

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Entscheidung, den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen

1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 10.11.2022 die bedingte Zulassung des monovalenten Impfstoffes **VidPrevtyl Beta** (CoV2 preS dTM-ASo₃ (B.1.351); 5 µg) der Firma Sanofi Pasteur für Personen ab 18 Jahren zur Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem Adenovirus-Vektorimpfstoff empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die Kommission der Europäischen Union (EU) erfolgte am gleichen Tag. VidPrevtyl Beta ist – nach dem bereits zugelassenen COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax) – der zweite proteinbasierte COVID-19-Impfstoff, der in der EU eine Zulassung erhält. Der Impfstoff enthält das Adjuvans ASo₃ von GlaxoSmithKline Biologicals (GSK). Für die Auffrischimpfung soll VidPrevtyl Beta nach Auskunft des Bundesministeriums für Gesundheit ab Ende Januar 2023 in Deutschland verfügbar sein. Aktuell ist für das Jahr 2023 eine Bestellmenge von etwa 11,5 Mio. Impfstoffdosen geplant.

Sanofi Pasteur hatte initial beabsichtigt, eine Zulassung von **VidPrevtyl** (CoV2 preS dTM-ASo₃ (D614)) für die Grundimmunisierung (10 µg-Dosis) und für die Auffrischimpfung auf Basis des Wuhan-Stammes (D614) zu beantragen. Dieser Impfstoff wurde in klinischen Studien mit einem 2-Dosenregime für die Grundimmunisierung und für eine 1-malige Auffrischimpfung erprobt. Nach dem Auftreten und der weltweiten Verbreitung neuer Varianten wurde auch die Beta-Variante (B.1.351) in die klinische Entwicklung des Impfstoffs mit aufgenommen. Dazu wurde die monovalente Beta-Impfstoffformulierung wie auch eine bivalente Formulierung **VidPrevtyl bivalent** (D614 + B.1.351) geprüft. Die Verwendung der VidPrevtyl-Impfstoffe (D614, B.1.351 und D614 + B.1.351) wurde zur Auffrischimpfung von zuvor mit Impfstoffen anderer Technologien grundimmunisierten ProbandInnen (d. h. 2 Dosen eines der

mRNA-COVID-19-Impfstoffe oder 2 Dosen eines der vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe) untersucht.

Da nach dem Auftreten und der weltweiten Verbreitung neuer besorgniserregender Varianten (*variants of concern*, VoC; Alpha, Beta, Delta, Omikron) ein besonders breiter Impfschutz erforderlich ist und da ein Großteil der Bevölkerung bereits grundimmunisiert ist, hat der Hersteller im Laufe der Impfstoffentwicklung entschieden, ausschließlich eine Zulassung für den monovalenten Beta-adaptierten Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung zu beantragen.

In Deutschland haben bisher 66,3 % der 18–59-Jährigen und 85,3 % der ≥ 60 -Jährigen eine 1. Auffrischimpfung erhalten; 38,7 % der ≥ 60 -Jährigen sind 2-malig aufgefrischt (Stand: 01.02.2023). Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs VidPrevtyl Beta unter Berücksichtigung des Berichts der EMA zu VidPrevtyl Beta vom 30.11.2022 geprüft.¹

2. VidPrevtyl und VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur)

VidPrevtyl Beta (CoV-2 preS dTM (B.1.351)/Sanofi Pasteur) ist ein adjuvantierter, proteinbasierter COVID-19-Impfstoff für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem vektorbasierten Adenovirus-Impfstoff.

Das Antigen CoV2 preS dTM (B.1.351) enthält das rekombinante SARS-CoV-2 Präfusions-Spike-delta-Transmembranprotein, dessen Sequenz auf der südafrikanischen Beta-Variante B.1.351 basiert. Eine Impfstoffdosis enthält 5 µg des Spikeproteins. Das

Virusprotein wurde durch rekombinante DNA-Technologie mit Hilfe eines Baculovirus-Expressionssystems in einer Insektenzelllinie hergestellt. Als Adjuvans wird der Wirkverstärker AS₀₃ verwendet. Dabei handelt es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion, die Squalen, DL- α -Tocopherol und Polysorbat 80 enthält. Die Kombination des Adjuvans mit dem Spike-Antigen verbessert die Qualität und Quantität der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 durch eine balancierte T-Helferzelle (Th)₁/Th₂-Antwort. Das Adjuvans AS₀₃ (GSK) wurde in der Vergangenheit in mehreren zugelassenen pandemischen Grippeimpfstoffen (Pandemrix, Arepanrix, Adjuvanrix) eingesetzt.

Für die Fertigstellung des Impfstoffs wird je ein Fläschchen Antigen (2,5 ml) und Adjuvans (2,5 ml) gemischt. Das Gemisch enthält dann 10 Dosen des Impfstoffs à 0,5 ml. Der fertige Impfstoff kann sofort verabreicht werden oder bei 2–8 °C lichtgeschützt gelagert werden, wobei er innerhalb von 6 h zu verwenden ist. Der Impfstoff wird intramuskulär in einer Einzeldosis von 0,5 ml mit einem Mindestabstand von 4 Monaten zur letzten COVID-19-Impfstoffdosis verabreicht.

In präklinischen Studien wurde die Pharmakologie von VidPrevtyn und VidPrevtyn Beta in Mäusen, Hamstern und nicht-humanen Primaten (NHP) untersucht. In allen Tiermodellen konnte die Schutzwirkung nach der 1. und 2. Impfstoffdosis sowie der positive Effekt auf die Schutzwirkung durch das Hinzufügen des Wirkverstärkers AS₀₃ gezeigt werden. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde entschieden, ein 2-Dosenregime für die Grundimmunisierung zu wählen. Die Gabe einer Einzeldosis verschiedener Impfstoffformulierungen (AS₀₃-adjuvantiert monovalent D614 und B1.351 oder bivalent) 7 Monate nach Vervollständigung der Grundimmunisierung induzierte eine starke Immunantwort.

Bei Makaken führte die intramuskuläre Verabreichung einer Einzeldosis verschiedener Impfstoffformulierungen (nicht-adjuvantiertes monovalentes B.1.351, AS₀₃-adjuvantiertes monovalentes D614 und B.1.351 oder bivalentes D614+B.1.351) 7 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung zu einem deutlichen Wiederanstieg neutralisierender Antikörperkonzentrationen gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp

(Wuhan, D614) und die bekannten Virusvarianten Beta (B.1.351), Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2) und Omikron. Die Höhe der IgG-Titer blieb zwischen Tag 7 und Tag 28 stabil und die Antikörperkonzentrationen nahmen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten nur geringfügig ab.¹

Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyn wurde in Challenge-Studien an Hamstern und NHP getestet. Im Vergleich zu nichtgeimpften Kontrolltieren konnte mehrere Tage nach Provokation bei geimpften Tieren kein virales SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein im Lungengewebe nachgewiesen werden. Es wurden ebenfalls keine anderen Entzündungszeichen im Lungengewebe bzw. andere Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion beobachtet.¹

In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen US-amerikanischen Phase-1/2-Studie (VAT00001; NCT04537208) wurde die Sicherheit und Immunogenität verschiedener rekombinanter SARS-CoV-2-Protein-Impfstoffformulierungen (mit und ohne Adjuvans) bei gesunden seronegativen Erwachsenen ab 18 Jahren untersucht. Die Grundimmunisierung erfolgte in dieser Studie durch 2 Impfstoffdosen in einem Abstand von 21 Tagen. Diese Studie bildete die Grundlage für die Wahl eines 2-Dosen-Impfschemas für die Grundimmunisierung sowie für die Auswahl des Adjuvans AS₀₃ für weiterführende klinische Phase-3-Studien mit VidPrevtyn.

3. Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)

3.1 COVIBOOST-Studie (VAAT00013)

Die Immunogenität und Sicherheit des Beta-adaptierten Impfstoffs von Sanofi Pasteur (VidPrevtyn Beta) wurde in einer 3-armigen, randomisierten und beobachterverblindeten multizentrischen Phase-3-Studie (COVIBOOST; VAT00013) an 11 Untersuchungszentren in Frankreich im Zeitraum vom 08.12.2021 bis 14.01.2022 durchgeführt (NCT05124171).^{1,2} Dabei wurde die Immunogenität und Sicherheit einer homologen Auffrischimpfung mit dem monovalenten mRNA-Impfstoff Comirnaty (Pfizer/BioNTech) mit der einer heterologen

Auffrischimpfung unter Benutzung der beiden adjuvantierten, rekombinanten, proteinbasierten Subunit-Impfstoffen VidPrevtyl bzw. VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur) nach einer primären Impfserie mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty verglichen. Eingeschlossen waren SARS-CoV-2-naive und gesunde Personen im Alter ≥ 18 Jahre, die eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Comirnaty im Abstand von 3–6 Wochen erhalten hatten, wobei die 2. Impfstoffdosis 3–7 Monate zurückliegen musste. Von der Studie ausgeschlossen waren unter anderem Personen, die innerhalb der vorangegangenen 3 Monate Blutprodukte erhalten hatten, Immundefiziente, Personen mit Tumorerkrankungen, Schwangere und Stillende.

