Fachinformation

▼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

Prevenar 20® Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (20-valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 3[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6A[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B[1,2]	4,4 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 8[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 10A[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 11A[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 12F[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 15B[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19A[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 22F[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F[1,2]	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 33F[1,2]	2,2 µg

[1]konjugiert an das CRM_{197}-Trägerprotein (ca. 51 µg pro Dosis)
[2]adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium pro Dosis)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Prevenar 20 enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro Dosis mit 0,5 ml, entsprechend 0,2 mg/ml Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Der Impfstoff ist eine homogene, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis unter 18 Jahren.

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonie, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Personen ab einem Alter von 18 Jahren.

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 zu Informationen über den Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.

Die Anwendung von Prevenar 20 sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, bei Säuglingen, die bei der 1. Impfung Prevenar 20 erhalten, die Impfserie mit Prevenar 20 zu Ende zu führen.

Impfschema bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 15 Monaten	
Impfschema mit 4 Dosen (Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis)	Die Grundimmunisierung für Säuglinge besteht aus 3 Dosen zu je 0,5 ml, wobei die 1. Dosis in der Regel im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 4 Wochen beträgt. Die 1. Dosis kann bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).
Impfschema für Personen ab einem Alter von 18 Jahren	

Personen ab einem Alter von 18 Jahren	Prevenar 20 wird bei Personen ab einem Alter von 18 Jahren als Einzeldosis verabreicht. Die Notwendigkeit einer Wiederholungsimpfung mit einer nachfolgenden Dosis von Prevenar 20 wurde nicht nachgewiesen. Daten zur sequenziellen Impfung mit anderen Pneumokokken-Impfstoffen oder einer Boosterimpfung liegen für Prevenar 20 nicht vor. Basierend auf den klinischen Erfahrungen mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Prevenar 20 enthalten sind) sollte Prevenar 20 zuerst verabreicht werden, wenn die Anwendung eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs (Pneumovax 23 [PPSV23]) in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zu Prevenar 20 bei Frühgeborenen, älteren ungeimpften oder nicht vollständig geimpften Säuglingen und Kindern vor (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Die folgenden Dosierungsempfehlungen beruhen in erster Linie auf den Erfahrungen mit Prevenar 13.

Säuglinge unter einem Alter von 6 Wochen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prevenar 20 bei Säuglingen unter 6 Wochen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Frühgeborene (Gestationsalter unter 37 Wochen)

Das empfohlene Impfschema für Prevenar 20 besteht aus 4 Dosen zu je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 4 Wochen beträgt. Die 1. Dosis kann bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge im Alter von 7 Monaten bis unter 12 Monaten

2 Dosen zu je 0,5 ml im Abstand von mindestens 4 Wochen. Eine 3. Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Ungeimpfte Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten

2 Dosen zu je 0,5 ml im Abstand von mindestens 8 Wochen.

Ungeimpfte Kinder im Alter von 2 Jahren bis unter 5 Jahren

Eine Einzeldosis zu 0,5 ml.

Kinder im Alter von 15 Monaten bis unter 5 Jahren, die zuvor vollständig mit Prevenar 13 geimpft wurden

Impfung mit einer Einzeldosis (0,5 ml) auf individueller Basis gemäß den offiziellen Empfehlungen, um eine Immunantwort auf die zusätzlichen Serotypen hervorzurufen.

Wenn Prevenar 13 verabreicht wurde, sollte Prevenar 20 frühestens 8 Wochen danach gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren, unabhängig von einer vorherigen Impfung mit Prevenar 13

Impfung mit einer Einzeldosis (0,5 ml) auf individueller Basis gemäß den offiziellen Empfehlungen.

Wenn Prevenar 13 verabreicht wurde, sollte Prevenar 20 frühestens 8 Wochen danach gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Personengruppen

Es liegen keine Daten zu Prevenar 20 bei besonderen Personengruppen vor.

Es liegen Erfahrungen aus klinischen Studien mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Prevenar 20 enthalten sind) bei Kindern und Erwachsenen vor, die ein höheres Risiko für Pneumokokken-Infektionen haben, einschließlich immungeschwächte Kinder und Erwachsene mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) sowie Kinder mit Sichelzell-Krankheit (SZK) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Basierend auf diesen Daten wurde für Prevenar 13 die folgende Dosierung empfohlen:

- Für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Pneumokokkeninfektion (z. B. Personen mit SZK oder einer HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit einer oder mehreren Dosen PPSV23 geimpft worden waren, wurde die Gabe von mindestens 1 Dosis Prevenar 13 empfohlen.
- Bei Personen mit HSZT bestand das empfohlene Impfschema von Prevenar 13 aus 4 Dosen zu je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung bestand aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht wurde und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 4 Wochen betrug. Eine Boosterdosis wurde 6 Monate nach der 3. Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Die für Prevenar 13 empfohlene Dosierung kann zur Orientierung für die Impfung von Hochrisikogruppen mit Prevenar 20 in Betracht gezogen werden. Für Angaben zum Ansprechen auf Pneumokokken-Impfstoffe bei immungeschwächten Personen, siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1.

<u>Art der Anwendung</u>

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Der Impfstoff (0,5 ml) ist durch intramuskuläre Injektion zu verabreichen. Die zu bevorzugenden Stellen sind die anterolaterale Seite des Oberschenkels (Musculus vastus lateralis) bei Säuglingen oder der Deltamuskel des Oberarms bei Kindern und Erwachsenen. Bei der Verabreichung von Prevenar 20 ist darauf zu achten, dass eine Injektion in oder in die Nähe von Nerven und Blutgefäßen vermieden wird.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prevenar 20 darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs eine geeignete medizinische Versorgung und Überwachung gewährleistet sein.

Gleichzeitig bestehende Erkrankung

Bei Personen, die an einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei einer leichten Infektion, z. B. einer Erkältung, sollte die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

Thrombozytopenie und Koagulationsstörungen

Der Impfstoff muss bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen mit Vorsicht verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können.

Das Risiko von Blutungen bei Patienten mit Gerinnungsstörungen muss vor der intramuskulären Verabreichung jedes Impfstoffs sorgfältig geprüft werden, und eine subkutane Verabreichung sollte in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken deutlich überwiegt.

Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen

Prevenar 20 kann ausschließlich gegen *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen, die in dem Impfstoff enthalten sind, schützen. Es bietet keinen Schutz gegen andere Mikroorganismen, die invasive Erkrankungen, Pneumonie oder Otitis media (OM) verursachen. Wie bei allen Impfstoffen gilt, dass Prevenar 20 nicht alle Personen, die diesen Impfstoff erhalten, vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD), Pneumonie oder OM schützen kann. Für aktuelle epidemiologische Informationen Ihres Landes sollten Sie die zuständige nationale Organisation kontaktieren.

Immungeschwächte Personen

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 20 bei Personen aus immungeschwächten Gruppen verfügbar. Über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Basierend auf den Erfahrungen mit Pneumokokkenimpfstoffen können einige Personen mit veränderter Immunkompetenz eine verminderte Immunantwort auf Prevenar 20 aufweisen.

Personen mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, können auf die aktive Immunisierung mit einer verringerten Antikörperantwort reagieren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Prevenar 20 enthalten sind) liegen für Personen mit HIV-Infektion, SZK oder HSZT vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Anwendung von Prevenar 20 sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Bei Erwachsenen aller untersuchten Altersgruppen wurden die formalen Kriterien der Nichtunterlegenheit erfüllt. Mit Prevenar 20 wurden für die meisten Serotypen im Vergleich zu Prevenar 13 numerisch niedrigere geometrische Mitteltiter (GMT) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Bei Kindern wurden im Vergleich zu Prevenar 13 numerisch niedrigere geometrische mittlere Konzentrationen (*geometric mean concentrations*, GMC) von Immunglobulin G (IgG) für alle in beiden Impfstoffen enthaltenen Serotypen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen für immungeschwächte Personen ist unbekannt.

Kinder und Jugendliche

Das mögliche Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer 48 bis 72 Stunden dauernden respiratorischen Überwachung sollte erwogen werden, wenn die Grundimmunisierung an extrem Frühgeborene (geboren mit 28 Schwangerschaftswochen oder früher) und insbesondere an solche mit anamnestisch unreifen Atemwegen verabreicht wird. Da der Nutzen der Impfung in dieser Gruppe von Säuglingen hoch ist, sollte die Impfung nicht vorenthalten oder verschoben werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2). Polysorbat 80 kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Prevenar 20 darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis unter 5 Jahren kann Prevenar 20 entweder als monovalenter oder als Kombinationsimpfstoff gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffantigene verabreicht werden: Diphtherie, Tetanus, azelluläres Pertussis, Hepatitis B, *Haemophilus influenzae* Typ b, inaktiviertes Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen. In klinischen Studien war die gleichzeitige Gabe von Rotavirus-Impfstoffen und Prevenar 20 erlaubt; Sicherheitsbedenken waren nicht zu beobachten.

Personen ab einem Alter von 18 Jahren

Prevenar 20 kann gleichzeitig mit einem saisonalen Influenzaimpfstoff (QIV; Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert) verabreicht werden. Bei Personen mit Grunderkrankungen, die mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Pneumokokkenerkrankung verbunden sind, kann eine getrennte Verabreichung von QIV und Prevenar 20 (z. B. im Abstand von etwa 4 Wochen) in Betracht gezogen werden. In einer doppelblinden, randomisierten Studie (B7471004) bei Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren war die Immunantwort formal nicht unterlegen, jedoch wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Influenzaimpfstoff (QIV; Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert) numerisch niedrigere Titer für alle in Prevenar 20 enthaltenen Pneumokokken-Serotypen beobachtet als bei alleiniger Verabreichung von Prevenar 20. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.

