnaty geimpft wurden, hat keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge gezeigt, einschließlich Spontanaborten sowie schwerer kongenitaler Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf Daten, die zu anderen Impfstoffvarianten verfügbar sind, kann Comirnaty XFG während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Comirnaty 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 Effekte können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Initial zugelassener Impfstoff von Comirnaty
Säuglinge von 6 bis 23 Monaten – nach 3 Dosen der Grundimmunisierung mit 3 Mikrogramm
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 2 176 Säuglinge (1 458 initial zugelassenes Comirnaty 3 Mikrogramm und 718 Placebo) 6 bis 23 Monate alt.

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

Kinder von 2 bis 4 Jahren – nach 3 Dosen der Grundimmunisierung mit 3 Mikrogramm
In einer Analyse von Studie 3 (Phase 2/3) waren 3 541 Kinder (2 368 Comirnaty 3 Mikrogramm und 1 173 Placebo) 2 bis 4 Jahre alt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zum Zeitpunkt der Analyse von Studie 2 mit einem Datenstichtag zum 13. März 2021 für den placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum bis zum Entblindungsdatum der Teilnehmer wurden insgesamt 25 651 (58,2 %) Teilnehmer (13 031 Comirnaty und 12 620 Placebo) ab 16 Jahren nach der zweiten Dosis ≥ 4 Monate nachbeobachtet. Darunter waren insgesamt

15 111 (7 704 Comirnaty und 7 407 Placebo) Teilnehmer im Alter von 16 bis 55 Jahren und insgesamt 10 540 (5 327 Comirnaty und 5 213 Placebo) Teilnehmer ab 56 Jahren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Omicron-angepasstes Comirnaty
Säuglinge von 6 bis 23 Monaten – nach 2 Dosen
In 2 Gruppen von Studie 6 (Phase 2/3, Gruppen 1 und 2) erhielten 604 Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten, die noch keinen COVID-19-Impfstoff erhalten hatten, 2 Dosen Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8,5 Monaten.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten waren verminderter Appetit, Schläfrigkeit und Reizbarkeit (> 20 %) sowie Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 10 %).

Säuglinge von 6 bis 23 Monaten – nach mindestens 3 Dosen
In 3 Gruppen von Studie 6 (Phase 1) erhielten 95 Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten mindestens 1 Dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zu 3 Mikrogramm (n = 33), 6 Mikrogramm (n = 29) oder 10 Mikrogramm (n = 33) in den Wochen 0, 3 und 11. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten nach der dritten Dosis.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern, die die 10-Mikrogramm-Impfserie aus 3 Dosen erhielten, waren Reizbarkeit (> 60 %), Schläfrigkeit (> 50 %), Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle und verminderter Appetit (> 30 %), Rötung (> 20 %) und Schwellung (> 10 %).

Kinder von 2 bis 4 Jahren – nach einer Einzeldosis
In 2 Gruppen von Studie 6 (Phase 2/3, Gruppen 4 und 5) erhielten 688 Teilnehmer im Alter von 2 bis 4 Jahren, die noch keinen COVID-19-Impfstoff erhalten hatten, eine Einzeldosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,3 Monaten.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle und Ermüdung (> 20 %) sowie Kopfschmerzen (> 10 %).

Kinder von 5 bis 11 Jahren – nach einer Einzeldosis
In einer Untergruppe von Studie 6 (Substudie E, Phase 2/3) erhielten 310 Teilnehmer im Alter von 5 bis 11 Jahren, die noch keinen COVID-19-Impfstoff erhalten hatten, 1 Dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,4 Monaten.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 40 %), Ermüdung, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen (> 10 %).

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

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

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach einer Auffrischungsdosis von Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 5 (Phase 2/3) erhielten 107 Teilnehmer im Alter von 12 bis 17 Jahren, 313 Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren und 306 Teilnehmer im Alter ab 56 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm). Diese wurde 5,4 bis 16,9 Monate nach Erhalt der dritten Dosis gegeben. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 1,5 Monaten.

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

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach einer Auffrischungsdosis von Comirnaty Omicron XBB.1.5 (vierte oder mehr als vierte Dosis)
In einer Untergruppe von Studie 13 (Phase 2/3) erhielten 412 Teilnehmer ab 12 Jahren, die bereits mindestens 3 Dosen eines zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffs bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte oder mehr als vierte Dosis) mit Comirnaty Omicron XBB.1.5. Diese wurde 2,0 bis 24,1 Monate nach Erhalt der 3. Dosis gegeben. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte oder mehr als vierte Dosis) mit Comirnaty XBB.1.5 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,3 Monaten.

Das Sicherheitsprofil für Comirnaty Omicron XBB.1.5 glich dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Comirnaty.

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron XBB.1.5
In einer Untergruppe von Studie 13 (Phase 2/3) erhielten 311 Teilnehmer ab 12 Jahren, die bei Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2 waren und keine COVID-19-Impfung erhalten hatten, 1 Dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,4 Monaten.

Das Sicherheitsprofil für Comirnaty Omicron XBB.1.5 glich dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Comirnaty. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern waren Schmerzen an der

Injektionsstelle (> 50 %), Ermüdung (> 30 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie, Diarrhö, Arthralgie, Schüttelfrost und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10 %).

Teilnehmer ab 12 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron JN.1
In einer Untergruppe von Studie 13 (Phase 2/3) erhielten 216 Teilnehmer ab 12 Jahren 1 Dosis Comirnaty Omicron JN.1. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,3 Monaten.

