

BNT162b2

1.2 Antrag auf vorrangige Überprüfung



ANTRAG AUF PRIORITÄTSÜBERPRÜFUNG

COVID-19-Impfstoff (BNT162, PF-07302048)

BLA125742

MAI 2021

GEHEIM

Seite 1

FDA-CBER-2021-5683-0013748

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN	3
1. ÜBERSICHT	5
1.1. Begründung für die vorrangige Prüfung	5
1.2. Schwere und lebensbedrohliche Erkrankung	5
1.2.1. Hintergrund und klinische Präsentation von COVID-19	5
1.2.2. Inzidenz und Prävalenz von COVID-19	6
1.3. Ungedeckter medizinischer Bedarf	6
1.4. Signifikante Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit durch Prävention der COVID-19-Krankheit.....	6
1.4.1. Überblick über nichtklinische Daten	6
1.4.2. Überblick über abgeschlossene und laufende klinische Studien	7
1.4.2.1. Sicherheit.....	8
1.4.2.2. Wirksamkeit	10
1.4.2.3. Immunogenität	13
1.4.3. Wirksamkeit des Impfstoffs	13
1.4.4. Überblick über die Sicherheitsdaten nach der Zulassung	14
1.5. Schlussfolgerungen	14
2. REFERENZEN	16

ABKÜRZUNGEN

Abkürzung	Definition
ADR	unerwünschte Arzneimittelwirkung
AE	unerwünschtes Ereignis
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
BLA	Zulassungsantrag für Biologika
CDC	Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten
KI	Konfidenzintervall
COVID-19	Coronavirus Krankheit 2019
PFEIL	Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie
EUA	Notfallnutzungsberechtigung
FDA	(US) Food and Drug Administration
FIH	zuerst im Menschen
GLP	Gute Laborpraxis
GMC	geometrische mittlere Konzentration
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer
HKS	menschliches Rekonvaleszenzserum
HIV	menschlicher Immunschwächevirus
IFN-	Interferon-Gamma
IgG	Immunglobulin g
IL-2	Interleukin-2
ICH BIN	intramuskulär
IND	Neues Prüfpräparat
LTCF	Langzeitpflegeeinrichtung
NHP	nichtmenschlicher Primat
PDUFA	Gesetz über die Gebühren für die Benutzung verschreibungspflichtiger Arzneimittel
RNS	Ribonukleinsäure
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2; Virus, das die Krankheit COVID-19 verursacht
SOC	Systemorganklasse
UNS	Vereinigte Staaten
Th1	Helfer-T-Zelle Typ 1
VAED	impfstoffassoziierte verstärkte Erkrankung

Abkürzung	Definition
VE	Impfstoff-Wirksamkeit
WER	Weltgesundheitsorganisation

1. ÜBERSICHT

In Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) und der Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics (Mai 2014)¹, Pfizer und BioNTech beantragen die Priority Review Designation für BNT162b2. BNT162b2 ist ein prophylaktischer Impfstoff, der auf das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) abzielt, das die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) verursacht. Die vorgeschlagene Indikation für den Impfstoffkandidaten ist die aktive Immunisierung zur Vorbeugung einer durch SARS-CoV-2 verursachten COVID-19-Erkrankung bei Personen im Alter von ≥ 16 Jahren. Die vorgeschlagene Dosierung beträgt 30 μg durch intramuskuläre (IM) Injektion nach einem Dosierungsschema von zwei 0,3-ml-Dosen, die im Abstand von 3 Wochen verabreicht werden. Der Investigational New Drug Application (IND) für BNT162b2 trat am 29. April 2020 in Kraft. Der Fast-Track-Status wurde am 7. Juli 2020 für Personen ab 18 Jahren erteilt (eine Kopie des Fast-Track-Statusgewährungsschreibens ist beigefügt [Modul 1.7.4](#)). Am 11. Dezember 2020 wurde für diesen Impfstoff (EUA-Produkt mit der Bezeichnung Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine) eine Notfallgenehmigung (EUA 27034) für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 bei Personen ab 16 Jahren ausgestellt.

1.1. Begründung für die vorrangige Überprüfung

Pfizer und BioNTech streben eine US-Zulassung für BNT162b2 zur Verwendung bei Personen ab 16 Jahren an. Der Biologics License Application (BLA) für BNT162b2 erfüllt die Kriterien für die Benennung als vorrangige Prüfung, wie im Jahr 2014 dargelegt *Leitfaden für die Industrie: Beschleunigte Programme für schwerwiegende Erkrankungen – Arzneimittel und Biologika* weil BNT162b2 einen schweren und lebensbedrohlichen Zustand (COVID-19) verhindert und im Falle einer Zulassung eine deutliche Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit bringen würde, weil es derzeit keine Impfstoffe gibt, die zur Prävention von COVID-19 in den USA zugelassen sind (Abschnitt 1.2 und Abschnitt [1.4](#)).¹

1.2. Schwere und lebensbedrohliche Krankheit

1.2.1. Hintergrund und klinische Präsentation von COVID-19

COVID-19 wird durch SARS-CoV-2 verursacht, ein zoonotisches Virus, das erstmals in China als menschlicher Krankheitserreger aufgetreten ist und sich durch Übertragung von Mensch zu Mensch schnell auf der ganzen Welt verbreitet hat. SARS-CoV-2-Infektionen und die daraus resultierende Krankheit COVID-19 haben sich weltweit ausgebreitet, und am 11. März 2020 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den COVID-19-Ausbruch als Pandemie bezeichnet. Zum Zeitpunkt dieser Einreichung bleibt die anhaltende Pandemie eine erhebliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit und die wirtschaftliche Stabilität weltweit, für die ein zugelassener prophylaktischer Impfstoff eine notwendige und entscheidende Eindämmung darstellt.

