



(21514) VAXNEUVANCE, Merck Sharp & Dohme AG

Erweiterung der Limitierung von VAXNEUVANCE per 1. April 2024

1 Zulassung Swissmedic

VAXNEUVANCE wurde von Swissmedic per 14. Februar 2023 (Datum Erstzulassung) mit folgender Indikation zugelassen:

*„VAXNEUVANCE wird bei Personen ab 65 Jahren angewendet zur aktiven Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.“*

*VAXNEUVANCE schützt nicht gegen Erkrankungen verursacht durch *S. pneumoniae*-Serotypen, welche nicht im Impfstoff enthalten sind.*

Für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen».

Die Anwendung von VAXNEUVANCE sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„VAXNEUVANCE wird bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 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 65 Jahren angewendet zur aktiven Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.*

*VAXNEUVANCE schützt nicht gegen Erkrankungen verursacht durch *S. pneumoniae*-Serotypen, welche nicht im Impfstoff enthalten sind.*

Für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen».

Die Anwendung von VAXNEUVANCE sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

VAXNEUVANCE enthält 15 gereinigte Pneumokokken-Kapselpolysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), die jeweils an ein Trägerprotein (CRM₁₉₇) konjugiert sind. Vaxneuvance löst eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus, um Antikörper zu induzieren, welche die Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung von Pneumokokken zum Schutz vor einer Pneumokokken-Erkrankung verbessern.

Standard of Care

Es sind über 100 Pneumokokken-Serotypen bekannt, welche bei Menschen Infektionen hervorrufen können. Pneumokokken kommen bei gesunden Menschen häufig in den oberen Atemwegen vor und können sich durch Tröpfcheninfektionen ausbreiten.

Seit dem Jahr 2019 wird die Pneumokokkenimpfung bei Säuglingen im Schweizerischen Impfplan neu als Basisimpfung empfohlen und nicht mehr als ergänzende Impfung. Dieser Wechsel der Empfehlungskategorie basiert auf der epidemiologischen Evidenz für die Wirksamkeit der Impfung zum Schutz sowohl des Individuums als auch der Schweizer Bevölkerung vor invasiven Pneumokokkeninfektionen (IPD)¹. Im Jahr 2024 besteht diese Empfehlung der Pneumokokken-Impfung im Säuglingsalter noch immer.

PREVENAR 13 ist zurzeit der einzige in der Schweiz zugelassene Pneumokokken-Impfstoff im Säuglingsalter.

Zur Therapie von Pneumokokken-Infektionen werden als Mittel 1. Wahl Penicilline eingesetzt. Die Behandlung von Pneumokokken-Erkrankungen wird durch Resistzenzen gegen Antibiotika erschwert. Eine Pneumokokken-Impfung stellt eine wirksame Vorbeugung gegen Pneumokokken-Erkrankungen dar.

Beurteilung der Immunogenität

Immunantworten nach natürlicher Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach einer Pneumokokken-Impfung können durch die Messung der opsonophagozytischen Aktivität (OPA) und der Immunglobulin-G-Antworten (IgG-Antworten) bestimmt werden. OPA repräsentiert funktionelle Antikörper, die in der Lage sind, Pneumokokken-Kapselpolysaccharide zu opsonisieren, um sie phagozytischen Zellen zur Aufnahme und anschliessenden Abtötung zu präsentieren und gilt als wichtiger immunologischer Surrogatparameter für den Schutz gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen. Der OPA-Titer, der mit dem Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen korreliert, ist bei Erwachsenen noch nicht eindeutig definiert. OPA-Titer werden als der Kehrwert der höchsten Serumverdünnung ausgedrückt, die das Überleben der Pneumokokken um mindestens 50% reduziert.

Studienlage

Dem BAG liegen drei Phase III Studien vor:

1. Studie PNEU-PED-EU-1
2. Studie PNEU-PLAN
3. Studie PNEU-DIRECTION

Studie 1

Martinon-Torres et al. (2023). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Active-comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Infants. (PNEU-PED-EU-1). NCT04031846, Vaccine 41 (2023) 3387-3398

Design

Randomisierte, aktiv vergleichend, parallel gruppierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie Ziel: Beurteilen der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von VAXNEUVANCE verglichen mit PREVENAR-13 bei gesunden Kindern, die mindestens 2 Monate alt waren bei der Registrierung (=Enrollment).

¹ [Art. 12a, Schweizerischer Impfplan 2019 des BAG und der EKIF \(2\).pdf](#)

In der Studie wurden 1188 Kinder eingeschlossen, welche in einem 1:1 Verhältnis randomisiert wurden, um entweder VAXNEUVANCE oder PREVENAR-13 zu erhalten. >96% der Teilnehmer/innen beendeten die Studie erfolgreich und erhielten alle Impfdosen.

Die Kinder wurden nach Gestationsalter stratifiziert: Geboren ≥ 37 Wochen oder <37 Wochen.

Gesunde, termingeborene (≥ 37 Wochen) Kinder bekamen die Impfung in einem 2 + 1 Schema.

2+1 Schema: zwei Grundimmunisierungen im Säuglingsalter (2M, 4M) und 1 Impfung im Kleinkindalter (11-15M).

Gesunde frühgeborene Kinder (<37 Wochen) bekamen die Impfung in einem 3 + 1 Schema.

3 + 1 Schema: drei Grundimmunisierungen im Säuglingsalter (2M, 3M, 4M) und 1 Impfung im Kleinkindalter (11-15M). 6% der Studienteilnehmer/innen waren frühgeborene Kinder.

Die Pneumokokkenimpfungen wurden gleichzeitig mit anderen pädiatrischen Impfstoffen verabreicht, darunter DTPa, HBV, IPV, Hib und Rotavirus – Impfungen. Zusätzlich zu diesen begleitenden Impfstoffen wurden auch andere nicht in der Studie enthaltene pädiatrische Impfstoffe erlaubt.

Die Begleitimpfstoffe der Studie wurden am selben Tag wie die PCV-Impfung (Pneumokokken-Impfung) verabreicht. Der Rotavirus-Impfstoff wurde oral verabreicht und wurde vor der PCV-Impfung und den anderen Impfstoffen verabreicht.

Der PCV-Impfstoff wurde in einen Arm injiziert und die anderen Impfstoffe in den anderen Arm.

Ausschlusskriterien: Pneumokokken-Erkrankung, Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil aller Impfstoffe, kürzlich durchgemachte Krankheit, Immundefizienz, Auto-Immunerkrankung, kürzlich erhaltene (vor <30 Tage) Impfungen. Die inaktivierte Influenza Impfung durften die Teilnehmer/innen erhalten, wenn sie mindestens 7 Tage vor oder 15 Tage nach der PCV-Impfung verabreicht wurde.

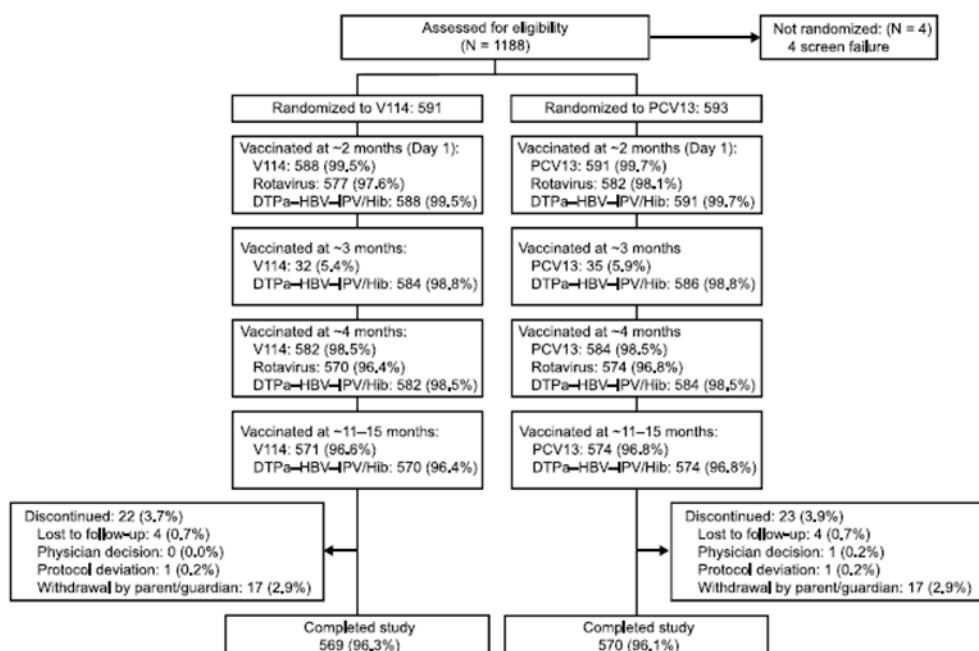


Fig. 1. Participant disposition. PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine. All randomized participants. Per protocol, preterm infants received PCV at Day 1 (~2 months of age), at ~3 months of age, at ~4 months of age, and at ~11–15 months of age. Full-term infants received PCV at Day 1 (~2 months of age), at ~4 months of age, and at ~11–15 months of age.

Abbildung 1: Studiendesign Studie 1

Intervention

In der Studie wurden 1184 Kinder eingeschlossen, welche in einem 1:1 Verhältnis randomisiert wurden, um entweder VAXNEUVANCE oder PREVENAR-13 zu erhalten.

VAXNEUVANCE: n= 591

PREVENAR 13: n= 593

Primärer Endpunkt

Primärer Sicherheitsendpunkt: Anteil der Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle (lokale Nebenwirkung) und systemische Nebenwirkungen von Tag 1 bis Tag 14 nach der PCV-Impfung. Ausserdem wurde der Anteil der Teilnehmer beurteilt, welche eine schwere Nebenwirkung in Bezug auf die PCV-Impfung hatten bis zum Ende der Studie.

Resultate

Table 2

Proportions of participants with AEs following any dose of PCV.

	V114 (n = 587)	PCV13 (n = 591)
Subjects with ≥ 1 AE, n (%)	555 (94.5)	550 (93.1)
Injection site	427 (72.2)	398 (67.3)
Systemic	536 (91.3)	526 (89.0)
Subjects with vaccine-related AE, n (%)^a	535 (91.1)	525 (88.8)
Injection site	427 (72.7)	398 (67.3)
Systemic	483 (82.3)	461 (78.0)
Subjects with SAE, n (%)	57 (9.7)	70 (11.8)
Subjects with vaccine-related SAE, n (%)^a	0 (0.0)	1 (0.2)
Subjects with ≥ 1 solicited AE, n (%)^b	538 (91.7)	522 (88.3)
Solicited injection site AEs^b	427 (72.7)	394 (66.7)
Injection-site pain	238 (40.5)	173 (29.3)
Injection-site swelling	197 (33.6)	174 (29.4)
Injection-site erythema	266 (45.3)	264 (44.7)
Injection-site induration	246 (41.9)	231 (39.1)
Solicited systemic AEs^a	479 (81.6)	457 (77.3)
Decreased appetite	199 (33.9)	198 (33.5)
Irritability	421 (71.7)	392 (66.3)
Somnolence	271 (46.2)	247 (41.8)
Urticaria	22 (3.7)	23 (3.9)
Maximum temperature, n (%)		
100.4 °F (<38.0 °C)	130 (22.1)	140 (23.7)
≥ 100.4 °F (38 °C) to <102.2 °F (39 °C)	346 (58.9)	365 (61.8)
≥ 102.2 °F (39 °C)	111 (18.9)	86 (14.6)

AE = adverse event; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE = serious adverse event; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

All-participants-as-treated population.

