

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

Vaxneuvance sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (15-valente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 mL) contiene:

polisaccaride pneumococcico sierotipo 1 ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 4 ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 5 ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 6B ^{1,2}	4,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 9V ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 14 ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 18C ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 19F ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 22F ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 23F ^{1,2}	2,0 microgrammi
polisaccaride pneumococcico sierotipo 33F ^{1,2}	2,0 microgrammi

¹Coniugato alla proteina vettrice CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ è un mutante non tossico della tossina difterica (derivante da *Corynebacterium diphtheriae* C7) espressa in forma ricombinante in *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorbito su adiuvante fosfato di alluminio.

1 dose (0,5 mL) contiene 125 microgrammi di alluminio (Al³⁺) e circa 30 microgrammi di proteina vettrice CRM₁₉₇.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile).
Il vaccino è una sospensione opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaxneuvance è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva, dell'infezione polmonare e dell'otite media acuta causate da *Streptococcus pneumoniae* in lattanti, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni.

Vaxneuvance è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* negli individui di età pari o superiore a 18 anni.

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

L'uso di Vaxneuvance deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schedula di vaccinazione di routine per lattanti e bambini di età compresa tra 6 settimane e meno di 2 anni	
<i>Ciclo primario due dosi seguito da una dose di richiamo</i>	Il regime di immunizzazione raccomandato consiste in 3 dosi di Vaxneuvance, ciascuna di 0,5 mL. La prima dose viene somministrata a partire da 6 settimane di età, con una seconda dose somministrata 8 settimane dopo. La terza dose (richiamo) è raccomandata ad un'età compresa tra 11 e 15 mesi.
<i>Ciclo primario tre dosi seguito da una dose di richiamo</i>	Può essere somministrato un regime di immunizzazione consistente in 4 dosi di Vaxneuvance, ciascuna di 0,5 mL. Il ciclo primario consiste in 3 dosi, la prima dose viene somministrata a partire da 6 settimane di età, con un intervallo da 4 a 8 settimane tra le dosi nel ciclo primario. La quarta dose (richiamo) è raccomandata ad un'età compresa tra 11 e 15 mesi e almeno 2 mesi dopo la terza dose.
<i>Lattanti nati pretermine (< 37 settimane di gestazione alla nascita)</i>	Il regime di immunizzazione raccomandato consiste in un ciclo primario 3 dosi di Vaxneuvance seguito da una quarta dose (richiamo), ciascuna di 0,5 mL, come nel ciclo primario tre dosi seguito da una posologia della dose di richiamo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
<i>Vaccinazione pregressa con un altro vaccino pneumococcico coniugato</i>	I lattanti e i bambini che hanno cominciato l'immunizzazione con un altro vaccino pneumococcico coniugato possono ricevere Vaxneuvance in qualsiasi punto della schedula di vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).
Schedula di vaccinazione di recupero per bambini di età compresa tra 7 mesi e meno di 18 anni	
<i>Lattanti di età compresa tra 7 e meno di 12 mesi non vaccinati</i>	3 dosi, ciascuna di 0,5 mL, le prime due dosi somministrate ad almeno 4 settimane di distanza. Una terza dose (richiamo) è raccomandata dopo i 12 mesi di età, a distanza di almeno 2 mesi dalla seconda dose.
<i>Bambini di età compresa tra 12 mesi e meno di 2 anni non vaccinati</i>	2 dosi, ciascuna di 0,5 mL, con un intervallo di 2 mesi tra le dosi.
<i>Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni non vaccinati o non completamente vaccinati</i>	1 dose (0,5 mL). Se è stato somministrato un vaccino pneumococcico coniugato in precedenza, prima di somministrare Vaxneuvance devono passare almeno 2 mesi.

Schedula di vaccinazione per individui di età pari o superiore a 18 anni	
<i>Individui di età pari o superiore a 18 anni</i>	1 dose (0,5 mL). La necessità di rivaccinare con una dose successiva di Vaxneuvance non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Una o più dosi di Vaxneuvance possono essere somministrate a individui con una o più condizioni di base che li predispongono ad un rischio maggiore di malattia pneumococcica (come individui con malattia a cellule falciformi o con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o riceventi un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) o individui immunocompetenti di età compresa tra 18 e 49 anni con fattori di rischio per la malattia pneumococcica; vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la parte anterolaterale della coscia nei lattanti o il muscolo deltoide del braccio nei bambini e negli adulti.

Non sono disponibili dati per la somministrazione per via intradermica.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi vaccino contenente il tossoide difterico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Precauzioni relative alla via di somministrazione

Vaxneuvance non deve essere somministrato per via intravascolare.

Anafilassi

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di un raro evento anafilattico successivo alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili trattamento e supervisione medica adeguati.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute severe o da infezioni acute. La presenza di un'infezione minore e/o di febbre lieve non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come con altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela agli individui che ricevono una terapia anticoagulante, o a coloro affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione come l'emofilia. In questi individui possono verificarsi sanguinamento o

lividi in seguito a somministrazione intramuscolare. Vaxneuvance può essere somministrato per via sottocutanea se il potenziale beneficio supera chiaramente i rischi (vedere paragrafo 5.1).

Apnea nei lattanti nati prematuramente

Quando si somministra il ciclo di immunizzazione primario a lattanti nati molto prematuramente (nati a ≤ 28 settimane di gestazione) e in particolare a quelli con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve prendere in considerazione il potenziale rischio di apnea e la necessità di monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché in questo gruppo di lattanti il beneficio della vaccinazione è elevato, in genere, la vaccinazione non deve essere sospesa o posticipata.

Individui immunocompromessi

Gli individui immunocompromessi possono avere una ridotta risposta anticorpale all'immunizzazione attiva, attribuibile all'uso della terapia immunosoppressiva, a un difetto genetico, all'infezione da HIV o ad altre cause.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Vaxneuvance per gli individui con malattia a cellule falciformi o con infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Vaxneuvance per individui appartenenti ad altri gruppi immunocompromessi specifici e la vaccinazione deve essere considerata su base individuale.

Protezione

Come per qualsiasi vaccino, è possibile che la vaccinazione con Vaxneuvance non protegga tutti i soggetti che ricevono il vaccino. Vaxneuvance proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino (vedere paragrafi 2 e 5.1).

Sodio

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 iniezione diverse.

Le terapie immunosoppressive possono ridurre le risposte immunitarie ai vaccini.

Lattanti e bambini di età compresa tra 6 settimane e meno di 2 anni

Vaxneuvance può essere somministrato in concomitanza con qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccini monovalenti che combinati: vaccino contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite (sierotipi 1, 2 e 3), epatite A, epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b, morbillo, parotite, rosolia, varicella e rotavirus.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Vaxneuvance in concomitanza con altri vaccini.

