



(21514) VAXNEUVANCE, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Erweiterung der Limitierung von VAXNEUVANCE mit ersetzender Verfügung per 1. Januar 2024 bzw. 01. Mai 2024

1 Zulassung Swissmedic

Für VAXNEUVANCE wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 14. Februar 2023 die folgende 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.“

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.¹

Standard of Care

Pneumokokken sind Bakterien, die verschiedene, mehr oder weniger schwere Krankheiten verursachen können: von unangenehmen, aber nicht lebensgefährlichen Mittelohrentzündungen, über die bereits gefährlicheren Lungenentzündungen bis hin zu lebensbedrohlichen sogenannten invasiven Erkrankungen wie Hirnhautentzündung und Blutvergiftung. Durch die Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib-Impfung), konnte die bislang schlimmste Gefahr einer Erkrankung an Hirnhautentzündung gebannt werden.²

PREVENAR 13 schützt insgesamt vor 13 Pneumokokkenarten. Diese sind für 75 bis 90% aller schweren Erkrankungen bei Kleinkindern verantwortlich. Der konjugierte Impfstoff gegen Pneumokokken

¹ Fachinformation Vaxneuvance – Stand Februar 2023

² EKIF – Fact Sheet, Stand Mai 2019

weist eine sehr hohe Wirksamkeit auf (>95%). Der 15-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (VAXNEUVANCE MSD) ist PREVENAR 13 sehr ähnlich, mit zwei zusätzlichen Serotypen (22F und 33F). In der Schweiz ist VAXNEUVANCE für Personen ab 65 Jahren mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Pneumokokkenerkrankung zugelassen, empfohlen und erstattet. Die Serotypen-Abdeckung invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz (BAG) steigt bei Personen ≥ 65 Jahre von 24% (PCV13) auf 34% (PCV15).³

Zur Therapie von Pneumokokken-Infektionen werden als Mittel 1. Wahl Penicilline eingesetzt. Die Behandlung von Pneumokokken-Erkrankungen wird durch Resistenzen gegen Antibiotika erschwert. In der Schweiz waren 2013–2017 im Mittel rund 10% der Pneumokokken resistent oder intermediär-resistent gegen Cotrimoxazol oder Erythromycin und 6% gegen Penicillin (oral).

Studienlage

Es wurden 2 Studien eingereicht. Die erste Studie (PNEU-AGE) ist eine Phase 3 Studie, die die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von VAXNEUVANCE gegenüber PCV13 vergleicht. Diese Studie wurde bereits bei der Neuaufnahme von VAXNEUVANCE eingereicht und an der EAK besprochen.

Die zweite Studie (PNEU-FLU) vergleicht die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von VAXNEUVANCE bei gleichzeitiger oder versetzter Grippeimpfung.

Es wurden keine zusätzlichen Studien zur Wirksamkeit mit Vaxneuvance durchgeführt. Die Schutzwirkung von Vaxneuvance für Erwachsene über 65 Jahre beruht auf der Wirksamkeit, die in der Studie zur Immunisierung von Erwachsenen gegen ambulant erworbene Pneumonien / Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA mit PCV13 nachgewiesen wurde (siehe «*Pneumokokken-Impfstoff-naive Erwachsene, Pivotalstudie (Protokoll 019)*»).

Immunogenität bei immunkompetenten Erwachsenen ab 65 Jahren

Immunantworten nach natürlicher Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach 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 bei Erwachsenen. 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 überlebende Pneumokokken um mindestens 50% reduziert. Zur Messung der serotypenspezifischen OPA-Titer für jeden der 15 Serotypen in Vaxneuvance wurde ein validierter multiplex opsonophagozytischer Assay (Multiplex Opsonophagocytic Assay, MOPA) verwendet.

Studie 1– Platt, HL et al. (2022). A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccines*, 40 (1), 162-172.

