

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar 20 sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

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

¹Coniugato alla proteina vettrice *cross reacting material* CRM 197 (variante non tossica della tossina difterica) (circa 51 µg per dose)

²Adsorbito su fosfato di alluminio (0,125 mg di alluminio per dose)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive, polmonite e otite media acuta causate da *Streptococcus pneumoniae* in lattanti, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 18 anni non compiuti.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive e polmoniti causate dallo *Streptococcus pneumoniae* negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.

Prevenar 20 deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda che i lattanti che ricevono una prima dose di Prevenar 20 completino il ciclo di vaccinazione con Prevenar 20.

Programma di vaccinazione nei lattanti e nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 15 mesi	
<i>Ciclo di 4 dosi (un ciclo primario di tre dosi seguito da una dose di richiamo)</i>	Il ciclo primario per lattanti consiste in tre dosi da 0,5 mL ciascuna, con la prima dose solitamente somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a 6 settimane di età. La quarta dose (di richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (vedere paragrafo 5.1).
Programma di vaccinazione per adulti di età pari o superiore a 18 anni	
<i>Adulti di età pari o superiore a 18 anni</i>	<p>Prevenar 20 deve essere somministrato come singola dose ad adulti di età pari o superiore a 18 anni.</p> <p>La necessità di una seconda vaccinazione con una dose successiva di Prevenar 20 non è stata stabilita.</p> <p>Non sono disponibili dati per Prevenar 20 sulla vaccinazione sequenziale con altri vaccini pneumococcici o su una dose di richiamo. Sulla base dell'esperienza clinica con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Prevenar 20), se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (Pneumovax 23 [PPSV23]) è considerato appropriato, Prevenar 20 deve essere somministrato per primo (vedere paragrafo 5.1).</p>

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati o sono disponibili solo dati limitati per Prevenar 20 nei lattanti con età inferiore a 6 settimane, nei lattanti pretermine, e nei lattanti e bambini più grandi non vaccinati o

parzialmente vaccinati (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). Le seguenti raccomandazioni posologiche si basano prevalentemente sull'esperienza con Prevenar 13.

Lattanti con età inferiore a 6 settimane

La sicurezza e l'efficacia di Prevenar 20 nei lattanti con età inferiore a 6 settimane non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Lattanti pretermine (gestazione inferiore alle 37 settimane)

Il ciclo di immunizzazione raccomandato per Prevenar 20 prevede quattro dosi, ciascuna da 0,5 mL. Il ciclo primario per lattanti consiste in tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a 6 settimane di età. La quarta dose (di richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti non vaccinati di età compresa tra 7 mesi e 12 mesi non compiuti

Due dosi, ciascuna da 0,5 mL, con un intervallo di almeno 4 settimane tra loro. Si raccomanda di somministrare una terza dose nel secondo anno di vita.

Bambini non vaccinati di età compresa tra 12 mesi e 24 mesi non compiuti

Due dosi, ciascuna da 0,5 mL, con un intervallo di almeno 8 settimane tra loro.

Bambini non vaccinati di età compresa tra 2 anni e 5 anni non compiuti

Una singola dose da 0,5 mL.

Bambini di età compresa tra 15 mesi e 5 anni non compiuti con un ciclo di vaccinazione completato precedentemente con Prevenar 13

Una singola dose (0,5 mL) somministrata su base individuale secondo le raccomandazioni ufficiali per indurre risposte immunitarie ai sierotipi addizionali.

Se è stato somministrato Prevenar 13, devono trascorrere almeno 8 settimane prima della somministrazione di Prevenar 20 (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 anni e 18 anni non compiuti indipendentemente dalla precedente vaccinazione con Prevenar 13

Una singola dose (0,5 mL) somministrata su base individuale secondo le raccomandazioni ufficiali.

Se è stato somministrato Prevenar 13, devono trascorrere almeno 8 settimane prima della somministrazione di Prevenar 20 (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Non ci sono dati su Prevenar 20 in popolazioni speciali.

Sono disponibili dati provenienti da studi clinici con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Prevenar 20) in bambini e adulti a più alto rischio di infezione da pneumococco, inclusi bambini e adulti immunocompromessi con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e bambini con malattia a cellule falciformi (SCD) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Sulla base di questi dati era raccomandata la seguente posologia per Prevenar 13:

- Agli individui a più alto rischio di infezione da pneumococco (ad es. individui con SCD o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con 1 o più dosi di Pneumovax 23 (PPSV23), era raccomandato di ricevere almeno 1 dose di Prevenar 13.
- Nei soggetti sottoposti a HSCT, il ciclo di immunizzazione raccomandato con Prevenar 13 consisteva di 4 dosi da 0,5 mL ciascuna. Il ciclo primario consisteva di 3 dosi, con la prima dose somministrata da 3 a 6 mesi dopo il trapianto e con un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Una dose di richiamo era raccomandata 6 mesi dopo la terza dose (vedere paragrafo 5.1).

Nelle popolazioni ad alto rischio, il dosaggio raccomandato di Prevenar 13 può essere preso in considerazione come riferimento per la vaccinazione con Prevenar 20. Per informazioni sulle risposte ai vaccini pneumococcici in soggetti immunocompromessi, fare riferimento anche ai paragrafi 4.4 e 5.1.

Modo di somministrazione

Solo per uso intramuscolare.

Il vaccino (0,5 mL) deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare. Le sedi preferite sono la parte anterolaterale della coscia (muscolo vastus lateralis) nei lattanti o il muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei bambini e negli adulti. Prevenar 20 deve essere somministrato facendo attenzione ad evitare l'iniezione all'interno o in prossimità di nervi e vasi sanguigni.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al tossoide difterico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non iniettare Prevenar 20 per via endovenosa.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da una malattia febbrile severa acuta. Tuttavia, in presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, la vaccinazione può non essere ritardata.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o da disturbi della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Il rischio di sanguinamento nei pazienti con disturbi della coagulazione deve essere valutato attentamente prima della somministrazione intramuscolare di qualsiasi vaccino e deve essere presa in considerazione la somministrazione sottocutanea se il potenziale beneficio supera chiaramente i rischi.

Protezione contro le patologie da pneumococco

Prevenar 20 può proteggere solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino e non proteggerà da altri microrganismi che causano patologie invasive, polmoniti o otite media (OM). Come con qualsiasi vaccino, Prevenar 20 potrebbe non proteggere tutti gli individui che ricevono il vaccino da patologie invasive da pneumococco (IPD), polmoniti o OM da pneumococco. Per le informazioni epidemiologiche più recenti nel proprio Paese, si deve consultare l'organizzazione nazionale competente.

Soggetti immunocompromessi

I dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Prevenar 20 non sono disponibili per i soggetti immunocompromessi. La vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Sulla base dell'esperienza con i vaccini pneumococcici, alcuni soggetti con immunocompetenza alterata possono avere una ridotta risposta immunitaria a Prevenar 20.

I soggetti con ridotta risposta immunitaria, dovuta all'uso di una terapia immunosoppressiva, a un difetto genetico, all'infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Prevenar 20) relativi a soggetti affetti da infezione da HIV, SCD o sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Prevenar 20 deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Negli adulti di tutti i gruppi di età studiati, i criteri formali di non-inferiorità sono stati raggiunti sebbene sono stati osservati per Prevenar 20 titoli numericamente più bassi nella media geometrica (GMT) per la maggior parte dei sierotipi rispetto a Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1). Nei bambini, sono state osservate concentrazioni medie geometriche (GMCs) di immunoglobuline G (IgG) numericamente inferiori per tutti i sierotipi condivisi rispetto a Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota per gli individui immunocompromessi.

Popolazione pediatrica

Il rischio potenziale di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore devono essere considerati quando si somministra il ciclo di immunizzazione primario a lattanti molto prematuri (nati prima della o alla settimana 28 di gestazione), e in particolare a quelli con una precedente anamnesi di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di lattanti, la vaccinazione non deve essere sospesa o ritardata.

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in sedi di vaccinazione differenti.

Non miscelare Prevenar 20 con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Popolazione pediatrica

Nei lattanti e nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni non compiuti, Prevenar 20 può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia sotto forma di vaccini monovalenti sia combinati: difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b, vaccini inattivati contro poliomielite, morbillo, parotite, rosolia e varicella. Negli studi clinici è stata consentita la somministrazione di vaccini contro il rotavirus in concomitanza con Prevenar 20 e non sono stati osservati problemi di sicurezza.