Prevenar 20 kann gleichzeitig mit einem COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert) verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Prevenar 20 mit anderen Impfstoffen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Prevenar 20 bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Die Verabreichung von Prevenar 20 in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Prevenar 20 in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Prevenar 20 auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Prevenar 20 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Prevenar 20 wurde bei 5 987 Teilnehmern im Alter von 6 Wochen bis unter 18 Jahren in 5 klinischen Studien (eine Phase-2- und vier Phase-3-Studien), 4 randomisierten, doppelblinden, Wirkstoff-kontrollierten klinischen Studien und 1 einarmigen klinischen Studie untersucht. 3 664 Teilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis Prevenar 20 und 2 323 Teilnehmer erhielten Prevenar 13 (Kontrollimpfstoff).

Studienteilnehmer im Alter von 6 Wochen bis unter 15 Monaten

Klinische Studien wurden an gesunden Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis unter 15 Monaten unter Anwendung eines Impfschemas mit 3 Dosen oder mit 4 Dosen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). In diesen Säuglingsstudien erhielten 5 156 Teilnehmer mindestens 1 Impfstoffdosis: 2 833 erhielten Prevenar 20 und 2 323 erhielten Prevenar 13. Insgesamt erhielten etwa 90 % der Teilnehmer in jeder Gruppe alle Dosen bis zur studienspezifischen Boosterdosis. In allen Studien wurden lokale Reaktionen und systemische Ereignisse nach jeder Dosis erfasst, und in allen Studien wurden unerwünschte Ereignisse (UE) ab der 1. Dosis bis 1 Monat nach der letzten Säuglingsimpfung und ab der Boosterimpfung bis 1 Monat danach erfasst. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 1 Monat nach der letzten Dosis in der Phase-3-Studie B7471012 (Studie 1012) und bis 6 Monate nach der letzten Dosis in den Phase-3-Studien (Studien 1011, 1013) und der Phase-2-Studie (Studie 1003) ausgewertet.

Prevenar 20 wurde bei Verabreichung nach einem Impfschema mit 3 Dosen und mit 4 Dosen von den an den Studien teilnehmenden Säuglingen gut vertragen. Die Raten schwerwiegender lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse waren niedrig, und die meisten Reaktionen klangen innerhalb von 1 bis 3 Tagen ab. Die prozentualen Anteile der Teilnehmer mit lokalen Reaktionen und systemischen Ereignissen nach Gabe von Prevenar 20 waren im Allgemeinen ähnlich wie nach Prevenar 13. Die am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen und systemischen Ereignisse nach einer Dosis Prevenar 20 waren Reizbarkeit, Schläfrigkeit und Schmerzen an der Injektionsstelle. In diesen Studien wurde Prevenar 20 zusammen mit bestimmten Standardimpfungen für Kinder gegeben oder die gemeinsame Verabreichung war erlaubt (siehe Abschnitt 4.5).

Studie 1012 war eine pivotale, doppelblinde, randomisierte, Wirkstoff-kontrollierte Phase-3-Studie, in der 601 gesunde Säuglinge Prevenar 20 nach einem Impfschema mit 3 Dosen erhielten. Die am häufigsten (> 10 %) berichteten Nebenwirkungen nach einer beliebigen Dosis Prevenar 20 waren Reizbarkeit (71,0 % bis 71,9 %), Benommenheit/vermehrtes Schlafen (50,9 % bis 61,2 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (22,8 % bis 42,4 %), verminderter Appetit (24,7 % bis 39,3 %), Rötung an der Injektionsstelle (25,3 % bis 36,9 %), Schwellung an der Injektionsstelle (21,4 % bis 29,8 %) und Fieber ≥ 38,0 °C (8,9 % bis 24,3 %). Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach der Impfung auf und waren leicht oder mäßig stark ausgeprägt und von kurzer Dauer (1 bis 2 Tage).

Die Studien 1011, 1013 und 1003 waren doppelblinde, randomisierte, Wirkstoff-kontrollierte Studien, an denen 2 232 gesunde Säuglinge teilnahmen, die mit Prevenar 20 nach einem Impfschema mit 4 Dosen geimpft wurden. Die am häufigsten (> 10 %) berichteten Nebenwirkungen nach einer beliebigen Dosis Prevenar 20 bei Säuglingen waren Reizbarkeit (58,5 % bis 70,6 %), Benommenheit/vermehrtes Schlafen (37,7 % bis 66,2 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (32,8 % bis 45,5 %), verminderter Appetit (23,0 % bis 26,4 %), Rötung an der Injektionsstelle (22,6 % bis 24,5 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (15,1 % bis 17,6 %). Die meisten Nebenwirkungen

nach der Impfung waren leicht oder mäßig stark ausgeprägt und klangen innerhalb von 1 bis 3 Tagen ab. Schwerwiegende Reaktionen wurden selten berichtet.

In Studie 1013 waren lokale Reaktionen und systemische Ereignisse in der Untergruppe der Frühgeborenen (111 Säuglinge, die im Gestationsalter von 34 bis unter 37 Wochen geboren wurden) ähnlich häufig oder seltener als bei den reifgeborenen Säuglingen der Studie. In der Untergruppe der Frühgeborenen betrug die Häufigkeit aller berichteten lokalen Reaktionen in der Prevenar-20-Gruppe 31,7 % bis 55,3 %. Die Häufigkeit aller berichteten systemischen Ereignisse betrug 65,0 % bis 85,5 % in der Prevenar-20-Gruppe.

Studienteilnehmer im Alter von 15 Monaten bis unter 18 Jahren

In der Phase-3-Studie B7471014 (Studie 1014) erhielten 831 Teilnehmer im Alter von 15 Monaten bis unter 18 Jahren eine Einzeldosis Prevenar 20 in 4 Altersgruppen (209 Teilnehmer im Alter von 15 bis unter 24 Monaten, 216 Teilnehmer im Alter von 2 bis unter 5 Jahren, 201 Teilnehmer im Alter von 5 bis unter 10 Jahren und 205 Teilnehmer im Alter von 10 bis unter 18 Jahren). Teilnehmer unter 5 Jahren hatten zuvor mindestens 3 Dosen Prevenar 13 erhalten.

Die am häufigsten (> 10 %) berichteten Nebenwirkungen nach einer beliebigen Dosis Prevenar 20 bei Teilnehmern unter 2 Jahren waren Reizbarkeit (61,8 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (52,5 %), Benommenheit/vermehrtes Schlafen (41,7 %), Rötung an der Injektionsstelle (37,7 %), verminderter Appetit (25,0 %), Schwellung an der Injektionsstelle (22,1 %) und Fieber ≥ 38,0 °C (11,8 %). Bei Teilnehmern ab einem Alter von 2 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (66,0 % bis 82,9 %), Muskelschmerzen (26,5 % bis 48,3 %), Rötung an der Injektionsstelle (15,1 % bis 39,1 %), Ermüdung (27,8 % bis 37,2 %), Kopfschmerzen (5,6 % bis 29,3 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (15,6 % bis 27,1 %).

Studienteilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren

Die Sicherheit von Prevenar 20 wurde in 6 klinischen Studien (zwei Phase-1-, eine Phase-2- und drei Phase-3-Studien) an 4 552 Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren sowie an 2 496 Teilnehmern in den Kontrollgruppen untersucht.

In den Phase-3-Studien erhielten 4 263 Teilnehmer Prevenar 20. Dazu gehörten 1 798 Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren, 334 Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und 2 131 Teilnehmer ab einem Alter von 60 Jahren (1 138 waren 65 Jahre oder älter). Von den Teilnehmern, die in der Phase-3-Studie Prevenar 20 erhielten, waren 3 639 noch nie mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden, 253 hatten zuvor Pneumovax 23 (Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff [23-valent]; PPSV23) erhalten (≥ 1 bis ≤ 5 Jahre vor der Aufnahme in die Studie), 246 hatten zuvor nur Prevenar 13 erhalten (≥ 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie), und 125 hatten zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23 erhalten (die PPSV23-Dosis ≥ 1 Jahr vor der Aufnahme in die Studie).

Die Teilnehmer an der Phase-3-Studie B7471007 (pivotale Studie 1007) wurden nach der Impfung 1 Monat lang auf unerwünschte Ereignisse und bis zu 6 Monate lang auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse untersucht. An der Studie nahmen 447 Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren, 445 Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren, 1 985 Teilnehmer im Alter von 60 bis 64 Jahren, 624 Teilnehmer im Alter von 65 bis 69 Jahren, 319 Teilnehmer im Alter von 70 bis 79 Jahren und 69 Teilnehmer im Alter von ≥ 80 Jahren teil.

Bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren in den Studien 1007 und einer Phase-3-Studie B7471008 (Chargenkonsistenz-Studie 1008) waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (79,2 %), Muskelschmerzen (62,9 %), Ermüdung (46,7 %), Kopfschmerzen (36,7 %) und Gelenkschmerzen (16,2 %). Bei Teilnehmern im Alter von 50 bis

59 Jahren in Studie 1007 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (72,5 %), Muskelschmerzen (49,8 %), Ermüdung (39,3 %), Kopfschmerzen (32,3 %) und Gelenkschmerzen (15,4 %). Bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren in Studie 1007 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (55,4 %), Muskelschmerzen (39,1 %), Ermüdung (30,2 %), Kopfschmerzen (21,5 %) und Gelenkschmerzen (12,6 %). Diese waren in der Regel leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Tage nach der Impfung ab.