^a Determined by the investigator to be related to the vaccine.

^b Solicited from Day 1 through Day 14 following each V114/PCV13 vaccination.

Tabelle 1: Ergebnisse primärer Sicherheitsendpunkt PREVENAR-13 vs. VAXNEUVANCE

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach einer Pneumokokken Impfung waren Reizbarkeit, Schläfrigkeit und Rötung an der Injektionsstelle. Nach jeder Dosis VAXNEUVANCE traten bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Teilnehmer ($p < 0,05$) an der Injektionsstelle Schmerzen auf und Reizbarkeit, verglichen mit PREVENAR 13. Die meisten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und von kurzer Dauer (<3 Tage).

Primärer Immunogenitäts-Endpunkt: Der Vergleich zwischen VAXNEUVANCE und PREVENAR-13 in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit (Non-Inferiority) der Immunantwort bei gemeinsamen Serotypen und die Überlegenheit (Superiority) der Immunantwort von VAXNEUVANCE für die 2 zusätzlichen Serotypen. Die Immunantwort wird anhand der IgG-Ansprechraten (Schwellenwert von 0.35 µg/ml), IgG-GMCs und OPA-GMTs bewertet.

Resultate

VAXNEUVANCE löste für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen Immunantworten aus, die anhand der IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs bewertet wurden. 30 Tage nach der Grundimmunisierung mit zwei Impfdosen (2M, 4M) waren die serotypspezifischen IgG-Ansprechraten und GMCs bei den Empfängern von VAXNEUVANCE im Allgemeinen vergleichbar für die 13 gemeinsamen Serotypen und höher für die zwei zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) im Vergleich zu den Empfängern von PREVENAR-13. 30 Tage nach der Kleinkinddosis (11-15M) war VAXNEUVANCE dem 13-valenten PCV für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen (non- inferior) und

für die 2 zusätzlichen Serotypen überlegen (superior) bezüglich dem IgG-Schwellenwert von 0.35 µg/mL (Ansprechraten).

Table 2: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the 2-dose primary series (3-dose regimen, Protocol 025)

Pneumococcal Serotype	IgG response rates ≥ 0.35 µg/mL			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=497)	13-valent PCV (n=468-469)	Percentage Point Difference* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13-valent PCV (n=468-469)	GMC Ratio** (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95% CI)**
	Observed Response Percentage	Observed Response Percentage		GMC	GMC	
13 Shared Serotypes[†]						
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 Additional Serotypes in Vaxneuvance[‡]						
22F	95.6	5.3	90.2 (87.1, 92.6)	2.74	0.05	57.67 (50.95, 65.28)
33F	48.1	3.0	45.1 (40.4, 49.7)	0.30	0.05	6.11 (5.32, 7.02)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.

** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.

[†] A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

[‡] A conclusion of superiority for the 2 additional serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > 10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 2.0 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis.

CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration (µg/mL); IgG=immunoglobulin G.

Abbildung 2: Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes 30 Tage nach der Grundimmunisierung: VAXNEUVANCE vs. PREVENAR-13.

Table 3: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the toddler dose (3-dose regimen, Protocol 025)

Pneumococcal Serotype	IgG response rates $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	Percentage Point Difference* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	GMC Ratio** (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95% CI)**
	Observed Response Percentage	Observed Response Percentage	GMC	GMC		
13 Shared Serotypes†						
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 Additional Serotypes in Vaxneuvance‡						
22F	99.6	5.9	93.7 (91.2, 95.5)	5.97	0.08	71.76 (64.88, 79.38)
33F	99.0	4.4	94.7 (92.3, 96.3)	3.38	0.07	46.38 (41.85, 51.40)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.

** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.

† A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance - 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

‡ A conclusion of superiority for the 2 additional serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > 10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance - 13-valent PCV) or > 2.0 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis.

CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration ($\mu\text{g/mL}$); IgG=immunoglobulin G.

Abbildung 3: Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes 30 Tage nach der Kleinkinddosis: VAXNEUVANCE vs. PREVENAR-13.

Darüber hinaus löste die Impfung mit VAXNEUVANCE funktionelle Antikörper hervor, die anhand serotypspezifischer OPA-GTs 30 Tage nach der Kleinkinddosis gemessen wurden. Im Allgemeinen waren die funktionellen Antikörper bei VAXNEUVANCE etwas niedriger für die 13 Serotypen von VAXNEUVANCE, die mit PREVENAR-13 geteilt sind. Die klinische Relevanz dieser etwas geringeren Reaktion ist unbekannt.

Studie 2

Bannettis et al. (2022). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Catch-up Vaccination Regimens of V114 in Healthy Infants, Children, and Adolescents (PNEU-PLAN). Vaccine 40 (2022) 6315–6325.

Design

Deskriptive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv vergleichende Phase III Studie.

Ziel: Beurteilen der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität einer vollständigen Impfung mit VAXNEUVANCE bei therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern.

Insgesamt wurden 606 gesunde Kinder randomisiert, um entweder VAXNEUVANCE (n = 303) oder PREVENAR 13 (n = 303) gemäss altersgerechten Schemata zu erhalten.

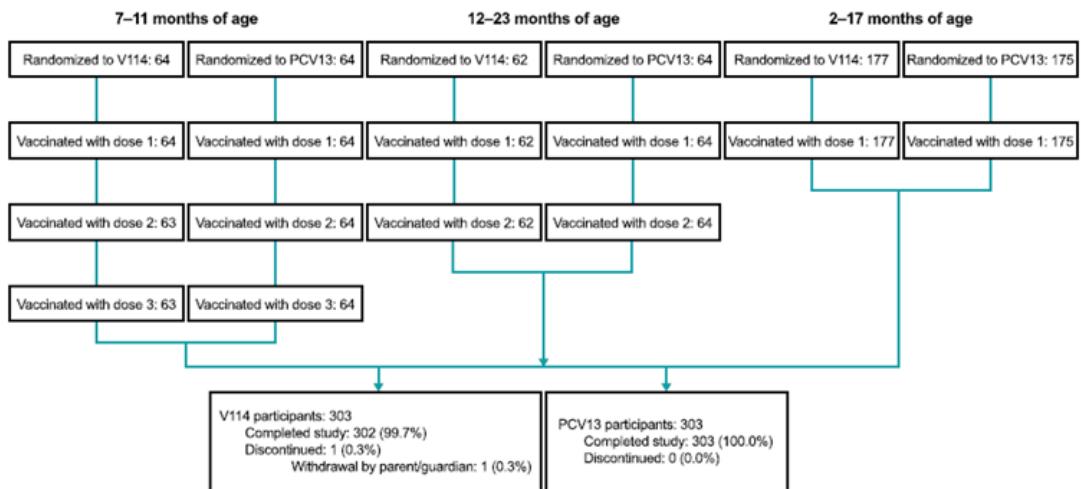


Fig. 1. Participant disposition.

PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Abbildung 4: Studiendesign Studie 2

Wichtigste Ausschlusskriterien

IPD oder andere kultur-positiver PD, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Impfstoffes, kürzlich aufgetretene fiebrige Erkrankungen, Beeinträchtigung der immunologischen Funktion, Immundefizienz oder Autoimmunität.

Die Teilnehmer wurden außerdem ausgeschlossen, wenn sie eine beliebige Dosis eines Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs oder andere zugelassene Nicht-Lebendimpfstoffe erhalten hatten innerhalb von 14 Tagen vor Studienstart.

Auch nicht zugelassen waren Teilnehmer, die einen Lebendimpfstoff innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienstart, erhalten hatten.

Teilnehmer, die 2 Jahre alt waren, konnten mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn eine Pneumokokken-Impfung erhalten haben.

Intervention

Gesunde Kinder im Alter zwischen 7 Monaten und 17 Jahren die bisher entweder gar nicht gegen Pneumokokken geimpft wurden (naive) oder zuvor mit einem niedriger valenterem Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden als VAXNEUVANCE. Die Kinder erhielten entweder VAXNEUVANCE oder PREVENAR 13. Die Kinder wurden in drei Altersklassen stratifiziert: 7-11 Monate, 12-23 Monate und 2-17 Jahre. Siehe folgende Tabelle.

Catch-up vaccination schedule.

Age at randomization	PCV status	V114/PCV13 dose schedule
7–11 months (n = 128)	Naïve	Dose 1: At randomization Dose 2: 4–8 weeks after Dose 1 Dose 3: 8–12 weeks after Dose 2 at or after the 1st birthday
12–23 months (n = 126)	Naïve	Dose 1: At randomization Dose 2: 8–12 weeks after Dose 1
2–17 years (n = 352)	Naïve Partial regimen of PCV7 (Prevnar®), PCV10 (Synflorix™), or PCV13 (Prevnar 13®) Complete regimen of PCV7 or PCV10	Dose 1: At randomization ^a

PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PCV7 = 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV10 = 10-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

^a At least 8 weeks after the previous dose of PCV.

Tabelle 2: Impfschema von VAXNEUVANCE gemäss verschiedenen Altersklassen

30 Tage nach der letzten Impfung wurden bei allen Teilnehmern Serumproben entnommen, um die Immunreaktion in allen Alterskohorten zu bewerten.

Nur bei Teilnehmern im Alter von mindestens 2 Jahren wurden am Tag 1 vor der Pneumokokken Impfung Serumproben entnommen, da Kinder in dieser Altersgruppe eher zirkulierende serotypenspezifische Pneumokokken-Antikörper haben, aufgrund einer früheren Pneumokokken-Impfung oder einer Exposition gegenüber *S. pneumoniae*. Antikörper wurden mit einem validierten Multiplex-Pneumokokken Elektrochemilumineszenztest (Pn ECL) untersucht. Auch Anti-Pneumokokken Polysaccharid (PnP) IgG-geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) wurden berechnet. Die serotypspezifischen Ansprechraten wurden als der Anteil der Teilnehmer, die eine IgG-Schwellenwert-Konzentration von 0,35 Ig/ml 30 Tage nach der letzten Impfstoffdosis erreichten, bewertet.

Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit von VAXNEUVANCE im Vergleich zu PREVENAR-13 von Tag 1 bis Tag 14 nach jeder Impfung. Aufgeteilt in verschiedene Altersklassen.

Sicherheitsrelevante Resultate

Safety summary for participants 7–11 and 12–23 months of age following any dose of PCV.

