



Covid-19-Impfempfehlung für den adjuvantierten Subunit-impfstoff Nuvaxovid® von Novavax (Stand 13. 4. 2022)

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund / Ausgangslage	2
1.1 Covid-19-Impfstrategie	2
2. Empfehlungen zur Impfung mit Nuvaxovid®	3
2.1 Impfempfehlung für die Grundimmunisierung (Primovakzination)	3
2.1.1 Impfschema zur Grundimmunisierung	3
2.1.2 Impfschema für Personen mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion	4
2.2 Durchführung der Impfung	4
2.2.1 Indikationsstellung, Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen	4
2.2.2 Informierte Einwilligung	5
2.2.3 Verabreichung	5
2.2.4 Impfdokumentation	6
3. Eigenschaften von Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)	6
3.1 Aufbau und Funktion dieses adjuvantierten Subunit-Impfstoffs	6
3.2 Inhaltsstoffe	6
3.3 Zulassung	7
3.4 Humorale und zellvermittelte Immunogenität	7
3.4.1 Grundimmunisierung mit Nuvaxovid®	7
3.4.2 Immunogenität gegenüber Variants of Concern (VOCs)	8
3.5 Wirksamkeit in klinischen Studien	8
3.5.1 Grundimmunisierung mit Nuvaxovid®	8
3.5.2 Wirksamkeit gegen Varianten	9
3.5.3 Wirksamkeit bei Immungeschwächten Personen	10
3.6 Unerwünschte Impferscheinungen	12
3.7 Co-Administration mit anderen Impfstoffen	13
3.8 Aktuelle Datenlage zur Immunogenität und Sicherheit einer homologen oder heterologen Auffrischimpfung (Boosterdosis) mit Nuvaxovid®	13
4. Dokumentation und Meldung von unerwünschten Impferscheinungen	14
5. Freiwilligkeit der Impfung	14
6. Kostenübernahme	15
Anhang 1: Covid-19 Impfzielgruppen	16
Anhang 2: Empfehlungen zur Impfung von Patientinnen und Patienten mit bekannter Allergie gegenüber Covid-19 Impfstoffen (Vorgehen gemäss Allergieanamnese)	17
Literatur	18



Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Anhangsdokumente

Tabelle 1: Impfempfehlung für Nuvaxovid® von Novavax	Seite 3
Tabelle 2: Wirksamkeit von Nuvaxovid® gegen symptomatische und schwere Covid-19-Erkrankung	Seite 11
Anhang 1: Covid-19 Impfzielgruppen	Seite 16
Anhang 2: Empfehlungen zur Impfung von Patientinnen und Patienten mit allergischen Erkrankungen mit Covid-19 Impfstoffen (Vorgehen gemäss Allergieanamnese)	Seite 17

1. Hintergrund / Ausgangslage

Die Impfempfehlung für den Protein-basierten Impfstoff Nuvaxovid® von Novavax (NVX-CoV2373) basiert auf der [Covid-19-Impfstrategie](#) von BAG und EKIF und der aktuellen epidemiologischen Situation und Durchimpfung gegen Covid-19 in der Schweiz.

In der Schweiz erfolgte die Zulassung von Nuvaxovid® durch Swissmedic am 13. April 2022. Die Impfempfehlung für den adjuvantierten Subunit-impfstoff Nuvaxovid® von Novavax erweitert das Angebot von Impfstoffen gegen Covid-19 um eine dritte Technologie und einen vierten Impfstoff

1.1 Covid-19-Impfstrategie

Die übergeordneten Ziele der Impfung gegen Covid-19 gemäss Impfstrategie sind weiterhin:

1. Verminderung der Krankheitslast, insbesondere von schweren und tödlich verlaufenden Covid-19-Fällen
2. Sicherstellung der Gesundheitsversorgung
3. Reduktion der negativen gesundheitlichen, psychischen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Covid-19-Pandemie.

Auf Grundlage der bekannten Impfstoffeigenschaften wird zum Erreichen dieser Ziele seit Impfbeginn eine Risikogruppen-basierte Impfstrategie verfolgt, welche die in der Impfstrategie definierten Zielgruppen in hierarchisch absteigender Reihenfolge adressiert (siehe [Anhang 1](#) und Impfstrategie). **Die Schweizer Covid-19 Impfstrategie basiert primär auf mRNA-Impfstoffen** (siehe [«Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19»](#)). Die mRNA-Impfstofftechnologie erweist sich zum aktuellen Zeitpunkt als sehr wirksam und sicher in der breiten Anwendung. Das Angebot von Impfstoffen gegen Covid-19 wurde mit der Impfempfehlung für den adenoviralen Vektorimpfstoff Janssen (29.09.21) erweitert. Nun steht mit dem adjuvantierten Subunit-Impfstoff **NVX-CoV2373 von Novavax** in der Schweiz ein vierter Impfstoff zur Verfügung. Er wurde unter Beteiligung der [Coalition for Epidemic Preparedness Innovations](#) (CEPI) entwickelt und erhielt Ende 2021, eine «Emergency use authorization» der WHO.

Die Resultate der Zulassungsstudien von **NVX-CoV2373** (vgl. Kapitel 3.6) aus den USA, Mexiko und dem Vereinigten Königreich zeigen mit >96% eine ähnlich hohe Wirksamkeit von zwei Dosen Nuvaxovid® gegenüber symptomatischen SARS-CoV-2 Infektionen wie die mRNA-Impfstoffe (Comirnaty® oder Spikevax®) mit 94-95% gegenüber der ursprünglichen Virusvariante aus Wuhan und verwandten Viren. Die Wirksamkeit gegenüber symptomatischen Infektionen von zwei Dosen Nuvaxovid® erwies sich als deutlich höher als nach einer Dosis des adenoviralen Vektor-Impfstoffs COVID-19 Vaccine Janssen® (66-67%). Gegenüber schweren Covid-19 Erkrankungen ist die Wirksamkeit von Nuvaxovid® vergleichbar mit derjenigen der mRNA-Impfstoffe. Allerdings zeigte Nuvaxovid® in einer Studie aus Südafrika eine reduzierte Wirksamkeit von rund 50% gegenüber einer symptomatischen Covid-19 Infektion durch die im 2021 im südlichen Afrika dominante Virusvariante Beta. Daten zur Wirksamkeit gegenüber den Virusvarianten Delta und Omikron sind erst begrenzt verfügbar.



Hergestellt werden die Spike-Antigene durch das Serum Institute of India. In der Europäischen Union wird der Impfstoff unter dem Markennamen Nuvaxovid® in der Tschechischen Republik, Spanien und Polen hergestellt. Für die Schweiz ist die Zulassungsinhaberin von Nuvaxovid® die Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. In Indien wird der Impfstoff unter dem Markennamen Covovax® durch das Serum Institute of India hergestellt.

2. Empfehlungen zur Impfung mit Nuvaxovid®

2.1 Impfpflicht für die Grundimmunisierung (Primovakzination)

Basierend auf den Eigenschaften von mRNA-Impfstoffen sowie aufgrund der noch ungenügenden Datenlage betreffend Schutzdauer von Nuvaxovid® wird **zurzeit** empfohlen, dass sich Personen **aller Zielgruppen der Impfstrategie prioritär mit mRNA-Impfstoffen** impfen lassen.

Der Impfstoff Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) schützt gut gegen schwere Krankheitsverläufe und kann auch milde symptomatische Infektionen verhindern. Jedoch ist der Schutz gegenüber milden Infektionen durch die Alpha-Variante leicht und die Beta-Variante stark im Vergleich zur ursprünglichen Virusvariante aus Wuhan reduziert, und bislang wurden nur wenige Daten bezüglich Delta und Omikron publiziert. Basierend auf diesen Eigenschaften und der Zulassung durch Swissmedic empfehlen EKIF und BAG zwei Dosen Nuvaxovid® für folgende Personen (siehe auch Tabelle 1):

Personen ab 18 Jahren ausserhalb von Schwangerschaft/Stillzeit, welche sich aus medizinischen Gründen¹ nicht mit einem mRNA-Impfstoff (Spikevax® von Moderna oder Comirnaty® von Pfizer/BioNtech) impfen lassen können, oder die mRNA-Impfstoffe ablehnen.

