1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxneuvance® Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 1[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 3[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 4[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 5[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6A[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6B[1,2] 4,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 7F[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 9V[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 14[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 18C[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19A[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19F[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 22F[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 23F[1,2] 2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 33F[1,2] 2,0 Mikrogramm

[1]Konjugiert an CRM_{197}-Trägerprotein. CRM_{197} ist eine nicht-toxische Mutante des Diphtherie-Toxins (aus *Corynebacterium diphtheriae* C7) und wurde rekombinant exprimiert in *Pseudomonas fluorescens*.
[2]Adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans.

1 Dosis (0,5 ml) enthält 125 Mikrogramm Aluminium (Al^{3+}) und etwa 30 Mikrogramm CRM_{197}-Trägerprotein.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

1 Dosis (0,5 ml) enthält 1 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

Der Impfstoff ist eine opaleszierende Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vaxneuvance wird bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis < 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonien und akuter Otitis media angewendet, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Vaxneuvance wird bei Personen ab 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien angewendet, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Vaxneuvance sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren	
Grundimmunisierung mit 2 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis	Das empfohlene Immunisierungsschema besteht aus 3 Dosen Vaxneuvance zu je 0,5 ml. Die erste Dosis wird bereits ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiten Dosis 8 Wochen später. Die dritte (Booster-)Dosis wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten empfohlen.
Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis	Es kann ein Immunisierungsschema mit 4 Dosen Vaxneuvance zu je 0,5 ml verabreicht werden. Diese Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die erste Dosis bereits ab einem Alter von 6 Wochen gegeben wird. Der Abstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung beträgt dabei 4 bis 8 Wochen. Die vierte (Booster-)Dosis wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten und einem Mindestabstand von 2 Monaten nach der dritten Dosis empfohlen.

Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren	
Frühgeborene (< 37 Schwangerschaftswochen bei der Geburt)	Das empfohlene Immunisierungsschema besteht aus einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen Vaxneuvance, gefolgt von einer vierten (Booster-)Dosis, zu je 0,5 ml, entsprechend der Dosierung für eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Vorangegangene Impfung mit einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff	Kleinkinder und Kinder, bei welchen die Immunisierung mit einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff begonnen wurde, können zu jedem Zeitpunkt des Impfschemas zu Vaxneuvance wechseln (siehe Abschnitt 5.1).
Nachhol-Impfschema für Kinder im Alter von 7 Monaten bis < 18 Jahren	
Ungeimpfte Kleinkinder im Alter von 7 bis < 12 Monaten	3 Dosen zu je 0,5 ml, wobei die ersten beiden Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen gegeben werden. Eine dritte (Booster-) Dosis wird ab einem Alter von 12 Monaten und einem Mindestabstand von 2 Monaten nach der zweiten Dosis empfohlen.
Ungeimpfte Kinder im Alter von 12 Monaten bis < 2 Jahren	2 Dosen zu je 0,5 ml, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen den Dosen.
Ungeimpfte oder nicht vollständig geimpfte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren	1 Dosis (0,5 ml). Bei bereits erfolgter Anwendung eines anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs sollten mindestens 2 Monate verstreichen, bevor Vaxneuvance gegeben wird.
Impfschema bei Personen ab 18 Jahren	
Personen ab 18 Jahren	1 Dosis (0,5 ml). Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis Vaxneuvance ist nicht erwiesen.

Besondere Personengruppen
Eine oder mehrere Dosen Vaxneuvance kann Personen mit einer oder mehreren Vorerkrankungen, die sie für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Pneumokokken-Erkrankungen prädisponieren (z. B. Personen mit Sichelzellkrankheit oder einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus [HIV] oder Empfängern einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation [HSZT] oder immunkompetente Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen; siehe Abschnitt 5.1), verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche (Säuglinge im Alter von unter 6 Wochen)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxneuvance bei Säuglingen im Alter von unter 6 Wochen ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte durch eine intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die bevorzugte Stelle ist bei Kleinkindern der anterolaterale Bereich des Oberschenkels oder bei Kindern und Erwachsenen der Deltamuskel des Oberarms.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Diphtherie-Toxoid-enthaltende Impfstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Art der Anwendung

Vaxneuvance darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Anaphylaxie

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall eines seltenen, anaphylaktischen Ereignisses nach Anwendung des Impfstoffs immer eine angemessene, medizinische Behandlungsmöglichkeit und Überwachung zur Verfügung stehen.

Zeitgleiche Erkrankungen

Die Impfung sollte bei Personen verschoben werden, die an einer akuten schweren febrilen Erkrankung oder einer akuten Infektion leiden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff mit Vorsicht an Personen verabreicht werden, die Antikoagulanzien erhalten oder an Personen mit Thrombozytopenie oder mit einer anderen Gerinnungsstörung, wie Hämophilie. Bei diesen Per-

sonen können nach intramuskulärer Anwendung Blutungen oder Blutergüsse auftreten. Vaxneuvance kann subkutan verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken deutlich überwiegt (siehe Abschnitt 5.1).

Apnoe bei Frühgeborenen

Das mögliche Risiko einer Apnoe und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung für 48 – 72 Stunden sollte bei einer Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 Schwangerschaftswoche bei Geburt), und insbesondere bei jenen mit respiratorischer Unreife in der Vorgeschichte, in Betracht gezogen werden. Aufgrund des hohen Nutzens einer Impfung in dieser Gruppe von Säuglingen sollte weder generell auf Impfungen verzichtet noch diese verzögert werden.

Immungeschwächte Personen

Personen, die aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defektes, einer HIV-Infektion oder aus anderen Gründen immungeschwächt sind, können nach aktiver Immunisierung eine verminderte Antikörper-Antwort aufweisen.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Vaxneuvance liegen für Personen mit Sichelzellkrankheit oder HIV-Infektion oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen liegen keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Vaxneuvance vor; daher ist in diesen Fällen auf individueller Basis über eine Impfung zu entscheiden.