Die Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-Komparator-kontrollierte Phase-3-Studie die die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von V114 (VAXNEUVANCE) im Vergleich zu PCV13 bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren oder älter untersucht (PNEU-AGE).

1'202 Erwachsene wurden 1:1 randomisiert und erhielten eine Einzeldosis V114 oder PCV13 (13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff)

Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter (50–64 Jahre, 65–74 Jahre und 75 Jahre).

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 66 Jahre (Spannbreite: 50 bis 92 Jahre), mit etwa 69% über 65 Jahren und etwa 12% über 75 Jahren. 57,3% waren weiblich und 87% hatten mindestens eine Vorerkrankung.

Serotyp-spezifische opsonophagozytische Aktivität (OPA) und Immunglobulin G (IgG)-Antikörper wurden vor und 30 Tage nach der Impfung gemessen.

Einschlusskriterium:

³ Infovac.ch - Pneumokokken, Stand 6. April 2023

- Männliche oder weibliche Teilnehmer bei allgemein guter Gesundheit und/oder mit stabilen Grunderkrankungen ab 50 Jahren

Ausschlusskriterien:

- bekannte invasive Pneumokokken Erkrankung (IPE) in der Vorgeschichte oder andere nachgewiesene Pneumokokken-Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre
- bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen einen Impfstoffbestandteil
- Beeinträchtigung der immunologischen Funktion oder vorheriger Erhalt einer solchen Pneumokokken-Impfstoff.

Der primäre Endpunkt wurde unterteilt in Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang der Impfung auftraten im Zeitrahmen von Tag 1 - Tag 5 an der Injektionsstelle, Tag 1 – Tag 14 systemische unerwünschte Ereignisse oder bis zu 6 Monate schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse) und in Immunogenitätendpunkte (Non-inferiority der Immunreaktion bei gemeinsamen Serotypen und Inferiority der Immunreaktion bei Serotypen für V114).

Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte:

Bei 67,9 % nach V114 und 58,2 % nach PCV13 der Teilnehmer kam es zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Die am häufigsten berichteten UE (> 5 % der Teilnehmer in beiden Gruppen) waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Arthralgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Myalgie. Das am häufigsten berichtete UE an der Injektionsstelle in beiden Gruppen war Schmerz an der Injektionsstelle (54,0 % nach V114 im Vergleich zu 42,3 % nach PCV13; p-Wert < 0,001). Anzahl und Schweregrad systemischer Ereignisse (Arthralgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Myalgie) innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung waren in beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt berichteten 9 (1,5 %) und 13 (2,2 %) der Teilnehmer der V114- und PCV13-Gruppe ein SUE innerhalb sechs Monaten nach der Impfung. Keines der gemeldeten SUE, einschließlich der beiden Todesfälle, wurde vom Prüfarzt als mit der Studienimpfung in Zusammenhang stehend betrachtet.

Ergebnisse der Immunogenitätendpunkte:

Die Studie zeigte, dass Vaxneuvance dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen war. Die untere Grenze des 95 %-KI des geschätzten OPA-GMT-Verhältnisses (V114/PCV13) war > 0,5 für alle gemeinsamen Serotypen. Darüber hinaus wurden die Inferiority-Kriterien für die 2 für V114 einzigartigen Serotypen erfüllt. Beides, die serotypspezifischen OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung und der Anteil der Teilnehmer mit einem mindestens 4-fachen Anstieg der OPA Titer zwischen dem Tag der Impfung und Tag 30 nach der Impfung waren überlegen im Vergleich zu PCV13. Für beide exklusiven Serotypen (22F und 33F) war die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI des geschätzten OPA-GMT-Verhältnisses (V114/PCV13) > 2,0 und die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz in Prozent (V114-PCV13) war > 10 Prozentpunkte.