Das Sicherheitsprofil für Comirnaty Omicron JN.1 glich dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Comirnaty. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 60 %), Ermüdung (> 30 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie, Schüttelfrost und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10 %).

Teilnehmer ab 18 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron KP.2
In einer Untergruppe von Studie 13 (Phase 2/3) erhielten 102 Teilnehmer ab 18 Jahren 1 Dosis Comirnaty Omicron KP.2. Die Teilnehmer hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,3 Monaten.

Das Sicherheitsprofil für Comirnaty Omicron KP.2 glich dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Comirnaty. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 50 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen und Myalgie (> 20 %).

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

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

Tabelle 2. Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie[a]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag[b], Pruritus, Urtikaria[c], Angioödem[c])
	Nicht bekannt	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	verminderter Appetit[d]
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit[e]
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen; Schläfrigkeit[e]
	Gelegentlich	Schwindelgefühl[g]; Lethargie
	Selten	akute periphere Fazialisparese[f]
	Nicht bekannt	Parästhesie[g]; Hypoästhesie[g]
Herzerkrankungen	Sehr selten	Myokarditis[g]; Perikarditis[g]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö[g]
	Häufig	Übelkeit; Erbrechen[g, m]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche
	Nicht bekannt	Erythema multiforme[g]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie; Myalgie
	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäte[h]

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	starke Menstruationsblutungen[l]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle[h]; Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle[e]; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[i]; Schwellung an der Injektionsstelle
	Häufig	Rötung an der Injektionsstelle[k]
	Gelegentlich	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[g]; Anschwellen des Gesichts[j]

a. Bei Teilnehmern ab 5 Jahren wurde nach einer Auffrischungsdosis eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (≤ 2,8 %) beobachtet als nach Grundimmunisierungsdosen (≤ 0,9 %) des Impfstoffs.
b. Die Häufigkeitskategorie für Ausschlag war „häufig" bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
c. Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten".
d. Die Häufigkeitskategorie für verminderter Appetit war „sehr häufig" bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten.
e. Reizbarkeit, Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Schläfrigkeit betreffen Teilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten.
f. 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.
g. Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
h. Bezieht sich auf den geimpften Arm.
i. Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
j. Bei Impflingen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.
k. Rötung an der Injektionsstelle traten häufiger (sehr häufig) bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren und bei immungeschwächten Teilnehmern ab 2 Jahren auf.
l. Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.
m. Die Häufigkeitskategorie für Erbrechen war „sehr häufig" bei Schwangeren ab 18 Jahren und bei immungeschwächten Teilnehmern im Alter von 2 bis 18 Jahren.

Besondere Personengruppen

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

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

Sicherheit bei gleichzeitiger Verabreichung von Impfstoffen

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BN01

Wirkmechanismus

Die Nukleosid-modifizierte Boten-RNA (mRNA) in Comirnaty ist in Lipid-Nanopartikeln formuliert, die es ermöglichen, die nicht-replizierende RNA in Wirtszellen einzubringen, um die transiente Expression des SARS-CoV-2 Spike (S)-Antigens zu steuern. Die mRNA kodiert für membranverankertes S-Protein in voller Länge mit zwei Punktmutationen innerhalb der zentralen Helix. Die Mutation dieser beiden Aminosäuren zu Prolin fixiert das S-Protein in einer antigenetisch bevorzugten Prä-Fusions-Konformation. Der Impfstoff löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike (S)-Antigen aus, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Wirksamkeit

Omicron-angepasstes Comirnaty
Immunogenität bei ungeimpften Teilnehmern von 6 bis 23 Monaten – nach 2 Dosen Comirnaty Omicron XBB.1.5
In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 wurden 367 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten, die 2 Dosen Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 Mikrogramm erhielten, mit 234 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten verglichen, die 3 3-Mikrogramm-Dosen Comirnaty Omicron XBB.1.5 erhielten. Von den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten, die 2 Dosen Comirnaty 10 Mikrogramm erhielten, waren 64,6 % und von den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten, die 3 Dosen Comirnaty 3 Mikrogramm erhielten, waren 64,5 % bei der Baseline-Untersuchung für SARS-CoV-2 positiv.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die Seroresponse-Raten bei den Teilnehmern, die zwei Dosen zu 10 Mikrogramm erhielten, mit denen der Teilnehmer verglichen, die drei Dosen zu 3 Mikrogramm erhielten. Die Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl hinsichtlich des GMR als auch der Seroresponse-Raten erfüllt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Geometrisches Mittelverhältnis und Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse – Studie 6, Substudie A, Phase 2/3, Teilnehmer der Gruppe 1 (1 Monat nach Dosis 2) im Vergleich zu Teilnehmern der Gruppe 3 (1 Monat nach Dosis 3) – für Immunogenität auswertbare Population

	Studie 6 SSA Gruppe 1 6 bis 23 Monate Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Studie 6 SSA Gruppe 3 6 bis 23 Monate Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Studie 6 SSA 6 bis 23 Monate Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest Omicron XBB.1.5 - NT50 (Titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[d] (95-%-KI[d])**	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	367	8 831,8 (7 785,3; 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4; 6 995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Seroresponse-Rate (%) für 50 % neutralisierende Titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**Differenz %[i]**	**(95-%-KI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

