
Erweiterter Externer Krisenstab

Thema: Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff für Kinder 5-11 Jahre

Ort: WebEx
Datum: 15.11.2021
Uhrzeit: 16:30 – 18:00 Uhr

Tagesordnung:

- 1) Willkommen *Cichutek*
- 2) Meinungsbildung zur Indikationserweiterung [REDACTED]
 - a) Zusammenfassung aktuell vorliegender Informationen zur Indikationserweiterung, ggfs. zu Rapp AR
 - b) Abstimmung einer PEI-Position
- 3) Datenlage zur Sicherheit und Effektivität Boosterimpfungen / Impfdurchbrüche [REDACTED]
 - a) Effektivität Immunogenität
 - b) Sicherheit [REDACTED]
- 4) Zusammenfassung [REDACTED]
- 5) Verschiedenes
 - a) COVID-19-relevantes Personal Weihnachten/Jahreswechsel

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Indikationserweiterung Kinder 5-11 Jahre - VSnfD

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff für Kinder 5-11 Jahre - 11.Sitzung		
11.15.2021	16:30 – 19:00 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[REDACTED]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [REDACTED]	
1) Vorbemerkungen		
Cichutek		
- Die Agenda wird von allen Teilnehmenden akzeptiert. - Prof. Cichutek weist darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Meetings der entsprechende Assessment Report (AR) noch nicht vorliegt und daher die Diskussion auf Basis der bisher vorliegenden Informationen stattfindet.		
2) Meinungsbildung zur Indikationserweiterung		
[REDACTED]		
a) Präsentation zum Dossier (5-11-jährige Comirnaty)(Folien siehe Anlage)		
- Die vorgestellten Informationen stammen aus dem <i>clinical overview</i> des Antrags auf Indikationserweiterung für die Altersgruppe der 5-11-Jährigen. - Die Begründung des Antragstellers für die Notwendigkeit der Indikationserweiterung auf diese Altersgruppe ist nicht sehr ausführlich und kaum mit quantitativen Informationen (zu Manifestationsindex, Schwere der COVID-19 Erkrankung, PIM-S/MIS-C und Langzeitfolgen der COVID-19-Erkrankung in der Altersgruppe) hinterlegt. - Die Formulierung wurde im Vergleich zum zugelassenen Impfstoff geändert. Es ist unklar, ob diese bereits in der klinischen Prüfung für die Altersgruppe verwendet wurde. - Durchgeführt wurde eine Phase I/II/III-Studie. - Geprüft wurden 30µg Dosis und 10µg Dosis, wobei die 30µg Dosis aufgrund hoher Reaktogenität nicht weiterverfolgt wurde. Die Gründe für die erhöhte Reaktogenität sind bisher nicht bekannt (30µg ist für Adoleszente zugelassen). - Zulassung aufgrund von Immunobridging-Daten (Nicht-Unterlegenheit in <i>geometric mean titre</i> im Vergleich zu Kohorte 16-25 Jahre und <i>serorespons</i>e gezeigt) beantragt. - Wirksamkeitsanalysen sind nach Auftreten von 22 COVID-19-Fällen geplant. Diese Fallzahl war zum data lock Datum (6.9.2021) nicht erreicht. - Für die Sicherheitsanalyse (Phase II/III) wurden 1518 Teilnehmer betrachtet, die die 10µg Dosis erhalten haben. Das Follow-up erfolgte 2 Monate nach Dosis 2 (95% hatten das Follow-up nach 2-3 Monaten) - Das Bild der Reaktogenitätsdaten ist ähnlich dem Bild in der Kohorte der Adoleszenten. - Kein Todesfall, keine Anaphylaxie, Lymphadenopathie 0,9% vs. 0,1% bei Placebo, 1 Fall von kurzzeitigem, mildem Brustschmerz - Die Nutzen/Risiko Abwägung, auch vor dem Hintergrund eines Übersichtsartikels hierzu soll diskutiert werden (Zimmermann et al., 2021 Arch Dis Child).¹ (siehe dazu auch Folie 14 der angehängten Präsentation.		

¹ <https://adc.bmj.com/content/early/2021/11/01/archdischild-2021-323040>

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Indikationserweiterung Kinder 5-11 Jahre - VSnfD

b) Diskussionsergebnisse

Alle Teilnehmenden

Risiko durch COVID-19 bei 5-11-jährigen Kindern

- Es fehlen Daten zur Abschätzung des Risikos der Altersgruppe hinsichtlich Hospitalisierung, symptomatischer und schwerer COVID-19.
Es gibt ein Kinder COVID-19 Register (Federführung Prof. Berner, Universitätsklinikum Dresden). Die Daten werden dem RKI zur Verfügung gestellt. Eine Veröffentlichung ist in Vorbereitung.
[REDACTED] wird sich erkundigen, ob entsprechende Daten PEI zur Verfügung gestellt werden können. [REDACTED] erklärt sich bereit, Mitglieder der STIKO nach verfügbaren Daten zum COVID-19 Risiko zu fragen.
- Die Inzidenz (auch die Hospitalisierungsrate) bei Kindern in Deutschland ist stabil niedrig (Übersichtsartikel Zepp et al. 2021 Monatsschr Kinderheilkd)². Todesfälle laut [REDACTED] bis 11. Nov. 2021 insgesamt: 0-9 Jahre: 6 männlich, 12 weiblich; 10-19 Jahre: 9 männlich, 8 weiblich, wobei alle chronische Vorerkrankungen aufwiesen. Ein zugelassener Impfstoff für diese Altersgruppe wäre demzufolge insbesondere als Schutz für chronisch kranke Kinder wichtig.
- Bisher gibt es keine klare Evidenz für eine Korrelation zwischen SARS-CoV-2 Infektion und PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) in dieser Altersgruppe. Die Angaben für die Inzidenz bei PCR-positiv getesteten Kindern schwanken (1/500 bis <1/1000) und die Differentialdiagnostik ist schwierig.

Sicherheitsprofil

- Um abzuschätzen, ob schweres Fieber (bis 40°C) bei ca. 10% der Kinder nach der 2. Dosis akzeptabel ist, muss der AR (Assessment Report) abgewartet werden. Es zu erwarten, dass [REDACTED] noch einige kritische Punkte anbringen wird. (Bei 12-17-jährigen war ein ähnliches Reaktogenitätsprofil akzeptabel.)
40°C Fieber ist bei kleinen Kindern zunächst nicht akzeptabel (Gefahr von Fieberkrämpfen). Die Daten müssen noch im Detail hinsichtlich kausalem Zusammenhang (z.B. Zeitverlauf) evaluiert werden.
Es gibt Impfstoffe (Beispiel Meningokokken), die trotz hoher Reaktogenität zugelassen wurden. Die Empfehlung, welche Gruppen mit dem Impfstoff geimpft werden sollen (z.B. chronisch Kranke), fällt in den Zuständigkeitsbereich der STIKO. Ohne Zulassung kann jedoch keine Empfehlung erfolgen.
- Eine Unbekannte wird das Risiko der Myokarditiden bleiben, das in einer Zulassungsstudie mit ca. 1500 Kindern nicht überprüft werden kann.
Hinweise könnten Daten aus den USA und Israel geben, wo mit der Impfung von Kindern dieser Altersgruppe kürzlich begonnen wurde bzw. in Kürze begonnen wird. Dabei ist zu beachten, dass nicht klar ist, wann solche Daten aus Feldbeobachtungen verfügbar sind. D.h. das Abwarten solcher Daten würde zu einer Verzögerung der Entscheidung führen. Generell stützt sich die Bewertung im CHMP auf die im Dossier vorliegenden Daten. Denkbar wäre die Auflage, bestimmte Nebenwirkungen in Studien (post-marketing) nach der Zulassung zu untersuchen. Ob dies bereits Teil des Risk-Management-Plans im Dossier ist, muss überprüft werden.

c) Zusammenfassung

- Die Daten zur Immunogenität reichen aus, um hinreichend sicher zu sein, dass der Impfstoff in der Altersgruppe wirksam ist.
- Auf Basis des Dossiers bestehen hinsichtlich der bekannten Nebenwirkungen keine Bedenken.
- Es fehlen Daten, um den Kontext zur Erkrankung besser zu verstehen und die Unsicherheiten im Bereich der Nebenwirkungen besser einschätzen zu können.
- Es gibt keine Stimmen, die sich grundsätzlich gegen eine Empfehlung ausgesprochen haben.
- Um den „unknowns“ zu begegnen müssen die Nebenwirkungen auch nach einer möglichen Zulassung untersucht werden (ggfs. als Auflage).