In der Phase-3-Studie B7471006 (Studie 1006) wurde Prevenar 20 bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit unterschiedlichem vorhergehenden Pneumokokkenstatus untersucht (zuvor PPSV23, zuvor Prevenar 13 oder zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23). Die bei den Teilnehmern am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in dieser Studie waren in der Häufigkeit ähnlich zu denen, die für Teilnehmer im Alter von ≥ 60 Jahren in Studie 1007 berichtet wurden, mit einer leicht erhöhten Häufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle (61,2 %) bei Teilnehmern, die zuvor Prevenar 13 erhalten hatten, und Gelenkschmerzen (16,8 %) bei Teilnehmern, die zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23 erhalten hatten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend findet sich eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus der Phase-2-Studie an Säuglingen, den klinischen Phase-3-Studien an Kindern und Erwachsenen sowie den Erfahrungen nach der Markteinführung.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Da Prevenar 20 dieselben 13 Serotyp-spezifischen Kapselpolysaccharid-Konjugate und dieselben sonstigen Impfstoffbestandteile enthält wie Prevenar 13, wurden die bei Prevenar 13 bereits festgestellten Nebenwirkungen für Prevenar 20 übernommen. Tabelle 1 zeigt die in der Phase-2-Studie an Säuglingen und in den Phase-3-Studien an Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen gemeldeten Nebenwirkungen, basierend auf der höchsten Häufigkeit von unerwünschten Reaktionen, Lokalreaktionen oder systemischen Ereignissen nach der Impfung in einer Prevenar-20-Gruppe oder im gesamten Datensatz. Die Daten aus klinischen Studien an Säuglingen ergeben sich aus der gleichzeitigen Gabe von Prevenar 20 mit anderen Standardimpfungen für Kinder.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen mit abnehmender Häufigkeit und Schwere 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: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Prevenar 20

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**		
		Säuglinge/Kinder/ Jugendliche		**Erwachsene**
		Alter von 6 Wochen bis unter 5 Jahren	**Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren**	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits-reaktionen, einschließlich Gesichtsödem, Dyspnoe, Bronchospasmus	Selten[a]	-	Gelegentlich

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Prevenar 20

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Säuglinge/Kinder/ Jugendliche		Erwachsene
		Alter von 6 Wochen bis unter 5 Jahren	Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig[a]	Sehr häufig[a]
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig	Sehr häufig[a]	-
	Weinen	Gelegentlich[a]	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit/vermehrtes Schlafen	Sehr häufig	Sehr häufig[a]	-
	Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)	Gelegentlich	-	-
	Hypotonisch-hyporesponsive Episode	Selten[a]	-	-
	Unruhiger Schlaf/verminderter Schlaf	Sehr häufig[a]	Sehr häufig[a]	-
	Kopfschmerzen	-	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig	Häufig[a]	Gelegentlich[b]
	Übelkeit	-	-	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Häufig[a]	Gelegentlich[b]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig	Häufig[a]	Gelegentlich[b]
	Angioödem	-	-	Gelegentlich
	Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschmerzen	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Gelenkschmerzen	-	Häufig	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber (Pyrexie)	Sehr häufig	Gelegentlich	Häufig
	Fieber über 38,9 °C	Häufig	-	-
	Ermüdung	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig[b]
	Induration/Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig[b]
	Erythem oder Induration/Schwellung an der Injektionsstelle (> 2,0 – 7,0 cm)	Sehr häufig (nach Boosterdosis und bei älteren Kindern [2 bis < 5 Jahre])	-	-

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Prevenar 20

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Säuglinge/Kinder/ Jugendliche		Erwachsene
		Alter von 6 Wochen bis unter 5 Jahren	Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren	
		Häufig (nach Grundimmunisierung bei Säuglingen)	-	-
	Erythem oder Induration/Schwellung an der Injektionsstelle (> 7,0 cm)	Gelegentlich	-	-
	Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle mit eingeschränkter Beweglichkeit der Gliedmaßen	Häufig	Häufig	Sehr häufig[a]
	Pruritus an der Injektionsstelle	-	-	Gelegentlich
	Lymphadenopathie	-	-	Gelegentlich
	Urtikaria an der Injektionsstelle	-	-	Gelegentlich
	Schüttelfrost	-	-	Gelegentlich[b]
	Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	Selten[c]	-	-

a. Häufigkeit basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Prevenar 13 berichtet wurden, da diese Nebenwirkungen nicht in Studien zu Prevenar 20 mit Säuglingen (Phase 2 und 3), Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und Erwachsenen ab 18 Jahren (Phase 3) berichtet wurden. Die Häufigkeit ist somit nicht bekannt.
b. In klinischen Studien zu Prevenar 13 bei Erwachsenen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ (≥ 1/10) berichtetes Ereignis.
c. Nebenwirkung bei Prevenar 13 nicht berichtet, obwohl Urtikaria an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle während der Überwachung von Prevenar 13 nach der Markteinführung gemeldet wurden.

Sicherheit bei gleichzeitiger Impfstoffverabreichung bei Erwachsenen

Bei Verabreichung von Prevenar 20 an Erwachsene ab einem Alter von 65 Jahren zusammen mit der 3. (Booster-)Dosis eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs (Nukleosid-modifiziert) war das Verträglichkeitsprofil grundsätzlich ähnlich wie bei alleiniger Verabreichung des COVID-19-mRNA-Impfstoffs (Nukleosid-modifiziert). Im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Prevenar 20 gab es wenige Unterschiede im Sicherheitsprofil. In der Phase-3-Studie B7471026 (Studie 1026) wurde bei gleichzeitiger Verabreichung als „sehr häufig“ über Fieber (13,0 %) und Schüttelfrost (26,5 %) berichtet. In der Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung wurde zudem 1 Fall von Schwindelgefühl (0,5 %) berichtet.

Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung

Tabelle 2 enthält Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen während der Anwendung von Prevenar 13 nach dem Inverkehrbringen bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen, die auch bei Prevenar 20 auftreten könnten. Die Erfahrungen mit der Sicherheit von Prevenar 13 nach der Markteinführung sind auch für Prevenar 20 relevant, da Prevenar 20 dieselben Bestandteile (Polysaccharidkonjugate und sonstige Bestandteile) wie Prevenar 13 enthält. Diese Ereignisse wurden freiwillig in einer Population ungewisser Größe gemeldet. Deshalb ist keine zuverlässige Einschätzung ihrer Häufigkeit möglich, und es kann nicht für alle Ereignisse ein kausaler Zusammenhang mit der Impfstoffexposition hergestellt werden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung von Prevenar 13

Systemorganklasse	**Häufigkeit nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie im Bereich der Injektionsstelle
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Schock
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem, Erythema multiforme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dermatitis an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle

Ereignisse aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung von Prevenar 13; Häufigkeiten konnten aus den verfügbaren Daten für Prevenar 20 somit nicht ermittelt werden und gelten als unbekannt.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen in Studien mit Prevenar 13

Bei Teilnehmern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit einer HIV-Infektion sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Fieber (11 % bis 19 %), Gelenkschmerzen (24 % bis 42 %) und Erbrechen (8 % bis 18 %), die sehr häufig auftraten. Bei Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren mit einer HIV-Infektion sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Fieber (5 % bis 18 %) und Erbrechen (8 % bis 12 %), die sehr häufig auftraten, und Übelkeit (< 1 % bis 3 %), die häufig auftrat.

Bei Teilnehmern im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit HSZT sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle mit eingeschränkter Beweglichkeit der Gliedmaßen (5 % bis 15 %), Erbrechen (6 % bis 21 %), Diarrhoe (15 % bis 32 %) und Gelenkschmerzen (25 % bis 32 %), die sehr häufig auftraten. Bei Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren mit HSZT sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Fieber (4 % bis 15 %), Erbrechen (6 % bis 21 %) und Diarrhoe (25 % bis 36 %), die sehr häufig auftraten.

Bei Teilnehmern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit SZK sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle mit eingeschränkter Beweglichkeit der Gliedmaßen (11 % bis 16 %), Fieber (21 % bis 22 %), Erbrechen (13 % bis 15 %), Diarrhoe (13 % bis 25 %) und Gelenkschmerzen (40 % bis 45 %), die sehr häufig auftraten.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
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

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Prevenar 20 ist aufgrund seiner Darreichungsform als Fertigspritze unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Prevenar 20 enthält 20 Pneumokokken-Kapselpolysaccharide, die alle an CRM_{197}-Trägerprotein konjugiert sind, das die Immunantwort auf das Polysaccharid von einer T-Zell-unabhängigen zu einer T-Zell-abhängigen Antwort modifiziert. Die T-Zell-abhängige Antwort führt zu einer verstärkten Antikörperantwort und induziert funktionale Antikörper (die mit Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung von Pneumokokken in Verbindung stehen) zum Schutz vor Pneumokokkenerkrankungen. Außerdem wird die Bildung von B-Gedächtniszellen induziert, wodurch eine „anamnestische“ (Booster-)Antwort bei erneuter Exposition gegenüber dem Bakterium ermöglicht wird.

Die Immunantworten bei Kindern und Erwachsenen nach Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach einer Pneumokokkenimpfung können durch Messung der Antworten im Hinblick auf IgG oder die Opsonophagozytose-Aktivität (OPA) bestimmt werden. Mithilfe der OPA wird die funktionale Antikörper-Aktivität gemessen, die als wichtiger immunologischer Surrogatmarker für den Schutz vor Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen gilt. Bei Kindern werden für die klinische Bewertung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verschiedene Immunogenitätskriterien herangezogen, darunter der Anteil geimpfter Kinder, die im *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) der WHO einen Serotyp-spezifischen IgG-Antikörperspiegel entsprechend ≥ 0,35 µg/ml oder einen äquivalenten Assay-spezifischen Wert erreichen. Serotyp-spezifische Immunantworten, die mit einem individuellen Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen korrelieren, sind noch nicht eindeutig definiert.

Klinische Wirksamkeit

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit mit Prevenar 20 durchgeführt.