I dati provenienti da uno studio clinico post-marketing che ha valutato l'impatto dell'uso di antipiretici (ibuprofene e paracetamolo) come profilassi della risposta immunitaria ad altri vaccini pneumococcici suggeriscono che la somministrazione di antipiretici in concomitanza o entro lo stesso giorno della vaccinazione può ridurre la risposta immunitaria dopo il ciclo infantile. Le risposte alla dose di richiamo somministrata a 12 mesi sono rimaste inalterate. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Adulti

Vaxneuvance può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale quadrivalente stagionale (virione frazionato, inattivato). Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Vaxneuvance in concomitanza con altri vaccini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Vaxneuvance in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se Vaxneuvance sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente all'effetto di Vaxneuvance sulla fertilità. Gli studi sugli animali condotti sulle femmine di ratto non indicano effetti dannosi (vedere paragrafo 5.3).

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

Vaxneuvance non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione pediatrica

Lattanti e bambini di età compresa tra 6 settimane e meno di 2 anni

La sicurezza di Vaxneuvance nei lattanti sani, compresi lattanti nati pretermine (a partire da 6 settimane di età alla prima vaccinazione) e nei bambini (di età compresa tra 11 e 15 mesi) è stata valutata come regime a 3 dosi o 4 dosi, in 5 studi clinici su un totale di 7.229 partecipanti.

Tutti i 5 studi hanno valutato la sicurezza di Vaxneuvance in caso di somministrazione in concomitanza con altri vaccini pediatrici di routine. In questi studi, 4.286 partecipanti hanno ricevuto un regime completo di Vaxneuvance, 2.405 partecipanti hanno ricevuto un regime completo di vaccino pneumococcico coniugato (PCV) 13-valente e 538 partecipanti hanno ricevuto Vaxneuvance quando utilizzato per completare un regime iniziato con PCV 13-valente (regime a dose mista).

Le reazioni avverse più frequenti sono state piressia ≥ 38 °C (75,2 %), irritabilità (74,5 %), sonnolenza (55,0 %), dolore in sede di iniezione (44,4 %), eritema in sede di iniezione (41,7 %), appetito ridotto (38,2 %), indurimento in sede di iniezione (28,3 %) e tumefazione in sede di iniezione (28,2 %), sulla base dei risultati su 3.589 partecipanti (Tabella 1), con l'esclusione dei partecipanti che avevano ricevuto un regime a dose mista. La maggior parte delle reazioni avverse sollecitate è stata di entità da lieve a moderata (in base all'intensità o alla dimensione) e di breve durata (≤ 3 giorni). Le reazioni severe (definite come stato di estremo disagio o evento che impedisce la normale attività giornaliera o

reazione in sede di iniezione di dimensione > 7,6 cm) si sono verificate in $\leq 3,5$ % dei lattanti e dei bambini dopo qualsiasi dose, con l'eccezione dell'irritabilità che si è verificata nell'11,4 % dei partecipanti.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni

La sicurezza di Vaxneuvance nei bambini e negli adolescenti sani è stata valutata in uno studio che ha incluso 352 partecipanti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni, 177 dei quali hanno ricevuto una sola dose di Vaxneuvance. In questa coorte di età, il 42,9 % di tutti i partecipanti aveva un'anamnesi di vaccinazione pregressa con un vaccino pneumococcico coniugato di valenza inferiore.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolore in sede di iniezione (54,8 %), mialgia (23,7 %), tumefazione in sede di iniezione (20,9 %), eritema in sede di iniezione (19,2 %), stanchezza (15,8 %), cefalea (11,9 %), indurimento in sede di iniezione (6,8 %) e piressia ≥ 38 °C (5,6 %) (Tabella 1). La maggior parte delle reazioni avverse sollecitate era di entità da lieve a moderata (in base all'intensità o alla dimensione) e di breve durata (≤ 3 giorni); reazioni severe (definite come stato di estremo disagio o evento che impedisce la normale attività giornaliera o reazione in sede di iniezione di dimensione > 7,6 cm) si sono verificate in $\leq 4,5$ % dei bambini e degli adolescenti.

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Vaxneuvance negli adulti sani e immunocompetenti è stata valutata in 6 studi clinici che hanno coinvolto 7.136 adulti di età ≥ 18 anni. Un ulteriore studio clinico ha valutato 302 adulti di età ≥ 18 anni affetti da HIV. Vaxneuvance è stato somministrato a 5.630 adulti; 1.241 erano di età compresa tra 18 e 49 anni, 1.911 erano di età compresa tra 50 e 64 anni, e 2.478 erano di età pari o superiore a 65 anni. Tra gli adulti che hanno ricevuto Vaxneuvance, 1.134 erano adulti immunocompetenti di età compresa tra 18 e 49 anni che presentavano 0 (n=285), 1 (n=620) o ≥ 2 (n=229) fattori di rischio per la malattia pneumococcica, mentre 152 erano adulti di età ≥ 18 anni che convivevano con infezione da HIV. Inoltre, 5.253 erano adulti naïve al vaccino pneumococcico e 377 erano stati precedentemente vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) almeno 1 anno prima dell'arruolamento.

Dopo la vaccinazione con Vaxneuvance, le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state sollecitate. Nell'analisi aggregata di 7 studi, le reazioni avverse più frequenti sono state: dolore in sede di iniezione (64,6 %), stanchezza (23,4 %), mialgia (20,7 %), cefalea (17,3 %), tumefazione in sede di iniezione (16,1 %), eritema in sede di iniezione (11,3 %) e artralgia (7,9 %) (Tabella 1). La maggior parte delle reazioni avverse sollecitate erano di entità lieve (in base all'intensità o alla dimensione) e di breve durata (≤ 3 giorni); reazioni severe (definite come un evento che impedisce la normale attività giornaliera o reazione in sede di iniezione di dimensione > 10 cm) si sono verificate in $\leq 1,5$ % degli adulti per tutto il programma clinico.

Gli adulti più anziani hanno riportato meno reazioni avverse rispetto agli adulti più giovani.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici sugli adulti, le reazioni avverse locali e sistemiche sono state sollecitate giornalmente dopo la vaccinazione, rispettivamente per 5 e 14 giorni e nei lattanti, bambini e adolescenti fino a 14 giorni dopo la vaccinazione. In tutte le popolazioni, le reazioni avverse non sollecitate sono state riportate per 14 giorni dopo la vaccinazione.

Le reazioni avverse riportate per tutte le fasce di età sono elencate nel seguente paragrafo secondo la classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di frequenza e gravità. La frequenza è definita come segue:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

- Molto raro (< 1/10.000)
- Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Lattanti/Bambini/Adolescenti		Adulti
		da 6 settimane a < 2 anni	da 2 a < 18anni [§]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Comune	-
Disturbi psichiatrici	Irritabilità	Molto comune	Comune	-
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da ipersensibilità che comprende edema della lingua, rossore e tensione della gola	-	-	Raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Molto comune	Comune	-
	Cefalea	-	Molto comune	Molto comune
	Capogiro	-	-	Non comune [†]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Comune	Comune	Raro
	Eruzione cutanea	Comune	Non noto [‡]	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	-	Comune	Non comune [†]
	Vomito	Comune	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	-	Molto comune	Molto comune
	Artralgia	-	-	Comune*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia [‡]	Molto comune	Comune	Non comune [†]
	≥ 39°C	Molto comune	-	-
	≥ 40°C	Comune	-	-
	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Eritema in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Molto comune	Comune	-
	Orticaria in sede di iniezione	Non comune	-	-
	Stanchezza	-	Molto comune	Molto comune
	Prurito in sede di iniezione	-	-	Comune
	Calore in sede di iniezione	-	-	Non comune
	Lividuria/ematoma in sede di iniezione	Comune	Comune	Non comune
	Brividi	-	-	Non comune [†]

[§]Per i partecipanti di età compresa tra 2 e < 3 anni, sono stati sollecitati eventi avversi sistemici diversi da quelli sollecitati per i partecipanti di età compresa tra ≥ 3 e meno di 18 anni. Per i partecipanti di età < 3 anni (Vaxneuvance N=32, PCV 13-valente N=28), dal Giorno 1 al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono stati sollecitati gli eventi: appetito ridotto, irritabilità, sonnolenza e orticaria. Per i partecipanti di età compresa tra ≥ 3 e meno di 18 anni, dal Giorno 1 al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono stati sollecitati gli eventi: stanchezza, cefalea, mialgia e orticaria.