Die COVID-19-Präsentation erfolgt im Allgemeinen mit Husten und Fieber, wobei die Röntgenaufnahme des Brustkorbs Milchglstrübungen oder fleckige Schatten zeigt.² Viele Patienten stellen sich jedoch ohne Fieber oder radiologische Veränderungen vor, und Infektionen können asymptomatisch sein, was für die Kontrolle der Übertragung relevant ist. Bei symptomatischen Patienten kann das Fortschreiten der Erkrankung zu einem akuten Atemnotsyndrom führen, das eine Beatmung erfordert, mit nachfolgendem Multiorganversagen und Tod.²

Häufige Symptome bei Krankenhauspatienten (in der Reihenfolge der höchsten bis niedrigsten Häufigkeit) sind Fieber, trockener Husten, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Myalgien, Übelkeit/Erbrechen oder Durchfall, Kopfschmerzen, Schwäche und Rhinorrhoe.² Anosmie (Geruchsverlust) oder Ageusie (Geschmacksverlust) kann das einzige auftretende Symptom bei etwa 3 % der Personen mit COVID-19 sein.²

1.2.2. Inzidenz und Prävalenz von COVID-19

Am 25. April 2021 meldete das Center for Systems Science and Engineering der Johns Hopkins University weltweit mehr als 146,7 Millionen Fälle mit über 3,1 Millionen Todesfällen aus 192 Ländern/Regionen. Die USA (Vereinigte Staaten) haben 32 Millionen Fälle und über 572.000 Todesfälle gemeldet.³

1.3. Ungedeckter medizinischer Bedarf

In den USA sind keine Impfstoffe zur Vorbeugung der COVID-19-Krankheit zugelassen.⁴

Die FDA hat am 11. bzw. 18. Dezember 2020 eine EUA für den COVID-19-Impfstoff von Pfizer-BioNTech und den COVID-19-Impfstoff von Moderna ausgestellt. Am 27. Februar 2021 wurde eine EUA für den Janssen-COVID-19-Impfstoff ausgestellt. Diese Impfstoffe wurden und werden weiterhin streng in großen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien getestet, die die behördlichen Anforderungen in den USA erfüllen; Die EUA schränkt jedoch die Eignung und den Zugang zu den Impfstoffen ein.

Eine Massenimmunisierung mit einem sicheren und wirksamen Impfstoff gegen COVID-19 kann den Verlauf der Pandemie dramatisch verändern. Laut dem am 31. März 2021 veröffentlichten Policy Briefing des Institute for Health Metrics and Evaluation bleibt COVID-19 eine der häufigsten Todesursachen in den USA, wobei zwischen März und Juli 2021 in den USA bis zu 100.000 zusätzliche Todesfälle prognostiziert werden, von denen viele dies können wahrscheinlich mit einer COVID-19-Impfung verhindert werden.^{5,6} Die Impfung gegen COVID-19 begann mit EUA/bedingten Zulassungen im Dezember 2020 in einer schrittweisen Einführung, die durch nationale/regionale Leitlinien definiert wurde. Es gibt jedoch weiterhin besorgniserregende Trends, die den Auswirkungen dieser Impfbemühungen entgegenwirken könnten, darunter:

- Einschränkungen beim Zugang zum Erhalt eines Impfstoffs aufgrund von Infrastrukturproblemen (d. h. Klinik- und Terminkapazitäten und -systeme)⁷
- zunehmende Virusübertragung, angeheizt durch lockere Einhaltung von Minderungsmaßnahmen, da die Pandemie die 1-Jahres-Marke überschreitet (d. h. Masken, physische Distanzierung, Reisebeschränkungen)^{5,7}
- zunehmende Verbreitung neu auftretender besorgniserregender Varianten (die derzeit trotz umfassender Eindämmungsmandate die weitere Ausbreitung von Virusinfektionen in Europa vorantreiben).^{5,7}

1.4. Signifikante Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit durch Prävention der COVID-19-Krankheit

1.4.1. Überblick über nichtklinische Daten

Zu den wichtigsten nichtklinischen Bewertungen von BNT162b2 gehörten Pharmakologie (Maus-Immunogenitätsstudien, nicht-menschliche Primaten [NHP]-Immunogenitäts- und Provokationsstudien) und Toxizität (zwei Good Laboratory Practice [GLP] Ratten-Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe) in vitro und in vivo. An Ratten wurde eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizitätsstudie (DART) durchgeführt.

Nichtklinische Studien an Mäusen und NHP zeigen, dass BNT162b2 eine schnelle Antikörperantwort mit messbaren SARS-CoV-2-neutralisierenden Titern nach einer Einzeldosis und erheblichen Anstiegen der Titer nach einer zweiten Dosis hervorruft, die die Titer in Seren von SARS-CoV-2/COVID-19-genesenen Personen. Eine Th1-dominante T-Zell-Antwort war sowohl bei Mäusen als auch bei NHPs offensichtlich. S-spezifische CD8+ T-Zell-Antworten waren auch in BNT162b2-immunisierten Tieren nachweisbar. Das

Die stark Th1-verzerrte CD4+-T-Zell-Antwort und die Interferon- γ (IFN γ)+ CD8+-T-Zell-Antwort nach der Immunisierung mit BNT162b2 ist ein Muster, das für die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen bevorzugt wird und zusätzliche Bestätigung für die klinische Sicherheit liefert.⁸In einem SARS-CoV-2-Rhesus-Challenge-Modell bot BNT162b2 im Vergleich zur Kochsalzlösung einen vollständigen Schutz vor dem Vorhandensein von nachweisbarer viraler RNA in der Lunge, ohne klinische, radiologische oder histopathologische Beweise für eine durch den Impfstoff hervorgerufene Krankheitsverstärkung.⁹

Die Verabreichung von BNT162b2 durch IM-Injektion an männliche und weibliche Wistar-Han-Ratten einmal wöchentlich über insgesamt 3 wöchentliche Dosierungszyklen wurde in GLP-konformen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe ohne Anzeichen einer systemischen Toxizität toleriert.

In einer DART-Studie wurden 0,06 ml einer Impfstoffformulierung, die die gleiche Menge an nukleosidmodifizierter mRNA (30 μ g) und anderen Inhaltsstoffen enthielt, die in einer humanen Einzeldosis BNT162b2 enthalten waren, weiblichen Ratten intramuskulär an vier Gelegenheiten verabreicht: 21 und 14 Tage vor der Paarung und an den Trächtigkeitstagen 9 und 20. In der Studie wurden keine impfstoffbedingten Nebenwirkungen auf die weibliche Fertilität, die fötale Entwicklung oder die postnatale Entwicklung berichtet.

