

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen $\geq 18$ –50 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

## 1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 23.06.2022 die Standardmarktzulassung des Impfstoffes COVID-19-Impfstoff Valneva (VLA2001) der Firma Valneva für Personen im Alter von 18–50 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am darauffolgenden Tag (24.06.2022).

COVID-19-Impfstoff Valneva ist ein aufgereinigter, inaktivierter und adjuvantierter Ganzvirusimpfstoff auf Grundlage des Wildtypstamms (Wuhan) von SARS-CoV-2. Als Adjuvantien dienen Alum (Aluminiumhydroxide) sowie CpG1018, ein Oligodesoxynukleotid, welches einen relativ hohen Anteil an Cytidin-Phosphor-Guanosin-(CpG-)Motiven beinhaltet und den Toll-ähnlichen Rezeptor TLR9 stimuliert.

Der Impfstoff enthält ganze, inaktivierte SARS-CoV-2-Viruspartikel mit konservierten Hüll- und Strukturproteinen, die aufgrund der Inaktivierung nicht mehr vermehrungsfähig sind und somit auch kein COVID-19 auslösen können. Die zwei beigefügten Adjuvantien stimulieren Zellen des angeborenen Immunsystems und verstärken dadurch die humorale und zelluläre Immunantwort gegen die Bestandteile der Viruspartikel.<sup>1</sup>

Verabreicht wird der COVID-19-Impfstoff Valneva als intramuskuläre Injektion in 2 Impfstoffdosen à 33 Antigeneinheiten (AU, in je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 28 Tagen (4 Wochen). Nach der Verabreichung lösen sowohl das Spikeprotein von SARS-CoV-2 als auch andere virale Antigene die Produktion von virusneutralisierenden und anderen funktionellen Antikörpern sowie eine zelluläre Immunantwort (Typ 1-T-Helferzellen, Th1) aus.<sup>2</sup>

Im Vergleich zu anderen COVID-19-Impfstoffen (z. B. mRNA- oder proteinbasierte Impfstoffe), die

nur das Spike-Antigen beinhalten, hat COVID-19-Impfstoff Valneva den Vorteil, grundsätzlich alle Virusantigene von SARS-CoV-2 zu präsentieren und so möglicherweise eine breitere Immunantwort hervorzurufen.

Der inaktivierte Ganzvirusimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva wies in der klinischen Phase-I/II-Studie zur Dosisfindung insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Es wurden in dieser Studie wie auch in vorangegangenen Toxizitätsstudien keine Sicherheitssignale festgestellt,<sup>3,4</sup> die einen Abbruch der Studien erfordert hätten. Die Immunogenitätsdaten aus der klinischen Phase-I/II-Studie (Hochdosisgruppe) zeigten in den Seren von Geimpften und von an COVID-19 Erkrankten vergleichbare neutralisierende Antikörperkonzentrationen.<sup>1</sup> Insgesamt waren die Ergebnisse der klinischen Phase-I/II-Studie sowie vorrangegangener Studien (Tiermodelle) ausreichend aussagekräftig, um den COVID-19-Impfstoff Valneva in einer klinischen Phase-III-Studie weiter zu untersuchen.<sup>3–6</sup>

Die STIKO hat die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoff Valneva geprüft.

## 2. Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoff Valneva wurde in der **COV-COMPARE Studie** (NCT04864561) untersucht.<sup>5,6</sup> COV-COMPARE ist eine an Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) durchgeführte multizentrische randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt. Studienteilnehmende in einem Alter von  $\geq 30$  Jahren wurden in einem Verhältnis von 2:1 zum Zwecke einer Grundimmunisierung (2 Impfstoffdosen im Abstand von 28 Tagen) mit COVID-19-Impfstoff Valneva ( $n=1.977$ ) oder Vaxzevria ( $n=995$ ) eingeteilt.

Studienteilnehmenden im Alter von  $\geq 18$  bis  $< 30$  Jahren wurde ausschließlich eine Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva ( $n=1.040$ ) zugewiesen, da Vaxzevria im Studienzeitraum in der Altersgruppe im Vereinigten Königreich nicht empfohlen war.

Personen mit einer akuten Erkrankung, Immundefizienz oder unter immunsuppressiver Therapie, Allergien gegen Inhaltsstoffe der Impfstoffe sowie Schwangere wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden fand zwischen dem 28.04. und 03.06.2021 statt, als im Vereinigten Königreich die besorgniserregenden Virusvarianten (Variants of Concern, VOC) Alpha und Delta dominierten. Eine erste Interimsanalyse zur Auswertung der Immunogenität und Sicherheit war nach 43 Tagen angesetzt. Weitere Auswertungen waren nach Tag 208 und nach Studienabschluss der letzten Teilnehmenden geplant. Zum Zeitpunkt der Berichterstattung lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 151,4 Tagen (Standardabweichung [SD] 19,3).

Die Charakteristika der Studienteilnehmenden sind im [Anhang](#) dargestellt.