Nachfolgende Tabelle führt die serotypspezifische OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ≥ 50 Jahre (Protokoll 019) auf:

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 602)		PCV13 (N = 600)		GMT Ratio [†] (V114 / PCV13) (95% CI) [†]	p-Value [†] (1-sided)
	n	GMT [†]	n	GMT [†]		
Shared Serotypes in V114 and PCV13 (Non Inferiority Analysis[‡])						
1	598	256.3	598	322.6	0.79 (0.66, 0.96)	<0.001
3	598	216.2	598	135.1	1.60 (1.38, 1.85)	<0.001
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)	<0.001
5	598	447.3	598	563.5	0.79 (0.64, 0.98)	<0.001
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)	<0.001
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)	<0.001
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)	<0.001
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)	<0.001
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)	<0.001
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)	<0.001
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)	<0.001
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)	<0.001
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)	<0.001
Unique Serotypes in V114 but not in PCV13 (Superiority Analysis[§])						
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83 (25.35, 39.97)	<0.001
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11 (6.07, 8.32)	<0.001

[†] GMTs, GMT ratio, 95% CI, and p-value are estimated from a cLDA model.

[‡] A conclusion of non-inferiority is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V114/PCV13) being > 0.5 (one-sided p-value < 0.025).

[§] A conclusion of superiority is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V114/PCV13) being > 2.0 (one-sided p-value < 0.025).

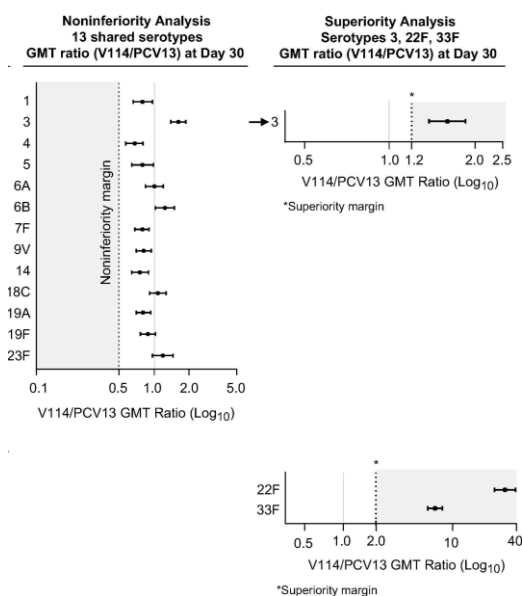
N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis. Note: Per protocol, Day 30 is 30 days following vaccination with PCV.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV=pneumococcal conjugate vaccine (V114 or PCV13).

Relevante sekundäre Endpunkte:

- Bewertung der Überlegenheit der Immunantwort für den Serotyp 3 anhand der OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung
- Anteil der Teilnehmer mit einem 4-fachen Anstieg von vor der Impfung (Tag 1) bis 30 Tage nach der Impfung (Tag 30).

Ergebnisse:



Für den gemeinsamen Serotyp 3 konnte die Überlegenheit gezeigt werden. Die OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung war an Tag 30 > 1,2 (die untere Grenze des 95 %-KI des geschätzten OPA-GMT-Verhältnisses [V114/PCV13]) und die Anteile der Teilnehmer mit einem mindestens 4-fachen Anstieg

der OPA Titer zwischen dem Tag der Impfung und Tag 30 nach der Impfung war > 0 Prozentpunkte (die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz in Prozent [V114-PCV13]).

Studie 2 – Severance R et al (2022). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 When Administered Concomitantly With Influenza Vaccine in Healthy Adults 50 Years of Age or Older (PNEU-FLU). Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-14.

Die Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie die die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von V114 bei gleichzeitiger Verabreichung mit dem Influenza-Impfstoff bei gesunden Erwachsenen im Alter von 50 Jahren oder älter untersucht (PNEU-FLU).

1'200 Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten am Tag 1 QIV (quadrivalenter inaktivierter Grippeimpfstoff) entweder mit V114 (Begleitimpfung) oder mit Placebo (ohne Begleitimpfung), gefolgt von Placebo oder V114 an Tag 30.

Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter (50–64 Jahre, 65–74 Jahre und 75 Jahre).

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 64 Jahre (Spannbreite: 50 bis 98 Jahre), mit etwa 50% über 65 Jahren. 56.1% waren weiblich und 20.9% hatten bereits eine PPSV23 Impfung.

Serotyp-spezifische opsonophagozytische Aktivität (OPA) und Immunglobulin G (IgG)-Antikörper wurden vor und 30 Tage nach der Impfung gemessen.

Einschlusskriterium:

- Männliche oder weibliche Teilnehmer bei allgemein guter Gesundheit und/oder mit stabilen Grunderkrankungen ab 50 Jahren

Ausschlusskriterien:

- bekannte IPE in der Vorgeschichte oder andere nachgewiesene Pneumokokken-Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre
- bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen einen Impfstoffbestandteil
- Beeinträchtigung der immunologischen Funktion
- vorheriger Erhalt einer solchen Pneumokokken-Impfstoff oder vorherige Verabreichung eines Grippeimpfstoffs während der Grippesaison 2018/2019

Der primäre Endpunkt wurde unterteilt in Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang der Impfung auftraten im Zeitrahmen von Tag 1 - Tag 5 an der Injektionsstelle, Tag 1 – Tag 14 systemische unerwünschte Ereignisse oder bis zu 6 Monate schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse) und in Immunogenitätendpunkte (Non-inferiority der Immunreaktion bei gemeinsamen Serotypen und Inferiority der Immunreaktion bei Serotypen für V114).

Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte:

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerzen und Arthralgie. Insgesamt traten bei 430 (71,7 %) bzw. 440 (73,8 %) der Teilnehmer in der Begleitgruppe bzw. in der Nicht-Begleitgruppe nach einer Impfung Nebenwirkungen an der Injektionsstelle auf. Davon traten bei 426 (71,0 %) der Teilnehmer in der Begleitgruppe und bei 438 (73,5 %) in der Gruppe ohne Begleitimpfung unerwünschte Wirkungen an der Injektionsstelle auf, wobei Schmerzen an der Injektionsstelle am häufigsten auftraten. Die beobachteten Unterschiede zwischen der Gruppe der Begleitmedikation und der Gruppe ohne Begleitmedikation waren statistisch nicht signifikant. 341 (56,8 %) Teilnehmer in der Begleitgruppe und 345 (57,9 %) in der Gruppe ohne Begleittherapie hatten systemische UAWs; davon traten 278 (46,3 %) und 300 (50,3 %) systemische UAWs auf, von denen Müdigkeit die häufigste war.

Ergebnisse der Immunogenitätendpunkte:

Gleichzeitig mit QIV verabreichtes Vaxneuvance ist gegenüber Vaxneuvance, das nicht-gleichzeitig mit QIV verabreicht wird, nicht unterlegen (basierend auf einer zweifachen Non-Inferiority Marge), wie anhand der Pneumokokken-OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung mit Vaxneuvance für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen bestimmt. OPA-GMTs waren bei einigen Serotypen etwas niedriger,

wenn Vaxneuvance gleichzeitig mit QIV verabreicht wurde, verglichen mit Vaxneuvance allein. Gleichzeitig mit Vaxneuvance verabreichtes QIV ist gegenüber QIV, das nicht gleichzeitig verabreicht wird, nicht unterlegen (basierend auf einer zweifachen Non-Inferiority Marge), wie anhand der Influenzastamm-spezifischen Hämagglutinationshemmtest-(HTT)-GMTs 30 Tage nach der Impfung mit QIV für alle 4 Influenzastämme bestimmt.