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Indikationserweiterung Kinder 5-11 Jahre - VSnfD

3) Datenlage zur Sicherheit und Effektivität Boosterimpfungen / Impfdurchbrüche 3.1) Effektivität / Immunogenität	
a) Präsentation (Folien siehe Anlage)	
- Verschiedene Studien belegen eine abnehmende („waning“) Immunantwort in Abhängigkeit von Zeit, Altersgruppe und Impfstoff (Parameter: humorale und zelluläre Immunantwort, SARS-CoV-2 Infektion, COVID-19 und Hospitalisierungsrate).^{3 4 5 6} - Der Effekt scheint in älteren Personen verstärkt (60+, 65+ je nach Stratifizierung in der Analyse). - Daten aus Deutschland zeigen eine erhöhte Rate an Impfdurchbrüchen in Älteren. - Barda et al. (Israel) zeigen, dass die Effektivität einer Comirnaty Boosterung in allen untersuchten Altersgruppen gegeben ist; jedoch mit deutlich unterschiedlichem Faktor der Risikoreduktion (16-39 Jahre: 2,5; 30-69 Jahre: 45,4; 70+: 411,7).⁷ - Untersuchungen zu Impfstoffkombinationen hinsichtlich Auffrischungsimpfung nach abgeschlossener Impfserie zeigen unterschiedliche Ausprägungen im Anstieg der humoralen Immunantwort je nach Kombination, wobei eine Auffrischung mit mRNA-Impfstoff in allen Kombinationen effektiv war.⁸ - Im Kontext mit dem Auftreten von Varianten, weisen Daten darauf hin, dass ein Faktor für das Nachlassen der Impfstoff-Effektivität auch das Auftreten der Deltavariante sein kann.⁶ - Untersuchungen zur B-Zell-Antwort in Konvaleszenten belegen, dass eine memory-Antwort vorhanden ist und durch Boosterung aktiviert werden kann. Weiterhin wird die Breite der humoralen Antwort (Neutralisierungskapazität gegen Varianten) erweitert.⁹ - Offene Fragen: - o Verändert sich das Verhältnis von Antikörper mit hoher und niedriger Affinität in Abhängigkeit von Zeit, Impfstoff oder natürlicher Infektion? Was bedeutet das (z.B. in Bezug auf <i>antibody-dependent enhancement</i>)? - o Müssen die Impfstoffe auf (zukünftige) Varianten angepasst werden oder ist die Verbreiterung der Immunantwort ausreichend? - o Wie ist die Kinetik der Immunantwort nach einer ersten Auffrischungsimpfung?	
b) Diskussionsergebnisse	
Alle Teilnehmenden	
- In der STIKO wird aktuell eine Auffrischungsimpfung für alle diskutiert. - Hinsichtlich des Myokarditis-Risikos (jüngere Männer) stellt sich die Frage, wo die Altersgrenze für eine Boosterung gezogen wird. In Israel gibt es bisher keine Signale für ein höheres Risiko nach Boosterung (die Daten aus Israel^{7 5} werden in Bezug auf die Definition einer schweren COVID-19 Erkrankung kritisch diskutiert). - Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist bei der Auffrischungsimpfung das Risiko von Myokarditiden, sowie seltenen, sich divers darstellenden hochinflammatorischen Reaktionen in Betracht zu ziehen. Diese Aspekte sollten in die STIKO-Diskussion eingebracht werden.	

² <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01326-2>

³ Tober-Lau et al. 2021, Lancet; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00456-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00456-2)

⁴ Mortari et al. (preprint) <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258284>

⁵ Goldberg et al. 2021, New Engl J Med; DOI: 10.1056/NEJMoa2114228

⁶ Rosenberg et al. (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.21264595v1>

⁷ Barda et al. 2021, Lancet; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

⁸ Atmar et al. (preprint), <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2>

⁹ Wang et al. 2021, Nature; <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9>

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Indikationserweiterung Kinder 5-11 Jahre - VSnfD

- [REDACTED] und [REDACTED] prüfen, ob die vorliegenden Daten ausreichen, um ggf. eine Auffrischungsimpfung bereits nach 5 Monaten zu empfehlen. Diese Frage wurde seitens BMG an das PEI herangetragen. <i>Post Meeting Notiz (aus E-Mail von [REDACTED] vom 15.11.2021):</i> <i>„Aus den beiden sog. pivotalen Studien für beide mRNA-Impfstoffe (also die Studien, die die Datenbasis für die Entscheidung über die Boosterdosis bilden) gibt es demnach keine Sicherheits- und Immunogenitätsdaten für einen Impfabstand von weniger als 6 Monaten. Es kann aus diesen Studien keine Empfehlung für einen Boosterdosis nach weniger als 6 Monaten gegeben werden.“</i>		
3.2) Sicherheit		
[REDACTED]		
a) Darstellung des Sachverhalts		
- Aktuell besteht nach der 2. Dosis ein Risikosignal für Myo-/Perikarditis in jüngeren Männern. In Israel wird dies mit 1/7.500 angegeben. In den Studien aus Nordeuropa liegt es bei den 19-24-jährigen noch höher. Die Patienten sind rasch wieder symptomfrei, der Langzeitverlauf ist unklar. Die Mortalitätsrate ist im Vergleich zu viral-induzierten Myokarditiden bei mRNA-Impfung niedriger. - Es gibt sehr seltene Einzelfälle von sehr dramatisch verlaufender Hyperinflammation nach Impfung mit diversen Komplikationen. - Die Auswertungen zur Auffrischungsimpfung laufen. Bis 30.9. sind die Daten vergleichbar mit denen zur 1. und 2. Dosis. - Es ist in den letzten Wochen ein Anstieg an Verdachtsmeldungen zu verzeichnen. Aktuell liegt der Wert bei ca. 400/Tag. Es werden auch Impfdurchbrüche gemeldet.		
b) Diskussionsergebnisse		
Alle Teilnehmenden		
- Eine Altersgrenze hinsichtlich Auffrischungsimpfung im Hinblick auf die Sicherheitsdaten ist zu erwägen (vgl. Diskussion zu a)). Moderna hat eigene Daten vorgelegt, die auf ein erhöhtes Myokarditis-Risiko in unter 39-jährigen nach der 2. Dosis hinweisen. - Evaluierung der Verdachtsmeldungen zur Boosterung wird dadurch erschwert, dass durch Hausärzte verabreichte Impfungen nicht gemeldet werden. - Es fehlen Daten zur Dauer der Effektivität nach Auffrischungsimpfung, die in gut geplanten, kontrollierten Studien erhoben werden müssen.		
4) Verschiedenes		
COVID-19-relevantes Personal Weihnachten/Jahreswechsel		
Thema nicht besprochen		
Beschlüsse		
Alle		
Keine Beschlüsse gefasst		
Aufgaben	Zuständige Person	Termin
1) Anfrage an Prof. Berner und STIKO Mitglieder bzgl. Daten zu COVID-19 Erkrankung Kinder	[REDACTED]	
2) Prüfung ob Boosterung nach 5 Monaten empfohlen werden kann	[REDACTED]	erledigt



Comirnaty extension Kinder 5-11 Jahre

Erkrankung bei Kindern



- Begründung durch Antragsteller
 - Zahlen bei Kindern nehmen zu
 - Schwere Erkrankung in Kindern mit Risikofaktoren möglich
 - MIS-C
 - Psychosoziale Folgen, Folgen für Ausbildung

Quantitative Informationen verfügbar?

- Manifestationsindex geringer
- COVID-19 Schwere
- PIM-S/MIS-C (Hälfte der Fälle in Kindern 5-13 Jahre)
- Langzeitfolgen

Formulierung



- Tris/Sucrose Formulierung statt PBS/Sucrose
- 100 µg/ml
- 10 Dosen-Behältnis
- Identische Konzentration, unterschiedliche Füllvolumina für die 30 µg Dosis (2.25 ml) und die 10 µg Dosis (1,3 ml)
- Weitere Verdünnung mit 1,3 ml 0,9% NaCl für die 10 µg Dosis
- Schon verwendet in klinischer Prüfung?