## 2.1 Wirksamkeit

### 2.1.1 Vakzineeffektivität

Da in der COV-COMPARE Studie<sup>6</sup> ein weiterer COVID-19-Impfstoff als aktive Kontrolle gewählt wurde, ist eine Ermittlung der absoluten Vakzineeffektivität (VE) nicht möglich. Bis zum letzten Datenschnitt nach 151,4 Tagen wurden Teilnehmende, die COVID-19-assoziierte Symptome entwickelten (d. h. Fieber, Kurzatmigkeit sowie leichtere Symptome [z. B. Halsschmerzen, Schüttelfrost, Husten, Körperschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, laufende Nase, Übelkeit oder Durchfall]), angewiesen, einen PCR-Test durchzuführen. Insgesamt wurden 88 (4,9 %) COVID-19-Fälle in der COVID-19-Impfstoff Valneva-Gruppe ( $\geq 30$  Jahre) und 42 (4,5 %) COVID-19-Fälle in der Vaxzevria-Gruppe berichtet (Hazard Ratio [HR] 0,98; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,68–1,42). Für die  $< 30$ -Jährigen wurden 69 (7,3 %) COVID-19-Fälle berichtet. Schwere COVID-19-Verläufe waren in keiner Gruppe aufgetreten.

### 2.1.2 Immunogenität

#### 2.1.2.1 Primäre Analyse

Zur Ermittlung der Immunogenität wurden aus der randomisierten Studienpopulation (Teilnehmende  $\geq 30$  Jahren) Stichproben von Personen gezogen, die zu Studienbeginn seronegativ waren. Alle Personen mit stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion wurden dementsprechend ausgeschlossen. An Tag 43 (14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis) wurden Blutproben für die Erhebung der Immunogenitätsdaten (humorale und zelluläre Immunantwort) gewonnen und anschließend analysiert (s. [Tab. 1](#)). Die primären Endpunkte, d. h. Überlegenheit in den neutralisierenden Antikörpertitern und Nicht-Unterlegenheit bei der Serokonversionsrate (Abweichung  $\pm 10\%$ ) gegenüber der Vergleichsgruppe, wurden vom COVID-19-Impfstoff Valneva erfüllt.<sup>6</sup>

Der geometrische mittlere neutralisierende Antikörpertiter (*geometric mean titre*, GMT) in ProbandInnen  $< 30$  Jahre lag an Tag 43 bei 1.043,4 (95 % KI: 926,6–1.174,9) und war damit signifikant höher als bei den  $\geq 30$ -Jährigen (GMT ratio 1,3 [95 % KI: 1,1–1,5]). Dementsprechend wurde auch in der Altersgruppe der  $< 30$ -Jährigen das definierte Nicht-Unterlegenheitskriterium erfüllt. Ebenfalls wurden höhere IgG-Antikörpertiter beobachtet (GMT in  $< 30$ -Jährigen: 3.121,5 [95 % KI: 2.699,3–3.609,7]; GMT ratio 1,3 [95 % KI: 1,1–1,6]). Daten zur zellulären Immunantwort wurden für diese Altersgruppe nicht berichtet.<sup>6</sup>

#### 2.1.2.2 Post-hoc Analysen zur Kreuzneutralisierung gegenüber besorgniserregenden Virusvarianten (Variants of Concern, VOC)

Nach Auftreten der VOC wurden *post-hoc* Analysen an Seren von ProbandInnen der Zulassungsstudie, die 2 Impfstoffdosen von entweder COVID-19-Impfstoff Valneva ( $n=99$ ) oder Vaxzevria ( $n=100$ ) erhalten hatten, mittels Pseudovirus-Neutralisationstest durchgeführt.<sup>7</sup> Die Antikörpertiter sowie die Serokonversionsraten wurden für beide Impfstoffgruppen für den Wildtyp (B.1-Linie), die Delta- (B.1.617) und die Omikron-Variante (BA.1) angegeben (s. [Tab. 2](#)). Die Neutralisationskapazität gegen die Sublinie BA.1 der Omikron-Variante war gegenüber dem Wildtyp deutlich reduziert. Für weitere Sublinien der Omikron-Variante sind keine Daten nach

Immunogenitätseindpunkt	COVID-19-Impfstoff Valneva	Vaxzevria	Relativer Effekt
<b>Humorale Immunantwort<sup>1</sup></b>			
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörpertiter gegen den Wildtyp (ND50)	GMT 803,5 (95 % KI: 748,48–862,59)	GMT 576,6 (95 % KI: 543,59–611,66)	GMT ratio 1,39 (95 % KI: 1,25–1,56)
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper: Serokonversionsrate <sup>2</sup> gegen den Wildtyp	n = 444/456 (97,4 %; 95 % KI: 95,4–98,6 %)	n = 444/449 (98,9 %; 95 % KI: 97,4–99,6 %)	Unterschied –1,5 % (95 % KI: –3,3–0,2; kein signifikanter Unterschied, p=0,09)
IgG-Antikörpertiter	GMT 2.361,7 (95 % KI: 2.171,08–2.569,11)	GMT 2.126,4 (95 % KI: 1.992,42–2.269,45)	k. A.
IgG-Antikörper-Serokonversionsrate <sup>2</sup>	447 (98,0 %)	445 (98,9 %)	95 % KI für einen Unterschied: –2,5–0,7 %
<b>Zelluläre Immunantwort<sup>3</sup></b>			
Reaktivität gegen Spikeprotein (N Terminus)	38/74 (51,4 %)	58/74 (78,4 %)	k. A.
Reaktivität gegen Spikeprotein (C Terminus)	32/74 (43,2 %)	43/74 (58,1 %)	k. A.
Reaktivität gegen Spikeprotein (Gesamt)	55/74 (74,3 %)	64/74 (86,5 %)	k. A.
Reaktivität gegen Nukleokapsidprotein	34/74 (45,9 %)	1/74 (1,4 %) <sup>4</sup>	k. A.
Reaktivität gegen Membranprotein	15/74 (20,3 %)	0/74 (0 %) <sup>4</sup>	k. A.