Primärer Endpunkt war der Anteil an Teilnehmenden, die in einem Zeitraum von 15 Tagen nach Verabreichung der Auffrischimpfung einen mindestens 10-fachen Anstieg des Neutralisationstiter im Mikroneutralisationstest gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan, D614) oder der Beta-Variante (B.1.135) aufwiesen. Im Neutralisationstest wurden die Antikörpertiter gegen ein Pseudovirus bestimmt, welches das SARS-CoV-2-Protein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation **D614G** exprimiert.³ Zusätzlich wurden die Anstiegsraten der neutralisierenden Antikörpertiter zwischen Tag 0 und Tag 15 gegenüber folgenden Virusvarianten Beta (B.1.135), Delta (B.1.617.2) und Omikron BA.1 (B.1.1.529) untersucht. Außerdem wurden als sekundäre Endpunkte die Seroresponseraten (nachgewiesen durch einen mindestens 4-fachen Titeranstieg) und das Verhältnis der Geometrischen Mittelwerte der neutralisierenden Antikörpertiter (GMT) gegen den Omikron BA.1-Stamm am Tag 28 nach der Auffrischungsimpfung zwischen VidPrevtyl Beta und Comirnaty bestimmt. Die Überlegenheit von VidPrevtyl Beta gegenüber Comirnaty galt als nachgewiesen, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der GMT-Ratio $> 1,2$ und das untere KI der Serokoresponserate > -10 % betrug. Die neutralisierenden Antikörper wurden mit dem Mikroneutralisationstest und die Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper gegen die S1-Domäne des Spikeproteins und das Nukleokapsidprotein wurden im ELISA bestimmt. Zusätzlich wurde die Wirkung der Auffrischimpfung auf die zelluläre CD4- und CD8-Ant-

wort in den 3 verschiedenen Gruppen an 61 (27,4 %) Personen der Per-Protokoll-Gruppe untersucht.

Zur Sicherheitsevaluation wurden lokale und systemische Impfreaktionen in einem Zeitraum von 7 Tagen und unerwünschte Ereignisse (*adverse events* – AE) in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Gabe des Impfstoffs in einem Tagebuch erfasst. Die Schwere der Ereignisse wurde mittels der FDA-Skala (Grad 0 bis Grad 4) und der WHO-Skala (leicht, mittel oder schwer) bewertet. Schwere unerwünschte Impfreaktionen (*severe adverse events* – SAE) und unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest* – AESI) sowie Todesfälle wurden während des gesamten Studienzeitraums erhoben.

Insgesamt wurden 247 Teilnehmende in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Gruppen zwischen dem 8.12.2021 und 14.01.2022 randomisiert. Es wurden 85 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 80 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 82 der Comirnaty-Gruppe zugeteilt. Eine Altersstratifizierung der Untersuchungskohorte in 18- und 64-Jährige und ≥ 65 -Jährige wurde angestrebt. Sechs Teilnehmende (2,4 %) wurden in die höhere Altersgruppe randomisiert: zwei in die VidPrevtyl-Gruppe, eine in die VidPrevtyl Beta-Gruppe und drei in die Comirnaty-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl an ProbandInnen im Alter ≥ 65 Jahre wurde keine altersstratifizierte Analyse durchgeführt. An der Zusatzuntersuchung zur humoralen und zellulären Immunogenität nahmen insgesamt 67 ProbandInnen (27,1 %) teil: 25 in der VidPrevtyl-Gruppe, 23 in der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 19 in der Comirnaty-Gruppe. Insgesamt wurden 223 ProbandInnen in der Per-Protokoll-Analyse am Tag 15 eingeschlossen (76 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 71 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 76 der Comirnaty-Gruppe). Die nicht berücksichtigten Teilnehmenden waren aufgrund einer bereits bestehenden Immunität aufgrund einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen worden. Bei der Analyse am Tag 28 umfasste die Per-Protokoll-Analyse 208 ProbandInnen (73 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 65 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 70 der Comirnaty-Gruppe).

Im Folgenden werden die Daten und Ergebnisse mit Fokus auf den Vergleich der Auffrischimpfung

mit VidPrevtyn Beta und Comirnaty dargestellt, da die Angaben zur VidPrevtyn-Gruppe im Bericht der EMA meist fehlen bzw. unvollständig angegeben waren. Die Auswertung wurde an der Per-Protokoll-Population durchgeführt. ProbandInnen mit dem Hinweis auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion (positive Nukleokapsid-Serologie am Tag 0 oder Tag 15) sowie *lost-to-follow-up*-Teilnehmende wurden dabei nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden Daten von 147 Teilnehmenden berücksichtigt: 71 in der VidPrevtyn Beta- und 76 in der Comirnaty-Gruppe. Ein Ungleichgewicht bestand bei dem Geschlechterverhältnis zwischen den Gruppen. Während es in der Comirnaty-Gruppe mit einem Frauenanteil von 47,4 ausgewogen war, waren Frauen in der VidPrevtyn Beta (B.1.351)-Gruppe mit 35,2 % unterrepräsentiert. Das mittlere Alter war in den beiden Gruppen vergleichbar; es betrug 41,4 Jahre in der VidPrevtyn Beta-Gruppe und 40,4 Jahre in der Comirnaty-Gruppe (Spanne: 20–69 Jahre). Der Zeitraum zwischen der Grundimmunisierung und der Auffrischimpfung war ebenfalls vergleichbar lang und betrug in der VidPrevtyn Beta-Gruppe 171 Tage und in der Comirnaty-Gruppe 174,5 Tage. Weitere Charakteristika der Studienteilnehmenden sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

3.1.1 Wirksamkeit

In der Studie wurde die Vakzineeffektivität von VidPrevtyn Beta nicht untersucht. Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyn Beta als Auffrischimpfung soll in der Phase-3-Studie mittels Immunobridging von Immunreaktionen auf einen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (Comirnaty) abgeleitet werden, für den die Wirksamkeit zur Verhinderung von COVID-19 nachgewiesen wurde.

3.1.2 Immunogenität

Für die erste Bestimmung der neutralisierenden Antikörper wurde ein noch nicht validierter Mikroneutralisationstest verwendet. Es wurde daher eine Reanalyse durchgeführt. Für diese Untersuchungen waren Serumproben nur für 86 % der ProbandInnen aus der VidPrevtyn Beta-Gruppe und 89 % aus der Comirnaty-Gruppe verfügbar. Somit wurden in der Per-Protokoll-Analyse 114 Teilnehmende berücksichtigt, für die Proben von vor und von 28 Tage nach der Auffrischimpfung vorlagen (Datenstand: 23.06.2022). Dies waren 54 aus der VidPrevtyn Beta-

	VidPrevtyn Beta-Gruppe N = 71	Comirnaty- Gruppe N = 76
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	41,4 (11,3)	40,4 (13,9)
Spanne	22–68	20–69
Frauen, n (%)	23 (35,2)	36 (47,4)
Raucher, n (%)	17 (23,9)	16 (21,1)
Adipositas (> 30kg/m²), n (%)	8 (11,3)	6 (7,9)
Hypertonus, n (%)	2 (2,8)	3 (3,9)
Zeitraum zwischen 1. und 2. Impfstoffdosis (in Tagen)		
Median (IQR)	39 (33–42)	38 (32–40)
Spanne	21–44	21–42
Zeitraum zwischen 2. und 3. Impfstoffdosis (in Tagen)		
Median (IQR)	171 (164–184)	174,5 (160–188)
Spanne	148–223	141–212

Tab. 1 | Charakteristika der Studienteilnehmenden für die VidPrevtyn Beta- und die Comirnaty-Gruppe²

Gruppe und 60 aus der Comirnaty-Gruppe. Der Nachweis der Immunogenität des Impfstoffs VidPrevtyn Beta wurde mittels Immunobridging geführt.

Als **primärer Endpunkt** wurde nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder mit Comirnaty zum einen der Anteil an Teilnehmenden mit einem 10-fachen Antikörpertiteranstieg am Tag 15 gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und der Beta-Variante erhoben. Zum anderen wurden 28 Tage nach Auffrischimpfung die GMT neutralisierender Antikörper gegenüber der Omikron-Variante und dem Wildtyp Wuhan gemessen (s. [Tab. 2](#)).