Schutzwirkung

Wie bei jedem Impfstoff schützt eine Impfung mit Vaxneuvance möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Vaxneuvance schützt nur gegen die im Impfstoff enthaltenen *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen (siehe Abschnitte 2 und 5.1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Polysorbat 20
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 20 pro Dosis zu 0,5 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Immunsuppressive Therapien können die Immunantwort auf Impfstoffe verringern.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren

Vaxneuvance kann zeitgleich mit jedem der folgenden Impfstoffe (entweder als monovalenter oder Kombinationsimpfstoff) verabreicht werden: Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Poliomyelitis- (Serotypen 1, 2 und 3), Hepatitis-A-, Hepatitis-B-, *Haemophilus-influenzae-Typ*-B-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen- und Rotavirus-Impfstoffe.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Vaxneuvance mit anderen Impfstoffen vor.

Daten aus einer klinischen Studie nach Marktzulassung, in der die Auswirkung einer prophylaktischen Anwendung von Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) auf die Immunantwort auf andere Pneumokokken-Impfstoffe untersucht wurde, legen nahe, dass die Anwendung von Antipyretika zeitgleich mit oder am Tag der Impfung die Immunantwort nach der Grundimmunisierung vermindert. Die Antwort auf die Boosterdosis in Monat 12 war nicht betroffen. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Erwachsene

Vaxneuvance kann gleichzeitig mit saisonalem, quadrivalentem Influenza-Impfstoff (Spaltimpfstoff, inaktiviert) verabreicht werden. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Vaxneuvance mit anderen Impfstoffen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vaxneuvance bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft sollte die Anwendung von Vaxneuvance nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter und den Fetus das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vaxneuvance in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten am Menschen vor, um die Auswirkungen von Vaxneuvance auf die Milchproduktion, das Auftreten in der Muttermilch oder die Auswirkungen auf das gestillte Kind zu beurteilen. Die Vorteile des Stillens für die Entwicklung und Gesundheit sollten im Zusammenhang mit dem klinischen Bedarf der Mutter sowie möglichen unerwünschten Wirkungen auf das gestillte Kind oder der zugrunde liegenden Erkrankung der Mutter betrach-

tet werden. Bei Schutzimpfungen gilt dabei als die zugrunde liegende Erkrankung die Anfälligkeit für die Erkrankung, die durch den Impfstoff verhindert wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen zur Wirkung von Vaxneuvance auf die Fruchtbarkeit vor. Tierversuche an weiblichen Ratten weisen nicht auf schädliche Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vaxneuvance hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen" erwähnten unerwünschten Arzneimittelreaktionen könnten jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden Kleinkindern einschließlich Frühgeborener (erste Impfung ab einem Alter von 6 Wochen) und Kindern (Alter von 11 bis 15 Monaten) in Dosierschemata zu 3 oder 4 Dosen wurde in 5 klinischen Studien mit insgesamt 7 229 Probanden untersucht.

Alle 5 Studien untersuchten die Sicherheit von Vaxneuvance bei zeitgleicher Anwendung mit anderen pädiatrischen Standardimpfstoffen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber ≥ 38 °C (75 %), Reizbarkeit (75 %), Somnolenz (55 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (44 %), Erythem an der Injektionsstelle (42 %), verminderter Appetit (38 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (28 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (28 %). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage). Bei ≤ 4 % der Kleinkinder und Kinder traten schwerwiegende Nebenwirkungen nach jeder beliebigen Dosis auf (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder Größe der Reaktion an der Einstichstelle > 8 cm), mit Ausnahme von Reizbarkeit, die bei 11 % der Probanden auftrat.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden Kindern und Jugendlichen wurde in einer Studie untersucht, die 352 Probanden im Alter von 2 bis < 18 Jahren einschloss, von denen 177 Probanden eine Einzeldosis Vaxneuvance erhielten. In dieser Alterskohorte waren bereits 43 % der Probanden mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff niedrigerer Valenz geimpft.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Injektionsstelle (55 %), Myalgie (24 %), Schwellung an der Injektionsstelle (21 %), Erythem an der Injektionsstelle (19 %), Ermüdung (16 %), Kopfschmerzen (12 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (7 %) und Fieber ≥ 38 °C (6 %). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage). Schwerwiegende Reaktionen (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder Größe der Reaktion an der Einstichstelle > 8 cm) traten bei ≤ 5 % der Kinder und Jugendlichen auf.

Erwachsene im Alter ab 18 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden und immunkompetenten Erwachsenen wurde in 6 klinischen Studien an 7 136 Erwachsenen ≥ 18 Jahre untersucht. Eine zusätzliche klinische Studie untersuchte 302 HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre. Vaxneuvance wurde 5 630 Erwachsenen verabreicht; 1 241 waren 18 bis 49 Jahre alt, 1 911 waren 50 bis 64 Jahre alt und 2 478 waren 65 Jahre alt und älter. Von denjenigen, die Vaxneuvance erhielten, waren 1 134 immunkompetente Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren, die keine (n = 285), 1 (n = 620) oder ≥ 2 (n = 229) Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen aufwiesen, und 152 waren HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Injektionsstelle (65 %), Ermüdung (23 %), Myalgie (21 %), Kopfschmerzen (17 %), Schwellung an der Injektionsstelle (16 %), Erythem an der Injektionsstelle (11 %) und Arthralgie (8 %). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leichtgradig (basierend auf Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage); im Rahmen der klinischen Entwicklung traten bei ≤ 2 % der Erwachsenen schwerwiegende Reaktionen auf (definiert als ein Ereignis, das eine normale tägliche Aktivität verhindert oder bei dem die Reaktion an der Einstichstelle eine Größe > 10 cm hat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Vaxneuvance, die aus klinischen Studien mit Teilnehmern im Alter von mindestens 6 Wochen (N = 10 996) sowie aus der Überwachung nach Markteinführung stammen, sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

In diesem Abschnitt werden die für alle Altersgruppen gemeldeten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, in abnehmender Reihenfolge nach ihrer Häufigkeit und dem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Sehr selten (< 1/10 000)

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Kleinkinder/Kinder/Jugendliche◊		Erwachsene¶
		6 Wochen bis < 2 Jahre‖	2 bis < 18 Jahre§	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Zungenödem, Flush und Engegefühl des Halses	-	-	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Häufig	-
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig	Häufig	-
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig	Häufig	-
	Kopfschmerzen	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	-	-	Gelegentlich†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	-	Häufig	Gelegentlich†
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	Häufig	Häufig	Selten
	Ausschlag	Häufig	Nicht bekannt‡	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie	-	-	Häufig*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber┴	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich†
	≥ 39 °C	Sehr häufig	-	-
	≥ 40 °C	Häufig	-	-
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Verhärtung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig	-
	Urtikaria an der Injektionsstelle	Gelegentlich	-	-
	Ermüdung	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Jucken an der Injektionsstelle	-	-	Häufig
	Wärme an der Injektionsstelle	-	-	Gelegentlich
	Blauer Fleck/Hämatom an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Schüttelfrost	-	-	Gelegentlich†

¶ Bei Erwachsenen wurden lokale und systemische Nebenwirkungen 5 bzw. 14 Tage nach der Impfung täglich gezielt abgefragt.