**Tab. 1 |** Humorale und zelluläre Immunantwort in Studienteilnehmenden  $\geq 30$  Jahren

GMT = geometric mean titer; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; RR = risk ratio

<sup>1</sup> Der Neutralisationstiter wurde als ND<sub>50</sub> ausgedrückt, d. h. als die Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus im Vergleich zur Negativkontrolle neutralisiert werden. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (ND<sub>50</sub> = 62; d. h. Titer < 62) wurden durch *lower limit of quantification* (LLOQ)/2=31 ersetzt. Bei Ergebnissen, die als ND<sub>50</sub>>SDUL angegeben sind, wurden die angegebenen Werte durch die höchste getestete Probenverdünnung (SDUL) ersetzt. <sup>2</sup> Die Serokonversionsrate wurde als 4-facher Anstieg der Titer im Vergleich zur Baseline definiert.

<sup>3</sup> Die zelluläre Immunität gegen das Spikeprotein, Nukleokapsidprotein und Membranprotein wurde mit T-Spot Discovery SARS-CoV-2 (Oxford Immunotec, UK) untersucht. T-Zell-Reaktionen wurden als reaktiv eingestuft, wenn 6 oder mehr *Spot Forming Units* (SFU) pro  $2 \times 10^5$  peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) vorhanden waren, nachdem die Kontrollzellzahlen abgezogen wurden. <sup>4</sup> Unstimmigkeiten in der Berichterstattung: Im Preprint-Artikel sowie im Appendix 2 der publizierten Version sind die Daten wie in der Tabelle aufgeführt berichtet; im Volltext des publizierten Artikels wurde hingegen angegeben, dass 0/74 ProbandInnen der Vaxzevria-Gruppe eine Reaktion gegen das Nukleokapsidprotein zeigten und 1/74 ProbandInnen gegen das SARS-CoV-2-Membranprotein.

Grundimmunisierung berichtet. Immunogenitätsdaten nach der 1. Auffrischimpfung sind in Kapitel 5 dargestellt.

### 2.1.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der Datenlage keine Aussage treffen. Die Schutzdauer wird in der klinischen Studie weiter ermittelt.<sup>5,7</sup>

## 2.2 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit des COVID-19-Impfstoffs Valneva wurden alle ProbandInnen eingeschlossen, die im Rahmen der Studie mindestens 1 Impfstoffdosis (COVID-19-Impfstoff Valneva oder Vaxzevria) erhalten hatten.<sup>6</sup> **Unerwünschte Ereignisse** (*adverse events*, AE), einschließlich schwerwiegender Ereignisse (*severe adverse events*, SAE) und Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI), wurden bislang bis zu dem Datenschnitt der Immunogenitätsauswertung (d. h. Tag 43) berichtet. Lokale und systemische Ereignisse wurden über ein Symptomtagebuch jeweils für 7 Tage nach jeder Impfstoffdosis abgefragt. Die An-

zahl der ProbandInnen, die im Beobachtungszeitraum mindestens ein Ereignis hatten, ist je Interventionsgruppe und Endpunkt in Tabelle 3 dargestellt.

Variante	Impfstoff	GMT <sup>1</sup>	Serokonversionsrate
Wildtyp	COVID-19-Impfstoff Valneva	32,9	84 %
	Vaxzevria	31,4	90 %
Delta	COVID-19-Impfstoff Valneva	15,6	70 % <sup>2</sup>
	Vaxzevria	3,96	38 % <sup>2</sup>
Omikron (BA.1)	COVID-19-Impfstoff Valneva	k. A. <sup>3</sup>	14 %
	Vaxzevria	k. A. <sup>3</sup>	3 %

**Tab. 2 |** Kreuzneutralisierung gegenüber verschiedener Virusvarianten

k. A. = keine Angabe; GMT = geometric mean titer

<sup>1</sup> Die Streuung ist in Form von Abbildungen präsentiert, Konfidenzintervalle sind daraus nicht eindeutig ablesbar. <sup>2</sup> Näherungswert, da prozentuales Ansprechen nur grafisch dargestellt. <sup>3</sup> Nur grafisch dargestellt. Deutlich unterhalb des GMT gegen den Wildtyp und die Delta-Variante.

Aus dem Vergleich der randomisierten Studienpopulation (Teilnehmende  $\geq 30$  Jahre) ist zu schließen, dass eine Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva im Vergleich zur Impfung mit Vaxzevria zu einem geringeren Risiko für Lokalreaktionen (Risk Ratio [RR] 0,80 [95 % KI: 0,78–0,83]), systemische Reaktionen (RR 0,77 [95 % KI: 0,74–0,80]) und AE (RR 0,90 [95 % KI: 0,89–0,92]) führt. Aufgrund der geringen Ereigniszahl ist für die Endpunkte SAE (RR 1,01 [95 % KI: 0,25–4,02]) und AESI (RR 0,25 [95 % KI: 0,02–2,77]) keine Aussage möglich.