Daten zur Immunogenität

Klinische Studien zu Prevenar 20 bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Die Immunogenität wurde anhand der Serotyp-spezifischen IgG-Ansprechraten (Anteil der Teilnehmer, die den Serotyp-spezifischen IgG-Spiegel von ≥ 0,35 µg/ml oder einen äquivalenten Assay-spezifischen Wert erreichten) und der IgG-GMC-Werte jeweils 1 Monat nach der Grundimmunisierung und nach der Boosterdosis beurteilt. Die OPA-GMT-Werte wurden ebenfalls 1 Monat nach der Grundimmunisierung und nach der Boosterdosis gemessen. Die vordefinierte Konzentration entsprechend 0,35 µg/ml im ELISA der WHO (bzw. äquivalenter Assay-spezifischer Grenzwert) gilt nur auf Populationsebene und kann nicht für die Vorhersage eines individuellen oder Serotyp-spezifischen Schutzes gegen IPD verwendet werden. Für Pneumonie und akute Otitis media (AOM) existiert kein Korrelat für einen Schutz.

In zwei klinischen Phase-3-Studien (Studie 1011 und Studie 1012) und einer klinischen Phase-2-Studie (Studie 1003) wurde die Immunogenität von Prevenar 20 nach einem Impfschema mit 3 oder 4 Dosen bei Säuglingen untersucht. In der Phase-3-Studie B7471027 (Studie 1027) wurde die Immunogenität einer einzelnen Boosterdosis bzw. von 2 Dosen Prevenar 20 bei Kleinkindern im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten nach 2 vorhergehenden Säuglingsdosen Prevenar 13 untersucht. In einer Phase-3-Studie (Studie 1014) mit Kindern im Alter von 15 Monaten bis unter 18 Jahren wurde eine Einzeldosis Prevenar 20 untersucht.

Immunantworten nach 3 und 4 Dosen nach einem Impfschema mit 4 Dosen bei Säuglingen

In Studie 1011, die in den Vereinigten Staaten und in Puerto Rico durchgeführt wurde, wurden 1 991 gesunde Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Einwilligung 2 Monate (≥ 42 bis ≤ 98 Tage) alt waren und im Gestationsalter von > 36 Wochen geboren wurden, randomisiert (1:1) und im Alter von ca. 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten entweder mit Prevenar 20 oder Prevenar 13 geimpft. Die Teilnehmer erhielten auch andere pädiatrische Impfstoffe, darunter einen Kombinationsimpfstoff, der Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Hepatitis B (rDNA) und Poliomyelitis (inaktiviert) und *Haemophilus influenzae* Typ b-Konjugat (adsorbiert) enthielt, gemeinsam mit allen 3 Dosen sowie einen Kombinationsimpfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln und einen Varizellen-Impfstoff gemeinsam mit der Boosterdosis. Die gleichzeitige Verabreichung von Rotavirus- und Influenza-Impfstoffen war in der Studie erlaubt.

Einen Monat nach der Grundimmunisierung erfüllten 9 der 13 gematchten Serotypen das Kriterium der Nichtunterlegenheit (NU) für die Differenz zwischen den prozentualen Anteilen der Teilnehmer mit definierten Serotyp-spezifischen IgG-Konzentrationen (mit einem NU-Kriterium von 10 %), während 4 Serotypen (Serotypen 3, 4, 9V und 23F) das NU-Kriterium verfehlten (Tabelle 3). 6 der 7 zusätzlichen Serotypen erfüllten ebenfalls das Kriterium der Nichtunterlegenheit im Vergleich zum niedrigsten Ergebnis für einen Impfstoff-Serotyp in der Prevenar-13-Gruppe (mit Ausnahme von Serotyp 3); Serotyp 12F verfehlte das statistische Kriterium der Nichtunterlegenheit. Die IgG-GMC-Werte 1 Monat nach Dosis 3 von Prevenar 20 waren für alle 13 gematchten Serotypen gegenüber denen der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen (mit einem NU-Kriterium von 0,5 für das geometrische Mittelverhältnis [GMR] der IgG-Konzentrationen). Das NU-Kriterium wurde auch für die 7 zusätzlichen Serotypen gegenüber der niedrigsten IgG-GMC (mit Ausnahme von Serotyp 3) unter den Impfstoff-Serotypen in der Prevenar-13-Gruppe erfüllt (Tabelle 3).

Die Antikörperspiegel für alle 7 zusätzlichen Serotypen waren signifikant höher als die Spiegel für die entsprechenden Serotypen in der Prevenar-13-Gruppe (Tabellen 3 und 4).

Einen Monat nach der Boosterdosis wurde das NU-Kriterium für die IgG-GMC-Werte (mit einem NU-Kriterium von 0,5 für IgG-GMR) für alle 13 gematchten Serotypen erfüllt. Das NU-Kriterium wurde auch für die 7 zusätzlichen Serotypen gegenüber der niedrigsten IgG-GMC (mit Ausnahme von Serotyp 3) unter den Impfstoff-Serotypen in der Prevenar-13-Gruppe erfüllt (Tabelle 4). Obwohl die Nichtunterlegenheit für diesen Endpunkt nicht formell getestet wurde, waren die beobachteten Differenzen (Prevenar 20 – Prevenar 13) zwischen den Anteilen der Teilnehmer mit definierten Serotyp-spezifischen IgG-Konzentrationen 1 Monat nach Dosis 4 für alle 13 gematchten Serotypen, mit Ausnahme von Serotyp 3, größer als -10 % (-16,4 %, KI -21,0 % bis -11,8 %). Für die 7 zusätzlichen Serotypen reichten die beobachteten Differenzen zwischen den Anteilen der Teilnehmer mit definierten Serotyp-spezifischen IgG-Konzentrationen 1 Monat nach Dosis 4 von -11,5 % (Serotyp 12F) bis 1,8 % (Serotyp 15B, 22F und 33F, Tabelle 4).

Tabelle 3: Prozentualer Anteil von Teilnehmern mit definierten Pneumokokken-IgG-Konzentrationen und Pneumokokken-IgG-GMCs (µg/ml) 1 Monat nach Dosis 3 einer Impfserie mit 4 Dosen, Studie 1011[a]

	Anteil von Teilnehmern mit definierten IgG-Konzentrationen[b]			**IgG-GMCs**		
	Prevenar 20 n[c] = 831–833	**Prevenar 13 n[c] = 801–802**	**Differenz (Prevenar 20 – Prevenar 13)**	**Prevenar 20 n[c] = 831–833**	**Prevenar 13 n[c] = 801–802**	**Prevenar 20 / Prevenar 13**
	%	**%**	**% (95 %-KI[d])**	**GMC[e]**	**GMC[e]**	**GMR (95 %-KI[e])**
Serotypen						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4; -3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13,0; -5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)
5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7,0; -1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12,0; -5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	-1,7 (-3,4; -0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9	0,82	1,25	0,66

			(-12,8; -4,9)			(0,58; 0,75)
Zusätzliche Serotypen[f]						
8	95,8	83,2[f]	12,6 (9,8; 15,6)	1,80	0,91[g]	1,98 (1,81; 2,16)
10A	88,0	83,2[f]	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91[g]	1,32 (1,18; 1,49)
11A	90,0	83,2[f]	6,9 (3,6; 10,2)	1,39	0,91[g]	1,52 (1,39; 1,67)
12F	48,0	83,2[f]	-35,1 (-39,4; -30,8)	0,55	0,91[g]	0,60 (0,54; 0,67)
15B	97,0	83,2[f]	13,8 (11,1; 16,8)	4,40	0,91[g]	4,82 (4,39; 5,30)
22F	98,7	83,2[f]	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91[g]	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2[f]	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91[g]	1,64 (1,46; 1,83)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, dLIA = *Luminex-based Direct Immunoassay*, ELISA = *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Enzymimmunoassay), GMC = geometrische mittlere Konzentration (*geometric mean concentration*), GMR = geometrisches Mittelverhältnis (*geometric mean ratio*), IgG = Immunglobulin G, LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*)

Hinweis: Nichtunterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des 2-seitigen 95 %-KI für die Differenz der Anteile (Prevenar 20 – Prevenar 13) > -10 % betrug oder wenn die Untergrenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR (Prevenar 20 zu Prevenar 13) für den jeweiligen Serotypen über 0,5 lag.

Hinweis: Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

a. Studie 1011 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika und auf dem Territorium von Puerto Rico durchgeführt (NCT04382326).

b. Die angegebenen Werte für die Prevenar-13-Serotypen stammen aus einer veröffentlichten Bridging-Studie (Tan CY, et al. 2018), bei der die Ergebnisse nach der Grundimmunisierung von Säuglingen, vor der Boosterimpfung und nach der Boosterimpfung (Impfschema mit 3 Säuglingsdosen, gefolgt von einer Boosterdosis) verwendet wurden, mit Ausnahme des Serotyps 19A, für den nur die Ergebnisse nach der Grundimmunisierung verwendet wurden. Für die zusätzlichen 7 Serotypen stammen die angegebenen Werte aus einer Konkordanzbewertung (klinischer dLIA zur Gegenprobe des ELISA) von Daten aus der Phase-2-Studie B7471003, in der ebenfalls das Impfschema mit 3 Säuglingsdosen, gefolgt von einer Boosterdosis, verwendet wurde.

c. n = Anzahl der Teilnehmer mit validen IgG-Konzentrationen.

d. Zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen.

e. GMCs, GMRs und die jeweiligen 2-seitigen KIs wurden durch Potenzieren der Mittelwerte und der mittleren Differenzen (Prevenar 20 – Prevenar 13) der Logarithmen der Konzentrationen und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

f. Für die Differenzen der Anteile der 7 zusätzlichen Serotypen wurden die IgG-Ergebnisse von Serotyp 23F (Prevenar-13-Serotyp mit dem niedrigsten Anteil, mit Ausnahme von Serotyp 3) in der Prevenar-13-Gruppe bei den Vergleichen zur Beurteilung von Nichtunterlegenheit verwendet. Die Anteile der Teilnehmer mit definierten IgG-Konzentrationen für die Serotypen 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F und 33F in der Prevenar-13-Gruppe betrugen jeweils 1,4 %, 1,9 %, 1,4 %, 0,1 %, 1,2 %, 1,4 % bzw. 1,5 %.

g. Für die GMRs der 7 zusätzlichen Serotypen wurden die IgG-Ergebnisse von Serotyp 19A (Prevenar-13-Serotyp mit der niedrigsten GMC, mit Ausnahme von Serotyp 3) in der Prevenar-13-Gruppe bei den Vergleichen zur Beurteilung von Nichtunterlegenheit verwendet. Die IgG-GMCs für die Serotypen 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F und 33F in der Prevenar-13-Gruppe betrugen jeweils 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml bzw. 0,02 µg/ml.