[†]comune negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

[‡]Negli studi clinici, non sono stati osservati eventi dopo la somministrazione di Vaxneuvance in bambini e adolescenti sani e sono stati osservati due eventi in popolazioni speciali (malattia a cellule falciformi e HIV).

*molto comune negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

[‡]definita come temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Informazioni aggiuntive per altri regimi posologici, schedule di vaccinazione e popolazioni speciali

Regime a dose mista di vaccini pneumococcici coniugati diversi

I profili di sicurezza dei regimi misti a 4 dosi di Vaxneuvance e PCV 13-valente in lattanti e bambini sani erano, in linea generale, comparabili a quelli dei regimi completi a 4 dosi sia di Vaxneuvance che di PCV 13-valente (vedere paragrafo 5.1).

Schedula di vaccinazione di recupero

La sicurezza è stata inoltre valutata come schedula di vaccinazione di recupero in 126 lattanti e bambini sani di età compresa tra 7 mesi e meno di 2 anni che hanno ricevuto 2 o 3 dosi di Vaxneuvance a seconda dell'età all'arruolamento. Il profilo di sicurezza della schedula di vaccinazione di recupero era, in linea generale, coerente con il profilo di sicurezza della schedula di vaccinazione di routine iniziata da 6 settimane di età (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti con malattia a cellule falciformi o con infezione da HIV

La sicurezza è stata inoltre valutata in 69 bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e meno di 18 anni con malattia a cellule falciformi e in 203 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con infezione da HIV, ognuno dei quali ha ricevuto una singola dose di Vaxneuvance. Il profilo di sicurezza di Vaxneuvance nei bambini con queste condizioni era, in linea generale, coerente con il profilo di sicurezza dei bambini sani (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

La sicurezza è stata inoltre valutata in 131 adulti e 8 bambini di età ≥ 3 anni che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT allogenico) da 3 a 6 mesi prima dell'arruolamento, ognuno dei quali ha ricevuto tra 1 e 4 dosi di Vaxneuvance. Il profilo di sicurezza di Vaxneuvance nei riceventi HSCT allogenico era, in linea generale, coerente con il profilo di sicurezza della popolazione sana.

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

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Vaxneuvance contiene 15 polisaccaridi capsulari pneumococcici purificati di *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, con i sierotipi aggiuntivi 22F e 33F), ognuno coniugato a una proteina vettrice (CRM₁₉₇). Vaxneuvance stimola una risposta immunitaria cellula-T dipendente per indurre anticorpi che potenziano l'opsonizzazione, la fagocitosi e la soppressione degli pneumococchi al fine di proteggere contro la malattia pneumococcica.

Le risposte immunitarie dopo l'esposizione naturale a *Streptococcus pneumoniae* o a seguito della vaccinazione pneumococcica possono essere determinate misurando l'attività opsonofagocitica (*opsonophagocytic activity*, OPA) e le risposte delle immunoglobuline G (IgG). L'OPA indica gli anticorpi funzionali ed è considerata una importante misura immunologica surrogata di protezione contro la malattia pneumococcica negli adulti. Nei bambini, è stato utilizzato come valore di soglia per la valutazione clinica dei vaccini pneumococcici coniugati, il livello di un titolo anticorpale IgG sierotipo specifico corrispondente a $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, in base al test di immunoassorbimento enzimatico (*Enzyme-Linked Immunoassay*, ELISA) di riferimento dell'OMS.

Immunogenicità clinica in lattanti, bambini e adolescenti sani

L'immunogenicità è stata valutata in base ai tassi di risposta delle IgG sierotipo specifiche (la percentuale di partecipanti che soddisfacevano il valore di soglia delle IgG sierotipo specifiche di $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) e alla media geometrica delle concentrazioni delle IgG (GMC) a 30 giorni dal ciclo primario e/o dalla dose per bambini nella prima infanzia (richiamo). In un sottogruppo di partecipanti, è stata misurata anche la media geometrica dei titoli (GMT) di OPA, a 30 giorni dal ciclo primario e/o dalla dose per bambini nella prima infanzia.

Lattanti e bambini sottoposti a una schedula vaccinale di routine

Regime a 3 dosi (ciclo primario 2 dosi + 1 dose per bambini nella prima infanzia)

Nello studio in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 025), 1.184 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o PCV 13-valente in un regime a 3 dosi. Le prime due dosi sono state somministrate a lattanti di età compresa tra 2 e 4 mesi (ciclo primario) e la terza dose è stata somministrata a bambini di età compresa tra 11 e 15 mesi (dose per bambini nella prima infanzia). I partecipanti hanno ricevuto in concomitanza anche altri vaccini pediatrici, tra cui il vaccino anti-rotavirus (vivo) con il ciclo primario per lattanti e vaccino coniugato (adsorbito) contro Difterite, Tetano, Pertosse (acellulare), Epatite B (DNAr), Poliomielite (inattivato), *Haemophilus influenzae* di tipo b con tutte le 3 dosi nel regime completo.

Vaxneuvance stimola risposte immunitarie, come valutato dai tassi di risposta delle IgG, dalla GMC delle IgG e dalla GMT di OPA, per tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino. A 30 giorni dal ciclo primario di due dosi, i tassi di risposta e la GMC delle IgG sierotipo specifiche erano, in linea generale, comparabili per i 13 sierotipi condivisi e più elevati per i 2 sierotipi aggiuntivi (22F e 33F), nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance rispetto ai soggetti che hanno ricevuto PCV 13-valente (Tabella 2). A 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia, Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per i 13 sierotipi condivisi e superiore per i 2 sierotipi aggiuntivi, come valutato del tasso di risposta delle IgG e dalla GMC delle IgG (Tabella 3).

Tabella 2: Tassi di risposta delle IgG sierotipo specifiche e GMC delle IgG a 30 giorni dal ciclo primario 2 dosi (regime a 3 dosi, Protocollo 025)

Sierotipo pneumococcico	Tassi di risposta delle IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			GMC delle IgG		
	Vaxneuvance (N=497)	PCV 13-valente (N=468-469)	Differenza in punti percentuali* (Vaxneuvance – PCV 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (N=497)	PCV 13-valente (N=468-469)	Rapporto GMC** (Vaxneuvance/PCV 13-valente) (IC 95%)**
	Percentuale di risposta osservata	Percentuale di risposta osservata		GMC	GMC	
13 sierotipi condivisi [†]						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	3,0 (-5,9; -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance [‡]						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* La differenza stimata e l'IC per la differenza in punti percentuali sono calcolati sulla base del metodo Miettinen & Nurminen.