Clinical Development



- Trial C4591007
- Phase I Dosisfindung: Immunogenität 7 Tage nach Dosis 2
 - 30 µg Dosis wegen Reaktogenität (16 Probanden) nicht fortgeführt
- Phase II/III Immunogenicity Bridging
 - Immunogenität Subgruppe
 - Erweiterung der laufenden Studie: 1500 + 750 seit August
 - Troponin-Bestimmung: zusätzliche 750 Probanden

Immunogenität: Planung



Immunogenicity bridging

- GMT (NT50%) Vergleich von 5 bis 11 mit 16-25 Jahren 1 Monat nach 2. Dosis
 - Nicht-Unterlegenheit gezeigt wenn untere Grenze des 95%KI der GMR $< 0,67$ und GMR Punktschätzer $> 0,8$ (≥ 1 für FDA)
- Seroresponse (≥ 4 facher Anstieg vor Dosis 1 zu 1 Monat nach Dosis 2)
 - Nicht-Unterlegenheit gezeigt wenn untere Grenze des 95%KI der Differenz der Seroresponse $> -10\%$

Efficacy

- Efficacy Analyse nach 22 COVID-19 Fällen wenn immunobridging gelungen (keine ausreichende Fallzahl bis 6.9.2021)

Immunogenität



Phase I Ergebnis

- GMT at Day 7 post-Dose 2
- 10- μ g group 4162.6 (95% CI: 2584.7, 6704.0)
- 20- μ g: 4583.4 (95% CI: 2802.9, 7494.8)

Immunogenität, Phase II/III Ergebnis



- 10 µg 322 Probanden, Placebo 163 Probanden
- Zeitfenster für 2. Dosis 19-23 Tage,
 - 0,9% erhielten Dosis vor, 3,4% nach dem Fenster
- GMR (10 µg Dosis) 1,04 (2-sided 95% CI: 0,93, 1,18)
- Difference in Seroresponse 0 (2-sided 95% CI: -2,0, 2,2)

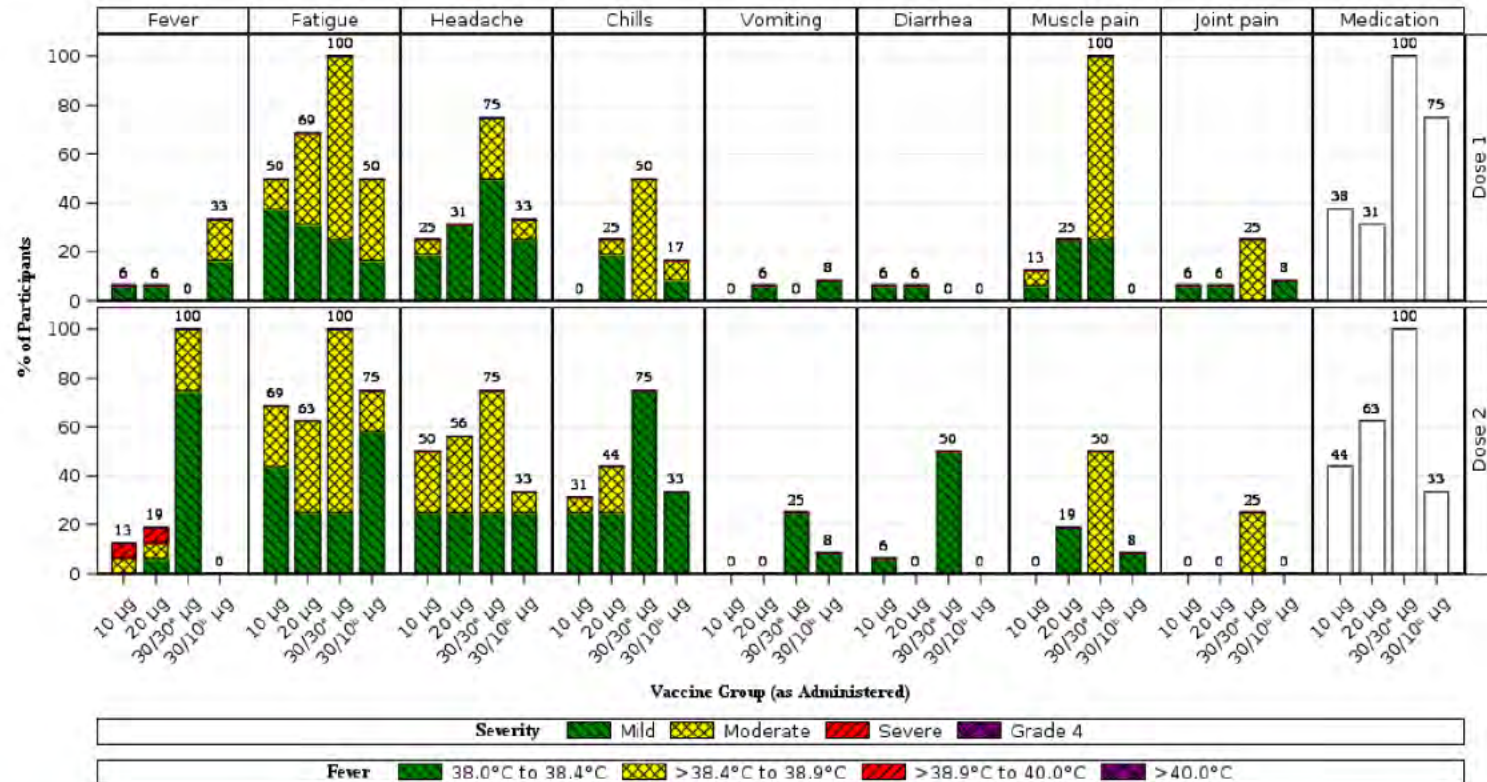
Safety Phase I



- Phase I: 48 erhielten Impfung, 16 pro Dosisstufe
- Reactogenität bei 4/16 nach der zweiten 30 µg Dosis führte zur Empfehlung des IRC die zweite Impfung auf 10 µg zu reduzieren



Figure 4. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population



Safety Phase II/III



- 10 mg Dosis: 1518
- SARS-CoV-2 positiv bei Einschluß: 133
- Follow-up: mindestens 2 Monate nach Dosis 2, 95% () hatten Follow-up von 2-3 Monaten



Systemische AE, 1. vs. 2. Dosis



- fatigue: 33.6% vs 39.4%
- headache: 22.4% vs 28.0%
- muscle pain: 9.1% vs 11.7%
- chills: 4.6% vs 9.8%
- joint pain: 3.3% vs 5.2%
- fever: 2.5% vs 6.5%
- diarrhea: 5.9% vs 5.3%
- vomiting: 2.2% vs 1.9%

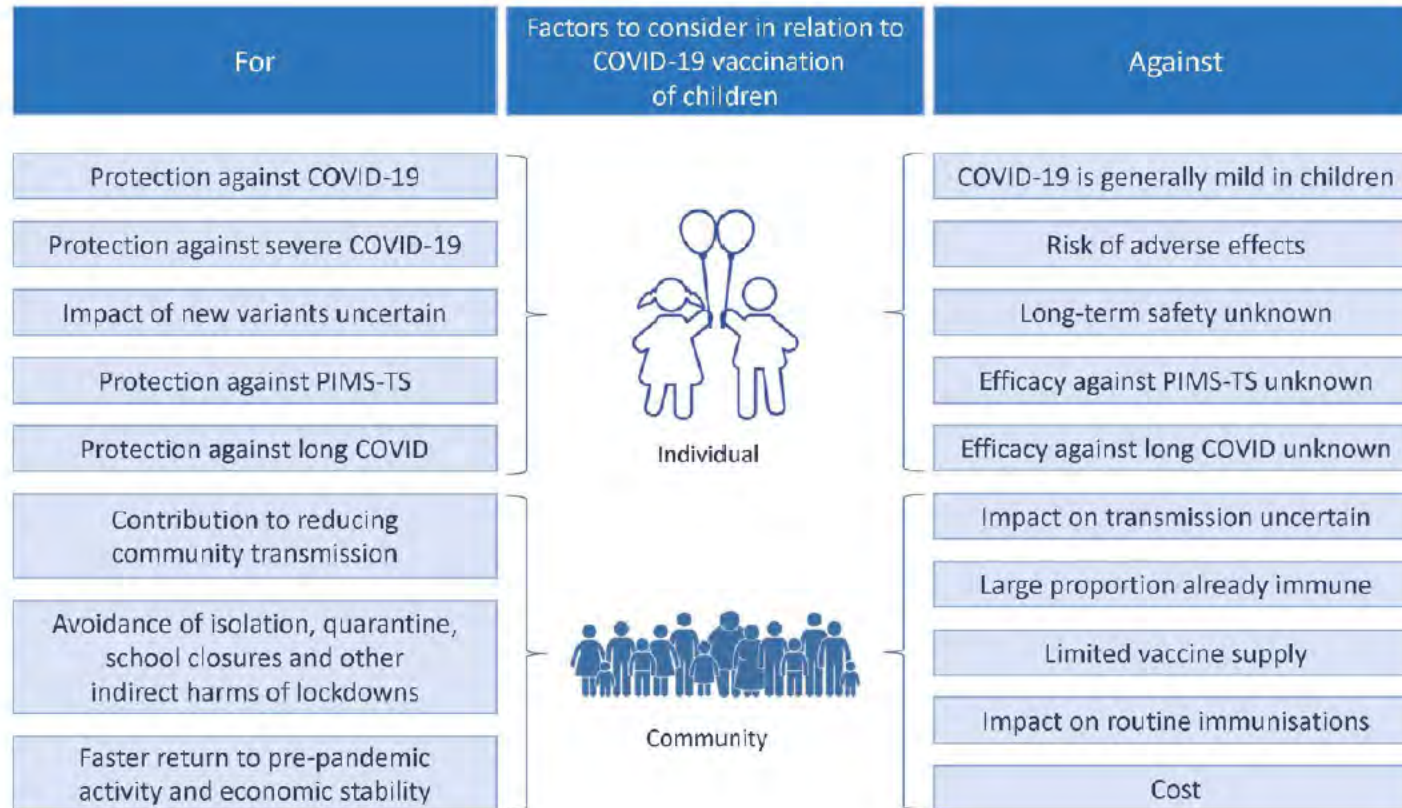
SAE, Todesfälle



- 2 SAE in einem Proband: Unfall mit Fraktur
- Kein Todesfall
- Keine AE die zur Beeindigung der Teilnahme führten