Die in der Gesamtpopulation am häufigsten aufgetretenen **Lokalreaktionen** waren Druckempfindlichkeiten (74,4 %), Schmerzen (52,9 %) und Juckreiz (6,5 %). Die am häufigsten aufgetretenen **systemischen Reaktionen** waren Fatigue (59,2 %), Kopfschmerzen (46,9 %) und Muskelschmerzen (45,6%).<sup>6</sup>

## 2.3 Bewertung der Evidenz

### 2.3.1 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mit dem *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)<sup>8</sup> für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die **Wirksamkeitsendpunkte** „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)“ und „schwere COVID-19-Verläufe“ mit „*some concerns*“ eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass Personen in der Analyse bzw. der Berichterstattung unerklärlich fehlten.

Für die **Immunogenitätspunkte** zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungsrisiko als „*high*“ eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen nur an einer Teilmenge der Studienpopulation und nur zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden.

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. 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](#).

### 2.3.2 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. 4](#)).<sup>9</sup>

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für die **Effektivitätspunkte** „COVID-19 (mild bis schwer)“ und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf Intensivstation, Tod)“ als „*low*“ und „*very low*“ bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der im vorherigen Abschnitt dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren herrschen schwere Bedenken bzgl. der Direkt-

Endpunkt	COVID-19-Impfstoff Valneva Altersgruppe: $\geq 18$ bis $< 30$ Jahre n = 1.040	COVID-19-Impfstoff Valneva Altersgruppe: $\geq 30$ Jahre n = 1.977	Vaxzevria Altersgruppe: $\geq 30$ Jahre n = 995
SAE <sup>1</sup>	2 (0,2%)	6 (0,3%)	3 (0,3%)
AESI <sup>1,2</sup>	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)
AE <sup>1</sup>	963 (92,6%)	1.755 (88,8%)	976 (98,1%)
Lokalreaktionen <sup>3</sup>	841 (80,9%)	1.448 (73,2%)	906 (91,1%)
Systemische Reaktionen <sup>3</sup>	800 (76,9%)	1.387 (70,2%)	906 (91,1%)

**Tab. 3 |** Unerwünschte Ereignisse und Impfstoffreaktionen

AE = Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*); AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*); SAE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*)

<sup>1</sup> Bis zu Tag 43. <sup>2</sup> Definiert als Komplikationen im Zusammenhang mit COVID-19 aufgrund des theoretischen Risikos einer Krankheitsverstärkung sowie immunvermittelte spontane Reaktionen aufgrund der Zugabe des Adjuvans (s. auch Appendix 1 der publizierten Studie für eine ausführliche Liste aller vom Hersteller definierten AESI<sup>16</sup>). <sup>3</sup> Personen mit lokalen/systemischen Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis.

Endpunkte	Erwartete absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Vertrauen in die Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit Vaxzevria	Risiko mit COVID-19-Impfstoff Valneva				
SARS-CoV-2-Infektionen	Endpunkt nicht erhoben			(0 RCT)	–	Endpunkt nicht erhoben
COVID-19-Nachbeobachtung: Mittel 151,4 Tage	Geringes Risiko		HR 0,98 (0,68–1,42)	2.735 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Niedrig <sup>ab</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva kann im Vergleich zu Vaxzevria zu einem geringen bis gar keinem Unterschied auf das Risiko einer COVID-19 führen.
Schweres COVID-19 (inkl. Hospitalisierungen, ITS-Aufnahmen, Todesfälle)	44 pro 1.000	43 pro 1.000 (30–62)		2.735 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Sehr niedrig <sup>abc</sup>	Die Evidenz ist sehr unsicher bezüglich des Effekts von COVID-19-Impfstoff Valneva auf das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper titer (Wildtyp)	Der geometrische mittlere SARS-CoV-2 neutralisierende ND 50-Antikörpertiter (Wildtyp) betrug 576,6	MD 226,9 höher (160,63 höher bis 293,17 höher)	–	990 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Niedrig <sup>bd</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva erhöht im Vergleich zu Vaxzevria die Titer der SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörper gegen den Wildtyp.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Wildtyp) bewertet als: ≥ 4-facher Anstieg	989 pro 1.000	969 pro 1.000 (959–989)	RR 0,98 (0,97–1,0)	905 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Niedrig <sup>bd</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria zu einem geringen bis gar keinem Unterschied in der Serokonversionsrate von neutralisierenden Antikörper gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Omikron) bewertet als: ≥ 4-facher Anstieg	Die Serokonversionsrate gegen die Omikron-Variante betrug 14% in der COVID-19-Impfstoff Valneva-Gruppe und 3% in der Vaxzevria-Gruppe. GMT und Streuungsmaße sind nur grafisch dargestellt (Abb. 14 im Hersteller-Dossier). Der Unterschied zwischen den Impfstoffen wurde als statistisch nicht signifikant angegeben.			199 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderat <sup>d</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu einer etwas höheren Serokonversionsrate von SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante.
Unerwünschte Ereignisse	981 pro 1.000	883 pro 1.000 (873–902)	RR 0,90 (0,89–0,92)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderat <sup>e</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu weniger unerwünschten Ereignissen.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 pro 1.000	3 pro 1.000 (1–12)	RR 1,01 (0,25–4,02)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderat <sup>f</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu einem geringen bis gar keinem Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	2 pro 1.000	1 pro 1.000 (0–6)	RR 0,25 (0,02–2,77)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Niedrig <sup>efg</sup>	Die Evidenz ist sehr unsicher bezüglich des Effekts von COVID-19-Impfstoff Valneva auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse.
Lokalreaktionen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis	911 pro 1.000	728 pro 1.000 (710–756)	RR 0,80 (0,78–0,83)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderat <sup>e</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt wahrscheinlich zu einem leichteren Rückgang lokaler Reaktionen im Vergleich zu Vaxzevria.
Systemische Reaktionen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis	911 pro 1.000	701 pro 1.000 (674–728)	RR 0,77 (0,74–0,80)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderat <sup>e</sup>	COVID-19-Impfstoff Valneva führt wahrscheinlich zu einem leichteren Rückgang systemischer Reaktionen im Vergleich zu Vaxzevria.