** Il rapporto GMC e l'IC sono calcolati in base alla distribuzione t, con una stima della varianza tratta da un modello lineare sierotipo specifico che utilizza le concentrazioni anticorpali trasformate in logaritmo naturale come risposta e termine unico per gruppo di vaccinazione.

[†] Una conclusione relativa alla non inferiorità per i 13 sierotipi condivisi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è > -10 punti percentuali per la differenza dei tassi di risposta delle IgG (Vaxneuvance – PCV 13-valente) $> 0,5$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

[‡] Una conclusione relativa alla superiorità per i 2 sierotipi aggiuntivi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è > 10 punti percentuali per la differenza dei tassi di risposta delle IgG (Vaxneuvance – PCV 13-valente) $> 2,0$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

n = numero di partecipanti randomizzati, vaccinati e che contribuiscono nell'analisi.

IC = intervallo di confidenza; GMC = media geometrica della concentrazione ($\mu\text{g/mL}$); IgG = immunoglobulina G.

Tabella 3: Tassi di risposta delle IgG sierotipo specifiche e GMC delle IgG a 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia (regime a 3 dosi, Protocollo 025)

Sierotipo pneumococcico	Tassi di risposta delle IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			GMC delle IgG		
	Vaxneuvance (n=510-511)	PCV 13-valente (n=504-510)	Differenza in punti percentuali* (Vaxneuvance - PCV 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=510-511)	PCV13-valente (n=504-510)	Rapporto GMC** (Vaxneuvance/PCV 13-valente) (IC 95%)**
	Percentuale di risposta osservata	Percentuale di risposta osservata	GMC	GMC		
13 sierotipi condivisi [†]						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance [‡]						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

* La differenza stimata e l'IC per la differenza in punti percentuali sono calcolati sulla base del metodo Miettinen & Nurminen.

** Il rapporto GMC e l'IC sono calcolati in base alla distribuzione t, con una stima della varianza tratta da un modello lineare sierotipo specifico che utilizza le concentrazioni anticorpali trasformate in logaritmo naturale come risposta e termine unico per gruppo di vaccinazione.

† Una conclusione relativa alla non inferiorità per i 13 sierotipi condivisi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è > -10 punti percentuali per la differenza dei tassi di risposta delle IgG (Vaxneuvance - PCV 13-valente) $> 0,5$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

‡ Una conclusione relativa alla superiorità per i 2 sierotipi aggiuntivi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è > 10 punti percentuali per la differenza dei tassi di risposta delle IgG (Vaxneuvance - PCV 13-valente) $> 2,0$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

n = numero di partecipanti randomizzati, vaccinati e che contribuiscono nell'analisi.

IC = intervallo di confidenza; GMC = media geometrica della concentrazione ($\mu\text{g/mL}$); IgG = immunoglobulina G.

Inoltre, Vaxneuvance stimola la produzione di anticorpi funzionali, come valutato dalla GMT di OPA sierotipo specifica a 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia, che in linea generale è comparabile, ma leggermente inferiore per i 13 sierotipi condivisi con PCV 13-valente. La rilevanza clinica di questa risposta leggermente inferiore non è nota. La GMT di OPA, sia per 22F che per 33F, era più elevata nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance rispetto ai soggetti che hanno ricevuto PCV 13-valente.

In un altro studio in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 026), 1.191 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o PCV 13-valente come regime a 3 dosi somministrato in concomitanza con altri vaccini pediatrici compresi Vaxelis con tutte le tre dosi e M-M-RvaxPro e Varivax con la dose per bambini nella prima infanzia. Il ciclo primario è stato somministrato a lattanti da 3 a 5 mesi di età seguita dalla dose per bambini nella prima infanzia a 12 mesi di età.

Vaxneuvance stimola risposte immunitarie, come valutato dai tassi di risposta delle IgG, della GMC delle IgG e della GMT di OPA, per tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino. A 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia, Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per i 13 sierotipi condivisi e superiore per i 2 sierotipi aggiuntivi, 22F e 33F, come valutato dai tassi di risposta delle IgG. Analogamente, Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per i 13 sierotipi condivisi e superiore a PCV 13-valente per i 2 sierotipi aggiuntivi, come valutato dalla GMC delle IgG. Dopo la dose per bambini nella prima infanzia, Vaxneuvance genera anticorpi funzionali (GMT di OPA) per tutti i 15 sierotipi che sono, in linea generale, comparabili a PCV 13-valente.

Regime a 4 dosi (ciclo primario 3 dosi + 1 dose per bambini nella prima infanzia)

In uno studio di fase 2 e in tre studi di fase 3 su lattanti sani è stato valutato un regime a 4 dosi. Il ciclo primario è stato somministrato a lattanti di 2, 4 e 6 mesi di età e la dose per bambini nella prima infanzia è stata somministrata a bambini tra 12 e 15 mesi di età.

In uno studio in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 029), 1.720 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o PCV 13-valente. Come parte della schedula per i lattanti, i partecipanti hanno ricevuto in concomitanza anche altri vaccini pediatrici, tra cui HBVaxPro (vaccino [ricombinante] anti-epatite B), RotaTeq (vaccino anti-rotavirus, vivo, orale, pentavalente) e tossoidi difterici, tetanici, vaccino adsorbito per la pertosse acellulare, per la poliomielite (inattivato), il vaccino coniugato contro l'*Haemophilus* di tipo b (coniugato al tossoide tetanico). In concomitanza con la dose per bambini nella prima infanzia di Vaxneuvance, sono stati somministrati il vaccino coniugato contro l'*Haemophilus* di tipo b (coniugato al tossoide tetanico), M-M-RvaxPro (vaccino contro morbillo, parotite e rosolia, vivo), Varivax (vaccino contro la varicella, vivo) e Vaqta (vaccino anti-epatite A, inattivato).

Vaxneuvance stimola risposte immunitarie, come valutato dai tassi di risposta delle IgG, dalla GMC delle IgG e dalla GMT di OPA, per tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino. A 30 giorni dal ciclo primario, Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per i 13 sierotipi condivisi, come valutato dai tassi di risposta delle IgG (Tabella 4). Vaxneuvance è non inferiore per i 2 sierotipi aggiuntivi, come valutato dai tassi di risposta delle IgG per i sierotipi 22F e 33F nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance, rispetto al tasso di risposta per il sierotipo 23F nei soggetti che hanno ricevuto PCV 13-valente (il tasso di risposta più basso per qualsiasi sierotipo condiviso, con l'esclusione del sierotipo 3), con una differenza in punti percentuali rispettivamente di 6,7 % (IC 95%: 4,6, 9,2) e di -4,5 % (IC 95 %: -7,8, -1,3).

