

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen $\geq 12$ Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff

## 1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 02.09.2022 die Zulassung zweier Omikron-BA.1-adaptierter bivalenter Impfstoffe für Personen  $\geq 12$  Jahren zur Auffrischimpfung empfohlen. Die Europäische Kommission hat am darauffolgenden Tag die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1) und Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) zugelassen. Für die gleiche Altersgruppe erfolgte am 13.09.2022 die Zulassung eines weiteren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffs (Comirnaty Original/

Omicron BA.4/5). Die Zulassungen der BA.1-adaptierten Impfstoffe erfolgten auf Grundlage von Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und Sicherheit sowie auf der Basis von tierexperimentellen Studien. Die Zulassung des BA.4/5-adaptierten Impfstoffs erfolgte ausschließlich auf Basis tierexperimenteller Studien. Bisher liegen noch keine aussagekräftigen Daten zur Wirksamkeit beim Menschen vor. Khoury et al. untersuchten in einer Studie, ob die Effektivität der Varianten-adaptierten COVID-19-Auffrischimpfungen auf Grundlage von Bestimmungen neutralisierender Antikörpertiter in humanen Proben abgeschätzt werden kann.<sup>1</sup> Die

Anteil der Omikron-Virusvarianten (in %)

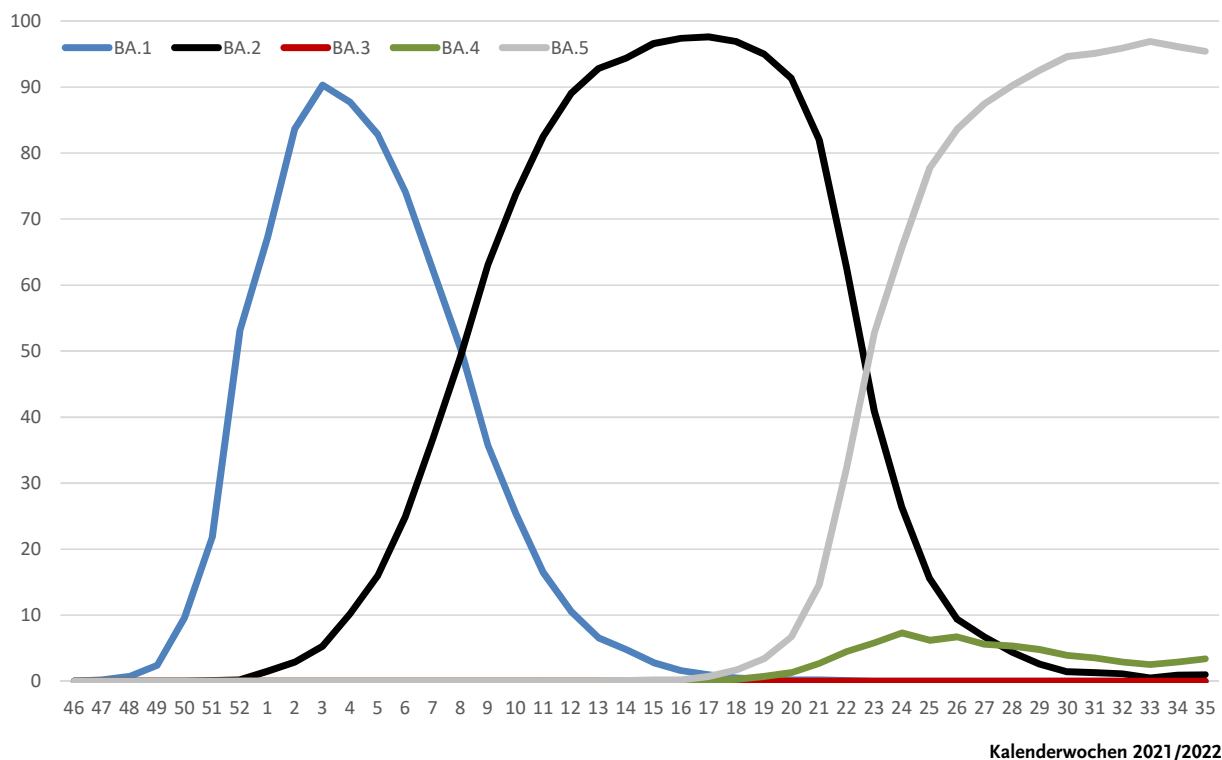


Abb. 1 | Anteile sequenzierter VOC Omikron BA.1–BA.5 für die Kalenderwochen 46/2021–35/2022 (inklusive der jeweiligen Sublinien), Stand: 14.09.2022

Zusammensetzung des herkömmlichen Wildtyp-Impfstoffs und der BA.1- und BA.4/5-adaptierten Impfstoffe ist nur marginal unterschiedlich. Auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse gibt es eindeutige Hinweise, dass die neutralisierenden Antikörpertiter mit der Wirksamkeit korrelieren.

Die STIKO hat geprüft, ob diese Impfstoffe präferenziell empfohlen werden sollen.

## 2. Aktuell zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten

Seit Beginn der Pandemie wurden sowohl weltweit als auch in Deutschland verschiedene SARS-CoV-2-Varianten beobachtet, darunter die besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern, VOC) Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Omikron (B.1.1.529). Seit dem Auftreten der Omikron-Variante Ende des Jahres 2021 wird das Infektionsgeschehen durch Sublinien dieser Variante bestimmt. Die anderen VOC wurden nahezu vollständig verdrängt. Auf Basis der Genomsequenzdaten kann man feststellen, dass die VOC Omikron ab Kalenderwoche 3/2022 einen Anteil von >95 % an allen Virusnachweisen hatte. Aktuell hat die seit Mitte Juni 2022 dominierende Omikron-Sublinie BA.5 die anderen Varianten fast vollständig verdrängt. Die Anteile der beiden anderen prävalenten Sublinien BA.4 und BA.2 sind kontinuierlich auf aktuell <5 % zurückgegangen.<sup>2,3</sup>

## 3. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.1 von BioNTech/Pfizer

*Neben den im Folgenden gezeigten Informationen liegen der STIKO weitere Daten zu dem Impfstoff vor, die jedoch noch nicht vollständig publiziert sind und daher hier nicht gezeigt werden dürfen.*

Die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit dem bivalenten Impfstoff Comirnaty Original (15 µg)/Omicron BA.1 (15 µg) wurde in der Substudie E einer randomisierten, beobachter-verblindeten Phase-III-Studie (NCT 04955626) als 2. Auffrischimpfung untersucht.<sup>4,5</sup>

Die Substudie wurde zwischen dem 22.02.2022 und dem 05.04.2022 an 35 Untersuchungszentren in den USA durchgeführt.