**Tab. 4 | Evidenzprofil nach GRADE – COVID-19-Impfstoff Valneva verglichen mit Vaxzevria zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Population: ungeimpfte Erwachsene; Intervention: COVID-19-Impfstoff Valneva; Vergleich: Vaxzevria)**

\*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; HR = Hazard Ratio; MD = Mean Difference; RR = Risk Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial; ITS = Intensivstation; GMT = Geometric Mean Titre

**a** Einige Bedenken aufgrund uneindeutiger Wahl der Analyse-Population, fehlender Endpunktdaten, teils subjektiver Endpunkterhebung und fehlender Studienprotokolle; **b** Zirkulation einer anderen Virusvariante; **c** keine Ereignisse; **d** Bedenken aufgrund Wahl der Analyse-Population und fehlender Endpunktdaten; **e** Einige Bedenken aufgrund subjektiver Endpunkterhebung; **f** Einige Bedenken aufgrund abweichender Endpunktauswertung vom Studienregister; **g** sehr geringe Ereigniszahl

heit und Übertragbarkeit der Studienevidenz. Die mangelnde Übertragbarkeit ist vor allem auf die derzeit vorherrschende Virusvariante Omikron zurückzuführen, welche einen reduzierten Wirkungseffekt erwarten lässt. Darüber hinaus ist der Endpunkt „schweres COVID-19“ aufgrund der fehlenden Ereignisse sehr unpräzise.

Für den **Immunogenitätspunkt** „SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper“ ist die Vertrauenswürdigkeit ebenfalls „low“. Auch hier stellt das berichtete Verzerrungsrisiko und die mangelnde Übertragbarkeit der Studienevidenz die limitierenden Faktoren dar.

Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie für AE, SAE und AESI beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität und AE wurde als „moderate“ bewertet. Ein reduzierender Faktor sind die Bedenken bzgl. der zuvor aufgeführten Verzerrungsrisiken. Auch für den Endpunkt SAE wurde das Vertrauen in die Evidenz als „moderate“ eingestuft. Der Effekt ist durch die geringe Fallzahl jedoch sehr unpräzise. Für den Endpunkt AESI wurde das Vertrauen mittels GRADE als „low“ bewertet. Dies ist zum einen auf das vorherrschende Verzerrungsrisiko und zum anderen auf die weiten Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl („imprecision“) zurückzuführen.

### 3. Impfung bestimmter Personengruppen mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

#### 3.1 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.

Aktuell werden in einer Studie Daten zur Sicherheit und Immunogenität in der Altersgruppe der  $\geq 12$  bis <18-Jährigen erhoben.<sup>5</sup> Eine Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Immunogenität bei  $\geq 2$  bis <12-Jährigen ist ebenfalls in Planung.<sup>10</sup>

#### 3.2 Erwachsene > 50 Jahre

In der Zulassungsstudie wurden nur vereinzelte Personen in einem Alter > 50 Jahre eingeschlossen. Die obere Altersgrenze lag bei 68 Jahren. Dementsprechend ist für Personen im Alter von > 50–59 Jahre,  $\geq 60$ –69 Jahre oder  $\geq 70$  Jahre keine verlässliche Aussage zur Wirksamkeit, Immunogenität oder Sicherheit zulässig.<sup>6</sup> Die Zulassung schließt daher nur Personen im Alter von 18–50 Jahre ein.

#### 3.3 Schwangere und Stillende

Schwangerschaft stellte für die Teilnahme in den Zulassungsstudien für COVID-19-Impfstoff Valneva ein Ausschlusskriterium dar. Daher gibt es bislang keine Erfahrungen mit der Verwendung von COVID-19-Impfstoff Valneva bei Schwangeren. Basierend auf Tierversuchen ist zwar von keiner direkten oder indirekten schädlichen Wirkung hinsichtlich Schwangerschaft, Entbindung oder prä- und postnataler Entwicklung auszugehen, eine Verabreichung sollte gemäß *European Public Assessment Report* (EPAR) aber nur nach Abwägung potenzieller Nutzen und Risiken erwogen werden.<sup>11</sup>

#### 3.4 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von COVID-19-Impfstoff Valneva 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 und ist in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz anzunehmen.