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Prevenar 20 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale (QIV; antigene di superficie, inattivato, adiuvato). Nei soggetti con patologie preesistenti associate a un rischio elevato di sviluppare una patologia da pneumococco potenzialmente fatale, potrebbe essere presa in considerazione la possibilità di separare le somministrazioni di QIV e Prevenar 20 (ad es. di circa 4 settimane). In uno studio randomizzato in doppio cieco (B7471004) condotto su adulti di età pari o superiore a 65 anni, è stata riscontrata formalmente la non inferiorità della risposta immunitaria, sebbene siano stati osservati titoli numericamente inferiori per tutti i sierotipi di pneumococco inclusi in Prevenar 20 quando somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale (QIV, antigene di superficie, inattivato, adiuvato) rispetto alla singola somministrazione di Prevenar 20. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Prevenar 20 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Prevenar 20 con altri vaccini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di Prevenar 20 nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva.

La somministrazione di Prevenar 20 in gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se Prevenar 20 sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di Prevenar 20 sulla fertilità nell'essere umano. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prevenar 20 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Prevenar 20 è stata valutata su 5 987 partecipanti, di età compresa tra 6 settimane e 18 anni non compiuti, in cinque studi clinici (uno di fase 2 e quattro di fase 3), quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, e uno studio clinico a braccio singolo; 3 664 partecipanti hanno ricevuto almeno 1 dose di Prevenar 20 e 2 323 partecipanti hanno ricevuto Prevenar 13 (vaccino di controllo).

Partecipanti di età compresa tra 6 settimane e 15 mesi non compiuti

Gli studi clinici sono stati condotti su lattanti sani di età compresa tra 6 settimane e 15 mesi non compiuti seguendo un programma di 3 dosi o uno di 4 dosi (vedere paragrafo 5.1). In questi studi sui lattanti, 5 156 partecipanti hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino: 2 833 hanno ricevuto Prevenar 20 e 2 323 hanno ricevuto Prevenar 13. Complessivamente, circa il 90% dei partecipanti in ciascun gruppo ha ricevuto tutte le dosi previste dallo studio fino alla dose di richiamo. In tutti gli studi, le reazioni locali e gli eventi sistemici sono stati registrati dopo ogni dose e gli eventi avversi sono stati registrati in tutti gli studi dalla prima dose fino a 1 mese dopo l'ultima dose della serie primaria e dalla dose dopo l'ultima dose della serie primaria di richiamo fino ad un mese dopo la dose di richiamo. Gli eventi avversi gravi sono stati valutati fino a 1 mese dopo l'ultima dose nella sperimentazione di fase 3 B7471012 (Studio 1012) e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose nelle sperimentazioni di fase 3 (Studi 1011, 1013) e in quella di fase 2 (Studio 1003).

Prevenar 20 è stato ben tollerato, quando somministrato in cicli di 3 e 4 dosi, nelle popolazioni di lattanti in studio con bassi tassi di reazioni locali ed eventi sistemici gravi; inoltre, la maggior parte delle reazioni si è risolta entro 1–3 giorni. Le percentuali di partecipanti con reazioni locali ed eventi sistemici dopo Prevenar 20 erano generalmente simili a quelle dopo Prevenar 13. Le reazioni locali e gli eventi sistemici più frequentemente riportati dopo qualsiasi dose di Prevenar 20 sono stati irritabilità, sonnolenza e dolore in sede di iniezione. In questi studi, Prevenar 20 è stato somministrato in concomitanza o ne è stata consentita la somministrazione con alcuni vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5).

Lo Studio 1012 era uno studio pivotal di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, in cui 601 lattanti sani hanno ricevuto Prevenar 20 in un ciclo di 3 dosi. Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza (> 10%) dopo qualsiasi dose di Prevenar 20 sono state irritabilità (dal 71,0% al 71,9%), sonnolenza/aumento del sonno (dal 50,9% al 61,2%), dolore in sede di iniezione (dal 22,8% al 42,4%), appetito ridotto (dal 24,7% al 39,3%), arrossamento in sede di iniezione (dal 25,3% al 36,9%), tumefazione in sede di iniezione (dal 21,4% al 29,8%) e febbre $\geq 38,0$ °C (dall'8,9% al 24,3%). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 1-2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di gravità lieve o moderata e di breve durata (da 1 a 2 giorni).

Gli Studi 1011, 1013 e 1003 erano studi in doppio cieco, randomizzati, con controllo attivo che includevano 2.232 lattanti sani, vaccinati con Prevenar 20 in un ciclo di 4 dosi. Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza (> 10%) osservate dopo qualsiasi dose di Prevenar 20 nei lattanti sono state irritabilità (dal 58,5% al 70,6%), sonnolenza/aumento del sonno (dal 37,7% al 66,2%), dolore in sede di iniezione (dal 32,8% al 45,5%), appetito ridotto (dal 23,0% al 26,4%), arrossamento in sede di iniezione (dal 22,6% al 24,5%) e tumefazione in sede di iniezione (dal 15,1% al 17,6%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di gravità lieve o moderata dopo la vaccinazione e la maggior parte delle reazioni si è risolta entro 1-3 giorni. Reazioni gravi sono state riportate raramente.

Nello Studio 1013, le reazioni locali e gli eventi sistemici nel sottogruppo pretermine (111 lattanti nati dalla settimana 34 a prima della settimana 37 di gestazione) erano simili o inferiori ai lattanti a termine partecipanti allo studio. Nel sottogruppo pretermine, la frequenza di qualsiasi reazione locale riportata era compresa tra il 31,7% e il 55,3% nel gruppo Prevenar 20 e qualsiasi evento sistemico era compreso tra il 65,0% e l'85,5% nel gruppo Prevenar 20.

Partecipanti di età compresa tra 15 mesi e 18 anni non compiuti

Nello studio di fase 3 B7471014 (Studio 1014), 831 partecipanti di età compresa tra 15 mesi e 18 anni non compiuti hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 20 in quattro fasce di età (209 partecipanti di età compresa tra 15 e 24 mesi non compiuti; 216 partecipanti di età compresa tra 2 anni e 5 anni non compiuti; 201 partecipanti di età compresa tra 5 anni e 10 anni non compiuti e 205 partecipanti di età compresa tra 10 anni e 18 anni non compiuti). I partecipanti di età inferiore a 5 anni avevano ricevuto almeno 3 dosi precedenti di Prevenar 13.

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza (> 10%) osservate dopo qualsiasi dose di Prevenar 20 nei partecipanti di età inferiore a 2 anni sono state irritabilità (61,8%), dolore in sede di iniezione (52,5%), sonnolenza/aumento del sonno (41,7%), arrossamento in sede di iniezione (37,7%), appetito ridotto (25,0%), tumefazione in sede di iniezione (22,1%) e febbre $\geq 38,0$ °C (11,8%). Nei partecipanti di età pari o superiore a 2 anni, le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state dolore in sede di iniezione (dal 66,0% all'82,9%), dolore muscolare (dal 26,5% al 48,3%), arrossamento in sede di iniezione (dal 15,1% al 39,1%), stanchezza (dal 27,8% al 37,2%), cefalea (dal 5,6% al 29,3%) e tumefazione in sede di iniezione (dal 15,6% al 27,1%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Prevenar 20 è stata valutata in 4 552 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni in sei studi clinici (due di fase 1, uno di fase 2 e tre di fase 3) e 2 496 partecipanti nei gruppi di controllo.

Negli studi di fase 3, 4 263 partecipanti hanno ricevuto Prevenar 20. Questo studio includeva 1 798 partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni, 334 partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e 2 131 partecipanti di età pari o superiore a 60 anni (di cui 1 138 di età pari o superiore a 65 anni). Dei partecipanti che hanno ricevuto Prevenar 20 nello studio clinico di fase 3, 3 639 erano naïve ai vaccini pneumococcici, 253 avevano ricevuto precedentemente Pneumovax 23 (vaccino pneumococcico polisaccaridico [23-valente]; PPSV23) (da ≥ 1 a ≤ 5 anni prima dell'arruolamento), 246 avevano ricevuto precedentemente solo Prevenar 13 (≥ 6 mesi prima dell'arruolamento) e 125 avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13 seguito da PPSV23 (la dose di PPSV23 ≥ 1 anno prima dell'arruolamento).

I partecipanti allo studio di fase 3 B7471007 (Studio pivotal 1007) sono stati valutati relativamente agli eventi avversi per 1 mese dopo la vaccinazione e agli eventi avversi gravi per 6 mesi dopo la vaccinazione. Questo studio ha incluso 447 partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni, 445 partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni, 1 985 partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni, 624 partecipanti di età compresa tra 65 e 69 anni, 319 partecipanti di età compresa tra 70 e 79 anni e 69 partecipanti di età pari o superiore a 80 anni.