	7–11 months of age				12–23 months of age			
	V114 (n = 64)		PCV13 (n = 64)		V114 (n = 62)		PCV13 (n = 64)	
	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a
Any AEs	49 (76.6)	64.3–86.2	50 (78.1)	66.0–87.5	49 (79.0)	66.8–88.3	38 (59.4)	46.4–71.5
Injection-site	25 (39.1)		27 (42.2)		32 (51.6)		24 (37.5)	
Systemic	45 (70.3)		43 (67.2)		40 (64.5)		29 (45.3)	
Any vaccine-related AEs^b	41 (64.1)	51.1–75.7	41 (64.1)	51.1–75.7	42 (67.7)	54.7–79.1	31 (48.4)	35.8–61.3
Injection-site	25 (39.1)		27 (42.2)		32 (51.6)		24 (37.5)	
Systemic	33 (51.6)		30 (46.9)		30 (48.4)		19 (29.7)	
Any SAEs (duration of study)	7 (10.9)	4.5–21.2	5 (7.8)	2.6–17.3	4 (6.5)	1.8–15.7	4 (6.3)	1.7–15.2
Any vaccine-related SAEs^b	0 (0)	0.0–5.6	0 (0)	0.0–5.6	0 (0)	0.0–5.8	0 (0)	0.0–5.6
Death	0 (0)	0.0–5.6	0 (0)	0.0–5.6	0 (0)	0.0–5.8	0 (0)	0.0–5.6
Solicited injection-site AEs (Days 1–14)								
Injection-site erythema	18 (28.1)	17.6–40.8	22 (34.4)	22.9–47.3	13 (21.0)	11.7–33.2	14 (21.9)	12.5–34.0
Injection-site pain	12 (18.8)	10.1–30.5	5 (7.8)	2.6–17.3	21 (33.9)	22.3–47.0	15 (23.4)	13.8–35.7
Injection-site swelling	12 (18.8)	10.1–30.5	10 (15.6)	7.8–26.9	9 (14.5)	6.9–25.8	8 (12.5)	5.6–23.2
Injection-site induration	11 (17.2)	8.9–28.7	9 (14.1)	6.6–25.0	5 (8.1)	2.7–17.8	6 (9.4)	3.5–19.3
Solicited systemic AEs (Days 1–14)								
Irritability	21 (32.8)	21.6–45.7	28 (43.8)	31.4–56.7	22 (35.5)	23.7–48.7	14 (21.9)	12.5–34.0
Sommolence	14 (21.9)	12.5–34.0	10 (15.6)	7.8–26.9	15 (24.2)	14.2–36.7	11 (17.2)	8.9–28.7
Decreased appetite	10 (15.6)	7.8–26.9	12 (18.8)	10.1–30.5	14 (22.6)	12.9–35.0	12 (18.8)	10.1–30.5
Urticaria	1 (1.6)	0.0–8.4	3 (4.7)	1.0–13.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Maximum temperature^c								
<100.4 °F (38 °C)	8 (12.5)		16 (25.0)		27 (43.5)		31 (48.4)	
≥100.4 °F (38 °C) to <102.2 °F (39 °C)	46 (71.9)		41 (64.1)		27 (43.5)		27 (42.2)	
≥102.2 °F (39 °C)	10 (15.6)		7 (10.9)		8 (12.9)		6 (9.4)	

AE = adverse event; CI = confidence interval; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE = serious adverse event; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

^a Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

^b Determined by the investigator to be related to the vaccine.

^c All participants reported temperature data. Includes participants whose temperature methods were unreported or unable to be converted to rectal equivalent for Days 1–7 following vaccination. Multiple occurrences of maximum temperature are counted only once.

Abbildung 5: Aufgetretene Nebenwirkungen bei Kindern zwischen 7–11 Monaten und 12–23 Monaten. VAXNEUVANCE vs. PREVENAR-13.

Safety summary for participants 2–17 years of age following any dose of PCV.

	2–17 years of age			
	V114 (n = 177)		PCV13 (n = 175)	
	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a
Any AEs	132 (74.6)	67.5–80.8	134 (76.6)	69.6–82.6
Injection-site	118 (66.7)		119 (68.0)	
Systemic	93 (52.5)		92 (52.6)	
Any vaccine-related AEs^b	125 (70.6)	63.3–77.2	125 (71.4)	64.1–78.0
Injection-site	118 (66.7)		119 (68.0)	
Systemic	73 (41.2)		62 (35.4)	
Any SAEs (duration of study)	4 (2.3)	0.6–5.7	4 (2.3)	0.6–5.7
Any vaccine-related SAEs^b	0 (0)	0.0–2.1	0 (0)	0.0–2.1
Death	0 (0)	0.0–2.1	0 (0)	0.0–2.1
Solicited injection-site AEs (Days 1–14)				
Injection-site erythema	34 (19.2)	13.7–25.8	37 (21.1)	15.3–27.9
Injection-site pain	97 (54.8)	47.2–62.3	99 (56.6)	48.9–64.0
Injection-site swelling	37 (20.9)	15.2–27.6	42 (24.0)	17.9–31.0
Injection-site induration	12 (6.8)	3.6–11.5	26 (14.9)	9.9–21.0
Solicited systemic AEs (Days 1–14)				
Irritability ^c	5 (2.8)	0.9–6.5	7 (4.0)	1.6–8.1
Sommolence ^c	5 (2.8)	0.9–6.5	5 (2.9)	0.9–6.5
Decreased appetite ^c	4 (2.3)	0.6–5.7	5 (2.9)	0.9–6.5
Urticaria	2 (1.1)	0.1–4.0	2 (1.1)	0.1–4.1
Myalgia ^d	42 (23.7)	17.7–30.7	29 (16.6)	11.4–22.9
Fatigue ^d	28 (15.8)	10.8–22.0	30 (17.1)	11.9–23.6
Headache ^d	21 (11.9)	7.5–17.6	24 (13.7)	9.0–19.7
Arthralgia ^d	0 (0)	0.0–2.1	3 (1.7)	0.4–4.9
Maximum temperature^e				
<100.4 °F (38 °C)	167 (94.4)		167 (95.4)	
≥100.4 °F (38 °C) to <102.2 °F (39 °C)	7 (4.0)		8 (4.6)	
≥102.2 °F (39 °C)	3 (1.7)		0 (0)	

AE = adverse event; CI = confidence interval; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE = serious adverse event; V114 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

^a Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

^b Determined by the investigator to be related to the vaccine.

^c Only solicited from participants 2 to <3 years of age.

^d Only solicited from participants ≥3 years of age.

^e All participants reported temperature data. Includes participants whose temperature methods were unreported or unable to be converted to oral equivalent for Days 1–7 following vaccination. Multiple occurrences of maximum temperature are counted only once.

Abbildung 6: Aufgetretene Nebenwirkungen bei Kindern zwischen 2–17 Jahren. VAXNEUVANCE vs. PREVENAR-13.

Der Anteil der Teilnehmer mit Nebenwirkungen war im Allgemeinen vergleichbar zwischen den zwei Impfstoffen. In der Gruppe der Teilnehmer von 12–23 Monaten traten numerisch mehr Nebenwirkungen bei VAXNEUVANCE als bei PREVENAR 13 auf.

Die drei am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach einer Impfung mit VAXNEUVANCE waren die folgenden:

7–11 Monate: Reizbarkeit, Schläfrigkeit und Rötung an der Injektionsstelle

12–23 Monate: Reizbarkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schläfrigkeit

2–17 Jahre: Schmerzen an der Injektionsstelle, Myalgie und Schwellungen an der Injektionsstelle.

Wirksamkeitsrelevante Resultate

Serotyp-spezifische IgG GMCs für die 15 in VAXNEUVANCE enthaltenen Serotypen 30 Tage nach der letzten Dosis von VAXNEUVANCE oder PREVENAR 13 wurden gemessen.

Anti-PnP-Serotyp-spezifische IgG-GMCs für die 13 gemeinsamen Serotypen der beiden Impfungen waren im Allgemeinen vergleichbar in allen Altersgruppen. Jedoch fielen die Werte bei VAXNEUVANCE bei der Altersklasse 7-11 Monate in 12 von 13 Fällen tiefer aus. Siehe untenstehende Abbildung.

Die Probeentnahme erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosis der Impfungen. Die Anti-PnP-Serotyp-spezifische IgG-GMCs für die 2 zusätzlichen Serotypen von VAXNEUVANCE waren in allen Altersgruppen deutlich höher als in der PREVENAR 13 Gruppe.

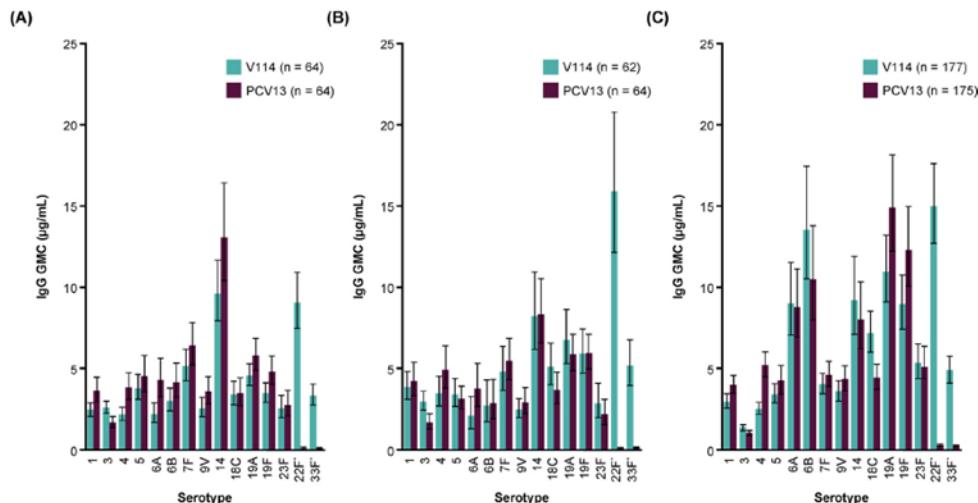


Fig. 3. Estimated serotype-specific anti-PnP IgG GMCs 30 days after final vaccination with PCV for participants (A) 7-11 months of age, (B) 12-23 months of age, and (C) 2-17 years of age.

GMC = geometric mean concentration; IgG = immunoglobulin G; n = number of participants randomized to each individual age cohort; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PnP = pneumococcal polysaccharide.

Abbildung 7: Ergebnisse primärer Wirksamkeitsendpunkt. VAXNEUVANCE vs. PREVENAR-13.

Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Immunogenitäts-Endpunkt lag darin, den Anteil der Teilnehmer zu bestimmen, die den Schwellenwert von 0,35 µg/ml für die 15 serospezifischen IgG Antikörper in VAXNEUVANCE erreichten, 30 Tage nach der finalen Dosis von VAXNEUVANCE oder PREVENAR 13.

Resultate

In der VAXNEUVANCE-Gruppe war der Anteil der Personen mit immunologischen Ansprechraten (Personen, die eine serotypspezifische IgG-Konzentrationsschwelle von 0,35 µg/ml) der 15 Serotypen erreichten, wie folgt:

7-11 Monaten: 95-100 %,

12-23 Monaten: 83-100 %

2-17 Jahren: 95-100 %

Die Ansprechraten waren bei den 2 zusätzlichen Serotypen 22F und 33F in VAXNEUVANCE deutlich höher.

Studie 3

Bili et al. (2022). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Interchangeability of V114 and Prevnar 13 With Respect to Safety, Tolerability, and Immunogenicity in Healthy Infants (PNEU-DIRECTION), Vaccine 41 (2023) 657-665.

