

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Prevenar 20 injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta
Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat 20-valent

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

| | |
|---|--------|
| Pneumokockpolysackarid serotyp 1 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 3 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 4 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 5 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 6A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 6B ^{1,2} | 4,4 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 7F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 8 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 9V ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 10A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 11A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 12F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 14 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 15B ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 18C ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 19A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 19F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 22F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 23F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Pneumokockpolysackarid serotyp 33F ^{1,2} | 2,2 µg |

¹Konjugerat till bärarprotein CRM₁₉₇ (cirka 51 µg per dos)

²Adsorberat på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium per dos)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.
Vaccinet är en homogen vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom, pneumoni och akut mediaotit orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos spädbarn, barn och ungdomar från 6 veckor till under 18 års ålder.

Aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom och pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos personer 18 år och äldre.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för information om skydd mot specifika pneumokockserotyper.

Prevenar 20 ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Det rekommenderas att spädbarn som får en första dos av Prevenar 20 fullföljer vaccinationsschemat med Prevenar 20.

| Vaccinationsschema för spädbarn och barn i åldern 6 veckor till 15 månader | |
|---|--|
| <i>Schema med 4 doser (grundimmunisering med 3 doser följt av en boosterdos)</i> | Grundimmuniseringen för spädbarn består av tre doser à 0,5 ml, där den första dosen brukar ges vid 2 månaders ålder och med ett intervall på minst 4 veckor mellan doserna. Den första dosen kan ges redan vid 6 veckors ålder. Den fjärde (booster-) dosen rekommenderas mellan 11 och 15 månaders ålder (se avsnitt 5.1). |
| Vaccinationsschema för personer 18 år och äldre | |
| <i>Personer 18 år och äldre</i> | <p>Prevenar 20 ska administreras som en engångsdos till personer 18 år och äldre.</p> <p>Behovet av upprepad vaccination med en efterföljande dos Prevenar 20 har inte fastställts.</p> <p>Det finns inga data tillgängliga för sekventiell vaccinering med andra pneumokockvacciner eller en boosterdos för Prevenar 20. Baserat på kliniska erfarenheter av Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Prevenar 20) ska Prevenar 20 ges först om användning av 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin (Pneumovax 23 [PPSV23]) bedöms lämpligt (se avsnitt 5.1).</p> |

Pediatrisk population

Inga eller endast begränsade data är tillgängliga för Prevenar 20 hos spädbarn under 6 veckor, prematura spädbarn, äldre ovaccinerade, eller delvis vaccinerade spädbarn och barn (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Följande doseringsrekommendationer baseras huvudsakligen på erfarenhet av Prevenar 13.

Spädbarn under 6 veckors ålder

Säkerhet och effekt för Prevenar 20 för spädbarn under 6 veckor har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Prematura spädbarn (tidigare än 37 graviditetsveckor)

Det rekommenderade immuniseringsschemat för Prevenar 20 består av fyra doser à 0,5 ml. Grundimmuniseringen för spädbarn består av tre doser, där den första dosen ges vid 2 månaders ålder och med ett intervall på minst 4 veckor mellan doserna. Den första dosen kan ges redan vid 6 veckors ålder. Den fjärde (booster-) dosen rekommenderas mellan 11 och 15 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ovaccinerade spädbarn från 7 månader till under 12 månaders ålder

Två doser à 0,5 ml, med ett intervall på minst 4 veckor mellan doserna. En tredje dos rekommenderas under det andra levnadsåret.

Ovaccinerade barn från 12 månader till under 24 månaders ålder

Två doser à 0,5 ml, med ett intervall på minst 8 veckor mellan doserna.

Ovaccinerade barn från 2 år till under 5 års ålder

En engångsdos på 0,5 ml.

Barn från 15 månader till under 5 års ålder, tidigare fullständigt vaccinerade med Prevenar 13

En engångsdos (0,5 ml) ges på individuell basis enligt officiella rekommendationer för att framkalla immunsvaret för de ytterligare serotyperna.

Om Prevenar 13 har administrerats ska minst 8 veckor gå innan Prevenar 20 administreras (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar från 5 år till under 18 års ålder, oavsett tidigare Prevenar 13-vaccination

En engångsdos (0,5 ml) ges på individuell basis enligt officiella rekommendationer.

Om Prevenar 13 har administrerats ska minst 8 veckor gå innan Prevenar 20 administreras (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Det finns inga data om Prevenar 20 i särskilda populationer.

Det finns erfarenhet från kliniska studier med Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Prevenar 20) hos barn och vuxna med förhöjd risk för pneumokockinfektion, inklusive immunsupprimerade barn och vuxna med humant immunbristvirus (hiv) infektion eller hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och barn med sicklecellsjukdom (SCD) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Baserat på dessa data gavs följande doseringsrekommendationer för Prevenar 13:

- Personer som löpte högre risk för pneumokockinfektion (t.ex. personer med SCD eller hivinfektion), även de som tidigare vaccinerats med en eller flera doser av PPSV23, rekommenderades få minst en dos Prevenar 13.
- Till personer som genomgått HSCT rekommenderades ett vaccinationsschema med 4 doser Prevenar 13 à 0,5 ml per dos. Grundimmuniseringen bestod av 3 doser, med den första dosen given 3 till 6 månader efter HSCT och med ett intervall på minst 4 veckor mellan doserna. En boosterdos rekommenderades 6 månader efter den tredje dosen (se avsnitt 5.1).

Rekommenderad dosering för Prevenar 13 kan övervägas som vägledning vid vaccination med Prevenar 20 i högriskpopulationer. För information om svar på pneumokockvacciner hos immunsupprimerade individer, se även avsnitt 4.4 och 5.1.

Administreringsätt

Endast för intramuskulär användning.

Vaccinet (0,5 ml) ska ges via intramuskulär injektion. Rekommenderade injektionsställen är anterolaterala delen av låret (vastus lateralis-muskeln) hos spädbarn eller deltamuskeln i överarmen hos barn och vuxna. Prevenar 20 ska administreras med försiktighet för att inte träffa i eller nära nerver eller blodkärl.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot difteritoxid.

4.4 Varningar och försiktighet

Prevenar 20 ska inte injiceras intravaskulärt.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Liksom vid all injektion av vacciner måste lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgängligt i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter vaccineringen.

Samtidig sjukdom

Vaccinationen ska skjutas upp hos personer med akut sjukdom med hög feber. En lindrigare infektion, t.ex. förkylning, ska dock inte leda till att vaccinationen skjuts upp.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Vaccinet måste ges med försiktighet till personer med trombocytopeni eller en blödningssjukdom eftersom blödning kan inträffa efter intramuskulär administrering.

Blödningsrisken hos patienter med koagulationsrubbningar måste utvärderas noga innan vaccin ges intramuskulärt. Subkutan administrering ska övervägas om den potentiella nyttan klart överväger riskerna.

Skydd mot pneumokocksjukdom

Prevenar 20 kan endast skydda mot de serotyper av *Streptococcus pneumoniae* som ingår i vaccinet och inte mot några andra mikroorganismer som orsakar invasiv sjukdom, pneumoni eller mediaotit. Liksom med andra vacciner skyddar Prevenar 20 eventuellt inte alla vaccinerade individer mot invasiv pneumokocksjukdom (IPS), pneumoni eller mediaotit. Kontakta relevant nationell organisation för att få aktuell information om epidemiologin i ditt land.

Personer med nedsatt immunförsvar

Säkerhets- och immunogenicitetsdata om Prevenar 20 saknas för individer i patientgrupper med nedsatt immunförsvar. Vaccination ska ske på individuell basis.

Baserat på erfarenheter av pneumokockvacciner kan en del personer med nedsatt immunförsvar få ett sämre immunsvär på Prevenar 20.

Personer med nedsatt immunsvär, oavsett om det beror på immunsupprimerande behandling, en genetisk defekt, hivinfektion eller annat, kan uppvisa ett lägre antikroppssvar på aktiv immunisering. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Säkerhets- och immunogenicitetsdata för Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Prevenar 20) finns för individer med hivinfektion, SCD eller som har genomgått HSCT (se avsnitt 4.8 och 5.1). Prevenar 20 ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Hos vuxna i alla studerade åldersgrupper uppnåddes formella kriterier för non-inferiority, även om numeriskt lägre geometriska medeltitror (GMT) observerades för de flesta av serotyperna med Prevenar 20 jämfört med Prevenar 13 (se avsnitt 5.1). Hos barn observerades numeriskt lägre geometriska medelkoncentrationer (GMC) för immunglobulin G (IgG) för alla gemensamma serotyper jämfört med Prevenar 13 (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av dessa observationer för individer med nedsatt immunförsvar är okänd.

Pediatrik population

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48 till 72 timmar ska beaktas när grundimmunisering ges till mycket prematura spädbarn (födda i graviditetsvecka 28 eller tidigare) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungutveckling. Eftersom nyttan med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp bör vaccinationen inte avstås från eller skjutas upp.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Olika injicerbara vacciner ska alltid administreras på olika vaccinationsställen.

Prevenar 20 får inte blandas med andra vacciner eller läkemedel i samma spruta.

Pediatrik population

För spädbarn och barn i åldern 6 veckor till under 5 års ålder kan Prevenar 20 administreras samtidigt med något av följande vaccinantigener, antingen som monovalenta vacciner eller kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulär kikhosta, hepatit B, *Haemophilus influenzae* typ b, inaktiverad polio, mässling, påssjuka, röda hund och varicella. Rotavirusvacciner tilläts att administreras samtidigt med Prevenar 20 i kliniska prövningar utan att några säkerhetsrisker observerades.

Personer 18 år och äldre

Prevenar 20 kan administreras samtidigt som vaccin mot säsongsinfluensa (kvadrivalent inaktiverat vaccin (QIV); inaktiverat, adjuvanterat ytantigen). Hos personer med underliggande sjukdomar

kopplade till hög risk att utveckla livshotande pneumokocksjukdom kan separat administrering av QIV och Prevenar 20 övervägas (t.ex. med 4 veckors mellanrum). I en dubbelblind, randomiserad studie (B7471004) på vuxna i åldern 65 år eller äldre var immunsvaret formellt non-inferior, men numeriskt lägre titrar observerades för alla pneumokockserotyper som ingår i Prevenar 20 när det gavs samtidigt som vaccin mot säsongsinfluensa (QIV; inaktiverat, adjuvanterat ytantigen) jämfört med när Prevenar 20 gavs separat. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Prevenar 20 kan administreras samtidigt som mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat).