(Immungeschwächte Personen: siehe Kapitel 2.2.1)

2.1.1 Impfschema zur Grundimmunisierung

Das empfohlene Impfschema umfasst 2 Impfdosen Nuvaxovid® im Abstand von 4 Wochen zur Grundimmunisierung. Der zugelassene Mindestabstand beträgt 21 Tage.

Die Verabreichung erfolgt **intramuskulär** (i.m.).

Tabelle 1: Impfpflicht zur Grundimmunisierung (Primovakzination) mit Nuvaxovid® von Novavax

Impfstoff-name (technische Bezeichnung) Firma	Alter und Zielgruppe	Empfohlenes (und zugelassenes) Impfschema zur Grundimmunisierung (Link: www.swissmedicin.ch)	
		Anzahl Dosen (Applikation) Impfvolumen	Empfohlener Abstand
Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) von Novavax	Alle Personen ab 18 Jahren ausserhalb Schwangerschaft und Stillzeit ^{a)} , die sich aus medizinischen Gründen ¹ nicht mit einem mRNA-Impfstoff impfen lassen können oder welche die mRNA-Impfstoffe ablehnen.	2 Dosen (i.m.) à 0.5 ml	4 Wochen (Mindestabstand gemäss Zulassung 3 Wochen)

a) Die Impfung von Schwangeren und Stillenden mit Nuvaxovid® wird aufgrund von bislang noch nicht ausreichend vorhandenen Sicherheitsdaten zurzeit nicht empfohlen.

¹ Kontraindikation für mRNA-Impfstoffe gemäss der Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, siehe [Anhang 2](#). Impfpflicht für Personen, die nach der Gabe eines mRNA-Impfstoffs eine fachärztlich bestätigte anaphylaktische Impfreaktion oder schwere systemische Impfreaktion nicht allergischer Art gezeigt haben, siehe [Impfpflicht für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19, Kapitel 10.5](#).



Bislang liegen keine publizierten Studiendaten zur Immunantwort oder Wirksamkeit nach einem heterologen 2-Dosen-Impfschema zur Grundimmunisierung, d.h. 1 Dosis Nuvaxovid® vor oder nach Erhalt von mRNA-Impfstoff oder Vektorimpfstoff vor. Dieses heterologe Impfschema ist ausserhalb der Zulassung und wird nicht generell empfohlen. Ausnahmen siehe Impfpfempfehlung für Personen, die nach der Gabe eines mRNA-Impfstoffs eine fachärztlich bestätigte anaphylaktische Impfreaktion oder schwere systemische Impfreaktion nicht allergischer Art gezeigt haben (Kapitel 10.5 der Impfpfempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19).

2.1.2 Impfschema für Personen mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion

Personen mit einer vergangenen bestätigten SARS-CoV-2-Infektion wird analog zur Impfung mit mRNA eine Impfdosis **Nuvaxovid®** zur Grundimmunisierung empfohlen. Die Impfung wird zeitnah ab einem **Minimalintervall von 4 Wochen** und innerhalb 3 Monate nach Infektion empfohlen bzw. sobald wie möglich falls die Infektion vor mehr als 3 Monaten nachgewiesen wurde (für detaillierte Informationen siehe [«Impfpfempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19»](#)).

2.2 Durchführung der Impfung

2.2.1 Indikationsstellung, Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen

Indikationsstellung:

- Die Impfung mit Nuvaxovid® wird empfohlen für Personen **ab 18 Jahren** ausserhalb von Schwangerschaft und Stillzeit, welche sich aus medizinischen Gründen² nicht mit einem mRNA-Impfstoff impfen lassen können oder welche die mRNA-Impfstoffe ablehnen.
- Bei **akuter schwerer Erkrankung** oder bei **Fieber** (38 °C oder höher) soll die Impfung verschoben werden. Nach einer **bestätigten SARS-CoV-2-Infektion bzw.** Covid-19 Erkrankung soll mit der Impfung 4 Wochen gewartet werden. Hingegen kann die Impfung bei einer milden Erkältungskrankheit verabreicht werden.
- **Immungeschwächten** Personen, einschliesslich Personen, die mit Immunsuppressiva therapiert werden, wird eine Covid-19 Impfung bis zum Vorliegen von ausreichenden wissenschaftlichen Daten zu NVX-CoV2373 **primär** mit den in der Schweiz zugelassenen **mRNA-Impfstoffen** empfohlen (detaillierte Informationen: Kapitel 3.3 [«Impfpfempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19»](#)). Die Wirksamkeit von Nuvaxovid® (wie auch diejenige aller übrigen Impfstoffe) kann bei immundefizienten Personen geringer sein. Im Individualfall soll eine Impfung mit Nuvaxovid® nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen in einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung (Wirksamkeit, Verträglichkeit) im Vergleich zur Impfung mit einem mRNA Impfstoff überwiegt.

Vorsichtsmassnahmen:

- Zu den Vorsichtsmassnahmen für den Fall einer allergischen Reaktion gehört geschultes Gesundheitspersonal mit direktem Zugriff auf eine Notfallausrüstung inklusive Adrenalin (z. B. Autoinjektor) sowie eine Überwachung von mindestens 15 Minuten am Impfort nach der ersten Impfdosis sowie 5 Minuten nach der zweiten Dosis, sofern erste gut toleriert wurde.
- Bei Personen mit Anaphylaxie auf andere Impfstoffe in der Anamnese und bei Personen mit bekannten schweren akuten Allergien ohne bekannten Auslöser sollen Vorabklärungen und Vorsichtsmassnahmen wie bei Impfung mit anderen Impfstoffen (vgl. Impfplan) getroffen werden.
- Bei antikoagulierten Personen ist nach der intramuskulären Verabreichung eine anschliessende gute Kompression wichtig.
- Es gelten die üblichen Vorsichtsmassnahmen für Impfungen (Hygieneregeln, Einhaltung der Verpackungsvorschriften gemäss Herstellerangaben, Injektionstechniken, Patientenaufklärung und -



sicherheit, Ausrüstung für den Fall einer schweren Reaktion, Massnahmen zur Rückverfolgbarkeit von Chargen und geimpften Personen).

Kontraindikationen:

- Eine bekannte Überempfindlichkeit bzw. allergische Reaktion gegenüber Nuvaxovid® oder dessen Bestandteile (Wirkstoff, Adjuvans oder Hilfsstoffe, s. Kapitel 3.2) ist eine Kontraindikation gegen die Impfung. Siehe auch Anhang 2: Empfehlungen zur Impfung von Patientinnen und Patienten mit bekannter Allergie gegenüber Covid-19 Impfstoffen (Vorgehen gemäss Allergianamnese).
- Da bislang bei Schwangeren und Stillenden noch keine ausreichenden Sicherheitsdaten zu Nuvaxovid® vorliegen, wird der Impfstoff bei dieser Zielgruppe zurzeit nicht empfohlen.

2.2.2 Informierte Einwilligung

Impfungen sind juristisch gesehen Eingriffe in die körperliche Integrität, die nur gerechtfertigt sind, wenn die betroffene Person ihre informierte Einwilligung erteilt. Urteilsfähige Impfwillige oder ihre gesetzlichen Vertreter sind über die Impfung zu informieren und ihre Einwilligung ist zu dokumentieren. Die Einwilligung muss nicht zwingend mit einer Unterschrift erteilt werden.

Zur informierten Einwilligung benötigen Interessierte Informationen über:

- die Impfung: Typ, Zahl der Injektionen, Vor- und Nachteile, Verträglichkeit, Wirksamkeit
- die weiter geltenden individuellen Schutzmassnahmen (Abstand, Maske, Hygiene, etc.)
- Alternativen zur Impfung: Erkrankung, medikamentöse Behandlung
- die möglichen unerwünschten Impferscheinungen (UIE) und wie bei Auftreten von Symptomen vorzugehen ist
- die für sie kostenlose Impfung.

Bei der Covid-19-Impfung werden die Daten zu den durchgeführten Impfungen auch elektronisch erfasst und für statistische Zwecke anonymisiert ausgewertet. Auf diese elektronische Speicherung ist im Aufklärungsgespräch ebenfalls hinzuweisen. Somit ist je eine Einwilligung für die Impfung bzw. die Datenerhebung einzuholen und zu dokumentieren. Die Aufklärung soll durch eine schriftliche Information für Patientinnen und Patienten ergänzt werden (z. B. Aufklärungsbogen oder Merkblatt). Es ist die Möglichkeit anzubieten, Fragen zu stellen.