Im Vergleich zur VidPrevtyn-Gruppe (55,3 %) und zur Comirnaty-Gruppe (63,2 %) wies ein deutlich größerer Anteil an ProbandInnen der VidPrevtyn Beta-Gruppe (76,1 %) am Tag 15 einen 10-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper gegen den Wildtyp Wuhan auf ($p < 0,05$). Gegenüber der Beta-Variante war der Anteil an ProbandInnen mit einem 10-fachen Titeranstieg in der VidPrevtyn Beta-Gruppe (84 %) signifikant größer als in der VidPrevtyn- (45 %) und der Comirnaty-Gruppe (51 %) ($p < 0,0001$). Gegenüber der Omikron-Variante war der Anteil mit einem 10-fachen Titeranstieg in der VidPrevtyn Beta-Gruppe doppelt so hoch wie in den beiden anderen Gruppen.

Virusstamm	VidPrevtyl Beta (N = 54)		mRNA-Impfstoff Comirnaty (N = 60)		VidPrevtyl Beta/ mRNA-Impfstoff Comirnaty*	
	GMT	95 % KI	GMT	95 % KI	GMTR	95 % KI
Omikron BA.1	1.327,5	1.005,0–1.753,4	524,0	423,3–648,6	2,53	1,80–3,57
Omikron BA.4/5	925	NA	370	NA	2,5	1,7–3,67
Wuhan (D614G**)	6.458,5	5.103,1–8.174,0	4.507,5	3.695,4–5.498,1	1,43	1,06–1,94

Tab. 2 | GMT und GMT-Verhältnis (GMTR) neutralisierender Antikörper gegen die Omikron BA.1-Variante, die Omikron BA.4/5-Variante und gegen Wildtyp Wuhan von Personen 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta oder Comirnaty

* Die Überlegenheit wird festgestellt, wenn die untere Grenze des 95 % KI des GMT-Verhältnisses > 1,2 ist. ** SARS-CoV-2-Spikeprotein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation D614G. NA = nicht angegeben

Virusstamm	VidPrevtyl Beta (N = 54)		mRNA-Impfstoff Comirnaty (N = 60)		VidPrevtyl Beta/ mRNA-Impfstoff Comirnaty*	
	SR (%)	95 % KI	SR (%)	95 % KI	Differenz (%)	95 % KI
Omikron BA.1	100,0	(92,9–100,0)	96,2	(87,0–99,5)	3,8	(–3,9–12,8)
Omikron BA.4/BA.5	98,0	(89,1–99,9)	85,5	(73,3–93,5)	12,5	(1,4–24,2)
Wuhan (D614G**)	96,2	(87,0–99,5)	93,2	(83,5–98,1)	3,0	(–6,9–12,8)

Tab. 3 | Serologische Ansprechrate (SR) basierend auf dem Nachweis neutralisierender Antikörper gegen Omikron BA.1, Omikron BA.4/5 und gegen Wuhan (D614G) 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta versus Comirnaty

* Die Nicht-Unterlegenheit wird festgestellt, wenn die untere Grenze des 95 % KI der Differenz der serologischen Ansprechrate zwischen den Gruppen > –10 % ist. ** SARS-CoV-2-Spikeprotein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation D614G

Beim Vergleich der VidPrevtyl Beta-Gruppe mit der Comirnaty-Gruppe ergab sich für die neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-BA.1-Variante ein Verhältnis (GMTR) von 2,53 (95 % KI: 1,80–3,57) und somit eine Überlegenheit für die VidPrevtyl Beta-Gruppe. Es wurden zusätzlich auch die GMT gegen die Omikron-Variante BA.4/5 bestimmt und eine GMTR von 2,5 (95 % KI: 1,7–3,67) bestimmt und die Überlegenheitskriterien erfüllt. Gegenüber der Wuhan-Variante hingegen konnte die Überlegenheit mit einer GMTR von 1,43 (95 % KI: 1,06–1,94) nicht nachgewiesen werden.

Für den **sekundären Endpunkt**, die serologische Ansprechrate von VidPrevtyl Beta im Vergleich zu Comirnaty gegen die Virusstämme Omikron BA.1 und Wuhan (D614G), wurde eine Differenz von 3,8 (95 % KI: –3,9–12,8) gegenüber der Omikron-Variante und von 3,0 (95 % KI: –6,9–12,8) gegen die Wuhan-Variante bestimmt. Damit wurde das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit erfüllt, das für die untere Grenze des 95 % KI der Differenz der serologischen Ansprechrate zwischen den Gruppen einen Wert von größer –10 % vorschreibt (s. Tab. 3). Es wurde ebenfalls die serologische Ansprechrate ge-

genüber der Omikron-Variante BA.4/5 untersucht und eine Differenz von 12,5 (95 % KI: 1,4–24,2) bestimmt. Auch hier ist eine Nicht-Unterlegenheit damit nachgewiesen.

Hinsichtlich der Überprüfung der zellulären Immunantwort zeigte sich in allen 3 Gruppen eine Zunahme der CD4⁺-T-Zellen, die Interferon Gamma (IFN γ) und Interleukin(IL)-2 nach Stimulation mit dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan bzw. IFN γ nach Stimulation mit der Omikron-Variante BA.1 sezernierten. Die zelluläre Immunreaktion gegenüber Omikron und Wuhan war im Vergleich zur Comirnaty-Gruppe in den mit VidPrevtyl und VidPrevtyl Beta aufgefrischten Gruppen ausgeprägter. Eine IFN γ -Produktion nach Stimulation mit der Omikron-Variante konnte bei 80 % der ProbandInnen der VidPrevtyl-Gruppen, aber nur bei 55 % der mit Comirnaty aufgefrischten Personen nachgewiesen werden.

3.1.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der bisherigen Datenlage keine Aussage treffen. Die Schutzdauer wird in der klinischen Studie weiter ermittelt.

3.1.4 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit von VidPrevtyn Beta wurden alle randomisierten und geimpften ProbandInnen eingeschlossen ($n = 247$). Es erhielten 85 ProbandInnen VidPrevtyn, 80 erhielten VidPrevtyn Beta und 82 erhielten Comirnaty. Alle Teilnehmenden, die VidPrevtyn Beta erhalten hatten, konnten über 28 Tage nach Auffrischimpfung nachbeobachtet werden (s. Tab.4).² Innerhalb von 7 Tagen nach der Auffrischungsimpfung wurden in der VidPrevtyn Beta-Gruppe bei 64 ProbandInnen (80 %) lokale Impfreaktionen beobachtet. Die am häufigsten berichteten lokalen Impfreaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (77,5 %), Schwellungen (16,3 %), Rötungen (11,3 %) und Juckreiz (6,3 %). In der Comirnaty-Gruppe wurde bei 84,1 % lokale Impfreaktionen beobachtet (Schmerzen an der Injektionsstelle (81,6 %), Schwellungen (15,8 %), Rötungen (14,6 %) und Juckreiz (4,9 %)). Systemische Impfreaktionen wurden in dem Nachbeobachtungszeitraum von 7 Tagen bei 50 (62,5 %) der ProbandInnen in der VidPrevtyn Beta-Gruppe beobachtet. Am häufigsten traten Unwohlsein (40 %), Kopfschmerzen (33,8 %) und Gliederschmerzen (23,8 %) auf. In der Comirnaty-Gruppe wurden bei 64,6 % systemische Impfreaktionen beobachtet (Unwohlsein (47,1 %), Kopfschmerzen (45,1 %) und Gliederschmerzen (28,1 %)). Der Anteil der ProbandInnen mit lokalen und systemischen Impfreaktionen sowie von systemischen Grad-3-Reaktionen waren in der Comirnaty-Gruppe größer.

Es traten in der VidPrevtyn Beta-Gruppe 40 unerwünschte Ereignisse auf und in der Comirnaty-Gruppe 46 Ereignisse. Alle Ereignisse waren mild bis moderat ausgeprägt. In der VidPrevtyn-Gruppe wurden 14 als Impfstoff-assoziiert bewertet. Bis auf das Auftreten eines Hypertonus, der am Tag 28 noch weiterbestand, waren die Ereignisse mild bis moderat ausgeprägt und innerhalb von 6 Tagen rückläufig. In der Comirnaty-Gruppe wurden 15 Ereignisse als Impfstoff-assoziiert gewertet. Die Beschwerden waren mild bis moderat ausgeprägt und waren innerhalb von 10 Tagen abgeklungen. Myo- oder Perikarditiden sowie Todesfälle wurden nicht beobachtet. Es wurden zwei AESI registriert: leichte Augenschmerzen und die Reaktivierung einer rheumatoiden Arthritis. Die Arthritis wurde als Impfstoff-assoziiert eingestuft und als SAE gewertet.