AESI

- Keine Anaphylaxie
- Lymphadenopathie: 13 (0,9%) v. 1 (0,1%) bei Plazebo
- Brustschmerz: 1 Fall, 2 Tage nach 2. Dosis, mild, 1 Minute, vorübergehend, keine weitere Aufarbeitung



Arch Dis Child 2021

Issues for discussion

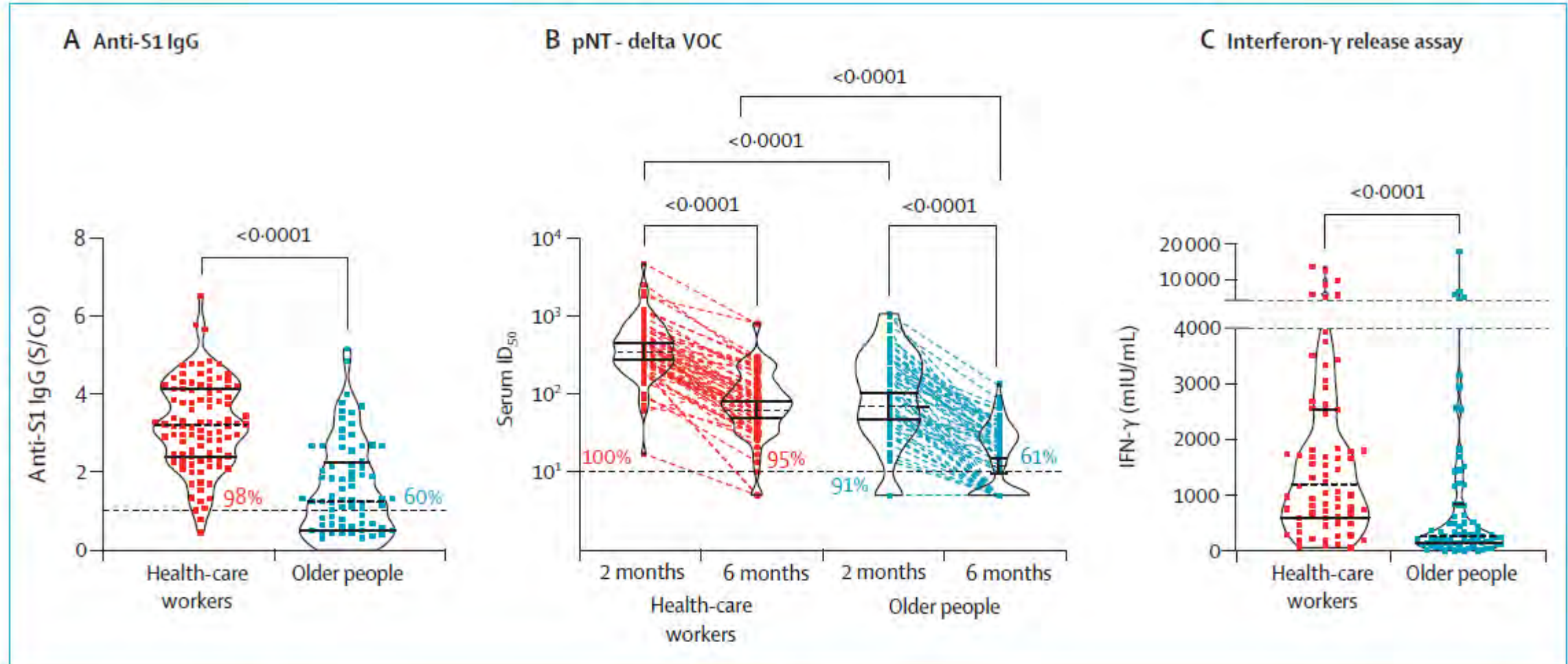


- Ergebnisse in unterschiedlichen Alterssubgruppen

Waning immunity-who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

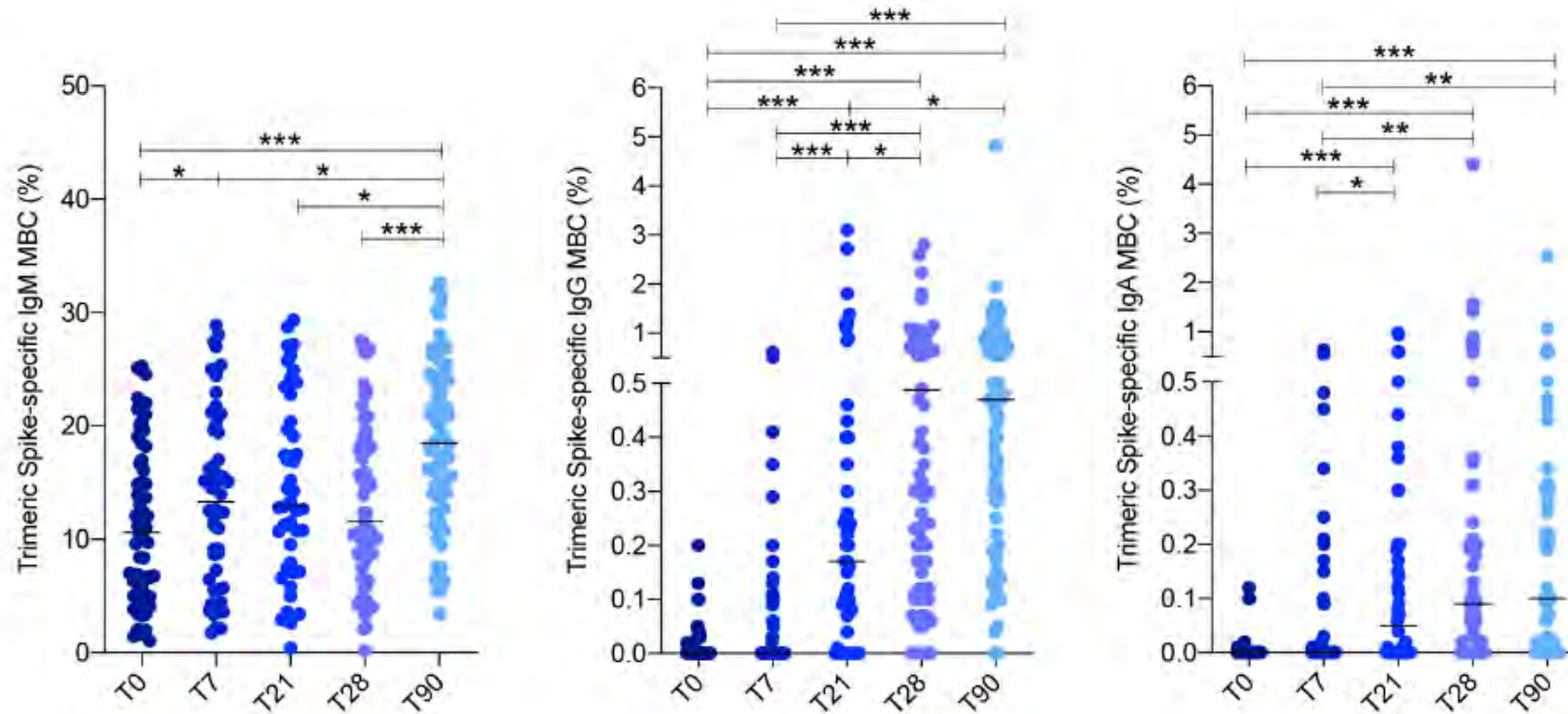
Waning immunity - who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

BNT162b2-induced SARS-CoV-2 antibody and T-cell response at 6-month follow-up in health-care workers and older people



Antigen specific memory B cell responses after mRNA BNT162b2 vaccination

a



b

Preprint: Mortari et al., doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258284>

Highly-specific memory B cells generation after the 2nd dose of BNT162b2 vaccine compensate for the decline of serum antibodies and absence of mucosal IgA

The decline in efficacy against severe disease translates to several-fold increase in vaccinated severe cases

Age	Efficacy in July for people vaccinated in January	Efficacy in July for people vaccinated in February	Efficacy in July for people vaccinated in March	Efficacy in April for people vaccinated in Jan-March
60+	81% [73, 87]	83% [74, 89]	94% [88, 97]	97% [95, 98]