Eingeschlossen waren gesunde Personen im Alter >55 Jahren, die bereits 3 Impfstoffdosen Comirnaty (BNT162b2) erhalten hatten, wobei die letzte Impfung der Impfserie 5–12 Monate zurücklag. Ausgeschlossen waren Personen, die bereits an COVID-19 erkrankt waren oder eine andere körperliche oder seelische Beeinträchtigung aufwiesen, die eine erfolgreiche Teilnahme bis zum Studienende gefährden könnte. Ebenfalls waren Personen ausgeschlossen, die z. B. einen anderen COVID-19-Impfstoff, Blut- oder Plasmaprodukte oder Immunglobuline erhalten hatten.

Es wurden 1.920 Teilnehmende im Alter >55 Jahren in drei Untersuchungsgruppen mit jeweils 320 Personen randomisiert. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder (i) 30 µg bzw. 60 µg des konventionellen BNT162b2, (ii) 30 µg bzw. 60 µg monovalent BNT162b2 Omikron (BA.1) oder (iii) 30 µg bzw. 60 µg bivalent BNT162b2 + BNT162b2 Omikron (BA.1). Eine Untergruppe der ProbandInnen wurde bis zum 16.05.2022 weiterbeobachtet. Die Stichprobengröße wurde gewählt, um das Sicherheitsprofil des Impfstoffs in Abhängigkeit von der Dosierung beurteilen zu können. Im Folgenden werden die Daten der Teilnehmenden, die den herkömmlichen Impfstoff (30 µg) erhalten hatten mit denen, die den bivalenten BA.1-Impfstoff (30 µg) bekommen hatten, verglichen.

Die 4. Impfstoffdosis (d. h. 2. Auffrischimpfung) wurde in einem medianen Abstand von 6,3 Monaten (Spanne: 4,7–12,9) zur 3. Impfstoffdosis verabreicht. Die mediane Beobachtungszeit nach Verabreichung der 2. Auffrischimpfung betrug 1,7 Monate.

### 3.1 Wirksamkeit

Daten zur Vakzineeffektivität sind in der Studie bis zum Datenschnitt nicht erhoben worden.

### 3.2 Immunogenität

Der Nachweis der Immunogenität des bivalenten Impfstoffs wurde mittels Immunobridging bestimmt. Um die durch den Impfstoff ausgelösten

Antikörperantworten durch den Omikron-adaptierten Impfstoff mit dem herkömmlichen monovalenten Impfstoff zu vergleichen, wurden für das Immunobridging zwei Immunogenitätsendpunkte berücksichtigt: zum einen die *geometric mean ratio* (GMR; Verhältnis der mittleren geometrischen Titer [GMT]) und zum anderen die Rate der Personen mit 4-fachem Antikörpertiteranstieg.

Für die GMR wurden die SARS-CoV-2-50 %-Neutralisationsantikörpertiter (NT50-Titer) gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und der Omikron-Sublinie BA.1 einen Monat nach der 2. Auffrischimpfung mit dem bivalenten Impfstoff mit den Titern nach der 2. Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff (Vergleichsgruppe) verglichen (s. Tab. 1). Dabei wurde vorausgesetzt, dass im gesamten Studienzeitraum weder serologisch noch virologisch ein Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand.

Eine einfache Überlegenheit war zuvor definiert, wenn die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (KI) für das Verhältnis der GMR  $>1,0$  beträgt; eine große Überlegenheit, wenn die untere Grenze des 95% KI  $>1,5$  beträgt und eine Nicht-Unterlegenheit, wenn die untere Grenze des 95% KI  $>0,67$  beträgt. Eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Serokonversion liegt vor, wenn die untere Grenze des 95% KI des prozentualen Unterschieds des 4-fachen Titeranstiegs größer ist als  $-5\%$ .

Zur Beurteilung der Immunogenität wurden in den Untergruppen jeweils 230 Teilnehmende per Zufall

aus der gesamten Studienpopulation ausgewählt. Nach Ausschluss der Personen mit einem Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion konnten 178 bzw. 186 Personen nach Gabe des Omikron-adaptierten Impfstoffs und 163 bzw. 182 nach Gabe des herkömmlichen Impfstoffs in der Auswertung berücksichtigt werden.

Auf Basis der Immunogenitätsdaten im Anti-Omikron-BA.1-SARS-CoV-2-Neutralisations-Assay erfüllt der Omikron-adaptierte bivalente Impfstoff die vorgegebenen Kriterien für die Überlegenheit hinsichtlich der GMR (1,56; 95 % KI: 1,17–2,08) im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff (s. Tab. 1). Bei der Bestimmung der Immunantwort gegenüber dem Referenzstamm (USA-WA1/2020) ergaben sich vergleichbare **Neutralisationstiter** und somit eine Nicht-Unterlegenheit (GMR: 0,99; 95 % KI: 0,82–1,20) (s. Tab. 1). Durch die 4. Impfung mit dem bivalenten Impfstoff wurde der Omikron-BA.1-Neutralisationstiter 9-fach gegenüber dem Ausgangswert vor der 4. Impfung erhöht (Daten nicht gezeigt). Der entsprechende Titeranstieg nach 4. Impfung mit dem monovalenten Impfstoff wurde nicht berichtet.

Die Differenz der Anteile an ProbandInnen mit **signifikanten Antikörperanstiegen** nach der 4. Impfstoffdosis beim Vergleich der Omikron-adaptierten Impfstoffe (71,6 %) mit den herkömmlichen Impfstoffen (57,0 %) betrug 14,6% (95% KI: 4,0–24,9%). Damit wurden die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit erfüllt.

	Zeitpunkt nach Verabreichung der 2. Auffrischimpfung	Bivalenter Impfstoff Original BNT162b2 (15 µg)/ Omicron BA.1 (15 µg) GMT (95 % KI)	Monovalenter Impfstoff (30 µg BNT162b2) GMT (95 % KI)	Bivalenter Impfstoff/ Monovalenter Impfstoff GMR (95 % KI)
		n = 178	n = 163	
SARS-CoV-2-Neutralisations- Assay – Omikron BA.1 (NT50-Titer)	1 Monat	711,0 (588,3–859,2)	455,8 (365,9–567,6)	1,56 (1,17–2,08)
		n = 186	n = 182	
SARS-CoV-2-Neutralisations- Assay – Referenzstamm; USA-WA1/2020 (NT50-Titer)	1 Monat	5.933,2 (5.188,2–6.785,2)	5.998,1 (5.223,6/6.887,4)	0,99 (0,82–1,20)

**Tab. 1** | SARS-CoV-2-Neutralisationsantikörpertiter für den Omikron-adaptierten bivalenten und den herkömmlichen monovalenten Comirnaty-Impfstoff

GMT = mittlerer geometrischer Titer; GMR = geometric mean ratio; KI = Konfidenzintervall

### 3.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer nach Verwendung des BA.1-adaptierten Impfstoffs kann bisher keine Aussage gemacht werden. Die Schutzdauer wird in der laufenden klinischen Studie weiter ermittelt.