Zusammenfassend unterstützt das oben zusammengefasste nichtklinische Paket BNT162b2, das zweimal durch IM-Injektion in einer Dosis von 30 μ g RNA verabreicht wird. Weitere Einzelheiten zu nichtklinischen Studien finden sich in [Modul 2.4](#).

1.4.2. Überblick über abgeschlossene und laufende klinische Studien

Der COVID-19-Impfstoffkandidat wird derzeit in einer globalen klinischen Studie (Studie C4591001 und andere klinische Studien unter BB-IND 19736) sowie in einer deutschen klinischen Studie (Studie BNT162-01, nicht unter IND) untersucht.

Die deutsche First-in-Human (FIH) Phase-1/2-Studie (BNT162-01) wurde durchgeführt, um Sicherheits- und Immunogenitätsdaten zu mehreren BNT162-Impfstoffkandidaten zu sammeln, um Informationen für die allgemeine klinische Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs zu liefern. Phase 1 der Studie C4591001 bewertete 2 Impfstoffkandidaten, und die Sicherheits- und Immunogenitätsergebnisse führten zur Auswahl eines einzigen Kandidaten, BNT162b2 (30 μ g). Die ersten 360 Phase-2/3-Probanden bildeten den Phase-2-Teil der Studie; diese Probanden trugen zu Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheitsendpunkten bei. Die Studie C4591001 befindet sich derzeit in Phase 3 und die verfügbaren Ergebnisse zum letzten Datenstichtag sind in den folgenden Abschnitten zusammengefasst.

Wirksamkeitsanalysen sind ereignisgesteuert in der zulassungsrelevanten Studie C4591001, Phase 2/3, Teilnehmer im Alter von ≥ 12 Jahren. An 94 bestätigten COVID-19-Fällen (Datenstichtag der vorläufigen Analyse: 4. November 2020) und 170 bestätigten Fällen (Datenstichtag der endgültigen Analyse: 14. November 2020) bei Teilnehmern ohne vorherige Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion vor oder während des Impfschemas berichtet. Aktualisierte Analysen von 1165 bestätigten Fällen in verblindeter placebokontrollierter Nachbeobachtung von Dosis 1 bis zum Datenstichtag 13. März 2021 bewerteten die Schutzdauer.

Immunogenitätsanalysen von Erwachsenen (im Alter von 18 bis 85 Jahren) in Studie C4591001 beinhalten Daten bis zu 1 Monat nach Dosis 2 in Phase 2 und bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in Phase 1.

Sicherheitsdaten werden kumulativ in Studie C4591001 erhoben. Einige Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren wurden für die Behandlungszuweisung entblindet; daher werden die Sicherheitsdaten für verblindete, placebokontrollierte und unverblindete Perioden getrennt dargestellt. Zu den wichtigsten Sicherheitsdaten in der BLA-Einreichung gehören:

- **Verblindeter placebokontrollierter Zeitraum:** Dosis 1 bis 1 Monat nach Dosis 2 und bis zur Entblindung:
 - Phase-1-Teilnehmer randomisiert BNT162b2 30 μg (bis ~ 6 Monate nach Dosis 2)
 - Phase-2/3-Teilnehmer ≥ 16 Jahre, einschließlich HIV-positiver Untergruppe (bis ~ 5 Monate nach Dosis 2)

- **Open-Label-Beobachtungszeitraum:** vom Entblindungsdatum bis zum Datenstichtag:
 - Phase-2/3-Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren, die ursprünglich auf BNT162b2 randomisiert wurden

- **Kumulatives Follow-up von Dosis 1 bis 6 Monate nach Dosis 2:** Teilnehmer der Phase 2/3, die ursprünglich zu BNT162b2 randomisiert wurden (einschließlich verblindeter Daten und unverblindeter Daten), bestehend aus mindestens 3000 in jeder erwachsenen Altersgruppe (16 bis 55 Jahre, >55 Jahre)

Unterstützende Analysen aus Studie BNT162-01 werden in dieser Einreichung für Immunogenitätsdaten, einschließlich T-Zell-Antworten, und Sicherheitsdaten, einschließlich Reaktogenität und unerwünschte Ereignisse (AEs), für erwachsene Teilnehmer im Phase-1-Teil der Studie bereitgestellt.

Weitere Details zur Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit sind in der klinischen Übersicht in zusammengefasst [Modul 2.5](#).

1.4.2.1. Sicherheit

1.4.2.1.1. Phase 1 Sicherheit

Basierend auf Phase-1-Daten aus der FIH-Studie BNT162-01 waren BNT162b1 und BNT162b2 sicher und wurden von gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren gut vertragen, ohne unerwartete Sicherheitsbefunde. Reaktogenität und UE tendierten dazu, mit zunehmender Dosis von BNT162b2 in Häufigkeit und/oder Schweregrad zuzunehmen. Die Reaktogenität war meistens leicht bis mäßig und kurzlebig nach der Verabreichung (z. B. trat innerhalb der ersten 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung auf und verschwand), und das UE-Profil und die klinischen Laborergebnisse deuteten auf keine Sicherheitsbedenken hin.

Basierend auf Phase-1-Daten aus Studie C4591001 und Studie BNT162-01 waren BNT162b1 und BNT162b2 von jüngeren gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 85 Jahren sicher und gut verträglich, ohne unerwartete Sicherheitsbefunde. Reaktogenität und UE waren bei den Teilnehmern der älteren Gruppe im Allgemeinen milder und seltener als bei der jüngeren Gruppe und nahmen insgesamt tendenziell mit steigender BNT162b2-Dosis zu. Die Reaktogenität war meistens leicht bis mittelschwer und kurzlebig nach der Dosierung, und das AE-Profil ließ keine Sicherheitsbedenken vermuten, einschließlich bis zu etwa 6 Monate nach Dosis 2 für BNT162b2 30 μg -Gruppen. Klinische Laboruntersuchungen zeigten eine vorübergehende Abnahme der Lymphozyten, die in allen Alters- und Dosisgruppen nach Dosis 1 beobachtet wurde, die innerhalb von etwa 1 Woche abklang und nicht mit anderen klinischen Folgen verbunden war.