Nei partecipanti di età compresa tra i 18 e i 49 anni negli studi 1007 e nello studio di fase 3 B7471008 (Studio di consistenza del lotto 1008), le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state dolore al sito di iniezione (79,2%), dolore muscolare (62,9%), affaticamento (46,7%), mal di testa (36,7%) e dolore articolare (16,2%). Nei partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni nello studio 1007, le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state dolore al sito di iniezione (72,5%), dolore muscolare (49,8%), affaticamento (39,3%), mal di testa (32,3%) e dolore articolare (15,4%). Nei partecipanti di età ≥ 60 anni nello studio 1007, le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state dolore al sito di iniezione (55,4%), dolore muscolare (39,1%), affaticamento (30,2%), cefalea (21,5%) e dolore alle articolazioni (12,6%). Questi eventi sono risultati generalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dopo la vaccinazione.

Lo studio di fase 3 B7471006 (studio 1006) ha valutato Prevenar 20 in partecipanti di età pari o superiore 65 anni con precedente storia di vaccinazione pneumococcica variabile (Pneumovax 23 [PPSV23] precedente, Prevenar 13 precedente o Prevenar 13 precedente seguito da PPSV23). In questo studio, le reazioni avverse più comunemente riportate nei partecipanti erano simili per frequenza a quelle descritte per i partecipanti di età pari o superiore ai 60 anni nello studio 1007, con un dolore al sito di iniezione leggermente superiore (61,2%) nei partecipanti che avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13, e dolore alle articolazioni (16,8%) nei partecipanti che avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13 seguito da Pneumovax 23 [PPSV23].

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono presentate le tabelle delle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici di fase 2 nei lattanti e di fase 3 in popolazioni pediatriche e adulte e nell'esperienza post-marketing.

Reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche

Poiché Prevenar 20 contiene gli stessi 13 coniugati polisaccaridici capsulari specifici per sierotipo e gli stessi eccipienti del vaccino di Prevenar 13, le reazioni avverse già identificate per Prevenar 13 sono state adottate anche per Prevenar 20. La Tabella 1 presenta le reazioni avverse riportate nello studio clinico di fase 2 nei lattanti e negli studi di fase 3 nelle popolazioni pediatriche e adulte, in base alla frequenza più elevata tra eventi avversi, reazioni locali o eventi sistemici dopo la vaccinazione in un gruppo Prevenar 20 o dataset integrato. I dati degli studi clinici nei lattanti sono relativi alla somministrazione di Prevenar 20 in concomitanza con altri vaccini di routine nell'infanzia.

Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi e organi in ordine decrescente di frequenza e gravità. La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse in tabella osservate negli studi clinici con Prevenar 20

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Lattanti/Bambini/Adolescenti		Adulti
		Da 6 settimane a 5 anni non compiuti	Da 5 anni a 18 anni non compiuti	
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da ipersensibilità incluso edema facciale, dispnea, broncospasmo	Rara ^a	-	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Molto comune ^a	Molto comune ^a

Tabella 1: Reazioni avverse in tabella osservate negli studi clinici con Prevenar 20

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Lattanti/Bambini/Adolescenti		Adulti
		Da 6 settimane a 5 anni non compiuti	Da 5 anni a 18 anni non compiuti	
Disturbi psichiatrici	Irritabilità	Molto comune	Molto comune ^a	-
	Pianto	Non comune ^a	-	-
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza/aumento del sonno	Molto comune	Molto comune ^a	-
	Crisi convulsive (incluse crisi convulsive febbrili)	Non comune	-	-
	Episodio ipototonico-iporeattivo	Rara ^a	-	-
	Sonno agitato/sonno diminuito	Molto comune ^a	Molto comune ^a	-
	Cefalea	-	Molto comune	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune	Comune ^a	Non comune ^b
	Nausea	-	-	Non comune
	Vomito	Comune	Comune ^a	Non comune ^b
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune	Comune ^a	Non comune ^b
	Angioedema	-	-	Non comune
	Orticaria o eruzione cutanea simile a orticaria	Non comune	Non comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscolare	-	Molto comune	Molto comune
	Dolore articolare	-	Comune	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre (piressia)	Molto comune	Non comune	Comune
	Febbre superiore a 38,9 °C	Comune	-	-
	Stanchezza	-	Molto comune	Molto comune
	Eritema in sede di vaccinazione	Molto comune	Molto comune	Comune ^b
	Indurimento/tumefazione in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Comune ^b
	Eritema o indurimento/tumefazione in sede di iniezione (> 2,0-7,0 cm)	Molto comune (dopo la dose per bambini e nei bambini di età superiore [da 2 a < 5 anni])	-	-
Comune (dopo il ciclo per lattanti)		-	-	-

Tabella 1: Reazioni avverse in tabella osservate negli studi clinici con Prevenar 20

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Lattanti/Bambini/Adolescenti		Adulti
		Da 6 settimane a 5 anni non compiuti	Da 5 anni a 18 anni non compiuti	
	Eritema o indurimento/tumefazione in sede di iniezione (> 7,0 cm)	Non comune	-	-
	Dolore/dolorabilità in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Dolore/dolorabilità in sede di vaccinazione con conseguente limitazione del movimento degli arti	Comune	Comune	Molto comune ^a
	Prurito in sede di vaccinazione	-	-	Non comune
	Linfoadenopatia	-	-	Non comune
	Orticaria in sede di iniezione	-	-	Non comune
	Brividi	-	-	Non comune ^b
	Ipersensibilità in sede di iniezione	Rara ^c	-	-

- a. Queste frequenze si basano sulle reazioni avverse riportate negli studi clinici con Prevenar 13 le quali non sono state riportate negli studi con Prevenar 20 su lattanti (fase 2 e 3), bambini e adolescenti fino a 18 anni di età non compiuti e adulti di età pari o superiore a 18 anni (fase 3), pertanto la frequenza non è nota.
- b. Evento segnalato dagli studi clinici negli adulti con Prevenar 13 con frequenza molto comune ($\geq 1/10$).
- c. Reazione avversa non riportata per Prevenar 13, sebbene orticaria in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione e dermatite in sede di iniezione siano stati riportati nell'esperienza post-marketing di Prevenar 13.

Sicurezza con la somministrazione concomitante del vaccino negli adulti

Quando Prevenar 20 è stato somministrato ad adulti di età ≥ 65 anni insieme alla terza dose (richiamo) di un vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi), il profilo di tollerabilità è risultato generalmente simile a quello del vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) somministrato da solo. Sono state rilevate alcune differenze nel profilo di sicurezza rispetto alla sola somministrazione di Prevenar 20. Nello studio di fase 3 B7471026 (Studio 1026), sono stati segnalati come "molto comuni" piressia (13,0%) e brividi (26,5%) con la somministrazione concomitante. Nel gruppo sottoposto a somministrazione concomitante c'è stata inoltre una segnalazione di capogiro (0,5%).

Reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing

La Tabella 2 include le reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente durante l'uso post-marketing di Prevenar 13 in popolazioni pediatriche e adulte e che potrebbero essere osservate anche con Prevenar 20. L'esperienza di sicurezza post-marketing con Prevenar 13 è rilevante per Prevenar 20, poiché Prevenar 20 contiene tutti i componenti (coniugati polisaccaridici ed eccipienti) di Prevenar 13. Questi eventi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte. Pertanto, non è possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con l'esposizione al vaccino.

Tabella 2. Reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing di Prevenar 13

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia localizzata nella regione della sede di iniezione
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica/anafilattoide, incluso shock
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema, eritema multiforme
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dermatite in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione

Eventi segnalati spontaneamente durante l'esperienza post-marketing di Prevenar 13; pertanto, le frequenze non possono essere stimate dai dati di Prevenar 20 disponibili e sono considerate non note.

Ulteriori informazioni in popolazioni speciali negli studi su Prevenar 13

I partecipanti di età compresa tra 6 e < 18 anni con infezione da HIV hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per febbre (dall'11% al 19%), dolori articolari (dal 24% al 42%) e vomito (dall'8% al 18%), che sono risultati molto comuni. I partecipanti di età pari o superiore a 18 anni con infezione da HIV hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per piressia (dal 5% al 18%) e vomito (dall'8% al 12%), che sono risultati molto comuni, e per la nausea (da < 1% al 3%), che è risultata comune.