A 30 giorni dal ciclo primario, la GMC delle IgG sierotipo specifiche è non inferiore a PCV 13-valente per 12 dei 13 sierotipi condivisi. La risposta delle IgG al sierotipo 6A non ha soddisfatto i criteri prespecificati di non inferiorità, seppur con un margine ridotto (0,48 versus > 0,5) (Tabella 4). Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per i 2 sierotipi aggiuntivi, come valutato dalla GMC delle IgG sierotipo specifiche per i sierotipi 22F e 33F nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance, rispetto alla GMC delle IgG per il sierotipo 4 nei soggetti che hanno ricevuto PCV 13-valente (la GMC delle IgG più bassa per qualsiasi sierotipo condiviso, con l'esclusione del sierotipo 3), con un rapporto GMC rispettivamente di 3,64 e di 1,24.

Inoltre, Vaxneuvance induce risposte immunitarie al sierotipo 3 condiviso e ai 2 sierotipi aggiuntivi, le quali sono state sostanzialmente più elevate rispetto alla risposta immunitaria indotta da PCV 13-valente, come valutato dai tassi di risposta delle IgG e GMC delle IgG a 30 giorni dal ciclo primario (Tabella 4).

Tabella 4: Tassi di risposta delle IgG sierotipo specifiche e GMC delle IgG a 30 giorni dal ciclo primario 3 dosi (regime a 4 dosi, Protocollo 029)

Sierotipo pneumococcico	Tassi di risposta delle IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			GMC delle IgG		
	Vaxneuvance (n=698-702)	PCV 13-valente (n=660-665)	Differenza in punti percentuali* (Vaxneuvance – PCV 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=698-702)	PCV13-valente (n=660-665)	Rapporto GMC** (Vaxneuvance/PCV 13-valente) (IC 95%)**
	Percentuale di risposta osservata	Percentuale di risposta osservata		GMC	GMC	
13 sierotipi condivisi†						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

* La differenza stimata e l'IC per la differenza in punti percentuali sono calcolati sulla base del metodo Miettinen & Nurminen.

** Il rapporto GMC e l'IC sono calcolati in base alla distribuzione t, con una stima della varianza tratta da un modello lineare sierotipo specifico che utilizza le concentrazioni anticorpali trasformate in logaritmo naturale come risposta e termine unico per gruppo di vaccinazione.

† Una conclusione relativa alla non inferiorità per i 13 sierotipi condivisi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è > -10 punti percentuali per la differenza dei tassi di risposta delle IgG (Vaxneuvance – PCV 13-valente) o $> 0,5$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

n = numero di partecipanti randomizzati, vaccinati e che contribuiscono nell'analisi.

IC = intervallo di confidenza; GMC = media geometrica della concentrazione ($\mu\text{g/mL}$); IgG = immunoglobulina G.

A 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia, la GMC delle IgG sierotipo specifiche per Vaxneuvance è non inferiore a PCV 13-valente per tutti i 13 sierotipi condivisi e per i 2 sierotipi aggiuntivi, come valutato dalla GMC delle IgG per i sierotipi 22F e 33F nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance, rispetto alla GMC delle IgG per il sierotipo 4 nei soggetti che hanno ricevuto

PCV 13-valente (la GMC delle IgG più bassa per qualsiasi sierotipo condiviso, con l'esclusione del sierotipo 3), con un rapporto GMC rispettivamente di 4,69 e di 2,59 (Tabella 5).

Vaxneuvance induce risposte immunitarie al sierotipo 3 condiviso e ai 2 sierotipi aggiuntivi, le quali sono state sostanzialmente più elevate rispetto alla risposta immunitaria indotta da PCV 13-valente, come valutato dai tassi di risposta delle IgG e GMC delle IgG a 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia (Tabella 5).

Tabella 5: Tassi di risposta delle IgG sierotipo specifiche e GMC delle IgG a 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia (regime a 4 dosi, Protocollo 029)

Sierotipo pneumococcico	Tassi di risposta delle IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			GMC delle IgG		
	Vaxneuvance (n=712-716)	PCV 13-valente (n=677-686)	Differenza in punti percentuali* (Vaxneuvance – PCV 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=712-716)	PCV13-valente (n=677-686)	Rapporto GMC** (Vaxneuvance/PCV 13-valente) (IC 95%)**
	Percentuale di risposta osservata	Percentuale di risposta osservata		GMC	GMC	
13 sierotipi condivisi [†]						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* La differenza stimata e l'IC per la differenza in punti percentuali sono calcolati sulla base del metodo Miettinen & Nurminen.

** Il rapporto GMC e l'IC sono calcolati in base alla distribuzione t, con una stima della varianza tratta da un modello lineare sierotipo specifico che utilizza le concentrazioni anticorpali trasformate in logaritmo naturale come risposta e termine unico per gruppo di vaccinazione.

[†] Una conclusione relativa alla non inferiorità per i 13 sierotipi condivisi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% è $> 0,5$ per il rapporto GMC delle IgG (Vaxneuvance/PCV 13-valente).

n = numero di partecipanti randomizzati, vaccinati e che contribuiscono nell'analisi.
IC = intervallo di confidenza; GMC = media geometrica della concentrazione ($\mu\text{g/mL}$); IgG = immunoglobulina G.

Vaxneuvance stimola la produzione di anticorpi funzionali, come valutato dalla GMT di OPA sierotipo specifica a 30 giorni dal ciclo primario e dalla dose per bambini nella prima infanzia che, in linea generale è comparabile, ma leggermente inferiore per i 13 sierotipi condivisi con PCV 13-valente. La rilevanza clinica di questa risposta leggermente inferiore non è nota. La GMT di OPA, sia per 22F che per 33F, era più elevata nei soggetti che hanno ricevuto Vaxneuvance rispetto ai soggetti che hanno ricevuto PCV 13-valente.

Lattanti e bambini a cui è stato somministrato un regime a dose mista di vaccini pneumococcici coniugati diversi

In uno studio descrittivo in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 027), 900 partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1:1:1 a uno dei cinque gruppi di vaccinazione a ricevere un regime completo o a dose mista di vaccini pneumococcici coniugati. In due gruppi di vaccinazione, i partecipanti hanno ricevuto un regime a 4 dosi di Vaxneuvance o PCV 13-valente. Negli altri tre gruppi di vaccinazione, il ciclo di vaccinazioni è iniziato con PCV 13-valente ed è stato sostituito con Vaxneuvance alla Dose 2, Dose 3 o Dose 4. I partecipanti hanno ricevuto in concomitanza anche altri vaccini pediatrici, tra cui HBVaxPro (vaccino [ricombinante] anti-epatite B) e RotaTeq (vaccino anti-rotavirus, vivo, orale, pentavalente). La GMC delle IgG sierotipo specifiche a 30 giorni dalla dose per bambini nella prima infanzia era, in linea generale, comparabile per i partecipanti a cui erano stati somministrati regimi misti di Vaxneuvance e PCV 13-valente e per quelli a cui era stato somministrato un regime a dose completa di PCV 13-valente per i 13 sierotipi condivisi, come valutato dal rapporto GMC delle IgG. Sono stati osservati solo anticorpi più elevati verso i sierotipi 22F e 33F quando è stata somministrata almeno una dose di Vaxneuvance durante il ciclo primario infantile e alla fascia di età bambino nella prima infanzia.