Relevanter sekundärer Endpunkt:

- Anteil der Patienten mit einem HAI-Titer $\geq 1:40$ am 30. Tag nach der QIV Impfung

Ergebnis: Der Anteil der Patienten mit einem HAI-Titer $\geq 1:40$ war zwischen den Gruppen ähnlich. In den älteren Altersgruppen (65 bis 74 Jahre) gab es einen Trend zu niedrigeren serotypspezifischen OPA-GTs und H1N1-HAI-GTs im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe (50 bis 64 Jahre). Ähnliches wurde ebenfalls bei anderen PCV – und Grippeimpfstoffen beobachtet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation⁴:

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Vaxneuvance wurde in 6 klinischen Studien an 5'708 Erwachsenen ≥ 50 Jahre untersucht. Vaxneuvance wurde 4'389 Erwachsenen verabreicht; 1'911 waren 50 bis 64 Jahre alt und 2'478 waren 65 Jahre und älter.

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ab 50 Jahren (von denen 3'032 Vaxneuvance erhielten), einschliesslich einer Subgruppe von Erwachsenen ab 65 Jahren (von denen 1'750 Vaxneuvance erhielten) wurde anhand von Daten aus einem Pool von 3 Studien untersucht. Die Sicherheit von Vaxneuvance bei Erwachsenen ab 65 Jahren mit vorheriger Pneumokokken-Impfung (von denen 127 Vaxneuvance erhielten) wurde anhand von Daten aus einer separaten Studie untersucht. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach der Impfung mit Vaxneuvance wurden strukturiert erfasst. In der gepoolten Analyse der 3 Studien bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ab 50 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (63,3%), Ermüdung (20,2%), Myalgie (19,5%), Kopfschmerzen (14,5%), Schwellung an der Injektionsstelle (14,5%), Erythem an der Injektionsstelle (11,1%) und Arthralgie (6,3%). Die Mehrzahl der erfassten Nebenwirkungen war leichtgradig (basierend auf Intensität oder Grösse) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage); bei $\leq 0,5\%$ der älteren Erwachsenen traten schwerwiegende Reaktionen auf (definiert als ein Ereignis, das eine normale tägliche Aktivität verhindert oder eine Grösse >10 cm hat).

Das Sicherheitsprofil von Vaxneuvance bei Erwachsenen ab 65 Jahren mit oder ohne vorheriger Pneumokokken-Impfung stimmt grundsätzlich mit dem bei Pneumokokken-Impfstoff-naiver Erwachsenen ab 50 Jahren überein.

Sicherheit bei Erwachsenen ab 65 Jahren

Bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ab 65 Jahre traten unerwünschte Wirkungen gleich häufig auf, mit Ausnahme von Hautausschlag, der selten auftrat, und Überempfindlichkeitsreaktion einschliesslich Zungenödem, Flush und Engegefühl im Hals wurde nicht berichtet.

Bei Erwachsenen ab 65 Jahren mit vorheriger Pneumokokkenimpfung traten unerwünschte Wirkungen gleich häufig auf, mit Ausnahme von Schwindel, Erythem an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle, die häufig auftraten, und Jucken an der Injektionsstelle, das selten war. Hautausschlag, Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktion einschliesslich Zungenödem, Flush und Engegefühl im Hals wurden nicht berichtet.

Medizinische Leitlinien

Schweizerischer Impfplan 2023

EKIF und BAG erachten die Impfung mit einem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PCV) aktuell als die beste Wahl zur Prävention der IPE bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko unabhängig von deren Alter (≥ 2 Monate). Die Vorteile von einem konjugierten (PCV) gegenüber einem Polysaccharid-

⁴ Fachinformation Vaxneuvance – Stand Februar 2023

Pneumokokkenimpfstoff (PPV) bei Personen mit Risikofaktoren für eine IPE wurden evaluiert und 2014 publiziert.

Artikel 12a KLV Ergänzende Impfpfempfehlung gegen Pneumokokken ab dem Alter von 65 Jahren des BAG und der EKIF vom 30. Oktober 2023

Impfstrategie

Entsprechend der Krankheitslast wird für Personen ≥ 65 Jahre eine altersbasierte und für < 65 -Jährige eine risikofaktorbasierte Impfstrategie mit Konjugatimpfstoffen empfohlen.