Tabelle 4: Prozentualer Anteil von Teilnehmern mit definierten Pneumokokken-IgG-Konzentrationen und Pneumokokken-IgG-GMCs (µg/ml) 1 Monat nach Dosis 4 einer Impfserie mit 4 Dosen, Studie 1011[a]

	Anteil von Teilnehmern mit definierten IgG-Konzentrationen[b]			IgG-GMCs		
	Prevenar 20 n[c] = 753–755	Prevenar 13 n[c] = 744–745	Differenz (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 n[c] = 753–755	Prevenar 13 n[c] = 744–745	Prevenar 20/ Prevenar 13
	%	%	% (95 %-KI[d])	GMC[e]	GMC[e]	GMR (95 %-KI[e])
Serotypen						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21,0; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,70; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,70; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,70 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,70; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6 (-2,0; 0,6)	3,44	4,30	0,80 (0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,90 (0,81; 1,00)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)
23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
Zusätzliche Serotypen						
8	99,2	97,9[f]	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12[g]	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9[f]	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12[g]	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9[f]	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12[g]	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9[f]	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12[g]	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9[f]	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12[g]	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9[f]	1,8 (0,7; 3,1)	10,60	2,12[g]	5,01 (4,54; 5,52)

33F	99,6	97,9[f]	1,8 (0,7; 3,1)	9,31	2,12[g]	4,40 (3,99; 4,85)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, dLIA = *Luminex-based Direct Immunoassay*, ELISA = *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Enzymimmunoassay), GMC = geometrische mittlere Konzentration (*geometric mean concentration*), GMR = geometrisches Mittelverhältnis (*geometric mean ratio*), IgG = Immunglobulin G, LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*)

Hinweis: Nichtunterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR (Prevenar 20 zu Prevenar 13) für den jeweiligen Serotypen über 0,5 lag.

Hinweis: Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

a. Studie 1011 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika und auf dem Territorium von Puerto Rico durchgeführt (NCT04382326).

b. Die angegebenen Werte für die Prevenar-13-Serotypen stammen aus einer veröffentlichten Bridging-Studie (Tan CY, et al. 2018), bei der die Ergebnisse nach der Grundimmunisierung von Säuglingen, vor der Boosterimpfung und nach der Boosterimpfung (Impfschema mit 3 Säuglingsdosen, gefolgt von einer Boosterdosis) verwendet wurden, mit Ausnahme des Serotyps 19A, für den nur die Ergebnisse nach der Grundimmunisierung verwendet wurden. Für die zusätzlichen 7 Serotypen stammen die angegebenen Werte aus einer Konkordanzbewertung (klinischer dLIA zur Gegenprobe des ELISA) von Daten aus der Phase-2-Studie B7471003, in der ebenfalls das Impfschema mit 3 Säuglingsdosen gefolgt von einer Boosterdosis verwendet wurde.

c. n = Anzahl der Teilnehmer mit validen IgG-Konzentrationen.

d. Zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen.

e. GMCs, GMRs und die jeweiligen 2-seitigen KIs wurden durch Potenzieren der Mittelwerte und der mittleren Differenzen (Prevenar 20 – Prevenar 13) der Logarithmen der Konzentrationen und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

f. Für die Differenzen der Anteile der 7 zusätzlichen Serotypen wurden die IgG-Ergebnisse von Serotyp 18C oder 23F (Prevenar-13-Serotyp mit dem niedrigsten Anteil, mit Ausnahme von Serotyp 3) in der Prevenar-13-Gruppe bei den Vergleichen zur Beurteilung von Nichtunterlegenheit verwendet. Die Anteile der Teilnehmer mit definierten IgG-Konzentrationen für die Serotypen 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F und 33F in der Prevenar-13-Gruppe betrugen jeweils 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % bzw. 2,3 %.

g. Für die GMRs der 7 zusätzlichen Serotypen wurden die IgG-Ergebnisse von Serotyp 1 (Prevenar-13-Serotyp mit der niedrigsten GMC, mit Ausnahme von Serotyp 3) in der Prevenar-13-Gruppe bei den Vergleichen zur Beurteilung von Nichtunterlegenheit verwendet. Die IgG-GMCs für die Serotypen 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F und 33F in der Prevenar-13-Gruppe betrugen jeweils 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,00 µg/ml bzw. 0,01 µg/ml.

h.

Die OPA-GMTs für die 13 gematchten Serotypen in der Prevenar 20-Gruppe waren 1 Monat nach der Grundimmunisierung im Allgemeinen vergleichbar mit den OPA-GMTs in der Prevenar-13-Gruppe und etwas niedriger als in der Prevenar-13-Gruppe für die meisten Serotypen nach der Boosterdosis. Die OPA-Daten variieren aufgrund der kleinen Stichprobengrößen, wobei die Interpretation der klinischen Relevanz von geringfügig niedrigeren OPA-GMTs unbekannt ist. Die gemessenen OPA-GMTs für die 7 zusätzlichen Serotypen waren in der Prevenar-20-Gruppe wesentlich höher als in der Prevenar-13-Gruppe. Die Immunantwort auf Prevenar 20 zeigt auch einen Booster-Effekt auf die IgG-Konzentrationen und OPA-GMT nach der Boosterimpfung, was darauf schließen lässt, dass die 3 Säuglingsdosen eine Aktivierung des immunologischen Gedächtnisses auslösen.

Pneumokokken-IgG-Immunantwort nach 2 und 3 Dosen nach einem Impfschema mit 3 Dosen

In Studie 1012 wurden 1 204 Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Einwilligung 2 Monate (≥ 42 bis ≤ 112 Tage) alt waren und im Gestationsalter von > 36 Schwangerschaftswochen geboren wurden, randomisiert (1:1) und entweder mit Prevenar 20 oder Prevenar 13 geimpft. Die 1. Dosis wurde bei der Aufnahme in die Studie verabreicht, eine 2. Dosis etwa 2 Monate später und die 3. Dosis im Alter von etwa 11 bis 12 Monaten.

1 Monat nach der Grundimmunisierung waren die beobachteten IgG-GMC-Werte für 9 der 13 gematchten Serotypen denen der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen, und 4 der 13 gematchten Serotypen (6A, 6B, 9V und 23F) erfüllten nicht das 2-fache statistische Kriterium für die Nichtunterlegenheit. 1 Monat nach der 2. Dosis Prevenar 20 war der Anteil der Teilnehmer mit definierten Serotyp-spezifischen IgG-Konzentrationen für 4 der 13 gematchten Serotypen denen der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen, basierend auf einem Nichtunterlegenheits-Kriterium einer Differenz von 10 %, und für 9 der 13 gematchten Serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C und 23F) wurde Nichtunterlegenheit nicht erreicht.

Nach Gabe von Prevenar 20 waren die Immunantworten auf die 7 zusätzlichen Serotypen dem niedrigsten IgG-GMC-Wert unter den 13 Serotypen (Serotyp 6B) in der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen. Für die 7 zusätzlichen Serotypen war der Anteil der Teilnehmer mit vordefinierten Serotyp-spezifischen IgG-Konzentrationen 1 Monat nach der 2. Dosis Prevenar 20 bei 5 der 7 zusätzlichen Serotypen dem Serotyp mit dem niedrigsten Anteil unter den 13 Serotypen (Serotyp 6B) in der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen, und die Serotypen 10A und 12F erfüllten nicht das statistische Nichtunterlegenheits-Kriterium. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt. Darüber hinaus waren die IgG-GMC-Werte für die 7 zusätzlichen Serotypen nach der Grundimmunisierung höher als die IgG-GMC-Werte für die entsprechenden Serotypen in der Prevenar-13-Gruppe. Einen Monat nach der Boosterimpfung waren die beobachteten IgG-GMC-Werte von Prevenar 20 für 12 der 13 gematchten Serotypen, mit Ausnahme von Serotyp 6B, denen der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen, und alle 7 zusätzlichen Serotypen waren der niedrigsten IgG-GMC in der Prevenar-13-Gruppe nicht unterlegen. Des Weiteren waren die IgG-GMC-Werte nach der Boosterimpfung für die 7 zusätzlichen Serotypen höher im Vergleich zu den IgG-GMC-Werten der entsprechenden Serotypen in der Prevenar-13-Gruppe.

Das funktionelle Ansprechen, gemessen mittels OPA-GMT, für die 13 gematchten Serotypen 1 Monat nach der Grundimmunisierung und 1 Monat nach der Boosterdosis in der Prevenar 20-Gruppe war für die meisten Serotypen im Allgemeinen ähnlich wie in der Prevenar-13-Gruppe. Die gemessenen OPA-GMT-Werte für die 7 zusätzlichen Serotypen waren zu beiden Zeitpunkten in der Prevenar 20-Gruppe deutlich höher als in der Prevenar-13-Gruppe. Nach der 2. bis nach der 3. Dosis Prevenar 20 wurde für alle 20 Serotypen, einschließlich derer, die das Nichtunterlegenheits-Kriterium verfehlt hatten, ein Anstieg der IgG- und OPA-Antikörperantworten beobachtet, was auf eine Aktivierung des immunologischen Gedächtnisses hinweist.

Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 18 Jahren (Studien 1027 und 1014)

Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten, die zuvor mit Prevenar 13 (Studie 1027) geimpft worden waren

In einer multizentrischen, randomisierten, teilweise doppelt verblindeten Studie (Studie 1027) wurden 356 Teilnehmer im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten aufgenommen, die zuvor 2 Säuglingsdosen Prevenar 13 erhalten hatten. Sie erhielten entweder 1 oder 2 Boosterdosen Prevenar 20 oder eine Einzeldosis Prevenar 13 (Kontrollgruppe). In der Gruppe, die 2 Dosen Prevenar 20 erhielt, wurde die zweite Dosis etwa 2 Monate nach der ersten Dosis verabreicht.