### 3.4 Sicherheit

Es wurden Lokalreaktionen und systemische Reaktionen mittels eines elektronischen Tagebuchs über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis und weitere unerwünschte Impfreaktionen (*adverse events* [AE] und *severe adverse events* [SAE]) über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Impfstoffgabe erfasst.

Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsbeurteilung des Omikron-adaptierten Impfstoffs (in der zugelassenen Dosierung) wurden die Impfreaktionen mit denen nach Gabe des herkömmlichen Impfstoffs verglichen. Es wurden jeweils 298 bzw. 301 ProbandInnen in den beiden Impfstoffgruppen berücksichtigt.

Das Verträglichkeitsprofil der 4. Impfstoffdosis war in der Studie unabhängig von der verwendeten Impfstoffkombination und -konzentration vergleichbar und die lokalen und systemischen Impfreaktionen ähnlich wie nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis (s. Tab. 2).

### 3.5 Bewertung der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk of Bias Tool* zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten kontrollierten Studien (RoB 2) für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für den Wirksamkeitsendpunkt „COVID-19“ als hoch eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass der Datenschnitt zur Berichterstattung über die aufgetretenen COVID-19-Fälle im Mai 2022 liegt und bis heute keine Aktualisierung der nach dem Datenschnitt beobachteten Infektionen/Erkrankungen vorliegt. SARS-CoV-2-Infektionen und schwere COVID-19-Verläufe wurden bis zum Datenschnitt nicht berichtet.

Für die Immunogenitätseindpunkte zur neutralisierenden Antikörperkapazität bestehen hinsichtlich

	BNT162b2 (30 µg)	Bivalent BNT162b2 (15 µg)/ Omikron BA.1 (15 µg)
	4. Impfstoffdosis n = 298 (%)	4. Impfstoffdosis n = 301 (%)
<b>Lokalreaktionen</b>		
Schmerzen an der Einstichstelle	60,1	58,1
Schwellung	6,0	6,6
Rötung	6,4	7,0
<b>Systemische Reaktionen</b>		
Abgeschlagenheit	45,3	49,2
Kopfschmerzen	26,5	33,6
Myalgien	19,8	22,3
Schüttelfrost	16,4	13,0
Gelenkschmerzen	9,1	11,3
Fieber (> 38°C)	3,7	5,0
Erbrechen	1,3	1,7
Diarrhoe	4,4	9,0

**Tab. 2** | Lokale und systemische Reaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der 2. Auffrischimpfung mit dem Omikron-BA.1-adaptierten und dem herkömmlichen Comirnaty-Impfstoff

des Verzerrungsrisikos einige Bedenken. Gründe dafür sind, dass die Verblindung nicht vollständig war und keine Informationen zu den ausgeschiedenen Studienteilnehmenden vorliegen.

Für die Verträglichkeitsendpunkte lokale und systemische Reaktionen, AE und *adverse events of special interest* (AESI) bestehen ebenfalls aufgrund der oben aufgeführten Gründe hinsichtlich des Verzerrungsrisikos einige Bedenken.

Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt finden sich im Anhang.

## 4. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

Die Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs von Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) ist eine in den USA durchgeführte unverblindete multizentrische Phase-II/III-Studie (NCT04927065).<sup>6</sup> Die Studie ist nicht randomisiert. Stattdessen wurde eine sequenzielle Gruppenzuteilung vorgenommen. Eingeschlossen wurden erwachsene Personen (≥18 Jah-

re), die im Rahmen der COVE Studie<sup>7</sup> oder im Rahmen der Notfallzulassung in den USA eine Grundimmunisierung mit zwei 100 µg-Dosen mit Spikevax sowie eine 50 µg-Dosis Spikevax zur Auffrischimpfung erhalten hatten. Personen, die innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion hatten, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die **Studienteilnehmenden** erhielten als **4. Impfstoffdosis** entweder 50 µg des originären monovalenten Spikevax-Impfstoffs (n=379) oder des bivalenten Impfstoffs (n=440), welcher jeweils 25 µg mRNA enthält, die für das Spikeprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps bzw. der BA.1-Sublinie der Omikron-Variante kodiert. ProbandInnen, die den originären Impfstoff erhielten, wurden zwischen dem 18.02. und 08.03.2022, ProbandInnen, die den bivalenten Impfstoff erhielten, zwischen dem 08. und 23.03.2022 eingeschlossen. Die Studiencharakteristika sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum Datenschnitt (27.04.2022) betrug 43 Tage (Interquartilsabstand [IQR] 41–45) in der Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-Gruppe und 57 Tage (IQR 56–62) in der Spikevax-Gruppe.

#### 4.1 Wirksamkeit

Die Vakzineeffektivität wurde in der Studie nicht untersucht. Über den Beobachtungszeitraum wurden jedoch die aufgetretenen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle dokumentiert und daraus eine Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen berechnet (s. [Tab. 4](#)). In beiden Gruppen wurden vereinzelte Fälle berichtet. Aufgrund der geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine Analyse der Effektivität des Omikron-BA.1-adaptierten Impfstoffs nicht möglich.

#### 4.2 Immunogenität

Der Nachweis der Immunogenität des Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wurde analog zu dem Impfstoff Comirnaty Original/Omicron BA.1 mittels **Immunobridging** anhand der GMR und Serokonversion neutralisierender Antikörper bestimmt.

**Neutralisierende Antikörper** (NT<sub>50</sub>-Titer) wurden an Tag 29 nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis gemessen und eine GMR ermittelt. Die Nicht-Unterlegenheit des bivalenten Impfstoffs im Vergleich zum ursprünglichen Impfstoff wurde bei einer GMR >1,5 gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante als auch gegen den Wildtyp sowie einem maximal 10 %-igen Unterschied in der Serokonversionsrate festgelegt. Eine Überlegenheit galt als festgestellt, sofern die Nicht-Unterlegenheitskriterien sowohl gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante als auch gegen den Wildtyp erfüllt waren.