I partecipanti di età compresa tra 2 e < 18 anni sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per dolore in sede di iniezione con conseguente limitazione del movimento degli arti (dal 5% al 15%), vomito (dal 6% al 21%), diarrea (15 % al 32%) e dolori articolari (dal 25% al 32%), che sono risultati molto comuni.

I partecipanti di età pari o superiore a 18 anni sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per piressia (dal 4% al 15%), vomito (dal 6% al 21%) e diarrea (dal 25% al 36%), che sono risultati molto comuni.

I partecipanti di età compresa tra 6 e < 18 anni con SCD hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per dolore in sede di iniezione con conseguente limitazione del movimento degli arti (dall'11% al 16%), febbre (dal 21% al 22%), vomito (13% al 15%), diarrea (dal 13% al 25%) e dolori articolari (dal 40% al 45%), che sono risultati molto comuni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio con Prevenar 20 è improbabile in quanto viene fornito come siringa preriempita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini pneumococcici; codice ATC: J07AL02

Meccanismo d'azione

Prevenar 20 contiene 20 polisaccaridi capsulari pneumococcici tutti coniugati alla proteina vettore *cross reacting material* CRM₁₉₇ (variante non tossica della tossina difterica), che modifica la risposta immunitaria al polisaccaride dalla risposta a cellule T-indipendente alla risposta a cellule T-dipendente. La risposta a cellule T-dipendente determina una risposta anticorpale potenziata e anticorpi funzionali indotti (associati a opsonizzazione, fagocitosi e distruzione degli pneumococchi) per la protezione contro la malattia da pneumococco, nonché la generazione di cellule B della memoria, consentendo una risposta anamnesticca (richiamo) alla riesposizione ai batteri.

Le risposte immunitarie nei bambini e negli adulti, dopo l'esposizione allo *Streptococcus pneumoniae* o dopo la vaccinazione contro lo pneumococco, possono essere determinate misurando le risposte dell'IgG o l'attività opsonofagocitica (OPA). L'OPA rappresenta l'attività degli anticorpi funzionali ed è considerata un'importante misura surrogata immunologica della protezione contro la malattia da pneumococco negli adulti. Nei bambini, per la valutazione clinica dei vaccini pneumococcici coniugati vengono utilizzati più criteri di immunogenicità, inclusa la percentuale di bambini vaccinati che raggiungono un livello di anticorpi IgG specifici per sierotipo pari a $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ utilizzando il test di immunoassorbimento enzimatico (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA*) dell'OMS o un valore specifico di un test equivalente. Le risposte immunitarie specifiche per sierotipo correlate alla protezione individuale contro le patologie da pneumococco non sono state definite chiaramente.

Efficacia Clinica

Non sono stati condotti studi sull'efficacia con Prevenar 20.

Dati di immunogenicità

Studi clinici su Prevenar 20 in lattanti, bambini e adolescenti

L'immunogenicità è stata valutata in base ai tassi di risposta delle IgG specifiche per sierotipo (la percentuale di partecipanti che soddisfano il livello di IgG specifiche per sierotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ o valore specifico di un test equivalente) e le concentrazioni medie geometriche (GMC) di IgG a 1 mese dopo il ciclo primario e 1 mese dopo la dose del bambino (somministrata tra 11 e 15 mesi). Anche la media geometrica dei titoli (GMT) di OPA sono stati misurati 1 mese dopo il ciclo primario e dopo la dose del bambino (somministrata tra 11 e 15 mesi). La concentrazione predefinita corrispondente a $0,35 \mu\text{g/mL}$ nel test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) dell'OMS (o valore soglia specifico di un test equivalente) è applicabile solo a livello di popolazione e non può essere utilizzata per prevedere la protezione individuale o specifica per sierotipo contro la malattia invasiva da pneumococco (IPD). Non esiste alcun correlato di protezione per polmonite e otite media acuta (OMA).

Due studi clinici di fase 3 (Studio 1011, Studio 1012) e uno studio clinico di fase 2 (Studio 1003) hanno valutato l'immunogenicità di Prevenar 20 in cicli di 3 o 4 dosi nei lattanti. Uno studio di fase 3 (Studio 1014) su bambini di età compresa tra 15 mesi e 18 anni non compiuti ha valutato una singola dose di Prevenar 20.

Risposte immunitarie dopo la terza e la quarta dose in un ciclo di vaccinazione di 4 dosi nei lattanti

Nello Studio 1011, condotto negli Stati Uniti e a Porto Rico, 1 991 lattanti sani di età pari a 2 mesi (da ≥ 42 a ≤ 98 giorni) al momento del consenso e nati a > 36 settimane di gestazione sono stati randomizzati (1:1) e vaccinati con Prevenar o Prevenar 13 a circa 2, 4, 6 e da 12 a 15 mesi di età. I partecipanti hanno inoltre ricevuto altri vaccini pediatrici, tra cui un vaccino combinato contenente difterite, tetano, pertosse (acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) e uno *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato (adsorbito) con tutte e 3 le dosi e il vaccino combinato contro morbillo, parotite, rosolia nonché il vaccino contro la varicella alla dose di richiamo. Nello studio era permessa la somministrazione concomitante di vaccini contro il rotavirus e l'influenza.

Un mese dopo la terza dose del ciclo primario, il criterio di non inferiorità per la differenza nelle percentuali di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG specifiche per sierotipo (con un

criterio di non inferiorità del 10%) è stato soddisfatto per 9 dei 13 sierotipi comuni e non soddisfatto per 4 sierotipi (sierotipi 3, 4, 9V e 23F) (Tabella 3). Anche sei dei 7 sierotipi aggiuntivi hanno soddisfatto il criterio di non inferiorità rispetto al risultato più basso per un sierotipo del vaccino nel gruppo Prevenar 13 (escluso il sierotipo 3); il sierotipo 12F non ha soddisfatto il criterio statistico di non inferiorità. Le GMC dell'IgG 1 mese dopo la dose 3 di Prevenar 20 erano non inferiori (con un criterio di non inferiorità pari a 0,5 per il rapporto della media geometrica [GMR] dell'IgG) a quelle del gruppo Prevenar 13 per tutti i 13 sierotipi comuni. Il criterio di non inferiorità è stato soddisfatto anche per i 7 sierotipi aggiuntivi alla GMC dell'IgG più bassa (escluso il sierotipo 3) tra i sierotipi del vaccino nel gruppo Prevenar 13 (Tabella 3).

I livelli anticorpali per tutti i 7 sierotipi aggiuntivi erano significativamente più alti rispetto al sierotipo corrispondente nel gruppo Prevenar 13 (Tabelle 3 e 4).

Un mese dopo la dose di richiamo, il criterio di non inferiorità per le GMC dell'IgG (con un criterio di non inferiorità pari a 0,5 per il GMR dell'IgG) è stato soddisfatto per tutti i 13 sierotipi comuni. Il criterio di non inferiorità è stato soddisfatto anche per i 7 sierotipi aggiuntivi alla GMC dell'IgG più bassa (escluso il sierotipo 3) tra i sierotipi del vaccino nel gruppo Prevenar 13 (Tabella 4). Sebbene la non inferiorità non sia stata formalmente testata per questo endpoint, le differenze osservate (Prevenar 20 - Prevenar 13) nelle percentuali di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG specifiche per sierotipo 1 mese dopo la dose 4 erano superiori al -10% per tutti i 13 sierotipi comuni ad eccezione del sierotipo 3 (-16,4%, IC -21,0%; -11,8%). Per i 7 sierotipi aggiuntivi, le differenze osservate nella percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG specifiche per sierotipo 1 mese dopo la dose 4 variavano da -11,5% (sierotipo 12F) a 1,8% (sierotipo 15B, 22F e 33F) (Tabella 4).

Tabella 3. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 3 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

	Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)
Sierotipi						
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)

Tabella 3. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 3 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

	Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)
Sierotipi						
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	-1,7 (-3,4; -0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9 (-12,8; -4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
Sierotipi aggiuntivi^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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; dLIA = immunodosaggio diretto basato sulla tecnologia Luminex; ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico; GMC = concentrazione media geometrica; GMR = rapporto della media geometrica; IgG = immunoglobulina G; LLOQ = limite inferiore di quantificazione.

Nota: la non inferiorità per un sierotipo si considerava conclusa nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza percentuale (Prevenar 20/Prevenar 13) fosse > -10% o il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR (Prevenar 20/Prevenar 13) fosse > 0,5 per quel sierotipo.

Nota: i risultati del test al di sotto del LLOQ sono stati impostati su $0,5 \times \text{LLOQ}$ nell'analisi.