Det finns inga data om samtidig administrering av Prevenar 20 och andra vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Prevenar 20 till gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Administrering av Prevenar 20 till gravida kvinnor ska endast övervägas om den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna för modern och fostret.

Amning

Det är okänt om Prevenar 20 utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Prevenar 20 på fertiliteten. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på honors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prevenar 20 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pediatrisk population

Säkerheten för Prevenar 20 utvärderades hos 5 987 deltagare från 6 veckors ålder till under 18 års ålder i fem kliniska prövningar (en fas 2 och fyra fas 3), fyra randomiserade dubbelblinda, kliniska prövningar med aktiv kontroll och en enarmad klinisk prövning. 3 664 deltagare fick minst 1 dos av Prevenar 20 och 2 323 deltagare fick Prevenar 13 (kontrollvaccin).

Deltagare från 6 veckor till under 15 månaders ålder

Kliniska prövningar utfördes på friska spädbarn i åldern 6 veckor till under 15 månader med ett schema med 3 eller 4 doser (se avsnitt 5.1). I dessa spädbarnsstudier fick 5 156 deltagare minst 1 dos vaccin: 2 833 fick Prevenar 20 och 2 323 fick Prevenar 13. Sammantaget fick cirka 90 % av deltagarna i varje grupp alla doser till och med den studiespecifiserade småbarnsdosen vid ett års ålder. I alla studier samlades lokala reaktioner och systemiska händelser in efter varje dos. Biverkningar samlades in i alla studier från den första dosen till och med 1 månad efter den sista spädbarnsvaccinationen och

från småbarnsdosen till och med 1 månad efter småbarnsdosen. Allvarliga biverkningar utvärderades till och med 1 månad efter den sista dosen i fas 3-studien B7471012 (studie 1012) och till och med 6 månader efter den sista dosen i fas 3-studierna (studie 1011, 1013) och fas 2-studien (studie 1003).

Prevenar 20 tolererades väl när det administrerades i ett schema med 3 och 4 doser i studiepopulationerna med spädbarn, med låga frekvenser av allvarliga lokala reaktioner och systemiska händelser. De flesta reaktionerna försvann inom 1 till 3 dagar. Andelen deltagare med lokala reaktioner och systemiska händelser efter Prevenar 20 var i allmänhet liknande som efter Prevenar 13. De vanligaste rapporterade lokala reaktionerna och systemiska händelserna efter någon dos av Prevenar 20 var irritabilitet, dåsigheit och smärta vid injektionsstället. I dessa studier administrerades Prevenar 20 samtidigt eller tilläts administreras med vissa rutinmässiga barnvacciner (se avsnitt 4.5).

Studie 1012 var en pivotal, dubbelblind, randomiserad, fas 3-studie med aktiv kontroll där 601 friska spädbarn fick Prevenar 20 i ett schema med 3 doser. De vanligast rapporterade (> 10 %) biverkningarna efter någon dos av Prevenar 20 var irritabilitet (71,0–71,9 %), dåsigheit/ökad sömnhet (50,9–61,2 %), smärta vid injektionsstället (22,8–42,4 %), minskad aptit (24,7–39,3 %), rodnad vid injektionsstället (25,3–36,9 %), svullnad vid injektionsstället (21,4–29,8 %) och feber $\geq 38,0$ °C (8,9–24,3 %). De flesta biverkningarna inträffade inom 1 till 2 dagar efter vaccinationen och var av mild eller måttlig svårighetsgrad och med kort varaktighet (1 till 2 dagar).

Studie 1011, 1013 och 1003 var dubbelblinda, randomiserade prövningar med aktiv kontroll som inkluderade 2 232 friska spädbarn, vaccinerade med Prevenar 20 i ett schema med 4 doser. De vanligast rapporterade (> 10 %) biverkningarna som observerades efter någon dos av Prevenar 20 hos spädbarn var irritabilitet (58,5–70,6 %), dåsigheit/ökad sömnhet (37,7–66,2 %), smärta på injektionsstället (32,8–45,5 %), minskad aptit (23,0–26,4 %), rodnad vid injektionsstället (22,6–24,5 %) och svullnad vid injektionsstället (15,1–17,6 %). De flesta biverkningarna var lindriga eller måttliga efter vaccination och de flesta reaktionerna försvann inom 1 till 3 dagar. Allvarliga reaktioner rapporterades endast i sällsynta fall.

I studie 1013 var de lokala reaktionerna och systemiska händelserna i den prematura undergruppen (111 spädbarn födda i graviditetsvecka 34 till tidigare än graviditetsvecka 37) likartade eller färre än hos de fullgångna spädbarnen i studien. I den prematura undergruppen var frekvensen av rapporterade lokala reaktioner 31,7–55,3 % i Prevenar 20-gruppen och systemiska händelser 65,0–85,5 % i Prevenar 20-gruppen.

Deltagare från 15 månader till under 18 års ålder

I fas 3-studien B7471014 (studie 1014) fick 831 deltagare från 15 månader till under 18 års ålder en engångsdos av Prevenar 20 i fyra åldersgrupper (209 deltagare från 15 månader till under 24 månaders ålder, 216 deltagare från 2 år till under 5 års ålder, 201 deltagare från 5 år till under 10 års ålder och 205 deltagare från 10 år till under 18 års ålder). Deltagarna under 5 års ålder hade fått minst 3 tidigare doser av Prevenar 13.

De vanligast rapporterade (> 10 %) biverkningarna som observerades efter någon dos av Prevenar 20 hos deltagare under 2 år var irritabilitet (61,8 %), smärta vid injektionsstället (52,5 %), dåsigheit/ökad sömn (41,7 %), rodnad vid injektionsstället (37,7 %), minskad aptit (25,0 %), svullnad vid injektionsstället (22,1 %) och feber $\geq 38,0$ °C (11,8 %). Hos deltagare i åldern 2 år och äldre var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (66,0–82,9 %), muskelsmärta (26,5–48,3 %), rodnad vid injektionsstället (15,1–39,1 %), trötthet (27,8–37,2 %), huvudvärk (5,6–29,3 %) och svullnad vid injektionsstället (15,6–27,1 %).

Deltagare 18 år och äldre

Säkerheten för Prevenar 20 har bedömts hos 4 552 deltagare som var minst 18 år gamla i sex kliniska prövningar (två fas 1-, en fas 2- och tre fas 3-prövningar), och hos 2 496 deltagare i kontrollgrupperna.

I fas 3-prövningarna fick 4 263 deltagare Prevenar 20. Detta inkluderade 1 798 deltagare i åldern 18–49 år, 334 deltagare i åldern 50–59 år och 2 131 deltagare i åldern 60 år eller äldre (1 138 var 65 år eller äldre). Av deltagarna som fick Prevenar 20 i fas 3-prövningarna hade 3 639 inte tidigare behandlats med pneumokockvacciner, 253 hade tidigare fått Pneumovax 23 (pneumokockpolysackaridvaccin [23-valent]; PPSV23) (≥ 1 till ≤ 5 år före rekryteringen), 246 hade tidigare fått enbart Prevenar 13 (≥ 6 månader före rekryteringen) och 125 hade tidigare fått Prevenar 13 följt av PPSV23 (PPSV23 hade getts ≥ 1 år före rekryteringen).

Deltagarna i fas 3-prövningen B7471007 (pivotal studie 1007) utvärderades avseende biverkningar under 1 månad efter vaccination och avseende allvarliga biverkningar under 6 månader efter vaccination. Denna studie omfattade 447 deltagare i åldern 18 till 49 år, 445 deltagare 50 till 59 år, 1 985 deltagare 60 till 64 år, 624 deltagare 65 till 69 år, 319 deltagare 70 till 79 år och 69 deltagare ≥ 80 år.

Hos deltagare i åldern 18 till 49 år i studierna 1007 och en fas 3-prövning B7471008 (likformig tillverkningsstudie 1008) var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (79,2 %), muskelsmärta (62,9 %), trötthet (46,7 %), huvudvärk (36,7 %) och ledsmärta (16,2 %). Hos deltagare i åldern 50 till 59 år i studie 1007 var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (72,5 %), muskelsmärta (49,8 %), trötthet (39,3 %), huvudvärk (32,3 %) och ledsmärta (15,4 %). Hos deltagare ≥ 60 år i studie 1007 var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (55,4 %), muskelsmärta (39,1 %), trötthet (30,2 %), huvudvärk (21,5 %) och ledsmärta (12,6 %). Dessa var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och gick tillbaka inom några dagar efter vaccinationen.

Fas 3-studie B7471006 (studie 1006) utvärderade Prevenar 20 hos deltagare ≥ 65 år med varierande tidigare pneumokockstatus (tidigare PPSV23, tidigare Prevenar 13 eller tidigare Prevenar 13 följt av PPSV23). I denna studie var de vanligaste rapporterade biverkningarna för deltagare liknande i frekvens som de som beskrevs för deltagare ≥ 60 år i studie 1007, med något högre smärta vid injektionsstället (61,2 %) hos deltagare med tidigare Prevenar 13 och ledsmärta (16,8 %) hos deltagare med tidigare Prevenar 13 följt av PPSV23.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som förekommit i fas 2-studien på spädbarn, fas 3-studier på pediatrika och vuxna populationer samt efter godkännandet för försäljning redovisas i tabellen nedan.

Biverkningar i kliniska prövningar

Eftersom Prevenar 20 innehåller samma 13 serotypspecifika kapselpolysackaridkonjugat och samma vaccinhjälpämnen som Prevenar 13, har de biverkningar som redan identifierats för Prevenar 13 antagits för Prevenar 20. I tabell 1 visas de biverkningar som rapporterats i fas 2-studien på spädbarn och fas 3-studier på pediatrika och vuxna populationer, baserat på den högsta frekvensen bland biverkningar, lokala reaktioner eller systemiska händelser, efter vaccination i en Prevenar 20-grupp eller integrerat dataset. Data från kliniska prövningar på spädbarn återspeglar Prevenar 20 när det administrerats samtidigt med andra rutinmässiga barnvacciner.