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

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

a. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron XBB.1.5).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der Differenz der KQ-Mittelwerte für den Test (Gruppe 1 – Gruppe 3) und der entsprechenden KI berechnet, auf der Grundlage eines linearen Regressionsmodells logarithmisch transformierter neutralisierender Titer bei der Baseline-Untersuchung, Infektionsstatus nach Baseline und Impfstoffgruppe als Kovariaten.
e. Auf GMR basierende Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI > 0,67 und der Punktschätzer des GMR ≥ 0,8 beträgt.
f. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung der Prozentsätze als Nenner verwendet.
g. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
h. Exaktes zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.
i. Adjustierte Differenz der Anteile auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung (< Median, ≥ Median), ausgedrückt als Prozentsatz (Gruppe 1 – Gruppe 3). Der Median der neutralisierenden Titer bei der Baseline-Untersuchung wurde auf Grundlage der gepoolten Daten in 2 Vergleichsgruppen von allen Teilnehmern berechnet.
j. Zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung (< Median, ≥ Median), ausgedrückt als Prozentsatz.
k. Auf Seroresponse basierende Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse > -10 % beträgt.

Immunogenität bei ungeimpften Teilnehmern von 6 bis 23 Monaten – nach 3 Dosen Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
In einer Analyse zu Studie 6 (Phase 1) erhielten 57 Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten in der Population, die für Immunogenität auswertbar war, eine Impfserie aus 3 Dosen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zu 3 Mikrogramm (n = 20), 6 Mikrogramm (n = 19) oder 10 Mikrogramm (n = 18) in den Wochen 0, 3 und 11. Die Daten zur Immunogenität nach der ersten 3-Dosen-Impfserie dieser Gruppen wurden für den Referenzstamm und Omicron BA.4/BA.5 deskriptiv mit einer historischen Vergleichsgruppe verglichen, in der Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren 3 Dosen des monovalenten Comirnaty Original zu 3 Mikrogramm nach einem ähnlichen Impfschema erhielten.

Unter den Teilnehmern in der für Immunogenität auswertbaren Population waren die beobachteten GMT gegen Omicron BA.4/BA.5 und den Referenzstamm bei den Dosierungen von 3 Mikrogramm, 6 Mikrogramm und 10 Mikrogramm 1 Monat nach der 2. Dosis und 1 Monat nach der 3. Dosis im Allgemeinen ähnlich. Die Teilnehmer zeigten hohe Seroresponse-Raten (≥ 92,9 % gegenüber Omicron BA.4/BA.5 bzw. den Referenzstämmen) in den Gruppen mit 3 Mikrogramm, 6 Mikrogramm oder 10 Mikrogramm. Die Seroresponse-Raten stiegen mit der Dosis an, wobei die höchsten Raten in den Gruppen mit 6 Mikrogramm und 10 Mikrogramm beobachtet wurden.

Immunogenität bei ungeimpften Teilnehmern von 2 bis 4 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron XBB.1.5
In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 wurden 470 Teilnehmer im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Einzeldosis von 10 Mikrogramm Comirnaty Omicron XBB.1.5 erhielten, mit 234 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion, die drei Dosen von je 3 Mikrogramm Comirnaty Omicron XBB.1.5 erhielten, verglichen. Von den Teilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Einzeldosis von 10 Mikrogramm Comirnaty erhielten, waren 93,4 % und von den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten, die drei Dosen von je 3 Mikrogramm Comirnaty erhielten, waren 64,5 % bei der Baseline-Untersuchung für SARS-CoV-2 positiv.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die Seroresponse-Raten bei den Teilnehmern im Alter von 2 bis 4 Jahren, die eine Einzeldosis von 10 Mikrogramm erhielten, mit denen der Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion verglichen, die drei Dosen zu 3 Mikrogramm erhielten. Das Immunobridgingkriterium wurde hinsichtlich des GMR erfüllt, das statistische Kriterium für die Seroresponse-Rate (SRR) wurde jedoch knapp nicht erfüllt. Die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse liegt bei < -10 % (-11,92) (Tabelle 4).

Tabelle 4. Geometrisches Mittelverhältnis und Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse – Studie 6, Substudie A, Phase 2/3, Teilnehmer der Gruppe 4 (1 Monat nach Dosis 1) im Vergleich zu Teilnehmern der Gruppe 3 (1 Monat nach Dosis 3) – für Immunogenität auswertbare Population

	Studie 6 SSA Gruppe 4 2 bis 4 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Studie 6 SSA Gruppe 3 6 bis 23 Monate Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Studie 6 SSA 2 bis 4 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg / 6 Monate bis 2 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest Omicron XBB.1.5 - NT50 (Titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[d] (95-%-KI[d])**	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	470	6 620,0 (5 802,8; 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2; 7 440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Seroresponse-Rate (%) für 50 % neutralisierende Titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**Differenz %[i]**	**(95-%-KI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Hinweis: Der fehlende Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion bis zu einem Monat nach Dosis 3 wurde für Teilnehmer der Gruppe 3 definiert als ein negatives Ergebnis für den N-bindenden Antikörper [Serum] beim Besuchstermin nach Dosis 1 und beim Besuchstermin 1 Monat nach Dosis 3; einen negativen NAAT [Nasenabstrich] bei den Besuchsterminen für Dosis 1, Dosis 2 und Dosis 3 sowie bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zur Blutentnahme 1 Monat nach Dosis 3; und keine Anamnese von COVID-19.