- Lo Studio 1011 è stato condotto negli Stati Uniti e nel territorio di Porto Rico (NCT04382326).
- I livelli specificati per i sierotipi 13vPnC provengono da uno studio comparativo pubblicato (Tan CY, et al. 2018) che utilizza i risultati dopo le dosi primarie per lattanti, prima della dose di richiamo e dopo la dose di richiamo (programma di 3 dosi per lattanti seguite da una dose di richiamo) tranne per il sierotipo 19A, che utilizzava solo i risultati ottenuti dopo le dosi del ciclo primario. Per i 7 sierotipi aggiuntivi, i livelli specificati provengono da una valutazione di concordanza (da dLIA clinico a nuovo test ELISA) dei dati di uno studio di fase 2 B7471003, che utilizza anche la schedula a 3 dosi nel ciclo primario seguite da una dose di richiamo.
- N = Numero di partecipanti con concentrazioni di IgG valide.
- IC a due code basato sul metodo Miettinen e Nurminen.
- GMC, GMR e gli IC a 2 code associati sono stati calcolati mediante esponenziazione delle medie e delle differenze medie (PREVENAR 20/Prevenar 13) del logaritmo delle concentrazioni e degli IC corrispondenti (sulla base della distribuzione t di Student).
- Per le differenze percentuali dei 7 sierotipi aggiuntivi, i risultati delle IgG del sierotipo 23F (sierotipo Prevenar 13 con la percentuale più bassa, escluso il sierotipo 3) nel gruppo Prevenar 13 sono stati utilizzati per i confronti di non

Tabella 3. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 3 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

	Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)
Sierotipi						

inferiorità. Le percentuali di partecipanti con concentrazioni predefinite di IgG per i sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F nel gruppo Prevenar 13 erano rispettivamente 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% e 1,5%.

g. Per i GMR dei 7 sierotipi addizionali, i risultati delle IgG del sierotipo 19A (sierotipo Prevenar 13 con la GMC più bassa, escluso il sierotipo 3) nel gruppo Prevenar 13 sono stati utilizzati per i confronti di non inferiorità. Le GMC dell'IgG ai sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F nel gruppo Prevenar 13 erano 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 $\mu\text{g/mL}$ e 0,02 $\mu\text{g/mL}$, rispettivamente.

Tabella 4. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 4 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

	Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 753-55	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)
Sierotipi						
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)

Tabella 4. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 4 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

	Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 753-55	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)
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)
Sierotipi aggiuntivi						
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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; dLIA = immunodosaggio diretto basato sulla tecnologia Luminex; ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico; GMC = concentrazione media geometrica; GMR = rapporto della media geometrica; IgG = immunoglobulina G; LLOQ = limite inferiore di quantificazione.

Nota: la non inferiorità per un sierotipo si considerava conclusa nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR (Prevenar 20/Prevenar 13) fosse > 0,5 per quel sierotipo.

Nota: i risultati del dosaggio al di sotto del LLOQ sono stati impostati su $0,5 \times \text{LLOQ}$ nell'analisi.

- Lo Studio 1011 è stato condotto negli Stati Uniti e nel territorio di Porto Rico (NCT04382326).
- I livelli specificati per i sierotipi 13vPnC provengono da uno studio comparativo pubblicato (Tan CY, et al. 2018) che utilizza i risultati dopo le dosi primarie nei lattanti, prima della dose di richiamo e dopo la dose di richiamo (programma di 3 dosi nei lattanti seguite da una dose di richiamo) tranne per il sierotipo 19A, che utilizzava solo i risultati ottenuti dopo le dosi del ciclo primario nei lattanti. Per i 7 sierotipi aggiuntivi, i livelli predefiniti provengono da una valutazione di concordanza (da dLIA clinico a nuovo test ELISA) dei dati di uno studio di fase 2 B7471003, che utilizza anche il programma di 3 dosi nei lattanti seguite da una dose di richiamo.
- N = Numero di partecipanti con concentrazioni di IgG valide.
- IC a due code basato sul metodo Miettinen e Nurminen.
- GMC, GMR e gli IC a 2 code associati sono stati calcolati mediante esponenziazione delle medie e delle differenze medie (Prevenar 20/Prevenar 13) del logaritmo delle concentrazioni e degli IC corrispondenti (sulla base della distribuzione t di Student).
- Per le differenze percentuali dei 7 sierotipi aggiuntivi, nei confronti sono stati utilizzati i risultati delle IgG del sierotipo 18C o 23F (sierotipo Prevenar 13 con la percentuale più bassa escluso il sierotipo 3) nel gruppo Prevenar 13. Le percentuali di partecipanti con concentrazioni predefinite di IgG per i sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F nel gruppo Prevenar 13 erano rispettivamente 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% e 2,3%.
- Per i GMR dei 7 sierotipi aggiuntivi, i risultati delle IgG del sierotipo 1 (sierotipo Prevenar 13 con la GMC più bassa escluso il sierotipo 3) nel gruppo Prevenar 13 sono stati utilizzati per i confronti di non inferiorità. Le GMC

Tabella 4. Percentuale di partecipanti con concentrazioni specificate di IgG anti-pneumococco e GMC di IgG anti-pneumococco ($\mu\text{g/mL}$) un mese dopo la dose 4 di un ciclo di 4 dosi, Studio 1011^a

Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specificate ^b			GMC di IgG		
Prevenar 20 N ^c = 753-55	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Differenza (Prevenar 20 /Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 /Prevenar 13
%	%	% (IC al 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC al 95% ^e)

dell'IgG ai sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F nel gruppo Prevenar 13 erano 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 $\mu\text{g/mL}$ e 0,01 $\mu\text{g/mL}$, rispettivamente.

I GMT di OPA per i 13 sierotipi comuni nel gruppo Prevenar 20 erano generalmente paragonabili ai GMT di OPA nel gruppo Prevenar 13 1 mese dopo la terza dose per lattanti ed erano leggermente inferiori rispetto al gruppo Prevenar 13 per la maggior parte dei sierotipi dopo la dose di richiamo. Esiste una variabilità dei dati OPA a causa delle dimensioni ridotte del campione, mentre l'interpretazione della rilevanza clinica dei GMT di OPA leggermente inferiori non è nota. I GMT di OPA osservati per i 7 sierotipi addizionali erano sostanzialmente più alti nel gruppo Prevenar 20 rispetto al gruppo Prevenar 13. Inoltre, le risposte immunitarie di Prevenar 20 mostrano un aumento delle concentrazioni di IgG e dei GMT di OPA dopo la dose di richiamo, a indicare che le 3 dosi per lattanti hanno indotto una risposta della memoria.

Risposte immunitarie dell'IgG anti-pneumococco dopo la seconda e la terza dose del ciclo di vaccinazione di 3 dosi

Nello Studio 1012, 1 204 lattanti di 2 mesi (da ≥ 42 a ≤ 112 giorni) al momento del consenso e nati a > 36 settimane di gestazione sono stati randomizzati (1:1) e vaccinati con Prevenar 20 o Prevenar 13. La prima dose è stata somministrata all'arruolamento, una seconda dose è stata somministrata circa 2 mesi dopo e la terza dose è stata somministrata a circa 11-12 mesi di età.

Un mese dopo 2 dosi del ciclo primario, le GMC dell'IgG osservate per 9 dei 13 sierotipi comuni erano non inferiori (NI) a quelle del gruppo Prevenar 13 e 4 dei 13 sierotipi comuni 6A, 6B, 9V e 23F non soddisfacevano il criterio statistico *2-fold* per la non inferiorità. Le percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG predefinite specifiche per sierotipo 1 mese dopo la Dose 2 di Prevenar 20 per 4 dei 13 sierotipi comuni erano non inferiori a quelle del gruppo Prevenar 13 sulla base di un criterio di una differenza del 10% come criterio di non inferiorità e 9 dei 13 sierotipi (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C e 23F) non soddisfacevano il criterio non inferiorità.

Le risposte immunitarie ai 7 sierotipi addizionali dopo Prevenar 20 erano non inferiori alla GMC dell'IgG più bassa tra i 13 sierotipi (sierotipo 6B) in Prevenar 13. Per i 7 sierotipi addizionali, le percentuali di partecipanti con concentrazioni predefinite di IgG specifiche per sierotipo 1 mese dopo la Dose 2 di Prevenar 20 per 5 dei 7 sierotipi addizionali erano non inferiori rispetto al sierotipo con la percentuale più bassa tra i 13 sierotipi (sierotipo 6B) nel gruppo Prevenar 13 e i sierotipi 10A e 12F non hanno soddisfatto il criterio statistico di non inferiorità. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Inoltre, le GMC dell'IgG per i 7 sierotipi addizionali erano più elevate rispetto alle GMC dell'IgG dai sierotipi corrispondenti nel gruppo Prevenar 13 dopo due dosi del ciclo primario nei lattanti.