Design

Deskriptive, Multizentrische, aktiv-kontrollierte, parallel-armige, doppelblinde, Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von VAXNEUVANCE bei einem Impf-schema-Wechsel.

Die Teilnehmer waren gesunde männliche oder weibliche Säuglinge im Alter von 42-90 Tagen zum Zeitpunkt der Anmeldung. 900 Teilnehmer wurden in 5 Gruppen unterteilt. Gesamtafter, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit waren in den Interventionsgruppen vergleichbar.

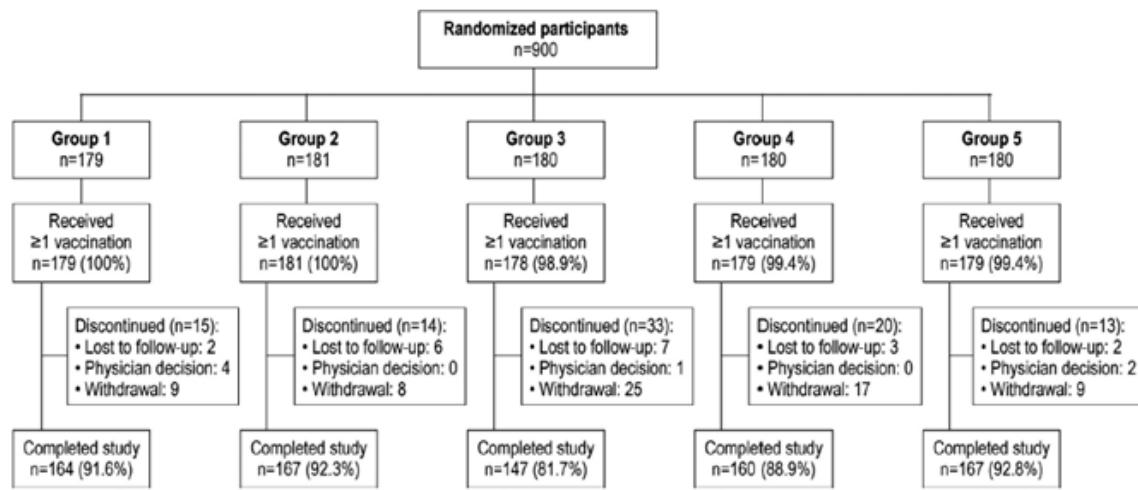


Fig. 1. Participant disposition.

Abbildung 8: Studiendesign Studie 3

Ausschlusskriterien

IPD in der Krankengeschichte, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil der Pneumokokken Impfstoffe oder anderen gleichzeitig verabreichten pädiatrischen Impfstoffen, kürzlich aufgetretene fiebrige Erkrankungen, Beeinträchtigung der immunologischen Funktion, Immundefizienz oder Autoimmunität, Erhalt einer beliebigen Dosis eines Pneumokokken-Impfstoffes vor Studienbeginn, >1 Dosis eines monovalenten oder eines kombinierten Hepatitis-B- oder Rotavirus-Impfstoffs, andere zugelassene Nicht-Lebendimpfstoffe innerhalb der letzten 14 Tage oder zugelassene Lebendimpfstoffe innerhalb 30 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienimpfstoffs.

Intervention

900 Teilnehmer wurden in 5 Gruppen unterteilt und bekamen die Impfungen wie folgt:

PCV dosing schedule.

	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
Group 1	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13
Group 2	PCV13	PCV13	PCV13	V114
Group 3	PCV13	PCV13	V114	V114
Group 4	PCV13	V114	V114	V114
Group 5	V114	V114	V114	V114

Abbildung 9: Einteilung der Gruppen. V114=VAXNEUVANCE, PCV13=PREVENAR 13

Ein oraler Rotavirus-Impfstoff wurde im Alter von 2, 4 und 6 Monaten verabreicht. Ein 5-fach-Impfstoff (DTP-Hib-Polio) und ein Hepatitis-B Impfstoff wurden im Alter von 2, 4 und 6 Monaten gleichzeitig i.m. verabreicht.

Hib, MMR und Varizellen Impfstoffe wurden im Alter von 12-15 Monaten i.m. verabreicht.

Die Teilnehmer respektive ihre gesetzlichen Vertreter wurden aufgefordert lokale und systemische Nebenwirkungen nach einer Impfung zu protokollieren.

Die Blutentnahme erfolgte 30 Tage nach der 3. Dosis, vor der 4. Dosis und 30 Tage nach der 4. Dosis.

Anti-Pneumokokken-Polysaccharid (PnPs) Serotyp-spezifische IgG wurde für die 15 in VAXNEUVANCE enthaltenen Serotypen gemessen.

Primärer Endpunkt

Es wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von komplettierten VAXNEUVANCE und gemischten PREVENAR 13 / VAXNEUVANCE-Schemata im Vergleich mit einem vollständigen Dosierungsschema von PREVENAR 13 untersucht.

Resultate Sicherheit

Nach Erhalt einer beliebigen Impfstoffdosis traten bei >90 % der Teilnehmer in allen 5 Gruppen eine oder mehrere Nebenwirkungen auf. Der Anteil an aufgetretenen Nebenwirkungen war im Allgemeinen vergleichbar, beim Vergleich der Gruppen 2-5 mit Gruppe 1.

Die an den häufigsten gemeldeten lokalen und systemischen Nebenwirkungen waren: Schmerzen, Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit, Somnolenz, Appetitminderung und Urtikaria. Insgesamt traten während der Studie bei 11 % der Teilnehmer schwerwiegende Nebenwirkungen auf, vor allem Infektionen (Bronchiolitis). Siehe nachfolgende Tabelle.

Safety summary.

	Group 1 (n = 179)	Group 2 (n = 181)	Group 3 (n = 178)	Group 4 (n = 179)	Group 5 (n = 179)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≥1 AE	168 (93.9)	165 (91.2)	165 (92.7)	167 (93.3)	163 (91.1)
- Injection-site AEs	128 (71.5)	114 (63.0)	123 (69.1)	121 (67.6)	127 (70.9)
- Systemic AEs	161 (89.9)	160 (88.4)	156 (87.6)	161 (89.9)	156 (87.2)
Vaccine-related AEs*	150 (83.8)	149 (82.3)	149 (83.7)	151 (84.4)	153 (85.5)
- Injection-site AEs	128 (71.5)	114 (63.0)	123 (69.1)	121 (67.6)	127 (70.9)
- Systemic AEs	110 (61.5)	110 (60.8)	108 (60.7)	118 (65.9)	113 (63.1)
Serious AEs	21 (11.7)	24 (13.3)	15 (8.4)	18 (10.1)	21 (11.7)
- Serious vaccine-related AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)				

*Determined by the investigator to be related to the study vaccine.

Tabelle 3: Zusammenfassung der aufgetretenen Nebenwirkungen der Gruppen 1-5.

Es gab keine Todesfälle während der Studie. Die meisten gemeldeten Nebenwirkungen waren von leichter bis mittlere Intensität und hielten <3 Tage an. Siehe nachfolgende Grafik.

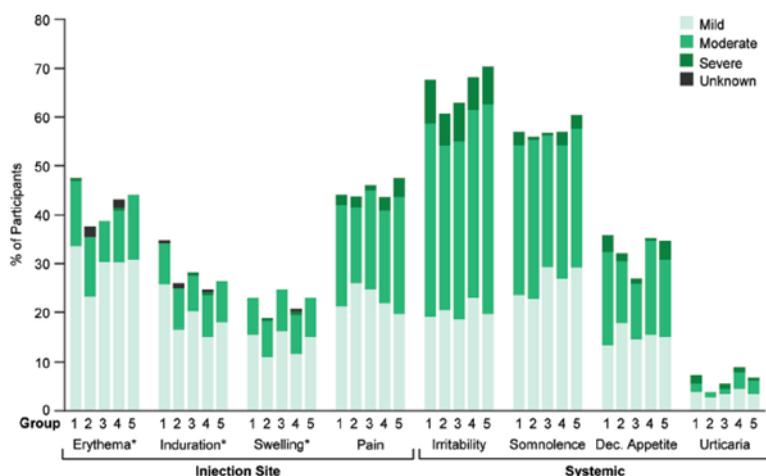


Fig. 2. Assessment of solicited adverse events. The proportion of participants reporting solicited AEs within 14 days of vaccination are shown by severity. *For injection-site erythema, induration, and swelling, 0 to ≤ 1in. was considered Mild, >1 to ≤ 3in. Moderate, and >3in. Severe.

Tabelle 4: Lokale und systemische Nebenwirkungen der Gruppen 1-5.

Die maximale Körpertemperatur über 7 Tage nach jeder Impfung war ebenfalls zwischen den Gruppen vergleichbar. Geringe numerische Unterschiede in der Häufigkeit einiger gemeldeter Nebenwirkungen wurden zwischen den Interventionsgruppen beobachtet. Zum Beispiel hatten mehr Säuglinge in Gruppe 3 (29,2 %) und Gruppe 5 (25,4 %) über Schmerzen an der Injektionsstelle geklagt als Säuglinge in Gruppe 1 (16,6 %) nach Erhalt der dritten Dosis.

Primärer Immunogenitätsendpunkt war die Bewertung von Anti-PnP-Serotyp-spezifischen geometrischen mittleren IgG-Konzentration (GMC) für die 13 gemeinsamen Serotypen, die in VAXNEUVANCE und PREVENAR 13 vorkommen, welche 30 Tage nach der 4. Dosis gemessen wurden. Das Ausmass

der Immunreaktion wurde auch anhand der Anzahl Teilnehmer, die den IgG-Schwellenwert von 0,35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nach 30 Tagen nach der 3. Dosis erreichten, gemessen.

Gruppe 1 wurde mit Gruppen 2, 3 und 4 verglichen. Gruppe 5 wurde mit Gruppe 1 verglichen.

Resultate Wirksamkeit

Resultate der 13 geteilten Serotypen

Die serotypspezifischen Antikörper wurden sowohl nach der 3. Dosis als auch nach der 4. Dosis untersucht. In Gruppen 2-5 wurden im Allgemeinen vergleichbare Immunantworten ausgelöst wie in Gruppe 1. In untenstehender Tabelle sind die Resultate 30 Tage nach Dosis 4 aufgelistet.