Biverkningarna redovisas efter organsystem i fallande ordning efter frekvens och allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Tabell över biverkningar från kliniska prövningar med Prevenar 20

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens | | |
|---|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | Spädbarn/barn/ungdomar | | Vuxna |
| | | 6 veckor till under 5 års ålder | 5 år till under 18 års ålder | |
| Immunsystemsjukdomar | Överkänslighetsreaktion inkl. ansiktsödem, dyspné och bronkospasm | Sällsynta ^a | - | Mindre vanliga |
| Metabolism och nutrition | Minskad aptit | Mycket vanliga | Mycket vanliga ^a | Mycket vanliga ^a |
| Psykiatriska sjukdomar | Irritabilitet | Mycket vanliga | Mycket vanliga ^a | - |
| | Gråt | Mindre vanliga ^a | - | - |
| Centrala och perifera nervsystemet | Dåsighet/ökad sömn | Mycket vanliga | Mycket vanliga ^a | - |
| | Kramper (inkl. feberkramper) | Mindre vanliga | - | - |
| | Hypotonisk-hyporesponsiv episod | Sällsynta ^a | - | - |
| | Rastlös sömn/minskad sömn | Mycket vanliga ^a | Mycket vanliga ^a | - |
| | Huvudvärk | - | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Magtarmkanalen | Diarré | Vanliga | Vanliga ^a | Mindre vanliga ^b |
| | Illamående | - | - | Mindre vanliga |
| | Kräkningar | Vanliga | Vanliga ^a | Mindre vanliga ^b |
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad | Utslag | Vanliga | Vanliga ^a | Mindre vanliga ^b |
| | Angioödem | - | - | Mindre vanliga |
| | Urtikaria eller urtikarialiknande utslag | Mindre vanliga | Mindre vanliga | - |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Muskelsmärta | - | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| | Ledsmärta | - | Vanliga | Mycket vanliga |
| Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe | Feber (pyrexia) | Mycket vanliga | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Feber över 38,9 °C | Vanliga | - | - |
| | Trötthet | - | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| | Erytem vid vaccinationsstället | Mycket vanliga | Mycket vanliga | Vanliga ^b |
| | Förhårdnad/svullnad vid vaccinationsstället | Mycket vanliga | Mycket vanliga | Vanliga ^b |
| | Erytem vid vaccinationsstället eller förhårdnad/svullnad (> 2,0–7,0 cm) | Mycket vanliga (efter småbarnsdos och hos äldre barn) | - | - |

Tabell 1. Tabell över biverkningar från kliniska prövningar med Prevenar 20

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens | | |
|-------------|--|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | Spädbarn/barn/ungdomar | Vuxna | |
| | | 6 veckor till under 5 års ålder | 5 år till under 18 års ålder | |
| | | [ålder 2 till < 5 år] | | |
| | | Vanliga (efter spädbarnsschema) | - | - |
| | Erytem vid vaccinationsstället eller förhårdnad/svullnad (> 7,0 cm) | Mindre vanliga | - | - |
| | Smärta/ömhet vid vaccinationsstället | Mycket vanliga | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| | Smärta/ömhet vid vaccinationsstället som orsakar begränsning av rörelser i armar och ben | Vanliga | Vanliga | Mycket vanliga ^a |
| | Klåda vid vaccinationsstället | - | - | Mindre vanliga |
| | Lymfadenopati | - | - | Mindre vanliga |
| | Urtikaria vid vaccinationsstället | - | - | Mindre vanliga |
| | Frossa | - | - | Mindre vanliga ^b |
| | Överkänslighet vid vaccinationsstället | Sällsynta ^c | - | - |

a. Dessa frekvenser är baserade på biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med Prevenar 13 eftersom dessa biverkningar inte rapporterats i Prevenar 20-prövningarna på spädbarn (fas 2 och 3), barn och ungdomar under 18 år och vuxna från och med 18 års ålder (fas 3). Därför är frekvensen inte känd.

b. Händelse rapporterad från kliniska prövningar på vuxna med Prevenar 13 med mycket vanlig frekvens ($\geq 1/10$).

c. Biverkningen har inte rapporterats för Prevenar 13, även om urtikaria på injektionsstället, klåda på injektionsstället och dermatit vid injektionsstället har rapporterats efter godkännandet för försäljning för Prevenar 13.

Säkerhet vid samtidig administrering av vacciner till vuxna

När Prevenar 20 administrerades till vuxna i åldern ≥ 65 år tillsammans med den tredje (booster) dosen av ett mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat) liknade tolerabilitetsprofilen generellt den för mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat) när detta administreras separat. Det fanns några få skillnader i säkerhetsprofilen jämfört med administrering av enbart Prevenar 20. I fas 3-studien B7471026 (studie 1026) rapporterades pyrexia (13,0 %) och frossa (26,5 %) som ”mycket vanliga” vid samtidig administrering. Det förekom även en rapport om yrsel (0,5 %) i gruppen som fick samtidig administrering.

Biverkningar efter godkännandet för försäljning

I tabell 2 redovisas biverkningar som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13 för pediatrika och vuxna populationer, vilka också kan förekomma med Prevenar 20. Erfarenheter av säkerheten efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13 kan också tillämpas på Prevenar 20 eftersom Prevenar 20 innehåller alla de komponenter (polysackaridkonjugat och hjälpämnen) som finns i Prevenar 13. Dessa biverkningar har rapporterats på frivillig basis av en population av okänd storlek. Därför går det inte att göra några tillförlitliga beräkningar av frekvensen eller att, för någon biverkning, fastställa ett orsakssamband med vaccinexponeringen.

Tabell 2. Biverkningar efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13

| Organsystem | Ingen känd frekvens |
|---|--|
| Blodet och lymfsystemet | Lymfadenopati lokaliserad till området kring vaccinationsstället |
| Immunsystemet | Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, inklusive chock |
| Hud och subkutan vävnad | Angioödem, erythema multiforme |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Dermatit vid vaccinationsstället, urtikaria vid vaccinationsstället, klåda vid vaccinationsstället |

Biverkningar som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13, varför frekvensen inte kan beräknas från tillgängliga Prevenar 20 data och bedöms som okänd.

Ytterligare information i särskilda populationer i studier med Prevenar 13

Deltagare i åldern 6 till <18 år med hivinfektion uppvisar liknande biverkningsfrekvens som i tabell 1, förutom för feber (11–19 %), ledsmärta (24–42 %) och kräkningar (8–18 %), som var mycket vanliga. Deltagare \geq 18 år med hivinfektion uppvisar liknande biverkningsfrekvens som i tabell 1, förutom för pyrexia (5 % till 18 %) och kräkningar (8 % till 12 %), som var mycket vanliga biverkningar och illamående (< 1 % till 3 %), som var en vanlig biverkning.

Deltagare i åldern 2 till <18 år som genomgått HSCT har liknande biverkningsfrekvenser som i tabell 1, förutom för smärta vid vaccinationsstället som orsakar begränsning av arm- eller benrörelser (5–15 %), kräkningar (6–21 %), diarré (15–32 %) och ledsmärta (25–32 %), som var mycket vanliga. Deltagare \geq 18 år som genomgått HSCT har liknande biverkningsfrekvens som i tabell 1, förutom för pyrexia (4 % till 15 %), kräkningar (6 % till 21 %) och diarré (25 % till 36 %), som var mycket vanliga.

Deltagare i åldern 6 till <18 år med SCD har liknande biverkningsfrekvenser som i tabell 1, förutom för smärta vid vaccinationsstället som orsakar begränsning av arm- eller benrörelser (11–16 %), feber (21–22 %), kräkningar (13–15 %), diarré (13–25 %) och ledsmärta (40–45 %), som var mycket vanliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser med Prevenar 20 är osannolik eftersom vaccinet är förpackat i förfylld spruta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vaccin mot pneumokockinfektioner; ATC-kod: J07AL02

Verkningsmekanism

Prevenar 20 innehåller 20 kapsulära polysackarider från pneumokocker, samtliga konjugerade till bärarproteinet CRM₁₉₇, vilket förändrar immunsvaret mot polysackariden från en T-cellsberoende respons till en T-cellsberoende respons. T-cellsberoende respons leder till ett starkare antikroppssvar och inducerade funktionella antikroppar (associerade med opsonisering, fagocytos och dödande av pneumokocker) för att skydda mot pneumokocksjukdomar, samt bildande av B-minnesceller, vilket vid förnyad exponering för bakterien möjliggör en anamnestic (booster) respons.

Immunsvaret hos barn och vuxna, efter exponering för *Streptococcus pneumoniae* eller efter pneumokockvaccination, kan bestämmas genom mätning av svaren avseende IgG eller opsonofagocytisk aktivitet (OPA). OPA mäter aktiviteten hos funktionella antikroppar och anses vara ett viktigt immunologiskt surrogatmått på skydd mot pneumokocksjukdom hos vuxna. Hos barn används ett flertal olika immunogenicitetskriterier för klinisk utvärdering av konjugerade pneumokockvaccin, bland annat andelen vaccinerade barn som uppnår en serotypspecifik IgG-antikropps nivå som motsvarar $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ vid användning av WHO:s ELISA-analys eller ett motsvarande analyspecifikt värde.

Serotypspecifika immunsvaret som korrelerar med individuellt skydd mot pneumokocksjukdom har inte tydligt fastställts.

Klinisk effekt

Inga effektstudier har utförts med Prevenar 20.

Immunogenicitetsdata

Kliniska prövningar med Prevenar 20 på spädbarn, barn och ungdomar

Immunogeniciteten bedömdes genom serotypspecifika IgG-svarsfrekvenser (andelen deltagare som uppfyller den serotypspecifika IgG-nivån på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ eller motsvarande analyspecifikt värde) och GMC av IgG 1 månad efter grundimmunisering och 1 månad efter småbarnsdosen. GMT för OPA mättes också 1 månad efter grundimmunisering och efter småbarnsdosen. Den fördefinierade koncentrationen motsvarande $0,35 \mu\text{g/ml}$ i WHO:s ELISA (eller motsvarande analyspecifikt tröskelvärde) är bara tillämplig på populationsnivå och går inte att använda för att förutsäga individuellt eller serotypspecifikt skydd mot IPD. Det finns inget korrelerat till skydd för pneumoni och akut mediaotit.