Un mese dopo la terza dose (dose di richiamo), le GMC di IgG osservate di Prevenar 20 erano non inferiori al gruppo Prevenar 13 per 12 di 13 sierotipi comuni ad eccezione del sierotipo 6B e tutti i 7 sierotipi aggiuntivi erano non inferiori alla GMC di IgG più bassa nel gruppo Prevenar 13. Inoltre, le GMC di IgG per i 7 sierotipi addizionali erano più elevate rispetto alle GMC di IgG dai sierotipi corrispondenti nel gruppo Prevenar 13 dopo la dose di richiamo.

Le risposte funzionali, misurate da GMT di OPA per i 13 sierotipi comuni a 1 mese dopo la seconda dose del ciclo primario 1 mese dopo la dose di richiamo nel gruppo Prevenar 20 erano generalmente simili ai GMT di OPA osservati nel gruppo Prevenar 13 per la maggior parte dei sierotipi e i GMT di OPA osservati erano sostanzialmente più alti per i 7 sierotipi addizionali in entrambi i momenti temporali nel gruppo Prevenar 20 rispetto al gruppo Prevenar 13. Sono stati osservati aumenti delle risposte anticorpali IgG e OPA dopo Prevenar 20 dopo la Dose 2 fino a dopo la Dose 3 per tutti i 20 sierotipi, compresi quelli che non avevano raggiunto la non inferiorità, e ciò è indicativo di memoria immunologica.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 15 mesi e 18 anni non compiuti (Studio 1014)

In uno studio multicentrico a braccio singolo (Studio 1014), i partecipanti sono stati arruolati nello studio per fascia di età (circa 200 partecipanti per gruppo) per ricevere una singola dose di Prevenar 20 come descritto di seguito.

Bambini di età compresa tra 15 mesi e 24 mesi non compiuti precedentemente vaccinati con Prevenar 13

Nella fascia di età compresa tra 15 e 24 mesi non compiuti, i partecipanti erano stati precedentemente vaccinati con 3 o 4 dosi di Prevenar 13. Sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di IgG da prima fino a 1 mese dopo Prevenar 20 per tutti i 20 sierotipi del vaccino. Gli aumenti della media geometrica (GMFR) dell'IgG osservati per i 7 sierotipi addizionali variavano da 27,9 a 1 847,7.

Bambini di età compresa tra 24 mesi e 5 anni non compiuti precedentemente vaccinati con Prevenar 13

Nella fascia di età compresa tra 24 mesi e 5 anni non compiuti, i partecipanti erano stati precedentemente vaccinati con 3 o 4 dosi di Prevenar 13. Per tutti i 20 sierotipi vaccinali sono stati osservati incrementi nelle concentrazioni di IgG 1 mese dopo la somministrazione di Prevenar 20 rispetto ai valori pre-vaccinazione. I GMFR dell'IgG osservati per i 7 sierotipi addizionali variavano da 36,6 a 796,2. Per i 7 sierotipi addizionali, il 71,2%–94,6% è aumentato ≥ 4 volte i titoli OPA.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 18 anni non compiuti precedentemente non vaccinati o vaccinati con Prevenar 13

Nei partecipanti di età compresa tra 5 e 10 anni non compiuti e tra 10 e 18 anni non compiuti, indipendentemente dal fatto che fossero stati precedentemente vaccinati o meno con Prevenar 13, Prevenar 20 ha indotto robuste risposte immunitarie IgG e OPA ai 20 sierotipi del vaccino dopo una singola dose nei partecipanti di età compresa tra 5 e 18 anni non compiuti. I GMFR OPA variavano da 11,5 a 499,0 per i 7 sierotipi addizionali e sono stati osservati aumenti dei GMT OPA per tutti i 20 sierotipi del vaccino.

Lattanti pretermine

Non sono disponibili dati di immunogenicità con Prevenar 20 nei lattanti pretermine. Sulla base dell'esperienza con Prevenar e Prevenar 13, le risposte immunitarie vengono indotte nei lattanti pretermine, sebbene possano essere inferiori rispetto ai lattanti a termine. La sicurezza e la tollerabilità di Prevenar 20 sono state valutate nello studio di fase 3 (Studio 1013), che ha incluso 111 lattanti pretermine tardivi (nati tra la settimana 34 e prima della settimana 37 di età gestazionale) nella popolazione totale dello studio. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un ciclo di 4 dosi di Prevenar 20 (N = 77) o Prevenar 13 (N = 34).

Studi clinici su Prevenar 20 negli adulti

Tre studi clinici di fase 3, B7471006, B7471007 e B7471008 (Studio 1006, Studio 1007 e Studio 1008), sono stati condotti negli Stati Uniti e in Svezia per valutare l'immunogenicità di Prevenar 20 in diverse fasce di età adulta e in partecipanti naïve al vaccino pneumococcico o precedentemente vaccinati con Prevenar 13, Pneumovax 23 [PPSV23] o entrambi.

Ciascuno studio ha incluso partecipanti che erano sani o immunocompetenti con malattie preesistenti stabili, tra cui malattie cardiovascolari croniche, malattie polmonari croniche, disturbi renali, diabete mellito, malattie epatiche croniche e condizioni e comportamenti a rischio medico (ad es. tabagismo), che sono note per aumentare il rischio di polmonite pneumococcica grave e malattia invasiva da pneumococco (IPD). Nello studio pivotal (Studio 1007), questi fattori di rischio sono stati identificati nel 34%, 32% e 26% dei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni, da 50 a 59 anni e da 18 a 49 anni, rispettivamente. Una condizione medica stabile è stata definita come una condizione medica che non richiedesse un cambiamento significativo della terapia nelle precedenti 6 settimane (ovvero, passaggio a una nuova categoria terapeutica a causa del peggioramento della malattia) o eventuali ricoveri per peggioramento della malattia nelle 12 settimane precedenti la ricezione del vaccino in studio.

In ogni studio, le risposte immunitarie indotte da Prevenar 20 e dai vaccini pneumococcici di controllo sono state misurate mediante un test dell'attività opsonofagocitica (OPA). I test OPA misurano gli anticorpi funzionali anti-*S. pneumoniae*.

Confronto delle risposte immunitarie di Prevenar 20 rispetto a Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]

In uno studio clinico randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco, di non inferiorità (Studio pivotal 1007) su Prevenar 20 condotto negli Stati Uniti e in Svezia, sono stati arruolati partecipanti naïve al vaccino pneumococcico di età pari o superiore a 18 anni in 1 delle 3 coorti in base alla loro età al momento dell'arruolamento (da 18 a 49 anni, da 50 a 59 anni e pari o superiore a 60 anni) e randomizzati a ricevere Prevenar 20 o il controllo. I partecipanti di età pari o superiore a 60 anni sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere Prevenar 20 (n = 1.507) seguito, 1 mese dopo, dalla somministrazione di soluzione salina placebo o Prevenar 13 (n = 1.490) e con la somministrazione di PPSV23 un mese dopo. I partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 59 anni sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 3:1); questi hanno ricevuto una dose di Prevenar 20 (da 18 e 49 anni: n = 335; da 50 a 59 anni: n = 334) o Prevenar 13 (da 18 a 49 anni: n = 112; da 50 a 59 anni: n = 111).

I GMT di OPA specifici per sierotipo sono stati misurati prima della prima vaccinazione e 1 mese dopo ogni vaccinazione. La non inferiorità delle risposte immunitarie (GMT OPA a 1 mese dopo la vaccinazione) con Prevenar 20 rispetto a un vaccino di controllo per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/ Pneumovax 23 [PPSV23]) per quel sierotipo era superiore a 0,5.

Nei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni, un mese dopo la vaccinazione le risposte immunitarie a tutti e 13 i sierotipi comuni indotte da Prevenar 20 erano non inferiori a quelle indotte da Prevenar 13 per gli stessi sierotipi. In generale, sono stati osservati titoli numericamente più bassi nella media geometrica con Prevenar 20 nei sierotipi comuni rispetto a Prevenar 13 (Tabella 5), tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta.

Le risposte immunitarie a 6 dei 7 sierotipi addizionali indotte da Prevenar 20 erano non inferiori alle risposte immunitarie a questi stessi sierotipi indotte da Pneumovax 23 [PPSV23] 1 mese dopo la vaccinazione.

