

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 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 <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 3 <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 4 <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 5 <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6A <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6B <sup>1,2</sup>	4,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 7F <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 9V <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 14 <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 18C <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19A <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19F <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 22F <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 23F <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 33F <sup>1,2</sup>	2,0 Mikrogramm

<sup>1</sup>Konjugiert an CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein. CRM<sub>197</sub> ist eine nicht-toxische Mutante des Diphtherie-Toxins (aus *Corynebacterium diphtheriae* C7) und wurde rekombinant exprimiert in *Pseudomonas fluorescens*.

<sup>2</sup>Adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans.

1 Dosis (0,5 ml) enthält 125 Mikrogramm Aluminium (Al<sup>3+</sup>) und etwa 30 Mikrogramm CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein.

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

<b>Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kinder im Alter von 6 Wochen bis &lt; 2 Jahren</b>	
<i>Grundimmunisierung mit 2 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis</i>	Das empfohlene Immunisierungsschema besteht aus 3 Dosen Vaxneuvance zu je 0,5 ml. Die erste Dosis wird bereits im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiten Dosis 8 Wochen später. Die dritte (Booster-)Dosis wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten empfohlen.
<i>Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis</i>	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 im Alter von 6 bis 12 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.
<i>Frühgeborene (&lt; 37 Schwangerschaftswochen bei der Geburt)</i>	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).
<i>Vorangegangene Impfung mit einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff</i>	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).
<b>Nachhol-Impfschema für Kinder im Alter von 7 Monaten bis &lt; 18 Jahren</b>	
<i>Ungeimpfte Kleinkinder im Alter von 7 bis &lt; 12 Monaten</i>	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.
<i>Ungeimpfte Kinder im Alter von 12 Monaten bis &lt; 2 Jahren</i>	2 Dosen zu je 0,5 ml, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen den Dosen.
<i>Ungeimpfte oder nicht vollständig geimpfte Kinder und</i>	1 Dosis (0,5 ml).

<i>Jugendliche im Alter von 2 bis &lt; 18 Jahren</i>	Bei bereits erfolgter Anwendung eines anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs sollten mindestens 2 Monate verstreichen, bevor Vaxneuvance gegeben wird.
<b>Impfschema bei Personen ab 18 Jahren</b>	
<i>Personen ab 18 Jahren</i>	1 Dosis (0,5 ml).  Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis Vaxneuvance ist nicht erwiesen.

### Besondere Personengruppen

Eine Dosis 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 Sichelzellerkrankung oder einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder immunkompetente Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen; siehe Abschnitt 5.1), verabreicht werden.

### 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.

Es liegen keine Daten zur subkutanen oder intradermalen Anwendung vor.

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 leichtem Fieber sollte die Impfung nicht verzögern.

### Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff mit Vorsicht an Personen verabreicht werden, die Antikoagulanzen erhalten oder an Personen mit Thrombozytopenie oder mit einer anderen Gerinnungsstörung, wie Hämophilie. Bei diesen Personen können nach intramuskulärer Anwendung Blutungen oder Blutergüsse auftreten.

### 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 ( $\leq 28$  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 Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen (z. B. hämatopoetische Stammzelltransplantation) 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).

### Natrium

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

## **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 Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung (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.