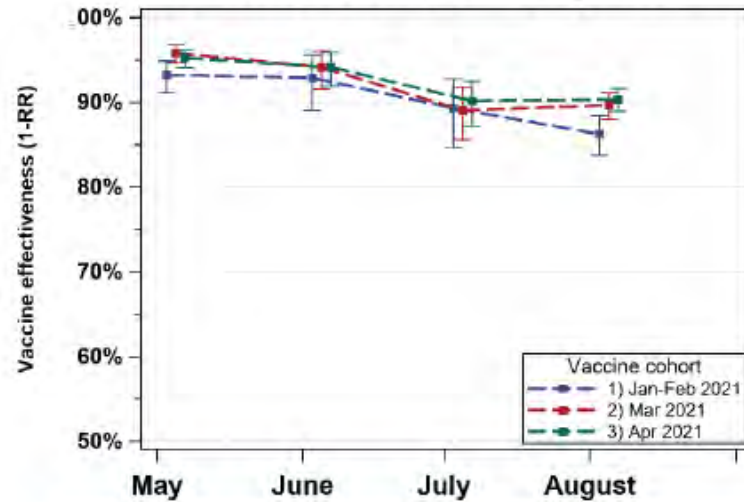
6-fold increase in rate

97% --> 81% in VE means
3% --> 19% relative risk

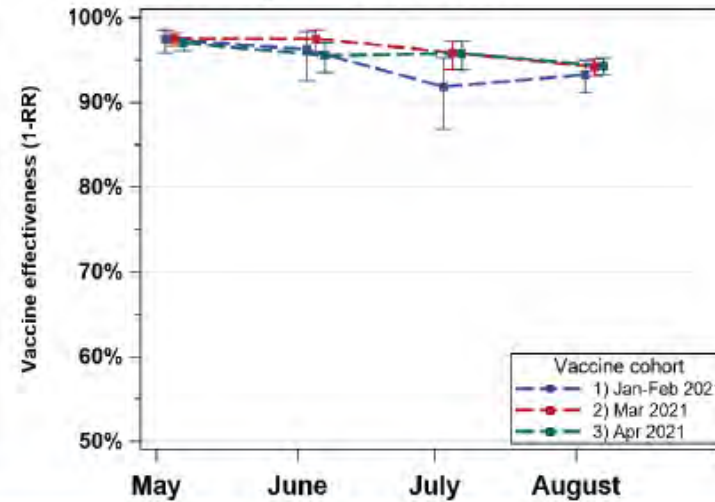
Based on: Goldberg et al
NEJM 2021

Waning immunity-hospitalization

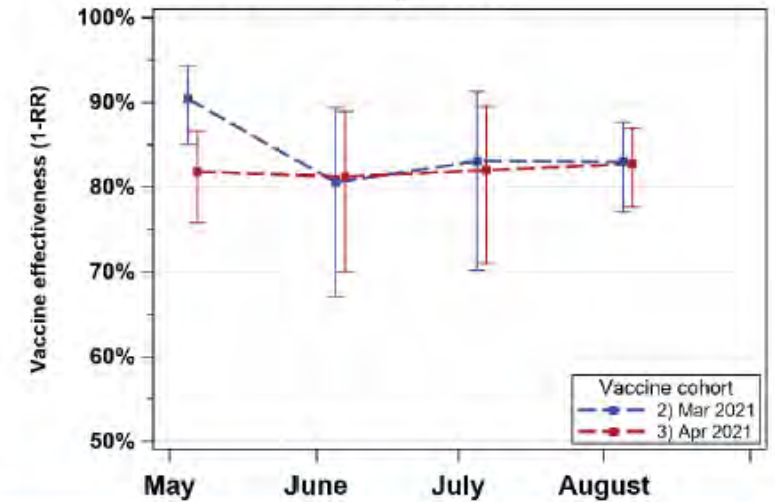
Pfizer-BioNTech, >=65 years



Moderna, >=65 years



Janssen, >=65 years



- **Pfizer-BioNTech**

- May to August hospitalization VE declines 5-7%; August VE >86%
- Greatest declines for January-February cohort. Group enriched for long-term care residents.

- **Moderna**

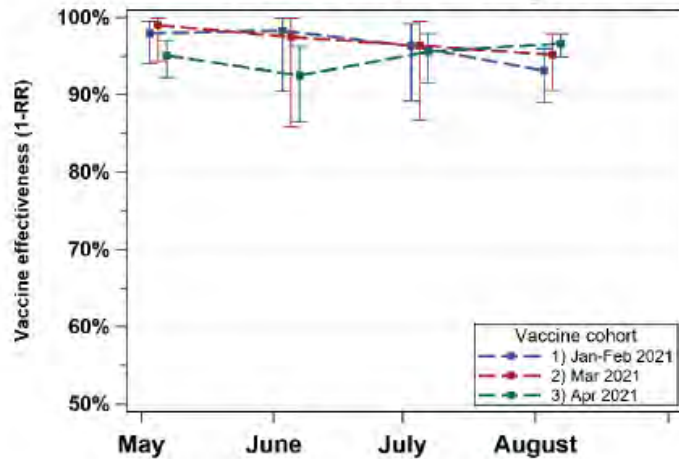
- May to August VE declines 2-4%; August VE >93%