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

a. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron XBB.1.5).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (Gruppe 4: 2 bis 4 Jahre – Gruppe 3: 6 bis 23 Monate) und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
e. Auf GMR basierende Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI > 0,67 und der Punktschätzer des GMR ≥ 0,8 beträgt.
f. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung der Prozentsätze als Nenner verwendet.
g. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
h. Exaktes zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.
i. Differenz bei den Anteilen, ausgedrückt als Prozentsatz (Gruppe 4: 2 bis 4 Jahre – Gruppe 3: 6 bis 23 Monate).
j. Zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, für die Differenz bei den Anteilen, ausgedrückt als Prozentsatz.
k. Auf Seroresponse basierende Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse > -10 % beträgt.

Immunogenität bei Teilnehmern von 5 bis 11 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron XBB.1.5
In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 6 wurden 302 nicht zuvor gegen COVID-19 geimpfte Teilnehmer im Alter von 5 bis 11 Jahren, die eine Einzeldosis von 10 Mikrogramm Comirnaty XBB.1.5 erhielten, mit Teilnehmern aus einer Untergruppe von Studie 13, Substudie A im Alter von 12 bis 82 Jahren verglichen, die bereits gegen COVID-19 geimpft waren und eine Einzeldosis von 30 Mikrogramm Comirnaty XBB.1.5 erhielten. Von den nicht zuvor gegen COVID-19 geimpften Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die eine Einzeldosis von 10 Mikrogramm Comirnaty erhielten, waren 98,9 % und von den bereits gegen COVID-19 geimpften Teilnehmern im Alter von 12 bis 82 Jahren, die eine Einzeldosis von 30 Mikrogramm Comirnaty erhielten, waren 99,3 % bei der Baseline-Untersuchung für SARS-CoV-2 positiv.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die serologischen Reaktionsraten (definiert als mindestens 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert) bei den ungeimpften Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit denen bei den bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpften Teilnehmern ab 12 Jahren verglichen. Die Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl hinsichtlich des GMR als auch der Seroresponse-Raten erfüllt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Geometrisches Mittelverhältnis und Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse – Studie 6, Substudie E bis Studie 13, Substudie A, Teilnehmer 1 Monat nach der Studienimpfung – für Immunogenität auswertbare Population

	Studie 6 SSE 5 bis 11 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Studie 13 SSA ≥ 12 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Studie 6 SSE 5 bis 11 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg / Studie 13 SSA ≥ 12 Jahre Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest Omicron XBB.1.5 - NT50 (Titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[d] (95-%-KI[d])**	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	285	5 930,5 (5 283,8; 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3; 4 668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Seroresponse-Rate (%) für 50 % neutralisierende Titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**Differenz %[i]**	**(95-%-KI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Abkürzungen: GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.
Hinweis: Seroresponse ist definiert als Anstieg um den Faktor ≥ 4 gegenüber dem Baseline-Wert. Bei einem Baseline-Wert unterhalb der LLOQ wird eine Messung von ≥ 4 × LLOQ nach der Impfung als Seroresponse betrachtet.

a. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron XBB.1.5).

b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der Differenz der KQ-Mittelwerte für den Test (Studie 6, 5 bis 11 Jahre – Studie 13, ab 12 Jahren) und der entsprechenden KI berechnet, auf der Grundlage eines linearen Regressionsmodells logarithmisch transformierter neutralisierender Titer bei der Baseline-Untersuchung, Infektionsstatus nach Baseline und Impfstoffgruppe als Kovariaten.
e. Immunobridging wird deklariert, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer als 0,67 ist und der Punktschätzwert des GMR ≥ 0,8 beträgt.
f. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung der Prozentsätze als Nenner verwendet.
g. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
h. Exaktes zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.
i. Adjustierte Differenz der Anteile auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung (< Median, ≥ Median), ausgedrückt als Prozentsatz (Studie 6, 5 bis 11 Jahre – Studie 13, ab 12 Jahren). Der Median der neutralisierenden Titer bei der Baseline-Untersuchung wurde auf Grundlage der gepoolten Daten in 2 Vergleichsgruppen berechnet.
j. Zweiseitiges 95-%-KI auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, für die Differenz bei den Anteilen, stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung (< Median, ≥ Median), ausgedrückt als Prozentsatz.
k. Immunobridging wird deklariert, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die adjustierte Differenz der Prozentsätze bei Teilnehmern mit Seroresponse größer als -10,0 % ist.

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

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

Die Immunogenitätsdaten für den Impfstoff nach einer Auffrischungsimpfung bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren sind in Tabelle 6 aufgeführt.

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

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

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

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

Immunogenität bei ungeimpften Teilnehmern ab 12 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron XBB.1.5

In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 13 wurden 302 Teilnehmern ab 12 Jahren, die bei Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2 waren und 1 Dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 erhalten hatten, mit Teilnehmern verglichen, die Comirnaty Omicron XBB.1.5 nach mindestens 3 Dosen eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs erhalten hatten. Die für Immunogenität auswertbare Population, die noch keine Impfung erhalten hatte, war im Median 36,0 Jahre alt und zu 62,6 % kaukasischer und zu 50,7 % hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft. Die für Immunogenität auswertbare Population, die bereits geimpft war (n = 296), war im Median 55 Jahre alt und zu 79,4 % kaukasischer und zu 18,6 % hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft.