Wer gibt die Einwilligung bei nicht (mehr) urteilsfähigen Personen?

Vor der Impfung ist der mutmassliche Willen der nicht urteilsfähigen Person herauszufinden. Dies kann auf Basis einer Patientenverfügung oder die vertretungsberechtigten Personen (i.d.R. die nächsten Angehörigen) oder über eine behördlich bezeichnete Vertreterin oder einen Vertreter (Beistand) geschehen. Bei Nicht-Vorhandensein von Patientenverfügung bzw. Beistandschaft entscheiden Angehörige der nicht urteilsfähigen Person. Dies in einer bestimmten, vom Gesetz definierten Reihenfolge (Kaskadenordnung). Als Angehörige gelten ihre Ehegattin bzw. ihr Ehegatte oder ihre eingetragene Lebenspartnerin bzw. ihr eingetragener Lebenspartner und weitere Personen, die mit Ihnen in gemeinsamem Haushalt leben, ferner Nachkommen, Eltern und schliesslich Geschwister.

Was bedeutet urteilsfähig?

Urteilsfähig ist, wer eine Situation und die Folgen einschätzen und eine entsprechende Entscheidung treffen kann. Die Urteilsfähigkeit muss in Bezug auf die konkrete Situation und die jeweilige Fragestellung abgeklärt werden. Die Einwilligung ist zu dokumentieren.

2.2.3 Verabreichung

- Subunit-Impfstoffe werden **intramuskulär** in den M. deltoideus injiziert.



- Nach Verabreichung der ersten Dosis soll die Person mindestens **15 Minuten am Ort**, wo die Impfung durchgeführt wurde, beobachtet werden. Nach Verabreichung der zweiten Impfdosis genügen **5 Minuten** Überwachung, sofern die erste Dosis gut toleriert wurde.
- Die Verabreichung erfolgt auch **bei antikoagulierten Personen** intramuskulär. Wichtig ist eine anschliessende gute Kompression: vgl. [Impfplan](#), Kapitel 5e).
- Zur Co-Administration von Nuvaxovid® mit anderen (nicht-Covid-19)-Impfstoffen: siehe Kapitel 3.7.

2.2.4 Impfdokumentation

Jede Person, die sich impfen lässt, erhält eine Impfbestätigung, welche folgende Angaben enthält: das Datum, den Impfstoff mit dem Handelsnamen, den Hersteller, die Dosis, die Lot-Nr., sowie den Namen der die Impfung durchführenden bzw. dafür verantwortlichen Fachperson.

3. Eigenschaften von Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)

3.1 Aufbau und Funktion dieses adjuvantierten Subunit-Impfstoffs

Nuvaxovid® besteht aus einer rekombinanten Untereinheit (engl.: Subunit) von **SARS-CoV-2, nämlich dem Spike(S)-Glykoprotein** sowie zusätzlich einem **Adjuvans** (Wirkungsverstärker).

Anders als bei den mRNA-Impfstoffen, bei welchen Körperzellen das **Spike(S)-Glykoprotein** selbst herstellen, wird bei Nuvaxovid eine definierte Menge an S-Glykoproteinen (5 µg) direkt mit der Impfung verabreicht. Diverse Subunit-Impfstoffe werden bereits seit den 1970er-Jahren eingesetzt (z.B. die Hepatitis B Impfung). Bei Nuvaxovid® wird das S Glykoprotein hergestellt, indem die leicht modifizierten Gene für das SARS-CoV-2 S-Glykoprotein in ein Baculovirus integriert werden. Baculoviren sind eine grosse Virusfamilie, welche keine Wirbeltierzellen, sondern Insektenzellen infizieren. Die Baculoviren mit dem S-Glykoprotein werden in einer Mottenzelllinie (Sf9) kultiviert. Jeweils bis zu 14 der so entstandenen rekombinanten Spike-Glykoproteine werden zu synthetischen Lipid-Partikeln (Ø 30-40 nm) verbunden, welche eine ähnliche Grösse wie Coronaviren haben. [1]

Das **Adjuvans Matrix-M ist ein Partikel** aus Saponin (ein Pflanzenextrakt aus dem Seifenrindenbaum, Quillaja saponaria), Cholesterin und Phospholipiden. Matrix-M ist ein immunstimulierender Komplex (ISCOM), welcher sowohl die humorale Immunantwort (B-Zellen und Antikörper), wie auch die zelluläre Immunantwort (v.a. via Th1-Helferzellen) stimuliert. Matrix-M findet als Wirkungsverstärker auch Verwendung in Impfstoff-Kandidaten z.B. gegen Malaria (Malaria R21; 2019) oder gegen Influenza (Nano-Flu; 2021). Saponin wird auch in anderen zugelassenen Impfstoffen als Adjuvans verwendet (z.B. dem Zosterimpfstoff Shingrix). Zuvor wurde die Sicherheit und Immunogenität des **Matrix-M** Adjuvans in einem Influenzaimpfstoff bei 1'333 älteren Personen ab 65 in einem non-inferiority trial sowie in einem Phase 2b Trial zum Malaria-Impfstoff R21 bei 450 Kindern im Alter 5 bis 17 Monate bestätigt. [2, 3]

3.2 Inhaltsstoffe

Eine Dosis (0.5 ml) Nuvaxovid® enthält 5 µg des rekombinanten Spike-Glykoprotein Lipid-Partikels plus 50 µg des Matrix-M Adjuvans. (Siehe auch 3.1.). Die weiteren **Inhaltsstoffe (Hilfsstoffe)** von Nuvaxovid® sind: Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschliesslich all-rac- α -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. (Link: www.swissmedinfo.ch)



3.3 Zulassung

Der rekombinante, adjuvantierte COVID-19-Impfstoff **NVX-CoV2373** hat am 13. April 2022 unter dem Namen **Nuvaxovid®** von [Swissmedic](https://www.swissmedic.ch) eine Zulassung für Personen **ab dem Alter von 18 Jahren** erhalten.

Per Mitte Februar 2022 hat NVX-CoV2373 für Personen ab 18 Jahren eine **Emergency Use Authorization** der **WHO (17. 11. 2021; [4])**, eine Zulassung durch die EMA [5] und im Vereinigten Königreich, eine Zulassung in den Philippinen und Indien (als «Covovax®») sowie **in Australien** eine vorläufige reguläre **volle Zulassung** («provisional approval») für die Dauer von 6 Monaten [6].

Lagerung, Vorbereitung und Verabreichung

Nuvaxovid® soll im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen 2 und 8 °C vor Licht geschützt aufbewahrt und darf nicht eingefroren werden. Das Shelf-live für ungeöffnete Dosen beträgt 9 Monate. Eine einmal angestochene Ampulle soll bei 2 bis 25 °C gelagert und innerhalb von 6 Stunden aufgebraucht werden. Ein Mehrdosis-Vial enthält 10 gebrauchsfertige Dosen à 0,5 mL. Jede 0,5-mL-Dosis wird mittels einer sterilen Nadel und einer sterilen Spritze aufgezogen und durch intramuskuläre Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, verabreicht. Für die Lagerung und Vorbereitung des Impfstoffes sind die Fachinformationen von Swissmedic zu beachten. (Link: www.swissmedicinfo.ch)

3.4 Humorale und zellvermittelte Immunogenität

3.4.1 Grundimmunisierung mit Nuvaxovid®

Die Immunogenität und Sicherheit des adjuvantierten COVID-19-Subunit-Impfstoffs NVX-CoV2373 wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie (RCT) der Phase-1/2 in Australien (Keech et al. [7]) sowie in einer Phase-2 RCT in Australien und den USA (Formica et al. [8]) untersucht. Bei beiden Studien ging es auch um die Dosisfindung (5 versus 25 µg), die Notwendigkeit der zweiten Dosis im Abstand von 21 Tagen sowie von 50 µg des Matrix-M1-Adjuvans.