Nach 1 oder 2 Dosen Prevenar 20 wurden IgG-Immunantworten gegen die 13 gemeinsamen Serotypen beobachtet, wobei die beobachteten IgG-GMC-Werte für die meisten der 13 gemeinsamen Serotypen nach 1 Dosis Prevenar 20 numerisch höher waren als nach 2 Dosen Prevenar 20. Die 1 Monat nach der letzten Impfung für die 13 gemeinsamen Serotypen beobachteten IgG-GMC-Werte waren nach 1 oder 2 Dosen Prevenar 20 niedriger als nach 1 Dosis Prevenar 13. Nach 1 oder 2 Dosen Prevenar 20 wurden IgG-Immunantworten gegen alle 7 zusätzlichen Serotypen beobachtet, wobei die IgG-Antworten nach 2 Dosen Prevenar 20 numerisch höher waren als nach einer Einzeldosis. Die

gemessenen IgG-GMC-Werte waren für alle 7 zusätzlichen Serotypen 1 Monat nach einer einzelnen Boosterdosis Prevenar 13 niedrig.

Auf alle 20 Serotypen wurden nach 1 oder 2 Dosen Prevenar 20 OPA-Antworten ausgelöst. Nach einer Einzeldosis Prevenar 13 waren die OPA-GMT-Werte für alle 7 zusätzlichen Serotypen niedrig.

Kinder und Jugendliche im Alter von 15 Monaten bis unter 18 Jahren (Studie 1014)

In einer multizentrischen, einarmigen Studie (Studie 1014) wurden die Teilnehmer nach Altersgruppen in die Studie aufgenommen (etwa 200 Teilnehmer pro Gruppe) und erhielten eine Einzeldosis Prevenar 20 wie unten beschrieben.

Kinder im Alter von 15 Monaten bis unter 24 Monaten, die zuvor mit Prevenar 13 geimpft worden waren

Die Teilnehmer der Altersgruppe von 15 bis unter 24 Monaten waren zuvor mit 3 oder 4 Dosen Prevenar 13 geimpft worden. Ein Anstieg der IgG-Konzentrationen von vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 wurde für alle 20 Impfstoff-Serotypen beobachtet. Die gemessenen Werte der IgG-GMFR (*geometric mean fold rise*, Serokonversionsfaktor) für die 7 zusätzlichen Serotypen reichte von 27,9 bis 1 847,7.

Kinder im Alter von 24 Monaten bis unter 5 Jahren, die zuvor mit Prevenar 13 geimpft worden waren

Die Teilnehmer der Altersgruppe von 24 Monaten bis unter 5 Jahren waren zuvor mit 3 oder 4 Dosen Prevenar 13 geimpft worden. Ein Anstieg der IgG-Konzentrationen von vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 wurde für alle 20 Impfstoff-Serotypen beobachtet. Die gemessenen Werte der IgG-GMFR für die 7 zusätzlichen Serotypen reichte von 36,6 bis 796,2. Bei den 7 zusätzlichen Serotypen kam es bei 71,2 % bis 94,6 % zu einem ≥ 4-fachen Anstieg der OPA-Titer.

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren, die noch nicht oder zuvor mit Prevenar 13 geimpft wurden

Bei Teilnehmern im Alter von 5 Jahren bis unter 10 Jahren und 10 Jahren bis unter 18 Jahren löste Prevenar 20 nach Gabe einer Einzeldosis unabhängig von vorhergehenden Impfungen mit Prevenar 13 robuste IgG- und OPA-Immunantworten gegen die 20 Serotypen des Impfstoffs bei Teilnehmern im Alter von 5 bis unter 18 Jahren aus. Die OPA-GMFR-Werte reichten von 11,5 bis 499,0 für die 7 zusätzlichen Serotypen, wobei ein Anstieg der OPA-GMT-Werte für alle 20 Impfstoff-Serotypen beobachtet wurde.

Frühgeborene

Es liegen keine Daten zur Immunogenität von Prevenar 20 bei Frühgeborenen vor. Die Erfahrungen mit Prevenar und Prevenar 13 lassen darauf schließen, dass bei Frühgeborenen eine Immunantwort ausgelöst wird, auch wenn diese möglicherweise geringer ausfällt als bei reifgeborenen Säuglingen. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Prevenar 20 wurden in einer Phase-3-Studie (Studie 1013) untersucht, an der von der gesamten Studienpopulation 111 spät Frühgeborene teilnahmen (Gestationsalter 34 bis unter 37 Wochen). Die Teilnehmer erhielten randomisiert eine Impfserie mit 4 Dosen Prevenar 20 (n = 77) oder Prevenar 13 (n = 34).

Klinische Studien zu Prevenar 20 bei Erwachsenen

Drei klinische Studien der Phase 3, B7471006, B7471007 und B7471008 (Studie 1006, Studie 1007 und Studie 1008), wurden in den Vereinigten Staaten und Schweden durchgeführt, um die

Immunogenität von Prevenar 20 in verschiedenen Altersgruppen von Erwachsenen und bei Teilnehmern zu untersuchen, die entweder nicht gegen Pneumokokken oder zuvor mit Prevenar 13, PPSV23 oder beidem geimpft worden waren.

An jeder Studie nahmen gesunde Teilnehmer oder immunkompetente Teilnehmer mit stabilen Grunderkrankungen teil, darunter chronische kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankung sowie medizinische Risikofaktoren und Verhaltensweisen (z. B. Rauchen), die bekanntermaßen das Risiko einer schwerwiegenden Pneumokokken-Pneumonie und IPD erhöhen. In der pivotalen Studie (Studie 1007) wurden diese Risikofaktoren bei 34 % der Teilnehmer im Alter ab 60 Jahren, 32 % der Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und 26 % der Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren festgestellt. Eine stabile Grunderkrankung wurde definiert als Erkrankung ohne Notwendigkeit einer erheblichen Therapieänderung in den vorhergehenden 6 Wochen (d. h. kein Wechsel in eine neue Therapiekategorie aufgrund einer Krankheitsverschlechterung) und ohne Krankenhausaufenthalt wegen einer Krankheitsverschlechterung innerhalb von 12 Wochen vor dem Erhalt des Studienimpfstoffs.

In allen Studien wurden die durch Prevenar 20 und die Kontroll-Pneumokokkenimpfstoffe ausgelösten Immunantworten mit einem Opsonophagozytose-Assay (*opsonophagocytic activity assay*, OPA) gemessen. Mit dem OPA-Assay werden die funktionalen Antikörper gegen *Streptococcus pneumoniae* gemessen.

Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 20 mit Prevenar 13 und PPSV23

In einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten, doppelblinden klinischen Nicht-Unterlegenheits-Studie (pivotale Studie 1007) zu Prevenar 20 in den Vereinigten Staaten und Schweden wurden Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren, die bisher noch nicht mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden waren, basierend auf ihrem Alter bei der Aufnahme in 1 von 3 Kohorten aufgenommen (18 bis 49, 50 bis 59 und ≥ 60 Jahre) und auf Prevenar 20 oder eine Kontrollgruppe randomisiert. Teilnehmer ab einem Alter von 60 Jahren wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Prevenar 20 (n = 1 507), gefolgt von Kochsalz-Placebo 1 Monat danach, oder Prevenar 13 (n = 1 490), gefolgt von PPSV23 1 Monat danach. Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren wurden randomisiert (im Verhältnis 3:1). Sie erhielten eine Dosis Prevenar 20 (18 bis 49 Jahre: n = 335; 50 bis 59 Jahre: n = 334) oder Prevenar 13 (18 bis 49 Jahre: n = 112; 50 bis 59 Jahre: n = 111).

Die GMT-Werte der Serotyp-spezifischen OPA-Titer wurden vor der 1. Impfung und 1 Monat nach jeder Impfung gemessen. Die Nicht-Unterlegenheit der Immunantwort (OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung) unter Prevenar 20 gegenüber einem Kontrollimpfstoff für einen Serotyp wurde festgestellt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) für den jeweiligen Serotyp über 0,5 lag.

1 Monat nach der Impfung waren die bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren durch Prevenar 20 ausgelösten Immunantworten auf alle 13 gemeinsamen Serotypen gegenüber den durch Prevenar 13 ausgelösten Immunantworten für dieselben Serotypen nicht unterlegen. Im Allgemeinen wurden mit Prevenar 20 im Vergleich zu Prevenar 13 bei den gemeinsamen Serotypen numerisch niedrigere geometrische Mitteltiter beobachtet (Tabelle 5). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist jedoch unbekannt.

1 Monat nach der Impfung waren die durch Prevenar 20 ausgelösten Immunantworten auf 6 der 7 zusätzlichen Serotypen gegenüber den durch PPSV23 ausgelösten Immunantworten auf dieselben Serotypen nicht unterlegen. Die Immunantwort auf Serotyp 8 verfehlte das vorgegebene statistische Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit. (Die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-

Verhältnis beträgt 0,49 anstatt > 0,50, Tabelle 5). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Unterstützende Analysen für andere Endpunkte in Bezug auf den Serotyp 8 in der Prevenar 20-Gruppe fielen günstig aus. Dazu gehören ein Anstieg des GMFR von vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung um 22,1, ein Anstieg der OPA-Titer von vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung um das ≥ 4-Fache bei 77,8 % der Teilnehmer und ein Erreichen von OPA-Titern ≥ LLOQ (*lower limit of quantitation*, untere Bestimmungsgrenze) 1 Monat nach der Impfung bei 92,9 % der Teilnehmer.