Die neutralisierenden Titer gegen Omicron XBB.1.5 stiegen von Studienbeginn bis 1 Monat nach der Studienimpfung und waren bei Teilnehmern, die Comirnaty Omicron XBB.1.5 als Einzeldosis erhalten hatten, höher als bei Teilnehmern, die Comirnaty Omicron XBB.1.5 nach 3 oder mehr Dosen eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs erhalten hatten. Die Nichtunterlegenheit wurde hinsichtlich des geometrischen Mittelwertverhältnisses (GMR für engl. *Geometric Mean Ratio*) der neutralisierenden Titer gegen Omicron XBB.1.5 und der Differenz bei den Seroresponse-Raten auf den Stamm XBB.1.5 bei ungeimpften Teilnehmern im Vergleich zu Teilnehmern, die Comirnaty Omicron XBB.1.5 nach 3 oder mehr Dosen eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs erhalten hatten, erreicht (Tabelle 7).

Tabelle 7. Geometrisches Mittelverhältnis und Differenz der Prozentsätze der Teilnehmer mit Seroresponse – Studie 13 Ungeimpfte und Untergruppe bereits geimpfter – für Immunogenität auswertbare Population

		Impfstoffgruppen (wie zugewiesen)				Gruppenvergleich	
		Ungeimpft Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Bereits geimpft Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Ungeimpft Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg / Bereits geimpft Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
SARS-CoV-2-Neutralisationstest Omicron XBB.1.5 - NT50 (Titer)[e]	**Probennahme-zeitpunkt[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**GMR[d] (95-%-KI[d])**	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	1 Monat	299	4 373,4 (3 757,1; 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4; 3 452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Probennahme-zeitpunkt[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-%-KI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-%-KI[i])**	**Differenz %[j]**	**(95-%-KI[k])**
Seroresponse-Rate (%) für 50 % neutralisierende Titer	1 Monat	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. Entnahme der Blutproben nach den im Prüfplan festgelegten Zeitpunkten.
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate und der entsprechenden KI berechnet, auf der Grundlage eines linearen Regressionsmodells mit den Ausgangswerten der Assays (logarithmische Skala), dem Alter und der Impfstoffgruppe als Kovariaten berechnet.
e. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron XBB.1.5).
f. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR größer 0,67 beträgt.
g. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung des Prozentsatzes als Nenner verwendet.
h. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
i. Exaktes zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.
j. Differenz bei den Anteilen, ausgedrückt als Prozentsatz.
k. Zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Kategorie des neutralisierenden Titers bei der Baseline-Untersuchung (< Median, ≥ Median) und Altersgruppe (< Median, ≥ Median). Der Median der neutralisierenden Titer bei der Baseline-Untersuchung und das mediane Alter wurde auf Grundlage der gepoolten Daten in 2 Vergleichsgruppen berechnet.
l. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Prozentsätze von Teilnehmern mit Seroresponse > -10 % beträgt.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 12 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron JN.1

In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 13 wurden 212 Teilnehmer ab 12 Jahren, die 1 Dosis Comirnaty Omicron JN.1 erhalten hatten, mit 200 Teilnehmern verglichen, die Comirnaty Omicron XBB.1.5 nach mindestens 3 Dosen eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs erhalten hatten. Die für Immunogenität auswertbare Population, die Comirnaty Omicron JN.1 erhalten hatte, war im Median 54,5 Jahre alt und zu 69,3 % kaukasischer und zu 23,1 % hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft. 87,3 % dieser Population waren zu Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2 und 89,2 % hatten zuvor einen COVID-19-Impfstoff erhalten.

Die neutralisierenden Titer und Seroresponse gegen Omicron JN.1 oder Omicron XBB.1.5 bei Teilnehmern, die Comirnaty Omicron JN.1 oder Comirnaty Omicron XBB.1.5 erhalten hatten, sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8. Geometrische Mittelwerte der Titer und Prozentsatz der Teilnehmer mit Seroresponse – Comirnaty JN.1 oder Comirnaty XBB.1.5 – Teilnehmer ab 12 Jahren – für Immunogenität auswertbare Population

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		**Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg**	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	**Probennahme-zeitpunkt[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron JN.1 – NT50 (Titer)[d]	Vor Impfung	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 Monat	212	2 203,3 (1 855,7; 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7; 1 352,2)
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron XBB.1.5 – NT50 (Titer)[e]	Vor Impfung	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 Monat	212	2 364,4 (1 917,4; 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9; 3 463,8)
Seroresponse-Rate für 50 % neutralisierende Titer	**Probennahme-zeitpunkt[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron JN.1 – NT50 (Titer)[d]	1 Monat	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron XBB.1.5 – NT50 (Titer)[e]	1 Monat	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. Entnahme der Blutproben nach den im Prüfplan festgelegten Zeitpunkten.
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron JN.1).
e. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron XBB.1.5).
f. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung des Prozentsatzes als Nenner verwendet.
g. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
h. Exaktes zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 12 Jahren – nach einer Einzeldosis Comirnaty Omicron KP.2
In einer Analyse zu einer Untergruppe von Studie 13 wurden 100 Teilnehmer ab 18 Jahren, die 1 Dosis Comirnaty Omicron KP.2 erhalten hatten, mit 194 Teilnehmern verglichen, die 1 Dosis Comirnaty Omicron JN.1 erhalten hatten. Die für Immunogenität auswertbare Population, die Comirnaty Omicron KP.2 erhalten hatte, war im Median 55,0 Jahre alt und zu 75,0 % kaukasischer

und zu 15,0 % hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft. 91,0 % dieser Population waren zu Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2 und 90,0 % hatten zuvor einen COVID-19-Impfstoff erhalten.