In der Phase-1/2-Studie von Keech et al. (131 gesunde Personen im Alter 18-59 Jahre, wovon 23 Placebo (NaCl) erhielten) waren die primären Endpunkte Reaktogenität, und Immunogenität (IgG-Anti-Spike Titer (ELISA) am Tag 35 nach 2. Dosis), zu den sekundären Ergebnissen gehörten die Neutralisierung des Wildtyp-Virus (Mikroneutralisierungstest), die T-Zell-Reaktionen (cytokine staining) und unerwünschte Impferscheinungen. [7] Zwei Impfdosen mit NVX-CoV2373 bewirkten bei SARS-CoV-2 seronegativen Personen 7 Tage nach Dosis 2 eine robuste Immunantwort (Serokonversion) mit Spike-bindenden Antikörpern. Die Antikörpertiter bei Geimpften waren etwas höher als im Serum von SARS-CoV-2 Genesenen. Das Vorhandensein des Matrix-M-Adjuvans führte zu einer robusten Immunantwort, war antigensparend und induzierte eine solide CD4+ T-Helfer 1 (Th1)-Reaktion mit einem günstigen Th1-Profil (Sekretion von IFN-gamma, IL-2).

Die zweimalige Gabe von 5 µg des Antigens mit Adjuvans induzierte einen Geometric Mean Titer (GMT) von 63'160 Anti-Spike-IgG (ELISA-units). Dieser Wert lag rund 8x höher als derjenige von vergleichenden Rekonvaleszenz-Seren von ungeimpften, symptomatischen ambulanten Covid-19-Patientinnen und -Patienten (IC>99% Wild-Type Virus Neutralisationswerte: 7'420) und lag auch noch etwas über demjenigen von Covid-19 Hospitalisierten (53'391).

Ausserdem führte die adjuvantierte Impfung (5 µg) 14 Tage nach der zweiten Dosis zu Wild-typ SARS-CoV-2 Mikro-Neutralisationswerten (IC>99% Inhibitionskonzentration) von 3'906. Im Vergleich dazu lagen die Werte bei Rekonvaleszenz-Seren von symptomatischen ambulanten Covid-19-Patientinnen und -Patienten bei 837 und bei aufgrund von Covid-19 Hospitalisierten bei 7'457. (Keech et al. [7])

In der Phase-2-Studie von Formica et al. (1'283 gesunde Personen in zwei Altersgruppen 18-59 (55%) und 60-84 Jahre (45%): Insgesamt erhielten 257 Teilnehmende Placebo, 1'026 den Impfstoff in unterschiedlicher Dosierung und mit oder ohne Adjuvans) waren die primären Endpunkte die Immunogenität



(IgG-anti-Spike-Protein), die 7-Tage-Reaktogenität und unerwünschte Impferscheinungen. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt waren neutralisierende Antikörper gegen Wildtyp-Viren. [5]. Beide 2-Dosis-Schemata (5- μ g und 25- μ g) von NVX-CoV2373 induzierten robuste Immunantworten bei jüngeren und älteren Teilnehmenden. Beim 2-Dosis-Schema mit 5 μ g lagen die geometrischen mittleren Titer (GMTs) für IgG Anti-Spike-Proteine 14 Tage nach der zweiten Dosis insgesamt bei 44'421 EU/mL (95% Konfidenzintervall (CI) 37'929-52'024). In der jüngeren Altersgruppe bis 59 Jahre lagen die GMTs bei 65'019 (55'485-76'192) und bei in der älteren Studiengruppe ab 60 bei 28'137 (21'617-36'623) EU/mL.

Die entsprechenden Werte für die Wildtyp-Virus-Mikroneutralisation (Inhibitionskonzentration IC_{50%}) waren 2'201 (95% CI: 1'343-3'608) und 981 (560-1'717) Titer für jüngere bzw. ältere Teilnehmende, mit Serokonversionsraten von 100% in beiden Altersgruppen. Die Reaktionen auf neutralisierende Antikörper übertrafen diejenigen in einem Panel von Rekonvaleszentenseren für beide Altersgruppen. [8]

3.4.2 Immunogenität gegenüber Variants of Concern (VOCs)

Zur Immunogenität gegenüber der **Omikron**-Variante BA.1 wurde im Dezember 2021 eine Stellungnahme der Firma Novavax publiziert [Link](#). Demnach wurden nach dem Auftreten von VoCs (Variants of Concern) Alpha, Beta und Delta die Antikörpertiter in den laufenden Phase-1/2-Studien von Novavax in Australien und den USA analysiert. Teilnehmende, die nach 6 Monaten eine dritte Dosis von NVX-CoV2373 als Auffrischung/Booster erhielten, wurden im August 2021 auf Antikörpertiter gegenüber verschiedenen VOCs untersucht. (siehe auch Punkt 3.8.) Die Anti-Spike-IgG-Antikörper nach der Boosterdosis waren funktionell, und der Anstieg der Mikroneutralisations-Titer war mit einem 4,6 bis 5,5-fachen Anstieg grösser als nach den beiden ersten Dosen in den Phase-3-Studien. Eine Post-hoc-Analyse ergab ausserdem eine 94%ige Wirksamkeit gegen die Alpha-Variante. [9]

3.5 Wirksamkeit in klinischen Studien

3.5.1 Grundimmunisierung mit Nuvaxovid®

Die klinische Wirksamkeit von zwei Dosen Nuvaxovid® (5 μ g mit Adjuvans) im Abstand von 21 Tagen bei Erwachsenen im Alter von 18-84 Jahren wurde 2021 in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2b (in Südafrika) bzw. Phase-3-Studien (im Vereinigten Königreich sowie in den USA/Mexiko) untersucht. [10–12] Die **Tabelle 2** gibt eine Übersicht über diese drei Studien und deren Resultate mit Bezug auf die klinische Wirksamkeit von Nuvaxovid®.

Primäre Wirksamkeitsanalysen gegenüber symptomatischen, PCR-bestätigten (milden bis schweren) Covid-19-Erkrankungen

In der Phase 2a-b-Studie von **Shinde V. et al. in Südafrika** [12] wurden insgesamt 3'698 Personen im Alter von 18 bis 84 Jahren berücksichtigt. Davon waren 951 HIV seropositive Teilnehmende (25%) im Alter zwischen 18 und 64 Jahren. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid® gegenüber PCR-bestätigter symptomatischer Covid-19-Infektion ≥ 7 Tage nach der 2. Dosis bei Teilnehmenden. Unter 2684 zu Beginn der Studie SARS-CoV-2 seronegativen Teilnehmenden entwickelten 15 Teilnehmende der Impfstoffgruppe und 29 der Placebogruppe eine symptomatische Infektion, d.h. eine Covid-19-Erkrankung, was einer Impfwirksamkeit von 49.4% (95%CI: 6.1 -72.8) entspricht. Die Wirksamkeit bei HIV-negativen Teilnehmenden betrug 60.1% (19.9-80.1). 38 von 41 sequenzierten Isolaten (92.7%) zeigten die SARS-CoV-2 Variante B.1.351 (Beta), gegen welche die Post-hoc-Wirksamkeitsanalyse bei HIV-negativen Teilnehmenden 51.0% (-0,6-76.2) betrug. Bei HIV-positiven Teilnehmenden lag die Wirksamkeit deutlich niedriger.