Ribonukleinsäure (RNA)-Impfstoffe sind dafür bekannt, Typ-I-Interferon zu induzieren,¹⁰ und Interferone vom Typ I regulieren die Rezirkulation von Lymphozyten und sind mit vorübergehender Migration und/oder Umverteilung von Lymphozyten verbunden.¹¹ Dieser schnelle Rückprall von Lymphozyten unterstützt, dass die Lymphozyten nicht erschöpft sind, sondern vorübergehend aus dem peripheren Blut ausgewandert sind und anschließend zum Zeitpunkt der nächsten Untersuchung wieder in den Blutkreislauf eingetreten sind.

1.4.2.1.2. Phase 2/3 Sicherheit

Basierend auf Phase-2/3-Daten von etwa 44.000 Teilnehmern im Alter von ≥ 16 Jahren mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu mindestens 6 Monaten nach Dosis 2 in Studie C4591001 war BNT162b2 in einer Dosierung von 30 μg in allen Altersgruppen sicher und gut verträglich. Reaktogenität und UE waren bei Teilnehmern in der älteren Gruppe (> 55 Jahre) im Allgemeinen milder und weniger häufig als in der jüngeren Gruppe (≤ 55 Jahre). Die Reaktogenität war meistens leicht bis mittelschwer und kurzlebig nach der Verabreichung sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Altersgruppen (d. h. Beginn im Median zwischen 1 und 4 Tagen nach der Verabreichung und Abklingen innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach Beginn), und das AE-Profil deutete auf keine hin ernsthafte Sicherheitsbedenken. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) und Todesfälle war im Kontext der Anzahl der aufgenommenen Teilnehmer gering und zwischen BNT162b2 und Placebo vergleichbar.

Kumulatives Sicherheits-Follow-up bis mindestens 6 Monate nach Dosis 2 für ungefähr 12.000 Phase-2/3-Teilnehmer, die ursprünglich zu BNT162b2 randomisiert wurden, einschließlich der kombinierten verblindeten und unverblindeten Perioden, zeigten keine neuen Sicherheitssignale oder deuteten auf neue Sicherheitsbedenken hin, die sich aus längerer Zeit ergaben -Terminnachsorge.

In ähnlicher Weise zeigte die Open-Label-Follow-up-Untersuchung von Teilnehmern, die randomisiert Placebo erhielten, ab dem Zeitpunkt der Entblindung, um BNT162b2 zu erhalten, bis zum Datenstichtag keine neuen Sicherheitssignale oder Bedenken.

Die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse für Untergruppen basierend auf demografischen Merkmalen (Alter, Rasse, ethnische Zugehörigkeit) und nach SARS-CoV-2-positivem versus -negativem Ausgangsstatus haben keine klinisch bedeutsamen Unterschiede im Sicherheitsprofil von BNT162b2 gezeigt. Die Analyse der Untergruppe von Personen mit stabilem humanem Immundefizienzvirus (HIV) ergab keine Sicherheitsbedenken in dieser Population. Die Analyse der ursprünglich auf Placebo randomisierten Teilnehmer, die dann BNT162b2 (Dosis 3) erhielten, nach demografischen Untergruppen und basierend auf früheren Nachweisen einer SARS-CoV-2-Infektion oder einer früheren COVID-19-Erkrankung ergab keine Sicherheitsbedenken.

Die Sicherheitsdaten der Phase 2/3 stimmten im Allgemeinen mit den Sicherheitsdaten der Phase 1 der Studie überein, sowohl insgesamt als auch in Bezug auf jüngere und ältere Teilnehmer.

1.4.2.2. Wirksamkeit

1.4.2.2.1. Phase-2/3-Wirksamkeitsendanalyse

Auswertbare Wirksamkeitspopulation

In der endgültigen Wirksamkeitsanalyse betrug bei Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas die Impfstoffwirksamkeit (VE) gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, 95,0 %, mit 8 COVID-19 Fällen in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zu 162 COVID-19-Fällen in der Placebogruppe. Das glaubwürdige 95%-Intervall für die Impfstoffwirksamkeit betrug 90,3 % bis 97,6 %.

Für den zweiten primären Endpunkt betrug die VE gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 bei Teilnehmern mit oder ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas auftrat, 94,6 %, mit 9 und 169 Fällen im BNT162b2 bzw. Placebogruppen. Die Posterior-Wahrscheinlichkeit von > 99,99 % für die wahre VE von mehr als 30 % erfüllte das vorgegebene Erfolgskriterium von > 98,6 % für diesen Endpunkt. Das glaubwürdige 95%-Intervall für die Impfstoffwirksamkeit betrug 89,9 % bis 97,3 %.

Die beobachtete VE war für den ersten primären Wirksamkeitsendpunkt über die Untergruppen von Alter, Geschlecht, Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und Land hinweg sehr hoch, da die VE in allen Untergruppen > 93 % betrug, mit Ausnahme der Rassengruppe „alle anderen“ (89,3 % VE) und Brasilien (87,7 % VE).

Bei den sekundären Wirksamkeitsendpunktanalysen betrug die beobachtete VE gegen bestätigtes COVID-19, die mindestens 14 Tage nach Dosis 2 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas auftrat, 94,2 %, mit 8 und 139 Fällen in der BNT162b2 bzw. Placebo-Gruppen. Die Posterior-Wahrscheinlichkeit von > 99,99 % für die wahre VE > 30 % erfüllte das vorgegebene Erfolgskriterium von > 98,6 % für diesen Endpunkt. Das glaubwürdige 95%-Intervall für die Impfstoffwirksamkeit betrug 88,7 % bis 97,2 %.

In ähnlicher Weise betrug bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas VE gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 14 Tage nach Dosis 2 auftrat, 94,4 %, mit 8 und 144 Fällen in der BNT162b2- und Placebo-Gruppe bzw. Die spätere Wahrscheinlichkeit von > 99,99 % für den wahren VE > 30 % erfüllte das vorgegebene Erfolgskriterium von > 98,6 % für diesen Endpunkt. Das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall für die Impfstoffwirksamkeit betrug 89,1 % bis 97,3 %.

Bei Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas wurde beobachtet, dass eine VE von 66,3 % gegen schweres COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, das vorgegebene Erfolgskriterium der späteren Wahrscheinlichkeit von > 98,6 % nicht erfüllte, aufgrund der geringen Anzahl schwerer Fälle (1 in der BNT162b2-Gruppe, 3 in der Placebo-Gruppe), die nach Dosis 2 in der Studie beobachtet wurden.