- **Janssen**

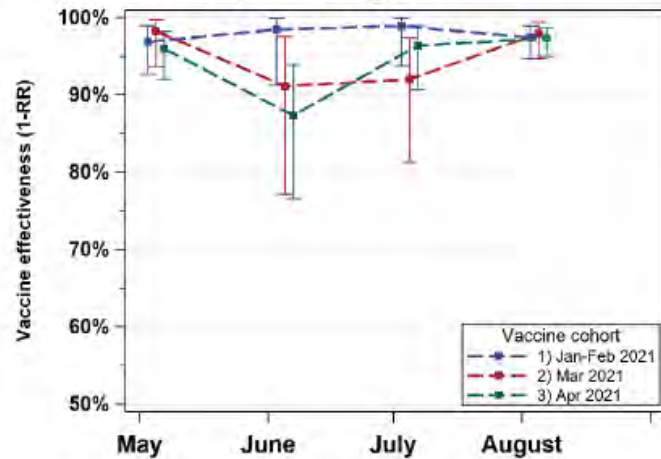
- Little time trend. VE range 81-90%

Waning immunity-hospitalization

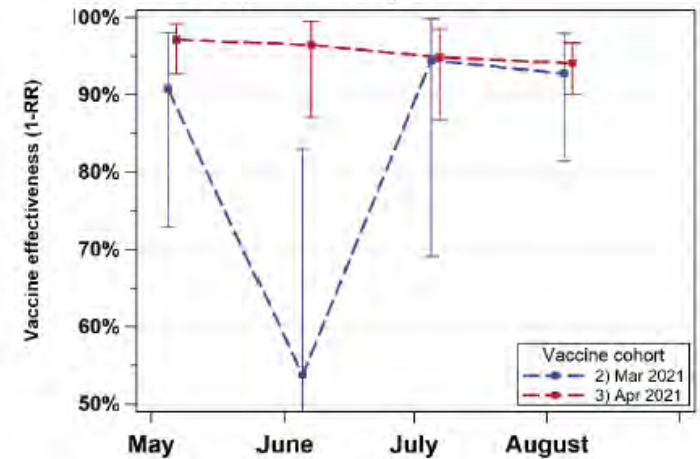
Pfizer-BioNTech, 18-49 years



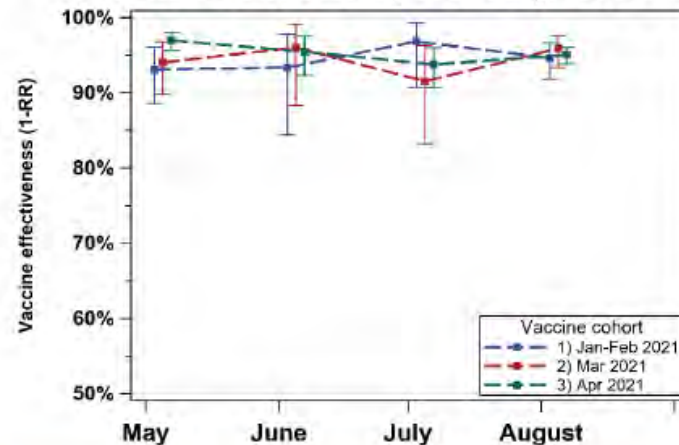
Moderna, 18-49 years



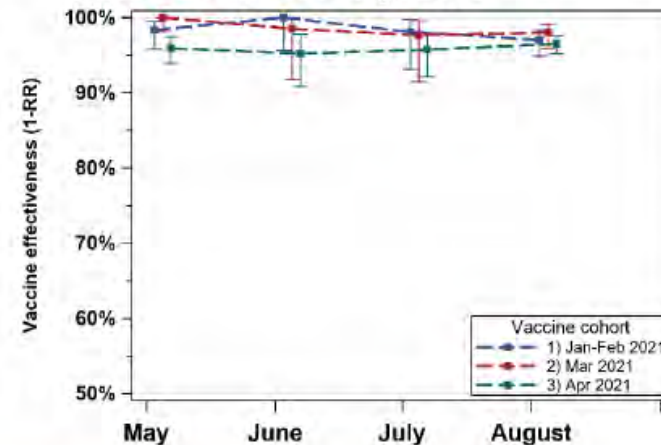
Janssen, 18-49 years



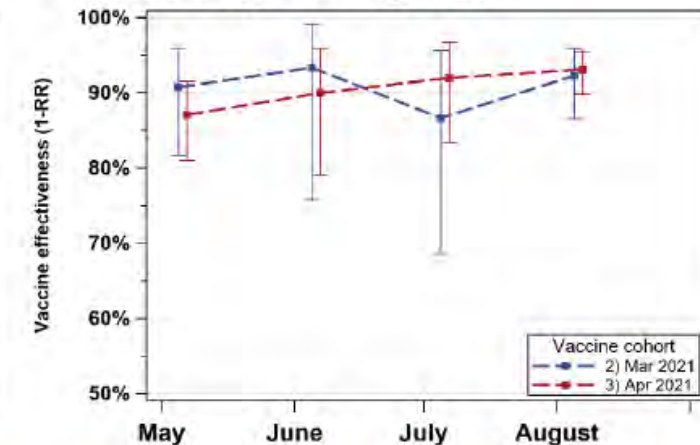
Pfizer-BioNTech, 50-64 years



Moderna, 50-64 years

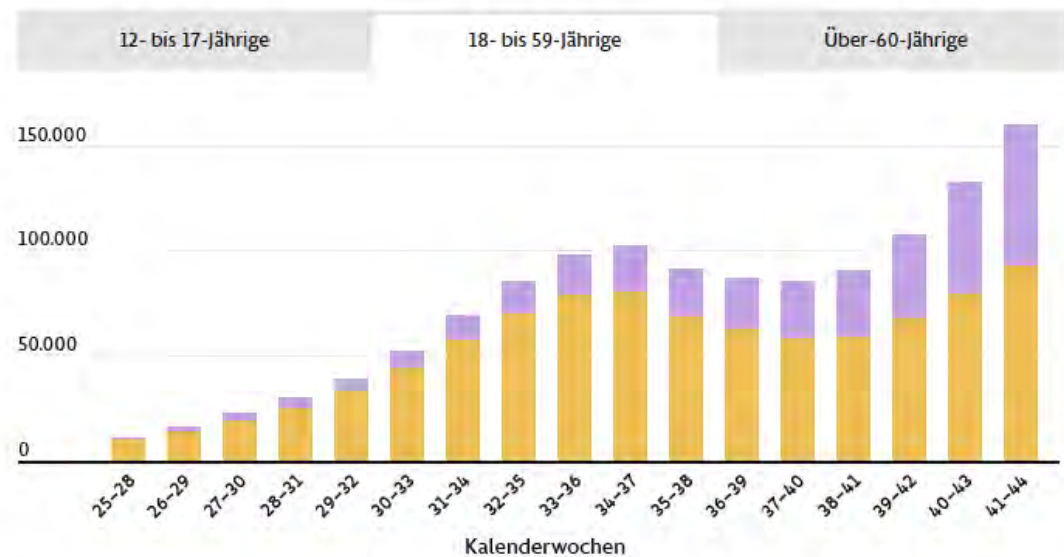


Janssen, 50-64 years

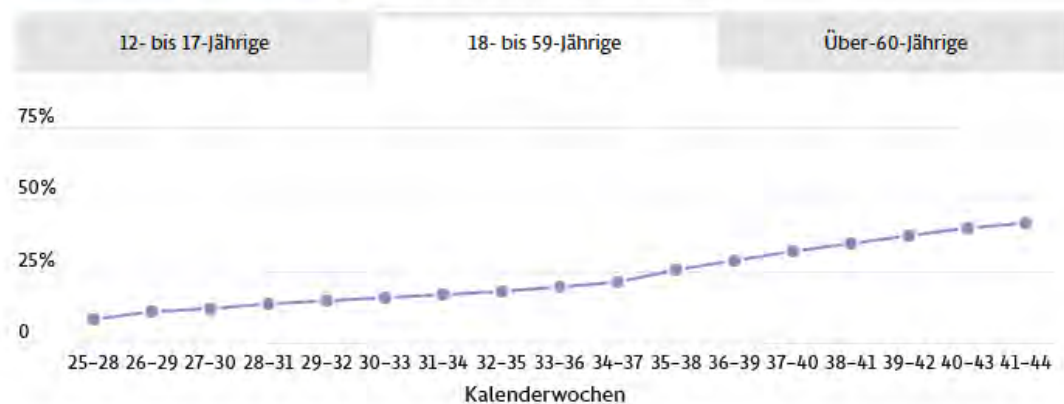


- **Pfizer-BioNTech, Moderna:** >90% hospitalization VE each month, age, and time-cohort, but one (87%)
- **Janssen:** >86% for every month, age, and time-cohort, but one (54%)

Breakthrough infections in Germany

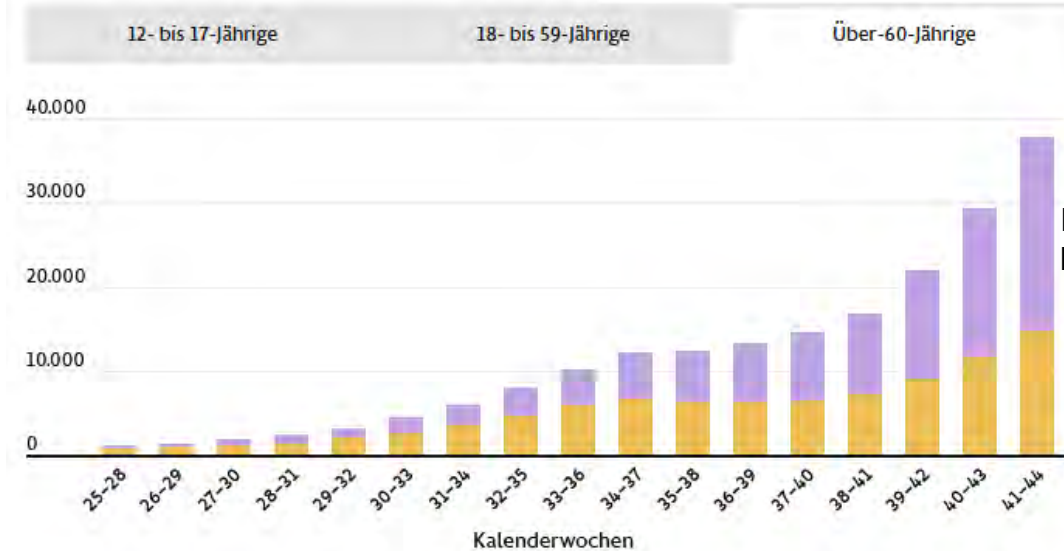


Anteil der Impfdurchbrüche² in der jeweiligen Altersgruppe, in Prozent

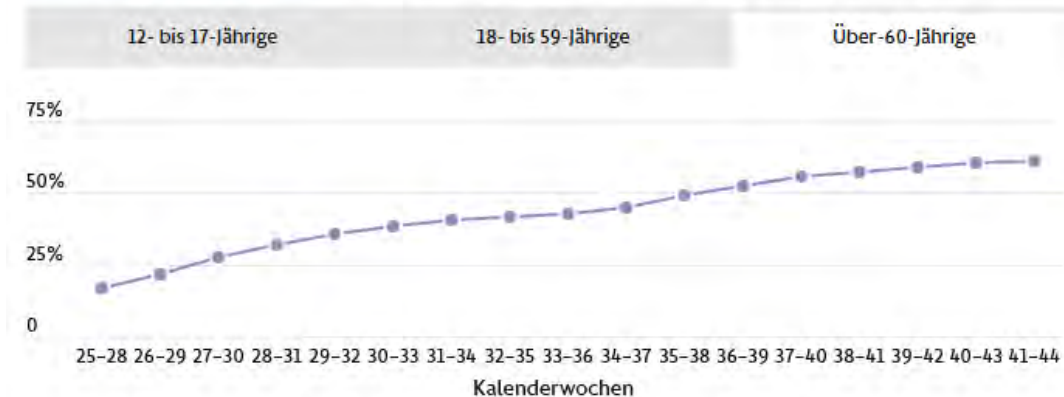


1) Symptomatische Covid-19-Fälle ohne Impfung / 2) Wahrscheinliche Impfdurchbrüche unter symptomatischen Covid-19-Fällen

Stand: 11.11.2021 / Grafik: omer, ibg / Quelle: RKI



Anteil der Impfdurchbrüche² in der jeweiligen Altersgruppe, in Prozent



1) Symptomatische Covid-19-Fälle ohne Impfung / 2) Wahrscheinliche Impfdurchbrüche unter symptomatischen Covid-19-Fällen

Stand: 11.11.2021 / Grafik: omer, jpg / Quelle: RKI

**Waning immunity- who needs a booster- do we need an
update of the vaccine?**

Subgroup analysis of the effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