In der **Phase-3 Studie** mit per-protocol 14'039 zu Studienbeginn seronegativen Teilnehmenden (Alter 18-84 Jahre) an 33 Standorten im Vereinigten Königreich wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 84 Jahren im Verhältnis 1:1 für zwei intramuskuläre 5- μ g-Dosen von NVXCoV2373 oder Placebo im Abstand von 21 Tagen randomisiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine PCR-bestätigte leichte, mittelschwere oder schwere SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens 7 Tage nach der zweiten Dosis



auftrat. Von den Teilnehmenden waren 27,9% 65 Jahre alt oder älter, und 44,6% hatten eine vorbestehende kardiologische, respiratorische oder endokrinologische chronische Erkrankung, bzw. eine HIV-Infektion. Infektionen wurden bei 10 Teilnehmenden in der Impfstoffgruppe und bei 96 in der Placebogruppe gemeldet, wobei die Symptome mindestens 7 Tage nach der zweiten Injektion auftraten, was einer Wirksamkeit des Impfstoffs von 89.7% entspricht (95% CI 80.2-94.6). Es wurden 5 Fälle mit schwerem Covid-19 Verlauf gemeldet, die alle in der Placebogruppe auftraten. [11]

In der **Phase-3 Studie** mit 29'949 SARS-CoV-2-seronegativen Teilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre (mittleres Alter 47 Jahre; 12,6% ≥ 65 Jahre) aus den USA und Mexiko, die zwischen Ende Dezember 2020 und Mitte Februar 2021 im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, erhielten 19'714 den Impfstoff und 9'868 Placebo (NaCl). Die Teilnehmenden wurden nach dem Zufallsprinzip auf zwei Dosen NVX-CoV2373 oder Placebo im Abstand von 21 Tagen. Die Studienpopulation wurde bis zum 19. April 2021 beobachtet (mediane Nachbeobachtungszeit für die Wirksamkeit rund 3 Monate). Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit gegen PCR-bestätigte Covid-19-Infektionen mindestens 7 Tage nach der zweiten Dosis. Über einen Zeitraum von 3 Monaten wurden 77 Fälle von Covid-19 festgestellt - 14 in der den Impfstoffgruppe und 63 in der Placebogruppe (per protocol-Wirksamkeit 90.4%; 95% CI 82.9-94.6; $P < 0,001$). [10]

Eine Studie mit $>30'000$ Jugendlichen in den USA wird zurzeit auf eine pädiatrische Erweiterung für Jugendliche im **Alter von 12 bis 17 Jahre** bezüglich Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. (Link: [ClinicalTrials.gov: NCT04611802](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04611802)). Bis am 1. März lag hierzu noch keine publizierte Studie vor, die Zwischenanalyse durch die Firma zeigt für Kinder und Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren bisher eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit mit noch geringen Zahlen.

Wirksamkeit gegen schwere Covid-19-Erkrankungen

Die Anzahl der **schweren und kritischen Covid-19 Erkrankungen** war in allen drei Studien mit insgesamt nur 20 Fällen relativ gering. Dies bei insgesamt rund 47'600 Teilnehmenden (welche mehrheitlich NVX-CoV2373 erhielten). Schwere Covid-19 Erkrankungen traten nur in den Placebogruppen auf. Die rein rechnerische Wirksamkeit von bis zu 100% weist jedoch auf einen klaren Nutzen von Nuvaxovid® zum Schutz vor schweren Covid-19 Erkrankungen hin (**Tabelle 2**), welche in einer vergleichbaren Größenordnung wie der Schutz durch die mRNA-Impfstoffe lag. In der Phase-3 Studie (USA und Mexiko) traten 10 mittelschwere und 4 schwere Fälle auf, alle in der Placebogruppe. [10]

Covid-19-bedingte Todesfälle traten in keiner der drei Studien in keiner der untersuchten Gruppen auf. Jedoch war die grosse Mehrzahl aller Studienteilnehmenden einer der Impfstoffgruppen (und nicht einer Placebogruppe) zugeteilt.

3.5.2 Wirksamkeit gegen Varianten

In den drei erwähnten Phasen 2b- und Phase 3-Studien wurde die Wirksamkeit gegenüber den Variants of Concern **Alpha und Beta** untersucht. Die Wirksamkeit gegenüber den Ende 2020 in Südafrika zirkulierenden Varianten (hauptsächlich Beta) betrug rund 50%. [12] Eine Post-hoc-Analyse der Phase-3 Studie im Vereinigten Königreich ergab eine Wirksamkeit von 86.3% (71.3-93.5) gegen die B.1.1.7 (Alpha)-Variante und 96.4% (73.8-99.5) gegenüber der Wuhan/WIV04/2019-Variante, d.h. Nicht-B.1.1.7-Varianten. [11] In der Phase-3 Studie in den USA und Mexiko waren die meisten sequenzierten viralen Genome (48 von 61; 79%) Variants of Concern oder of Interest - hauptsächlich B.1.1.7 (Alpha) (31 der 35 Genome für VOCs, 89%). Die Wirksamkeit gegenüber einer Erkrankung durch **Vol/VoC** betrug **92.6%** (83.6-96.7), sie lag bei 100% gegen Nicht-Vol/VoCs sowie bei rund **94% gegen Alpha**. [10] (**Tabelle 2**)

Klinische Wirksamkeitsdaten aus Studien gegenüber den Virusvarianten **Delta oder Omikron** liegen zurzeit noch keine vor.

Novavax führt derzeit Studien durch, um die Immunogenität und Wirksamkeit von Nuvaxovid® gegenüber mehreren **Virusvarianten inkl. Omikron** zu evaluieren. Es wird untersucht, wie gut Antikörper von zuvor Geimpften die Omikron-Variante neutralisieren können; die entsprechenden Labordaten werden



in den nächsten Monaten erwartet. Auch soll getestet werden, ob die Antikörper der Geimpften die Bindung des Omikron Spike-S Proteins an den hACE2-Rezeptor blockieren. [9] Ein **Omicron-spezifischer** Impfstoff von Novavax wird getestet (Link: [ClinicalTrials.gov: NCT05029856](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05029856).)

3.5.3 Wirksamkeit bei Immungeschwächten Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nuvaxovid® wurde bei einer begrenzten Anzahl von immungeschwächten Personen untersucht. In der Studie von Dunkle et al. nahmen Personen mit Vorerkrankungen (kardiologische, respiratorische, nephrologische, Diabetes Typ 2, Adipositas, HIV-Seropositivität) teil, welche oftmals mit keiner oder nur einer geringen Immunstörungen einhergehen. Bei diesen Teilnehmenden war die Wirksamkeit gleich hoch wie bei solchen ohne Vorerkrankung. Gegenüber symptomatischen, PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen lag sie bei 90.8% (95% CI: 79.2-95.9), und bei gesunden nicht-adipösen Personen bei 89.9% (95% CI: 77.1-95.6). [10]

In der Phase 2b-Studie von Shinde et al. in Südafrika erwies sich NVX-CoV2373 in einer Untergruppe von 250 **HIV-positiven** Personen als nicht wirksam, wobei die Anzahl der Erkrankten sehr gering war (4 vs. 2 in der Impfstoff- vs. Placebogruppe). [12] Eine neue Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid® **bei HIV-Infizierten** im Alter von 18 bis 65 Jahren läuft derzeit an. (Link: [ClinicalTrials.gov: NCT05112848](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05112848)).

Wie für alle Impfungen ist die Wirksamkeit von Nuvaxovid® bei schwer immungeschwächten bzw. immunsupprimierten Personen wahrscheinlich geringer als bei Immunkompetenten. Solange zu dieser Zielgruppe keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten inklusive zum Langzeitschutz vorliegen, soll bei diesen Patientinnen und Patienten prioritär ein mRNA-Impfstoff verabreicht werden. (siehe auch 2.2.1.)



Tabelle 2: Wirksamkeit von Nuvaxovid® gegen COVID-19-Erkrankungen in 3 Phase-2b-III Studien