#### 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

#### Kinder und Jugendliche

##### 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. Über alle Studien hinweg erhielten 4 286 Probanden ein komplettes Impfschema mit Vaxneuvance, 2 405 Probanden erhielten ein komplettes Impfschema des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV) und 538 Probanden erhielten Vaxneuvance zur Komplettierung eines Impfschemas, das mit dem 13-valenten PCV begonnen wurde (gemischtes Impfschema).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber  $\geq 38\text{ °C}$  ( $\leq 75,2\%$ ), Reizbarkeit (74,5 %), Somnolenz (55,0 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (44,4 %), Erythem an der Injektionsstelle (41,7 %), verminderter Appetit (38,2 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (28,3 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (28,2 %). Dies basiert auf den Ergebnissen von 3 589 Probanden (Tabelle 1), wobei Probanden, die ein gemischtes Impfschema erhielten, nicht berücksichtigt sind. Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen waren leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer ( $\leq 3$  Tage). Im Rahmen der klinischen Entwicklung traten bei  $\leq 3,5\%$  der Kleinkinder und Kinder schwerwiegende Nebenwirkungen nach jeder beliebigen Dosis auf (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder eine Größe  $> 7,6\text{ cm}$ ), mit Ausnahme von Reizbarkeit, die bei 11,4 % 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 42,9 % der Probanden mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff niedrigerer Valenz geimpft.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (54,8 %), Myalgie (23,7 %), Schwellung an der Injektionsstelle (20,9 %), Erythem an der Injektionsstelle (19,2 %), Ermüdung (15,8 %), Kopfschmerzen (11,9 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (6,8 %) und Fieber  $\geq 38\text{ °C}$  (5,6 %) (Tabelle 1). Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen war leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer ( $\leq 3$  Tage). Schwerwiegende Reaktionen (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder eine Größe  $> 7,6\text{ cm}$ ) traten bei  $\leq 4,5\%$  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  $\geq 18$  Jahre untersucht. Eine zusätzliche klinische Studie untersuchte 302 HIV-infizierte Erwachsene  $\geq 18$  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  $\geq 2$  ( $n = 229$ ) Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen aufwiesen, und 152 waren HIV-infizierte Erwachsene  $\geq 18$  Jahre. Darüber hinaus waren 5 253 Erwachsene bezüglich Pneumokokken-Impfstoff naiv und 377 Erwachsene waren mindestens 1 Jahr vor der Studienteilnahme mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) geimpft worden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Impfung mit Vaxneuvance wurden strukturiert erfasst. In der gepoolten Analyse von 7 Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (64,6 %), Ermüdung (23,4 %), Myalgie (20,7 %), Kopfschmerzen (17,3 %), Schwellung an der Injektionsstelle (16,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (11,3 %) und Arthralgie (7,9 %) (Tabelle 1). Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen war leichtgradig (basierend auf Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer ( $\leq 3$  Tage); im Rahmen der klinischen Entwicklung traten bei  $\leq 1,5\%$  der Erwachsenen schwerwiegende Reaktionen auf (definiert als ein Ereignis, das eine normale tägliche Aktivität verhindert oder eine Größe  $> 10\text{ cm}$  hat).

Ältere Erwachsene berichteten über weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den klinischen Studien bei Erwachsenen wurden lokale und systemische Nebenwirkungen nach der Impfung über 5 bzw. 14 Tage hinweg täglich strukturiert erfasst, und bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen über 14 Tage nach der Impfung. Für alle Populationen wurden nicht-strukturiert erfasste Nebenwirkungen über 14 Tage nach der Impfung gemeldet.

In diesem Abschnitt werden die für alle Altersgruppen gemeldete Nebenwirkungen nach Systemorganklasse mit absteigender Häufigkeit und Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Kleinkinder/Kinder/Jugendliche		Erwachsene
		6 Wochen bis < 2 Jahre	2 bis < 18 Jahre <sup>§</sup>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Häufig	-
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig	Häufig	-
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Zungenödem, Flush und Engegefühl des Halses	-	-	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig	Häufig	-
	Kopfschmerzen	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	-	-	Gelegentlich <sup>†</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	Häufig	Häufig	Selten
	Ausschlag	Häufig	Nicht bekannt <sup>‡</sup>	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	-	Häufig	Gelegentlich <sup>†</sup>
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie	-	-	Häufig*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber <sup>+</sup>	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich <sup>†</sup>
	$\geq 39\ ^\circ\text{C}$	Sehr häufig	-	-
	$\geq 40\ ^\circ\text{C}$	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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Kleinkinder/Kinder/Jugendliche		Erwachsene
		6 Wochen bis < 2 Jahre	2 bis < 18 Jahre <sup>§</sup>	
	Jucken an der Injektionsstelle	-	-	Häufig
	Wärme an der Injektionsstelle	-	-	Gelegentlich
	Blauer Fleck/Hämatom an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Schüttelfrost	-	-	Gelegentlich <sup>†</sup>

<sup>§</sup> für Probanden im Alter von 2 bis < 3 Jahren und von ≥ 3 bis < 18 Jahren wurden unterschiedliche systemische Nebenwirkungen strukturiert erfasst. 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 strukturiert erfasst. Für Probanden im Alter ≥ 3 bis < 18 Jahren wurde Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie und Urtikaria von Tag 1 bis Tag 14 nach Impfung strukturiert erfasst.