Für Personen ≥ 65 Jahre wurde die oben genannte Impfstrategie (ergänzende Impfung) aufgrund folgender Argumente bevorzugt:

- *Alter ≥ 65 Jahre ist ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Pneumokokken-Erkrankungen. Zusammen mit dem altersbedingten Anstieg der Häufigkeit von Grunderkrankungen ist das Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre am höchsten. Hospitalisationen durch ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien stehen bezogen auf die Häufigkeit im Vordergrund.*
- *Neuere Wirksamkeitsdaten zeigen auf, dass ein Konjugatimpfstoff Personen ≥ 65 Jahre ausreichend gut vor ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien schützt.*
- *Im Vergleich zu 2014 stehen Konjugatimpfstoffe zur Verfügung, welche eine Zulassung für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre aufweisen (siehe Tabelle 3).*
- *Höher valente Konjugatimpfstoffe wurden als Antwort auf die veränderte Serotypenverteilung entwickelt. Sie können die Anzahl verhinderbarer schweren Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre weiter erhöhen.*
- *Es ist davon auszugehen, dass eine altersbasierte Impfstrategie einfacher umsetzbar ist, und Personen mit alters- und/oder krankheitsbedingtem Risiko besser erreicht werden. Eine Umfrage zur Durchimpfung in 2019 weist darauf hin, dass die seit 2014 geltende risikobasierte Impfstrategie unzureichend umgesetzt wird.*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie 1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von VAXNEUVANCE vs. Prevenar 13 in vergleichbaren Studienpopulationen untersucht. Anhand von Immunobridging Daten konnte eine Non-Inferiority für die 13 gemeinsamen Serotypen, sowie eine Überlegenheit für die Serotypen 22F und 33F gezeigt werden. Zudem konnte in Studie 1 die Superiority für Serotyp 3 vs. Prevenar 13 gezeigt werden.

In der Studie 2 zeigte sich eine Non-Inferiority für die 15 Pneumokokken-Serotypen im Vergleich zwischen der gleichzeitigen Gabe von VAXNEUVANCE und QIV zur zeitversetzten Gabe beider Impfungen von 30 Tagen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeitsdaten zu VAXNEUVANCE beruhen auf Immunobridging Vergleichsdaten vs. Prevenar 13 (Surrogatendpunkte opsonophagozytischen Aktivität (OPA) und der Immunglobulin-G-Antworten (IgG-Antworten)). Eine Non-Inferiority für die 13 gemeinsamen Serotypen, sowie eine Überlegenheit für die Serotypen 22F und 33F konnte gezeigt werden. Zudem konnte in Studie 1 die Superiority für Serotyp 3 vs. Prevenar 13 gezeigt werden. Die Nebenwirkungsprofile von VAXNEUVANCE und Prevenar 13 sind vergleichbar. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass VAXNEUVANCE gleichzeitig QIV verabreicht werden kann.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird bis heute eine Packung mit einer Impfdosis angeboten. Bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre wird eine Einzeldosis angewendet. Es gibt keinen Verwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA – EPAR Medicine Overview vom November 2022

Vaxneuvance ist ein Impfstoff, der zum Schutz gegen drei Arten von Infektionen angewendet wird, die durch das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) verursacht werden:

- akute Otitis media (Mittelohrentzündung) bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis unter 18 Jahren
- Pneumonie (Lungenentzündung) bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 6 Wochen
- invasive Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 6 Wochen (invasive Erkrankungen treten auf, wenn sich das Bakterium im Körper ausbreitet und Erkrankungen wie Septikämie (Blutinfektion) und Meningitis (Infektion der Hirn- und Rückenmarkshäute) verursacht).

Vaxneuvance enthält Teile von 15 verschiedenen Arten des Bakteriums *S. pneumoniae*. Es enthält außerdem ein Adjuvans, d. h. einen Stoff, der Aluminium enthält, um eine bessere Immunantwort zu stimulieren.