Shared serotype	GMC		GMC ratio (95% CI)			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	
1	2.01	0.83 (0.70, 1.00)	0.93 (0.77, 1.12)	0.83 (0.69, 1.00)	0.72 (0.60, 0.86)	
3	0.7	1.06 (0.90, 1.25)	0.94 (0.80, 1.12)	1.01 (0.86, 1.19)	1.22 (1.04, 1.44)	
4	1.77	0.88 (0.72, 1.08)	0.84 (0.68, 1.03)	0.81 (0.66, 1.00)	0.89 (0.73, 1.10)	
5	4.16	0.92 (0.75, 1.14)	1.04 (0.84, 1.29)	0.79 (0.64, 0.98)	0.79 (0.64, 0.97)	
6A	6.26	1.12 (0.92, 1.36)	1.11 (0.91, 1.37)	0.80 (0.66, 0.98)	0.69 (0.57, 0.84)	
6B	6.18	1.23 (1.02, 1.49)	1.08 (0.88, 1.32)	1.08 (0.88, 1.31)	0.95 (0.78, 1.15)	
7F	5.11	1.11 (0.92, 1.35)	0.99 (0.81, 1.21)	0.78 (0.64, 0.95)	0.67 (0.55, 0.82)	
9V	3.18	0.94 (0.79, 1.13)	0.88 (0.73, 1.06)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.82, 1.18)	
14	7.44	1.39 (1.13, 1.71)	1.43 (1.15, 1.78)	1.03 (0.83, 1.28)	0.86 (0.70, 1.07)	
18C	2.71	1.51 (1.25, 1.83)	1.44 (1.18, 1.76)	1.07 (0.88, 1.30)	1.03 (0.85, 1.25)	
19A	5.91	0.93 (0.77, 1.13)	0.88 (0.72, 1.07)	0.84 (0.69, 1.01)	0.79 (0.65, 0.95)	
19F	5.17	1.02 (0.86, 1.21)	1.05 (0.88, 1.26)	0.96 (0.81, 1.15)	0.86 (0.72, 1.02)	
23F	3.12	0.94 (0.76, 1.17)	0.79 (0.63, 0.99)	0.77 (0.61, 0.96)	0.73 (0.59, 0.91)	

Number of participants contributing to the analysis: Group 1: n = 146–148; Group 2: n = 150–151; Group 3: n = 127–128; Group 4: n = 138–139; Group 5: n = 146–147.

Tabelle 5: Serotyp spezifische IgG GMC Verhältnisse 30 Tage nach Dosis 4.

Die Verteilung der serotypspezifischen IgG-Konzentrationen 30 Tage nach Dosis 4 war ebenfalls allgemein vergleichbar zwischen den Interventionsgruppen und stimmte mit den IgG-GMC-Ergebnissen überein. Siehe untenstehende Abbildung.

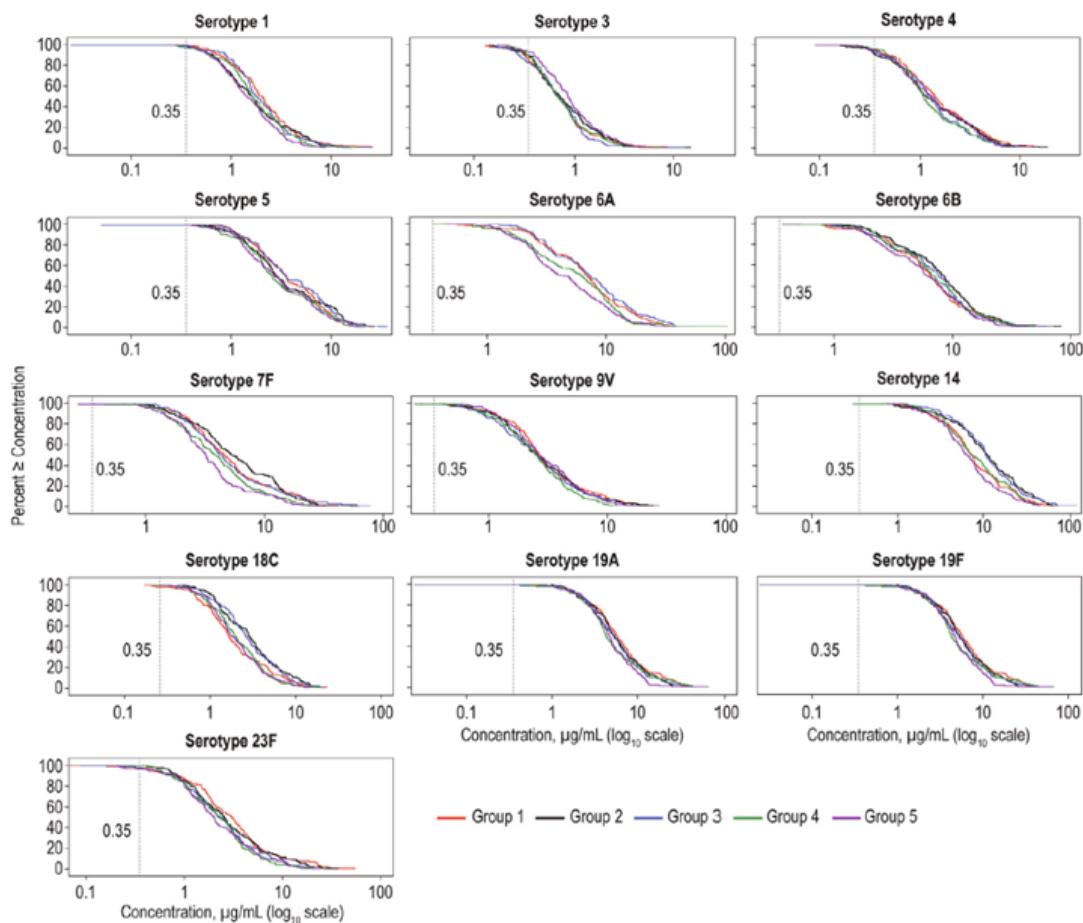


Abbildung 10: Verteilung der Serotyp spezifischen IgG Konzentrationen 30 Tage nach Dosis 4.

Darüber hinaus wurden auch die serotypspezifischen Ansprechraten bewertet, definiert als der Anteil der Teilnehmer, die den IgG-Schwellenwert von 0,35 µg/ml nach 30 Tagen nach der 3. Dosis erreichten. Die Ergebnisse waren im Allgemeinen in allen Interventionsgruppen vergleichbar.

Resultat der zwei zusätzlichen Serotypen

Die gemischten Gruppen in dieser Studie ermöglichen die Bewertung der Antikörperreaktionen der Serotypen von VAXNEUVANCE, die nicht in PREVENAR 13 enthalten sind.

Für die Gruppe mit gemischten Impfstoffen war mindestens eine zusätzliche VAXNEUVANCE Dosis nötig, um eine mit Gruppe 5 vergleichbare Antikörperkonzentration des Serotyp 33F zu erreichen (Abbildung A).

Innerhalb von 30 Tagen nach der vierten Dosis war die Verabreichung einer Dosis von VAXNEUVANCE ausreichend, um eine Immunantwort auf den Serotyp 22F zu erzeugen, die vergleichbar war mit der von Gruppe 5 (vollständiger 4-Dosis-Impfschema mit VAXNEUVANCE), unabhängig von der Anzahl der VAXNEUVANCE Dosen, die gegeben wurden.

IgG Ansprechraten 30 Tage nach Dosis 3 und die Verteilung der IgG-Konzentrationen für die Serotypen 22F und 33F 30 Tage nach Dosis 3 und 4 zeigten ein ähnliches Muster (Abbildung B, C).

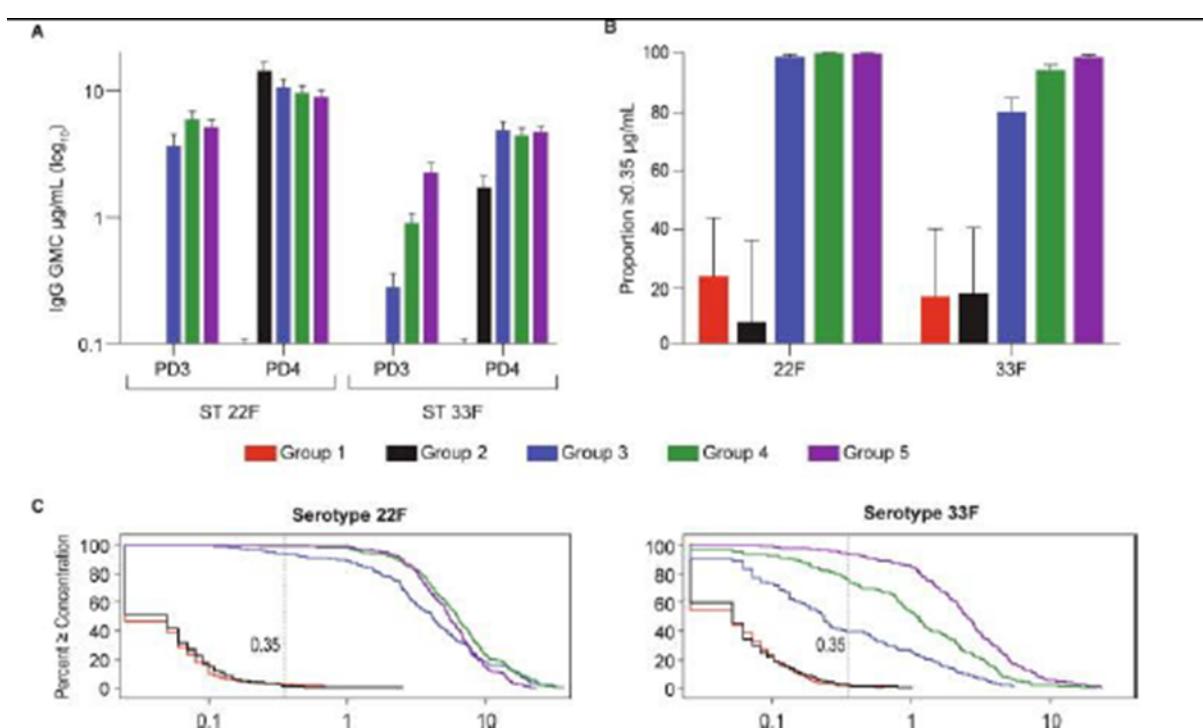


Abbildung 11: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes der zwei zusätzlichen Serotypen von VAXNEUVANCE

Der Anstieg der serotypspezifischen IgG-Werte für die Serotypen 22F und 33F wurde bei vollständigen VAXNEUVANCE und gemischten Schemata nach der Verabreichung von einer oder mehreren VAXNEUVANCE Dosen beobachtet, und zwar stärker als nach einer einem vollständigen PREVENAR 13 Impfschema.

Sicherheit / Verträglichkeit

VAXNEUVANCE ist sicher und verträglich.

Die an den häufigsten gemeldeten lokalen Nebenwirkungen waren:

Rötung, Schmerzen, Schwellung an der Injektionsstelle.

Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren: Müdigkeit, Reizbarkeit, Appetitminderung, Temperaturerhöhung und Juckreiz.

Die meisten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und von kurzer Dauer (<3 Tage). Bronchiolitis wurde häufig genannt als schwerwiegende Nebenwirkung.

Es wurde über keine Todesfälle berichtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass VAXNEUVANCE sehr ähnliche Nebenwirkungen wie PREVENAR 13 auslöst und dass die lokalen Nebenwirkungen allgemein bekannte Nebenwirkungen von Impfungen sind.

Medizinische Leitlinien

Schweizerischer Impfplan, 2023

Tabelle 1

Empfohlene Basisimpfungen 2023

Stand 2023

Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Impffragen und des Bundesamtes für Gesundheit.