Die neutralisierenden Titer und Seroresponse gegen Omicron KP.2 und Omicron JN.1 bei Teilnehmern, die Comirnaty Omicron KP.2 oder Comirnaty Omicron JN.1 erhalten hatten, sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9. Geometrische Mittelwerte der Titer und Prozentsatz der Teilnehmer mit Seroresponse – Comirnaty KP.2 oder Comirnaty JN.1 – Teilnehmer ab 18 Jahren – für Immunogenität auswertbare Population

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrischer Mittelwert für 50 % neutralisierende Titer (GMT)	**Probennahme-zeitpunkt[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-%-KI[c])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron KP.2 – NT50 (Titer)[d]	Vor Impfung	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 Monat	100	2 256,5 (1 660,2; 3 067,0)	194	873,3 (706,1; 1 080,2)
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron JN.1 – NT50 (Titer)[e]	Vor Impfung	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 Monat	100	4 319,5 (3 280,7; 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9; 2 501,5)
Seroresponse-Rate für 50 % neutralisierende Titer	**Probennahme-zeitpunkt[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-%-KI[h])**
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron KP.2 – NT50 (Titer)[d]	1 Monat	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
SARS-CoV-2-Neutralisationstest – Omicron JN.1 – NT50 (Titer)[e]	1 Monat	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. Entnahme der Blutproben nach den im Prüfplan festgelegten Zeitpunkten.
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb der LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron KP.2).
e. Die SARS-CoV-2-NT50-Werte wurden mit einer validierten 384-Well-Testplattform bestimmt (Subvariante Omicron JN.1).
f. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay sowohl zum Zeitpunkt vor der Impfung als auch zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt. Diese Werte werden bei der Berechnung des Prozentsatzes als Nenner verwendet.
g. n = Anzahl der Teilnehmer mit Seroresponse für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
h. Exaktes zweiseitiges KI auf Grundlage der Methode nach Clopper und Pearson.

Initial zugelassener Impfstoff von Comirnaty

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

Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV).

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

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

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

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

Die Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 gemäß Altersuntergruppen – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitspopulation (7 Tage)

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

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

mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt [*Falldefinition: (mindestens 1 von) Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder gesteigerte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder vermehrte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.]

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

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

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

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

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

Die aktualisierten Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Altersuntergruppe – Teilnehmer ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion* vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitpopulation (7 Tage) während der placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit

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

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder

verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

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

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

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

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

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

Ab dem 13. März 2021 wird die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schweres COVID-19 nur für Teilnehmer mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion dargestellt (Tabelle 12), 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 12. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes schweres Auftreten von COVID-19 bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion auf der Grundlage der Food and Drug Administration (FDA)* nach Dosis 1 oder ab 7 Tagen nach Dosis 2 in der placebokontrollierten Nachbeobachtung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SARS-CoV-2-Infektion hatten, wobei das Ansprechen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren (n = 190) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (n = 170) verglichen wurde.

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

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

Erste deskriptive Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 13 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 13. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2: Ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Phase 2/3 – Kinder von 5 bis 11 Jahren, auswertbare Wirksamkeitspopulation

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

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

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

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

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

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

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

Das GMR des SARS-CoV-2-NT50 1 Monat nach Dosis 2 bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. von 5 bis unter 12 Jahren) im Vergleich zu jungen Erwachsenen im Alter von 16 bis 25 Jahren betrug 1,04 (zweiseitiges 95-%-KI: 0,93; 1,18). Unter den Teilnehmern ohne vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 hatten 99,2 % der Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren und 99,2 % der Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren 1 Monat nach Dosis 2 eine serologische Reaktion. Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, betrug 0,0 % (zweiseitiges 95-%-KI: -2,0 %; 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14. Zusammenfassung des geometrischen Mittelverhältnisses für den 50 %igen neutralisierenden Titer und des Unterschieds in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit serologischer Reaktion - Vergleich von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Studie 3) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) - Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 - Untergruppe mit Immunobridging – Phase 2/3 – für Immunogenität auswertbare Population

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

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

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

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

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

b Protokollspezifizierter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die relativen Informationen zur Impfstoffwirksamkeit für Teilnehmer ab 16 Jahren ohne vorherige Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 15 dargestellt. Die relative Impfstoffwirksamkeit bei Teilnehmern mit oder ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion betrug 94,6 % (95-%-Konfidenzintervall von 88,5 % bis 97,9 %), ähnlich wie bei den Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren Infektion. Primäre COVID-19-Fälle, die 7 Tage nach der Auffrischungsdosis beobachtet wurden, waren 7 primäre Fälle in der Gruppe mit Comirnaty und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 15. Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung – Teilnehmer ab 16 Jahren ohne Nachweise einer Infektion - auswertbare Wirksamkeitspopulation

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

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

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

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach der Auffrischungsimpfung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. relative Impfstoffwirksamkeit in der Gruppe mit Auffrischung durch Comirnaty im Vergleich zur Placebogruppe (ohne Auffrischungsimpfung).
f. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die relative Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.