In die primäre Auswertung wurde die **SARS-CoV-2-negative Per-Protocol-Immunogenicity**-Population eingeschlossen (s. [Tab. 5](#)). Die Ergebnisse zeigen

	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Zahl der analysierten ProbandInnen	n=437	n=377
<b>Alter in Jahren</b>		
Mittelwert	57,3 (SD 14,60)	57,5 (SD 15,31)
Median	60,0 (Spanne 20–88)	60,0 (Spanne 20–96)
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	258 (59,0 %)	191 (50,7 %)
männlich	179 (41,0 %)	186 (49,3 %)
<b>Ethnie</b>		
Hispanoamerikanisch oder Latino	46 (10,5 %)	37 (9,8 %)
Nicht-Hispanoamerikanisch oder -Latino	390 (89,2 %)	340 (90,2 %)
Nicht berichtet	1 (0,2 %)	0 (0 %)
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Mittelwert	30,23 (SD 7,074)	30,84 (SD 7,525)
Median	28,97 (Spanne 17,8–71,8)	29,41 (Spanne 18,4–61,8)
<b>Prä-Booster SARS-CoV-2-Status</b>		
Negativ	340 (77,8 %)	267 (70,8 %)
Positiv	96 (22,0 %)	101 (26,8 %)
Fehlend	1 (0,2 %)	9 (2,4 %)
<b>Zeit zwischen 3. und 4. Impfstoffdosis in Tagen</b>		
Mittelwert	136,6 (SD 34,92)	133,6 (SD 21,47)
Median	136,0 (IQR 118–150)	134,0 (IQR 118–150)

**Tab. 3 |** Studiencharakteristika (Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna)  
SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1		Spikevax	
	Fallzahl	Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen	Fallzahl	Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen
SARS-CoV-2-Infektionen	11/339	5,4 (95 % KI: 2,7–9,6)	5/266	2,3 (95 % KI: 0,7–5,3)
COVID-19 (Primäre Falldefinition gemäß COVE Studie) <sup>1</sup>	4/339	1,9 (95 % KI: 0,5–5,0)	1/266	0,5 (95 % KI: 0,0–2,5)
COVID-19 (CDC-Kriterien) <sup>2</sup>	5/339	2,4 (95 % KI: 0,8–5,7)	1/266	0,5 (95 % KI: 0,0–2,5)

**Tab. 4 |** Aufgetretene SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle bei Teilnehmenden ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bis zum Datenschnitt (27.04.2022) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

KI = Konfidenzintervall; CDC = Centers for Disease Control and Prevention

<sup>1</sup> definiert als mindestens zwei der folgenden Symptome: Fieber (Temperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), Schüttelfrost, Myalgie, Kopfschmerzen, Halsschmerzen oder neu aufgetretene Geruchs- oder Geschmacksstörungen oder positiver SARS-CoV-2-Nachweis mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-(RT-PCR)-Test und mindestens ein respiratorisches Zeichen oder Symptom (einschließlich Husten, Kurzatmigkeit oder klinische oder radiologische Anzeichen einer Lungenentzündung).<sup>2</sup> definiert als positiver SARS-CoV-2-Nachweis mittels RT-PCR-Test und mindestens eins der CDC-gelisteten Symptome für COVID-19.

Endpunkt	Variante	Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1	Spikevax	GMR (95 % KI)
NT50-Titer	Wildtyp	GMT 6.422,3 (95 % KI: 5.990,1–6.885,7) n = 334	GMT 5286,6 (95 % KI: 4.887,1–5.718,9) n = 260	1,22 (1,08–1,37)
NT50-Serokonversionsrate; $\geq 4$ -facher Anstieg	Wildtyp	334/334 (100 %)	260/260 (100 %)	Unterschied: 0 %
NT50-Titer	Omikron (BA.1)	GMT 2.479,9 (95 % KI: 2.264,5–2.715,8) n = 334	GMT 1.421,2 (95 % KI: 1.283,0–1.574,4) n = 260	1,75 (1,49–2,04)
NT50-Serokonversionsrate; $\geq 4$ -facher Anstieg	Omikron (BA.1)	333/333 (100 %)	256/258 (99,2 %)	Unterschied: 1,5 % (–1,1–4,0)
NT50-Titer	Omikron (BA.4/5)	GMT 727,4 95 % KI: 632,8–836,1 n = 334	GMT 492,1 (95 % KI: 431,1–561,9) n = 260	1,69 (1,51–1,90)
NT50-Serokonversionsrate; $\geq 4$ -facher Anstieg	Omikron (BA.4/5)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	–

**Tab. 5 |** Pseudovirus-neutralisierende Antikörper (Tag 29), Per-Protocol-Immunogenicity-Population (SARS-CoV-2-negativ) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna  
NT50 = SARS-CoV-2-50%-Neutralisationsantikörpertiter; GMT = mittlerer geometrischer Titer; KI = Konfidenzintervall; GMR = geometric mean ratio

eine Nicht-Unterlegenheit des bivalenten Impfstoffs gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante. Gegen den Wildtyp hingegen wurde das Nicht-Unterlegenheitskriterium sowie Überlegenheitskriterium gemäß primären Cut-offs nicht erfüllt. Für **SARS-CoV-2-positive** ProbandInnen ergaben sich vergleichbare GMR-Werte (gegen Wildtyp: GMR 1,272 [95 % KI: 1,070–1,512]; gegen Omikron [BA.1]: GMR 1,898 [95 % KI: 1,499–2,403]).

In der Studie wurde zudem die **Immunantwort für unterschiedliche Subgruppen je nach Alter** und vorher **durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** untersucht. Die gemessenen NT50-Titer gegen die derzeit zirkulierenden Sublinien BA.4/5 der Omikron-Variante sind für die entsprechenden Subgruppen

in [Tabelle 6](#) dargestellt. Zugehörige GMR wurden nicht berichtet. Gemäß den dargestellten Daten ist die Immunantwort unabhängig von Alter und Impfstoff bei seropositiven Personen höher als bei Sero-negativen. In allen ProbandInnengruppen waren die BA.4/5-neutralisierenden Antikörpertiter nach bivalenter Spikevax-Impfung tendenziell höher als nach monovalenter Spikevax-Impfung, wobei die Konfidenzintervalle fast ausnahmslos überlappten. Ebenso wurden in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre für beide Impfstoffe tendenziell höhere NT50-Titer beobachtet als in der Altersgruppe der  $\geq 18$  bis  $< 65$ -Jährigen.