Ereignis	VidPrevtyn Beta N = 80	Comirnaty N = 82
Lokale Reaktionen	64 (80,0 %)	69 (84,1 %)
Lokale Reaktionen (Grad 3)	3 (4,7 %)	3 (4,3 %)
Systemische Reaktionen	50 (62,5 %)	53 (64,6 %)
Systemische Reaktionen (Grad 3 bzw. schwer)	10 (20,0 %)	16 (30,1 %)

Tab. 4 | Lokale und systemische Impfreaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder Comirnaty²

3.1.5 Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*, RoB) wurde mit dem RoB 2 Tool zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten Studien bewertet.⁴

Das Verzerrungsrisiko zu den klinischen Endpunkten „SARS-CoV-2-Infektion“, „COVID-19“ und „schwere COVID-19-Verläufe“ konnte nicht eingeschätzt werden, da die Wirksamkeit in der Studie nicht untersucht worden ist.

Für die Immunogenitätspunkte zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungsrisiko mit *some concerns* eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen zuerst mit einem nicht validierten Mikroneutralisationsassay durchgeführt worden waren. Erst in einer anschließenden Zusatzanalyse wurde ein validierter Test verwendet. Für diese Untersuchungen waren jedoch nicht mehr von allen eingeschlossenen ProbandInnen Serumproben vorhanden.

Für die Sicherheitsendpunkte lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko mit *some concerns* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend auf die subjektive Endpunkterhebung zurückzuführen. Außerdem kann eine Beeinflussung durch nicht verblindetes Personal, das die Impfung verabreichte, nicht endgültig ausgeschlossen werden. Für den Endpunkt SAE konnten keine Bedenken festgestellt werden. Das Verzerrungsrisiko wird daher als *low* eingeschätzt.

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

3.1.6 Fazit zur COVIBOOST-Studie

Zusammenfassend zeigt die Datenlage der COVIBOOST-Studie, dass eine heterologe Auffrischimpfung mit dem proteinbasierten Impfstoff VidPrevtyn Beta nach der Vorimpfung mit dem monovalenten mRNA-Impfstoff Comirnaty im Vergleich zu einer homologen monovalenten Comirnaty-Auffrischimpfung eine ausgeprägtere Immunantwort (Nicht-Unterlegenheit der serologischen Antikörperantwort nachgewiesen) gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und den Omikron-Varianten BA.1 und BA.4/5 auslöst. Aufgrund der fehlenden Daten zur klinischen Wirksamkeit und zur Schutzdauer ist eine abschließende Bewertung unsicher. Limitierend ist, dass das Ziel, eine gleichgroße Anzahl an Studienteilnehmenden in der Altersgruppe 18–64 Jahre und ≥ 65 Jahre zu rekrutieren, verfehlt wurde und eine Aussage zur Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyn Beta bei älteren Personen auf Basis dieser Studienergebnisse nicht möglich ist. Hierzu werden aktuell Studien durchgeführt, deren Ergebnisse im 1. Quartal 2023 erwartet werden. Eine Sicherheitsbeurteilung von VidPrevtyn Beta ist aufgrund der geringen ProbandInnenanzahl nicht möglich. Es fehlen ebenfalls Daten zu Anwendung von VidPrevtyn Beta bei Immundefizienten.

3.2 VAT00002, Phase 3

Die VAT00002-Studie war nach ursprünglichem Studienprotokoll eine Phase-2-Studie zur Dosisfindung (5, 10 oder 15 μg) des monovalenten VidPrevtyn-Impfstoffs (D614) (NCT04762680).^{1,5} Nach einer substanziellen Änderung des Studienprotokolls wurde die Studie um eine Phase-3-Evaluation erweitert. Diese Änderung umschloss 2 Kohorten (Kohorte 1: nicht randomisiert, nicht verblindet; Kohorte 2: randomisiert, beobachterverblindet). Ziel war es, die Immunogenität und Sicherheit einer heterologen Auffrischimpfung der Impfstoffe VidPrevtyn, VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent nach Grundimmunisierung mit einem zugelassenen mRNA- (Comirnaty oder Spikevax) oder vektorbasierten Impfstoff (Vaxzevria oder JCOVDEN) oder einer homologen Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit VidPrevtyn zu untersuchen.

Kohorte 1 (nicht-randomisierter Studienteil) schloss in Gruppe 1 ungeimpfte Personen im Alter von

18–55 Jahren ein, die zu Studienbeginn SARS-CoV-2-naiv waren. Der Studienarm diente als interne Kontrolle und ProbandInnen erhielten als Studienintervention ein 2-Dosis-Schema des VidPrevtyn-Impfstoffs zur Grundimmunisierung. In Gruppe 2 der Kohorte 1 wurden erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die eine Grundimmunisierung mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff erhalten hatten. Die letzte Dosis der Grundimmunisierung sollte hierbei mindestens 4 und maximal 10 Monate zurückliegen. Die ProbandInnen erhielten 1 Dosis des VidPrevtyn-Impfstoffs zur Auffrischimpfung.

Kohorte 2 (randomisierter Studienteil) unterteilt sich in weitere Sub-Kohorten. Sub-Kohorte 1 umfasste ≥ 18 -Jährige, die mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff grundimmunisiert wurden. Sie wurden 1:1 für eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta (Gruppe 3) oder VidPrevtyn bivalent (Gruppe 4) randomisiert. In Sub-Kohorte 2 wurden ProbandInnen aus der ursprünglichen Phase 2 der VAT00002-Studie eingeschlossen, die als Grundimmunisierung ein 2-Dosis-Schema (5, 10 oder 15 μg) des monovalenten VidPrevtyn-Impfstoffs erhalten hatten. Sie wurden 9:1 (18–55-Jährige) bzw. 1:1 (≥ 56 -Jährige) für eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn (Gruppe 5) oder VidPrevtyn Beta (Gruppe 6) randomisiert.

Die Gruppenzuteilung der Phase-3-Evaluation ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Die Charakteristika der Studienteilnehmenden sind nicht für jede der zuvor aufgeführten Gruppen berichtet. Stattdessen wurden sie je nach erhaltener Auffrischimpfung gemeinsam dargestellt (s. [Tab. 5](#)).

3.2.1 Wirksamkeit

In der Studie wurde die Vakzineeffektivität nicht untersucht. Im Rahmen der Phase-3-Studie sollte mittels Immunogenitätsanalysen gezeigt werden, dass die Immunantwort nach heterologer oder homologer Auffrischimpfung mit den VidPrevtyn-Impfstoffen derjenigen nach einer VidPrevtyn-Grundimmunisierung nicht unterlegen ist. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass durch eine Auffrischimpfung mit einem der VidPrevtyn-Impfstoffe unabhängig vom Impfstoff der Grundimmunisierung eine