Studie: Erst- Autorin / -autor, n Teilneh- mende)	Ort, Periode, Alter, dominante SARS-CoV-2 Variante (%- Anteil)	Unter- gruppe (Alter, weitere- res)	Symptomatische Covid-19 Erkrankung PCR+; ≥7 Tage nach 2. Dosis			Schwere Covid-19 Erkrankung PCR+; ≥7 Tage nach 2. Dosis		
			Nuva- xovid®	Pla- cebo (NaCl)	Wirksamkeit % Efficacy (95% CI)	Nuva- xovid®	Pla- cebo (NaCl)	Wirksamkeit % Efficacy (95% CI)
Shinde V. et al. [12] n= 3'698	Südafrika Nov-Dez 2020 Beta (B.1.351): 93%	Alle 18-84 J.	21 / 1'857	42 / 1'841	50.4 (16.6-70.5)	0 / 1'857	1 / 1'841	(100) --
		18-84 J. serone- gativ	15 / 1'357	29 / 1'327	49.4 (6.1-72.8)	--	--	--
		18-84 J. HIV-neg	11 / 1'281	27 / 1'255	60.1 (19.9-80.1)	--	--	--
		18-64 J. seropo- sitiv HIV-neg	6 / 467	13 / 484	52.2 (-24.8-81.7)	--	--	--
Heath P. et al. [11] n= 14'039	U.K. Okt-Dez 2020 18-84 Jahre Alle Varianten	Alle: ITT ^a	42 / 7'569	141 / 7'570	70.4 (58.3-79.1)	0 / 7'569	5 / 7'570	(100) --
		per pro- tocol	10 / 7'020	96 / 7'019	89.7 (80.2-94.6)	--	--	--
		18-64 Jahre	9 / 5'067	87 / 5'062	89.8 (97.7-95.5)	--	--	--
		65-84 Jahre	1 / 1'053	9 / 1'057	88.9 (20.2-99.7)	--	--	--
		Gesund	7 / 3'903	63 / 3'876	89.8 (97.7-95.5)	--	--	--
		Vorer- krankt	3 / 3'117	33 / 3'143	88.9 (20.2-99.7)	--	--	--
	Wuhan/WIV04 /2019-verwandt: 31%	1 / 7'020	28 / 7'019	96.4 (73.8-99.5)	--	--	--	
Alpha (B.1.1.7): 69%	8 / 7'020	58 / 7'019	86.3 (71.3-93.5)	--	--	--		
Dunkle L. et al. [10] n= 29'949	USA + Mexiko Dez. 2020-Apr. 2021 18+ Jahre Alle Varianten	Alle: ITT ^a	16 / 18'584	69 / 9'144	89.3 (81.6-93.8)	0 / 17'312	14 / 8'140	100 (87-100)
		per pro- tocol	14 / 17'312	63 / 8'140	90.4 (82.9-94.6)	--	--	--
		18-64 Jahre	12 / 15'214	61 / 7'194	91.5 (84.2-95.4)	--	--	--
		Gesund	7 / 9'203	29 / 4'230	89.9 (77.1-95.6)	--	--	--
		Vorer- krankt	7 / 8'109	34 / 3'910	90.8 (79.2-95.9)	--	--	--
	Wuhan/WIV04 /2019-verwandt: 31%	0 / 17'312	13 / 8'140	(100) --	--	--	--	
VOC/VOI^b inkl. Alpha: 69%	7 / 17'312	41 / 8'140	92.6 (83.6-96.7)	0 / 17'312	10 / 8'140	(100) --		

^{a)} ITT = Intention to treat Analyse ^{b)} Variants of concern / interest, davon Alpha (B.1.1.7): 89%



3.6 Unerwünschte Impferscheinungen

Zusammenfassung der Sicherheitsdaten der Phase-2 und Phase-3 Studien (Grundimmunisierung)

Insgesamt war NVX-CoV2373 in allen untersuchten Studienpopulationen gut verträglich, und **unerwünschte Impferscheinungen** (UIE) traten etwas weniger häufig als nach Erhalt der beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Spikevax® auf.

In der **Phase-2 Studie** in Australien und den USA war die Reaktogenität überwiegend leicht bis mässig ausgeprägt und von kurzer Dauer (Median <3 Tage) nach der 1. und 2. Dosis mit NVX-CoV2373, mit höherer Häufigkeit und Intensität nach der zweiten Impfung und mit der höheren Dosis (25 µg). Die Reaktogenität war bei älteren Teilnehmenden geringer und weniger häufig. (Formica et al. [8])

In der **Phase-2b Studie in Südafrika** traten in der Subgruppen-Analyse mit 968 Teilnehmenden vorübergehende lokale und systemische UIE zumeist in der Impfstoffgruppe häufiger auf: Schmerzen an der Injektionsstelle: 37-39% (vs. 10-16% nach Placebo); Fieber (häufiger nach 2. Dosis): 1-6% (vs. 1-3%); Kopfschmerzen (häufiger nach 1. Dosis): 20-25% (vs. 18-29%); Myalgie (häufiger nach 1. Dosis): 17-25% (vs. 7-11%); Müdigkeit/Fatigue (häufiger nach 1. Dosis): 12-17% (vs. 11-14%); Übelkeit/Erbrechen: 6-9% (vs. 5-11% nach Placebo). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zu einer ärztlichen Konsultation führten, waren in beiden Gruppen selten (2.7% vs. 1.0%). (Shinde V. et al. [12].

In der **Phase-3 Studie** mit 14'039 Teilnehmenden im Vereinigten Königreich waren lokale und systemische UIE im Allgemeinen leicht und vorübergehend und häufiger nach der 2. Dosis.

Lokale UIE traten nach der 1. Dosis bei 58% in der Impfstoffgruppe (vs. 20% in der Placebogruppe) auf. Am häufigsten waren dabei Empfindlichkeit an der Injektionsstelle 45% (vs. 15%) und Schmerzen an der Injektionsstelle: 30% (vs. 9%). Nach der 2. Dosis traten lokale UIE bei 80% der Impfstoffgruppe (vs. 17% in der Placebogruppe) auf. Wiederum am häufigsten waren Empfindlichkeit an der Injektionsstelle 77% (vs. 13%) und Schmerzen an der Injektionsstelle: 52% (vs. 9%).

Systemische UIE traten nach der 1. Dosis bei 46% in der Impfstoffgruppe (vs. 39% in der Placebogruppe) auf. Am häufigsten waren dabei Kopfschmerzen mit 27% (vs. 22%), Myalgie mit 22% (vs. 13%) und Müdigkeit/Fatigue: 21% (vs. 19%). Nach der 2. Dosis traten systemische UIE bei 63% der Impfstoffgruppe (vs. 32% in der Placebogruppe) auf. Wiederum am häufigsten waren dabei Kopfschmerzen mit 42% (vs. 20%), Myalgie mit 41% (vs. 9%) und Müdigkeit/Fatigue: 42% (vs. 18%). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war gering und in beiden Gruppen ähnlich. [11]

Auch in der **Phase-3 Studie** von Dunkle et al. mit 29'949 Teilnehmenden in den USA und Mexiko war die Reaktogenität und lokale und systemische UIE meist leicht bis mässig und vorübergehend. Auch hier traten sie in der Impfstoffgruppe häufiger auf als nach Placebo. Auch waren UIE's nach der zweiten Dosis häufiger als nach der ersten. Die mediane Nachverfolgungsdauer betrug 2 Monate.

An lokalen UIE traten nach der 1. Dosis Empfindlichkeit an der Injektionsstelle bei 47% in der Impfstoffgruppe (vs. 14% in der Placebogruppe) auf sowie Schmerzen an der Injektionsstelle: 31% (vs. 8%). Nach der 2. Dosis traten Empfindlichkeit an der Injektionsstelle bei 63% (vs. 12%) und Schmerzen an der Injektionsstelle: 51% (vs. 10%) auf.

Systemische UIE waren nach der 1. Dosis vergleichsweise selten und ähnlich häufig in der Impfstoff- wie in der Placebogruppe: Kopfschmerzen 22% (vs. 19%), Myalgie mit 20% (vs. 13%) und Müdigkeit/Fatigue: 22% (vs. 19%). Hingegen waren systemische UIE nach der **2. Dosis deutlich häufiger**, und signifikant häufiger in der Impfstoff- als in der Placebogruppe: Kopfschmerzen 38% (vs. 18%), Myalgie mit 42% (vs. 10%), Müdigkeit/Fatigue: 43% (vs. 18%), Unwohlsein/Malaise: 36% (vs. 9%) und Gelenkschmerzen 20% (vs. 5%). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war gering und in beiden Gruppen zumeist statistisch nicht unterschiedlich. In der Impfstoffgruppe wurden in 8% Müdigkeit/Fatigue und in 6% Unwohlsein/Malaise als Grad 3 klassifiziert (vs. 2% und 3% in der Placebogruppe). [10]



Gemäss den Zulassungsdaten wurde die Sicherheit von Nuvaxovid anhand einer Zwischenanalyse von gepoolten Daten aus fünf laufenden klinischen Studien in Australien, Südafrika, dem Vereinigten Königreich, den USA und Mexiko mit insgesamt 49'950 Teilnehmenden im Alter von 18 Jahren und älter analysiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 70 Tage nach Dosis 2, wobei 66 % der Teilnehmenden mehr als 2 Monate nach Dosis 2 nachbeobachtet wurden.