Två fas 3-prövningar (studie 1011 och 1012) och en fas 2-prövning (studie 1003) utvärderade immunogeniciteten hos Prevenar 20 i ett schema med 3 doser eller 4 doser hos spädbarn. En fas 3-studie (studie 1014) med barn från 15 månader till under 18 års ålder utvärderade en engångsdos av Prevenar 20.

Immunsvaret efter 3 respektive 4 doser i ett vaccinationsschema med 4 doser för spädbarn

Studie 1011 genomfördes i USA och Puerto Rico på 1 991 friska spädbarn som var 2 månader (≥ 42 till ≤ 98 dagar) gamla vid tiden för samtycket och som fötts i graviditetsvecka > 36 . Dessa randomiserades (1:1) och vaccinerades med antingen Prevenar 20 eller Prevenar 13 vid ungefär 2, 4, 6 respektive 12 till 15 månaders ålder. Deltagarna fick också andra barnvacciner, inklusive ett kombinationsvaccin mot difteri, tetanus, kikhosta (acellulärt), hepatit B (rDNA), polio (inaktiverat) och ett *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvaccin (adsorberat) med alla 3 doserna, och ett kombinationsvaccin mot mässling, påssjuka och röda hund, samt varicellavaccin vid småbarnsdosen. Rotavirus- och influensavacciner fick administreras samtidigt i studien.

En månad efter den tredje småbarnsdosen uppnåddes non-inferiority för skillnaden i procentandelar deltagare med specificerade serotypspecifika IgG-koncentrationer (med 10-procentigt non-inferiority-kriterium) för 9 av de 13 matchade serotyperna och uppnåddes inte för 4 serotyper (serotyp 3, 4, 9V

och 23F) (tabell 3). Sex av de 7 ytterligare serotyperna uppfyllde också non-inferiority-kriteriet jämfört med det lägsta resultatet för en vaccinserotyp i Prevenar 13-gruppen (exkl. serotyp 3). Serotyp 12F uppfyllde inte det statistiska non-inferiority-kriteriet. IgG GMC 1 månad efter dos 3 av Prevenar 20 var non-inferior (med ett 0,5-non-inferiority-kriterium för kvoten för det geometriska medelvärdet (GMR) för IgG) jämfört med dem i Prevenar 13-gruppen för samtliga 13 matchade serotyper. Non-inferiority-kriteriet uppfylldes också för de 7 ytterligare serotyperna till det lägsta IgG GMC (exkl. serotyp 3) bland vaccinserotyperna i Prevenar 13-gruppen (tabell 3).

Antikropps nivåerna för samtliga 7 ytterligare serotyper var signifikant högre än motsvarande serotyp i Prevenar 13-gruppen (tabell 3 och 4).

En månad efter småbarnsdosen uppnåddes non-inferiority för IgG GMC (med ett 0,5-non-inferiority-kriterium för IgG GMR) för samtliga 13 matchade serotyper. Non-inferiority-kriteriet uppfylldes också för de 7 ytterligare serotyperna till de lägsta IgG GMC (exkl. serotyp 3) bland vaccinserotyperna i Prevenar 13-gruppen (tabell 4). Även om non-inferiority inte testades formellt för detta effektmått var de observerade skillnaderna (Prevenar 20 – Prevenar 13) i procentandel deltagare med specificerade serotypspecifika IgG-koncentrationer 1 månad efter dos 4 större än -10 % för samtliga 13 matchade serotyper utom serotyp 3 (-16,4 %, konfidensintervall (KI) -21,0 %, -11,8 %). För de 7 ytterligare serotyperna varierade de observerade skillnaderna i procentandel deltagare med specificerade serotypspecifika IgG-koncentrationer 1 månad efter dos 4 från -11,5 % (serotyp 12F) till 1,8 % (serotyp 15B, 22F och 33F) (tabell 4).

Tabell 3. Procentandel deltagare med specificerade koncentrationer av pneumokock IgG och av pneumokock IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) en månad efter dos 3 i ett schema med 4 doser, studie 1011^a

| | Procentandel deltagare med specificerade IgG-koncentrationer ^b | | | IgG GMC | | |
|------------------|---|---|---|---|---|--------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c = 831–833 | Prevenar 13 N ^c = 801–802 | Skillnad (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c = 831–833 | Prevenar 13 N ^c = 801–802 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95 % KI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95 % KI ^e) |
| Serotyper | | | | | | |
| 1 | 84,9 | 91,1 | -6,3 (-9,4; -3,1) | 0,74 | 1,14 | 0,65 (0,59; 0,72) |
| 3 | 40,5 | 55,2 | -14,8 (-19,5; -10,0) | 0,36 | 0,51 | 0,70 (0,64; 0,76) |
| 4 | 78,2 | 87,5 | -9,4 (-13,0; -5,8) | 0,75 | 1,08 | 0,70 (0,63; 0,78) |
| 5 | 86,2 | 90,5 | -4,3 (-7,5; -1,2) | 0,66 | 0,96 | 0,69 (0,61; 0,77) |
| 6A | 94,2 | 96,1 | -1,9 (-4,0; 0,2) | 1,95 | 2,69 | 0,72 (0,65; 0,81) |
| 6B | 88,3 | 92,4 | -4,1 (-7,0; -1,2) | 0,61 | 1,02 | 0,60 (0,51; 0,70) |
| 7F | 96,4 | 97,3 | -0,9 (-2,6; 0,9) | 1,71 | 2,29 | 0,75 (0,69; 0,81) |
| 9V | 80,3 | 88,8 | -8,5 (-12,0; -5,0) | 0,87 | 1,21 | 0,72 (0,65; 0,80) |
| 14 | 94,2 | 95,4 | -1,2 (-3,4; 1,0) | 2,16 | 2,72 | 0,79 (0,71; 0,89) |
| 18C | 87,3 | 89,4 | -2,1 (-5,3; 1,0) | 1,31 | 1,71 | 0,77 (0,70; 0,84) |
| 19A | 96,3 | 98,0 | -1,7 | 0,72 | 0,91 | 0,79 |

Tabell 3. Procentandel deltagare med specificerade koncentrationer av pneumokock IgG och av pneumokock IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) en månad efter dos 3 i ett schema med 4 doser, studie 1011^a

| | Procentandel deltagare med specificerade IgG-koncentrationer ^b | | | IgG GMC | | |
|--|---|---|---|---|---|--------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c = 831–833 | Prevenar 13 N ^c = 801–802 | Skillnad (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c = 831–833 | Prevenar 13 N ^c = 801–802 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95 % KI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95 % KI ^e) |
| Serotyper | | | | | | |
| | | | (-3,4; -0,1) | | | (0,72; 0,86) |
| 19F | 96,0 | 95,9 | 0,2 (-1,8; 2,1) | 1,59 | 2,00 | 0,79 (0,73; 0,86) |
| 23F | 74,3 | 83,2 | -8,9 (-12,8; -4,9) | 0,82 | 1,25 | 0,66 (0,58; 0,75) |
| Ytterligare serotyper^f | | | | | | |
| 8 | 95,8 | 83,2 ^f | 12,6 (9,8; 15,6) | 1,80 | 0,91 ^g | 1,98 (1,81; 2,16) |
| 10A | 88,0 | 83,2 ^f | 4,8 (1,4; 8,3) | 1,21 | 0,91 ^g | 1,32 (1,18; 1,49) |
| 11A | 90,0 | 83,2 ^f | 6,9 (3,6; 10,2) | 1,39 | 0,91 ^g | 1,52 (1,39; 1,67) |
| 12F | 48,0 | 83,2 ^f | -35,1 (-39,4; -30,8) | 0,55 | 0,91 ^g | 0,60 (0,54; 0,67) |
| 15B | 97,0 | 83,2 ^f | 13,8 (11,1; 16,8) | 4,40 | 0,91 ^g | 4,82 (4,39; 5,30) |
| 22F | 98,7 | 83,2 ^f | 15,5 (12,9; 18,3) | 3,71 | 0,91 ^g | 4,06 (3,68; 4,48) |
| 33F | 89,3 | 83,2 ^f | 6,1 (2,8; 9,5) | 1,49 | 0,91 ^g | 1,64 (1,46; 1,83) |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; dLIA = Luminex-baserad direkt immunanalys; ELISA = enzymkopplad immunadsorberande analys; GMC = geometrisk medelkoncentration; GMR = kvoten för det geometriska medelvärdet; IgG = immunglobulin G; LLOQ = nedre gränsen för kvantifiering.

Obs! Non-inferiority för en serotyp konstaterades om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för den procentuella skillnaden (Prevenar 20 – Prevenar 13) var > -10 % eller den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR (Prevenar 20 till Prevenar 13) var > 0,5 för den serotypen.

Obs! Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.

- Studie 1011 utfördes i USA och Puerto Rico (NCT04382326).
- Specificerade nivåer för Prevenar 13-serotyperna är från en publicerad överbryggningsstudie (Tan CY, et al. 2018) som använder resultat från efter primära spädbarnsdoser, före småbarnsdos och efter småbarnsdos (schema med 3 spädbarnsdoser följt av en småbarnsdos) utom för serotyp 19A, som endast använde resultat från efter primära spädbarnsdoser. För de ytterligare 7 serotyperna är specificerade nivåer från en överensstämmelseutvärdering (klinisk dLIA för omtest av ELISA) av data från en fas 2-studie B7471003, som också använder schemat med 3 spädbarnsdoser följt av en småbarnsdos.
- N = antal deltagare med giltiga IgG-koncentrationer.
- 2-sidigt KI baserat på Miettinen och Nurminens metod.
- GMC, GMR och de tillhörande 2-sidiga KI beräknades genom att exponentiera medelvärdena och de genomsnittliga skillnaderna (Prevenar 20 – Prevenar 13) för logaritmen för koncentrationerna och motsvarande KI (baserat på Students t-fördelning).
- För de procentuella skillnaderna för de 7 ytterligare serotyperna användes IgG-resultaten från serotyp 23F (Prevenar 13-serotypen med lägst procentandel exkl. serotyp 3) i Prevenar 13-gruppen i jämförelserna för non-inferiority. Procentandelarna deltagare med specificerade IgG-koncentrationer mot serotyp 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F och 33F i Prevenar 13-gruppen var 1,4 %, 1,9 %, 1,4 %, 0,1 %, 1,2 %, 1,4 % respektive 1,5 %.
- För GMR för de 7 ytterligare serotyperna användes IgG-resultaten från serotyp 19A (Prevenar 13-serotypen med lägst GMC exkl. serotyp 3) i Prevenar 13-gruppen i jämförelserna för non-inferiority. IgG GMC mot serotyp 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F och 33F i Prevenar 13-gruppen var 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$ respektive 0,02 $\mu\text{g/ml}$.