Alter	Diphtherie (D/d) Tetanus (T) ²⁾ Pertussis (P _s /p _s) ¹⁾	Haemophilus influenzae Typ b (Hib)	Polio- myelitis (IPV) ⁴⁾	Hepa- titis B (HBV)	Pneumo- kokken	Masern (M) Mumps (M) Röteln (R)	Varizellen (VZV)	Humane Papilloma- viren (HPV)	Influenza
2 Monate	DTP _a	Hib	IPV	HBV ⁶⁾	PCV				
4 Monate	DTP _a	Hib	IPV	HBV ⁶⁾	PCV				
9 Monate						MMR ⁹⁾	VZV ⁹⁾		
12 Monate *	DTP _a	Hib	IPV	HBV ⁶⁾	PCV	MMR ⁹⁾	VZV ⁹⁾		
4–7 Jahre	DTP _a / dT _a ¹⁾		IPV ⁴⁾			10)	11)		
11–14 / 15 Jahre	dT _a		5)	HBV ⁶⁾ ⁷⁾		10)	11)	HPV ¹³⁾	
25 Jahre	dT _a ³⁾		5)	8)		10)	12)		
45 Jahre	dT ³⁾		5)	8)		10)	12)		
≥65 Jahre	dT ³⁾		5)	8)					jährlich

Kombinationsimpfung

* Die im Alter von 12 Monaten empfohlenen drei Impfungen (je 1 Dosis eines DTP_a-IPV-Hib-HBV-, Pneumokokken- und MMRV-Impfstoffs) können gleichzeitig oder in beliebig kurzen Abständen zueinander verabreicht werden. Die Impfung gegen DTP_a-IPV-Hib-HBV und Pneumokokken soll vor dem Alter von 13 Monaten abgeschlossen sein. Die Impfung gegen DTP_a-IPV-Hib-HBV kann vor dem Alter von 12 Monaten, mindestens aber im Alter von 11 Monaten, verabreicht werden.

[...] Für alle Säuglinge ohne Risikofaktoren gilt seit 2019 das gleiche «2+1»-Impfschema mit je einer Impfdosis im Alter von 2, 4 und 12 Monaten gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis B (als Kombinationsimpfung) und gegen Pneumokokken. Dieses Impfschema entspricht der minimal notwendigen Anzahl an Impfdosen, um den Schutz von Säuglingen und Kindern zu gewährleisten [...].

[...] Die generelle Pneumokokkenimpfung von Kindern unter 5 Jahren zum Schutz vor invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) wird seit 2019 als Basisimpfung empfohlen (bereits seit 2006 als ergänzende Impfung empfohlen). Für die Impfung gegen Pneumokokken werden konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe (pneumococcal conjugate vaccines, PCV) empfohlen, aktuell steht ein 13-valenter konjugierter Impfstoff (PCV13) für diese Altersgruppe zur Verfügung. Mit der PCV-Impfung kann die Impfzielgruppe «Kinder unter 5 Jahren» sehr wirksam vor IPE geschützt werden. Eine 80%-ige Durchimpfung bei Kindern unter 2 Jahren hat einen indirekten Schutz vor IPE auch in den Altersgruppen ohne allgemeine Pneumokokkenimpfempfehlung zur Folge (Herdenimmunität). Das Impfschema für die Basisimpfung von Säuglingen (ohne Risikofaktoren) umfasst 3 Impfungen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten. Ein Nachholen der Basisimpfung wird allen Kindern bis zum 5. Geburtstag empfohlen [...].

Nachholimpfungen gegen Pneumokokken bis zum Alter <5 Jahren

Impfung gegen Pneumokokken

Nachholimpfungen gegen **Pneumokokken** sind bis zum 5. Geburtstag empfohlen. Die Anzahl der Dosen hängt vom Alter zum Zeitpunkt der ersten Impfung ab:

- Beginn mit **3–5 Monaten**: 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten + 1 Auffrischdosis prinzipiell mit 12 Monaten aber mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zwischen 2. und 3. Dosis.
- Beginn mit **6–11 Monaten**: 2 Dosen im Abstand von 1 Monat + 1 Auffrischdosis mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zwischen 2. und 3. Dosis.
- Beginn mit **12–23 Monaten**: 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten,
- Beginn mit **24–59 Monaten** (< 5 Jahre): 1 Dosis.

Impfung von Frühgeborenen, die vor der 33. Gestationswoche (<32 0 / 7 SSW) oder mit einem Geburtsgewicht <1500 g geboren wurden

Stand 2023

Alter	Diphtherie (D) Tetanus (T) Pertussis (P _a) Polio (IPV) Hib, HBV (Kombinationsimpfstoff)	Pneumokokken (PCV)	Influenza ²⁾	Masern (M) ³⁾ Mumps (M) Röteln (R) Varizellen (VZV) (Kombinationsimpfstoff)	Andere
Geburt					HBV ⁴⁾
2 Monate	DTP _a -IPV-Hib-HBV	PCV			
3 Monate	DTP _a -IPV-Hib-HBV	PCV			
4 Monate	DTP _a -IPV-Hib-HBV	PCV			
6 Monate			Influenza ²⁾		
9 Monate				MMRV ³⁾	
12 Monate	DTP _a -IPV-Hib-HBV ¹⁾	PCV		MMRV	
12–24 Monate			Influenza ²⁾		

¹⁾ Eine zeitgerechte Auffrischimpfung mit DTP_a-IPV-Hib-HBV ist notwendig (mit 12 Monaten), um das immunologische Gedächtnis zu reaktivieren.

²⁾ Saisonale Influenzaimpfung (Oktober–Januar) ab dem Alter von 6 Monaten in den ersten zwei Wintern. Die Impfung erfordert im ersten Winter zwei Dosen im Abstand von 4 Wochen, im zweiten Winter 1 Dosis (Dosierung –½ oder volle Dosis – gemäß Fachinformation Impfstoff).

³⁾ MMRV-Impfung: erste Dosis eines kombinierten Impfstoffs im Alter von 9 Monaten (im Alter von 6 Monaten MMR bei erhöhtem Risiko, z. B. bei Masern-Fällen in der Umgebung) und zweite Dosis mit 12 Monaten. Im Falle einer MMR-Impfung im Alter zwischen 6 und 8 Monaten sind für eine vollständige Impfung insgesamt 3 Dosen erforderlich (2. Dosis mit 9 Monaten, 3. Dosis mit 12 Monaten, je als MMRV).

⁴⁾ Frühgeborene von HBsAg-positiven Müttern: 4 Dosen zu den Zeitpunkten 0 (gleichzeitig mit HBIG), 1, 2 und 12 Monate (1. und 2. Dosis monovalenter Impfstoff; 3. und 4. Dosis hexavalenter Impfstoff). Serologische Kontrolle des Impferfolgs einen Monat nach der letzten Dosis.

Deutschland, STIKO, 2023

«Für die Grundimmunisierung von Säuglingen unter 2 Jahren sollten aufgrund der Unreife des Immunsystems ausschließlich Konjugat-Impfstoffe verwendet werden. Die im Säuglingsalter empfohlenen Konjugat-Impfstoffe (Prevenar13 und VAXNEUVANCE) bauen gegen 13 bzw. 15 der insgesamt über 100 bekannten Pneumokokken-Serotypen einen wirksamen und langanhaltenden Impfschutz auf.»

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten											Alter in Jahren							
		6	2	3	4	5–10	11*	12	13–14	15	16–23	2–4	5–6	7–8	9–14	15–16	17	ab 18	ab 60	
	U4				U5				U6				U7				U7a/U8			
Rotaviren		G1*		G2	(G3)															
Tetanus*			G1		G2		G3*										A1	A2	A*	
Diphtherie*			G1		G2		G3*										A1	A2	A*	
Pertussis*			G1		G2		G3*										A1	A2	A3*	
Hib – <i>H. influenzae</i> Typ b			G1		G2		G3*											A1		
Poliomyelitis*			G1		G2		G3*													
Hepatitis B*			G1		G2		G3*													
Pneumokokken*			G1*		G2*		G3*												S*	
Meningokokken C							G1													
Masern							G1												S*	
Mumps, Röteln							G1													
Varizellen							G1													
HPV – Humane Papillomviren																	G1*	G2*		
Herpes zoster																			S (jährlich)	
Influenza																			G1*, G2*, A1*	
COVID-19																			SI	

Empfohlener Impfzeitpunkt

Nachholimpfzeitraum für Grund- bzw. Erstimpfung aller noch nicht Geimpften bzw. für Komplettierung einer unvollständigen Impfserie

Erläuterungen

G Grundimmunisierung (in bis zu 3 Teillimpfungen G1–G3)

A Auffrischimpfung

S Standardimpfung

- a Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen
- b Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen
- c Mindestabstand zur vorangegangenen Impfstoffdosis: 6 Monate
- d Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter ≥ 15 Jahren oder bei einem Impfabstand von < 5 Monaten zwischen 1. und 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich
- e Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung
- f Eine Impfstoffdosis eines MMR-Impfstoffs für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit
- g Impfung mit PCV20 (Änderung vom 28.09.2023)
- h Zwei Impfstoffdosen des adjuvanierten Herpes-zoster-Totimpfstoffs im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten
- i Impfabstand zwischen G1 und G2 ≥ 3 Wochen (je nach Zulassung des Impfstoffs), und Impfabstand zwischen G2 und A1 ≥ 6 Monate
- j Wiederholte Auffrischimpfung in einem Mindestabstand von 12 Monaten zur letzten Antigenexposition, vorzugsweise im Herbst
- o Impfungen können auf mehrere Impftermine verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden

USA, CDC, 2024

Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger

UNITED STATES
2024

Vaccines and Other Immunizing Agents in the Child and Adolescent Immunization Schedule*

Monoclonal antibody	Abbreviation(s)	Trade name(s)
Respiratory syncytial virus monoclonal antibody (Nirsevimab)	RSV-mAb	Beyfortus™
Vaccine	Abbreviation(s)	Trade name(s)
COVID-19	1vCOV-mRNA	Comirnaty™/Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
Dengue vaccine	DEN4CYD	Dengvaxia™
Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine	DTaP	Daptacel™ Infanrix™
Haemophilus influenzae type b vaccine	Hib (PRP-T)	ActiHib® Hibertec® PedvaxHib®
Hepatitis A vaccine	HepA	Havrix® Varzix™
Hepatitis B vaccine	HepB	Engerix-B® Recombivax HB®
Human papillomavirus vaccine	HPV	Gardasil 9™
Influenza vaccine (inactivated)	IVI4	Multiple
Influenza vaccine (live, attenuated)	LAIV4	FluMist® Quadrivalent
Measles, mumps, and rubella vaccine	MMR	M-M-R II® Priorix™
Meningococcal serogroups A, C, W, Y vaccine	MenACWY-CRM	Menveo™
Meningococcal serogroup B vaccine	MenACWY-TT	MenQuadri™
Meningococcal serogroup A, B, C, W, Y vaccine	MenB-FHbp	Bexsero™ Trumenba™
Mpox vaccine	Mpox	Jynneos™
Pneumococcal conjugate vaccine	PCV15	Prevnar 15™ Vaxnevi™
Pneumococcal polysaccharide vaccine	PCV20	Prevnar 20™
Poliovirus vaccine (inactivated)	PPSV23	Pneumovax 23™
Respiratory syncytial virus vaccine	IPV	Ipol™
Rotavirus vaccine	RV1	Abrysvo™
Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine	RV5	Rotarix™
Tetanus and diphtheria vaccine	Td	Adacel™ Boostrix™ Tenivac™ TdVax™ Varivax™
Varicella vaccine	VAR	
Combination vaccines (use combination vaccines instead of separate injections when appropriate)		
DTaP; hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine	DTaP-Hib-IPV	Pediarix™
DTaP; inactivated poliovirus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine	DTaP-IPV/Hib	Pentacel™
DTaP and inactivated poliovirus vaccine	DTaP-IPV	Kinrix™ Quadracel™
DTaP; inactivated poliovirus, <i>Haemophilus influenzae</i> type b, and hepatitis B vaccine	DTaP-IPV-Hib-HepB	Vaxelin™
Measles, mumps, rubella, and varicella vaccine	MMRV	ProQuad™

*Administer recommended vaccines if immunization history is incomplete or unknown. Do not restart or add doses to vaccine series for extended intervals between doses. When a vaccine is not administered at the recommended age, administer at a subsequent visit. The use of trade names is for identification purposes only and does not imply endorsement by the ACIP or CDC.