Die häufigsten **unerwünschten Impferscheinungen** (UIE) in dieser **gepoolten Analyse** waren Empfindlichkeit (75%) bzw. Schmerzen (62%) an der Injektionsstelle, Müdigkeit (53%), Muskelschmerzen/Myalgie (51%), Kopfschmerzen (50%), Unwohlsein (41%), Gelenkschmerzen/Arthralgie (24%) und Übelkeit oder Erbrechen (15%). Die unerwünschten Wirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer und dauerten im Median weniger als 2 Tage für lokale Symptome und weniger als 1 Tag für systemische Symptome nach der Impfung.

Lokale und systemische Erscheinungen wurden nach **Dosis 2** häufiger gemeldet als nach Dosis 1.

Insgesamt traten unerwünschte Wirkungen in **jüngeren Altersgruppen** häufiger auf. Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Arthralgie sowie Übelkeit oder Erbrechen waren im Alter 18 bis 64 Jahre häufiger auf als bei denjenigen ab 65-Jahren.

«Häufige» («common» $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) UIE waren ferner: Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle; zu den «gelegentlichen» («uncommon» $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), UIE gehörten Lymphadenopathie, arterielle Hypertension, Ausschlag/rash, Erythem, Pruritis, Urticaria sowie Pruritus an der Injektionsstelle. (Link: www.swissmedicinfo.ch)

3.7 Co-Administration mit anderen Impfstoffen

Ein Minimalabstand zwischen einer Covid-19-Impfung und der Verabreichung von anderen Impfungen ist nicht erforderlich. Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfungen ist übereinstimmend mit internationalen Empfehlungen wie der des [CDC](https://www.cdc.gov) möglich.

Im Rahmen einer Teilstudie der Phase-3 Studie im Vereinigten Königreich [11] wurde ein ähnlich gutes Immunogenitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Nuvaxovid® bei gleichzeitiger Verabreichung von **saisonalen Grippeimpfstoffen** aufgezeigt. Die Wirksamkeit von NVX-CoV2373 betrug in der Teilstudie (d.h. Teilnehmenden im Alter von 18 bis <65 Jahren) 87.5% (95% CI -0,2-98,4) und in der Hauptstudie 89.8% (79,7-95,5). [13] Somit wäre für den Fall eines Auftretens neuer SARS-CoV-2-Varianten und/oder Covid-19 Erkrankungswellen im Spätherbst/Frühwinter eine gleichzeitige Impfung gegen Covid-19 mit Nuvaxovid® und gegen saisonale Influenza möglich.

3.8 Aktuelle Datenlage zur Immunogenität und Sicherheit einer homologen oder heterologen Auffrischimpfung (Boosterdosis) mit Nuvaxovid®

Nach einer Boosterdosis NVX-CoV2373 am Tag 189 (nach zwei Initialdosen NVX-CoV2373) entwickelten alle Studienteilnehmenden gleichbleibend hohe Werte an funktionellen hACE2-Antikörpern gegen alle getesteten VoCs. Es gab einen 10,8-fachen Anstieg gegen Alpha, einen 6,6-fachen Anstieg gegen Beta und einen 8,1-fachen Anstieg gegen Delta. NVX-CoV2373 erzeugte robuste Anti-Spike-IgG-Reaktionen 28 Tage nach einer Auffrischungsdosis, d.h. am Tag 217. Die Neutralisationstiter stiegen insgesamt um das 4,3-Fache im Vergleich zur Spitzenreaktion nach der Grundimmunisierung (um das 3,7-Fache bei Erwachsenen im Alter von 18-59 Jahren und um das 4,7-Fache bei Erwachsenen im Alter von 60-84 Jahren). Die Reaktionen gegen Delta und Beta deuten auf eine Reifung der Immunantwort und eine vergleichbare Wirksamkeit hin wie in den Phase-3-Studien. [9, 14]

Schliesslich wurde in einer weiteren Studie die Immunogenität und Sicherheit von sieben verschiedenen Covid-Impfstoffen als heterologe Auffrischimpfung/Booster untersucht, welche mindestens 70 Tage nach einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen Comirnaty® (Pfizer–BioNtech) oder ChAdOx1 nCov-19® (Oxford-AstraZeneca) erhalten wurden. Dabei erzielte eine Boosterdosis mit Nuvaxovid® ausrei-



chend hohe Anti-spike IgG Titer. Diese waren zwar höher als nach 4 der 6 weiteren Impfstoffe (ChAdOx1, Valneva, Janssen und CureVac), jedoch waren die Titer deutlich niedriger als nach einem Booster mit den mRNA-Impfstoffen von Pfizer–BioNtec oder Moderna. [15]

In Untersuchungen von Novavax im August 2021 war eine **dritte Dosis (Booster)** von NVX-CoV2373 gut verträglich mit dem aus den bisherigen Studien bekannten Nebenwirkungsprofil und einer sehr geringen Inzidenz für schwerwiegende UIE's. [9] Nach der Boosterdosis mit Nuvaxovid® trat eine oder mehrere von 17 untersuchten lokalen und systemischen unerwünschten Impferscheinungen bei weniger als 2% auf. [15]

Eine Auffrischimpfung mit Nuvaxovid® ist aktuell nicht zugelassen und wird generell nicht empfohlen. Sie kann in Ausnahmefällen bei entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Erwägung gezogen werden (siehe Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe, Kapitel 10.5). Die EKIF und das BAG verfolgen die aktuellen Datenlage und werden bei Vorliegen entsprechender Daten die Empfehlung für eine Auffrischimpfung anpassen.

4. Dokumentation und Meldung von unerwünschten Impferscheinungen

Impfstoffe müssen umfangreiche Untersuchungen mit mehreren Tausend Probanden durchlaufen, bevor sie von Swissmedic für die Anwendung zugelassen werden. Durch diesen Zulassungsprozess wird gewährleistet, dass sie wirksam, qualitativ hochwertig und sicher sind. Trotz dieser Sorgfalt können sehr seltene UIE bis zur Zulassung nicht sicher festgestellt werden. Die Impfstoffe werden daher auch nach ihrer Einführung kontinuierlich hinsichtlich ihrer Sicherheit überwacht. Dies gilt für die Covid-19 Impfstoffe in gleicher Weise wie für andere neu zugelassene Arzneimittel. Das Besondere an der aktuellen Situation ist, dass im Rahmen der Covid-19-Impfung in einem sehr kurzen Zeitraum sehr vielen Menschen die neuen Impfstoffe verabreicht werden. Darunter sind auch Personen mit Grundkrankheiten, bei welchen die Wirkung der Impfung und das Auftreten von UIE genau verfolgt werden muss.

Medizinische Fachpersonen sollen beobachtete UIE oder Verdachtsfälle von UIE der Covid-19 Impfstoffe bei Swissmedic melden. Dies gilt für schwerwiegende oder bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen, die nach Art. 59 Heilmittelgesetz auch einer gesetzlichen Meldepflicht unterliegen.

Meldungen sollen über das Online [Tool EIViS](#) (Elektronisches Vigilance-Meldesystem) getätigt werden. Nach einmaliger Registrierung können neben den erforderlichen Angaben auch ergänzende Unterlagen z. B. Laborberichte oder Spitalaustrittsberichte unkompliziert elektronisch beifügt werden.

EIViS garantiert die sichere Übertragung sensibler Daten und ermöglicht die zeitnahe Bewertung durch Swissmedic und die regionalen Pharmacovigilance Zentren. Swissmedic empfiehlt allen medizinischen Fachpersonen eine frühzeitige Registrierung für EIViS: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/egov-services/elvis.html>.

Zu rechtlichen Fragen und Haftung bei Impfschäden konsultieren Sie bitte Kapitel 11 der Impfstrategie. Informationen zur Antragsstellung betreffend Entschädigung und Genugtuung bei Impfschäden finden Sie unter folgendem Link. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-im-bereich-infektionskrankheiten/genugtuung-bei-impfschaeden.html>.

5. Freiwilligkeit der Impfung

Der Bund setzt auch bei der Covid-19-Impfung auf Information und Sensibilisierung. Die Schweizer Bevölkerung soll verständlich und transparent informiert werden. Jede Person soll in der Lage sein, einen gut informierten, persönlichen Impfscheid zu treffen.