Immunogenität bei Kindern von 5 bis 11 Jahren (d. h. von 5 bis unter 12 Jahren) – nach Auffrischungsimpfung

Eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty wurde 401 zufällig ausgewählten Teilnehmern in Studie 3 verabreicht. Die Wirksamkeit einer Auffrischungsimpfung im Alter von 5 bis 11 Jahren wird durch die Immunogenität abgeleitet. Die Immunogenität wurde durch den 50 % neutralisierenden Titer gegen den Referenzstamm von SARS CoV 2 (USA_WA1/2020) bewertet. Die Analysen der 50 % neutralisierenden Titer 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung im Vergleich zu vor der Auffrischungsimpfung zeigten einen erheblichen Anstieg der geometrischen Mittelwerte der Titer bei Personen zwischen 5 bis 11 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der Dosis 2 und der Auffrischungsimpfung keine serologischen oder virologischen Anzeichen einer stattgefundenen SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – Altersgruppe 5 bis 11 Jahre – für Immunogenität auswertbare Population

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

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

a. Im Protokoll festgelegte Probennahmezeitpunkte (Blutproben).
b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
c. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenz der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und des entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

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

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

Die Ergebnisse der Wirksamkeit des Impfstoffs nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17. Wirksamkeit des Impfstoffs – erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 3 – verblindeter Nachbeobachtungszeitraum – Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 3 – Phase 2/3 – 6 Monate bis 4 Jahre – Population mit evaluierbarer Wirksamkeit (3 Dosen)

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

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

* Teilnehmer, bei denen (7 Tage vor Erhalt von Dosis 3) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch für Dosis 1, 1 Monat nach Besuch für Dosis 2 (falls verfügbar) und für Dosis 3 (falls verfügbar), und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1, 2 und 3 nachgewiesen und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 3 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 3 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. Zweiseitiges 95-%-Konfidenzintervall (KI) für VE wird auf der Grundlage der um die Überwachungszeit bereinigten Methode von Clopper und Pearson abgeleitet.

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

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

Immunogenitätsanalysen wurden in der Immunbridging-Untergruppe von 82 Studienteilnehmern der Studie 3 im Alter von 6 bis 23 Monaten und 143 Studienteilnehmern der Studie 3 im Alter von 2 bis 4 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu einem Monat nach der dritten Dosis auf der Grundlage eines Datenstichtags vom 29. April 2022 durchgeführt.

50 % neutralisierende Antikörpertiter (NT50) gegen SARS-CoV-2 wurden zwischen einer Immunobridging-Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren aus Studie 3 einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 3 Dosen und einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Phase-2/3-Teilnehmern aus Studie 2 im Alter von 16 bis

25 Jahren einen Monat nach der Grundimmunisierung bestehend aus 2 Dosen unter Verwendung eines Mikroneutralisationstests gegen den Referenzstamm (USA_WA1/2020) verglichen.

In den primären Immunobridging-Analysen wurden die geometrischen mittleren Titer (unter Verwendung eines geometrischen Mittelwertverhältnisses [GMR]) und die serologischen Reaktionsraten (definiert als mindestens 4-facher Anstieg der SARS-CoV-2-NT50 gegenüber dem Ausgangswert vor Dosis 1) in der auswertbaren Immunogenitätspopulation von Teilnehmern ohne Anzeichen einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion bis zu einem Monat nach Dosis 3 bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 23 Monaten und 2 bis 4 Jahren, und bis zu einem Monat nach Dosis 2 bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren verglichen. Die vordefinierten Kriterien für ein Immunobridging wurden sowohl durch das GMR als auch durch die Seroresponse-Differenz in beiden Altersgruppen erfüllt (Tabelle 18).

Tabelle 18. SARS-CoV-2-GMT (NT50) und Unterschied in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit Seroresponse 1 Monat nach der Impfserie – Untergruppe mit Immunobridging – Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren (Studie 3) einen Monat nach Dosis 3 und Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) einen Monat nach Dosis 2 – ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion – auswertbare Immunogenitätspopulation

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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest; N-Binding = SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Bindung; NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.
Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis [(bis zu 1 Monat nach Dosis 2 (Studie 2) oder 1 Monat nach Dosis 3 (Studie 3) Blutentnahme)] einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten [(d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ nach Dosis 1, Dosis 3 (Studie 3) und 1 Monat nach Dosis 2

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

a. N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für GMT und Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test sowohl zum Ausgangswert als auch zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt für serologische Reaktionsraten.
b. GMT und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
c. GMR und zweiseitige 95-%-KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
d. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage des GMR zugestanden, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für das GMR-Verhältnis größer als 0,67 ist und die Punktschätzung des GMR ≥ 0,8 ist.
e. SARS-CoV-2 NT50 wurde mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationstest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonolayern bestimmt. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
f. n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion für den angegebenen Test zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
g. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
h. Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (jüngere Altersgruppe minus 16 bis 25 Jahre).
i. Zweiseitiges KI, basierend auf der Miettinen- und Nurminen-Methode für die Differenz der Anteile, ausgedrückt in Prozent.
j. Jeder jüngeren Altersgruppe (2 bis 4 Jahre, 6 bis 23 Monate) wird Immunobridging auf der Grundlage der serologischen Reaktionsrate zugeschrieben, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95-%-KI für die Differenz der Anteile größer als -10,0 % ist, vorausgesetzt, die Kriterien für Immunobridging auf der Grundlage des GMR wurden erfüllt.