◊ Bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen wurden lokale und systemische Nebenwirkungen bis zu 14 Tage nach der Impfung gezielt abgefragt.

§ Für Probanden im Alter von 2 bis < 3 Jahren und von ≥ 3 bis < 18 Jahren wurden unterschiedliche systemische Nebenwirkungen gezielt abgefragt. Für Probanden im Alter < 3 Jahren (Vaxneuvance N = 32, 13-valenter PCV N = 28) wurden verminderter Appetit, Reizbarkeit, Somnolenz und Urtikaria von Tag 1 bis Tag 14 nach Impfung gezielt abgefragt. Für Probanden im Alter ≥ 3 bis < 18 Jahren wurde Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie und Urtikaria von Tag 1 bis Tag 14 nach Impfung gezielt abgefragt.

† häufig bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren

‡ In klinischen Studien wurden nach Anwendung von Vaxneuvance bei gesunden Kindern und Jugendlichen keine Ereignisse beobachtet, bei besonderen Personengruppen (Sichelzellkrankheit und HIV-Infektion) wurden zwei Ereignisse beobachtet.

* sehr häufig bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren

┴ definiert als Temperatur ≥ 38 °C

‖ basierend auf Ergebnissen von 3 589 Probanden, unter Ausschluss von Probanden, die ein gemischtes Impfschema erhalten hatten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien berichteten ältere Erwachsene (≥ 50 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (18 – 49 Jahre) über geringere Häufigkeiten bei gezielt abgefragten lokalen und systemischen Nebenwirkungen. Dieser Unterschied wurde hauptsächlich

bei Impfreaktionen beobachtet, einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Erythem und Schwellung) sowie systemischen Reaktionen wie Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie und Fieber.

Zusätzliche Information zu anderen Dosierungs-/Impfschemata und besonderen Personengruppen

Gemischtes Impfschema mit verschiedenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen
Das Sicherheitsprofil gemischter Impfschemata mit 4 Dosen Vaxneuvance und des 13-valenten PCV war bei gesunden Kleinkindern und Kindern im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil des vollständigen Impfschemas mit 4 Dosen von entweder Vaxneuvance oder dem 13-valenten PCV.

Nachhol-Impfschema
Die Sicherheit wurde ebenfalls für ein Nachhol-Impfschema bei 126 gesunden Kleinkindern und Kindern im Alter von 7 Monaten bis < 2 Jahren untersucht, die, abhängig von ihrem Alter bei Studieneinschluss, 2 oder 3 Dosen Vaxneuvance erhielten. Das Sicherheitsprofil des Nachhol-Impfschemas war im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil des Standardimpfschemas, das ab einem Alter von 6 Wochen begonnen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche mit Sichelzellkrankheit oder HIV-Infektion
Die Sicherheit wurde ebenfalls bei 69 Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellkrankheit im Alter von 5 bis < 18 Jahren sowie bei 203 HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht, die alle eine Einzeldosis Vaxneuvance erhielten. Das Sicherheitsprofil von Vaxneuvance bei Kindern mit diesen Erkrankungen war im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil bei gesunden Kindern (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Erwachsene, die Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation sind
Die Sicherheit wurde ebenfalls bei 131 Erwachsenen und 8 Kindern ≥ 3 Jahren untersucht, die 3 bis 6 Monate vor Studieneinschluss eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) erhalten hatten. Alle Probanden erhielten zwischen 1 und 4 Dosen Vaxneuvance. Das Sicherheitsprofil von Vaxneuvance bei Empfängern einer allo-HSZT war im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil bei einer gesunden Population.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Pneumokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AL02

Wirkmechanismus

Vaxneuvance enthält 15 gereinigte Pneumokokken-Kapselpolysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, mit den zusätzlichen Serotypen 22F und 33F), die jeweils an ein Trägerprotein (CRM_{197}) konjugiert sind. Vaxneuvance löst eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus, um Antikörper zu induzieren, die die Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung von Pneumokokken zum Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen verbessern.

Immunantworten nach natürlicher Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach Pneumokokken-Impfung können durch die Messung der opsonophagozytischen Aktivität (OPA) und der Immunglobulin-G(IgG)-Titer bestimmt werden. OPA repräsentiert funktionelle Antikörper und gilt als wichtiger immunologischer Surrogatparameter für den Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen. Bei Kindern wurde eine serotypspezifische IgG-Antikörper-Konzentration entsprechend ≥ 0,35 µg/ml unter Verwendung des WHO-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) als Schwellenwert für die klinische Bewertung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verwendet.

Klinische Immunogenität bei gesunden Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen

Die Immunogenität wurde durch die serotypspezifischen IgG-Ansprechraten (dem Anteil der Probanden, die den serotypspezifischen IgG-Schwellenwert von ≥ 0,35 µg/ml erreichten) und die geometrischen mittleren IgG-Konzentrationen (Geometric Mean Concentrations, GMCs) an Tag 30 nach Grundimmunisierung und/oder nach der Boosterdosis ermittelt. In einer Untergruppe der Probanden wurden ebenfalls die geometrischen mittleren OPA-Titer (Geometric Mean Titres, GMTs) 30 Tage nach Grundimmunisierung und/oder nach der Boosterdosis gemessen.

Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kindern

Impfschema mit 3 Dosen (Grundimmunisierung mit 2 Dosen + 1 Boosterdosis)
In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 025) wurden 1 184 Probanden randomisiert, um entweder Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV in einem Immunisierungsschema mit 3 Dosen zu erhalten. Die ersten beiden Dosen wurden bei Kleinkindern im Alter von 2 und 4 Monaten verabreicht (Grundimmunisierung), und die dritte Dosis wurde den Kindern im Alter von 11 bis 15 Monaten verabreicht (Boosterdosis). Die Probanden erhielten zeitgleich andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich Rotavirus-Lebendimpfstoff mit der Grundimmunisierung für Kleinkinder und Impfstoff mit Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Hepatitis B (rDNS), Poliomyelitis (inaktiviert) und *Haemophilus-influenzae-Typ*-B-Konjugat (adsorbiert) mit allen 3 Dosen während des gesamten Impfschemas.