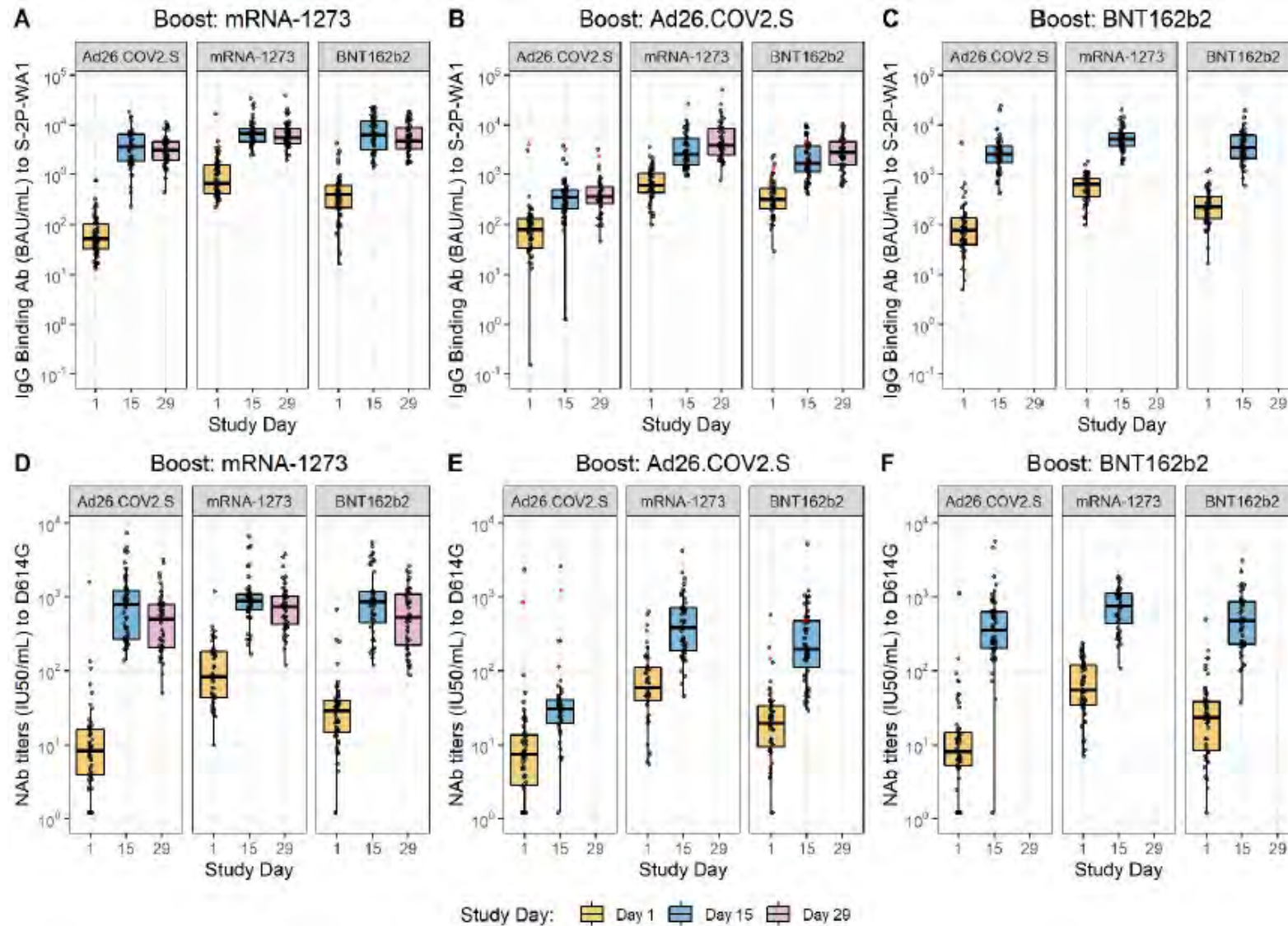
	Total number in analysis (both study groups combined)	Vaccinated with two doses		Vaccinated with three doses		1–risk ratio (95% CI)	Risk difference per 100 000 individuals (95% CI)
		Events	Risk per 100 000 individuals	Events	Risk per 100 000 individuals		
Admissions to hospital							
Sex							
Male	458 552	140	321.6	21	25.2	92% (85 to 97)	296.4 (177.2 to 443.2)
Female	483 548	91	132.1	8	5.0	96% (93 to 99)	127.1 (87.2 to 175.9)
Age group, years							
16–39	288 072	6	7.0	1	2.1	70% (–70 to 100)	4.9 (–2.1 to 12.3)
40–69	448 366	73	104.9	10	8.1	92% (83 to 97)	96.7 (60.1 to 148.7)
≥70	162 958	140	574.3	16	41.3	93% (87 to 97)	533.0 (390.1 to 675.3)
Number of coexisting conditions							
0	462 690	14	13.4	2	1.5	89% (60 to 100)	11.9 (4.3 to 22.3)
1–2	336 850	61	111.5	7	9.7	91% (80 to 98)	101.9 (61.9 to 145.9)
≥3	142 560	156	689.7	20	56.3	92% (87 to 96)	633.4 (456.4 to 847.7)
Severe disease							
Sex							
Male	458 652	103	233.0	13	24.8	89% (73 to 98)	208.2 (109.7 to 343.9)
Female	483 614	54	93.2	4	2.8	97% (93 to 99)	90.4 (57.4 to 137.8)
Age group, years							
16–39	288 086	2	2.5	0	0.0	NA	2.5 (0.7 to 7.5)
40–69	448 410	38	57.9	5	3.5	94% (85 to 99)	54.4 (28.0 to 87.6)
≥70	163 054	108	447.5	10	35.8	92% (83 to 98)	411.7 (285.9 to 548.7)
Number of coexisting conditions							
0	462 706	5	3.1	0	0.0	NA	3.1 (0.7 to 6.0)
1–2	336 902	39	82.0	2	3.2	96% (85 to 100)	78.8 (39.3 to 126.8)
≥3	142 658	113	503.5	15	51.6	90% (80 to 96)	451.9 (322.3 to 605.2)

Estimates were obtained using the Kaplan-Meier estimator starting from day 7 after receipt of the third dose in those who received it. Data are listed as NA when one or both of the study groups do not have any events. NA=not available.

Table 3: Subgroup analysis of the effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

Barda et al., Lancet
2021

Binding Antibody and Neutralizing Antibody Titers

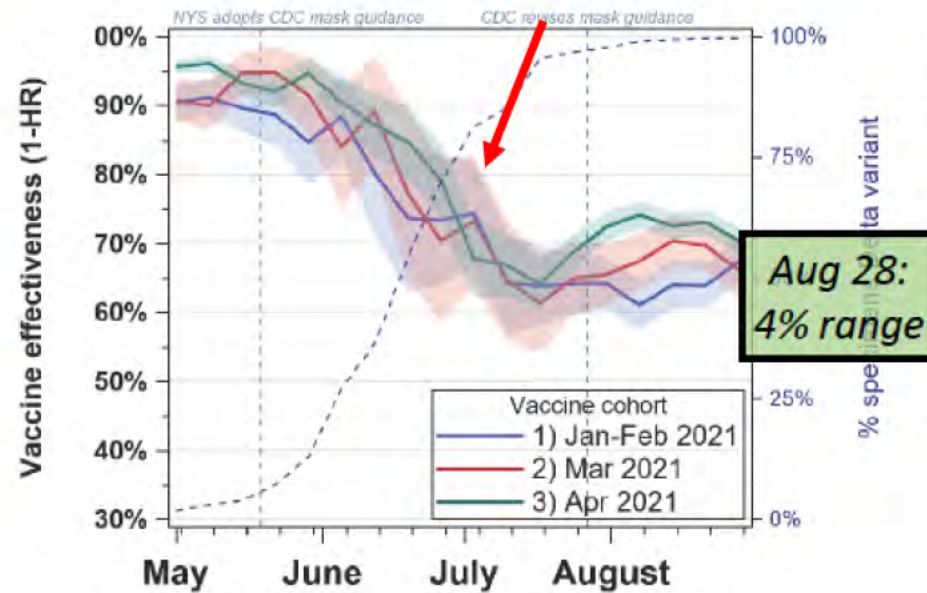


Atmar et al, 2021)

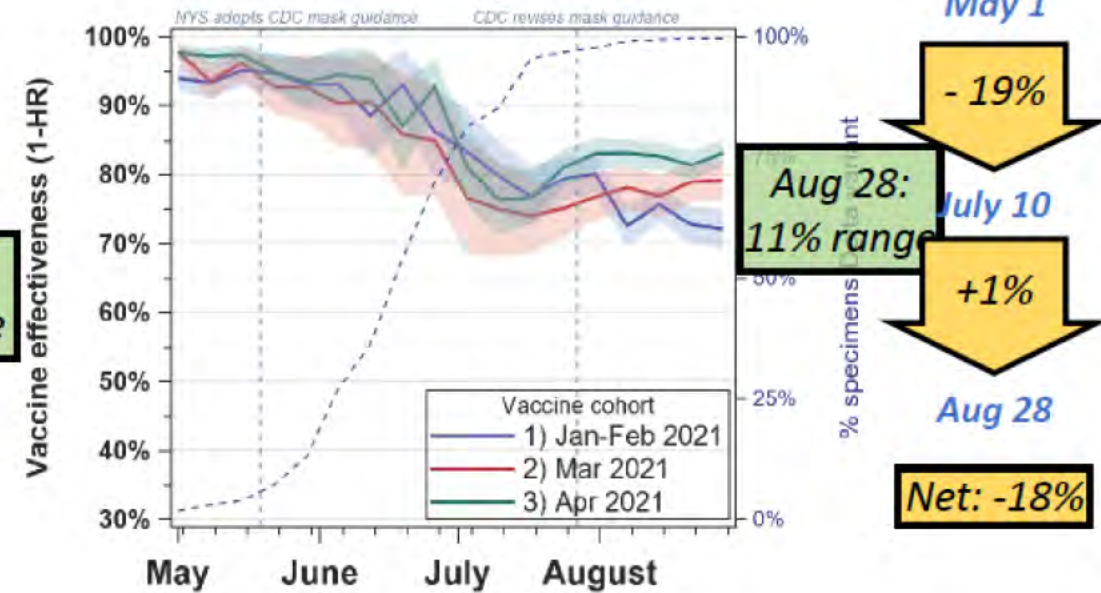
**Waning immunity-who needs a booster- do we need an
update of the vaccine?**

