

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

### Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen im Alter von 12–17 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 23. Juni 2022 die bedingte Zulassung des Impfstoffes Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax für Personen im Alter von 12–17 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung ist durch die Europäische Kommission erfolgt. Bei den Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um Indikationsimpfempfehlungen im Rahmen einer Pandemie des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2).

**Nuvaxovid** ist ein rekombinanter, adjuvantierter Impfstoff auf Proteinbasis mit biotechnologisch hergestellten Nanopartikeln aus S-Glykoprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps. Das Matrix-M-Adjuvans auf Saponinbasis stimuliert die Antigenpräsentation, die Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten und die Bildung neutralisierender Antikörper.<sup>1</sup> Der Impfstoff besteht aus gereinigtem Proteinantigen und ist somit ein Subunitimpfstoff, der keinen replikationsfähigen Erreger beinhaltet und somit auch bei schwerer Immundefizienz appliziert werden kann.

Nuvaxovid ist seit Dezember 2021 in der Europäischen Union (EU) bedingt für Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren zugelassen und wird seit Februar 2022 auch von der STIKO empfohlen.<sup>2</sup> Das Impfschema sieht für die Grundimmunisierung 2 Impfstoffdosen vor (jeweils 5  $\mu\text{g}$  Antigen und 50  $\mu\text{g}$  Matrix-M-Adjuvans), die im Abstand von  $\geq 21$  Tagen intramuskulär verabreicht werden. Der Impfstoff

wird fortlaufend in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht.<sup>3,4</sup>

Eine der **Phase-III-Studien (PREVENT-19)** ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte und beobachterverblindete Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nuvaxovid mit einem Cross-over-Design. Die Studie wird in den USA und Mexiko durchgeführt. Der primäre Endpunkt für PREVENT-19 war das erste Auftreten einer PCR-bestätigten symptomatischen (leichten, mittelschweren oder schweren) COVID-19, die frühestens 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis bei zu Studienbeginn SARS-CoV-2-seronegativen Teilnehmenden einsetzte.<sup>3</sup>

Die Studie beinhaltet eine pädiatrische Erweiterung mit der gleichen Methodik an 73 Standorten in den USA zur Bewertung der Sicherheit, klinischen Wirksamkeit und Immunogenität von Nuvaxovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren. Rund 67% der Teilnehmenden waren zwischen 12 und 14 Jahre alt. Insgesamt 1.799 Kinder und Jugendliche, die entweder 2 Impfstoffdosen Nuvaxovid ( $n=1.205$ ) oder Placebo ( $n=594$ ) intramuskulär im Abstand von 21 Tagen erhielten, bildeten die *per-protocol-efficacy* Gruppe zur Untersuchung der Wirksamkeit.<sup>5,6</sup> Teilnehmende mit einer früheren SARS-CoV-2-Infektion oder einer bestätigten Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Die demografischen Merkmale der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen mit Nuvaxo-

vid versus Placebo waren vergleichbar. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der pädiatrischen Erweiterung war die Nichtunterlegenheit der neutralisierenden Antikörperreaktion im Vergleich zu Teilnehmenden im Alter von 18–25 Jahren aus der PREVENT-19-Studie. Die Teilnehmenden werden nach der 2. Impfstoffdosis zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität für bis zu 24 Monate nachbeobachtet.<sup>6</sup>

In einer Zwischenanalyse der pädiatrischen Studie (Cut-Off-Datum am 27. September 2021) wurden in der *per-protocol-efficacy* Gruppe (n=1.799) 20 Fälle mit einer PCR-bestätigten leichten COVID-19 dokumentiert (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; Placebo, n=14 [2,4%]). Daraus wurde eine **Wirksamkeit** zur Verhinderung von COVID-19 von 79,5% (95% Konfidenzintervall [KI]: 46,8–92,1%) berechnet. Zum Zeitpunkt dieser Analyse war in den USA Delta (Linie B.1.617.2 und AY) die vorherrschende SARS-CoV-2-Variante. 11 der 20 Fälle (55%) wurden sequenziert und in allen 11 Fällen wurde die Delta-Variante bestätigt.

Bei Teilnehmenden, die zu Beginn der pädiatrischen Studie keine Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein-(NP-) Antikörper im Serum aufwiesen und PCR-negativ waren, wurde 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis (Tag 35) eine Serumanalyse auf das Vorhandensein von neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörpern durchgeführt. Die Frequenz und Höhe der neutralisierenden Antikörper wurde mit jener der seronega-

tiven und PCR-negativen erwachsenen Teilnehmenden im Alter von 18–25 Jahren in der Hauptstudie verglichen. Für die Nichtunterlegenheit mussten die folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- Obergrenze des zweiseitigen 95% KI für das Verhältnis des mittleren geometrischen Titors (*geometric mean titer*, GMT) bei den 18–25-Jährigen zum GMT bei den 12–17-Jährigen <1,5;
- Punktschätzer des GMT-Verhältnis  $\leq 1,22$ ;
- Obergrenze des zweiseitigen 95% KI für die Differenz zwischen der Serokonversionsrate (*sero-conversion rate*, SCR) bei den 18–25-Jährigen und der SCR bei den 12–17-Jährigen <10%.