Immunogenicità in lattanti nati pretermine

Le risposte immunitarie (IgG e OPA sierotipo specifiche) in lattanti nati pretermine a cui sono state somministrate 4 dosi di vaccino pneumococcico coniugato nell'ambito di 4 studi in doppio cieco, controllati con comparatore attivo (Protocollo 025, Protocollo 027, Protocollo 029 e Protocollo 031), erano, in linea generale, coerenti con quelle osservate nella popolazione generale di lattanti sani in questi studi (che comprendevano lattanti nati pretermine e a termine).

Lattanti, bambini e adolescenti sottoposti a schema vaccinale di recupero

In uno studio descrittivo in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 024), 606 bambini che erano naïve al vaccino pneumococcico o che non avevano completato il ciclo vaccinale o che avevano completato un regime di somministrazione con vaccini pneumococcici coniugati di valenza inferiore, sono stati randomizzati a ricevere da 1 a 3 dosi di Vaxneuvance o PCV 13-valente in tre diverse coorti di età (da 7 a 11 mesi, da 12 a 23 mesi e da 24 mesi a meno di 18 anni di età), in base a una schedula adatta all'età. La vaccinazione di recupero con Vaxneuvance ha stimolato nei bambini di età compresa tra 7 mesi e meno di 18 anni risposte immunitarie comparabili a PCV 13-valente per i sierotipi condivisi e più elevate rispetto a PCV 13-valente per i sierotipi aggiuntivi 22F e 33F. All'interno di ciascuna coorte di età, la GMC delle IgG sierotipo specifiche a 30 giorni dall'ultima dose di vaccino era, in linea generale, comparabile tra i gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevata in Vaxneuvance per i 2 sierotipi aggiuntivi.

Risposte immunitarie dopo somministrazione per via sottocutanea nei lattanti e nei bambini

In uno studio descrittivo in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 033), 694 lattanti Giapponesi sani da 2 a 6 mesi di età sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o PCV 13-valente come regime a 4 dosi per via di somministrazione sottocutanea. La prima dose è stata somministrata da 2 a 6 mesi di età, la seconda e la terza dose sono state somministrate ad un intervallo di ≥ 27 giorni dalla prima dose. La quarta dose è stata somministrata da 12 a 15 mesi di età. Vaxneuvance ha stimolato, nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia sani, risposte immunitarie sierotipo specifiche (IgG e OPA) in linea generale comparabili a PCV 13-valente per i sierotipi condivisi e più elevate in Vaxneuvance per i 2 sierotipi aggiuntivi.

Immunogenicità clinica negli adulti immunocompetenti di età \geq 18 anni

I cinque studi clinici (Protocollo 007, Protocollo 016, Protocollo 017, Protocollo 019 e Protocollo 021) che sono stati condotti nel continente americano, in Europa e in Asia-Pacifico hanno valutato l'immunogenicità di Vaxneuvance in adulti sani e immunocompetenti in diversi gruppi di età, compresi gli individui con o senza precedente vaccinazione antipneumococcica. Ogni studio clinico comprendeva adulti con condizioni mediche di base stabili (ad es., diabete mellito, patologie renali, cardiopatia cronica, epatopatia cronica, malattia polmonare cronica compresa asma) e/o fattori di rischio comportamentali (ad es., attuale uso di tabacco, aumentato consumo di alcol) che sono noti aumentare il rischio di malattia pneumococcica.

In ogni studio, l'immunogenicità è stata valutata mediante OPA sierotipo specifica e le risposte delle IgG a 30 giorni dopo la vaccinazione. Gli endpoint degli studi comprendevano la media geometrica dei titoli (GMT) di OPA e la media geometrica delle concentrazioni (GMC) delle IgG. Lo studio pivotal (Protocollo 019) era finalizzato a dimostrare la non inferiorità della GMT di OPA per 12 dei 13 sierotipi che Vaxneuvance condivide con il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente, la non inferiorità e la superiorità per il sierotipo 3 condiviso e la superiorità per i sierotipi 22F e 33F, aggiuntivi di Vaxneuvance. La valutazione della superiorità di Vaxneuvance rispetto al vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente è stata basata sui confronti tra gruppi della GMT di OPA e delle percentuali di partecipanti con un aumento \geq 4 volte dei titoli OPA sierotipo specifici dal periodo precedente alla vaccinazione a 30 giorni dopo la vaccinazione.

Adulti naïve al vaccino pneumococcico

Nello studio pivotal in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 019), 1.205 soggetti immunocompetenti di età \geq 50 anni, naïve al vaccino pneumococcico, sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente. L'età mediana dei partecipanti era di 66 anni (range: da 50 a 92 anni), con circa il 69 % di età superiore a 65 anni e circa il 12 % di età superiore a 75 anni. Il 57,3 % era di sesso femminile e l'87 % ha riportato una anamnesi di almeno una condizione medica di base.

Lo studio ha dimostrato che Vaxneuvance è non inferiore al vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente per i 13 sierotipi condivisi, superiore per i 2 sierotipi aggiuntivi e per il sierotipo 3 condiviso. Nella Tabella 6 è riassunta la GMT di OPA a 30 giorni dopo la vaccinazione. Le GMC delle IgG erano, in generale, coerenti con i risultati osservati per la GMT di OPA.

Tabella 6: GMT di OPA sierotipo specifica a 30 giorni dopo la vaccinazione in adulti di età ≥ 50 anni, naïve al vaccino pneumococcico (Protocollo 019)

Sierotipo pneumococcico	Vaxneuvance (N = 602)		PCV 13-valente (N = 600)		Rapporto GMT* (Vaxneuvance/PCV 13-valente) (IC 95 %)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 sierotipi condivisi [†]					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 [‡]	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1.125,6	598	1.661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5.407,2	598	5.424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4.011,7	598	3.258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4.617,3	598	5.880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1.817,3	597	2.232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1.999,3	598	2.656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2.757,7	598	2.583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3.194,3	598	3.979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1.695,1	598	1.917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2.045,4	598	1.740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance [§]					
22F	594	2.375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7.994,7	597	1.124,9	7,11 (6,07; 8,32)

*GMT, rapporto GMT e IC 95% sono stati stimati da un modello cLDA.

[†]Una conclusione relativa alla non inferiorità per i 13 sierotipi condivisi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% per il rapporto GMT stimato (Vaxneuvance/PCV 13-valente) è > 0,5.

[‡]Una conclusione relativa alla superiorità per il sierotipo 3 è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% per il rapporto GMT stimato (Vaxneuvance/PCV 13-valente) è > 1,2.

[§]Una conclusione relativa alla superiorità per i 2 sierotipi aggiuntivi è basata sul fatto che il limite inferiore dell'IC 95% per il rapporto GMT stimato (Vaxneuvance/PCV 13-valente) è > 2,0.

N = numero di partecipanti randomizzati e vaccinati; n = numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi.

IC = intervallo di confidenza; cLDA = constrained Longitudinal Data Analysis; GMT = media geometrica dei titoli (1/dil); OPA = attività opsonofagocitica; PCV = vaccino pneumococcico coniugato.