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

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

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

Immunogenität bei schwangeren Teilnehmerinnen und bei von schwangeren Teilnehmerinnen entbundenen Säuglingen – nach 2 Dosen Comirnaty

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

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

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

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

Immunogenität bei immungeschwächten Teilnehmern (Erwachsene und Kinder)

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Allgemeine Toxizität

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

Genotoxizität/Karzinogenität

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Die Dauer der Haltbarkeit und die Aufbewahrungsbedingungen sind unterschiedlich für gefrorene und lediglich gekühlte Durchstechflaschen:

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

Überprüfen Sie die zutreffende Dauer der Haltbarkeit sowie die entsprechenden Aufbewahrungsbedingungen.

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

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

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

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

Aufgetaute (zuvor gefrorene) Durchstechflaschen
10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 18 Monaten.
- Nach Überführen des Impfstoffs in die 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf dem Umkarton notiert werden und der Impfstoff sollte bis zum aktualisierten Verfalldatum verwendet oder entsorgt werden. Das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen werden.
- Wird der Impfstoff bei 2 °C bis 8 °C erhalten, sollte er bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Das Verfalldatum auf dem Umkarton sollte aktualisiert worden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen worden sein.

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

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

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

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

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

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

Geöffnete Durchstechflaschen

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

Glasfertigspritzen

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gefrorene Durchstechflaschen

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

Lediglich gekühlte Durchstechflaschen und Glasfertigspritzen

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

Durchstechflaschen und Fertigspritzen

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und erstem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabelle 19. Art und Inhalt des Behältnisses von Comirnaty XFG

Arzneimittelform	**Inhalt**	**Behältnis**	**Dosis/Dosen pro Behältnis (siehe Abschnitte 4. 2 und 6.6)**	**Packungs-größen**
Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Geliefert in einer klaren 2-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer grauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium.	Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (graue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	10 Durchstech-flaschen
Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	Geliefert in einer Einzeldosisfertigspritze mit Kolbenstopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer Verschlusskappe (synthetischer Brombutylkautschuk) mit oder ohne Kanüle.	Typ-I-Glasspritze	1 Dosis von 0,3 ml	1 Fertigspritze mit oder ohne 1 Kanüle
				10 Fertigspritzen mit oder ohne 10 Kanülen
Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Geliefert in einer klaren 2-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium.	Einzeldosis-durchstech-flasche (blaue Kappe)	1 Dosis von 0,3 ml	10 Durchstech-flaschen
		Mehrdosen-durchstech-flasche (2,25 ml) (blaue Kappe)	6 Dosen von je 0,3 ml	10 Durchstech-flaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen vor der Anwendung

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

Anweisungen für Einzeldosis- und Mehrdosendurchstechflaschen

- **Vergewissern Sie sich,** dass die Durchstechflasche entweder:

  - eine **graue Kunststoffkappe** hat mit dem **Produktnamen Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion** (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren), oder
  - eine **blaue Kunststoffkappe** hat mit dem **Produktnamen Comirnaty XFG 10 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion** (Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahren).
- Wenn auf dem Etikett der Durchstechflasche ein anderer Produktname steht, beachten Sie bitte die Fachinformation für diejenige Formulierung.

Gefrorene Durchstechflaschen

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

Lediglich gekühlte Durchstechflaschen

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

Zubereitung von 0,3-ml-Dosen

- Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Vor dem Mischen kann die Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten.
- Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als:
  - **Graue Kappe:** weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen.
  - **Blaue Kappe:** klare bis leicht opaleszierende Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen.
- Verwenden Sie den Impfstoff nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Prüfen Sie, ob die Durchstechflasche eine Einzeldosisdurchstechflasche oder Mehrdosendurchstechflasche ist, und befolgen Sie die entsprechenden unten aufgeführten Handlungsinstruktionen:
  - Einzeldosisdurchstechflaschen
    - Entnehmen Sie eine Einzeldosis von 0,3 ml des Impfstoffs.
    - Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
  - Mehrdosendurchstechflaschen
    - Mehrdosendurchstechflaschen enthalten 6 Dosen von je 0,3 ml.
    - Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
    - Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty XFG.

- Es sollten **Spritzen und/oder Kanülen mit geringem Totvolumen** verwendet werden, um 6 Dosen aus einer Durchstechflasche zu entnehmen. Die Kombination aus Spritze und Kanüle mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben. Wenn Standardspritzen und -kanülen verwendet werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit auf der Mehrdosendurchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

Anweisungen für Glasfertigspritzen

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tabelle 20. Zulassungsnummer(n) von Comirnaty XFG

Arzneimittelform	**Behältnis**	**Zulassungsnummer**
Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion	Mehrdosendurchstechflaschen (gefroren)	EU/1/20/1528/052
	Mehrdosendurchstechflaschen (lediglich gekühlt)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	1 Glasfertigspritze ohne Kanüle	EU/1/20/1528/054
	1 Glasfertigspritze mit 1 Kanüle	EU/1/20/1528/058
	10 Glasfertigspritzen ohne Kanülen	EU/1/20/1528/055
	10 Glasfertigspritzen mit 10 Kanülen	EU/1/20/1528/059
	Einzeldosisdurchstechflaschen	EU/1/20/1528/056

Comirnaty XFG **10 Mikrogramm/Dosis** **Injektionsdispersion**	Mehrdosendurchstechflaschen	EU/1/20/1528/057

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

11.2026

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