Die Nichtunterlegenheitskriterien wurden erfüllt (s. Tab.1).<sup>6</sup> Die GMT-Werte der neutralisierenden Antikörper in der Nuvaxovid-Gruppe waren in der sero- oder PCR-positiven Ausgangskohorte etwa 2,4-mal höher als in der sero- oder PCR-negativen Ausgangskohorte. Ferner waren die geometrischen mittleren ELISA-Einheiten (*geometric mean ELISA units*, GMEUs) der Serum-IgG-Antikörper in der Nuvaxovid-Gruppe in der jüngeren Alterskohorte (12 bis <15 Jahre) etwa 1,2-mal höher als in der älteren Alterskohorte (15 bis <18 Jahre).<sup>6</sup>

Angesichts der vorliegenden Daten zur Immunogenität schloss das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA, dass Nuvaxovid wirksam vor COVID-19 bei Personen im Alter von 12–17 Jahren schützt, was durch deskriptive Wirksamkeitsanalysen bestätigt wurde.

Test	Zeitpunkt	12–17 Jahre (Zusatzstudie) n=390	18–25 Jahre (Hauptstudie) n=416	18–25 Jahre im Vergleich zu 12–17 Jahre
Mikroneutralisation (1/Verdünnung)		GMT (95% KI)*	GMT (95% KI)*	GMR (95% KI)*
	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	3.860 (3.423–4.352)	2.634 (2.389–2.904)	0,7 (0,6–0,8)
Serokonversion ≥ 4-facher Anstieg		n=385	n=415	Differenz (95% KI)
	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	98,7 (97,0–99,6)	99,8 (98,7–100)	1,1 (–0,2–2,8)

**Tab. 1 |** Bereinigtes Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (GMT) der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp an Tag 35 und nach Altersgruppe (Per-Protocol-Immunogenität)

GMR = GMT-Verhältnis; KI = Konfidenzintervall

\*Zur Schätzung des GMR wurde eine Kovarianzanalyse mit der Alterskohorte als Haupteffekt und dem Ausgangswert der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest als Kovariate durchgeführt. Einzelne Ansprechwerte, die als unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) ermittelt wurden, wurden auf halbe LLOQ gesetzt.

Die **Sicherheit und Verträglichkeit von Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren** wurden von der EMA in einer Zwischenanalyse (Cut-off-Datum am 27. September 2021) beurteilt. Die Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 2.232 Teilnehmenden mit und ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens eine Impfstoffdosis Nuvaxovid (n=1.487) oder ein Placebo (n= 745) erhalten hatten. Die Verträglichkeit wurde bis 7 Tage nach der 1. bzw. 2. Impfung erhoben und die Teilnehmenden im Mittel bis zum 49. Tag nach der 2. Impfung weiter beobachtet.<sup>6</sup>

Die Verträglichkeit des Impfstoffes war bei Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen in der Hauptstudie. Nach der 1. Impfung traten bei allen Teilnehmenden in der Nuvaxovid-Gruppe (65,4 %) häufiger Lokalreaktionen auf als in der Placebogruppe (28,5 %). Dies traf auch für die systemischen unerwünschten Ereignisse zu (55,2 % versus 40,8 %). Nach der 2. Impfung berichteten 75,3 % der mit Nuvaxovid Geimpften (20,6 % in der Placebogruppe) über Lokalreaktionen und 74,5 % in der Nuvaxovid-Gruppe (28,9 % in der Placebogruppe) über systemische Ereignisse.<sup>2,6</sup>

Ausgeprägtere Lokalreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (1,5 % nach der 1. Impfstoffdosis; 8,5 % nach der 2. Impfstoffdosis) als in der Placebogruppe (<1 % nach der 1. und 2. Impfstoffdosis). Ausgeprägtere systemische Ereignisse (Grad 3) traten nach der 2. Impfstoffdosis in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger auf als in der Placebogruppe (Nuvaxovid-Gruppe: 3,6 % für die 1. Impfstoffdosis; 21,9 % für die 2. Impfstoffdosis; Placebogruppe: 3,4 % für die 1. und 2. Impfstoffdosis).<sup>6</sup>