Die Wirksamkeitsanalysen unter Verwendung von vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) definierten Symptomen zur Identifizierung eines COVID-19-Falls ergaben ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wie die primären Endpunkte.

Gesamtverfügbare Wirksamkeitspopulation

Der frühe Beginn des Schutzes ist aus Kurven der kumulativen Inzidenz leicht ersichtlich, die zeigen, dass der Krankheitsbeginn für BNT162b2 und Placebo bis etwa 14 Tage nach Dosis 1 gemeinsam verläuft, an welchem Punkt die Kurven auseinanderlaufen, wobei sich die Fälle in der Placebo-Gruppe stetig häufen, während sie verbleiben praktisch flach nach BNT162b2.

Unter allen Teilnehmern (unabhängig von Anzeichen einer Infektion vor oder während des Impfschemas) traten nach Dosis 1 in der BNT162b2-Gruppe 50 Fälle von COVID-19 auf, verglichen mit 275 Fällen in der Placebo-Gruppe, was auf eine geschätzte VE von 82 % hinweist (2-seitig 95 % Konfidenzintervall [KI]: 75,6 %, 86,9 %) gegen bestätigtes Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1, mit VE von 52,4 % (95 % KI: 29,5 %, 68,4 %) zwischen Dosis 1 und Dosis 2.

Unter den insgesamt 10 schweren COVID-19-Fällen, die nach Dosis 1 beobachtet wurden, wurde nur 1 schwerer Fall bei BNT162b2-Empfängern beobachtet, verglichen mit 9 schweren COVID-19-Fällen bei Placebo-Empfängern; diese Ergebnisse sowie Fallaufteilungen zwischen Dosis 1 und Dosis 2 und nach Dosis 2 stimmten mit der Gesamtwirksamkeit überein, die gegen COVID-19 beobachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Verwendung der CDC-Definition einer schweren Erkrankung beobachtet.

Allgemeine Schlussfolgerungen

Die endgültigen Wirksamkeitsergebnisse zeigen, dass BNT162b2 bei 30 µg bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer vorherigen Infektion mit SARS-CoV-2 Schutz gegen COVID-19 bot, auch in allen demografischen Untergruppen, wobei schwere Fälle überwiegend in der Placebogruppe beobachtet wurden.

1.4.2.2. Aktualisierte Wirksamkeitsanalyse der Phase 2/3 Aktualisierte**Analyse – Wirksamkeit gegen bestätigtes COVID-19**

In der aktualisierten deskriptiven Wirksamkeitsanalyse (Datenstichtag: 13. März 2021) unter Teilnehmern in der auswertbaren Wirksamkeitspopulation ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas, die geschätzte VE gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, betrug 91,3 % (zweiseitiges 95 %-KI: 89,0 %, 93,2 %), mit 77 Fälle in der BNT162b2-Gruppe und 850 Fälle in der Placebo-Gruppe. Unter Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas, die geschätzte VE gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, betrug 91,1 % (zweiseitiges 95 %-KI: 88,9 %, 93,0 %), mit 81 bzw. 873 Fälle in der BNT162b2- bzw. Placebo-Gruppe.

Alle Fälle von bestätigtem COVID-19 werden in den Analysen von VE in der Gesamtpopulation mit Dosis 1 (modifizierte Behandlungsabsicht) berücksichtigt, unabhängig von Anzeichen einer Infektion vor oder während des Impfschemas. In dieser Analyse betrug die geschätzte VE gegenüber allen Fällen, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach Dosis 1 auftraten, 87,8 % (zweiseitiges 95 %-KI: 85,3 %, 89,9 %), mit 131 Fällen in der BNT162b2-Gruppe und 1034 Fällen in der Placebo-Gruppe.

In der gleichen Dosis-1-All-Available-Population (modifizierte Behandlungsabsicht) betrug die geschätzte VE gegenüber allen Fällen, die ≥ 7 Tage nach Dosis 2 auftraten, 91,2 %. Die geschätzte VE betrug 91,7 % von ≥ 11 Tagen nach Dosis 1 bis vor Dosis 2, 96,2 % für Fälle, die ≥ 7 Tage nach Dosis 2 auftraten

< 2 Monate nach Dosis 2, 90,1 % für den Zeitraum von ≥ 2 Monaten bis < 4 Monate nach Dosis 2 und 83,7 % für den Zeitraum ≥ 4 Monate nach Dosis 2.

Wirksamkeit in Untergruppen

Unter Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas (bewertbare Population zur Wirksamkeit), VE gegen COVID-19, die mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, wurde für demografische Untergruppen und Risikountergruppen wie folgt bewertet:

-Die geschätzte VE lag in den meisten demografischen Untergruppen bei ≥ 90 %, ähnlich 91,3 % der VE insgesamt.

- Hoch geschätzte VE wurde in allen Altersuntergruppen beobachtet:
 - 100,0 % bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren
 - 90,6 % bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 64 Jahren
 - 94,5 % bei Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren
 - 96,2 % bei Teilnehmern im Alter von ≥ 75 Jahren.
- Die geschätzte VE nach Ländern betrug 86,5 % in Argentinien; 86,2 % in Brasilien; 92,6 % in den USA; und 100,0 % in Südafrika, Deutschland und der Türkei.

Die geschätzte VE war für Risikoteilnehmer (91,6 %) und Nicht-Risikoteilnehmer (91,0 %) ähnlich. Die geschätzte VE für Teilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren, die ein Risiko hatten, betrug 91,8 %, verglichen mit 98,1 % für die Teilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren, die kein Risiko hatten. Die geschätzte VE war bei adipösen (91,6 %) und nicht adipösen (91,1 %) Teilnehmern ähnlich. Bei der Bewertung nach Art der Komorbidität betrug die geschätzte VE > 85 % für Teilnehmer mit jeder untersuchten Komorbidität, einschließlich bösartiger Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischer Lungenerkrankungen, Diabetes, Fettleibigkeit und Bluthochdruck.

Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen

Unter Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas (auswertbare Wirksamkeitspopulation), die geschätzte VE gegen das von der FDA definierte schwere COVID-19 (Protokolldefinition), das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, betrug 95,3 % (2-seitig 95 %-KI: 71,0 %, 99,9 %), mit 1 bzw. 21 Fällen in der BNT162b2- und der Placebo-Gruppe. In ähnlicher Weise betrug die geschätzte VE bei den Teilnehmern ebenfalls 95,3 % (zweiseitiges 95 %-KI: 70,9 %, 99,9 %). mit oder ohne Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion, ebenfalls mit 1 bzw. 21 Fällen in der BNT162b2- bzw. Placebo-Gruppe.

Unter Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas (auswertbare Wirksamkeitspopulation), die geschätzte VE gegen CDC-definiertes schweres COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, betrug 100,0 % (zweiseitiges 95 %-KI: 88,1 %, 100,0 %), mit 0 bzw. 32 Fällen in der BNT162b2- und der Placebo-Gruppe. In ähnlicher Weise betrug die geschätzte VE bei den Teilnehmern ebenfalls 100,0 % (zweiseitiges 95 %-KI: 88,0 %, 100,0 %). mit oder ohne Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Impfschemas, ebenfalls mit 0 bzw. 32 Fällen in der BNT162b2- bzw. Placebo-Gruppe.

Bei den Teilnehmern in der Dosis-1-all-available-Population (modifizierte Intention-to-treat)-Population, unabhängig von Anzeichen einer Infektion vor oder während des Impfschemas, die geschätzte VE gegen

Die von der FDA definierten schweren Fälle von COVID-19, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach Dosis 1 auftraten, betrug 96,7 % (zweiseitiges 95 %-KI: 80,3 %, 99,9 %), wobei 1 Fall von schwerem COVID-19 in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zu 30 Fällen auftrat in der Placebogruppe.

1.4.2.3. Immunogenität

1.4.2.3.1. Phase 1 Immunogenität

Die Studie BNT162-01 liefert Hinweise auf eine robuste T-Zell-vermittelte Immunität, wobei die Antigen-induzierte Interferon-Gamma (IFN- γ)-Expression einen Th1-CD4⁺- und -CD8⁺-Phänotyp nach der zweiten Dosis von entweder BNT162b1 oder BNT162b2 zeigt. Immunogenitätsdaten aus Studie BNT162-01 waren im Allgemeinen übereinstimmend mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Studie C4591001, die eine robuste SARS-CoV-2-Neutralisierung nach der zweiten Dosis und ergänzende Daten zur T-Zell-Immunantwort sowohl für jüngere als auch für ältere Erwachsene zeigt Phänotyp und anhaltende IFN- und IL-2-Produktion durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen bis zu etwa 6 Monaten.

In Studie C4591001 lösten sowohl BNT162b1 als auch BNT162b2 ab 7 Tagen nach Dosis 2 bei jüngeren und älteren Erwachsenen eine robuste SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörperantwort aus. Die Reaktionen waren im Allgemeinen bei jüngeren Erwachsenen stärker als bei älteren Erwachsenen. Die neutralisierende Antikörperreaktion wurde bis Tag 52 aufrechterhalten und war für die Kandidaten innerhalb der entsprechenden Alters- und Dosisgruppen ähnlich. Vergleiche der SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer für beide Impfstoffkandidaten mit einem HCS-Panel untermauern den Nutzen eines Impfstoffschemas mit zwei Dosen mit einer Dosiswirkung von bis zu 30 μ g.

Bei den Gruppen, die 30 μ g BNT162b2 erhielten, wurde eine Persistenz der Immunantwort über 6 Monate nach Dosis 2 beobachtet. SARS-CoV-2-Serum-Neutralisierungstiter und S1-bindende IgG-Konzentrationen im Serum 6 Monate nach Dosis 2 waren im Vergleich zu diesen gesunken 1 Monat nach Dosis 2 beobachtet, blieb aber über den Werten vor der Impfung und Placebo.

Die Phase-1-Immunogenitätsdaten sowohl aus der zulassungsrelevanten als auch aus der unterstützenden Studie zeigten insgesamt eine robuste Immunogenität, die durch BNT162b2 sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Erwachsenen in der Dosis von 30 μ g hervorgerufen wurde, die schließlich ausgewählt wurde, um in Phase 2/3 der Entwicklung fortzuschreiten.

1.4.2.3.2. Phase 2 Immunogenität

Basierend auf den Immunogenitätsergebnissen von 360 Teilnehmern in Phase 2 der Studie C4591001 löste BNT162b2 bei 30 μ g eine robuste SARS-CoV-2-Neutralisierung und S1-bindende IgG-Antikörperreaktionen einen Monat nach Dosis 2 aus, ähnlich denen, die zuvor in Phase 1 der Studie beobachtet wurden. Bemerkenswerterweise waren die SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer bei jüngeren Erwachsenen höher als bei älteren Erwachsenen. Bemerkenswerterweise waren die geometrischen mittleren Titer (GMTs) für jüngere und ältere Teilnehmer 1 Monat nach Dosis 2 vergleichbar mit den GMTs einer Vergleichsgruppe von menschlichem Rekonvaleszenzserum (HCS). Die geometrischen Mittelwerte der S1-Bindung (GMCs) waren in der jüngeren Alterskohorte im Allgemeinen höher als in der älteren Alterskohorte, was wiederum mit den Beobachtungen im Phase-1-Teil der Studie übereinstimmt.

1.4.3. Impfstoff-Wirksamkeit

Jüngste Daten haben die Wirksamkeit von BNT162b2 in der realen Welt bestätigt: In einer landesweiten Studie mit Personen im Alter von > 16 Jahren in Israel (Bevölkerung 9,1 Millionen) wurde VE nach > 7 Tagen danach gemeldet

zweite Dosis 95,3 % (95 % KI 94,9–97,7 %) und > 14 Tage nach der zweiten Dosis 96,5 % (95 % KI 96,3–96,8 %)¹²; in einer prospektiven Kohorte von Gesundheitsfachkräften im Vereinigten Königreich, die VE bei > 7 Tagen nach der zweiten Dosis von 86 % (95 % KI 76–97 %) berichteten¹³; in einer retrospektiven landesweiten Registerstudie von medizinischem Personal in Dänemark, die VE bei > 7 Tagen nach der zweiten Dosis von 90 % (95 % CI 82–95 %) berichtete¹⁴; in einer Test-negativen Fall-Kontroll-Studie mit Personen im Alter > 80 Jahre in England, die VE bei > 14 Tagen nach der zweiten Dosis von 89 % (95 % KI 85–93 %) berichteten¹⁵; in einer retrospektiven Kohortenstudie mit Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen (LTCF) nach einem COVID-19-Ausbruch in einer LTCF in Kentucky, verursacht durch die SARS-CoV-2-Variante R.1 mit der E484K-Mutation, die nach > 7 Tagen über VE berichtete zweite Dosis von 64,4 % (95 % KI 38,5–79,5)¹⁶; in einer retrospektiven Registerstudie mit Personen im Alter von 18–64 Jahren in Schweden, die eine VE bei >7 Tagen nach der zweiten Dosis von 86 % (95 %-KI 72–94 %) berichteten.¹⁷