Vaxneuvance löst Immunantworten aus, wie für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch die IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. 30 Tage nach den beiden Dosen der Grundimmunisierung waren die serotypspezifischen IgG-Ansprechraten und GMCs für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und höher für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten (Tabelle 2). 30 Tage nach der Boosterdosis ist Vaxneuvance dem 13-valenten PCV für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen und für die 2 zusätzlichen Serotypen überlegen, wie über die IgG-Ansprechrate IgG-GMCs ermittelt wurde (Tabelle 3).

Tabelle 2: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen (Impfschema mit 3 Dosen, Protokoll 025)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 497)	13-valenter PCV (n = 468 – 469)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 497)	13-valenter PCV (n = 468 – 469)	GMC-Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	
13 gemeinsame Serotypen†						
1	95,6	97,4	−1,9 (−4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	−3,0 (−5,9; −0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	−4,0 (−8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	−19,7 (−24,3; −15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	−1,1 (−3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	−7,0 (−10,5; −3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	−0,4 (−2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	−0,4 (−3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	−1,1 (−3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	−0,6 (−2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance‡						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.
** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.
† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > −10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).
‡ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit der 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > 10 Prozentpunkte beträgt oder > 2,0 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).
n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden
KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Tabelle 3: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Boosterdosis (Impfschema mit 3 Dosen, Protokoll 025)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 510 – 511)	13-valenter PCV (n = 504 – 510)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 510 – 511)	13-valenter PCV (n = 504 – 510)	GMC-Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	
13 gemeinsame Serotypen†						
1	96,5	99,4	−2,9 (−5,0; −1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	−2,1 (−4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	−1,0 (−2,3; −0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	−0,4 (−2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	−1,8 (−3,7; −0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (−0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	−1,2 (−2,5; −0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	−0,2 (−1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	−0,4 (−1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	−1,0 (−2,3; −0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	−0,4 (−1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	−0,4 (−2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance‡						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > −10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

‡ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit der 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > 10 Prozentpunkte beträgt oder > 2,0 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Darüber hinaus ruft Vaxneuvance die Bildung funktionaler Antikörper hervor, wie 30 Tage nach der Boosterdosis durch serotypspezifische OPA-GMTs festgestellt wurde, die im Allgemeinen für die 13 mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar, jedoch geringfügig niedriger sind. Die klinische Relevanz dieser geringfügig niedrigeren Antwort ist nicht bekannt. Die OPA-GMTs für 22F und 33F waren bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, höher als bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten.

In einer anderen doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 026) wurden 1 191 Probanden randomisiert, um entweder Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV in einem Immunisierungsschema mit 3 Dosen zu erhalten. Die Probanden erhielten zeitgleich andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich Vaxelis mit allen drei Dosen und M-M-RvaxPro und Varivax mit der Boosterdosis. Die Grundimmunisierung wurde Kleinkindern im Alter von 3 und 5 Monaten verabreicht, gefolgt von der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten.

Vaxneuvance löst Immunantworten aus, wie für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch die IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. 30 Tage nach der Boosterdosis ist Vaxneuvance dem 13-valenten PCV für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen und für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) überlegen, wie über die IgG-Ansprechrate ermittelt wurde. Ebenso ist Vaxneuvance dem 13-valenten PCV für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen und für die 2 zusätzlichen Serotypen überlegen, wie über die IgG-GMCs ermittelt wurde. Nach der Boosterdosis bildet Vaxneuvance für alle 15 Serotypen funktionelle Antikörper (OPA-GMTs), die im Allgemeinen mit dem 13-valenten PCV vergleichbar sind.

Impfschema mit 4 Dosen (Grundimmunisierung mit 3 Dosen + 1 Boosterdosis)

Ein Immunisierungsschema mit 4 Dosen wurde bei gesunden Kleinkindern in einer Phase-2- und drei Phase-3-Studien untersucht.

Die Grundimmunisierung wurde den Kleinkindern im Alter von 2, 4 und 6 Monaten verabreicht, die Boosterdosis wurde den Kindern im Alter von 12 bis 15 Monaten gegeben.

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 029) wurden 1 720 Probanden randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV zu erhalten. Die Probanden erhielten zeitgleich andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich HBVaxPro (Hepatitis-B-Impfstoff [rekombinant]), RotaTeq (Rotavirus-Lebendimpfstoff, oral, pentavalent) und Impfstoff mit Diphtherie, Tetanus-Toxoiden, azellulärer Pertussis, adsorbiert, Poliomyelitis (inaktiviert) und *Haemophilus*-b-Konjugat (Tetanus-Toxoid-Konjugat) während der Grundimmunisierung für Kleinkinder. *Haemophilus*-B-Konjugat (Tetanus-Toxoid-Konjugat), M-M-RvaxPro (Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff), Varivax (Varizellen-Lebendimpfstoff) und Vaqta (Hepatitis-A-Impfstoff, inaktiviert) wurden gleichzeitig mit der Boosterdosis von Vaxneuvance verabreicht.

Vaxneuvance löst Immunantworten gegen alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen aus, was anhand der IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. 30 Tage nach Grundimmunisierung ist Vaxneuvance für die 13 gemeinsamen Serotypen gegenüber dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, was anhand der IgG-Ansprechraten ermittelt wurde (Tabelle 4). Vaxneuvance ist nicht unterlegen für die 2 zusätzlichen Serotypen, was anhand der IgG-Ansprechraten für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zur Ansprechrate für Serotyp 23F bei Probanden, denen der 13-valente PCV verabreicht wurde (der niedrigsten Ansprechrate der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3) untersucht wurde, mit einer Differenz in Prozentpunkten von 6,7 % (95%-KI: 4,6; 9,2) bzw. −4,5 % (95%-KI: −7,8; −1,3).