### 4.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der Datenlage keine Aussage treffen.



Altersgruppe	SARS-CoV-2-Status	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
≥ 18 bis < 65 Jahre	Negativ oder positiv	GMT 878,8 (95 % KI: 744,0–1.038,1) n=254	GMT 624,2 (95 % KI: 529,7–735,6) n=221
	Negativ	GMT 669,7 (95 % KI: 559,0–802,0) n=194	GMT 422,5 (95 % KI: 353,9–504,3) n=140
	Positiv	GMT 2.117,6 (95 % KI: 1.551,8–2.889,5) n=60	GMT 1245,4 (95 % KI: 940,8–1.648,7) n=78
≥ 65 Jahre	Negativ oder positiv	GMT 1.039,1 (95 % KI: 844,9–1.278,0) n=173	GMT 678,8 (95 % KI: 561,3–820,9) n=146
	Negativ	GMT 816,6 (95 % KI: 655,4–1.017,6) n=139	GMT 588,0 (95 % KI: 482,7–716,3) n=120
	Positiv	GMT 2.782,6 (95 % KI: 1.823,4–4.246,3) n=34	GMT 1.374,8 (95 % KI: 731,9–2.582,5) n=20

**Tab. 6 |** Subgruppenauswertung BA.4/5 Pseudovirus-neutralisierender Antikörper NT<sub>50</sub>-Titer in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna  
NT<sub>50</sub> = SARS-CoV-2-50%-Neutralisationsantikörpertiter; GMT = mittlerer geometrischer Titer; KI = Konfidenzintervall

#### 4.4 Sicherheit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wurde im Vergleich zu Spikevax beurteilt. Lokale und systemische Impfreaktionen wurden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Verabreichung der Impfstoffdosis von den ProbandInnen erfasst (s. Tab. 7). Weitere unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Tag der Impfung bis zum Datenschnitt (27.04.2022) erhoben (s. Tab. 8). Eine weitere Beobachtung ist geplant.

Anhand der verfügbaren Daten lässt sich eine vergleichbare Verträglichkeit bzw. ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die gegenübergestellten Impfstoffe ableiten.

#### 4.5 Bewertung der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) Tool<sup>8</sup> für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die **Wirksamkeitsendpunkte** (SARS-CoV-2-Infektionen, COVID-19 [unabhängig vom Schweregrad]) als *kritisch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass ein nicht-randomisiertes Studiendesign angewandt wurde, aber für Gruppenunterschiede nicht adjustiert wurde. Des Weiteren wurden für die Endpunktauswertung ausschließlich Personen miteinbezogen, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-Status hatten. Schwere COVID-19-Verläufe wurden nicht berichtet.

Für die **Immunogenitätspunkte** zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungs-

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Lokale Reaktionen	347/437 (79,4 %)	279/351 (79,5 %)
Lokale Reaktionen ≥ Grad 3	15/437 (3,4 %)	12/351 (3,4 %)
Systemische Reaktionen	307/437 (70,3 %)	232/351 (66,1 %)
Systemische Reaktionen ≥ Grad 3	24/437 (5,5 %)	16/351 (4,6 %)

**Tab. 7 |** Lokale und systemische Reaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der Auffrischimpfung in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Unerwünschte Ereignisse	98/437 (22,4 %)	111/377 (29,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3/437 (0,7 %) <sup>1</sup>	1/377 (0,3 %) <sup>2</sup>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	0/437 (0 %)	1/377 (0,3 %) <sup>3</sup>
Myokarditis	0/437 (0 %)	1/377 (0,3 %)

**Tab. 8 |** Unerwünschte Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation (Datenschnitt: 27.04.2022) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

<sup>1</sup> Prostatakrebs, Fraktur; <sup>2</sup> Spinale Osteoarthritis; <sup>3</sup> Unregelmäßige Herzfrequenz

risiko als *schwerwiegend* eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen nicht für alle relevanten Kovariaten adjustiert wurden und aus der primären Analyse ebenfalls die Personen mit positivem SARS-CoV-2-Status zu Studienbeginn ausgeschlossen wurden.

Für die **Sicherheitsendpunkte** lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko als *kritisch* eingeschätzt. Auch dies geht vorwiegend auf eine fehlende Adjustierung und die vorherrschenden Gruppenunterschiede zurück.

Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt finden sich im [Anhang](#).

## 5. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE zu beiden Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffen

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bzw. Sicherheit in die einzelnen Effektschätzer für jeden priorisierten Endpunkt wurde gemäß der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-Methodik bestimmt.<sup>9</sup>

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für die **Effektivitätendpunkte** „SARS-CoV-2-Infektionen“, „COVID-19“ und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf Intensivstation, Tod)“ als „*very low*“ bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der je Impfstoff dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren liegen schwere Bedenken bzgl. der Direktheit und Übertragbarkeit der Studienevidenz vor, da die Studien zum einen nur die Fallzahlen für die zu Beginn SARS-CoV-2-negative Studienpopulation berichteten und zum anderen zum Zeitpunkt der Auswertung eine andere Sublinie der Omikron-Variante vorherrschte als derzeit. Dies lässt eine reduzierte Wirksamkeit erwarten. Darüber hinaus herrscht eine hohe Impräzision, da die Studien aufgrund ihrer kleinen Stichprobengrößen nicht ausreichend gepowert waren, um eine aussagekräftige Impfeffektivität abzuschätzen.

Für den **Immunogenitätendpunkt** „SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper“ wird die Vertrauenswürdigkeit als „*low*“ eingeschätzt. Primär limitierende Faktoren stellen auch hier zum einen das festgestellte Verzerrungsrisiko und zum anderen die primäre Auswertung der SARS-CoV-2-negativen Population dar.

Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie für AE, SAE und AESI beurteilt. Das Vertrau-

en in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität wurde als „*moderate*“ bewertet. Reduzierender Faktor sind die Bedenken bzgl. der zuvor aufgeführten Verzerrungsrisiken. Für den Endpunkt AE wurde das Vertrauen in die Evidenz als „*low*“ eingestuft. Zusätzlich zu den Bedenken bzgl. des beschriebenen Verzerrungsrisikos ist der ermittelte Effekt aufgrund der kleinen Stichprobe unpräzise. Für die Endpunkte SAE und AESI wurde das Vertrauen mittels GRADE als „*very low*“ bewertet. Dies ist zum einen auf das vorherrschende Verzerrungsrisiko und zum anderen auf die weiten Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl und kleinen Stichprobe („*imprecision*“) zurückzuführen.

## 6. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 von BioNTech/Pfizer

Zur **Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit** beim Menschen des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 von BioNTech/Pfizer liegen bislang keine Daten vor.

### 6.1 Immunogenität im Tiermodell

*Neben den im Folgenden gezeigten Informationen liegen der STIKO weitere Daten zu dem Impfstoff vor, die jedoch noch nicht vollständig publiziert sind und daher hier nicht gezeigt werden dürfen.*

Die Neutralisation von unterschiedlichen SARS-CoV-2-Varianten (Wuhan, BA.1, BA.2, BA.2.12.1 und BA.4/5) wurde im Tiermodell mittels Neutralisation (50 % *pseudovirus neutralization*-(pVNT-)Titer) untersucht. Dazu wurden je Gruppe 10 BALB/c-Mäuse in einer primären Impfserie mit 2 Dosen Comirnaty (BNT162b2; 0,5 µg) an den Tagen 0 und 21 vorgeimpft. In einem Abstand von 1 Monat nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis wurden die Mäuse entweder mit einer zusätzlichen Impfstoffdosis des monovalenten BNT162b2 BA.4/5-Impfstoffs (0,5 µg) oder des bivalenten BNT162b2+BNT162b2 BA.4/5 (je 0,25 µg) aufgefrischt. Die intramuskuläre Immunisierung der vorgeimpften BALB/c-Mäuse mit einer Dosis (0,5 µg) eines BA.4/5-Varianten adaptierten Impfstoffs als Auffrischimpfung verstärkte die



neutralisierenden Antikörperreaktionen gegen den Wuhan-Referenzstamm und gegen die Omikron-Varianten BA.1, BA.2, BA.2.12.1 und BA.4/5. Nach einer Impfung mit dem bivalenten BA.4/5-Impfstoff ist der Titeranstieg 7 Tage nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis 2,6-fach höher gegenüber BA.4/5 als nach Verabreichung des herkömmlichen Impfstoffs.