Eine allgemeine Impfpflicht für die Bevölkerung ist in der Schweiz rechtlich grundsätzlich ausgeschlossen. Das Epidemienengesetz sieht lediglich vor, dass Bund und Kantone Impfungen bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen und bestimmten Personen unter engen Voraussetzungen für obligatorisch erklären könnten («Impfobligatorium» oder «Impfpflicht»). Niemand kann aber gezwungen werden, sich impfen



zu lassen (kein «Impfzwang»). Eine Impfpflicht für die Covid-19-Impfung ist seitens Bund nicht vorgesehen.

6. Kostenübernahme

Die Kosten für eine Impfung gegen Covid-19 werden während der Epidemie von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen. Die Kosten, die nicht von der Krankenversicherung gedeckt sind, werden vom Bund und den Kantonen getragen. Die Impfung ist für die Bevölkerung kostenlos.

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html>



Anhang 1: Covid-19 Impfzielgruppen

Die Tabelle priorisiert Personengruppen für Situationen, in welchen die Anzahl zur Verfügung stehender Impfdosen gegen Covid-19 nur begrenzt zur Verfügung stehen. **(Nuvaxovid® ist in hellblau hervorgehoben)**

Impfzielgruppen (hierarchische Impfreiheitenfolge) gemäss Covid-19-Impfstrategie	
1	Besonders gefährdete Personen (BGP)¹ <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75-Jährige • Personen mit chronischen Erkrankungen mit höchstem Risiko (siehe Tabelle 2 der mRNA-Impfempfehlung) • 65–74-Jährige • Personen 16–64 Jahre (Nuvaxovid®: 18-64 Jahre²) mit chronischen Erkrankungen mit nicht höchstem Risiko (siehe BGP-Kategorienliste ohne Gruppe 1b)*
2	Gesundheitspersonal mit Patientenkontakt / Betreuungspersonal von BGP¹ <ul style="list-style-type: none"> • Für gewisse Berufsgruppen mit höchster Priorität kann die gleichzeitige Impfung mit Gruppe 1 erfolgen (siehe LINK).
3	Enge Kontakte insbesondere von immunsupprimierten BGP (Haushaltsmitglieder / pflegende Angehörige)
4	Gemeinschaftseinrichtungen mit erhöhtem Infektions- und Ausbruchsrisko (Personal/BewohnerInnen)
5	Alle Personen 16–64 Jahre (Nuvaxovid®: 18-64 Jahre²)
6	Jugendliche im Alter von 12–15 Jahre (Nuvaxovid®: keine Zulassung für Personen unter 18 Jahren)

¹) Für besonders gefährdete Personen und deren Betreuungspersonal sowie Gesundheitsfachpersonen mit Patientenkontakt wird präferenziell eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff (statt mit Nuvaxovid®) empfohlen.

²) [Ausserhalb Schwangerschaft / Stillzeit](#)



Anhang 2: Empfehlungen zur Impfung von Patientinnen und Patienten mit bekannter Allergie gegenüber Covid-19 Impfstoffen (Vorgehen gemäss Allergianamnese)

Die **Tabelle** basiert auf der Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie und orientiert sich an den Empfehlungen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der USA: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>. Die Empfehlung berücksichtigt die **mRNA-Impfstoffe** Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) und Spikevax® (Moderna), die **Vektor-Impfstoffe** COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson&Johnson) und Vaxzevria® (Astra Zeneca) sowie adjuvantierten Subunit-Impfstoff Nuvaxovid® (Novavax).

Übliche Vorsichtsmassnahmen für den Fall einer allergischen Reaktion: Geschultes Gesundheitspersonal mit direktem Zugriff auf eine Notfallausrüstung inklusive Adrenalin (z. B. Autoinjektor) sowie eine Überwachung des Geimpften während 15 Minuten am Ort des Impfens.

Allergianamnese	Vorgehen
<ul style="list-style-type: none"> Nahrungsmittel Aero-, Inhalationsallergene Insektengifte/Hymenoptereingifte Orale, rektale oder parenterale Medikamente, sofern identifiziert Nicht getestete Medikamente mit rein kutanen Reaktionen Familienanamnese für Allergien Laufende Allergen-Immuntherapie¹⁾ (Desensibilisierung, SCIT, SLIT) Erythem an Impfstelle («COVID-Arm») nach der ersten Dosis des Impfstoffs 	<p>Impfung kann gegeben werden.</p> <p>15 Minuten Überwachung nach erster Impfdosis.</p> <p>5 Minuten Überwachung nach zweiter Impfdosis, sofern erste Dosis toleriert wurde.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Schwere Anaphylaxie (Grad III/IV) mit unklarem oder noch nicht abgeklärtem Auslöser Idiopathische Anaphylaxie 	<p>Rücksprache mit Fachärztin/Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie: Falls Impfung möglich, dann 30 Minuten Überwachung nach Impfung oder gemäss Empfehlung von Fachärztin/Facharzt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Mastozytose (Kutane oder systemische) Bekannte hohe basale Serum-Tryptase Chronische Urtikaria oder Mastzellaktivierungssyndrom 	<p>Impfung kann gegeben werden, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vorbehandlung mit H1-Antihistaminikum (1 Tablette 60 Minuten vor Impfung) 30 Minuten Überwachung nach Impfung
<ul style="list-style-type: none"> Allgemeinreaktion/Anaphylaxie auf Inhaltsstoffe des Impfstoffs bekannte oder wahrscheinliche Sensibilisierung vom Soforttyp auf Polyethylenglykol (PEG, Macrogol) (Comirnaty®, Spikevax®) oder Tromethamin (Trometamol, TRIS) (Spikevax®) oder Polysorbat 80 (E 433)²⁾ (Janssen®, Vaxzevria®, Nuvaxovid®), Saponine, Matrix-M (Nuvaxovid®), Anaphylaxie nach der ersten Dosis des Impfstoffs 	<p>Relative oder absolute Kontraindikation für Impfung.</p> <p>Abklärung durch Fachärztin/Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie.</p>

¹⁾ Um das gleichzeitige Auftreten von unerwünschten Wirkungen der subkutanen Allergen-Immuntherapie, sowie der Covid-19 Impfung auszuschliessen, wird empfohlen die entsprechenden Injektionen nicht gleichentags durchzuführen.

²⁾ Sofern die Impfstoffe Revaxis® (dT-IPV) oder FluarixTetra® (Influenza-Impfstoff) vorgängig gut toleriert worden sind, lässt dies auf eine gute Verträglichkeit von Polysorbat 80 schliessen. Die Impfstoffe Boostrix® (dT_{P_a}), Boostrix Polio® (dT_{P_a}-IPV) und Influvac Tetra® (INF) enthalten hingegen nur Spuren von Polysorbat 80. VaxigripTetra® (INF) enthält kein Polysorbat 80.



Literatur

- 1 Wadman M. The long shot: A little company chases its bigger competitors in the race for a coronavirus vaccine. *Science* 2020. 10.1126/science.abf5474.
- 2 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22(1):73–84. 10.1016/S1473-3099(21)00192-4.
- 3 Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10287):1809–18. 10.1016/S0140-6736(21)00943-0.
- 4 World Health Organization (WHO). WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries [17 December 2021 | News release]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2021 December 17. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries>.
- 5 EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nuvaxovid, INN SARS-CoV-2 recombinant spike protein adjuvanted with Matrix-M: ANNEX I - Summary of Product Characteristics 2021 December 20.
- 6 Australian Government - Department of Health. TGA provisionally approves Novavax (Bioelect Pty Ltd's) COVID-19 vaccine NUVAXOVID. Canberra (AUS): Therapeutic goods administration; 2022. Available from: <https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-novavax-bioelect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid>.
- 7 Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *The New England journal of medicine* 2020;383(24):2320–32. 10.1056/NEJMoa2026920.
- 8 Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2021;18(10):e1003769. 10.1371/journal.pmed.1003769.
- 9 Novavax. Novavax Statement on Omicron Variant Response: Novavax Investor Relations - Press Releases & Statements. Gaithersburg, MD, USA; 2022 [2022 Feb 8]. Available from: <https://ir.novavax.com/Novavax-Statement-on-Omicron-Variant-Response>.
- 10 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2116185.
- 11 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2021;385(13):1172–83. 10.1056/NEJMoa2107659.
- 12 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine* 2021;384(20):1899–909. 10.1056/NEJMoa2103055.
- 13 Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.
- 14 Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial 2021. 10.1101/2021.12.23.21267374.
- 15 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. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.