30 Tage nach der Grundimmunisierung sind serotypspezifische IgG-GMCs für 12 der 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen im Vergleich zum 13-valenten PCV. Die IgG-Antwort auf Serotyp 6A verfehlte knapp das vorab festgelegte Kriterium für Nicht-Unterlegenheit (0,48 gegenüber > 0,5) (Tabelle 4). Vaxneuvance ist für die 2 zusätzlichen Serotypen dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, was anhand der serotypspezifischen IgG-GMCs für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den IgG-GMCs für Serotyp 4 bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten (des niedrigsten IgG-GMC der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3), ermittelt wurde, mit einem GMC-Verhältnis von 3,64 bzw. 1,24.

Darüber hinaus löst Vaxneuvance Immunantworten gegen den gemeinsamen Serotyp 3 und die 2 zusätzlichen Serotypen aus, die bedeutend höher waren als jene, die durch den 13-valenten PCV ausgelöst wurden, was anhand der IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Grundimmunisierung ermittelt wurde (Tabelle 4).

Tabelle 4: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen (Impfschema mit 4 Dosen, Protokoll 029)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 698 – 702)	13-valenter PCV (n = 660 – 665)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13 valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 698 – 702)	13-valenter PCV (n = 660 – 665)	GMC-Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	
13 gemeinsame Serotypen†						
1	95,7	99,1	−3,4 (−5,2; −1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	−2,2 (−4,0; −0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	−2,1 (−4,2; −0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	−4,9 (−7,1; −3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	−3,4 (−6,6; −0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	−0,8 (−1,9; −0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	−1,0 (−2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	−0,0 (−1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	−0,9 (−2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	−1,8 (−3,2; −0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	−1,0 (−2,1; −0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	−0,3 (−3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des

95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > −10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).
n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden
KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Die serotypspezifischen IgG-GMCs für Vaxneuvance sind 30 Tage nach der Boosterdosis für alle 13 gemeinsamen Serotypen und für die 2 zusätzlichen Serotypen gegenüber dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, bewertet anhand der IgG-GMCs für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den IgG-GMCs für Serotyp 4 bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten (niedrigster IgG-GMC der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3), mit einem GMC-Verhältnis von 4,69 bzw. 2,59, (Tabelle 5).

Vaxneuvance löst Immunantworten gegen den gemeinsamen Serotyp 3 und die 2 zusätzlichen Serotypen aus, die bedeutend höher waren als jene, die durch den 13-valenten PCV ausgelöst wurden, was anhand der IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach der Boosterdosis ermittelt wurde (Tabelle 5).

Tabelle 5: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Boosterdosis (Impfschema mit 4 Dosen, Protokoll 029)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 712 – 716)	13-valenter PCV (n = 677 – 686)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 712 – 716)	13-valenter PCV (n = 677 – 686)	GMC-Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	
13 gemeinsame Serotypen†						
1	96,6	99,4	−2,8 (−4,4; −1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	−2,4 (−4,5; −0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	−0,7 (−1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	−0,5 (−1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	−0,5 (−1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	−0,3 (−1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	−0,3 (−1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	−0,3 (−1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (−0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (−0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (−0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	−0,4 (−1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.
** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.
† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) beträgt.
n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden
KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Vaxneuvance führt zur Bildung funktioneller Antikörper, wie anhand serotypspezifischer OPA-GMTs 30 Tage nach Grundimmunisierung sowie nach erfolgter Boosterdosis ermittelt wurde, die im Allgemeinen für die 13 mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar, jedoch geringfügig niedriger sind. Die klinische Relevanz dieser geringfügig niedrigeren Antwort ist nicht bekannt. Die OPA-GMTs für 22F und 33F waren höher bei Probanden, die Vaxneuvance erhielten, im Vergleich zu Probanden, die den 13-valenten PCV erhielten.

Kleinkinder und Kinder, die ein gemischtes Impfschema aus verschiedenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen erhielten
In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, deskriptiven Studie (Protokoll 027) wurden 900 Probanden in einem 1:1:1:1:1-Verhältnis randomisiert einer von fünf verschiedenen Impfgruppen zugewiesen, um ein einheitliches oder gemischtes Impfschema mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen zu erhalten. In zwei Impfgruppen erhielten die Probanden ein Impfschema mit 4 Dosen von entweder Vaxneuvance oder dem 13-valenten PCV. In den anderen drei Impfgruppen wurde die Impfserie mit dem 13-valenten PCV

begonnen und bei Dosis 2, Dosis 3 oder Dosis 4 auf Vaxneuvance umgestellt. Die Probanden erhielten zudem gleichzeitig andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich HBVaxPro (Hepatitis B-Impfstoff [rekombinant]) und RotaTeq (Rotavirus-Lebendimpfstoff, oral, pentavalent). Die serotypspezifischen IgG-GMCs waren 30 Tage nach der Boosterdosis für die gemeinsamen 13 Serotypen im Allgemeinen vergleichbar (ermittelt auf Basis der IgG-GMC-Verhältnisse) bei Probanden, die ein gemischtes Impfschema aus Vaxneuvance und dem 13-valenten PCV und jenen, die ein vollständiges Impfschema aus dem 13-valenten PCV erhalten hatten. Höhere Titer der Antikörper gegen Serotypen 22F und 33F wurden nur beobachtet, wenn mindestens eine Dosis Vaxneuvance während der Grundimmunisierung von Kleinkindern bzw. als Boosterdosis gegeben wurde.

Immunogenität bei Frühgeborenen
Die Immunantworten (serotypspezifische IgG und OPA) bei Frühgeborenen, die 4 Dosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs im Rahmen von 4 doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien (Protokoll 025, Protokoll 027, Protokoll 029 und Protokoll 031) erhielten, stimmten im Allgemeinen mit jenen der Gesamtpopulation gesunder Kleinkinder überein (umfasst frühgeborene und termingerecht geborene Kleinkinder), die in diesen Studien beobachtet wurden.