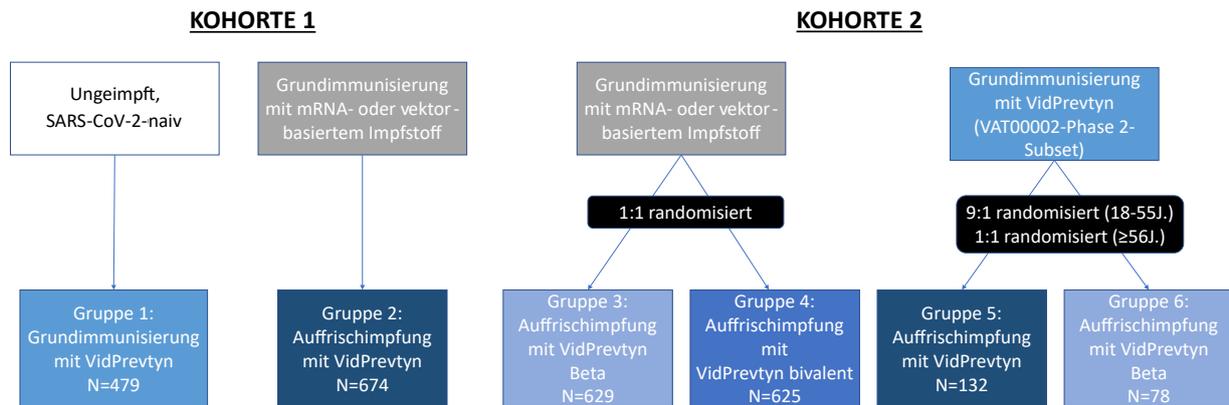


Abb. 1 | Gruppeneinteilung der Phase-3-Evaluation der VAT00002-Studie

	Auffrischimpfung			Grundimmunisierung
	VidPrevtyl (Gruppe 2+5) N = 803	VidPrevtyl Beta (Gruppe 3+6) N = 705	VidPrevtyl bivalent (Gruppe 4) N = 621	VidPrevtyl (Gruppe 1) N = 473
Geschlecht				
Weiblich	434 (54 %)	367 (52 %)	330 (53 %)	210 (44 %)
Männlich	369 (46 %)	338 (48 %)	291 (47 %)	263 (56 %)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	50,4 (15,0)	46,0 (15,8)	43,7 (14,3)	37,5 (11,2)
Median (Spanne)	51 (18–88)	47 (18–93)	43 (18–80)	38 (18–66)
Alterskategorie				
18–55 Jahre	502 (63 %)	492 (70 %)	483 (78 %)	459 (97 %)
≥ 56 Jahre	301 (37 %)	213 (30 %)	138 (22 %)	14 (3 %)
Land				
Australien	0	39 (5,5 %)	32 (5,2 %)	288 (60,9 %)
Frankreich	144 (17,9 %)	113 (16,0 %)	116 (18,7 %)	0
Honduras	43 (5,4 %)	37 (5,2 %)	0	0
Spanien	0	44 (6,2 %)	38 (6,1 %)	0
Großbritannien	94 (11,7 %)	101 (14,3 %)	110 (17,7 %)	0
USA	522 (65,0 %)	371 (52,6 %)	325 (52,3 %)	185 (39,1 %)
≥ Hochrisiko-Faktor				
Ja	408 (50,8 %)	415 (58,9 %)	364 (58,6 %)	283 (59,8 %)
Nein	395 (49,2 %)	290 (41,1 %)	257 (41,4 %)	190 (40,2 %)
Grundimmunisierung				
Comirnaty	328	378	375	–
Spikevax	113	111	108	–
Vaxzevria	127	100	100	–
JCOVDEN	103	38	38	–
VidPrevtyl (Wildtyp)	132	78	–	–
Medianer Zeitabstand (IQR) in Monaten seit letzter Impfstoffdosis	5,75 (4,73–7,33)	6,96 (5,68–8,15)	6,50 (5,52–7,79)	–

Tab. 5 | Charakteristika der Studienteilnehmenden der VAT00002-Studie

robuste neutralisierende Antikörperantwort gegen verschiedene SARS-CoV-2-Varianten hervorgerufen werden kann.

3.2.2 Immunogenität

Da VidPrevtyn Beta zur Grundimmunisierung bisher nicht zugelassen ist, beschränkt sich die folgende Darstellung ausschließlich auf die Immunogenität nach Auffrischimpfung.

Die Induktion virusneutralisierender Antikörper durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn, VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent nach vorangegangener Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevtyn (s. [Abb. 1](#) zur Nachvollziehbarkeit der Gruppenzuordnung) wurde unter Verwendung des Wildtyps, der Beta- und der Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 ermittelt und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre) dargestellt (s. [Tab. 6](#)). Unabhängig vom zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoff und vom Alter wurde der **festgelegte primäre Endpunkt für die VidPrevtyn-Impfstoffe in allen durchgeführten Analysen erfüllt** (Überlegenheit galt als bestätigt, wenn GMTR von Tag 1 zu Tag 15 > 2 betrug).

Gegen den **Wildtyp** von SARS-CoV-2 war der Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter am höchsten in ProbandInnen, die den monovalenten VidPrevtyn-Impfstoff erhielten. Eine robuste Immunantwort wurde unabhängig vom Impfstofftyp der Grundimmunisierung oder vom Alter beobachtet. Die Immunantwort gegen den Wildtyp fiel nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent geringer aus, war für diese beiden Impfstoffen jedoch vergleichbar.

Die virusneutralisierenden Antikörper gegen die **Beta-Variante** wurden für den monovalenten VidPrevtyn-Impfstoff nicht ermittelt. VidPrevtyn Beta und VidPrevtyn bivalent erzielten beide eine robuste Antikörperantwort. Die Immunogenität der beiden Impfstoffe war in den Auswertungen vergleichbar.

Die virusneutralisierenden Antikörper gegen die **Omikron-Varianten (BA.1. und BA.4/5)** wurden an einer Untergruppe von ProbandInnen untersucht, die nach einer Grundimmunisierung mit Comirnaty

entweder eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent erhalten hatten (Untergruppe aus der Sub-Kohorte 1 der Kohorte 2). Im Vergleich zur Immunantwort gegen den Wildtyp und die Beta-Variante war die Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Varianten deutlich reduziert. Die Neutralisationsaktivität gegen beide BA.1 und BA.4/5 war in der VidPrevtyn Beta-Gruppe höher als in der VidPrevtyn bivalent-Gruppe. Außerdem fiel die Neutralisationsaktivität gegen BA.1 in den VidPrevtyn Beta- und VidPrevtyn bivalent-Gruppen sowie die Neutralisationsaktivität gegen BA.4/5 in der VidPrevtyn bivalent-Gruppe in der Altersgruppe der ≥ 56 -Jährigen niedriger aus als in der Altersgruppe der 18–55-Jährigen. Ausnahme war die Neutralisationsaktivität gegen BA.4/5 in der VidPrevtyn Beta-Gruppe: hier betrug die GMTR der ≥ 56 -Jährigen 26,85 (95 % KI: 6,56–109,94) und lag somit über der GMTR der 18–55-Jährigen (19,50 [95 % KI: 7,42–51,27]). Die beobachteten Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

3.2.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der derzeitigen Datenlage keine Aussage treffen.

3.2.4 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit einer Auffrischimpfung mit einem der VidPrevtyn-Impfstoffe waren bis zum Datenschnitt (13.05.2022) ≥ 98 % der Teilnehmenden für mind. 2 Monate nachbeobachtet worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zwischen den Gruppen 144–150 Tage. Eine Übersicht von Teilnehmenden mit mindestens einem Ereignis ist in [Tabelle 7](#) dargestellt. Die Auswertung wurde, wie zuvor bei den Studiencharakteristika, nicht je konzipierter Gruppe berichtet, sondern je nach erhaltener Auffrischimpfung gemeinsam dargestellt.

Lokale und systemische Impfreaktionen wurden über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen nach der Auffrischimpfung dokumentiert. Die am häufigsten berichtete lokale Reaktion war Schmerz an der Einstichstelle. Die häufigsten systemischen Reaktionen waren Myalgie, Unwohlsein und Kopfschmerzen. Die Reaktionen waren vorwiegend mild bis moderat und dauerten über 1–3 Tage an.

Aufrischimpfung	Grundimmunisierung	18–55 Jahre				≥ 56 Jahre			
		N	GMT Tag 15 (95 % KI)	GMTR (95 % KI)	≥ 4-facher Anstieg	N	GMT Tag 15 (95 % KI)	GMTR (95 % KI)	≥ 4-facher Anstieg
Neutralisation des SARS-CoV-2-Wildtyps (D614)									
VidPrevtyl	Comirnaty	202	7.894 (6.993–8.911)	23,4 (19,4–28,2)	93,1% (88,5–96,3)	99	5.392 (4.427–6.567)	22,9 (16,0–33,0)	85,4% (76,3–92,0)
	Spikevax	67	6.958 (5.562, 8.705)	8,67 (6,44–11,7)	71,2% (58,7–81,7)	34	5.294 (3.552–7.891)	10,7 (6,28–18,4)	71,9% (53,3–86,3)
	Vaxzevria	68	6.663 (5.366–8.274)	27,3 (18,2–40,9)	86,2% (74,6–93,9)	50	5.744 (4.444–7.423)	25,8 (15,4–43,0)	86% (63,9–95,5)
	JCOVDEN	63	7.204 (5.587–9.290)	34,0 (20,6–56,1)	90,0% (78,2–96,7)	28	6.188 (4.239–9.035)	25,3 (11,9–53,6)	84,0% (63,9–95,5)
	VidPrevtyl	52	26.584 (21.800–32.418)	51,6 (26,1–102)	80,0% (65,4–90,4)	66	19.918 (15.622–25.395)	127 (67,7–237)	90,6% (79,3–96,6)
VidPrevtyl Beta	Comirnaty	279	10.165 (9.082–11.377)	13,9 (11,3–17,1)	72,3% (66,6–77,5)	46	9.022 (6.404–12.709)	29,5 (15,7–55,3)	82,9% (67,9–92,8)
	Spikevax	68	13.189 (9.836–17.684)	9,91 (6,92–14,2)	69,1% (56,7–79,8)	25	17.545 (12.042–25.562)	20,2 (10,6–38,4)	83,3% (62,6–95,3)
	Vaxzevria	62	6.817 (5.453–8.521)	41,0 (27,0–62,2)	89,1% (77,8–95,9)	32	3.700 (2.300–5.953)	35,3 (21,0–59,2)	90,6% (75,0–98,0)
	JCOVDEN	22	11.424 (7.948–16.419)	15,4 (6,18–38,5)	63,6% (40,7–82,8)	9	10.046 (3.184–31.699)	6,90 (2,36–20,2)	44,4% (13,7–78,8)
	VidPrevtyl	4	37.633 (nB-nB)	199 (nB-nB)	100% (39,8–100)	68	24.407 (17.705–33.647)	146 (81,7–259)	90,0% (79,5–96,2)
VidPrevtyl bivalent	Comirnaty	276	8.550 (7.638–9.571)	14,4 (11,8–17,5)	75,5% (69,9–80,5)	58	7.883 (5.747–10.812)	23,1 (13,6–39,4)	76,5% (62,5–87,2)
	Spikevax	67	12.496 (10.155–15.376)	8,57 (5,98–12,3)	61,9% (48,8–73,9)	29	12.582 (8.240–19.213)	11,1 (5,73–21,3)	67,9% (47,6–84,1)
	Vaxzevria	57	6.923 (5.124–9.353)	52,5 (33,0–83,6)	89,1% (77,8–95,9)	36	4.492 (3.201–6.303)	44,9 (25,9–77,9)	90,9% (75,7–98,1)
	JCOVDEN	25	9.160 (6.152–13.637)	17,3 (8,96–33,3)	79,2% (57,8–92,9)	9	22.531 (10.427–48.687)	41,5 (5,61–307)	77,8% (40,0–97,2)
	VidPrevtyl	–	–	–	–	–	–	–	–
Neutralisation der Beta-Variante (B.1.351) von SARS-CoV-2									
VidPrevtyl	Comirnaty	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevtyl	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
VidPrevtyl Beta	Comirnaty	279	7.172 (6.363–8.083)	35,4 (28,1–44,6)	82,4% (77,2–86,9)	46	6.175 (4.271–8.927)	71,2 (38,3–132)	88,4% (74,9–96,1)
	Spikevax	68	9.146 (6.734–12.421)	29,8 (18,6–47,7)	80,0% (68,2–88,9)	25	10.324 (6.738–15.818)	72,0 (33,2–156)	94,7 (74,0–99,9)
	Vaxzevria	62	5.643 (4.468–7.128)	108 (71,2–163)	96,5% (87,9–99,6)	32	3.115 (1.962–4.945)	89,5 (53,0–151)	93,3 (77,9–99,2)
	JCOVDEN	21	7.900 (5.309–11.754)	27,9 (10,5–74,3)	71,4% (47,8–88,7)	9	4.964 (1.412–17.450)	23,3 (4,32–125)	87,5% (47,3–99,7)
	VidPrevtyl	4	15.509 (nB-nB)	203 (nB-nB)	100% (39,8–100)	68	13.180 (9.571–18.151)	179 (105–305)	90,0% (79,5–96,2)