La risposta al sierotipo 8 non ha soddisfatto il criterio di non inferiorità statistica prestabilito (il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT è di 0,49 invece di > 0,50) (Tabella 5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Le analisi di supporto per altri endpoint del sierotipo 8 nel gruppo Prevenar 20 hanno mostrato esiti favorevoli. Questi includono GMFR di 22,1 volte da prima della vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione, il 77,8% dei partecipanti ha

ottenuto un aumento ≥ 4 volte dei titoli OPA da prima della vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione e il 92,9% dei partecipanti ha raggiunto titoli OPA \geq limite inferiore di quantificazione 1 mese dopo la vaccinazione.

Tabella 5. GMT di OPA 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni che hanno ricevuto Prevenar 20 rispetto a Prevenar 13 per i 13 sierotipi comuni e PPSV23 per i 7 sierotipi aggiuntivi (Studio 1007)^{a, b, c, d}

	Prevenar 20 (N = 1 157-1 430)	Prevenar 13 (N = 1 390- 1 419)	Pneumovax 23 [PPSV23] (N = 1 201- 1 319)	Vaccini a confronto	
				Rapporto GMT ^e	IC al 95% ^e
GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e			
Sierotipo					
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
Sierotipi aggiuntivi					
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

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1007 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- La non inferiorità per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (rapporto di Prevenar 20/ confronto) era superiore a 0,5 (criterio di non inferiorità pari a 2 volte).
- I risultati del test al di sotto del limite inferiore di quantificazione; sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione; nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- I GMT e i rapporti GMT nonché gli IC a 2 code associati erano basati sull'analisi dei titoli OPA trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione con gruppo vaccino, sesso, tabagismo, età al momento della vaccinazione in anni e titoli OPA trasformati logaritmicamente al basale.

Immunogenicità in partecipanti di età compresa tra 18 e 59 anni

Nello Studio 1007, i partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e i partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 3:1) a ricevere 1 vaccinazione con Prevenar 20 o Prevenar 13. I GMT di OPA specifici per sierotipo sono stati misurati prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione. Con entrambi i vaccini, le risposte immunitarie più

elevate sono state osservate nei partecipanti più giovani rispetto agli adulti più anziani. È stata eseguita un'analisi di non inferiorità su Prevenar 20 nella fascia di età più giovane rispetto a Prevenar 20 nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni per sierotipo al fine di supportare l'indicazione negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 59 anni. La non inferiorità doveva considerarsi soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (Prevenar 20 nei partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni/tra 60 e 64 anni e nei partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni/tra 60 e 64 anni) per ognuno dei 20 sierotipi era superiore a 0,5. Prevenar 20 ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nelle due fasce di età più giovani non inferiori alle risposte nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni 1 mese dopo la vaccinazione (Tabella 6).

Anche se non previsto come controllo attivo per le valutazioni di immunogenicità nello studio, è stata effettuata un'analisi descrittiva post hoc che ha mostrato GMT di OPA generalmente numericamente più bassi 1 mese dopo Prevenar 20, per i sierotipi comuni rispetto a Prevenar 13 nei partecipanti da 18 a 59 anni di età, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Come notato sopra, gli individui con fattori di rischio sono stati inclusi in questo studio. In generale, in tutti i gruppi di età studiati, è stata osservata una risposta immunitaria numericamente più bassa nei partecipanti con fattori di rischio rispetto ai partecipanti senza fattori di rischio. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Tabella 6. Confronti tra GMT OPA 1 mese dopo Prevenar 20 nei partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni o tra 50 e 59 anni rispetto ai partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni (Studio 1007)^{a, b, c, d}

	18-49 anni (N = 251-317)	60-64 anni (N = 765-941)	18-49 anni Rispetto a 60-64 anni	50-59 anni (N = 266-320)	60-64 anni (N = 765-941)	50-59 anni Rispetto a 60-64 anni
	GMT ^e	GMT ^e	Rapporto GMT ^e (IC al 95%) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Rapporto GMT ^e (IC al 95%) ^e
Sierotipo						
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)
Sierotipi addizionali						
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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1007 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- La non inferiorità per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (rapporto tra fascia di età più giovane/fascia di età compresa tra 60 e 64 anni) era superiore a 0,5 (criterio di non inferiorità pari a 2 volte).
- I risultati del test al di sotto del limite inferiore di quantificazione; sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione; nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- I GMT, i rapporti GMT e gli IC a 2 code associati erano basati sull'analisi dei titoli OPA trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione con fascia di età, sesso, tabagismo e titoli OPA trasformati logaritmicamente al basale. I confronti tra i partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni e i partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni e tra partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni erano basati su modelli di regressione separati.

Immunogenicità di Prevenar 20 negli adulti precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico

Uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in aperto (Studio 1006) ha descritto risposte immunitarie a Prevenar 20 in partecipanti di età pari o superiore a 65 anni precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23], con Prevenar 13, o con Prevenar 13 seguito da Pneumovax 23 [PPSV23]. I partecipanti a questo studio precedentemente vaccinati con Prevenar 13 (solo Prevenar 13 o seguito da PPSV23) sono stati arruolati presso centri statunitensi, mentre i partecipanti precedentemente vaccinati solo con Pneumovax 23 [PPSV23] sono stati arruolati anche presso centri svedesi (35,5% in quella categoria).

Prevenar 20 ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione antipneumococcica (Tabella 7). Le risposte immunitarie sono risultate inferiori nei partecipanti di entrambi i gruppi che avevano ricevuto precedenti vaccinazioni Pneumovax 23 [PPSV23].

Tabella 7. GMT di OPA pneumococcici prima di Prevenar 20 e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione pneumococcica (Studio 1006)^{a, b, c, d}

Sierotipo	In precedenza solo Pneumovax 23 [PPSV23]		In precedenza solo Prevenar 13		In precedenza Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]	
	Prima della vaccinazione (N = 208-247)	Dopo la vaccinazione (N = 216-246)	Prima della vaccinazione (N = 210-243)	Dopo la vaccinazione (N = 201-243)	Prima della vaccinazione (N = 106-121)	Dopo la vaccinazione (N = 102-121)
	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e

Tabella 7. GMT di OPA pneumococcici prima di Prevenar 20 e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione pneumococcica (Studio 1006)^{a, b, c, d}

	In precedenza solo Pneumovax 23 [PPSV23]		In precedenza solo Prevenar 13		In precedenza Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]	
	Prima della vaccinazione (N = 208-247)	Dopo la vaccinazione (N = 216-246)	Prima della vaccinazione (N = 210-243)	Dopo la vaccinazione (N = 201-243)	Prima della vaccinazione (N = 106-121)	Dopo la vaccinazione (N = 102-121)
	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1.081 (880; 1.327)	161 (116; 224)	1.085 (797; 1.478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1.159 (951; 1.414)	259 (191; 352)	1.033 (755; 1.415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	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)
Sierotipi addizionali						
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)

Tabella 7. GMT di OPA pneumococcici prima di Prevenar 20 e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione pneumococcica (Studio 1006)^{a, b, c, d}

	In precedenza solo Pneumovax 23 [PPSV23]		In precedenza solo Prevenar 13		In precedenza Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]	
	Prima della vaccinazione (N = 208-247)	Dopo la vaccinazione (N = 216-246)	Prima della vaccinazione (N = 210-243)	Dopo la vaccinazione (N = 201-243)	Prima della vaccinazione (N = 106-121)	Dopo la vaccinazione (N = 102-121)
	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1006 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- I risultati del test al di sotto del limite inferiore di quantificazione sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- Somministrazione di Prevenar 20 in aperto.
- IC a 2 code basati sulla distribuzione t di Student.

Risposte immunitarie in popolazioni speciali

I soggetti con le condizioni descritte di seguito presentano un aumentato rischio di patologie da pneumococco.

Non sono stati condotti studi su Prevenar 20 in soggetti con SCD, sottoposti a HSCT o affetti da HIV.

Sono disponibili esperienze da studi clinici con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato composto da 13 polisaccaridi coniugati che sono anche presenti in Prevenar 20) in bambini e adulti a più alto rischio di infezione da pneumococco, inclusi bambini e adulti immunocompromessi con infezione da HIV o sottoposti a HSCT e bambini con SCD.