## 6.2 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation*-(SYRCLE-)Tool,<sup>10</sup> einem Bewertungstool für experimentelle Tierstudien, bewertet.

Da keine Daten zu klinischen Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten berichtet waren, konnte eine Bewertung ausschließlich für den Endpunkt der Neutralisierungskapazität vorgenommen werden. Das Verzerrungsrisiko für diesen Endpunkt wird als *hoch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass die Methodik unvollständig berichtet ist. Es bleibt unklar, wie viele Mäuse überhaupt ins Experiment aufgenommen wurden und wie viele bis zum Studienende beobachtet werden konnten. Bisher liegen die berichteten Daten zum Teil nur als Abbildungen vor; die genauen Zahlen liegen der STIKO nicht vor.

## 7. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 von Moderna

Zur **Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit** beim Menschen des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 von Moderna liegen bislang keine Daten vor.

Aufgrund der in Aussicht gestellten Zulassung des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax werden im Folgenden auch die diesbezüglichen Daten aus den **tierexperimentellen** Studien zur Immunogenität dargestellt, die bei der Zulassung Berücksichtigung finden werden.

## 7.1 Immunogenität und Challenge-Versuche im Tiermodell

Die Neutralisierungskapazität von SARS-CoV-2 wurde anhand von Tiermodellen untersucht.<sup>11</sup> Dazu wurden je Gruppe 8–10 K18-hACE2-Mäuse mit einer primären Impfsérie (2 Dosen Spikevax) vorgeimpft. Die Mäuse waren weiblich und zum Zeitpunkt der ersten Impfstoffdosis ca. 7 Wochen alt. In einem Abstand von 31 Wochen zur primären Impfsérie erhielten die Mäuse eine Auffrischimpfung (0,25 µg Dosis) mit entweder dem originären Spikevax-Impfstoff, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5.

Gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante wurde für die Impfstoffe ein 1,2-facher, 7-facher bzw. 3-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter beobachtet (Anstieg der mittleren Hemmkonzentration [EC<sub>50</sub>] von 62 auf 81 [originärer Impfstoff]; EC<sub>50</sub> von 60 auf 413 [BA.1-adaptierter Impfstoff]; EC<sub>50</sub> von 63 auf 190 [BA.4/5-adaptierter Impfstoff]).

Gegen die BA.4/5-Sublinien wurde ein 1,5-facher, 4,2-facher bzw. 4,5-facher Anstieg beobachtet (EC<sub>50</sub> von 60 auf 92 [originärer Impfstoff]; EC<sub>50</sub> von 70 auf 298 [BA.1-adaptierter Impfstoff]; EC<sub>50</sub> von 62 auf 276 [BA.4/5-adaptierter Impfstoff]). Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet.

Der Anstieg der neutralisierenden Antikörper bei den bivalenten Impfstoffen wurde gegen beide Varianten als statistisch signifikant angegeben.

In intratrachealen und intranasalen Challenge-Versuchen zeigen die bivalenten Impfstoffe im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff einen begrenzten antiviralen Effekt nach Provokation mit BA.5.

## 7.2 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem SYRCLE-Tool,<sup>10</sup> einem Bewertungstool für experimentelle Tierstudien, bewertet.

Es wurde eine Bewertung für den Endpunkt der Neutralisierungskapazität vorgenommen. Das Verzerrungsrisiko für diesen Endpunkt wird als *hoch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzu-

führen, dass keine randomisierte Gruppenzuweisung und Verblindung vorgenommen wurden, nur wenige Charakteristika der Versuchstiere einschließlich ihrer Haltung beschrieben sind, die beobachteten Effekte ohne Konfidenzintervalle berichtet wurden und die Streuung in den vorhandenen Abbildungen groß ist.

## 8. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE zu den Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffen

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde ebenfalls mittels GRADE-Methodik bestimmt.<sup>9</sup>

Die Evidenz zur Neutralisierungskapazität der BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffe wird als „very low“ eingeschätzt. Dies ist in erster Linie durch die fehlenden humanen Daten und die dadurch resultierende Indirektheit zu begründen. Des Weiteren stellen das berichtete Verzerrungsrisiko und die sehr kleine Untersuchungskohorte limitierende Faktoren dar.

## 9. Impfung bestimmter Personengruppen mit den Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffen

### 9.1 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre

Die BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und von Moderna sowie der BA.4/5-adaptierte bivalente Impfstoff von BioNTech/Pfizer wurden – in Analogie zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen – ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen, auch wenn noch keine Daten für Kinder und Jugendliche im Alter < 18 Jahren vorliegen. Die STIKO empfiehlt die Anwendung der genannten bivalenten Impfstoffe für Jugendliche ab 12 Jahren mit einer entsprechenden Indikation, da sie deren Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit ähnlich wie die der monovalenten Impfstoffe einschätzt.

### 9.2 Schwangere und Stillende

Es liegen bislang keine Daten zur Verwendung der Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe bei Schwangeren vor. Basierend auf der Datenlage zu den herkömmlichen monovalenten mRNA-Impf-

stoffen ist jedoch von keiner direkten oder indirekten schädlichen Wirkung hinsichtlich Schwangerschaft, Entbindung oder prä- und postnataler Entwicklung auszugehen.

### 9.3 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit der Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe wurden bei Personen mit Immundefizienz oder Personen unter immunsuppressiver Therapie bislang noch nicht untersucht. Wie im Fall der monovalenten Impfstoffe ist auch bei den bivalenten Impfstoffen eine reduzierte Immunogenität und Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz anzunehmen.

## 10. Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit vielen Monaten ist bekannt, dass die bisher verfügbaren Impfstoffe zwar weiterhin gut vor schweren Verläufen schützen, der Schutz vor Infektion/Transmission jedoch deutlich reduziert ist, gerade seit Auftreten der Omikron-Variante.<sup>12–14</sup>

Die Zulassung angepasster Impfstoffe wurde daher dringend erwartet.