Tab. 6 | Umfang der virusneutralisierenden Antikörperantwort durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent nach erfolgter Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevtyl, gemessen gegen den Wildtyp, die Beta- und Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre)

GMTR = Geometric Mean Titer Ratio von Tag 1 zu Tag 15; kA = keine Angabe; nB = nicht berechnet

(Fortsetzung Tabelle 6 auf nächster Seite)

(Fortsetzung Tabelle 6)

Auffrisch-impfung	Grundimmunisierung	18–55 Jahre				≥ 56 Jahre			
		N	GMT Tag 15 (95 % KI)	GMTR (95 % KI)	≥4-facher Anstieg	N	GMT Tag 15 (95 % KI)	GMTR (95 % KI)	≥4-facher Anstieg
Neutralisation der Beta-Variante (B.1.351) von SARS-CoV-2									
VidPrevty n bivalent	Comirnaty	276	5.087 (4.511–5.737)	34,2 (27,2–43,0)	82,7% (77,4–87,2)	58	4.100 (2.940–5.716)	38,2 (21,9–66,6)	84,0% (70,9–92,8)
	Spikevax	66	6.698 (5.349–8.388)	21,5 (13,8–33,4)	78,7% (66,3–88,1)	29	6.321 (3.914–10.210)	22,8 (10,9–47,5)	83,3% (62,6–95,3)
	Vaxzevria	57	4.056 (2.998–5.486)	107 (70,5–161)	96,4% (87,7–99,6)	36	2.025 (1.276–3.212)	71,8 (44,7–115)	97,1% (85,1–99,9)
	JCOVDEN	25	3.951 (2.459–6.350)	26,2 (12,4–55,3)	78,3% (56,3–92,5)	9	10.035 (5.707–17.646)	68,9 (7,91–599)	75,0% (34,9–96,8)
	VidPrevty n	–	–	–	–	–	–	–	–
Neutralisation der Omikron-Variante (BA.1) von SARS-CoV-2									
VidPrevty n	Comirnaty	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
VidPrevty n Beta	Comirnaty	20	3.188,01 (1.836,11–5.535,29)	42,51 (14,82–121,95)	kA	10	829,54 (248,84–2.765,35)	26,27 (6,01–114,76)	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
VidPrevty n bivalent	Comirnaty	20	2.418,68 (1.308,36–4.471,24)	30,63 (15,97–58,78)	kA	10	792,19 (204,45–3.069,51)	9,23 (2,81–30,24)	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
Neutralisation der Omikron-Variante (BA.4/5) von SARS-CoV-2									
VidPrevty n	Comirnaty	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
VidPrevty n Beta	Comirnaty	20	1.142,65 (6.58,06–1.984,11)	19,50 (7,42–51,27)	kA	10	737,84 (187,64–2.901,28)	26,85 (6,56–109,94)	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
VidPrevty n bivalent	Comirnaty	20	1.035,99 (607,72–1.766,04)	22,76 (10,91–47,46)	kA	10	666,17 (1.58,50–2.799,81)	9,85 (2,15–45,12)	kA
	Spikevax	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	Vaxzevria	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	JCOVDEN	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
	VidPrevty n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

Tab. 6 | Umfang der virusneutralisierenden Antikörperantwort durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevty**n**, VidPrevty**n** Beta oder VidPrevty**n** bivalent nach erfolgter Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevty**n**, gemessen gegen den Wildtyp, die Beta- und Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre)

GMTR = Geometric Mean Titer Ratio von Tag 1 zu Tag 15; kA = keine Angabe; nB = nicht berechnet

Ereignis	Auffrischimpfung		
	VidPrevtyl (Gruppe 2+5) N = 803	VidPrevtyl Beta (Gruppe 3+6) N = 705	VidPrevtyl bivalent (Gruppe 4) N = 621
Lokale Reaktionen	634/799 (79,3 %)	534/693 (77,1 %)	483/616 (78,4 %)
Lokale Reaktionen \geq Grad 3	20/799 (2,5 %)	23/693 (3,3 %)	12/616 (1,9 %)
Systemische Reaktionen	490/799 (61,3 %)	416/693 (60,0 %)	399/616 (64,8 %)
Systemische Reaktionen \geq Grad 3	53/799 (6,6 %)	48/693 (6,9 %)	39/616 (6,3 %)
Unerwünschte Ereignisse	173/803 (21,5 %)	163/705 (23,1 %)	154/621 (24,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8/803 (1,0 %)	8/705 (1,1 %)	9/621 (1,4 %) ¹
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	0/803 (0 %)	1/705 (0,1 %)	0/621 (0 %)

Tab. 7 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent

¹ 1/9 Ereignissen als interventionsbedingt eingestuft

Die AE-Rate lag bei ca. 21–25 %, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) bei <1,5 %. Ein SAE wurde mit der Intervention in Zusammenhang gebracht. Hierbei handelte es sich um eine Serum-krankheitsähnliche Reaktion auf die Impfung (*serum sickness-like reaction*), die in einer mit Spikevax grundimmunisierten Person der VidPrevtyl bivalent-Gruppe auftrat. Die Symptome wurden innerhalb von 11 Tagen mit Antihistaminika und einer Steroidcreme erfolgreich behandelt.

Keines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führte zum Tod oder Studienabbruch.

Unerwünschte Ereignisse traten häufiger in der Altersgruppe der 18–55-Jährigen als in der Altersgruppe der \geq 56-Jährigen auf (s. Tab. 8). Lokale und systemische Reaktionen traten seltener nach Grundimmunisierung mit VidPrevtyl als nach Grundimmunisierung mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff auf (s. Tab. 9).

3.2.5 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) Tool bewertet.⁴ Die Bias-Kriterien werden mit „niedrig“, „moderat“, „schwer“ und „kritisch“ bewertet.

Da zu den **Wirksamkeitsendpunkten** (SARS-CoV-2-Infektionen, COVID-19 [unabhängig vom Schweregrad]) keine Daten vorliegen, konnte auch kein Verzerrungsrisiko beurteilt werden.