Tabell 4. Procentandel deltagare med specificerade koncentrationer av pneumokock IgG och av pneumokock IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) en månad efter dos 4 i ett schema med 4 doser, studie 1011^a

| | Procentandel deltagare med specificerade IgG-koncentrationer ^b | | | IgG GMC | | |
|------------------------------|---|---|---|--|---|--------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c = 753– 755 | Prevenar 13 N ^c = 744– 745 | Skillnad (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c = 753– 755 | Prevenar 13 N ^c = 744– 745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95 % KI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95 % KI ^e) |
| Serotyper | | | | | | |
| 1 | 95,5 | 98,1 | -2,6 (-4,5; -0,9) | 1,47 | 2,12 | 0,69 (0,63; 0,76) |
| 3 | 60,8 | 77,2 | -16,4 (-21,0; -11,8) | 0,56 | 0,85 | 0,66 (0,61; 0,73) |
| 4 | 98,8 | 98,9 | -0,1 (-1,3; 1,1) | 3,77 | 4,84 | 0,78 (0,70; 0,86) |
| 5 | 98,8 | 98,7 | 0,2 (-1,1; 1,4) | 1,87 | 2,51 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 6A | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 9,01 | 11,69 | 0,77 (0,70; 0,85) |
| 6B | 99,1 | 99,5 | -0,4 (-1,4; 0,6) | 4,01 | 5,74 | 0,70 (0,62; 0,79) |
| 7F | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 3,91 | 5,18 | 0,76 (0,70; 0,82) |
| 9V | 98,3 | 98,9 | -0,6 (-2,0; 0,6) | 3,44 | 4,30 | 0,80 (0,73; 0,88) |
| 14 | 99,2 | 99,6 | -0,4 (-1,4; 0,5) | 5,68 | 6,34 | 0,90 (0,81; 1,00) |
| 18C | 97,6 | 97,9 | -0,2 (-1,8; 1,3) | 3,46 | 4,69 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 19A | 99,9 | 99,7 | 0,1 (-0,5; 0,9) | 3,53 | 4,13 | 0,85 (0,77; 0,94) |
| 19F | 98,8 | 98,7 | 0,2 (-1,1; 1,4) | 5,01 | 5,79 | 0,86 (0,78; 0,96) |
| 23F | 96,6 | 97,9 | -1,3 (-3,1; 0,4) | 3,95 | 6,18 | 0,64 (0,57; 0,72) |
| Ytterligare serotyper | | | | | | |
| 8 | 99,2 | 97,9 ^f | 1,4 (0,1; 2,8) | 3,97 | 2,12 ^g | 1,87 (1,71; 2,06) |
| 10A | 98,7 | 97,9 ^f | 0,8 (-0,5; 2,3) | 6,22 | 2,12 ^g | 2,94 (2,64; 3,26) |
| 11A | 98,7 | 97,9 ^f | 0,8 (-0,5; 2,3) | 3,53 | 2,12 ^g | 1,67 (1,51; 1,84) |
| 12F | 86,4 | 97,9 ^f | -11,5 (-14,3; -8,9) | 1,85 | 2,12 ^g | 0,88 (0,79; 0,97) |
| 15B | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 12,59 | 2,12 ^g | 5,95 (5,39; 6,55) |
| 22F | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 10,60 | 2,12 ^g | 5,01 (4,54; 5,52) |
| 33F | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 9,31 | 2,12 ^g | 4,40 (3,99; 4,85) |

Tabell 4. Procentandel deltagare med specificerade koncentrationer av pneumokock IgG och av pneumokock IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) en månad efter dos 4 i ett schema med 4 doser, studie 1011^a

| | Procentandel deltagare med specificerade IgG-koncentrationer ^b | | | IgG GMC | | |
|--|---|---|---|--|---|--------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c = 753– 755 | Prevenar 13 N ^c = 744– 745 | Skillnad (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c = 753– 755 | Prevenar 13 N ^c = 744– 745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95 % KI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95 % KI ^e) |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; dLIA = Luminex-baserad direkt immunanalys; ELISA = enzymkopplad immunadsorberande analys; GMC = geometrisk medelkoncentration; GMR = kvoten för det geometriska medelvärdet; IgG = immunglobulin G; LLOQ = nedre gränsen för kvantifiering.

Obs! Non-inferiority för en serotyp konstaterades om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR

(Prevenar 20 till Prevenar 13) var > 0,5 för den serotypen.

Obs! Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.

- Studie 1011 utfördes i USA och Puerto Rico (NCT04382326).
- Specificerade nivåer för Prevenar 13-serotyperna är från en publicerad överbrygningsstudie (Tan CY, et al. 2018) som använder resultat från efter primära spädbarnsdoser, före småbarnsdos och efter småbarnsdos (schema med 3 spädbarnsdoser följt av en småbarnsdos) utom för serotyp 19A, som endast använde resultat från efter primära spädbarnsdoser. För de ytterligare 7 serotyperna är specificerade nivåer från en överensstämmelseutvärdering (klinisk dLIA för omtest av ELISA) av data från en fas 2-studie B7471003, som också använder schemat med 3 spädbarnsdoser följt av en småbarnsdos.
- N = antal deltagare med giltiga IgG-koncentrationer.
- 2-sidigt KI baserat på Miettinen och Nurminens metod.
- GMC, GMR och de tillhörande 2-sidiga KI beräknades genom att exponentiera medelvärdena och de genomsnittliga skillnaderna (Prevenar 20 – Prevenar 13) för logaritmen för koncentrationerna och motsvarande KI (baserat på Students t-fördelning).
- För de procentuella skillnaderna för de 7 ytterligare serotyperna användes IgG-resultaten från serotyp 18C eller 23F (Prevenar 13-serotypen med lägst procentandel exkl. serotyp 3) i Prevenar 13-gruppen i jämförelserna för non-inferiority. Procentandelarna deltagare med specificerade IgG-koncentrationer mot serotyp 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F och 33F i Prevenar 13-gruppen var 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % respektive 2,3 %.
- För GMR för de 7 ytterligare serotyperna användes IgG-resultaten från serotyp 1 (Prevenar 13-serotypen med lägst GMC exkl. serotyp 3) i Prevenar 13-gruppen i jämförelserna för non-inferiority. IgG GMC mot serotyp 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F och 33F i Prevenar 13-gruppen var 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,00 $\mu\text{g/ml}$ respektive 0,01 $\mu\text{g/ml}$.

Geometriska medeltitrar för OPA (OPA-GMT) för de 13 matchade serotyperna i Prevenar 20-gruppen var i allmänhet jämförbara med OPA-GMT-värdena i Prevenar 13-gruppen 1 månad efter den tredje spädbarnsdosen, och de var något lägre än i Prevenar 13-gruppen för de flesta serotyper efter småbarnsdosen. Det finns en variabilitet i OPA-data på grund av små provstorlekar, medan tolkning av den kliniska relevansen av något lägre OPA-GMT är okänd. De observerade OPA-GMT-värdena för de 7 ytterligare serotyperna var väsentligt högre i Prevenar 20-gruppen än i Prevenar 13-gruppen. Immunsvarerna på Prevenar 20 visar också en boostereffekt på IgG-koncentrationerna och OPA-GMT-värdena efter småbarnsdosen, vilket tyder på att ett minnessvar framkallades av de 3 spädbarnsdoserna.

IgG-immunsvar mot pneumokocker efter 2 respektive 3 doser i ett vaccinationsschema med 3 doser

I studie 1012 randomiserades (1:1) 1 204 spädbarn som var 2 månader (≥ 42 till ≤ 112 dagar) gamla vid tiden för samtycket och som fötts i graviditetsvecka > 36 och vaccinerades med antingen Prevenar 20 eller Prevenar 13. Den första dosen gavs vid rekryteringen till studien, en andra dos gavs cirka 2 månader senare och den tredje dosen gavs vid cirka 11 till 12 månaders ålder.

En månad efter två spädbarnsdoser var de observerade IgG GMC-värdena för 9 av de 13 matchade serotyperna non-inferior jämfört med IgG GMC-värdena i Prevenar 13-gruppen, och 4 av de 13 matchade serotyperna (6A, 6B, 9V och 23F) uppfyllde inte det tvåfaldiga statistiska non-inferiority-kriteriet. Procentandelen deltagare med specificerade serotypspecifika IgG-koncentrationer 1 månad efter dos 2 av Prevenar 20 för 4 av de 13 matchade serotyperna var non-inferior jämfört med de i

Prevenar 13-gruppen baserat på en 10-procentig skillnad i non-inferior-kriterier, och 9 av de 13 matchade serotyperna (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C och 23F) uppfyllde inte non-inferiority.

Immunsvaren på de 7 ytterligare serotyperna efter Prevenar 20 var non-inferior jämfört med den lägsta IgG GMC bland de 13 serotyperna (serotyp 6B) i Prevenar 13. För de 7 ytterligare serotyperna var procentandelen deltagare med specificerade serotypspecifika IgG-koncentrationer 1 månad efter dos 2 av Prevenar 20 för 5 av de 7 ytterligare serotyperna non-inferior jämfört med serotypen med den lägsta procentandelen bland de 13 serotyperna (serotyp 6B) i Prevenar 13-gruppen, och serotyp 10A och 12F uppfyllde inte det statistiska non-inferiority-kriteriet. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Dessutom var IgG GMC för de 7 ytterligare serotyperna högre jämfört med IgG GMC från motsvarande serotyper i Prevenar 13-gruppen efter två spädbarnsdoser.