Tabelle 5: OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren nach Gabe von Prevenar 20 im Vergleich zu Prevenar 13 für die 13 gemeinsamen Serotypen und im Vergleich zu PPSV23 für die 7 zusätzlichen Serotypen (Studie 1007)[a,b,c,d]

	Prevenar 20 (n = 1 157–1 430)	**Prevenar 13 (n = 1 390–1 419)**	**PPSV23 (n = 1 201–1 319)**	**Impfstoffvergleich**	
	GMT[e]	**GMT[e]**	**GMT[e]**	**GMT-Verhältnis[e]**	**95 %-KI[e]**
Serotypen					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1 165		0,76	0,66; 0,88
6B	1 115	1 341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1 129		0,86	0,77; 0,96
9V	1 456	1 568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1 253	1 482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Zusätzliche Serotypen					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2 008		1 080	1,86	1,63; 2,12
11A	4 427		2 535	1,75	1,52; 2,01
12F	2 539		1 717	1,48	1,27; 1,72
15B	2 398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3 666		1 846	1,99	1,70; 2,32
33F	5 126		3 721	1,38	1,21; 1,57

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (*geometric mean titre*), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (*opsonophagocytic activity*), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (*pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent*)

a. Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
b. Die Nicht-Unterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Verhältnis Prevenar 20/Vergleichsimpfstoff) über 0,5 lag (2-fach-Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit).
c. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. Auswertbare Population für die Immunogenität
e. GMTs und GMT-Verhältnisse mit den jeweiligen zweiseitigen KI basierten auf einer Analyse der log-transformierten OPA-Titer unter Verwendung eines Regressionsmodells mit Impfstoffgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Alter bei der Impfung in Jahren und log-transformierten OPA-Titern bei Studienbeginn.

Immunogenität bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 59 Jahren

In Studie 1007 wurden Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren nach dem Zufallsprinzip (im Verhältnis 3:1) einer Impfung mit Prevenar 20 oder Prevenar 13 zugeordnet. Die Serotyp-spezifischen OPA-GMTs wurden vor der Impfung und 1 Monat nach der Impfung gemessen. Bei beiden Impfstoffen wurden bei jüngeren Teilnehmern im Vergleich zu älteren Teilnehmern höhere Immunantworten beobachtet. Eine Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von Prevenar 20 in der jüngeren Altersgruppe im Vergleich zu Prevenar 20 bei Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren wurde per Serotyp durchgeführt, um die Indikation bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren zu unterstützen. Eine Nicht-Unterlegenheit wurde festgestellt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Prevenar 20 bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren / 60 bis 64 Jahren und 50 bis 59 Jahren / 60 bis 64 Jahren) für jeden der 20 Serotypen bei > 0,5 lag. Prevenar 20 löste 1 Monat nach der Impfung in den beiden jüngeren Altersgruppen Immunantworten auf alle 20 Impfstoff-Serotypen aus, die gegenüber den Antworten bei Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren 1 Monat nach der Impfung nicht unterlegen waren (Tabelle 6).

Eine deskriptive Post-hoc-Analyse, die nicht als aktive Kontrolle für die Immunogenitätsbewertungen in der Studie vorgesehen war, zeigte generell numerisch niedrigere OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 für die gemeinsamen Serotypen im Vergleich zu Prevenar 13 bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 59 Jahren. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist allerdings unbekannt.

Wie oben erwähnt, wurden Personen mit Risikofaktoren in die Studie aufgenommen. In allen untersuchten Altersgruppen wurde bei Teilnehmern mit Risikofaktoren im Allgemeinen eine numerisch geringere Immunreaktion beobachtet als bei Teilnehmern ohne Risikofaktoren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Tabelle 6: Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren oder 50 bis 59 Jahren mit Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren (Studie 1007)[a,b,c,d]

	18–49 Jahre (n = 251–317)	**60–64 Jahre (n = 765–941)**	**18–49 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre**	**50–59 Jahre (n = 266–320)**	**60–64 Jahre (n = 765–941)**	**50–59 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre**
	GMT[e]	**GMT[e]**	**GMT-Verhältnis[e] (95 %-KI)[e]**	**GMT[e]**	**GMT[e]**	**GMT-Verhältnis[e] (95 %-KI)[e]**
Serotypen						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1 967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3 931	1 023	3,84 (3,06; 4,83)	1 204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4 260	1 250	3,41 (2,73; 4,26)	1 503	1 199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1 873	1 187	1,58 (1,30; 1,91)	1 047	1 173	0,89 (0,74; 1,07)

Tabelle 6: Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren oder 50 bis 59 Jahren mit Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren (Studie 1007)[a,b,c,d]

	18–49 Jahre (n = 251–317)	60–64 Jahre (n = 765–941)	18–49 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre	50–59 Jahre (n = 266–320)	60–64 Jahre (n = 765–941)	50–59 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre
	GMT[e]	GMT[e]	GMT-Verhältnis[e] (95 %-KI)[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT-Verhältnis[e] (95 %-KI)[e]
9V	6 041	1 727	3,50 (2,83; 4,33)	1 726	1 688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1 848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4 460	1 395	3,20 (2,53; 4,04)	1 805	1 355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1 415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1 559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Zusätzliche Serotypen						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4 157	2 570	1,62 (1,31; 2,00)	2 520	2 437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7 169	5 420	1,32 (1,04; 1,68)	6 417	5 249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5 875	3 075	1,91 (1,51; 2,41)	3 445	3 105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4 601	3 019	1,52 (1,13; 2,05)	3 356	2 874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7 568	4 482	1,69 (1,30; 2,20)	3 808	4 228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7 977	5 693	1,40 (1,10; 1,79)	5 571	5 445	1,02 (0,81; 1,30)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (*geometric mean titre*), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (*opsonophagocytic activity*), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (*pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent*)

a. Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
b. Die Nicht-Unterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Verhältnis der jüngeren Altersgruppe / Gruppe im Alter von 60 bis 64 Jahren) über 0,5 lag (2-fach-Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit).
c. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. Auswertbare Population für die Immunogenität
e. GMTs, GMT-Verhältnisse und die jeweiligen zweiseitigen KI basierten auf einer Analyse der log-transformierten OPA-Titer unter Verwendung eines Regressionsmodells mit Altersgruppe, Geschlecht, Raucherstatus und log-transformierten OPA-Titern bei Studienbeginn. Die Vergleiche zwischen Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren und Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren sowie zwischen Teilnehmern im Alter von 50 bis 59 Jahren und Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren basierten auf separaten Regressionsmodellen.

Immunogenität von Prevenar 20 bei Erwachsenen, die zuvor mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft wurden

In einer randomisierten, offenen klinischen Phase-3-Studie (Studie 1006) wurde die Immunantwort auf Prevenar 20 bei Teilnehmern ab 65 Jahren beschrieben, die zuvor mit PPSV23, Prevenar 13 oder Prevenar 13 gefolgt von PPSV23 geimpft wurden. An Prüfzentren in den Vereinigten Staaten wurden Studienteilnehmer, die zuvor mit Prevenar 13 (nur Prevenar 13 oder gefolgt von PPSV23) geimpft worden waren, aufgenommen, während in Prüfzentren in Schweden Teilnehmer aufgenommen wurden, die zuvor nur mit PPSV23 geimpft worden waren (35,5 % in dieser Kategorie).

Bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit vorhergehender Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff löste Prevenar 20 Immunantworten auf alle 20 Impfstoff-Serotypen aus (Tabelle 7). Bei Teilnehmern, die zuvor mit PPSV23 geimpft worden waren, fielen die Immunantworten in beiden Gruppen niedriger aus.

Tabelle 7: OPA-GMTs für Pneumokokken vor und 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit vorhergehender Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff (Studie 1006)[a,b,c,d]

	Vorhergehende Impfung nur mit PPSV23		**Vorhergehende Impfung nur mit Prevenar 13**		**Vorhergehende Impfung mit Prevenar 13 und PPSV23**	
	Vor der Impfung (n = 208–247)	**Nach der Impfung (n = 216–246)**	**Vor der Impfung (n = 210-243)**	**Nach der Impfung (n = 201–243)**	**Vor der Impfung (n = 106–121)**	**Nach der Impfung (n = 102-121)**
	GMT (95 %-KI)[e]	**GMT (95 %-KI)[e]**	**GMT (95 %-KI)[e]**	**GMT (95 %-KI)[e]**	**GMT (95 %-KI)[e]**	**GMT (95 %-KI)[e]**
Serotypen						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1 081 (880; 1 327)	161 (116; 224)	1 085 (797; 1 478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1 159 (951; 1 414)	259 (191; 352)	1 033 (755; 1 415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1 318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1 033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)

Tabelle 7: OPA-GMTs für Pneumokokken vor und 1 Monat nach der Impfung mit Prevenar 20 bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit vorhergehender Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff (Studie 1006)[a,b,c,d]

	Vorhergehende Impfung nur mit PPSV23		Vorhergehende Impfung nur mit Prevenar 13		Vorhergehende Impfung mit Prevenar 13 und PPSV23	
	Vor der Impfung (n = 208–247)	Nach der Impfung (n = 216–246)	Vor der Impfung (n = 210-243)	Nach der Impfung (n = 201–243)	Vor der Impfung (n = 106–121)	Nach der Impfung (n = 102-121)
	GMT (95 %-KI)[e]	GMT (95 %-KI)[e]	GMT (95 %-KI)[e]	GMT (95 %-KI)[e]	GMT (95 %-KI)[e]	GMT (95 %-KI)[e]
Zusätzliche Serotypen						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1 012 (807; 1 270)	141 (113; 177)	2 005 (1 586; 2 536)	400 (281; 568)	1 580 (1 176; 2 124)
11A	510 (396; 656)	1 473 (1 192; 1 820)	269 (211; 343)	1 908 (1 541; 2 362)	550 (386; 785)	1 567 (1 141; 2 151)
12F	147 (112; 193)	1 054 (822; 1 353)	53 (43; 65)	1 763 (1 372; 2 267)	368 (236; 573)	1 401 (1 002; 1 960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1 480 (1 093; 2 003)	190 (124; 291)	1 067 (721; 1 578)
22F	167 (122; 230)	1 773 (1 355; 2 320)	60 (45; 82)	4 157 (3 244; 5 326)	286 (180; 456)	2 718 (1 978; 3 733)
33F	1 129 (936; 1 362)	2 026 (1 684; 2 437)	606 (507; 723)	3 175 (2 579; 3 908)	1 353 (1 037; 1 765)	2 183 (1 639; 2 908)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (*geometric mean titre*), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (*opsonophagocytic activity*), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (*pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent*)

a. Studie 1006 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
b. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
c. Auswertbare Population für die Immunogenität
d. Unverblindete Impfung mit Prevenar 20
e. Zweiseitiges KI basierend auf der Student-t-Verteilung

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

Personen mit den nachfolgend beschriebenen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen.