Für die **Immunogenitätspunkte** zur neutralisierenden Antikörperaktivität gegen verschiedene Virusvarianten wurde das Verzerrungsrisiko als schwerwiegend eingestuft. Grund dafür ist zum einen das gewählte Studiendesign, indem zwar eine Teilrandomisierung vorgenommen wurde, aber die Gruppen über die Randomisierung hinweg verglichen werden. Eine adjustierte Auswertung wurde nicht vorgenommen. Des Weiteren fehlen bei den Immunogenitätsauswertungen bis zu 15 % der eingeschlossenen ProbandInnen je Gruppe oder gar komplette Datensätze (bspw. die Neutralisierungsaktivität gegen die Beta-Variante nach VidPrevtyl-Auffrischimpfung).

Auffrischimpfung	Altersgruppe	
	18–55 Jahre	\geq 56 Jahre
Lokale und systemische Reaktionen		
VidPrevtyl	446/498 (89,6 %)	236/301 (78,4 %)
VidPrevtyl Beta	425/484 (87,8 %)	150/209 (71,8 %)
VidPrevtyl bivalent	427/478 (89,3 %)	97/138 (70,3 %)
Unerwünschte Ereignisse		
VidPrevtyl	118/502 (23,5 %)	55/301 (18,3 %)
VidPrevtyl Beta	134/492 (27,2 %)	29/213 (13,6 %)
VidPrevtyl bivalent	129/483 (26,7 %)	25/138 (18,1 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
VidPrevtyl	4/502 (0,8 %)	4/301 (1,3 %)
VidPrevtyl Beta	3/492 (0,6 %)	5/213 (2,3 %)
VidPrevtyl bivalent	7/483 (1,4 %)	2/138 (1,4 %)

Tab. 8 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; \geq 56 Jahre)

Grundimmunisierung	Auffrischimpfung		
	VidPrevtyl	VidPrevtyl Beta	VidPrevtyl bivalent
Lokale Reaktionen			
mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax)	kA	382/477 (80,1%)	377/478 (78,9%)
Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN)	kA	106/138 (76,8%)	106/138 (76,8%)
Proteinbasiert (VidPrevtyl)	kA	46/78 (59,0%)	–
Systemische Reaktionen			
mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax)	kA	305/477 (63,9%)	307/478 (64,2%)
Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN)	kA	75/138 (54,3%)	92/138 (66,7%)
Proteinbasiert (VidPrevtyl)	kA	36/78 (42,2%)	–
Unerwünschte Ereignisse			
mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax)	kA	kA	kA
Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN)	kA	kA	kA
Proteinbasiert (VidPrevtyl)	kA	kA	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax)	kA	kA	kA
Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN)	kA	kA	kA
Proteinbasiert (VidPrevtyl)	kA	kA	–

Tab. 9 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent, stratifiziert nach dem zur Grundimmunisierung benutzten Impfstoff

kA = keine Angabe

Für die **Sicherheitsendpunkte** lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko als kritisch eingeschätzt. Dies geht vor allem wieder auf das Studiendesign zurück. Nach der vorgenommenen Randomisierung wurden zur Datenpräsentation einzelne Gruppen miteinander kombiniert. Eine Adjustierung für relevante Kovariate wurde nicht vorgenommen.

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

3.2.6 Fazit zur VAT00002-Studie

Zusammenfassend zeigt die Datenlage der VAT00002-Studie, dass durch Auffrischimpfung mit allen untersuchten VidPrevtyl-Impfstoffen eine ausgeprägtere Antikörperantwort gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan) hervorgerufen werden konnte. Die Neutralisationsaktivität gegen untersuchte VoC (Beta, Omikron BA.1 und Omikron BA.4/5) war bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil in der VidPrevtyl Beta-Gruppe höher als in der VidPrevtyl bivalent-Gruppe. Aufgrund auch hier fehlender Daten zur klinischen Wirksamkeit

und zur Schutzdauer ist eine abschließende Bewertung unsicher. Limitierend ist, dass durch das schwer nachvollziehbar gewählte Studiendesign und die durchgeführte Auswertung eine Ergebnisverzerrung wahrscheinlich und folglich eine Überschätzung des Effekts möglich ist.

3.3 Vertrauenswürdigkeit nach GRADE

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 (s. [Tab.10](#)).⁶

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für die **Effektivitätendpunkte** „SARS-CoV-2 Infektionen“, „COVID-19 (mild bis schwer)“ und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS), Tod)“ konnte nicht bestimmt werden, da die Endpunkte in der klinisch randomisierten Studie nicht untersucht wurden. Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyl Beta ist daher unsicher. Für die **Immunogenitätendpunkte** „SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörpertiter“ wird die

Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta im Vergleich zur Auffrischimpfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty zur Verhinderung von COVID-19
Population: Erwachsene, die eine Grundimmunisierung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty erhalten hatten

Intervention: Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta/Sanofi Pasteur

Comparison: Auffrischimpfung mit Comirnaty/BioNTech Pfizer

Endpunkte	Erwartete absolute Effekte* (95 % KI)		Relativer Effekt (95 % KI)	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risiko mit Comirnaty	Risiko mit VidPrevtyl Beta			
SARS-CoV-2-Infektionen – nicht berichtet	–	–	–	(0 RCTs)	Endpunkt nicht erhoben
COVID-19 – nicht berichtet	–	–	–	(0 RCTs)	Endpunkt nicht erhoben
Schweres COVID-19 – nicht berichtet	–	–	–	(0 RCTs)	Endpunkt nicht erhoben
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörpertiter (BA.1)	Der geometrische mittlere SARS-CoV-2 neutralisierende ND 50-Antikörper Titer (BA.1) betrug 524 GMT	MD 803,5 GMT höher (421,56 höher bis 1185,44 höher)	–	114 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper-Seroresponserate (BA.1): bewertet als: ≥4-facher Titeranstieg	967 pro 1.000	996 pro 1.000 (947 bis 1.000)	RR 1,03 (0,98 bis 1,09)	114 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper-Seroresponserate (BA.4/5): bewertet als: ≥4-facher Titeranstieg	850 pro 1.000	977 pro 1.000 (876 bis 1.000)	RR 1,15 (1,03 bis 1,29)	114 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Lokale Reaktionen	841 pro 1.000	799 pro 1.000 (690 bis 926)	RR 0,95 (0,82 bis 1,10)	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b
Systemische Reaktionen	646 pro 1.000	627 pro 1.000 (498 bis 789)	RR 0,97 (0,77 bis 1,22)	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b
Unerwünschte Ereignisse	561 pro 1.000	499 pro 1.000 (376 bis 668)	RR 0,89 (0,67 bis 1,19)	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0 pro 1.000	0 pro 1.000 (0 bis 0)	Nicht messbar	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b

a Nur vereinzelt Personen ≥65 in die Analyse eingeschlossen und keine separate Analyse für höhere Altersgruppe möglich. Daten aus der VAT00002-Studie zeigen, dass in Personen ≥56 ein deutlich geringeres Ansprechen, als bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde.

b Daten aus nur einer Studie mit sehr geringer ProbandInnenanzahl (< 100 je Gruppe).

* **Das Risiko in der Interventionsgruppe** (und das 95 % KI) basiert auf dem vermuteten Risiko in der Vergleichsgruppe und der **relativen Wirkung** der Intervention (und dem 95 % KI). KI = Konfidenzintervall; MD = Mean Difference; RR = Risk Ratio

GRADE Working Group Evidenzgrade

High certainty/hohes Vertrauen: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

Moderate certainty/moderates Vertrauen: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Low certainty/geringes Vertrauen: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Very low certainty/sehr geringes Vertrauen: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Tab. 10 | Evidenzprofil nach GRADE für die Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta im Vergleich zur Auffrischimpfung mit Comirnaty¹

Vertrauenswürdigkeit als *very low* bewertet. Limitierende Faktoren waren hier die geringe ProbandInnenanzahl und die geringe Anzahl an Personen im Alter ≥65 Jahre, die keine Analyse der Immunogenitätseindpunkte im höheren Alter zuließ. Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie

für AEs, SAEs und AESIs beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität und AEs wurde als *low* bewertet. Dies ist vor allem auf die geringe Fallzahl (*imprecision*) in der klinischen Studie zurückzuführen.

4. Grundimmunisierung mit dem COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl

Der COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta von Sanofi Pasteur ist von der EMA bisher nur für die Auffrischimpfung, nicht jedoch für die Grundimmunisierung zugelassen. Der auf den Wuhan-Stamm (D614) ausgelegte Impfstoff VidPrevtyl wurde hingegen initial in der klinischen Phase als 2-Dosis-Schema zur Grundimmunisierung untersucht. Nach der Ausbreitung von VoC wurde der Virusstamm der Beta-Variante in weitere Impfstoffentwicklungen eingeführt und wie zuvor dargelegt für die Auffrischimpfung untersucht.