1.4.4. Übersicht der Sicherheitsdaten nach der Zulassung

Sicherheitsdaten nach der Zulassung werden kontinuierlich von Pfizer und BioNTech zu Zwecken der Pharmakovigilanz und des Risikomanagements überwacht. Die Sicherheitsdatenbank von Pfizer enthält Fälle von UE, die Pfizer spontan gemeldet wurden, Fälle, die von den Gesundheitsbehörden gemeldet wurden, Fälle, die in der medizinischen Literatur veröffentlicht wurden, Fälle aus von Pfizer gesponserten Marketingprogrammen, nicht-interventionellen Studien und Fälle von schwerwiegenden UE, die unabhängig davon aus klinischen Studien gemeldet wurden Kausalitätsbewertung. Bis zum 28. Februar 2021 (Datensperrpunkt in Übereinstimmung mit dem Pharmakovigilanzplan) gab es insgesamt 42.086 Fallberichte (25.379 medizinisch bestätigt und 16.707 nicht medizinisch bestätigt) mit 158.893 Ereignissen. Es gingen Fälle aus 63 Ländern ein.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen in Phase 2/3 der Studie C4591001 waren die meisten gemeldeten UE in Systemorganklassen (SOCs) mit Reaktogenitätsereignissen: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (51.335), Erkrankungen des Nervensystems (25.957), Muskel-Skelett- und Bindegewebe Erkrankungen (17.283) und Magen-Darm-Erkrankungen (14.096). Daten nach der Zulassung haben auch dazu geführt, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) im Zusammenhang mit der Erfahrung mit Reaktogenität zur Produktkennzeichnung hinzugefügt wurden.

Abgesehen von der Hinzufügung von Anaphylaxie und Überempfindlichkeit stimmen die Analysen der kumulativen Sicherheitsdaten nach der Zulassung, einschließlich einer Überprüfung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESIs), mit der Analyse dieser zulassungsrelevanten klinischen Studie überein. Die Überprüfung der Daten nach der Zulassung hat keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben, mit Ausnahme der Anaphylaxie, und hat das günstige Nutzen-Risiko-Profil des Impfstoffs bestätigt.

Weitere Einzelheiten zur kumulativen Analyse von Sicherheitsdaten nach der Zulassung sind in dargestellt [Modul 5.3.6](#).

1.5. Schlussfolgerungen

Das BLA für BNT162b2 erfüllt die Kriterien für die Benennung als vorrangige Prüfung. BNT162b2 beugt einer schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung (COVID-19) vor und würde im Falle einer Zulassung eine deutliche Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit bewirken, da derzeit in den USA keine Impfstoffe zur Prävention von COVID-19 zugelassen sind.

Die verfügbaren klinischen Beweise für die Wirksamkeit von BNT162b2 (30 µg) umfassen die Induktion starker Immunantworten und eine überwältigend hohe Impfstoffwirksamkeit, was darauf hindeutet, dass der Impfstoff Personen im Alter von ≥ 16 Jahren Schutz gegen COVID-19 verleiht.

Die potenziellen Risiken basieren auf dem bisher beobachteten Sicherheitsprofil, das überwiegend eine leichte Reaktogenität, eine geringe Inzidenz schwerer oder schwerwiegender Ereignisse und keine klinisch relevanten Sicherheitsbeobachtungen oder Sicherheitsbedenken zeigt. Der Impfstoff scheint sicher und gut verträglich in der Sicherheitspopulation zu sein, die etwa 44.000 Studienteilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren umfasst, von denen etwa 12.000 mindestens 6 Monate lang nach Abschluss des Zwei-Dosen-Regimes nachbeobachtet wurden. Sicherheitsanalysen haben auch demografische Untergruppen basierend auf Alter, Geschlecht, Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und SARS-CoV-2-Ausgangstatus sowie die Untergruppe mit stabilem HIV eingeschlossen. Die Beschränkung schwerer Fälle von COVID-19 überwiegend auf die Placebo-Gruppe im Vergleich zur BNT162b2-Gruppe legt keinen Hinweis auf eine impfstoffassoziierte verstärkte Erkrankung (VAED) nahe.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs war bemerkenswert hoch, ≥ 95 % bei Teilnehmern ohne vorherige Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion und > 94 % bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige Infektion in den vorab festgelegten Zwischen- und/oder Abschlussanalysen. Aktualisierte Analysen mit allen bestätigten Fällen, die bis zu etwa 6 Monate nach Dosis 2 aufgetreten sind, zeigten einen anhaltenden Schutz mit einer geschätzten VE von $\geq 91,1$ %. Insgesamt lag die beobachtete VE bei > 90 % in allen Untergruppen, die nach Alter, Geschlecht, Rasse, ethnischer Zugehörigkeit, Land und Risikofaktoren identifiziert wurden, und blieb in der aktualisierten Analyse hoch. Schwere Fälle wurden in allen Wirksamkeitsanalysen überwiegend auf die Placebogruppe beschränkt. Wirksamkeitsdaten deuten auf einen hochwirksamen Schutz gegen COVID-19 bei einer breiten Population von Personen mit unterschiedlichen demografischen Merkmalen hin.