11/16/2023

How to use the child and adolescent immunization schedule

- 1 Determine recommended vaccine by age (Table 1)
- 2 Determine recommended interval for catch-up vaccination (Table 2)
- 3 Assess need for additional recommended vaccines by medical condition or other indication (Table 3)
- 4 Review vaccine types, frequencies, intervals, and considerations for special situations (Notes)
- 5 Review contraindications and precautions for vaccine types (Appendix)
- 6 Review new or updated ACIP guidance (Addendum)

Recommended by the Advisory Committee on Immunization Practices (www.cdc.gov/vaccines/acip) and approved by the Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov), American Academy of Pediatrics (www.aap.org), American Academy of Family Physicians (www.aafp.org), American College of Obstetricians and Gynecologists (www.acog.org), American College of Nurse-Midwives (www.midwife.org), American Academy of Physician Associates (www.aapa.org), and National Association of Pediatric Nurse Practitioners (www.napnap.org).

- Report
 - Suspected cases of reportable vaccine-preventable diseases or outbreaks to your state or local health department
 - Clinically significant adverse events to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) at www.vaers.hhs.gov or 800-822-7967

Questions or comments

Contact [!\[\]\(4fe706d7764ff57bf770d2a3a57373c4_img.jpg\) Download the CDC Vaccine Schedules app for providers at \[www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/schedule-app.html\]\(http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/schedule-app.html\)](http://www.cdc.gov/cdc-info or 800-CDC-INFO (800-232-4636), in English or Spanish, 8 a.m.–8 p.m. ET, Monday through Friday, excluding holidays</p>
</div>
<div data-bbox=)

Helpful information

- Complete Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html
- ACIP Shared Clinical Decision-Making Recommendations: www.cdc.gov/vaccines/acip/acip-scdm-faqs.html
- General Best Practice Guidelines for Immunization (including contraindications and precautions): www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html
- Vaccine information statements: www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html
- Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (including case identification and outbreak response): www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual

Scan QR code for access to online schedule

CS310020-D



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

Table 1 Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for Ages 18 Years or Younger, United States, 2024

These recommendations must be read with the notes that follow. For those who fall behind or start late, provide catch-up vaccination at the earliest opportunity as indicated by the green bars. To determine minimum intervals between doses, see the catch-up schedule (Table 2).

Vaccine and other immunizing agents	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos	18 mos	19-23 mos	2-3 yrs	4-6 yrs	7-10 yrs	11-12 yrs	13-15 yrs	16 yrs	17-18 yrs											
Respiratory syncytial virus (RSV-mAb [Nirsevimab])		1 dose depending on maternal RSV vaccination status; See Notes						1 dose (8 through 19 months), See Notes																				
Hepatitis B (HepB)	1 st dose	←→ 2 nd dose →		←→ 3 rd dose →																								
Rotavirus (RV): RV1 (2-dose series), RV5 (3-dose series)		1 st dose	2 nd dose	See Notes																								
Diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTaP >7 yrs)		1 st dose	2 nd dose	3 rd dose	←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →																					
Haemophilus influenzae type b (Hib)		1 st dose	2 nd dose	See Notes		3 rd or 4 th dose See Notes	←→ 4 th dose →																					
Pneumococcal conjugate (PCV15, PCV20)		1 st dose	2 nd dose	3 rd dose	←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →																					
Inactivated poliovirus (IPV <18 yrs)		1 st dose	2 nd dose	←→ 3 rd dose →		←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →		4 th dose		5 th dose		See Notes														
COVID-19 (1 st vCOV-mRNA, 1 st vCOV-aPS)							1 or more doses of updated (2023-2024 Formula) vaccine (See Notes)																					
Influenza (IIV4)							Annual vaccination 1 or 2 doses						Annual vaccination 1 dose only															
or																												
Influenza (LAIV4)													Annual vaccination 1 dose only															
Measles, mumps, rubella (MMR)							See Notes	←→ 1 st dose →		←→ 2 nd dose →		←→ 3 rd dose →		←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →												
Varicella (VAR)								←→ 1 st dose →		←→ 2 nd dose →		←→ 3 rd dose →		←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →												
Hepatitis A (HepA)							See Notes	2-dose series, See Notes																				
Tetanus, diphtheria, acellular pertussis (Tdap ≥7 yrs)													1 st dose	←→ 2 nd dose →		←→ 3 rd dose →												
Human papillomavirus (HPV)													See Notes	←→ 4 th dose →		←→ 5 th dose →												
Meningococcal (MenACWY-CRM ≥2 mos, MenACWY-TT ≥2 years)													See Notes	1 st dose		2 nd dose												
Meningococcal B (MenB-4C, MenB-FHbp)																												
Respiratory syncytial virus vaccine (RSV [Abrysvo])													Seasonal administration during pregnancy; See Notes															
Dengue (DEN4CYD; 9-16 yrs)													Seropositive in endemic dengue areas (See Notes)															
Mpox																												

Range of recommended ages for all children Range of recommended ages for catch-up vaccination Range of recommended ages for certain high-risk groups Recommended vaccination can begin in this age group Recommended vaccination based on shared clinical decision-making No recommendation/not applicable

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit wurde anhand der oben genannten Studien gezeigt und bestätigt. Im Vergleich zu den 13 gemeinsamen Serotypen von VAXNEUVANCE und PREVENAR-13 ist VAXNEUVANCE PREVENAR-13 nicht unterlegen. Bei den 2 zusätzlichen Serotypen, die in VAXNEUVANCE enthalten sind, wurde eine Überlegenheit im Vergleich zu PREVENAR-13 gezeigt (Studie 1). Studie 2 und Studie 3 waren deskriptive Studien. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar zwischen VAXNEUVANCE und PREVENAR-13.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von VAXNEUVANCE wurde in mehreren Studien untersucht und bestätigt. Im Vergleich zu PREVENAR 13 bietet VAXNEUVANCE einen zusätzlichen Schutz gegen die Serotypen 22F und 33F, die in Zusammenhang mit den invasiven Pneumokokkerkrankungen gebracht werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Zulassungsinhaberin beantragt eine Fertigspritze mit zwei separaten Nadeln und eine 10 er Packung an Fertigspritzen mit je zwei separaten Nadeln. Die Einzelpackung ist bereits auf der SL gelistet.

Die Impfung wird bei Erwachsenen vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms i.m. injiziert. Bei Säuglingen/Kleinkindern eignet sich der Oberschenkel. Zwei verschiedene lange Nadeln sind der Packung beigelegt. VAXNEUVANCE sollte nach der Entnahme aus dem Kühlschrank (2-8°C) so bald wie möglich verabreicht werden. Im Fall temporärer Temperaturabweichungen zeigen Stabilitätsdaten, dass VAXNEUVANCE bei Temperaturen bis 25 °C für 48 Stunden stabil ist.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

*“Vaxneuvance wird bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonien und akuter Otitis media angewendet, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.”*

EMA, Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 17. August 2023

*“V114 induces an immune response to all 15 serotypes contained within the vaccine in all studies and subpopulations tested. At 30 days **post toddler dose** the IgG GMCs for all serotypes fell well above the threshold of 0.35 µg/mL and a non-inferior immune response of V114 against PCV13 was shown, therefore it is considered reasonable to conclude that V114 could provide protection against pneumococcal disease. The safety profile of V114 is characterised by AEs that are mainly mild to moderate in intensity and of short duration. V114 is overall well tolerated with a slightly more unfavourable safety profile compared to PCV13. Overall, the beneficial effect associated with V114 outweigh the risks. Considering all favourable and unfavourable effects, **the benefit-risk balance is considered positive from a clinical perspective. Therefore, the variation to extend the indication of Vaxneuvance is approvable.**”*

FDA, BLA Clinical Review Memorandum, Risk-Benefit Summary and Assessment

*“The overall clinical benefit of PCV15 (=VAXNEUVANCE) in individuals **6 weeks to < 18 years** of age in preventing invasive pneumococcal disease **is favorable** compared to the risks associated with vaccination. Data submitted to this supplemental BLA establish the safety and effectiveness of a 4-dose series of PCV15 in infants, and 1 to 3 dose series in children 7 months to < 18 years of age. The safety of PCV15 is adequately described in the prescribing information, and the Applicant’s routine pharmacovigilance is adequate for monitoring AEs post-marketing. There was no evidence of immune interference when routine infant vaccines when administered concomitantly with PCV15 as compared to PCV13.”*

Beurteilung durch ausländische Institute

HAS : Rapport d'évaluation, Stratégie de vaccination contre les infections à pneumococque,

Place du vaccine VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans, Juli 2023

*«Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin Vaxneuvance **peut être intégré** dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoque chez les nourrissons, les enfants et les adolescents **de 6 semaines à moins de 18 ans**. La HAS estime que bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F responsables respectivement de 5,1% et 1,71 % des bactériémies et 0% et 5,88% des méningites à pneumocoque en 2020) **justifie l'utilisation de Vaxneuvance en alternative au vaccin VPC13.** »*

TGA: Australian Public Assessment Report for Vaxneuvance, September 2023

*«The ACV considered this product to have an **overall positive benefit-risk profile** for the indication: Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of pneumococcal disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F) in adults and children **from 6 weeks of age**. Vaxneuvance may not prevent disease caused by *S. pneumoniae* serotypes that are not contained in the vaccine. The use of Vaxneuvance should be guided by official recommendations.”*

Expertengutachten

Es liegen keine Expertengutachten für VAXNEUVANCE vor.