In uno studio descrittivo, in doppio cieco (Protocollo 017), 1.515 soggetti immunocompetenti di età compresa tra 18 e 49 anni con o senza fattori di rischio per la malattia pneumococcica sono stati randomizzati secondo un rapporto 3:1 a ricevere Vaxneuvance o il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente, seguito da PPV23 a distanza di 6 mesi. I fattori di rischio per la malattia pneumococcica comprendevano: diabete mellito, malattie cardiache croniche compresa insufficienza cardiaca, malattia epatica cronica con cirrosi compensata, malattia polmonare cronica comprese asma persistente e malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO), uso attuale di tabacco e aumentato consumo di alcol. Complessivamente, di coloro che hanno ricevuto Vaxneuvance, 285 (25,2 %) non avevano alcun fattore di rischio, 620 (54,7 %) avevano 1 fattore di rischio e 228 (20,1 %) avevano 2 o più fattori di rischio.

Vaxneuvance ha indotto risposte immunitarie a tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino come valutato dalla GMT di OPA (Tabella 7) e dalla GMC delle IgG. La GMT di OPA e la GMC delle IgG sono risultate, in generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevate nel gruppo Vaxneuvance per i 2 sierotipi aggiuntivi. Dopo la vaccinazione con PPV23, la GMT di OPA e la GMC delle IgG sono risultate, in generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per tutti i 15 sierotipi.

In un'analisi di sottogruppo basata sul numero di fattori di rischio segnalati, Vaxneuvance ha indotto risposte immunitarie a tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino come valutato dalla GMT di OPA e dalla GMC delle IgG a 30 giorni dopo la vaccinazione in adulti con nessuno, 1 o 2 o più fattori di rischio. I risultati in ciascun sottogruppo erano, in generale, consistenti a quelli osservati nella

popolazione totale dello studio. Anche la somministrazione sequenziale di Vaxneuvance seguita da PPV23 dopo 6 mesi è risultata immunogenica per tutti i 15 sierotipi contenuti in Vaxneuvance.

Tabella 7: GMT di OPA sierotipo specifica a 30 giorni dopo la vaccinazione in adulti naïve al vaccino pneumococcico di età 18-49 anni con o senza fattori di rischio per la malattia pneumococcica (Protocollo 017)

Sierotipo pneumococcico	Vaxneuvance (N = 1.133)			PCV 13-valente (N = 379)		
	n	GMT osservata	IC 95%*	n	GMT osservata	IC 95%*
13 sierotipi condivisi						
1	1.019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1.004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1.016	1.416,0	(1.308,9; 1.531,8)	342	2.576,1	(2.278,0; 2.913,2)
5	1.018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1.006	12.928,8	(11.923,4; 14.019,0)	335	11.282,4	(9.718,8; 13.097,5)
6B	1.014	10.336,9	(9.649,4; 11.073,4)	342	6.995,7	(6.024,7; 8.123,2)
7F	1.019	5.756,4	(5.410,4; 6.124,6)	342	7.588,9	(6.775,3; 8.500,2)
9V	1.015	3.355,1	(3.135,4; 3.590,1)	343	3.983,7	(3.557,8; 4.460,7)
14	1.016	5.228,9	(4.847,6; 5.640,2)	343	5.889,8	(5.218,2; 6.647,8)
18C	1.014	5.709,0	(5.331,1; 6.113,6)	343	3.063,2	(2.699,8; 3.475,5)
19A	1.015	5.369,9	(5.017,7; 5.746,8)	343	5.888,0	(5.228,2; 6.631,0)
19F	1.018	3.266,3	(3.064,4; 3.481,4)	343	3.272,7	(2.948,2; 3.632,9)
23F	1.016	4.853,5	(4.469,8; 5.270,2)	340	3.887,3	(3.335,8; 4.530,0)
2 sierotipi aggiuntivi di Vaxneuvance						
22F	1.005	3.926,5	(3.645,9; 4.228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1.014	11.627,8	(10.824,6; 12.490,7)	338	2.180,6	(1.828,7; 2.600,2)

*Gli IC 95% all'interno del gruppo sono ottenuti elevando a potenza gli IC della media dei valori del logaritmo naturale sulla base della distribuzione t.

N = numero di partecipanti randomizzati e vaccinati; n = numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi.

IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli (1/dil); OPA = attività opsonofagocitica; PCV = vaccino pneumococcico coniugato.

Somministrazione sequenziale di vaccini pneumococcici negli adulti

La somministrazione sequenziale di Vaxneuvance seguita da PPV23 è stata valutata nel Protocollo 016, Protocollo 017 (vedere paragrafo 5.1, *Adulti naïve al vaccino pneumococcico*) e Protocollo 018 (vedere paragrafo 5.1, *Adulti con infezione da HIV*).

In uno studio in doppio cieco, controllato con comparatore attivo (Protocollo 016), 652 soggetti di età ≥ 50 anni naïve al vaccino pneumococcico sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente, seguito da PPV23 un anno dopo.

Dopo la vaccinazione con PPV23, la GMT di OPA e la GMC delle IgG sono risultate comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per tutti i 15 sierotipi di Vaxneuvance.

Le risposte immunitarie indotte da Vaxneuvance si sono mantenute fino a 12 mesi dopo la vaccinazione come valutato dalla GMT di OPA e dalla GMC delle IgG. La GMT di OPA sierotipo specifica è diminuita nel tempo, poiché era inferiore al Mese 12 rispetto al Giorno 30, ma è rimasta al di sopra dei livelli basali per tutti i sierotipi contenuti in Vaxneuvance o nel vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente. La GMT di OPA e la GMC delle IgG sono state, in generale, comparabili tra i gruppi di intervento al Mese 12 per i 13 sierotipi condivisi e superiori per i 2 sierotipi aggiuntivi tra coloro che avevano ricevuto Vaxneuvance.

Adulti sottoposti a precedente vaccinazione pneumococcica

In uno studio descrittivo in doppio cieco (Protocollo 007), 253 soggetti di età ≥ 65 anni precedentemente sottoposti a vaccinazione con PPV23 almeno un anno prima dell'ingresso nello studio sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente.

La GMC delle IgG e la GMT di OPA sono risultate, in generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevate nel gruppo Vaxneuvance per i 2 sierotipi aggiuntivi.

In uno studio clinico, nel quale è stato somministrato un altro PCV ≤ 1 anno dopo PPV23, sono state osservate risposte immunitarie ridotte per i sierotipi comuni rispetto alle risposte immunitarie osservate quando PCV è stato somministrato da solo o prima di PPV23. Il significato clinico di ciò è sconosciuto.

Immunogenicità clinica nelle popolazioni speciali

Bambini con infezione da HIV

In uno studio descrittivo, in doppio cieco (Protocollo 030), Vaxneuvance è stato valutato su 203 bambini di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con infezione da HIV. Di questi bambini, 17 (8,4 %) avevano una conta delle cellule T CD4+ < 500 cellule/ μ L e valore dell'HIV RNA plasmatico < 50.000 copie/mL. In questo studio, 407 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere una sola dose di Vaxneuvance o PCV 13-valente, seguita da PPV 23 dopo 2 mesi. Vaxneuvance è risultato immunogenico come valutato dalla GMC delle IgG sierotipo specifiche e dalla GMT di OPA a 30 giorni dalla vaccinazione per tutti i 15 sierotipi contenuti in Vaxneuvance. La GMC delle IgG sierotipo specifiche e la GMT di OPA erano, in linea generale, comparabili per i 13 sierotipi condivisi e più elevate per i 2 sierotipi aggiuntivi (22F e 33F). Dopo la somministrazione sequenziale di PPV 23, la GMC delle IgG e la GMT di OPA erano, in linea generale, comparabili a 30 giorni dalla vaccinazione tra i due gruppi di vaccinazione per tutti i 15 sierotipi contenuti in Vaxneuvance.