Nachhol-Impfschema bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen
In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, deskriptiven Studie (Protokoll 024) wurden 606 Kinder, die bisher noch nicht gegen Pneumokokken geimpft worden waren, nicht vollständig geimpft waren oder ein Impfschema mit einem niedrigervalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff abgeschlossen hatten, in 3 unterschiedliche Alterskohorten (7 bis 11 Monate, 12 bis 23 Monate und 24 Monate bis < 18 Jahre) randomisiert, um nach dem altersgemäßen Impfschema 1 bis 3 Dosen Vaxneuvance oder des 13-valenten PCV zu erhalten. Die Nachhol-Impfung mit Vaxneuvance löste bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis < 18 Jahren Immunantworten aus, die für die mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar und für die zusätzlichen Serotypen 22F und 33F höher waren. Innerhalb jeder Alterskohorte waren die serotypspezifischen IgG-GMCs 30 Tage nach der letzten Impfstoff-Dosis im Allgemeinen vergleichbar zwischen den Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen und höher in der Vaxneuvance Gruppe für die 2 zusätzlichen Serotypen.

Immunantworten nach subkutaner Anwendung bei Kleinkindern und Kindern
In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, deskriptiven Studie (Protokoll 033) wurden 694 gesunde japanische Kleinkinder im Alter von 2 bis 6 Monaten randomisiert, um entweder Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV als subkutane Anwendung in einem Impfschema mit 4 Dosen zu erhalten. Die Verabreichung der ersten Dosis erfolgte im Alter von 2 bis 6 Monaten, die Verabreichung der zweiten und dritten Dosis erfolgte in einem Abstand von ≥ 27 Tagen nach der jeweils vorhergehenden Dosis. Die vierte Dosis wurde im Alter von 12 bis 15 Monaten verabreicht. Vaxneuvance löste bei gesunden Kleinkindern sowie nach der Boosterdosis serotypspezifische Immunantworten (IgG und OPA) aus, die im Allgemeinen für die gemeinsamen Serotypen mit dem 13-valenten PCV vergleichbar und bei Vaxneuvance für die 2 zusätzlichen Serotypen höher waren.

Klinische Immunogenität bei immunkompetenten Erwachsenen ≥ 18 Jahre

Fünf klinische Studien (Protokoll 007, Protokoll 016, Protokoll 017, Protokoll 019 und Protokoll 021), die in Nord- und Südamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurden, untersuchten die Immunogenität von Vaxneuvance bei gesunden und immunkompetenten Erwachsenen verschiedener Altersgruppen, einschließlich Personen mit oder ohne vorheriger Pneumokokken-Impfung. Jede klinische Studie schloss Erwachsene mit stabilen Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, chronische Herzerkrankungen, chronische Lebererkrankungen, chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma) und/oder verhaltensbedingten Risikofaktoren (z. B. aktueller Tabakkonsum, erhöhter Alkoholkonsum), von denen bekannt ist, dass sie das Risiko einer Pneumokokken-Erkrankung erhöhen, ein.

In jeder Studie wurde die Immunogenität durch serotypspezifische OPA- und IgG-Immunantworten 30 Tage nach der Impfung untersucht. Zu den Studienendpunkten gehörten geometrische mittlere OPA-Titer (Geometric Mean Titres, GMTs) und geometrische mittlere IgG-Konzentrationen (Geometric Mean Concentrations, GMCs). Die Pivotalstudie (Protokoll 019) zielte darauf ab, die Nicht-Unterlegenheit der OPA-GMTs für 12 von 13 Serotypen, die Vaxneuvance mit dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff gemeinsam hat, zu zeigen, sowie die Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit für den gemeinsamen Serotyp 3 als auch die Überlegenheit für die zusätzlichen in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen 22F und 33F. Die Bewertung der Überlegenheit von Vaxneuvance gegenüber dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff basierte auf den Vergleichen der OPA-GMTs zwischen den verschiedenen Gruppen und dem Anteil der Probanden mit einem ≥ 4-fachen Anstieg der serotypspezifischen OPA-Titer von vor der Impfung bis 30 Tage nach der Impfung.

Pneumokokken-Impfstoff-naive Erwachsene

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Pivotalstudie (Protokoll 019) wurden 1 205 immunkompetente, Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 50 Jahre randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten. Das mediane Alter der Probanden betrug 66 Jahre (Spannbreite: 50 bis 92 Jahre), mit etwa 69 % über 65 Jahren und etwa 12 % über 75 Jahren. 57,3 % waren weiblich und 87 % hatten mindestens eine Vorerkrankung.

Die Studie zeigte, dass Vaxneuvance dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen ist und für die 2 zusätzlichen Serotypen sowie für den gemeinsamen Serotyp 3 überlegen ist. Tabelle 6 fasst die OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung zusammen. Die IgG-GMCs stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen überein, die für die OPA-GMTs beobachtet wurden.

Tabelle 6: Serotypspezifische OPA-GMTs 30 Tage nach Impfung bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ≥ 50 Jahre (Protokoll 019)

Pneumokokken-Serotyp	Vaxneuvance (N = 602)		13-valenter PCV (N = 600)		GMT-Verhältnis* (Vaxneuvance/13-valenter PCV) (95%-KI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 gemeinsame Serotypen†					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3‡	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1 125,6	598	1 661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5 407,2	598	5 424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4 011,7	598	3 258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4 617,3	598	5 880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1 817,3	597	2 232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1 999,3	598	2 656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2 757,7	598	2 583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3 194,3	598	3 979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1 695,1	598	1 917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2 045,4	598	1 740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance§					
22F	594	2 375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7 994,7	597	1 124,9	7,11 (6,07; 8,32)

* GMTs, GMT-Verhältnis und 95%-KI werden anhand eines cLDA-Modells geschätzt.
† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) > 0,5 beträgt.
‡ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit für Serotyp 3 basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) > 1,2 beträgt.
§ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit für die 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) > 2,0 beträgt.
N = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden; n = Anzahl der Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden.
KI = Konfidenzintervall; cLDA = constrained longitudinal data analysis; GMT = geometrischer mittlerer Titer (1/dil);
OPA = opsonophagozytische Aktivität; PCV = Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 017) wurden 1 515 immunkompetente Probanden im Alter von 18 bis 49 Jahren mit oder ohne Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff, gefolgt von PPV23 6 Monate später. Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen beinhalteten: Diabetes mellitus, chronische Herzerkrankungen einschließlich Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankungen mit kompensierter Zirrhose, chronische Lungenerkrankungen einschließlich persistierendem Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), aktueller Tabakkonsum und erhöhter Alkoholkonsum. Insgesamt hatten von jenen, die Vaxneuvance erhielten, 285 (25,2 %) keinen Risikofaktor, 620 (54,7 %) hatten 1 Risikofaktor und 228 (20,1 %) hatten 2 oder mehr Risikofaktoren.