Die unerwünschten Ereignisse waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer mittleren Dauer von  $\leq 2$  Tagen nach der Impfung für lokale Ereignisse und  $\leq 1$  Tag für systemische Ereignisse. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Druckempfindlichkeit (71 %) und Schmerzen (67 %) an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen (63 %), Myalgie (57 %), Müdigkeit (54 %), Unwohlsein (43 %), Übelkeit oder Erbrechen (23 %), Arthralgie (19 %), Schwellung an der Injektionsstelle (19 %), Fieber (17 %) und Rötung an der Injektionsstelle (17 %). Fie-

ber wurde bei den Jugendlichen häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, insbesondere nach der 2. Impfstoffdosis (17 % bei den Jugendlichen; 6 % bei den Erwachsenen).<sup>5,6</sup>

Bis zur Zwischenanalyse der Erweiterungsstudie wurden keine Sicherheitssignale wie potenziell immunvermittelte Reaktionen (*potential immune-mediated medical conditions*, PIMMC) oder schwere unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*, SAE) beobachtet, die durch die Impfstoffe ausgelöst wurden. Die Reaktogenität des Impfstoffs wurde vom CHMP als annehmbar eingeschätzt. Die Teilnehmendenzahl ist allerdings zu gering, um seltene unerwünschte Ereignisse sicher erfassen zu können.<sup>6</sup>

Von den europäischen und internationalen Zulassungsbehörden, wie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), werden Daten der Zulassungsstudien und der Postmarketing-Surveillance kontinuierlich hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Impfung mit Nuvaxovid und dem Auftreten einer Myokarditis oder Perikarditis untersucht. In einer erweiterten Analyse der FDA mit einem späteren Cut-Off-Datum war eine Myokarditis auch bei einem 16-jährigen Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit einer 2. Impfstoffdosis mit Nuvaxovid beobachtet worden.<sup>7–10</sup> Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) ist zu dem Schluss gekommen, dass eine **Myokarditis und/oder Perikarditis** nach Impfung mit Nuvaxovid in seltenen Fällen auftreten kann und empfahl, Myo- und Perikarditis als neue unerwünschte Ereignisse in die Produktinformation aufzunehmen und auf diese Ereignisse hinzuweisen.<sup>9</sup> Grundlage waren vereinzelte Spontanmeldungen von erwachsenen Geimpften mit Verdacht auf Myokarditis und/oder Perikarditis, die unter anderem in Australien und der EU aufgetreten waren.<sup>9</sup>

Vergleichbare Daten aus der Postmarketing-Surveillance zum Auftreten von Myo- und Perikarditiden nach Impfung mit Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren liegen noch nicht vor. Zur fortgesetzten Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse werden weitere Daten für alle geimpften Altersgruppen kontinuierlich analysiert und die vorhandenen Daten auch in Relation zur Häufigkeit

des Auftretens der Myo- und Perikarditiden nach anderen COVID-19-Impfstoffen bewertet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse nach der Zulassung eines Impfstoffs ermöglicht die kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und ist deshalb sehr wichtig. Jeder Verdachtsfall einer über das normale Maß hinausgehenden Reaktion nach Impfung gegen COVID-19 sollte an das [Paul-Ehrlich-Institut](#) gemeldet werden.

## Literatur

- 1 Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. *Vaccine*. 2016;34(16):1927-35.
- 2 Matysiak-Klose D, Takla A, Schlaberg J, Piechotta V, Schmid-Küpke N, Neufeind J, et al. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen  $\geq 18$  Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;7:19-40.
- 3 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*. 2021.
- 4 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 5 European Medicines Agency. Nuvaxovid. EPAR-Product Information <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>: European Medicines Agency; 5.07.2022.
- 6 European Medicines Agency. Assessment Report Nuvaxovid. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nuvaxovid-h-c-005808-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nuvaxovid-h-c-005808-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf): European Medicines Agency; 2022 29.07.2022. Contract No.: EMA/637822/2022.
- 7 European Medicines Agency. CHMP assessment report. Nuvaxovid 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- 8 European Medicines Agency. COVID-19 vaccines-Safety update. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-june-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-june-2022_en.pdf): European Medicines Agency; 17.06.2022.
- 9 European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf): European Medicines Agency; 17 Juli 2022.
- 10 Food and Drug Administration. Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted Emergency Use Authorization Review Memorandum. <https://www.fda.gov/media/160082/download>: American Food and Drug Administration; 13.07.2022.

## Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Dorothea Matysiak-Klose | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Edeltraut Garbe | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heininger | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Eva Hummers | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries | <sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig | <sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>c)</sup> Dr. Heidi Meyer | <sup>b)</sup> Dr. Marianne Röbl-Mathieu | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande | <sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Sabine Wicker | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | <sup>b)</sup> Dipl.-Med. Gudrun Widders | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Fred Zepp

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

<sup>c)</sup> Paul-Ehrlich-Institut

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

## Vorgeschlagene Zitierweise

Matysiak-Klose D, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen im Alter von 12–17 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

*Epid Bull* 2022;33:52-56 | DOI 10.25646/10406

## Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fred Zepp leitet das Data Safety Monitoring Board (DSMB) des nCoV Projektes zur Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.