Impact of Delta on decreased VE--- PCR-confirmed Covid19

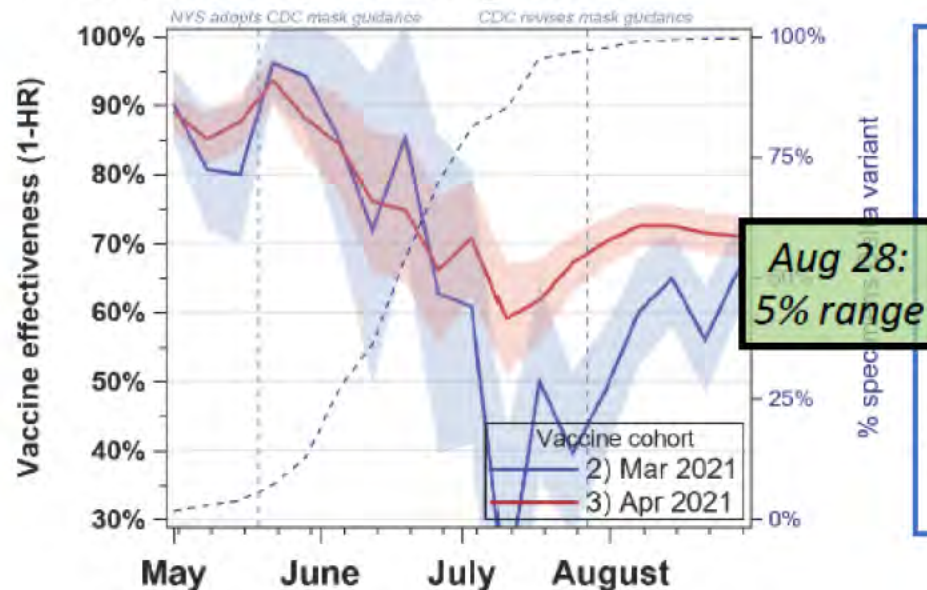
Pfizer-BioNTech, 18-49 years



Moderna, 18-49 years



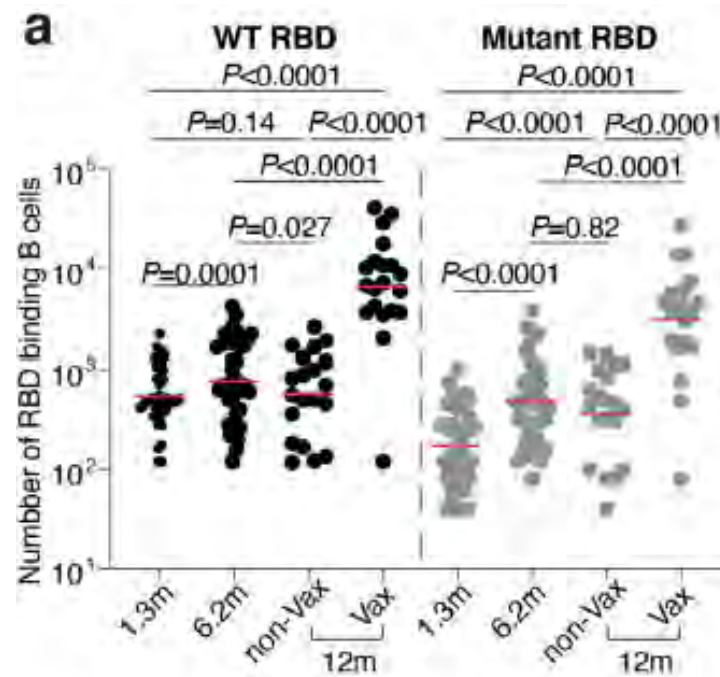
Janssen, 18-49 years



- Simultaneous drop-off in VE against cases for all cohorts
 - When Delta increased & mask guidance changed
 - Not ~1 month offset, consistent with waning
- Drop-off ceased when Delta reached >90%, followed by revised mask guidance
- Gradient by time-cohort in August, supportive of waning, but lesser magnitude than earlier drop

Anti-SARS-CoV-2 RBD B cell memory-Memory B cells show clonal expansion

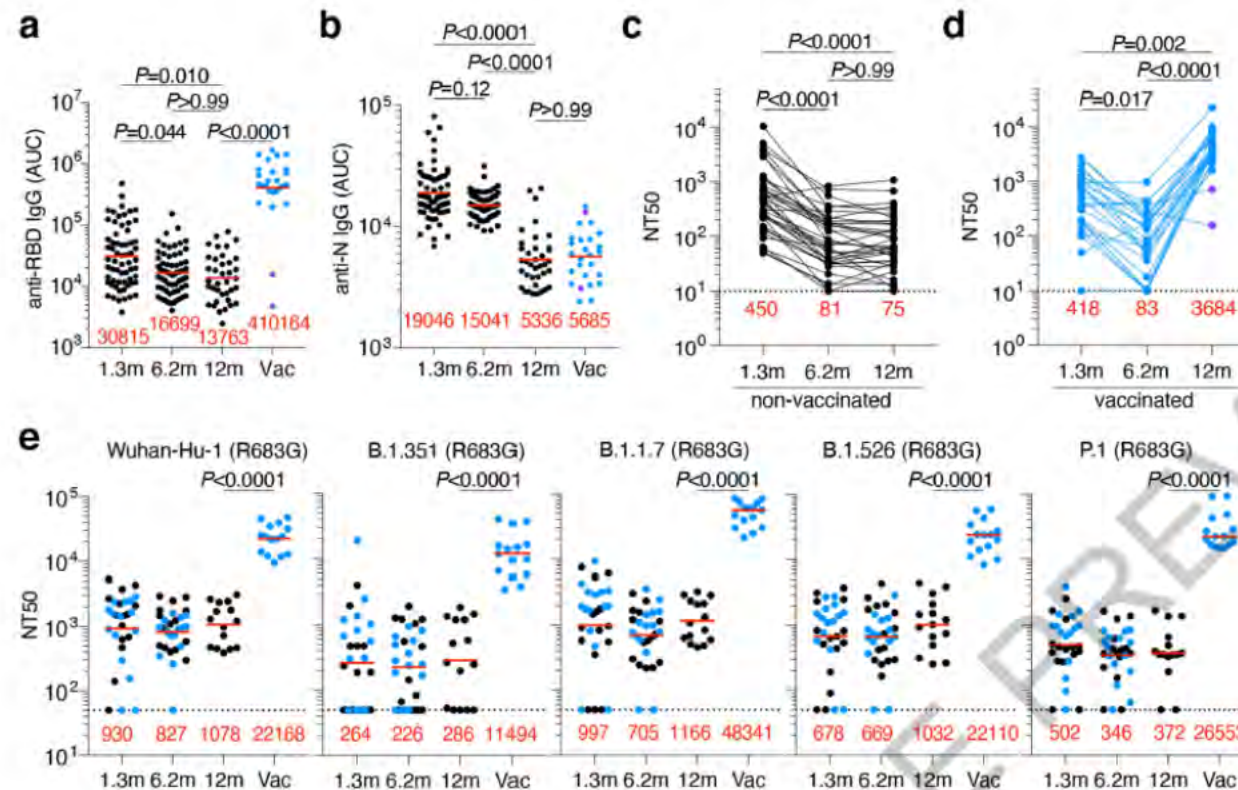
Number of antigen binding memory B cells per 2 million B cells



Wang, Z. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9> (2021).

Neutralizing capacity rises after vaccination of coalescent patients

Plasma ELISAs and neutralizing activity.



Wang, Z. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9> (2021).

Some open questions:

Is there a shift in the ratio of high-affinity versus low-affinity antibodies over the time? If yes-implications?

Is there a difference between the vaccines?

What about these parameters for convalescent patients?

Time for a change?

Is there a need to adapt vaccine to (future) variants? Is the broadening of the immune response sufficient?

Kinetic of waning immunity after booser?