Medizinischer Bedarf

Kinder im Alter von weniger als 5 Jahren, insbesondere im Alter von weniger als 2 Jahren, haben ein erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD), wie Meningitis und Bakteriämie (Sepsis). Die routinemäßige Immunisierung mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV) ist

wirksam bei der Vorbeugung von IPD bei geimpften Kindern und bietet eine Gemeinschaftsimmunität ("Herdenimmunität") für Personen, die nicht geimpft sind.²

[...] Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) sind in der Schweiz häufige und schwere Infektionskrankheiten, welche in den meisten Fällen einer Hospitalisierung bedürfen. Überproportional oft sind ältere Menschen und Kleinkinder betroffen, letztere aber seit Einführung der Impfung abnehmend. In der Impfzielgruppe sank nach Einführung der Impfung die IPE-Inzidenz am deutlichsten in der Altersgruppe der unter 2-Jährigen: dies um zwei Drittel von im Mittel 27 (2002–2005) auf 9 (2014–2017) IPE-Fälle pro 100000 Einwohner [...]. Weniger schwere nicht-invasive Pneumokokkenerkrankungen sind gleichzeitig wesentlich häufiger als IPE. Vor Einführung der Impfung wurde *Streptococcus pneumoniae* für etwa 40% der geschätzten jährlichen 68 000 akuten Otitis-media- (AOM)-Episoden und 4000 Pneumonien bei Kindern unter 5 Jahren verantwortlich gemacht [...]. Ob die PCV-Impfung der Säuglinge einen Einfluss auf die Krankheitslast von AOM in der Schweiz hat, kann aufgrund fehlender Daten nicht gezeigt werden. Die Reduktion von Pneumokokkenträgern sowie die veränderte Verteilung der Serotypen unter Otitis-media-Patienten nach Einführung von PCV weist auf einen Einfluss dieser auf Pneumokokken assoziierten AOM in der Schweiz hin [...]. Zu den Basisimpfungen gehören diejenigen Impfungen, welche sowohl für die individuelle als auch für die öffentliche Gesundheit unerlässlich sind. Die Neubeurteilung der Pneumokokkenimpfung bei Säuglingen und Kleinkindern durch das BAG und die EKIF hat ergeben, dass diese Kriterien für eine Basisimpfung erfüllt sind. **Invasive (wie auch nicht-invasive) Pneumokokkenerkrankungen stellen eine häufige Infektionskrankheit dar. Dabei verursachen IPE eine hohe Krankheitslast, vor allem bei älteren Menschen und – vor Einführung der Impfung – auch bei Kindern unter 5 Jahren.** Als Impfzielgruppe schützt die PCV13-Impfung Kinder unter 5 Jahren sehr wirksam vor IPE (siehe Kapitel «Epidemiologische Entwicklungen»). Die Krankheitslast wurde entsprechend reduziert. Dank **80% Durchimpfung bei Kindern unter 2 Jahren** gibt es einen indirekten Schutz vor IPE auch in den Altersgruppen, für die keine allgemeine Pneumokokkenimpfung empfohlen wird (Herdenimmunität, siehe Kapitel «Epidemiologische Entwicklungen»). Daher wird die allgemeine Impfung gegen Pneumokokken von Kindern unter 5 Jahren als unerlässlich für die individuelle wie auch für die öffentliche Gesundheit eingeschätzt und daher von BAG und EKIF neu als Basisimpfung empfohlen [...].³

[...] **Die breite Einführung von Pneumokokken-Impfungen hat aber auch dazu beigetragen, dass es zu einer Zunahme der Pneumokokken-Erkrankungen kam mit Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind. Daher besteht ein Bedarf an Pneumokokken-Impfstoffen mit breiterer Serotyp Abdeckung [...].**⁴

[...] **Die Serotypen 22F und 33F gehören durchweg zu den häufigsten krankheitsverursachenden Pneumokokken-Serotypen in den letzten Jahren [...].**⁵

[...] In einer globalen Studie über 58 Ländern ist der Anteil der Serotypen, die weltweit Meningitis bei Kindern verursachen, die nicht in den Pneumokokken-Impfungen enthalten sind, seit deren Einführung von 22 % auf 53 % gestiegen. Es besteht daher ein ungedeckter Bedarf an der Entwicklung neuer Impfstoffe, die eine breitere Pneumokokken-Serotypenabdeckung bieten [...].⁶

[...] **Die PCV13-Serotypen-bedingten IPE haben in allen Altersgruppen abgenommen** – unabhängig davon, ob für diese die ergänzende Impfung gegen Pneumokokken generell empfohlen ist. So fiel bei den unter 2-Jährigen die mittlere PCV13-Impfserotypen-bedingte Inzidenz der Fünfjahresperiode 2013–2017 gegenüber der vorherigen Fünfjahresperiode um 9,7 IPE pro 100000 Einwohner ab (-82%). Siehe untenstehende Tabelle [...].⁷

² [Pneumococcal vaccination in children - UpToDate](#)

³ [pneumokokken-impfung-de \(1\).pdf](#)

⁴ Bannietis et. al.

⁵ Bili et al.

⁶ Martinon-Torres et al.

⁷ [BU_3_19_DE.pdf](#)

Entwicklung der serotypenspezifischen Inzidenzen der IPE nach Altersgruppe, 2008–2012 versus 2013–2017

Inzidenz der IPE (Fälle pro 100 000 Einwohner) nach Impfserotyp der verursachenden Pneumokokken, Mittelwert 2008–2012 versus 2013–2017. Hierbei wurde angenommen, dass die Serotypenverteilung, die bei den IPE mit bekannter Serogruppe bzw. bekanntem Serotypen gefunden wurde, für alle IPE gilt (Stand der ständigen Wohnbevölkerung der Schweiz und des Fürstentums Liechtenstein am 31. Dezember des jeweiligen Vorjahres).

Inzidenz	Altersgruppe						Total
	< 2 Jahre	2–4 Jahre	5–15 Jahre	16–49 Jahre	50–64 Jahre	> 64 Jahre	
PCV13-Typen							
Mittel 2008–2012	11,8	11,1	2,5	3,2	8,8	27,1	8,6
Mittel 2013–2017	2,1	4,0	1,4	1,5	4,5	14,6	4,5
Differenz	-9,7	-7,1	-1,1	-1,7	-4,4	-12,5	-4,1
Differenz %	-82 %	-64 %	-45 %	-53 %	-49 %	-46 %	-48 %
Nicht-PCV-Typen							
Mittel 2008–2012	4,0	1,6	0,6	1,4	4,4	13,0	3,9
Mittel 2013–2017	5,6	2,8	0,8	1,7	6,2	21,6	6,2
Differenz	1,6	1,1	0,3	0,3	1,8	8,6	2,3
Differenz %	39 %	67 %	48 %	23 %	41 %	66 %	57 %
Total							
Mittel 2008–2012	15,8	12,7	3,1	4,6	13,2	40,1	12,5
Mittel 2013–2017	7,7	6,7	2,2	3,2	10,6	36,2	10,7
Differenz	-8,1	-6,0	-0,9	-1,4	-2,6	-3,9	-1,8
Differenz %	-51 %	-47 %	-28 %	-30 %	-19 %	-10 %	-14 %

In der Schweiz kommt es pro Jahr zu etwa 1000 schweren Pneumokokken-Erkrankungen, meist Lungenentzündungen, seltener Blutvergiftungen oder Hirnhautentzündungen. Sie treten in den WintEMONaten häufiger auf als im Sommer. **Hauptsächlich betroffen sind Kinder unter zwei Jahren sowie Personen über 65 Jahren.** Insgesamt sterben jährlich gegen 100 Erkrankte, von denen rund 80 Prozent über 65 Jahren alt sind.⁸

Abgesehen davon, dass die zwei zusätzlichen Serotypen in VAXNEUVANCE im Vergleich zu PREVENAR-13 einen umfänglicheren Schutz von Pneumokokken-Erkrankungen bieten, ist es sinnvoll zwei verschiedene Pneumokokken-Impfungen auf der SL gelistet zu haben, welche im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren verabreicht werden. Dies aufgrund der weltweiten angespannten Lage der Arzneimittelpässe.

Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit

Für VAXNEUVANCE gibt es einen medizinischen Bedarf in der Schweiz.

Die Zulassungsinhaberin gibt mit Nachricht vom 14. März 2024 an, dass die 10er Packung von VAXNEUVANCE frühestens ab 01. Mai 2024 verfügbar sein wird. Aus dem Grund der Nichtverfügbarkeit der 10er Packung per 01. April 2024 wird die Zweckmässigkeit als befristet erfüllt erachtet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV in der Nebenindikation «Pneumokokkenimpfung bei Personen ab 65 Jahren,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation (Hauptindikation) «Pneumokokkenimpfung bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren» für VAXNEUVANCE Inj. Susp., 1 Stk.:

Präparat	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TTK [Fr.]
PREVENAR 13	Inj. Susp., 1 Stk.	58.03	0.5 ml i.m	58.03
			TQV-Niveau	58.03
			TQV-Preis (FAP) von VAXNEUVANCE	58.03

- ohne Innovationszuschlag,

⁸ [Pneumokokken-Erkrankungen \(admin.ch\)](#)

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 8. Februar 2024, Preisen aus 7 Referenzieländern (A, B, D, DK, FI, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP und Fr. 0.1304/DKK. Daraus resultiert für VAX-NEUVANCE folgender Preis:

	APV (FAP)
Inj. Susp., 1 Stk	Fr. 58.52

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Die Aufnahme wird auf 3 Jahre befristet.

zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj. Susp., 1 Stk.	Fr. 58.28	Fr. 83.40

- mit einer Limitierung:

„Die Kostenübernahme der Impfstoffe als Teil einer präventiven Massnahme im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung richtet sich nach den in Artikel 12a KLV für die jeweiligen Impfungen abschliessend festgelegten Voraussetzungen und erfolgt nur innerhalb der Zulassung durch Swissmedic. Bei beruflicher und reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.“

Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen.“

Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3^{bis} KVG.“,

Befristete Limitierung bis 31. Dezember 2026

„Kostenübernahme bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren.“

„Kostenübernahme bei Personen ab 65 Jahren.“

- mit Auflagen

- Die Aufnahme der 10 er Packung von VAXNEUVANCE in die SL soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Ohne die Aufnahme der Grosspackung ist VAXNEUVANCE nicht zweckmässig und wird von der SL gestrichen.

Es wird folgende Limitierung für die Grosspackung vorgesehen:

«Die Gesamtmenge der Packung darf nicht direkt an eine versicherte Person abgegeben werden. Es wird lediglich die abgegebene Teilpackung, die zur Impfung notwendig ist, vergütet. Der Preis für die verabreichte Teilpackung ist proportional zum Publikumspreis der verwendeten Packung zu berechnen.»,

- 18 Monate nach Erweiterung der Limitierung (01. Oktober 2025) ist die Wirtschaftlichkeit von VAXNEUVANCE anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der ersten 18 Monate (01. August 2025) des Befristungszeitraumes ein Formular Anhang 04 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Weiter werden im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung die Angaben der Zulassungsinhaberin zum relevanten Umsatz (siehe unter 2.3.5) überprüft. Die Zulassungsinhaberin hat dazu die Umsatzzahlen beglaubigt durch eine externe Revisionsstelle einzureichen und dazu Stellung zu nehmen. Das BAG behält sich vor, im Rahmen der Überprüfung die Auflagen anzupassen.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der MSD Merck Sharp & Dohme AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehen-

der Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zu widerhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (Ende August 2026 für den 6. EAK-Termin 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegerücht für die weitere Listung von VAXNEUVANCE ab dem 01. April 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegerüchtes werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2026.