En månad efter den tredje (småbarns-) dosen var de observerade IgG GMC-värdena av Prevenar 20 non-inferior jämfört med Prevenar 13-gruppen för 12 av 13 matchade serotyper utom för serotyp 6B och alla 7 ytterligare serotyper var non-inferior jämfört den lägsta IgG GMC i Prevenar 13-gruppen. Dessutom var IgG GMC för de 7 ytterligare serotyperna högre jämfört med IgG GMC från motsvarande serotyper i Prevenar 13-gruppen efter småbarnsdosen.

Funktionella svar, mätt med OPA-GMT, för de 13 matchade serotyperna vid 1 månad efter den andra spädbarnsdosen och 1 månad efter småbarnsdosen i Prevenar 20-gruppen liknade i allmänhet de observerade OPA-GMT-värdena i Prevenar 13-gruppen för de flesta serotyperna och de observerade OPA GMT-värdena var väsentligt högre för de 7 ytterligare serotyperna vid båda tidpunkterna i Prevenar 20-gruppen än i Prevenar 13-gruppen. Ökningar av IgG- och OPA-antikroppssvar efter Prevenar 20 efter dos 2 till efter dos 3 observerades för alla 20 serotyper inklusive de som inte uppnådde non-inferiority, vilket tyder på immunologiskt minne.

Barn och ungdomar från 15 månader till under 18 års ålder (studie 1014)

I en enarmad multicenterstudie (studie 1014) rekryterades deltagarna i studien efter åldersgrupp (cirka 200 deltagare per grupp) till att få en engångsdos av Prevenar 20 enligt beskrivningen nedan.

Barn från 15 månader till under 24 månaders ålder som tidigare vaccinerats med Prevenar 13

I åldersgruppen från 15 månader till under 24 månader hade deltagarna tidigare vaccinerats med 3 eller 4 doser av Prevenar 13. Ökningar av IgG-koncentrationerna från före till 1 månad efter Prevenar 20 observerades för alla 20 vaccinserotyperna. De observerade IgG GMFR-värdena (geometric mean fold rise) för de 7 ytterligare serotyperna varierade från 27,9 till 1 847,7.

Barn från 24 månader till under 5 års ålder som tidigare vaccinerats med Prevenar 13

I åldersgruppen från 24 månader till under 5 år hade deltagarna tidigare vaccinerats med 3 eller 4 doser Prevenar 13. Ökningar av IgG-koncentrationerna från före till 1 månad efter Prevenar 20 observerades för alla 20 vaccinserotyperna. De observerade IgG GMFR-värdena för de 7 ytterligare serotyperna varierade från 36,6 till 796,2. För de 7 ytterligare serotyperna hade 71,2–94,6 % en ≥ 4 -faldig ökning av OPA-titrarna.

Barn och ungdomar från 5 år till under 18 års ålder som tidigare inte vaccinerats eller som vaccinerats med Prevenar 13

Hos deltagare som var från 5 år till under 10 år och från 10 år till under 18 år, oavsett tidigare vaccinationshistorik med Prevenar 13. Prevenar 20 framkallade kraftiga IgG- och OPA-immunsvär mot de 20 vaccinserotyperna efter en engångsdos hos deltagarna från 5 år till under 18 års ålder. OPA GMFR-värdena varierade från 11,5 till 499,0 mot de 7 ytterligare serotyperna och ökningar av OPA-GMT-värdena observerades för alla 20 vaccinserotyperna.

Prematura spädbarn

Inga immunogenicitetsdata är tillgängliga för Prevenar 20 hos prematura spädbarn. Baserat på erfarenheten av Prevenar och Prevenar 13 framkallas immunsvaret hos prematura spädbarn, även om de kan vara lägre än hos fullgångna spädbarn. Säkerheten och tolerabiliteten för Prevenar 20 utvärderades i en fas 3-studie (studie 1013) som inkluderade 111 sent prematura spädbarn (spädbarn födda vid 34 till under 37 veckors gestationsålder) i den totala studiepopulationen. Deltagarna randomiserades till att få ett schema med 4 doser av antingen Prevenar 20 (N = 77) eller Prevenar 13 (N = 34).

Kliniska prövningar med Prevenar 20 hos vuxna

Tre kliniska fas 3-prövningar, B7471006, B7471007 och B7471008 (studie 1006, studie 1007 och studie 1008) har utförts i USA och Sverige, där immunogeniciteten med Prevenar 20 utvärderades i olika åldersgrupper av vuxna och hos deltagare som antingen inte vaccinerats med pneumokockvaccin tidigare, eller som tidigare fått Prevenar 13, PPSV23, eller båda.

Samtliga studier inkluderade deltagare som var friska eller immunkompetenta med stabila underliggande tillstånd, såsom kronisk kardiovaskulär sjukdom, kronisk lungsjukdom, njursjukdomar, diabetes mellitus, kronisk leversjukdom och medicinska risktillstånd och -beteenden (t.ex. rökning), som man vet ökar risken för allvarlig pneumokockpneumoni och IPD. I den pivotala studien (studie 1007) fanns dessa riskfaktorer hos 34 %, 32 % och 26 % av deltagarna som var 60 år och äldre, 50–59 år respektive 18–49 år. Stabilt medicinskt tillstånd definierades som ett medicinskt tillstånd som inte krävt någon betydande behandlingsförändring under de senaste 6 veckorna (dvs. byte till ny behandlingskategori p.g.a. förvärrad sjukdom), eller sjukhusvård p.g.a. förvärrad sjukdom under 12 veckor närmast före vaccinationen i studien.

Immunrespons framkallad av Prevenar 20 och kontrollpneumokockvaccinerna mättes i samtliga studier genom OPA-analys (analys av opsonofagocytisk aktivitet). OPA-analyser mäter funktionella antikroppar mot *S. pneumoniae*.

Jämförelse mellan immunsvaret på Prevenar 20 och Prevenar 13 samt PPSV23

I en randomiserad, dubbelblind, non-inferiority-studie med aktiv kontroll (pivotal studie 1007) av Prevenar 20 utförd i USA och Sverige rekryterades deltagare från 18 års ålder, som inte tidigare fått pneumokockvaccin, till 1 av 3 kohorter baserat på ålder vid rekryteringen (18–49, 50–59 och ≥ 60 år) till att få Prevenar 20 eller kontrollpreparat. Deltagare som var 60 år eller äldre randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Prevenar 20 (n = 1 507) följt 1 månad senare av administrering av placebo eller Prevenar 13 (n = 1 490) och följt 1 månad senare av administrering av PPSV23. Deltagare som var 18–49 år och 50–59 år randomiserades (i förhållandet 3:1) till att få en dos Prevenar 20 (18–49 år: n = 335, 50–59 år: n = 334) eller Prevenar 13 (18–49 år: n = 112, 50–59 år: n = 111).

Serotypspecifika OPA-GMT-värden uppmättes före den första vaccinationen och 1 månad efter varje vaccination. Non-inferiority avseende immunrespons, OPA-GMT-värden 1 månad efter vaccination, med Prevenar 20 jämfört med ett kontrollvaccin för en serotyp fastställdes om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95-procentiga KI för GMT-kvoten (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) för den serotypen var större än 0,5.

Hos deltagare 60 år och äldre var immunsvaret på samtliga 13 matchade serotyper som framkallades av Prevenar 20 inte sämre (non-inferior) än de som framkallades av Prevenar 13 för samma serotyper en månad efter vaccinationen. Generellt sett observerades numerärt lägre geometriska medeltitror med Prevenar 20 för de matchade serotyperna jämfört med Prevenar 13 (tabell 5), men den kliniska relevansen av dessa observationer är okänd.

Immunsvaret som framkallades av Prevenar 20 på 6/7 ytterligare serotyper var inte sämre (non-inferior) än det som framkallades av PPSV23 på samma serotyper en månad efter vaccinationen. Responsen på serotyp 8 uppnådde inte de förspecificerade statistiska kriterierna för non-inferiority (den nedre gränsen för 2-sidigt 95-procentigt KI för GMT-kvoten är 0,49 istället för $>0,50$) (tabell 5).

Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. Stödande analyser av andra effektmått för serotyp 8 i Prevenar 20-gruppen visade på gynnsamma resultat. Dessa omfattar en GMFR med 22,1 gånger från före vaccination till 1 månad efter vaccination. 77,8 % av deltagarna fick en ≥ 4 -faldig ökning av OPA-titrarna från före vaccination till 1 månad efter vaccination och 92,9 % av deltagarna uppnådde OPA-titrar på \geq nedre kvantifieringsgräns (LLOQ) 1 månad efter vaccination.

Tabell 5. OPA-GMT 1 månad efter vaccination hos deltagare 60 år och äldre som fått Prevenar 20 jämfört med Prevenar 13 för de 13 matchande serotyperna och med PPSV23 för de övriga 7 serotyperna (studie 1007)^{a,b,c,d}

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

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1007 utfördes i USA och Sverige.
- Non-inferiority för en serotyp uppfylldes om det nedre gränsvärdet för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet för GMT-kvoten (kvoten Prevenar 20/komparator) var större än 0,5 (2-faldigt kriterium för non-inferiority).
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times$ LLOQ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- GMT och GMT-kvoter samt associerade tvåsidiga KI baserades på analys av log-transformerade OPA-titrar med användning av en regressionsmodell som omfattade vaccingrupp, kön, rökstatus, ålder vid vaccinationen i år, samt log-transformerade OPA-titrer vid baslinjen.