Offen blieb bisher, inwiefern die Verfügbarkeit von angepassten Impfstoffen dazu führt, dass ungeimpfte Personen oder solche, die noch keine Auffrischimpfung erhalten haben, nun eine Impfung in Anspruch nehmen werden. Anhaltspunkt dafür boten Erkenntnisse aus vergangenen Studien, in denen Befragte angaben, auf die „angepassten Impfstoffe“ zu warten.<sup>15,16</sup>

Diese Frage wurde in hypothetischen Szenarien verschiedener Studien untersucht. Die neuesten Daten stammen von Ende August 2022 aus der COSMO-Studie, an der 998 Personen aus einem Online-panel im Alter von 18–74 Jahren teilgenommen haben. Sie wurden sowohl zu ihrer allgemeinen Impfbereitschaft befragt als auch dazu, wie sie entscheiden würden, wenn die Impfung für sie empfohlen wäre und sie nächste Woche die Möglichkeit hätten, sich mit einem der bisher verfügbaren oder mit einem angepassten Impfstoff impfen zu lassen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Impfbereitschaft bei ungeimpften Personen unabhängig vom Impfstoff generell sehr niedrig ausfällt. Die hypothetische Verfügbarkeit der angepassten Impfstoffe hat die Impfbereitschaft Ungeimpfter also nicht gesteigert. Im Gegensatz dazu sind Personen, die sich bereits häufiger haben impfen lassen, eher bereit, dies auch erneut zu tun und präferieren dafür die neuen, angepassten Impfstoffe. Die allgemeine Impfbereitschaft, d. h. ohne Differenzierung nach bestimmten Impfstoffen, hat sich im Vergleich zu den Vorerhebungen nicht verändert (vgl. COSMO Welle 64–67). Die nun bzw. demnächst zur Verfügung stehenden angepassten Impfstoffe haben bisher also noch nicht zu einer Steigerung der allgemeinen Impfbereitschaft geführt.<sup>17</sup>

Interessant ist, dass in der COSMO-Studie Personen mit hybrider Immunität und drei Ereignissen (z. B. zwei Impfungen, eine Infektion) weitere Impfungen eher ablehnen als Personen mit ausschließlicher Immunität durch Impfungen. Diese niedrigere Impfbereitschaft von Personen mit hybrider Immunität gilt sowohl für die bisher verfügbaren als auch die angepassten Impfstoffe.<sup>17</sup>

Die bisherigen Daten lassen vermuten, dass die angepassten Impfstoffe vor allem für bereits geimpfte Personen Anreiz sein könnten, um Impflücken zu schließen und z. B. Auffrischimpfungen durchzuführen zu lassen.

## 11. Fazit und Impfempfehlung

Die Europäische Kommission hat am 02.09.2022 die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1) und Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) zur Auffrischimpfung ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen. Für die gleiche Altersgruppe erfolgte am 13.09.2022 die Zulassung eines weiteren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffs der Firma BioNTech (Comirnaty Original/Omicron BA.4/5). Die Zulassung des bivalenten BA.4/5-Impfstoffs der Firma Moderna steht noch aus, wird aber ebenfalls in Kürze erwartet.

Die Zulassungen erfolgten auf Grundlage von Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und

zur Sicherheit sowie auf der Basis von tierexperimentellen Studien. Bisher liegen noch keine aussagekräftigen Daten zur klinischen Wirksamkeit beim Menschen vor. Die STIKO bedauert es außerordentlich, dass trotz der Bedeutung der Impfstoffe zur Pandemiebekämpfung und deren großen Absatzmarktes diese Daten nicht erhoben oder nicht zur Verfügung gestellt wurden, obwohl dies grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Die Neutralisationstiter gegenüber den Omikron-Varianten waren in den Studien am Menschen bei der Hersteller nach Verabreichung der **BA.1-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** etwas höher als nach Gabe der herkömmlichen monovalenten Impfstoffe, die auf dem ursprünglichen SARS-CoV-2-Wuhan Stamm (auch „SARS-CoV-2-Wildtyp“ bzw. „Original“ genannt) beruhen. In der Studie von Moderna lagen in allen untersuchten Altersgruppen (auch bei den  $\geq 65$ -Jährigen) die Neutralisationstiter nach Gabe der adaptierten Impfstoffe höher als nach Gabe der herkömmlichen Impfstoffe, vor allem wenn Probanden mit und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion gemeinsam betrachtet wurden. Für den Comirnaty-Impfstoff liegen keine differenzierten Auswertungen nach Altersgruppen vor.

Für die **BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** sind von beiden Herstellern lediglich Daten aus dem Mausmodell und keine Daten aus Anwendungen beim Menschen verfügbar. Für den Spikevax-Impfstoff wird ein etwas höherer Anstieg von neutralisierenden Antikörpern gegen die BA.4/5-Sublinien nach Anwendung des BA.4/5-adaptierten Impfstoffs im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff berichtet.

Insgesamt lassen die Immunogenitätsdaten erwarten, dass die Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe einen besseren Schutz vor Infektion und Erkrankung bieten könnten. Die mögliche höhere Wirksamkeit lässt sich jedoch aktuell nicht mit klinischen Daten beim Menschen belegen. Wie groß der Unterschied in der Schutzwirkung gegenüber SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und schweren COVID-19-Verläufen ist, ist derzeit nicht bekannt. Aus der Fortführung der Zulassungsstudien sind aufschlussreiche Daten zur klinischen Wirksamkeit nur eingeschränkt zu erwarten, da in die Studien-

arme nur jeweils 163–437 Teilnehmende eingeschlossen waren. Die STIKO fordert ausdrücklich Postmarketing-Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Varianten-adaptierten Impfstoffe. Klinische Wirksamkeitsdaten aus der Anwendung werden erst mit einigem Zeitverzug verfügbar sein. Die STIKO wird diese Daten umgehend bewerten und ggf. ihre Empfehlung anpassen.

Die STIKO empfiehlt, für **Auffrischimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** einzusetzen. Dies gilt sowohl für die BA.1- als auch für die BA.4/5-adaptierten Impfstoffe, da beide im Vergleich zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen eine verbesserte Antikörperantwort gegenüber verschiedenen Omikron-Varianten auslösen und gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm (Wuhan) eine gleichbleibend gute Antikörperantwort erzielen. Da die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe auch die mRNA des Spikeproteins des Wuhan-Stamms beinhalten, ist trotz der limitierten Datenglage anzunehmen, dass die bivalenten Impfstoffe ebenso wie die herkömmlichen monovalenten Impfstoffe Schutz vor schweren Infektionen, Hospitalisierung und Tod durch jede der bisher aufgetretenen SARS-CoV-2-Varianten vermitteln. **Die STIKO geht davon aus, dass besonders Personen, die während der seit Dezember 2021 laufenden Omikronwelle noch keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, von einer Auffrischimpfung mit einem Omikron-adaptierten Impfstoff profitieren**, da diese Personen eine weniger breite Immunantwort hinsichtlich varianter Spikeproteine von Omikron besitzen dürften.