Es wurde gezeigt, dass Vaxneuvance eine Immunreaktion gegen verschiedene Arten von *S. pneumoniae* hervorruft. Diese Reaktion ist mit der Reaktion vergleichbar, die durch einen anderen zugelassenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verursacht wird. Daher ist die Schlussfolgerung angemessen, dass Vaxneuvance einen ähnlichen Schutz bieten kann. Vaxneuvance enthält außerdem zwei Arten von *S. pneumoniae*, die im anderen Impfstoff nicht enthalten sind. Darüber hinaus sind die häufigsten Nebenwirkungen leicht und beherrschbar. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Vaxneuvance gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

FDA – BLA Clinical Review Memorandum vom 14. Juli 2021

Conclusions

In healthy immunocompetent adults ≥50 years without prior history of pneumococcal vaccination, immunogenicity (inferred effectiveness) was demonstrated in Study V114-019 and lot consistency was demonstrated in Study V114-020. Study V114-019 demonstrated non-inferiority for the 13 shared serotypes and statistically significantly greater immune responses for serotypes 22F, 33F, and 3 following a single dose of PCV15 compared to a single dose of PCV13. In pneumococcal vaccine-naïve, immunocompetent adults 18 through 49 years of age with or without risk factors for pneumococcal disease, the safety profile of PCV15 was similar to that of PCV13 and support inclusion in the USPI. In Study V114-021, noninferior OPA responses were demonstrated for the 15 serotypes in PCV15 when PCV15 was administered concomitantly with a quadrivalent influenza vaccine (QIV) compared to when PCV15 was administered one month after QIV. In addition, non-inferior HAI responses were demonstrated for all 4 influenza strains when a QIV (Fluarix) was administered concomitantly with PCV15 compared to when QIV was administered one month prior to PCV15. Exploratory analyses of the impact of prior PPV23 vaccination on OPA responses following pneumococcal conjugate vaccinations (PCV15 or PCV13) demonstrated differences in the proportion of participants achieving ≥4-fold rise in OPA titers based on time since receipt of PPV23, with a greater proportion of participants ages 65 to 74 years achieving ≥4-fold rise when there was a longer duration of time elapsed since PPV23 receipt (>3 years). Across all studies, PCV15 was moderately more reactogenic following a single dose when compared to a single dose of PCV13, however overall safety profiles were comparable across groups. No important safety concerns were identified in the clinical review, and no safety signals were detected that would require further assessment in post-marketing safety studies.

Risk-Benefit Summary and Assessment

The overall clinical benefit of PCV15 in individuals 18 years and older in preventing invasive pneumococcal disease is favorable compared to the risks associated with vaccination. Data submitted to this original BLA establish the safety and effectiveness of single-dose vaccinations in individuals 18 years of age and older. The safety of PCV15 is adequately described in the prescribing information, and the Applicant's routine pharmacovigilance is adequate for monitoring AEs postmarketing

Beurteilung durch ausländische Institute

RKI – Robert Koch Institut – Stand 17. Mai 2023

Die Immunantwort auf die Pneumokokken-Impfung richtet sich gegen die in den jeweiligen Impfstoffen enthaltenen Polysaccharid-Antigene. Diese sind im Impfstoff entweder in reiner Form oder in chemisch an ein Protein gebundener Form („konjugiert“) enthalten. Entsprechend unterscheidet man zwischen reinen „Polysaccharidimpfstoffen“ und „Konjugatimpfstoffen“. Ein weiterer Unterschied besteht in der Zahl der Pneumokokken-Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind.

Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoffe (PPSV) gibt es bereits seit den 1970er Jahren. Der aktuell verfügbare Impfstoff enthält Antigene von 23 Serotypen (PPSV23, Pneumovax®, zugelassen ab dem Alter von 2 Jahren).

Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV) wurden später entwickelt, nachdem sich gezeigt hatte, dass die PPSV bei Kindern unter 2 Jahren, einer besonders gefährdeten Altersgruppe, keine ausreichende Immunantwort auslösen. Aktuell sind in Deutschland ein Konjugatimpfstoff gegen 10 Serotypen (PCV10, Synflorix®, zugelassen bis zum Alter von 5 Jahren), ein Konjugatimpfstoff gegen 13 Serotypen (PCV13, Prevenar 13®, zugelassen für alle Altersgruppen) sowie ein Konjugatimpfstoff gegen 15 Serotypen (PCV15, Vaxneuvance, zugelassen für alle Altersgruppen) erhältlich. Zusätzlich zu den 10-, 13 bzw. 15-valenten Konjugatimpfstoffen ist in Deutschland seit Anfang 2022 auch ein 20-valenter Konjugatimpfstoff (APEXXNAR) verfügbar. Dieser ist bisher nur für Personen ≥ 18 Jahre zugelassen.

Medizinischer Bedarf

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind wichtige Erreger schwerer invasiver bakterieller Infektionen (Pneumonien, Bakteriämie, Sepsis, Meningitis). Pneumokokken sind zudem die häufigste Ursache der ambulant erworbenen Pneumonie und der akuten Otitis media. In der Schweiz wurden vor Einführung der ergänzenden Impfung bei Kleinkindern jährlich rund 1000 Erkrankungen mit invasiven Infektionen und über 100 Todesfälle gemeldet. Betroffen waren hauptsächlich Erwachsene ab 65 Jahren, Kleinkinder unter 2 Jahren und insbesondere Personen mit chronischen Krankheiten, die sich auf das Immunsystem auswirken. Die durch Pneumokokken verursachte Morbidität und Mortalität ist trotz verfügbarer Antibiotikatherapie hoch. Die Verbreitung von Pneumokokken mit einer Penicillinresistenz oder Multiresistenz bildet ein zusätzliches ernsthaftes Problem.⁵

Bei Personen ab 65 Jahren beschränkt sich die Impfeempfehlung aktuell nur auf Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aktuell wird keine Pneumokokkenimpfung für ≥ 65 -Jährige ohne erhöhtes Risiko für eine invasive Infektion vergütet. Die Vergütung für diese Gruppe kann erst nach Anpassung von Art. 12a KLV und Änderung der Empfehlungen im neuen Impfplan erfolgen.

Das BAG sieht nun die Aufnahme der 10er Packung mit der aufgeführten Limitierung als notwendig, basierend auf der nun erwarteten Mengenausweitung

Die Zulassungsinhaberin gibt an, dass die 10er Packung ab April 2024 verfügbar sein wird. In den Auflagen gemäss Dispositiv der vorliegenden Verfügung wird definiert, dass die Zulassungsinhaberin verpflichtet wird, ein Aufnahmegesuch der 10er Packung einzureichen, sobald die Marktverfügbarkeit der 10er Packung absehbar ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV, da die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit von Prevenar 13 aktuell noch nicht abgeschlossen ist,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 11. Dezember 2023, Preisen aus 7 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889 SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

⁵ Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Stand: Februar 2014

	APV (FAP)
Injektionssuspension, Fertigspritze 0.5ml	Fr. 58.77

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionssuspension, Fertigspritze 0.5ml	Fr. 58.77	Fr. 83.95

- 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 3bis KVG.“

Befristete Limitation bis 31. Dezember 2025

„Kostenübernahme bei Personen ab 65 Jahren.“,

- mit folgenden Auflagen:

- Aufgrund der erwarteten Mengenausweitung ist VAXNEUVANCE nur zweckmässig, wenn die 10er Packung in die SL aufgenommen wird, sobald diese verfügbar ist. Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich ein Aufnahmegesuch für die 10er Packung zu stellen, sobald die Marktverfügbarkeit der 10er Packung absehbar ist. 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.»

- 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 vorstehender 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 Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2025.