Immunogenicitet hos deltagare 18 t.o.m. 59 år

I studie 1007 randomiserades deltagare som var 50–59 år och 18–49 år slumpmässigt (i förhållandet 3:1) till 1 vaccination med Prevenar 20 eller Prevenar 13. Serotypspecifika geometriska OPA-GMT uppmättes före vaccination och 1 månad efter vaccination. För båda vaccinen sågs högre immunsvår hos unga deltagare än hos äldre deltagare. En non-inferiority-analys av Prevenar 20 i den yngre åldersgruppen jämfört med Prevenar 20 hos deltagare 60–64 år per serotyp utfördes för att få stöd för indikationen hos vuxna 18–49 år och 50–59 år. Non-inferiority fastställdes om den nedre gränsen för 2-sidigt 95-procentigt KI för GMT-kvoten (Prevenar 20 hos deltagare 18–49 år/60–64 år och hos

deltagare 50–59 år/60–64 år) för var och en av de 20 serotyperna var > 0,5. Prevenar 20 framkallade immunsvar på samtliga 20 vaccinsero typer i de två yngre åldersgrupperna som var non-inferior till immunsvaret hos deltagare 60–64 år 1 månad efter vaccination (tabell 6).

Även om det inte var planerat som en aktiv kontroll för immunogenicitetsutvärderingar i studien visade en beskrivande post hoc-analys generellt sett numeriskt lägre OPA-GMT-värden 1 månad efter Prevenar 20 för de matchade serotyperna jämfört med Prevenar 13 hos deltagare i åldern 18 till 59 år, dock är den kliniska relevansen av dessa fynd okänd.

Som nämnts ovan inkluderades personer med riskfaktorer i den här studien. I samtliga studerade åldersgrupper observerades generellt sett ett numeriskt lägre immunsvar hos deltagare med riskfaktorer jämfört med deltagare utan riskfaktorer. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Tabell 6. Jämförelse av OPA-GMT 1 månad efter Prevenar 20 hos deltagare 18–49 eller 50–59 år och deltagare 60–64 år (studie 1007)^{a,b,c,d}

| | 18–49 år (N = 251–317) | 60–64 år (N = 765–941) | 18–49 år jämfört med 60–64 år | 50–59 år (N = 266–320) | 60–64 år (N = 765– 941) | 50–59 år jämfört med 60–64 år |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|-------------------------------|---|
| | GMT ^e | GMT ^e | GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e | GMT ^e | GMT ^e | GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e |
| Serotyp | | | | | | |
| 1 | 163 | 132 | 1,23 (1,01; 1,50) | 136 | 132 | 1,03 (0,84; 1,26) |
| 3 | 42 | 42 | 1,00 (0,87; 1,16) | 43 | 41 | 1,06 (0,92; 1,22) |
| 4 | 1 967 | 594 | 3,31 (2,65; 4,13) | 633 | 578 | 1,10 (0,87; 1,38) |
| 5 | 108 | 97 | 1,11 (0,91; 1,36) | 85 | 97 | 0,88 (0,72; 1,07) |
| 6A | 3 931 | 1 023 | 3,84 (3,06; 4,83) | 1 204 | 997 | 1,21 (0,95; 1,53) |
| 6B | 4 260 | 1 250 | 3,41 (2,73; 4,26) | 1 503 | 1 199 | 1,25 (1,00; 1,56) |
| 7F | 1 873 | 1 187 | 1,58 (1,30; 1,91) | 1 047 | 1 173 | 0,89 (0,74; 1,07) |
| 9V | 6 041 | 1 727 | 3,50 (2,83; 4,33) | 1 726 | 1 688 | 1,02 (0,83; 1,26) |
| 14 | 1 848 | 773 | 2,39 (1,93; 2,96) | 926 | 742 | 1,25 (1,01; 1,54) |
| 18C | 4 460 | 1 395 | 3,20 (2,53; 4,04) | 1 805 | 1 355 | 1,33 (1,06; 1,68) |
| 19A | 1 415 | 611 | 2,31 (1,91; 2,81) | 618 | 600 | 1,03 (0,85; 1,25) |
| 19F | 655 | 301 | 2,17 (1,76; 2,68) | 287 | 290 | 0,99 (0,80; 1,22) |
| 23F | 1 559 | 325 | 4,80 (3,65; 6,32) | 549 | 328 | 1,68 (1,27; 2,22) |
| Övriga serotyper | | | | | | |
| 8 | 867 | 508 | 1,71 (1,38; 2,12) | 487 | 502 | 0,97 (0,78; 1,20) |
| 10A | 4 157 | 2 570 | 1,62 (1,31; 2,00) | 2 520 | 2 437 | 1,03 (0,84; 1,28) |
| 11A | 7 169 | 5 420 | 1,32 (1,04; 1,68) | 6 417 | 5 249 | 1,22 (0,96; 1,56) |

| | | | | | | |
|-----|-------|-------|----------------------|-------|-------|----------------------|
| 12F | 5 875 | 3 075 | 1,91 (1,51; 2,41) | 3 445 | 3 105 | 1,11 (0,88; 1,39) |
| 15B | 4 601 | 3 019 | 1,52 (1,13; 2,05) | 3 356 | 2 874 | 1,17 (0,88; 1,56) |
| 22F | 7 568 | 4 482 | 1,69 (1,30; 2,20) | 3 808 | 4 228 | 0,90 (0,69; 1,17) |
| 33F | 7 977 | 5 693 | 1,40 (1,10; 1,79) | 5 571 | 5 445 | 1,02 (0,81; 1,30) |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1007 utfördes i USA och Sverige.
- Non-inferiority för en serotyp uppfylldes om det nedre gränsvärdet för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet för GMT-kvoten (kvoten yngre åldersgrupp/60–64 år) var större än 0,5 (2-faldigt kriterium för non-inferiority).
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- GMT, GMT-kvoter samt associerade tväsidiga KI baserades på analys av log-transformerade OPA-titrar med användning av en regressionsmodell som omfattade åldersgrupp, kön, rökningstatus och log-transformerade OPA-titrar vid baslinjen. Jämförelser mellan deltagare 18–49 år och deltagare 60–64 år samt mellan deltagare 50–59 år och deltagare 60–64 år baserades på olika regressionsmodeller.

Prevenar 20:s immunogenicitet hos vuxna som tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

I en randomiserad, öppen klinisk fas 3-prövning (studie 1006) beskrevs immunsvaret på Prevenar 20 hos deltagare 65 år och äldre som tidigare vaccinerats med PPSV23, Prevenar 13 eller med Prevenar 13 följt av PPSV23. Deltagare som tidigare vaccinerats med Prevenar 13 (enbart Prevenar 13 eller följt av PPSV23) rekryterades till studieställen i USA, medan deltagare och deltagare som tidigare vaccinerats med enbart PPSV23 rekryterades även till svenska studieställen (35,5 % i denna kategori).

Prevenar 20 framkallade ett immunsvaret på samtliga 20 vaccinserotyper hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (tabell 7). I båda grupperna var immunsvaret lägre hos de deltagare som tidigare fått PPSV23.

Tabell 7. Pneumokock OPA-GMT före och 1 månad efter Prevenar 20 hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (studie 1006)^{a,b,c,d}

| | Tidigare enbart PPSV23 | | Tidigare enbart Prevenar 13 | | Tidigare Prevenar 13 och PPSV23 | |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Före vaccination (N = 208–247) | Efter vaccination (N = 216–246) | Före vaccination (N = 210–243) | Efter vaccination (N = 201–243) | Före vaccination (N = 106–121) | Efter vaccination (N = 102–121) |
| | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e |
| Serotyp | | | | | | |
| 1 | 24 (20; 28) | 51 (42; 62) | 34 (28; 41) | 115 (96; 138) | 42 (32; 56) | 82 (61; 110) |
| 3 | 13 (11; 15) | 31 (27; 36) | 15 (13; 18) | 54 (47; 63) | 20 (17; 25) | 39 (32; 48) |
| 4 | 29 (23; 35) | 150 (118; 190) | 67 (53; 84) | 335 (274; 410) | 73 (53; 101) | 194 (143; 262) |
| 5 | 27 (24; 31) | 63 (53; 75) | 38 (32; 44) | 87 (73; 104) | 47 (37; 59) | 83 (65; 108) |
| 6A | 57 (46; 70) | 749 (577; 972) | 125 (99; 158) | 1 081 (880; 1 327) | 161 (116; 224) | 1 085 (797; 1 478) |
| 6B | 107 (86; 133) | 727 (574; 922) | 174 (138; 219) | 1 159 (951; 1 414) | 259 (191; 352) | 1 033 (755; 1 415) |
| 7F | 156 (132; 184) | 378 (316; 452) | 210 (175; 251) | 555 (467; 661) | 206 (164; 258) | 346 (277; 432) |

Tabell 7. Pneumokock OPA-GMT före och 1 månad efter Prevenar 20 hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (studie 1006)^{a,b,c,d}

| | Tidigare enbart PPSV23 | | Tidigare enbart Prevenar 13 | | Tidigare Prevenar 13 och PPSV23 | |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Före vaccination (N = 208–247) | Efter vaccination (N = 216–246) | Före vaccination (N = 210–243) | Efter vaccination (N = 201–243) | Före vaccination (N = 106–121) | Efter vaccination (N = 102–121) |
| | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e | GMT (95 % KI) ^e |
| 9V | 203 (171; 241) | 550 (454; 667) | 339 (282; 408) | 1 085 (893; 1 318) | 352 (270; 459) | 723 (558; 938) |
| 14 | 212 (166; 270) | 391 (315; 486) | 282 (224; 356) | 665 (554; 798) | 336 (238; 473) | 581 (434; 777) |
| 18C | 173 (137; 218) | 552 (445; 684) | 219 (177; 272) | 846 (693; 1 033) | 278 (209; 369) | 621 (470; 821) |
| 19A | 82 (66; 100) | 239 (197; 288) | 124 (100; 153) | 365 (303; 440) | 182 (141; 235) | 341 (264; 439) |
| 19F | 61 (52; 71) | 159 (131; 192) | 89 (74; 107) | 242 (199; 294) | 120 (94; 154) | 218 (168; 282) |
| 23F | 23 (18; 28) | 152 (115; 199) | 48 (37; 62) | 450 (358; 566) | 66 (46; 94) | 293 (204; 420) |
| Övriga serotyper | | | | | | |
| 8 | 55 (45; 67) | 212 (172; 261) | 28 (24; 33) | 603 (483; 753) | 139 (99; 195) | 294 (220; 392) |
| 10A | 212 (166; 269) | 1 012 (807; 1 270) | 141 (113; 177) | 2 005 (1 586; 2 536) | 400 (281; 568) | 1 580 (1 176; 2 124) |
| 11A | 510 (396; 656) | 1 473 (1 192; 1 820) | 269 (211; 343) | 1 908 (1 541; 2 362) | 550 (386; 785) | 1 567 (1 141; 2 151) |
| 12F | 147 (112; 193) | 1 054 (822; 1 353) | 53 (43; 65) | 1 763 (1 372; 2 267) | 368 (236; 573) | 1 401 (1 002; 1 960) |
| 15B | 140 (104; 189) | 647 (491; 853) | 74 (56; 98) | 1 480 (1 093; 2 003) | 190 (124; 291) | 1 067 (721; 1 578) |
| 22F | 167 (122; 230) | 1 773 (1 355; 2 320) | 60 (45; 82) | 4 157 (3 244; 5 326) | 286 (180; 456) | 2 718 (1 978; 3 733) |
| 33F | 1 129 (936; 1 362) | 2 026 (1 684; 2 437) | 606 (507; 723) | 3 175 (2 579; 3 908) | 1 353 (1 037; 1 765) | 2 183 (1 639; 2 908) |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1006 utfördes i USA och Sverige.
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times$ LLOQ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- Öppen administrering av Prevenar 20.
- 2-sidiga KI baserade på Students t-fördelning.