Es wurden keine Studien zu Prevenar 20 bei Personen mit SZK, HIV und HSZT durchgeführt.

Es liegen Erfahrungen aus klinischen Studien mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Prevenar 20 enthalten sind) bei Kindern und Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für Pneumokokken-Infektionen, einschließlich immungeschwächter Kinder und Erwachsener mit HIV-Infektion oder HSZT und Kinder mit SZK, vor.

Bei gesunden Teilnehmern oder Teilnehmern mit stabilen Erkrankungen ohne Schwächung des Immunsystems in allen untersuchten Altersgruppen war die Immunantwort auf Prevenar 20 im Vergleich zu Prevenar 13 geringer, obwohl die vordefinierten Grenzwerte für die Nichtunterlegenheit eingehalten wurden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Sichelzell-Krankheit (SZK)

Bei 158 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit SZK, die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie eine oder mehrere Dosen eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhalten hatten, wurde eine offene, einarmige Studie mit Verabreichung von 2 Dosen Prevenar 13 im Abstand von 6 Monaten durchgeführt. Nach der 1. Impfung führte Prevenar 13 zu Antikörperspiegeln (gemessen mittels IgG GMC und OPA-GMT), die im Vergleich zu den Werten vor der Impfung statistisch signifikant höher waren. Die Immunantwort nach der 2. Dosis war mit derjenigen nach der 1. Dosis vergleichbar. Ein Jahr nach der 2. Dosis waren die mittels IgG-GMC und OPA-GMT gemessenen Antikörperspiegel höher als die Werte vor der 1. Dosis Prevenar 13, mit Ausnahme der IgG-GMCs für die Serotypen 3 und 5, die numerisch vergleichbar waren.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Kinder und Erwachsene
In Studie 6115A1-3002 (B1851021) wurden 151 Teilnehmer im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und 152 Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren, die mit HIV infiziert waren (CD4 ≥ 200 Zellen/µl, Viruslast < 50 000 Kopien/ml ohne aktive, mit AIDS [*active acquired immunodeficiency syndrome*, erworbenes Immunschwächesyndrom] in Zusammenhang stehende Erkrankung), die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, aufgenommen und erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend eine Einzeldosis PPSV23 verabreicht. Der Abstand zwischen den Impfungen betrug 1 Monat. Die Immunantworten wurden bei 128 bis 133 auswertbaren Teilnehmern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und bei 131 bis 137 auswertbaren Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren etwa 1 Monat nach jeder Impfstoffdosis ermittelt. Die nach der 1. Impfung durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel, die mittels IgG-GMCs und OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis.

Zuvor mit PPSV23 geimpfte Erwachsene
In Studie 6115A1-3017 (B1851028) wurden die Immunantworten bei 329 HIV-infizierten Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren (CD4+ T-Zell-Zahl ≥ 200 Zellen/µl, Viruslast < 50 000 Kopien/ml), die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie mit PPSV23 geimpft worden waren, bewertet. Die Teilnehmer erhielten 3 Dosen Prevenar 13: bei der Aufnahme in die Studie sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Dosis Prevenar 13. Die nach der 1. Impfung durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel, welche mittels IgG-GMCs und mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis. Teilnehmer, die zuvor 2 oder mehr Dosen PPSV23 erhalten hatten, zeigten im Vergleich zu Teilnehmern, die zuvor eine einzelne Dosis erhalten hatten, eine ähnliche Immunantwort.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

In Studie 6115A1-3003 (B1851022) wurden 61 Teilnehmer im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und 190 Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren mit allogener HSZT aufgenommen und erhielten 3 Dosen Prevenar 13 mit einem Mindestabstand zwischen den Dosen von 1 Monat. Die 1. Dosis wurde 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht. Eine 4. (Booster-)Dosis Prevenar 13 wurde 6 Monate nach der 3. Dosis verabreicht. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde eine Einzeldosis PPSV23 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 41 bis 52 auswertbaren Teilnehmern im Alter von 2 bis unter18 Jahren und bei 127 bis 159 auswertbaren Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren etwa 1 Monat nach der Impfung mittels IgG-GMCs ermittelt. Die durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel waren nach jeder Dosis

Prevenar 13 erhöht. Nach der 4. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten für alle Serotypen signifikant höher als diejenigen nach der 3. Dosis, mit Ausnahme von Serotyp 3 in der Altersgruppe von 2 bis unter 18 Jahren. Insgesamt hatten Teilnehmer im Alter von 2 bis unter 18 Jahren allgemein höhere Serotyp-spezifische Immunantworten als Teilnehmer ab 18 Jahren.

Die Studie hat gezeigt, dass 4 Dosen Prevenar 13 ähnliche IgG-Konzentrationen im Serum hervorriefen wie eine Einzeldosis bei gesunden Teilnehmern derselben Altersgruppe.

Invasive Pneumokokken-Erkrankung (invasive pneumococcal disease, IPD)

Die Impfstoff-Effektivität von Prevenar 13 gegen eine durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursachte IPD wurde in der SpIDnet-Studie, einem länderübergreifenden Projekt zur verstärkten IPD-Überwachung in Europa, untersucht. Basierend auf Daten aus einem Zeitraum von 6 Jahren (2012–2018) aus 10 Prüfzentren in 7 Ländern Europas, in denen Prevenar 13 verwendet wird, betrug die Effektivität gegen IPD, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wird, bei Kindern unter 5 Jahren jeweils 84,2 % (95 %-KI, 79,0–88,1) und 88,7 % (95 %-KI, 81,7–92,7) bei denen, die mindestens 1 Dosis Prevenar 13 bzw. eine vollständige Impfserie erhalten hatten.

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 ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Bernsteinsäure
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Fertigspritzen waagerecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

Nicht einfrieren. Impfstoff, der gefroren war, ist zu verwerfen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sofort verwendet werden.

Stabilitätsdaten zeigen, dass der Impfstoff bei einer Lagerung bei Temperaturen zwischen 8 °C und 25 °C 96 Stunden und bei einer Lagerung bei Temperaturen zwischen 0 °C und 2 °C 72 Stunden haltbar ist. Am Ende dieser Zeiträume sollte Prevenar 20 verwendet oder entsorgt werden. Diese Angaben dienen der Orientierung des medizinischen Fachpersonals lediglich im Fall eines vorübergehenden Abweichens von der Lagerungstemperatur.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Schutzkappe (synthetischer Isopren/Brombutyl-Mischkautschuk) und einem Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Kautschuk)

Packungsgrößen: 1, 10 und 50 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadeln

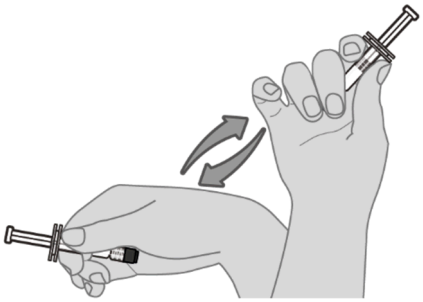
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

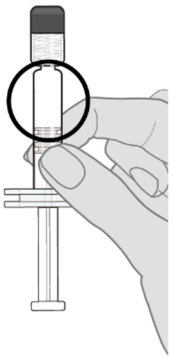
Während der Lagerung können in der Fertigspritze mit der Suspension ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Fertigspritzen waagerecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

Vorbereitung der Injektion

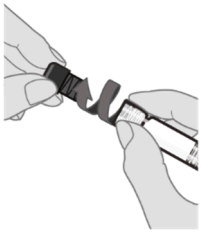
Schritt 1. Resuspension des Impfstoffs
Fertigspritze horizontal zwischen Daumen und Zeigefinger halten und kräftig schütteln, bis der Inhalt der Spritze eine homogene weiße Suspension ist. Den Impfstoff nicht verwenden, wenn er sich nicht resuspendieren lässt.



Schritt 2. Sichtprüfung
Den Impfstoff vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf große Partikel und Verfärbungen unterziehen. Nicht verwenden, wenn große Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden. Wenn der Impfstoff keine homogene weiße Suspension ist, Schritte 1 und 2 wiederholen.



Schritt 3. Schutzkappe entfernen
Schutzkappe des Luer-Lock-Adapters durch langsames Drehen der Kappe gegen den Uhrzeigersinn entfernen. Luer-Lock-Adapter dabei festhalten.



Hinweis: Achten Sie darauf, dass der herausstehende Kolben beim Entfernen der Schutzkappe nicht heruntergedrückt wird.

Schritt 4. Sterile Nadel aufsetzen
Setzen Sie eine für die intramuskuläre Injektion geeignete Nadel auf die Fertigspritze auf, indem Sie den Luer-Lock-Adapter festhalten und die Nadel im Uhrzeigersinn drehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1612/001
EU/1/21/1612/002
EU/1/21/1612/003
EU/1/21/1612/004
EU/1/21/1612/005
EU/1/21/1612/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
1 Fertigspritze mit Injektionsnadel (N1)
10 Fertigspritzen (N2)
50 Fertigspritzen (N3)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0