### 4. Koadministration des COVID-19-Impfstoffs Valneva mit anderen Impfstoffen

#### 4.1 Totimpfstoffe

Da COVID-19-Impfstoff Valneva ein neuer Impfstoff ist, sollte – wie auch anfangs bei der Einführung der anderen COVID-19-Impfstoffe – als Vorsichtsmaßnahme vor und nach einer Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva und der Applikation von anderen Totimpfstoffen ein Mindestabstand von 14 Tagen eingehalten werden. Ziel hierbei ist, mögliche auftretende schwere Impfreaktionen oder unerwünschte Wirkungen, die gegebenenfalls durch den COVID-19-Impfstoff Valneva ausgelöst

wurden, eindeutig zuzuordnen und die Verträglichkeit des Impfstoffes abschätzen zu können.

#### 4.2 Lebendimpfstoffe

In Analogie zu Kapitel 4.1 ist auch zwischen der Verabreichung von Lebendimpfstoffen und dem COVID-19-Impfstoff Valneva ein Mindestabstand von 14 Tagen einzuhalten.

### 5. Auffrischimpfung mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

COVID-19-Impfstoff Valneva ist von der EMA bisher nur für die Grundimmunisierung, nicht jedoch für Auffrischimpfungen zugelassen.

In einer **multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase-II-Studie** wurde die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung von 7 verschiedenen COVID-19-Impfstoffen untersucht, darunter auch COVID-19-Impfstoff Valneva. Personen die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty oder Vaxzevria erhalten und noch keine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.<sup>12</sup> Die Studienteilnehmenden wurden in 3 Gruppen unterteilt und im Anschluss einer Auffrischimpfung per Randomisierung zugewiesen. In Gruppe B wurden die folgenden Auffrischimpfungen untersucht: COVID-19-Impfstoff Valneva in voller (33 AU) oder halber (16,5 AU) Dosierung, Comirnaty, JCOVDEN sowie der tetravalente Meningokokkenkonjugatimpfstoff MenACWY als Kontrolle.

Eine Auswertung zur VE wurde nicht vorgenommen. Insgesamt traten 12 COVID-19-Fälle in der Studiengruppe auf, davon je 4 Fälle in der Kontrollgruppe (MenACWY), in der vollen Dosierung von COVID-19-Impfstoff Valneva und in der halben Dosierung von COVID-19-Impfstoff Valneva. Sowohl für die Comirnaty- als auch die JCOVDEN-Gruppe wurden keine COVID-19-Fälle berichtet.

Die humorale und zelluläre Immunantwort nach der 1. Auffrischimpfung zeigte ein deutlich niedrigeres Ansprechen für COVID-19-Impfstoff Valneva (volle oder halbe Dosierung) als nach einer Auffrischimpfung mit Comirnaty oder JCOVDEN (s. Tab. 5). Die Untersuchungen ergaben außerdem für

alle Impfstoffe eine geringere Neutralisierungskapazität gegenüber der Delta-Variante als gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm.

Ebenfalls zeigten erste Auswertungen (n=19) des Herstellers, dass die Neutralisierungskapazität nach 3 Impfstoffdosen COVID-19-Impfstoff Valneva gegen alle Sublinien der Omikron-Variante (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/BA.5) um das 2–4-fache niedriger ausfällt als gegen den Wildtyp.<sup>7</sup>

Die **heterologe Auffrischimpfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva** war generell gut verträglich und führte sowohl in halber als auch in voller Dosierung zu keinem Anstieg von lokalen oder systemischen Ereignissen im Vergleich zu den weiteren untersuchten Impfstoffen (Comirnaty, JCOVDEN, MenACWY). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war zwischen den COVID-19-Impfstoffen ebenfalls vergleichbar (s. Tab. 6).<sup>12</sup>

### 6. Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit Einführung der mRNA- und Vektor-basierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf „neuen Technologien“ basierenden Impfstoffe Grund dafür sind, sich nicht gegen COVID-19 impfen zu lassen. Mit COVID-19-Impfstoff Valneva ist seit Juni 2022 nun ein inaktiver Ganzvirusimpfstoff in der Europäischen Union zugelassen, der auf Technologien zurückgreift, die bereits seit langem bei anderen Impfstoffen angewendet werden. Um abzuschätzen, inwiefern eine Impfempfehlung zu COVID-19-Impfstoff Valneva angenommen und möglicherweise zu einer Steigerung der COVID-19-Impfquoten führen wird, werden im Folgenden verfügbare Daten zur Wahrnehmung von (Tot-)Impfstoffen zusammengefasst.

Die Erfahrungen mit dem proteinbasierten Impfstoff Nuvaxovid haben gezeigt, dass auch die Verfügbarkeit dieses traditionellen Impfstoffs die Impfbereitschaft nicht wesentlich verbessert hat. Zwar hatten in einer **FORSA-Befragung** Ende 2021 die Hälfte der befragten Ungeimpften angegeben, eine Zulassung von traditionellen Impfstoffen, wie bspw. proteinbasierte Impfstoffe oder inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe, sei das einzige, was ihre Impfbe-