Eine Grundimmunisierung mit einem 2-Dosis-Schema VidPrevtyl in einem Abstand von 21 Tagen wurde in zwei multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase-2-Studien zur Dosisfindung untersucht (VAT00001, VAT00002). Als primäre Endpunkte wurde die neutralisierende Antikörperaktivität und Impfstoffsicherheit untersucht. Für die im EMA-Bericht dargestellten Immunogenitätsauswertungen der VAT00002-Studie wurde für alle untersuchten Gruppen (5 µg, 10 µg oder 15 µg) in $\geq 95\%$ der ProbandInnen ein mindestens 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von Tag 0 bis Tag 36 nach Impfung beobachtet. Die berichteten GMT-Werte an Tag 36 waren ebenfalls in den Gruppen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (5 µg-Gruppe: 2.189 [95 % KI: 1.744–2.746], 10 µg-Gruppe: 2.269 [95 % KI: 1.792–2.873], 15 µg-Gruppe: 2.895 [95 % KI: 2.294–3.654]). In einer nach Alter stratifizierten Subgruppenanalyse wurden höhere GMT-Werte für 18–59-Jährige als für ≥ 60 -Jährige berichtet (5 µg-Gruppe: 2.954 [95 % KI: 2.272–3.840] vs. 1.628 [95 % KI: 1.132–2.341], 10 µg-Gruppe: 3.951 [95 % KI: 2.851–5.474] vs. 1.393 [95 % KI: 1.021–1.899], 15 µg-Gruppe: 5.142 [95 % KI: 3.800–6.958] vs. 1.736 [95 % KI: 1.264–2.385]). Die GMT-Werte für Personen mit vorangegangener Infektion waren insgesamt höher, aber auch hier konnte durch die VidPrevtyl-Impfung in $\geq 85\%$ der ProbandInnen ein mindestens 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von Tag 0 bis Tag 36 nach Impfung beobachtet werden.

Im Zulassungsverfahren für VidPrevtyl Beta wurden die im Rahmen der VAT00001 und VAT00002

erhobenen Daten zur Sicherheit einer Grundimmunisierung mit VidPrevtyl nicht weiter berücksichtigt und sind daher auch hier nicht weiter dargestellt.

5. Impfung bestimmter Personengruppen mit dem COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta

5.1 Kinder und Jugendliche <18 Jahre

Es liegen noch keine Daten für Kinder und Jugendliche im Alter <18 Jahren vor. Der Impfstoff ist derzeit für diese Altersgruppe nicht zugelassen. Eine Anwendung des Impfstoffs für Kinder und Jugendliche <18 Jahren wird zu diesem Zeitpunkt von der STIKO nicht empfohlen.

5.2 Schwangere und Stillende

Schwangerschaft war ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an den Zulassungsstudien für VidPrevtyl Beta. Daher gibt es bislang keine Erfahrungen mit der Verwendung von VidPrevtyl Beta bei Schwangeren. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Der Hersteller plant derzeit mehrere Studien, die die Sicherheit bei Schwangeren und ihren Neugeborenen in der Post-Marketing-Phase untersuchen.¹

5.3 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyl Beta wurden bei Personen mit Immundefizienz oder Personen unter immunsuppressiver Therapie bislang noch nicht untersucht und können auch nicht durch Analogieschlüsse beurteilt werden. Eine reduzierte Wirksamkeit ist möglich.

6. Impfabzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Es sind keine aktuellen Daten zur Akzeptanz der 1. oder 2. Auffrischimpfung bekannt. Seit Einführung der mRNA- und vektorbasierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf „neuen Technologien“ basierenden Impfstoffe Grund dafür sind, sich nicht gegen COVID-19 impfen zu lassen.

Die Erfahrungen mit dem proteinbasierten Impfstoff Nuvaxovid und dem inaktivierten Ganzvirus-Impfstoff COVID-19 Valneva haben gezeigt, dass auch die Verfügbarkeit dieser auf herkömmlichen Produktionsverfahren beruhenden Impfstoffe die Impfbereitschaft nicht wesentlich verbessert hat.

7. Fazit und Entscheidung

Am 10.11.2022 hat die EU den proteinbasierten COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta von Sanofi Pasteur für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren nach erfolgter Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff zugelassen.

Nach Bewertung der Daten aus den Zulassungsstudien hat die STIKO entschieden, die **Anwendung des neuen Impfstoffes VidPrevtyl Beta für die COVID-19-Auffrischimpfung in Deutschland derzeit nicht zu empfehlen**, da die Datenlage äußerst limitiert ist. Bisher liegen weder aus klinischen Studien noch aus Post-Marketing-Studien Daten zur klinischen Wirksamkeit (d. h. zur Verhinderung von COVID-19) der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta vor.

Bis heute sind ausschließlich Immunogenitätsdaten verfügbar, die die Antikörperantwort nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta mit der nach einer Auffrischimpfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty vergleichen. In diesen Studien wurden überwiegend Personen im Alter unter 60 Jahren eingeschlossen. Der Anteil an älteren Personen in den Studien war gering und immunsupprimierte Personen wurden gar nicht berücksichtigt. Ein Nachweis über eine vergleichbar gute Immunantwort wäre in dieser Gruppe aufgrund der altersbedingten reduzierten Immunabwehr und dem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besonders wichtig. Ebenfalls kritisch zu bewerten ist, dass bisher kein Vergleich zwischen den von der STIKO präferenziell für die Auffrischimpfung empfohlenen bivalenten mRNA-Impfstoffen und VidPrevtyl Beta erfolgt ist.

Des Weiteren ist die Sicherheitsbeurteilung des neu zugelassenen Impfstoffs derzeit nicht ausreichend möglich, da weniger als 800 ProbandInnen in den

Zulassungsstudien VidPrevtyl Beta erhalten haben. Gelegentlich bzw. selten auftretende Nebenwirkungen können auf Basis dieser Studienergebnisse nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Dies erscheint auch relevant angesichts des erstmals in einem COVID-19-Impfstoff verwendeten Adjuvans ASo₃.

Die STIKO sieht für VidPrevtyl Beta aktuell keine spezifische Impfindikation. Da andere COVID-19-Impfstoffe zur Auffrischimpfung zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit und Sicherheit hinreichend belegt und die von der STIKO empfohlen sind, kann eine abschließende Entscheidung derzeit ohne nachteilige Auswirkungen verschoben werden.

Da es sich bei VidPrevtyl Beta um einen zugelassenen Impfstoff handelt, kann dieser trotz fehlender STIKO-Empfehlung verwendet werden. Zum Beispiel kann der Einsatz begründet sein, wenn produktspezifische, medizinische Kontraindikationen gegenüber den anderen verfügbaren COVID-19-Impfstoffen bestehen.

Die STIKO wird selbstverständlich ihre derzeitige vorläufige Entscheidung überprüfen und ggf. anpassen, sobald weitere Daten aus klinischen Studien oder aus Post-Marketing-Studien vorliegen.

Literatur

- 1 European Medical Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report zu VidPrevtyl Beta; erstmals publiziert am 30.11.2022 unter https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vidprevtyl-beta-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt aufgesucht am 05.12.2022).
- 2 Launay O, Cachanado M, Luong Nguyen LB, Ninove L, Lachâtre M, Ben Ghezala I, et al. Immunogenicity and Safety of Beta-Adjuvanted Recombinant Booster Vaccine. *N Engl J Med.* 2022;387(4):374-6.
- 3 European Medical Agency (EMA) CfMPfHUC. Produktinformation VidPrevtyl Beta; online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyl-beta-epar-product-information_de.pdf (zuletzt aufgesucht am 03.02.2022).
- 4 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
- 5 de Bruyn G, Wang J, Purvis A, Ruiz MS, Adhikarla H, Alvi S, et al. Safety and immunogenicity of a variant-adapted SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant as a booster in adults primed with authorized vaccines; Preprint vom 03.12.2022. online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.02.22282931v1> (zuletzt aufgesucht am 05.12.2022).
- 6 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. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Vanessa Piechotta | ^{a)} Dr. Judith Koch |
^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)} Prof. Dr. Gerd Burchard |
^{b)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger |
^{b)} Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries |
^{b)} Dr. Thomas Ledig | ^{b)} Dr. Martina Littmann |
^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande |
^{d)} Prof. Dr. Leif Erik Sander | ^{b)} Dr. Martin Terhardt |
^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla | ^{a)} PD Dr. Ole Wichmann |
^{b)} Prof. Dr. Sabine Wicker | ^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | ^{b)} Dipl.-Med. Gudrun Widders |
^{b)} Prof. Dr. Fred Zepp

- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
^{b)} Mitglied der STIKO
^{c)} Paul-Ehrlich-Institut
^{d)} Charité – Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Koch J, 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, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Entscheidung der STIKO den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2023;8:22-38 | DOI 10.25646/11152

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.