<sup>†</sup> häufig bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren

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

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

<sup>+</sup> Definiert als Temperatur ≥ 38 °C

### 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 des 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 im Alter von 6 bis 12 Wochen begonnen wird (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankheit oder HIV-Infektion*

Die Sicherheit wurde ebenfalls bei 69 Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankheit 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).

### 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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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<sub>197</sub>) 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  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  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  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  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. 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-Ansprechraten IgG-GMCs ermittelt wurde (Tabelle 2).

**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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			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 <sup>†</sup>						
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 <sup>‡</sup>						
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 ( $\mu\text{g/ml}$ ); 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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			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 <sup>†</sup>						
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 <sup>‡</sup>						
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 ( $\mu\text{g/ml}$ ); 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.

*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, inaktiviertem Poliovirus 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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valenter PCV (n = 660- 665)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13 valenter PCV)	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valenter PCV (n = 660- 665)	GMC- Verhältnis** (Vaxneuvance/ PCV)

	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	(95%-KI)*	GMC	GMC	13-valenter PCV) (95%-KI)**
13 gemeinsame Serotypen <sup>†</sup>						
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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			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 <sup>†</sup>						
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.

<sup>†</sup> 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ); 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 (P025, P027, P029 und P031) 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.

#### Klinische Immunogenität bei immunkompetenten Erwachsenen $\geq$ 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  $\geq 4$ -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  $\geq 50$  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  $\geq 50$  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 <sup>†</sup>					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 <sup>‡</sup>	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 <sup>§</sup>					
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.

<sup>†</sup>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.

<sup>‡</sup>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.

<sup>§</sup>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 sequentielle Verabreichung von Vaxneuvance, gefolgt von PPV23 6 Monate später, war ebenfalls immunogen für alle 15 Serotypen, die in Vaxneuvance 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)
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-Konjugatimpfstoff.

### Sequentielle Verabreichung von Pneumokokken-Impfstoffen bei Erwachsenen

Die sequentielle 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  $\geq 50$  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  $\geq 65$  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  $\leq 1$  Jahr nach PPV23 verabreicht wurde, wurden im Vergleich zu den beobachteten Immunantworten, wenn PCV entweder alleine 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/ $\mu$ l 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 sequentiellen 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  $\geq 18$  Jahre mit HIV-Infektion und einer CD4+ T-Zellzahl  $\geq 50$  Zellen/ $\mu$ l 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  $\geq 200$  Zellen/ $\mu$ l; 4 (1,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl  $\geq 50$  bis  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l, 152 (50,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl  $\geq 200$  bis  $< 500$  Zellen/ $\mu$ l, und 146 (48,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl  $\geq 500$  Zellen/ $\mu$ l.

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 sequentiellen Verabreichung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 Serotypen im Allgemeinen vergleichbar.

#### Kinder mit Sichelzellerkrankheit

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 023) wurde Vaxneuvance bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit 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.

## **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 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 Adjuvanzen, 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**

30 Monate

### **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 zeigen Stabilitätsdaten, dass Vaxneuvance bei Temperaturen bis 25 °C für 48 Stunden stabil ist.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (latexfreier Bromobutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (Latexfreier Styrol-Butadien-Gummi).

Packungsgrößen von 1 oder 10 Fertigspritzen, entweder ohne Nadeln, mit jeweils 1 beige-packten Nadel oder 2 beige-packten 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.
- Die Fertigspritze ist unmittelbar vor dem Gebrauch horizontal zu halten und kräftig zu schütteln, um eine opaleszierende Suspension zu erhalten. 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 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 (i.m.) 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

**10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

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