## Grundimmunisierung mit Comirnaty

Angewandter Impfstoff für die 1. Auffrischimpfung	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=99	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=98	Comirnaty n=96	JCOVDEN n=89	MenACWY n=97
IgG-Antikörper <sup>1</sup>	4.204 (3.640–4.856)	3.721 (3.200–4.326)	27.242 (24.148–30.731)	17.079 (14.488–20.133)	3.197 (2.714–3.767)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Wildtyp) <sup>2</sup>	289 (244–342)	234 (200–272)	1.789 (1.520–2.107)	1.441 (1.188–1.749)	205 (167–253)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Delta) <sup>2</sup>	67,1 (55,4–81,2)	54,7 (45,1–66,4)	392 (320–479)	418 (330–530)	56,5 (43,6–73,3)
Zelluläre Antwort (Wildtyp) <sup>3</sup>	33,5 (24,7–45,4)	38,1 (26,1–55,5)	83,8 (65,4–107,2)	111,0 (71,8–171,6)	29,4 (21,0–41,2)
Zelluläre Antwort (Delta) <sup>3</sup>	29,6 (20,9–42,0)	39,2 (27,2–56,6)	82,1 (65,7–102,7)	121,5 (78,9–187,0)	28,2 (19,9–39,9)

## Grundimmunisierung mit Vaxzevria

Angewandter Impfstoff für die 1. Auffrischimpfung	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=95	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=107	Comirnaty n=95	JCOVDEN n=101	MenACWY n=93
IgG-Antikörper <sup>1</sup>	1.835 (1.514–2.224)	1.430 (1.198–1.707)	20.517 (17.718–23.757)	5.517 (4.647–6.548)	763 (630–924)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Wildtyp) <sup>2</sup>	202 (166–247)	147 (124–174)	1.621 (1.314–1.998)	563 (454–698)	69,6 (57,2–84,6)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Delta) <sup>2</sup>	35,2 (28,4–43,7)	31,1 (25,6–37,7)	315 (254–391)	125 (99–159)	20,4 (16,4–25,5)
Zelluläre Antwort (Wildtyp) <sup>3</sup>	52,2 (36,3–75,0)	55,5 (40,4–76,3)	115,5 (81,7–163,3)	106,0 (80,1–140,4)	42,6 (30,9–58,8)
Zelluläre Antwort (Delta) <sup>3</sup>	52,8 (36,9–75,6)	54,7 (41,5–72,0)	123,2 (93,0–163,3)	102,1 (74,4–140,2)	42,2 (30,5–58,3)

**Tab. 5 |** Immunantwort 28 Tage nach 1. Auffrischimpfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva, Comirnaty, JCOVDEN oder MenACWY; Daten sind als geometrischer Mittelwert (95% Konfidenzintervall) dargestellt

<sup>1</sup> Geometric mean concentration (GMC); <sup>2</sup> Geometric mean titre (GMT); <sup>3</sup> Spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells

reitschaft noch relevant steigern würde, jedoch wurden diese Daten zu einem Zeitpunkt erhoben, als ein solcher Impfstoff noch nicht verfügbar war.<sup>13</sup> Dem gegenüber standen die Ergebnisse der **COSMO-Studie** (Welle 56, Erhebung: 16./17.11.2021), die zeigten, dass die Impfbereitschaft erheblich geringer war, wenn die Entscheidung über eine Impfung mit einem traditionellen Impfstoff kurz bevorstand, als wenn sie noch 6 Monate in der Zukunft lag.<sup>14</sup> Auch die COVIMO-Erhebung im Januar 2022 stellte fest, dass der Anteil impfbereiter Personen für

Nuvaxovid nicht größer ist als für die mRNA- oder Vektor-basierten Impfstoffe. Einzig der Anteil unent-schlossener Personen war bei Nuvaxovid größer; es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese eine Impfung mit dem Impfstoff Nuvaxovid ohne Weiteres in Anspruch nehmen.<sup>15</sup> So verzeichnete das Digitale Impfquotenmonitoring bis zum September 2022 erst 141.000 verimpfte Dosen Nuvaxovid.<sup>16</sup>

Eine **Umfrage von Ipsos zu COVID-19-Impfstoff Valneva** – vor Zulassung des Impfstoffs – gibt eben-

	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=229	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=221	Comirnaty n=215	JCOVDEN n=214	MenACWY n=214
AE	82	74	78	79	59
AESI	3	1	1	3	1
SAE	5	1	1	2	3

**Tab. 6 |** Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

AE = Unerwünschte Ereignisse; AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; SAE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

falls keinen Anhalt dafür, dass sich die Impfbereitschaft durch diesen Impfstoff wesentlich steigern lässt (Erhebung April-Mai 2022).<sup>17</sup> Die Daten zeigten, dass die Zulassung und Empfehlung von COVID-19-Impfstoff Valneva einen kleinen Effekt auf die Impfbereitschaft zur Auffrischimpfung haben könnte, die Impfbereitschaft bei Ungeimpften bleibt jedoch unverändert. Die bisherigen Erkenntnisse lassen daher zumindest fraglich erscheinen, ob die Zulassung und Empfehlung traditioneller Impfstoffe wie COVID-19-Impfstoff Valneva eine große Auswirkung auf die Impfbereitschaft von ungeimpften Personen haben wird.

## 7. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine Bewertung von Signalen zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität und darüber hinaus essenziell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen. Diese Daten werden im Rahmen des **Digitalen Impfquotenmonitorings zur COVID-19-Impfung des Robert Koch-Instituts (RKI)** erhoben.

Die Nutzen-Risikobewertung von Impfstoffen ist ein kontinuierlicher Prozess, der von der Impfstoffentwicklung über die Durchführung klinischer Prüfungen vor der Zulassung bis hin zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (sogenannte *post-marketing surveillance*) reicht.