Ein Impfprogramm muss zielführend umgesetzt und zügig ausgebaut werden, um einen signifikanten Einfluss auf den Pandemieverlauf zu haben.^{6,18} Die Zulassung von BNT162b2 wird wahrscheinlich die Aufnahme von Impfstoffen verbessern, indem die Lieferung von Impfstoffen von Pfizer/BioNTech direkt an Apotheken und Gesundheitsdienstleister/Einrichtungen erleichtert wird. Die größte Auswirkung der BNT162b2-Lizenzierung könnte die direkte Versorgung von Gesundheitsdienstleistern sein, die gefährdete Bevölkerungsgruppen wie ältere Patienten und diejenigen versorgen, die in ländlichen und unterversorgten Gemeinden leben (d Platz für EUA). Die Ausweitung des Impfstoffs durch Zulassung würde letztendlich die Aussichten verbessern, eine Herdenimmunität der Bevölkerung zu erreichen, um die Pandemie unter Kontrolle zu bringen.¹⁹

2. REFERENZEN

- 1 CBER. Leitfaden für beschleunigte Programme der Branche für schwerwiegende Erkrankungen – Arzneimittel und Biologika. Verfügbar: <https://www.fda.gov/media/86377/download>. Zugriff: 30. Januar 2021.
- 2 [Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiologie, Übertragung, Diagnose und Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 \(COVID-19\): eine Übersicht. JAMA 2020; 324\(8\) \(Juli\):782-93. \[ePub\]doi:10.1001/jama.2020.12839 090177e194d1ded0](#)
- 3 COVID-19 Dashboard des Center for Systems Science and Engineering (CSSE) der Johns Hopkins University. Erhältlich: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Abgerufen am 25. April 2021.
- 4 US Food and Drug Administration. Covid19 Impfungen. Verfügbar: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>. Zugriff: 28. April 2021.
- 5 Institut für Gesundheitsmetriken und Evaluation. COVID-19 Policy Briefings: Vereinigte Staaten von Amerika COVID-19 Ergebnisse Briefing. 31. März 2021. Verfügbar unter: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/COVID/2021/102_briefing_United_States_of_America_11.pdf. Abgerufen am 07. April 2021.
- 6 Biggerstaff M. ACIP-Treffen im Oktober 2020. Verfügbar: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2020-10.html>. Zugriff: 15. Februar 2021.
- 7 Coronavirus (COVID-19) Impfungen – Statistik und Forschung – Unsere Welt in Daten. Verfügbar unter: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#vaccination-policies>. Abgerufen am 07. April 2021.
- 8 [Lambert, PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. Zusammenfassender Konsensbericht für die CEPI/BC-Sitzung vom 12. bis 13. März 2020: Bewertung des Risikos einer Krankheitsverstärkung mit COVID-19-Impfstoffen. Impfstoff 2020; 38:4783-91; doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.064.](#)
- 9 Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. Ein Präfusions-SARS-CoV-2-Spike-RNA-Impfstoff ist hoch immunogen und verhindert Lungeninfektionen bei nichtmenschlichen Primaten. 2020. Verfügbar: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.08.280818v1>. Zugriff: 30. April 2021.
- 10 [Kranz LM, Diken M, Haas H, et al. Die systemische RNA-Zuführung zu dendritischen Zellen nutzt die antivirale Abwehr für die Krebsimmuntherapie. Natur 2016;534, 396-401.](#)
- 11 [Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, et al. Typ-I-Interferone regulieren direkt die Lymphozytenrezirkulation und verursachen eine vorübergehende Blut-Lymphopenie. Blut 2006;108\(10\):3253-61.](#)
- 12 Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Wirkung und Wirksamkeit des mRNA COVID-19 BNT162b2-Impfstoffs von Pfizer/BioNTech gegen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19

- Fälle, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle nach einer landesweiten Impfkampagne in Israel. Akzeptiert von The Lancet. Auf Anfrage erhältlich.
- 13 Halle V, Foulkes S, Saei A, et al. Wirksamkeit des BNT162b2-mRNA-Impfstoffs gegen Infektionen und COVID-19-Impfstoffabdeckung bei medizinischem Personal in England, multizentrische prospektive Kohortenstudie (die SIREN-Studie). SSRN-Preprint-Server. Verfügbar: <https://ssrn.com/abstract=3790399>. Zugriff vom 8. bis 22. April 2021.
- 14 Moustsen-Helms IR, Emborg HD, Nielsen J, et al. Wirksamkeit des Impfstoffs nach der 1. und 2. Dosis des BNT162b2-mRNA-Covid-19-Impfstoffs bei Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen und medizinischem Personal – eine dänische Kohortenstudie. MedRxiv-Preprint-Server. Verfügbar: <https://www.doi.org/10.1101/2021.03.08.21252200>. Abgerufen am 8. April 2021.
- 15 Bernal JL, Andrews N., Gower C., et al. Frühzeitige Wirksamkeit der COVID-19-Impfung mit BNT162b2-mRNA-Impfstoff und ChAdOx1-Adenovirus-Vektorimpfstoff bei symptomatischen Erkrankungen, Krankenhausaufenthalten und Mortalität bei älteren Erwachsenen in England. MedRx Preprint-Server. Verfügbar: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>. Zugriff: 30. April 2021.
- 16 Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P, et al. COVID-19-Ausbruch im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-R.1-Linienvariante in einer Pflegeeinrichtung nach dem Impfprogramm – Kentucky, März 2021. Wöchentlicher Bericht über Morbidität und Mortalität. ePub: 21. April 2021. Verfügbar: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e2.htm>. Zugriff: 30. April 2021.
- 17 Björk J., Inghammar M., Moghaddassi M., Rasmussen M., Malmqvist U., Kahn F. Effektivität des BNT162b2-Impfstoffs bei der Prävention von COVID-19 in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter – erste Ergebnisse einer Kohortenstudie in Südschweden. MedRx Preprint-Server. Verfügbar: <https://www.doi.org/10.1101/2021.04.20.2125463>. Abgerufen am 23. April 2021.
- 18 [Biggerstaff, M., Reed, C., Swerdlow, D., et al. Schätzung der potenziellen Auswirkungen eines Impfprogramms gegen eine aufkommende Grippepandemie – Vereinigte Staaten. Klinische Infektionskrankheiten 2015;60\(S1\):S20-9.](#)
- 19 [Anderson R., Vegvari C., Truscott J., Collyer BS. Herausforderungen bei der Schaffung einer Herdenimmunität gegen eine SARS-CoV-2-Infektion durch Massenimpfung. Lancet 2020;\[ePub\]:doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32318-7.](#)