Adulti con infezione da HIV

In uno studio descrittivo in doppio cieco (Protocollo 018), 302 soggetti di età ≥ 18 anni, naïve al vaccino pneumococcico, con infezione da HIV, con conta dei linfociti T CD4+ ≥ 50 cellule/ μ L e HIV acido ribonucleico (RNA) plasmatico < 50.000 copie/mL sono stati randomizzati a ricevere Vaxneuvance o il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente, seguito da PPV23 a 2 mesi di distanza. La maggior parte dei partecipanti aveva una conta delle cellule T CD4+ ≥ 200 cellule/ μ L; 4 (1,3 %) avevano una conta delle cellule T CD4+ da ≥ 50 a < 200 cellule/ μ L, 152 (50,3 %) avevano una conta delle cellule T CD4+ da ≥ 200 a < 500 cellule/ μ L e 146 (48,3 %) avevano una conta delle cellule T CD4+ ≥ 500 cellule/ μ L.

Vaxneuvance ha indotto risposte immunitarie a tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino come valutato dalla GMT di OPA e dalla GMC delle IgG a 30 giorni dopo la vaccinazione. Le risposte immunitarie osservate nei partecipanti con infezione da HIV sono state costantemente inferiori rispetto a quelle osservate nei partecipanti sani, ma comparabili per entrambi i gruppi di vaccinazione, ad eccezione del sierotipo 4. La GMT di OPA e la GMC delle IgG per il sierotipo 4 sono state inferiori per Vaxneuvance. A seguito della somministrazione sequenziale di PPV23, la GMT di OPA e la GMC delle IgG sono risultate, in generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per tutti i 15 sierotipi.

Bambini con malattia a cellule falciformi

In uno studio descrittivo, in doppio cieco (Protocollo 023), Vaxneuvance è stato valutato in bambini di età compresa tra 5 e meno di 18 anni con malattia a cellule falciformi. In questo studio, i partecipanti arruolati possono aver ricevuto vaccini pneumococcici di routine durante i primi due anni di vita, ma non aver ricevuto vaccini pneumococcici nei 3 anni prima dell'inclusione nello studio. Un totale di 104 partecipanti è stato randomizzato con un rapporto 2:1 a ricevere una sola dose di Vaxneuvance o PCV 13-valente. Vaxneuvance è risultato immunogenico come valutato dalla GMC delle IgG sierotipo

specifiche e dalla GMT di OPA a 30 giorni dalla vaccinazione per tutti i 15 sierotipi contenuti in Vaxneuvance. La GMC delle IgG sierotipo specifiche e la GMT di OPA erano, in linea generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevate in Vaxneuvance per i due sierotipi aggiuntivi 22F e 33F.

Bambini e adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

In uno studio descrittivo, in doppio cieco (Protocollo 022), Vaxneuvance è stato valutato negli adulti e nei bambini di età ≥ 3 anni che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT allogenico) da 3 a 6 mesi prima dell'arruolamento. In questo studio, 277 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere 3 dosi di Vaxneuvance o PCV 13-valente, somministrati a un mese di distanza. Dodici mesi dopo HSCT allogenico, i partecipanti senza malattia cronica da reazione del trapianto contro l'ospite (*chronic graft-versus-host disease*, cGvHD) hanno ricevuto una dose singola di PPV23 e i partecipanti con cGvHD hanno ricevuto una quarta dose di Vaxneuvance o PCV 13-valente. Vaxneuvance è risultato immunogenico nei riceventi HSCT allogenico, come valutato dalla GMC delle IgG e dalla GMT di OPA a 30 giorni dalla terza dose di Vaxneuvance per tutti i 15 sierotipi contenuti nel vaccino. La GMC delle IgG sierotipo specifiche e la GMT di OPA erano, in linea generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevate in Vaxneuvance per i due sierotipi aggiuntivi (22F e 33F). Analogamente, nei partecipanti che hanno ricevuto Vaxneuvance o PCV 13-valente dodici mesi dopo HSCT allogenico, la GMC delle IgG e la GMT di OPA a 30 giorni dalla vaccinazione erano, in linea generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per i 13 sierotipi condivisi e più elevate in Vaxneuvance per i due sierotipi aggiuntivi (22F e 33F). Nei partecipanti che hanno ricevuto PPV23 dodici mesi dopo HSCT allogenico, la GMC delle IgG e la GMT di OPA a 30 giorni dalla vaccinazione erano, in linea generale, comparabili tra i due gruppi di vaccinazione per tutti i 15 sierotipi contenuti in Vaxneuvance.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Vaxneuvance somministrato a femmine di ratto non ha avuto effetti sulla capacità di accoppiamento, sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale o sullo sviluppo della prole.

Vaxneuvance somministrato a femmine di ratto in gravidanza ha prodotto anticorpi rilevabili a tutti i 15 sierotipi nella prole. Ciò è stato attribuibile all'acquisizione degli anticorpi materni tramite trasmissione per via placentare durante la gestazione e, possibilmente, tramite l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)
L-istidina
Polisorbato 20
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

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Vaxneuvance deve essere somministrato appena possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

In caso di escursioni termiche temporanee, i dati di stabilità indicano che Vaxneuvance è stabile a temperature fino a 25 °C per 48 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica priva di lattice) e cappuccio protettivo (gomma stirene-butadiene priva di lattice o isoprene-bromobutile priva di lattice).

Confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite, senza aghi, con 1 ago separato o con 2 aghi separati. Confezione multipla contenente 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Il vaccino deve essere usato così come viene fornito.
- Subito prima dell'uso, tenere la siringa preriempita in orizzontale e agitare vigorosamente per ottenere una sospensione opalescente. Non usare il vaccino se non è possibile risospenderlo.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la sospensione per l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore. Scartare il vaccino in presenza di particelle e/o se il colore appare alterato.
- Fissare un ago con attacco Luer Lock avvitandolo in senso orario fino a che non risulta fissato in modo sicuro alla siringa.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nell'area anterolaterale della coscia nei lattanti o nell'area deltoidea del braccio nei bambini e negli adulti.
- Usare cautela al fine di evitare lesioni da punture accidentali.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/21/1591/001

EU/1/21/1591/002

EU/1/21/1591/003
EU/1/21/1591/004
EU/1/21/1591/005
EU/1/21/1591/006
EU/1/21/1591/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 dicembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**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 di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio V114-032: per valutare l'efficacia di V114 nella prevenzione dell'Otite Media Acuta (<i>Acute Otitis Media</i> , OMA) pneumococcica di tipo vaccinale (<i>vaccine-type</i> , VT) nei bambini.	Rapporto Finale dello Studio previsto entro 2Q2027

Agenzia Italiana del Farmaco