Immunsvaret i särskilda populationer

Individer med de tillstånd som beskrivs nedan löper ökad risk för pneumokocksjukdom.

Inga studier på individer med SCD, hiv och genomgången HSCT har utförts med Prevenar 20.

Det finns erfarenhet från kliniska studier med Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som även finns i Prevenar 20) hos barn och vuxna med högre risk för pneumokockinfektion, inklusive immunsupprimerade barn och vuxna med hivinfektion eller genomgången HSCT, samt barn med SCD.

Deltagare som var friska, eller med stabil icke-immunedsättande kronisk sjukdom i alla analyserade åldersgrupper hade ett lägre immunsvaret med Prevenar 20 jämfört med Prevenar 13 trots att de

uppfyllde de fördefinierade non-inferiority-marginalerna. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Sicklecellsjukdom (SCD)

En öppen enarmad studie med 2 doser av Prevenar 13 som gavs med 6 månaders mellanrum genomfördes på 158 barn och ungdomar i åldern 6 till <18 års ålder med SCD som tidigare vaccinerats med en eller flera doser av 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin minst 6 månader innan de inkluderades. Efter den första vaccinationen framkallade Prevenar 13 antikropps nivåer, uppmätta med både IgG GMC och OPA-GMT, som var statistiskt signifikant högre jämfört med nivåerna före vaccinationen. Efter den andra dosen var immunsvaren jämförbara med immunsvaren efter den första dosen. Ett år efter den andra dosen var antikropps nivåerna (uppmätta med både IgG GMC och OPA-GMT) högre än nivåerna före den första dosen av Prevenar 13, med undantag för IgG GMC-värdena för serotyp 3 och 5 som var numeriskt likartade.

Hivinfektion

Barn och vuxna som inte tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

I studie 6115A1-3002 (B1851021) rekryterades 151 deltagare i åldern 6 till <18 år och 152 deltagare som var ≥ 18 år med hivinfektion ($CD4 \geq 200$ celler/ μ l, virusbelastning < 50 000 kopior/ml, ingen aids-relaterad sjukdom) som inte tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin till att få 3 doser Prevenar 13. I enlighet med de allmänna rekommendationerna gavs därefter en engångsdos PPSV23. Vaccinerna gavs med 1 månads mellanrum. Immunsvaret utvärderades hos 128 till 133 utvärderingsbara deltagare i åldern 6 till <18 år och 131–137 utvärderingsbara deltagare i åldern ≥ 18 år cirka 1 månad efter varje vaccinos. Efter den första dosen framkallade Prevenar 13 antikropps nivåer, mätt som IgG GMC och OPA-GMT, som var statistiskt signifikant högre jämfört med nivåer före vaccinationen. Efter den andra och tredje dosen Prevenar 13 var immunsvaren likartade eller högre än efter den första dosen.

Vuxna som tidigare vaccinerats med PPSV23

I studie 6115A1-3017 (B1851028), utvärderades immunsvaret hos 329 hivinfekterade deltagare som var ≥ 18 år ($CD4+$ T-celler ≥ 200 celler/ μ l och virusbelastning < 50 000 kopior/ml) som tidigare vaccinerats med PPSV23 minst 6 månader före rekrytering till studien. Deltagarna fick 3 doser Prevenar 13: vid rekryteringen samt 6 månader och 12 månader efter den första dosen Prevenar 13. Efter den första vaccinationen framkallade Prevenar 13 antikropps nivåer, mätt som IgG GMC och OPA-GMT, som var statistiskt signifikant högre jämfört med nivåer före vaccinationen. Efter den andra och tredje dosen Prevenar 13 var immunsvaren jämförbart med eller högre än efter den första dosen. Deltagare som tidigare fått 2 eller fler doser PPSV23 uppvisade likartat immunsvär jämfört med deltagare som tidigare fått en engångsdos.

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

I studie 6115A1-3003 (B1851022), rekryterades 61 deltagare från 2 till <18 års ålder och 190 deltagare som var ≥ 18 år som genomgått allogen HSCT, till att få 3 doser Prevenar 13 med minst 1 månads intervall mellan doserna. Den första dosen gavs 3 till 6 månader efter HSCT. En fjärde dos (booster) av Prevenar 13 gavs 6 månader efter den tredje dosen. I enlighet med de allmänna rekommendationerna gavs en engångsdos PPSV23 1 månad efter den fjärde dosen Prevenar 13. Immunsvaret mätt med IgG GMC utvärderades hos 41 till 52 utvärderingsbara deltagare i åldern 2 till <18 års ålder och 127–159 utvärderingsbara deltagare som var ≥ 18 år ungefär 1 månad efter vaccination. Prevenar 13 framkallade ökade antikropps nivåer efter varje dos. Immunsvaret efter den fjärde dosen Prevenar 13 var signifikant högre för samtliga serotyper jämfört med dem efter den tredje dosen med undantag för serotyp 3 i åldersgruppen 2 till <18 års ålder. Sammantaget hade deltagarna i åldern 2 till <18 års ålder i allmänhet högre serotypspecifika immunsvär jämfört med deltagarna som var ≥ 18 år.

Denna studie visade att 4 doser Prevenar 13 framkallade IgG-koncentrationer i serum liknande dem framkallade av en engångsdos hos friska deltagare i samma åldersgrupp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Prevenar 20 för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av sjukdom orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Invasiv pneumokocksjukdom (IPD)

Vaccineffektiviteten för Prevenar 13 mot vaccinserotyp IPD utvärderades i SpIDnet-studien, ett förstärkt IPD-övervakningsprojekt i flera länder i Europa. Baserat på data under en 6-årsperiod (2012–2018) från 10 provningsställen i 7 europeiska länder som använder Prevenar 13 var effektiviteten mot IPD som orsakats av serotyper i vaccinet bland barn <5 års ålder 84,2 % (95 % KI; 79,0–88,1) respektive 88,7 % (95 % KI; 81,7–92,7) hos barn som fått ≥ 1 dos av Prevenar 13 och ett fullständigt vaccinationsschema.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bärnstenssyra
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvant, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta vaccin inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Förfyllda sprutor ska förvaras liggande i kylskåpet för att minimera tiden för resuspension.

Får ej frysas. Ska kasseras om vaccinet varit fryst.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska vaccinet användas omedelbart när det har tagits ut ur kylskåpet.

Stabilitetsdata tyder på att vaccinet är stabilt i 96 timmar när det förvaras i temperaturer från 8 °C till 25 °C, eller i 72 timmar när det förvaras i temperaturer från 0 °C till 2 °C. Efter denna tid ska Prevenar 20 användas eller kasseras. Denna information är endast avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i händelse av tillfälliga temperaturavvikelser.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml injektionsvätska, suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med nålskydd (syntetiskt isopren-/brombutylgummi) och kolvpropp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlekar om 1, 10 och 50 förfyllda sprutor, med eller utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

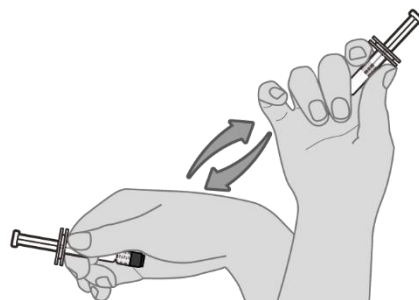
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Under förvaring kan en vit fällning och klar supernatant observeras i sprutan förfylld med suspension. Förfyllda sprutor ska förvaras liggande för att minimera tiden för resuspension.

Förberedelse inför administrering

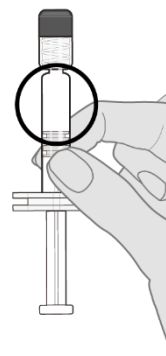
Steg 1. Resuspension av vaccinet

Håll den förfyllda sprutan horisontellt mellan tumme och pekfinger och skaka kraftigt tills innehållet i sprutan är en homogen vit suspension. Använd inte vaccinet om det inte kan resuspenderas.



Steg 2. Visuell inspektion

Granska vaccinet visuellt med avseende på stora partiklar eller missfärgning innan det administreras. Använd inte vaccinet om det innehåller stora partiklar eller är missfärgat. Utför steg 1 och 2 ytterligare en gång om vaccinet inte är en homogen vit suspension.



Steg 3. Ta av skyddshättan från sprutan

Ta av skyddshättan från sprutans luer-lockadapter genom att långsamt vrida den moturs med ett fast grepp om luer-lockadaptern.



Obs! Var försiktig så att den utdragna kolvstången inte trycks in medan du tar av skyddet på sprutan.

Steg 4. Sätt fast en steril nål

Fäst en nål lämplig för intramuskulär administrering på den förfyllda sprutan genom att hålla i luer-lockadaptern och vrida nålen medurs.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.3.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.