Vaxneuvance löste Immunantworten gegen alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen aus, wie anhand der OPA-GMTs (Tabelle 7) und IgG-GMCs ermittelt wurde. Die OPA-GMTs und IgG-GMCs waren zwischen den beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar, und in der Vaxneuvance Gruppe für die 2 zusätzlichen Serotypen höher. Nach der Impfung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs für alle 15 Serotypen zwischen den beiden Impfgruppen im Allgemeinen vergleichbar.

In einer Subgruppenanalyse auf Basis der Anzahl der angegebenen Risikofaktoren löste Vaxneuvance Immunantworten gegen alle 15 Serotypen aus, die im Impfstoff enthalten sind, ermittelt über OPA-GMTs und IgG-GMCs 30 Tage nach der Impfung bei Erwachsenen ohne, mit 1, 2 oder mehr Risikofaktoren. Die Ergebnisse in jeder Subgruppe waren im Allgemeinen mit jenen konsistent, die in der gesamten Studienpopulation beobachtet wurden. Die sequenzielle Verabreichung von Vaxneuvance, gefolgt von PPV23 6 Monate später, war ebenfalls immunogen für alle 15 Serotypen, die in diesem Impfstoff enthalten sind.

Tabelle 7: Serotypspezifische OPA-GMTs 30 Tage nach Impfung bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit oder ohne Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen (Protokoll 017)

Pneumokokken-Serotyp	Vaxneuvance (N = 1 133)			13-valenter PCV (N = 379)		
	n	Beobachteter GMT	95%-KI*	n	Beobachteter GMT	95%-KI*
13 gemeinsame Serotypen						
1	1 019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)

Pneumokokken-Serotyp	Vaxneuvance (N = 1 133)			13-valenter PCV (N = 379)		
	n	Beobachteter GMT	95%-KI*	n	Beobachteter GMT	95%-KI*
3	1 004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1 016	1 416,0	(1 308,9; 1 531,8)	342	2 576,1	(2 278,0; 2 913,2)
5	1 018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1 006	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9 718,8; 13 097,5)
6B	1 014	10 336,9	(9 649,4; 11 073,4)	342	6 995,7	(6 024,7; 8 123,2)
7F	1 019	5 756,4	(5 410,4; 6 124,6)	342	7 588,9	(6 775,3; 8 500,2)
9V	1 015	3 355,1	(3 135,4; 3 590,1)	343	3 983,7	(3 557,8; 4 460,7)
14	1 016	5 228,9	(4 847,6; 5 640,2)	343	5 889,8	(5 218,2; 6 647,8)
18C	1 014	5 709,0	(5 331,1; 6 113,6)	343	3 063,2	(2 699,8; 3 475,5)
19A	1 015	5 369,9	(5 017,7; 5 746,8)	343	5 888,0	(5 228,2; 6 631,0)
19F	1 018	3 266,3	(3 064,4; 3 481,4)	343	3 272,7	(2 948,2; 3 632,9)
23F	1 016	4 853,5	(4 469,8; 5 270,2)	340	3 887,3	(3 335,8; 4 530,0)
2 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	1 005	3 926,5	(3 645,9; 4 228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1 014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2 180,6	(1 828,7; 2 600,2)

* Die 95%-KIs innerhalb der Gruppe werden durch die Potenzierung der KIs des Mittelwerts der natürlichen Log-Werte auf Basis der t-Distribution errechnet.
N = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden; n = Anzahl der Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden.
KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer mittlerer Titer (1/dil); OPA = opsonophagozytische Aktivität; PCV = Pneumokokken-Konjugat-impfstoff.

Sequenzielle Verabreichung von Pneumokokken-Impfstoffen bei Erwachsenen

Die sequenzielle Verabreichung von Vaxneuvance gefolgt von PPV23 wurde in Protokoll 016, Protokoll 017 (siehe Abschnitt 5.1, *Pneumokokken-Impfstoff-naive Erwachsene*) und Protokoll 018 (siehe Abschnitt 5.1, *HIV-infizierte Erwachsene*) untersucht.

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 016) wurden 652 Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 50 Jahre randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten, gefolgt von PPV23 ein Jahr später.

Nach der Impfung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 Serotypen in Vaxneuvance vergleichbar.

Die durch Vaxneuvance ausgelösten Immunantworten hielten bis zu 12 Monate nach der Impfung an, wie anhand der OPA-GMTs und IgG-GMCs ermittelt wurde. Die serotypspezifischen OPA-GMTs nahmen über die Zeit ab, da sie in Monat 12 niedriger waren als an Tag 30; sie blieben jedoch über dem Wert bei Studienbeginn für alle in Vaxneuvance oder im 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen. Die OPA-GMTs und IgG-GMCs waren im Allgemeinen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen in Monat 12 für die 13 gemeinsamen Serotypen, und höher für die 2 zusätzlichen Serotypen bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten.

Erwachsene mit vorheriger Pneumokokken-Impfung

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 007) wurden 253 Probanden ≥ 65 Jahre, die mindestens ein Jahr vor Einschluss in die Studie mit PPV23 geimpft worden waren, randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten.

Die IgG-GMCs und OPA-GMTs waren zwischen den beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und für die 2 zusätzlichen Serotypen in der Vaxneuvance Gruppe höher.

In einer klinischen Studie, in der ein anderer PCV ≤ 1 Jahr nach PPV23 verabreicht wurde, wurden im Vergleich zu den beobachteten Immunantworten, wenn PCV entweder allein oder vor PPV23 angewandt wurde, verminderte Immunantworten gegenüber den gemeinsamen Serotypen beobachtet. Die klinische Signifikanz hiervon ist nicht bekannt.

Klinische Immunogenität bei besonderen Personengruppen

HIV-infizierte Kinder

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 030) wurde Vaxneuvance bei 203 HIV-infizierten Kindern im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht. Von diesen Kindern hatten 17 (8,4 %) eine CD4+ T-Zellzahl von < 500 Zellen/µl und einen HIV-Ribonukleinsäure(RNA)-Wert im Plasma von < 50 000 Kopien/ml. In dieser Studie wurden 407 Probanden randomisiert und erhielten entweder eine Einzeldosis Vaxneuvance oder 13-valenten PCV, gefolgt von PPV23 2 Monate später. Vaxneuvance war immunogen, was anhand von serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen ermittelt wurde. Die serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs waren für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) höher. Nach der sequenziellen Gabe von PPV23

waren die IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen zwischen den beiden Impfgruppen im Allgemeinen vergleichbar.