Die Impfstoffhersteller führen im Rahmen ihrer **Risk Management Pläne (RMPs)** Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durch. Diese randomisierten kontrollierten Studien beruhen auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Die Erfassung von selteneren unerwünschten Wirkungen wird häufig erst in herstellerunabhängigen pharmakoepidemiologischen Studien oder im Rahmen einer passiven Surveillance nach der Zulassung der Impfstoffe möglich.

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrecht-

lichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen auch eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weiter. Auch für den neu zugelassenen COVID-19-Impfstoff Valneva wird, wie bei den anderen bereits zugelassenen Impfstoffen, hinsichtlich der Impfquoten und Sicherheit weiter das etablierte Monitoring durchgeführt.

Das Meldeformular des PEI findet sich online unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>

## 8. Fazit und Impfempfehlung

Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 den **COVID-19-Impfstoff Valneva für Personen  $\geq 18-50$  Jahre** mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 4 Wochen.

Die Anwendung von COVID-19-Impfstoff Valneva während der **Schwangerschaft und Stillzeit** wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Eine Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, wenn bei einer Schwangeren oder Stillenden eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber den weiteren verfügbaren COVID-19-Impfstoffen besteht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

Des Weiteren empfiehlt die STIKO, den COVID-19-Impfstoff Valneva bei **Kindern und Jugendlichen** <18 Jahren **nicht** anzuwenden, da der Impfstoff bis-

her für diese Altersgruppe aufgrund fehlender Daten nicht zugelassen ist.

Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können **immundefiziente PatientInnen**, die eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber COVID-19-Impfstoffen aufweisen oder die auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva geimpft werden.

**Ungeimpfte Personen mit einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion** können 1 Impfstoffdosis COVID-19-Impfstoff Valneva zur Vervollständigung der Grundimmunisierung erhalten.

Besteht nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eines anderen COVID-19-Impfstoffs eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen eine Fortführung der Impfserie, kann die Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva vervollständigt werden.

Die **Auffrischimpfung** nach einer Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva soll mit einem dafür zugelassenen Impfstoff erfolgen.

Bezüglich der Verabreichung von anderen Tot- und Lebendimpfstoffen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach COVID-19-Impfstoff Valneva-Applikation empfohlen.

## Literatur

- 1 Lazarus R, Taucher C, Brown C, Corbic I, Danon L, Dubischar K, et al. Safety and immunogenicity of the inactivated whole-virus adjuvanted vaccine VLA2001: a randomized, dose escalation, double-blind phase 1/2 clinical trial in healthy adults. *The Journal of infection*. 2022.
- 2 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine Valneva. 2022.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. 2022.
- 4 European Medicines Agency. Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine Valneva. 2022.
- 5 Valneva Austria Gmb H. Study To Compare The Immunogenicity Against COVID-19, Of VLA2001 Vaccine To AZD1222 Vaccine. *clinicaltrials.gov*. 2021.
- 6 Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, Dewasthaly S, Jaramillo JC, Dubischar K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022; Online first.
- 7 Vondeling Gerard, Christoph J. STIKO submission value dossier VLA2001. In: GmbH VA, editor. nicht veröffentlicht 2022.
- 8 Group RD. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 2019. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
- 9 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
- 10 Valneva Austria Gmb H. Paediatric VLA2001-321 Study. *clinicaltrials.gov*. 2022.
- 11 European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva (COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted, adsorbed)). An overview of COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted, adsorbed) and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency; 2022.

- 12 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;398(10318):2258-76.
- 13 forsa. Befragung von nicht geimpften Personen zu den Gründen für die fehlende Inanspruchnahme der Corona-Schutzimpfung. Ergebnisbericht. Bundesgesundheitsministerium; 2021.
- 14 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 56 [Data set]. *PsychArchives*. 2021.
- 15 Schmid-Küpke N NJ, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2022.
- 16 COVID-19-Impfungen in Deutschland, 01.09.2022 [Data set] [Internet]. Zenodo. 2021 [cited zuletzt aufgerufen am 02.09.2022].
- 17 Dépinay E LL, Silberschmidt J, Nevo M. COVID-19 Vaccine Acceptance. Global Results. In: IPSOS, editor. nicht veröffentlicht: Valneva; 2022.

### Autorinnen und Autoren

- <sup>a)</sup> Dr. Vanessa Piechotta | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet |  
<sup>d)</sup> Prof. Dr. Reinhard Berner | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Edeltraut Garbe | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heininger | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Eva Hummers | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries | <sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig | <sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>c)</sup> Dr. Heidi Meyer | <sup>a)</sup> Julia Neufeind | <sup>b)</sup> Dr. Marianne Röbl-Mathieu | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande | <sup>e)</sup> Prof. Dr. Leif Erik Sander | <sup>a)</sup> Johanna Schlaberg | <sup>a)</sup> Dr. Nora Schmid-Küpke | <sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Sabine Wicker | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | <sup>b)</sup> Dipl.-Med. Gudrun Widders | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Fred Zepp
- <sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO  
<sup>c)</sup> Paul-Ehrlich-Institut  
<sup>d)</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Dresden  
<sup>e)</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin

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

### Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Vygen-Bonnet S, Berner R, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Neufeind J, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Sander L E, Schlaberg J, Schmid-Küpke N, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen  $\geq 18$ –50 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

Epid Bull 2022;40:35-45 | DOI 10.25646/10658

### 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.