I partecipanti che erano sani, o con condizioni mediche croniche stabili senza immunocompromissione, in tutti i gruppi di età analizzati hanno avuto una risposta immunitaria più bassa con Prevenar 20 rispetto a Prevenar 13, pur avendo soddisfatto i margini di non inferiorità predefiniti. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Malattia a cellule falciformi (SCD)

È stato condotto uno studio in aperto a braccio singolo con 2 dosi di Prevenar 13 somministrate a distanza di 6 mesi su 158 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e < 18 anni con SCD precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati sia mediante GMC di IgG sia mediante GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda dose, le risposte immunitarie sono risultate paragonabili a quelle successive alla prima dose. Un anno dopo la seconda dose, i livelli anticorpali misurati sia mediante GMC di IgG sia mediante GMT di OPA sono risultati più alti rispetto ai livelli precedenti alla prima dose di Prevenar 13, ad eccezione delle GMC di IgG per i sierotipi 3 e 5 che erano numericamente simili.

Infezione da HIV

Bambini e adulti non precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico

Nello Studio 6115A1-3002 (B1851021), 151 partecipanti di età compresa tra 6 e < 18 anni e 152 partecipanti di età \geq 18 anni con infezione da HIV ($CD4 \geq 200$ cellule/ μ L, carica virale < 50.000 copie/mL e assenza di malattia correlata alla sindrome da immunodeficienza acquisita [AIDS] attiva) non precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico sono stati arruolati per

ricevere 3 dosi di Prevenar 13. Come da raccomandazioni generali, è stata successivamente somministrata una singola dose di Pneumovax 23 [PPSV23]. I vaccini sono stati somministrati a intervalli di 1 mese. Le risposte immunitarie sono state valutate in 128 dei 133 partecipanti valutabili di età compresa tra 6 e < 18 anni e in 131 dei 137 partecipanti valutabili di età ≥ 18 anni circa 1 mese dopo ogni dose del vaccino. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante le GMC dell'IgG e i GMT OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie sono risultate simili o superiori a quelle successive alla prima dose.

Adulti precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23]

Nello Studio 6115A1-3017 (B1851028), le risposte immunitarie sono state valutate in 329 partecipanti con infezione da HIV di età ≥ 18 anni (conta dei linfociti T CD4+ ≥ 200 cellule/μL e carica virale < 50 000 copie/mL) precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23] somministrato almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. I partecipanti hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13: al momento dell'arruolamento, 6 e 12 mesi dopo la prima dose di Prevenar 13. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie sono risultate paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose. I partecipanti che hanno precedentemente ricevuto 2 o più dosi di Pneumovax 23 [PPSV23] hanno mostrato una risposta immunitaria simile rispetto ai partecipanti che hanno precedentemente ricevuto una singola dose.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

Nello Studio 6115A1-3003 (B1851022), 61 partecipanti di età compresa tra 2 e < 18 anni e 190 partecipanti adulti di età ≥ 18 anni sottoposti a trapianto HSCT allogenico sono stati arruolati per ricevere 3 dosi di Prevenar 13 con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose è stata somministrata da 3 a 6 mesi dopo il trapianto. Una quarta dose (di richiamo) di Prevenar 13 è stata somministrata 6 mesi dopo la terza dose. Come da raccomandazioni generali, una singola dose di Pneumovax 23 [PPSV23] è stata somministrata 1 mese dopo la quarta dose di Prevenar 13. Le risposte immunitarie, misurate mediante GMC di IgG, sono state valutate in 41 dei 52 partecipanti valutabili di età compresa tra 2 e < 18 anni e in 127 dei 159 partecipanti valutabili di età ≥ 18 anni circa 1 mese dopo la vaccinazione. Prevenar 13 ha provocato un aumento dei livelli anticorpali dopo ogni dose. Le risposte immunitarie dopo la quarta dose di Prevenar 13 sono risultate significativamente aumentate per tutti i sierotipi rispetto a quelle dopo la terza dose, ad eccezione del sierotipo 3 nella fascia di età compresa tra 2 e < 18 anni. Complessivamente, i partecipanti di età compresa tra 2 e < 18 anni avevano risposte immunitarie specifiche per sierotipo generalmente più elevate rispetto a quelli di età ≥ 18 anni.

Questo studio ha dimostrato che 4 dosi di Prevenar 13 hanno suscitato concentrazioni sieriche di IgG simili a quelle indotte da una singola dose in partecipanti sani della stessa fascia di età.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Prevenar 20 in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia causata dallo *Streptococcus pneumoniae* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Malattia invasiva da pneumococco (IPD)

L'efficacia del vaccino Prevenar 13 contro l'IPD da sierotipi vaccinali è stata valutata nello studio SpIDnet, un progetto europeo di sorveglianza avanzata dell'IPD a livello multinazionale. Sulla base dei dati relativi a un periodo di 6 anni (2012-2018) provenienti da 10 centri in 7 Paesi europei che hanno utilizzato Prevenar 13, l'efficacia contro l'IPD causata dai sierotipi vaccinali tra i bambini di età inferiore ai 5 anni è stata dell'84,2% (IC al 95%; 79,0-88,1) e dell'88,7% (IC al 95%; 81,7-92,7) nei

bambini che hanno ricevuto rispettivamente ≥ 1 dose di Prevenar 13 e un programma di vaccinazione completo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido succinico
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Le siringhe preriempite devono essere conservate in frigorifero orizzontalmente per ridurre al minimo il tempo di risospensione.

Non congelare. Scartare se il vaccino è stato congelato.

Da un punto di vista microbiologico, una volta tolto dal frigorifero il vaccino deve essere utilizzato immediatamente.

I dati di stabilità indicano che il vaccino è stabile per 96 ore se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 25 °C o 72 ore se conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2 °C. Alla fine di questi intervalli di tempo Prevenar 20 deve essere usato o scartato. Questi dati sono intesi come linee guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione iniettabile in siringa preriempita (vetro di tipo I) con copripunta (gomma sintetica, miscela di isoprene/bromobutile) e tappo a stantuffo (gomma clorobutilica).

Confezioni da 1, 10 e 50 siringhe preriempite, con o senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, è possibile osservare un deposito bianco e un surnatante limpido nella siringa preriempita contenente la sospensione. Le siringhe preriempite devono essere conservate orizzontalmente per ridurre al minimo il tempo di risospensione.

Preparazione per la somministrazione

Passaggio 1. Risospensione del vaccino

Tenere la siringa preriempita orizzontalmente tra il pollice e l'indice e agitare energicamente finché il contenuto della siringa non risulti una sospensione bianca omogenea. Non utilizzare il vaccino se non può essere risospeso.



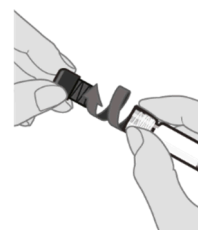
Passaggio 2. Ispezione visiva

Ispezionare visivamente il vaccino per escludere la presenza di particolato di grandi dimensioni e segni di scolorimento prima della somministrazione. Non utilizzare se si riscontra uno di questi fattori. Se il vaccino non appare come una sospensione bianca omogenea, ripetere i passaggi 1 e 2.



Passaggio 3. Rimozione del cappuccio della siringa

Rimuovere il copripunta della siringa dall'adattatore Luer Lock ruotando lentamente il copripunta in senso antiorario mentre si tiene l'adattatore Luer Lock.



Nota: prestare attenzione affinché lo stantuffo esteso non sia premuto durante la rimozione del copripunta della siringa.

Per siringhe senza ago:

Passaggio 4. Fissaggio di un ago sterile

Fissare un ago appropriato per la somministrazione intramuscolare alla siringa preriempita tenendo l'adattatore Luer Lock e ruotando l'ago in senso orario.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Tempistica
1. Al fine di indagare ulteriormente sull'efficacia a lungo termine di Prevenar 20 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati relativi a più Paesi dello studio B7471015 di fase 4 caso-controllo che utilizza un disegno con soggetti sieronegativi come controlli per valutare l'efficacia di Prevenar 20 contro la polmonite acquisita in comunità confermata radiologicamente negli adulti ≥ 65 anni di età indotta dai sierotipi del vaccino	CSR entro 31/12/2027
2. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di Prevenar 20 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dell'analisi specifica per l'Europa dello studio B7471015, uno studio di fase 4 caso-controllo che utilizza un disegno con soggetti sieronegativi come controlli per valutare l'efficacia di Prevenar 20 contro la polmonite acquisita in comunità confermata radiologicamente negli adulti ≥ 65 anni di età indotta dai sierotipi del vaccino.	CSR entro 31/12/2030
3. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di Prevenar 20 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie invasive causate da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di fase 4, basato sull'evidenza clinica raccolta durante la commercializzazione in Europa secondo un protocollo concordato per valutare l'efficacia di Prevenar 20 contro la malattia pneumococcica invasiva indotta dai sierotipi del vaccino	CSR entro 31/12/2030

CSR: Clinical Study Report