Da für die Omikron-adaptierten Impfstoffe dieselbe mRNA-Plattform wie bei den herkömmlichen Impfstoffen verwendet wurde und die Immunantwort auch bei den adaptierten Impfstoffen aus einer Auseinandersetzung mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2 resultiert, schätzt die STIKO die neuen bivalenten Impfstoffe trotz der begrenzten klinischen Studiendaten als sicher und gut verträglich ein.

Primäres **Ziel** der COVID-19-Impfung ist unverändert die **Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe**. Entscheidender als die Wahl des konkreten Impf-

stoffs ist nach Ansicht der STIKO die **generelle Akzeptanz und Umsetzung der COVID-19-Impfempfehlungen**, insbesondere der Auffrischimpfungen. Nach Ergebnissen aktueller Befragungen ist zu erwarten, dass die Akzeptanz der COVID-19-Auffrischimpfung durch die Verfügbarkeit adaptierter Impfstoffe leicht gesteigert werden könnte.

**Die bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffe können weiterhin auch für Auffrischimpfungen eingesetzt werden**, da sie sich in der gesamten Pandemie bewährt haben und unverändert vor schweren COVID-19-Verläufen schützen, auch wenn diese durch aktuell dominierende Omikron-Varianten verursacht sind.

Für alle Personen ab dem Alter von 12 Jahren ist eine Auffrischimpfung (3. Impfung)  $\geq 6$  Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung empfohlen. **Für folgende Personengruppen wird darüber hinaus eine weitere Auffrischimpfung (zumeist 4. Impfung) im Abstand von  $\geq 6$  Monaten zum vorangegangenen immunologischen Ereignis (Impfung oder SARS-CoV-2-Infektion) empfohlen** (siehe [21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)):

- ▶ Personen ab dem Alter von 60 Jahren
- ▶ BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
- ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt
- ▶ Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung, insbesondere Immundefizienz

Viele Personen der Indikationsgruppen haben bereits die indizierten Auffrischimpfungen erhalten. Darüber hinaus sind weitere Auffrischimpfungen derzeit in der Regel nicht empfohlen.

Abhängig von bisher erfolgten SARS-CoV-2-Antigenexposition (Infektion/Impfung) kann es bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagten, BewohnerInnen von Altenpflegeheimen, Immun-

defizienten) sinnvoll sein, nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine weitere Impfstoffdosis zu verabreichen. Auch hierfür gilt der 6-Monatsabstand zur letzten Infektion oder Impfung. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell durch die behandelnden ÄrztInnen getroffen werden. Auch für die Auffrischimpfung von Immundefizienten wird ein Omikron-adaptierter bivalenter mRNA-Impfstoff in der zugelassenen Dosierung empfohlen.

Bei der **Wahl des Impfstoffes zur Auffrischimpfung** ist zu berücksichtigen, dass die Verwendung von **Spikevax und Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1** erst ab dem Alter von 30 Jahren empfohlen ist. Ab dem Alter von 12 Jahren und in der Schwanger-

schaft kann bei gegebener Indikation Comirnaty oder Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 angewendet werden.

Die Auffrischimpfung sollte im **Abstand von  $\geq 6$  Monaten** zum vorangegangenen immunologischen Ereignis (Infektion oder Impfung) verabreicht werden (s. Kerndokument, Tab. 7). Da die für die Omikron-Variante adaptierten Impfstoffe nur für die Auffrischimpfung  $>12$  Jahren zugelassen sind, müssen für die **Grundimmunisierung** in allen Altersgruppen und für die **Auffrischimpfung im Alter von 5–11 Jahren** mit einer entsprechenden Indikation weiterhin die jeweils für die Altersgruppe empfohlenen und zugelassenen, herkömmlichen **monovalenten Impfstoffe** verwendet werden.

## Literatur

- 1 Khoury DS, Docken SS, Subbarao K, Kent SJ, Davenport MP, Cromer D. Predicting the efficacy of variant-modified COVID-19 vaccine boosters; Preprint vom 26.08.2022 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.25.22279237v1> (zuletzt aufgesucht am 20.09.2022)
- 2 Robert Koch Institut. Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland; online verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/VOC\\_VOI\\_Tabelle.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.xlsx?__blob=publicationFile) (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)
- 3 Robert Koch Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 15.09.2022; online verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-09-15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-09-15.pdf?__blob=publicationFile)
- 4 Swanson K. Pfizer/BioNTech COVID-19 Omicron-Modified Bivalent Vaccine. Online verfügbar unter <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/07-COVID-Swanson-508.pdf> (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)
- 5 BioNTech. A Study to Learn About New COVID-19 RNA Vaccine Candidates as a Booster Dose in COVID-19 Vaccine-Experienced Healthy Individuals. Study details online available on <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05472038?term=c4591044&draw=2&rank=1> (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)
- 6 Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.
- 7 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(5):403-16.
- 8 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- 9 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
- 10 Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW.



SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14(1):43.

- 11 Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K ea. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant. Preprint vom 13.09.2022 verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.12.507614v1> (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)
- 12 Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Drevet LS, Geurts B, et al. Facing the Omicron variant-how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. Front Immunol. 2022;13:940562.
- 13 Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households; Preprint vom 30.01.2022 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1> (zuletzt aufgesucht am 28.02.2022)
- 14 Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, MacDonald EA, Meijerink H, Feruglio SL, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron variant compared to the Delta variant: evidence from Norwegian contact tracing and vaccination data. Preprint vom 18. Februar 2022 verfügbar unter <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1370541/v1/d6fdd50d-4d26-4f2d-82b8-f11087a378bc.pdf?c=1645212380> (zuletzt aufgesucht am 03.05.2022)
- 15 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2022. Online verfügbar unter <https://www.rki.de/covimo> (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)
- 16 Robert Koch-Institut. KROCO – Krankenhausbasierte Online-Befragung zur COVID-19-Impfung. Online verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Projekte\\_RKI/KROCO.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/KROCO.html) (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)
- 17 Betsch C, Korn L, Felgendreiff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al., COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 67 [Data set]. Online verfügbar unter: <https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/web/summary/66-67/> (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)

## Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Vanessa Piechotta | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet |  
<sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <sup>d)</sup> Prof. Dr. Reinhard Berner |  
<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>e)</sup> Prof. Dr. Leif Erik Sander | <sup>a)</sup> Dr. Nora Schmid-Küpke |  
<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  
<sup>d)</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Dresden  
<sup>e)</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin

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

## Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Vygen-Bonnet S, Koch J, Berner R, 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, Sander L E, Schmid-Küpke, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen  $\geq 12$  Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff

Epid Bull 2022;40:21-34 | DOI 10.25646/10657

## 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.