HIV-infizierte Erwachsene
In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 018) wurden 302 Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 18 Jahre mit HIV-Infektion und einer CD4+ T-Zellzahl ≥ 50 Zellen/µl und HIV-Ribonukleinsäure (RNA) im Plasma < 50 000 Kopien/ml randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten, gefolgt von PPV23 2 Monate später. Die Mehrheit der Probanden hatte eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 200 Zellen/µl; 4 (1,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 50 bis < 200 Zellen/µl, 152 (50,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 200 bis < 500 Zellen/µl und 146 (48,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 500 Zellen/µl.

Vaxneuvance löste auf alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen Immunantworten aus, die auf Basis von OPA-GMTs und IgG-GMCs 30 Tage nach der Impfung bestimmt wurden. Bei den HIV-infizierten Probanden waren die beobachteten Immunantworten im Vergleich zu den gesunden Probanden durchgehend geringer, jedoch zwischen den beiden Impfstoff-Gruppen vergleichbar, mit Ausnahme von Serotyp 4. OPA-GMT und IgG-GMC für Serotyp 4 waren bei Vaxneuvance niedriger. Nach der sequenziellen Verabreichung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 Serotypen im Allgemeinen vergleichbar.

Kinder mit Sichelzellkrankheit
In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 023) wurde Vaxneuvance bei Kindern mit Sichelzellkrankheit im Alter von 5 bis < 18 Jahre untersucht. Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten gegebenenfalls in den ersten zwei Lebensjahren eine Standardimpfung gegen Pneumokokken erhalten, sie hatten jedoch keinen Pneumokokkenimpfstoff in den drei Jahren vor Studieneintritt erhalten. Insgesamt wurden 104 Probanden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder eine Einzeldosis Vaxneuvance oder 13-valenten PCV zu erhalten. Vaxneuvance war immunogen, was anhand der serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen ermittelt wurde. Die serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs waren zwischen beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und bei Vaxneuvance für die 2 zusätzlichen Serotypen 22F und 33F höher.

Kinder und Erwachsene, die Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation sind
In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 022) wurde Vaxneuvance bei Erwachsenen und Kindern ≥ 3 Jahren untersucht, die 3 bis 6 Monate vor Studieneinschluss eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) erhalten hatten. In dieser Studie wurden 277 Probanden randomisiert, um entweder 3 Dosen Vaxneuvance oder 13-valenten PCV in einem zeitlichen Abstand von jeweils einem Monat zu erhalten. Patienten ohne chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD) erhielten 12 Monate nach der allo-HSZT eine Einzeldosis PPV23 und Probanden mit cGvHD eine vierte Dosis Vaxneuvance oder 13-valenten PCV. Vaxneuvance war bei Empfängern einer allo-HSZT immunogen, wie 30 Tage nach der dritten Dosis von Vaxneuvance für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch die IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. Die serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs waren zwischen beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und bei Vaxneuvance für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) höher. Ebenso waren bei Probanden, die 12 Monate nach der allo-HSZT entweder Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV erhalten hatten, die IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung zwischen den beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und bei Vaxneuvance für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) höher. Bei Probanden, die 12 Monate nach der allo-HSZT PPV23 erhalten hatten, waren die IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Vaxneuvance zeigte bei Verabreichung an weibliche Ratten keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die embryonale/fetale Entwicklung oder die Entwicklung der Nachkommen.

Vaxneuvance, das trächtigen weiblichen Ratten verabreicht wurde, führte bei den Nachkommen zu nachweisbaren Antikörpern gegen alle 15 Serotypen, die auf einen diaplazentaren Erwerb von mütterlichen Antikörpern während der Schwangerschaft und möglicherweise auf eine Übertragung während der Laktation zurückzuführen waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (NaCl)
L-Histidin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

Zu Adjuvanzien, siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vaxneuvance sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so bald wie möglich verabreicht werden.

Im Fall temporärer Temperaturabweichungen ist Vaxneuvance bei Temperaturen bis 25 °C für maximal 48 Stunden stabil. Wird dieser Zeitraum überschritten, ist der Impfstoff zu entsorgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

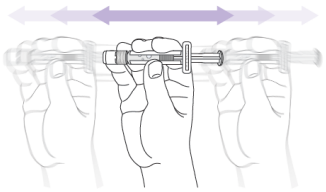
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (Brombutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (Styrol-Butadien- oder Isopren-Brombutyl-Gummi).

Packungsgrößen von 1 oder 10 Fertigspritzen, entweder ohne Nadeln, mit jeweils 1 Nadel oder 2 Nadeln.
Bündelpackungen zu 50 (5 Packungen zu je 10) Fertigspritzen ohne Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Der Impfstoff sollte wie geliefert verwendet werden.
- Vaxneuvance kann vor dem Schütteln als klare Flüssigkeit mit einem Niederschlag vorliegen.
- Die Fertigspritze ist unmittelbar vor dem Gebrauch, und vor dem Aufsetzen der Nadel und dem Entfernen der Luft aus der Spritze horizontal zu halten und kräftig zu schütteln, um eine opaleszierende Suspension zu erhalten. Es können mehrere Versuche notwendig sein, um eine vollständige Resuspension zu erreichen. Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er nicht resuspendiert werden kann.



- Die Suspension ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Der Impfstoff muss entsorgt werden, wenn nach kräftigem Schütteln Partikel vorhanden sind und/oder wenn er verfärbt erscheint.
- Eine Nadel mit Luer-Lock-System wird befestigt, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie sicher auf der Spritze sitzt.
- Der Impfstoff ist sofort auf intramuskulärem Weg zu injizieren, bei Kleinkindern vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder bei Kindern und Erwachsenen in den Deltamuskelbereich des Oberarms.
- Verletzungen durch einen versehentlichen Nadelstich sind durch vorsichtiges Vorgehen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1591/001
EU/1/21/1591/002
EU/1/21/1591/003
EU/1/21/1591/004
EU/1/21/1591/005
EU/1/21/1591/006
EU/1/21/1591/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Dezember 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

RCN: 000028783-DE
FACH-9000364-0007