

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 20 zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

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

¹skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ (około 51 µg na dawkę)

²adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu na dawkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od ukończenia 6. tygodnia do poniżej 18 lat w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego, wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym zamieszczono w punktach 4.4 i 5.1.

Szczepionkę Prevenar 20 należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się, aby niemowlęta, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Prevenar 20, zostały poddane pełnemu cyklowi szczepienia szczepionką Prevenar 20.

Harmonogram szczepień u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 15 miesięcy	
<i>Cykl 4-dawkowy (cykl szczepienia podstawowego, składający się z trzech dawek, po którym podaje się dawkę przypominającą)</i>	Cykl szczepienia podstawowego u niemowląt składa się z trzech dawek, z których każda wynosi 0,5 ml, pierwszą dawkę podaje się zazwyczaj w wieku 2 miesięcy, a odstęp między dawkami wynosi co najmniej 4 tygodnie. Pierwsza dawka może zostać podana już w wieku 6 tygodni. Podanie czwartej dawki (przypominającej) jest zalecane między 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkt 5.1).
Harmonogram szczepień u osób w wieku 18 lat i starszych	
<i>Osoby w wieku 18 lat i starsze</i>	Szczepionkę Prevenar 20 należy podawać w pojedynczej dawce osobom w wieku 18 lat i starszym. Nie ustalono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 20. Dla szczepionki Prevenar 20 brak danych dotyczących kolejnego szczepienia innymi szczepionkami przeciw pneumokokom lub dawką przypominającą. Z doświadczeń klinicznych związanych ze szczepionką Prevenar 13 (skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, zawierającą 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Prevenar 20) wynika, że jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom [Pneumovax 23 (PPSV23)] uważa się za uzasadnione, szczepionkę Prevenar 20 należy podać jako pierwszą (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak danych lub dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Prevenar 20 u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni, niemowląt urodzonych przedwcześnie, starszych, nieszczepionych lub częściowo zaszczepionych niemowląt i dzieci (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania opierają się głównie na doświadczeniu ze stosowania szczepionki Prevenar 13.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 tygodni

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Prevenar 20 u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Dane nie są dostępne.

Niemowlęta urodzone przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży)

Zalecany cykl szczepienia szczepionką Prevenar 20 składa się z czterech dawek, z których każda wynosi 0,5 ml. Cykl szczepienia podstawowego u niemowląt składa się z trzech dawek, przy czym pierwsza dawka podawana jest w wieku 2 miesięcy, a odstęp między dawkami wynosi co najmniej 4 tygodnie. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Podanie czwartej dawki (przypominającej) jest zalecane między 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niemowlęta w wieku od 7 miesięcy do mniej niż 12 miesięcy, niepoddawane wcześniej szczepieniu

Dwie dawki, z których każda wynosi 0,5 ml, w odstępie co najmniej 4 tygodni między dawkami. Podanie trzeciej dawki zalecane jest u dzieci w drugim roku życia.

Dzieci w wieku od 12 miesięcy do mniej niż 24 miesięcy, niepoddawane wcześniej szczepieniu

Dwie dawki, z których każda wynosi 0,5 ml, w odstępie co najmniej 8 tygodni między dawkami.

Dzieci w wieku od 2 lat do mniej niż 5 lat, niepoddawane wcześniej szczepieniu

Jedna pojedyncza dawka wynosząca 0,5 ml.

Dzieci w wieku od 15 miesięcy do mniej niż 5 lat, wcześniej w pełni zaszczepione szczepionką Prevenar 13

Jedna pojedyncza dawka (0,5 ml) podawana w zależności od przypadku, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami, w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na dodatkowe serotypy.

Jeśli wcześniej podano szczepionkę Prevenar 13, przed podaniem szczepionki Prevenar 20 powinno upłynąć co najmniej 8 tygodni (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku od 5 lat do mniej niż 18 lat, niezależnie od wcześniejszego szczepienia szczepionką Prevenar 13

Jedna pojedyncza dawka (0,5 ml) podawana w zależności od przypadku, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Jeśli wcześniej podano szczepionkę Prevenar 13, przed podaniem szczepionki Prevenar 20 powinno upłynąć co najmniej 8 tygodni (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 20 w szczególnych grupach pacjentów.

Dostępne są dane z badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Prevenar 20) u dzieci i dorosłych z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami, w tym u dzieci i dorosłych z obniżoną odpornością, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) lub poddanych wcześniej przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*), oraz u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwiową (SCD, ang. *sickle cell disease*) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Na podstawie tych danych zalecono następujący schemat dawkowania dla szczepionki Prevenar 13:

- Osobom z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami (np. osobom z SCD lub zakażonym wirusem HIV), w tym wcześniej zaszczepionym co najmniej 1 dawką szczepionki PPSV23, zalecano podanie co najmniej 1 dawki szczepionki Prevenar 13.
- U osób po HSCT zalecany cykl szczepienia obejmował cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Cykl szczepienia podstawowego składał się z trzech dawek, przy czym pierwszą dawkę podawano po 3–6 miesiącach od HSCT, a odstępy między kolejnymi dawkami wynosiły co najmniej 4 tygodnie. Dawka przypominająca była zalecana po upływie 6 miesięcy od trzeciej dawki (patrz punkt 5.1).

Zalecane dawkowanie szczepionki Prevenar 13 można rozważyć przy planowaniu szczepienia szczepionką Prevenar 20 w populacjach podwyższonego ryzyka. Aby uzyskać informacje na temat odpowiedzi na szczepionki przeciw pneumokokom u osób z obniżoną odpornością, patrz również punkty 4.4 i 5.1.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania domięśniowego.

Szczepionkę (0,5 ml) należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym. Preferowane miejsca to przednio-boczna część uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt lub mięsień naramienny u dzieci i dorosłych. Szczepionkę Prevenar 20 należy podawać z zachowaniem ostrożności, aby nie wstrzyknąć jej do nerwów i naczyń krwionośnych lub w ich pobliżu.

Instrukcja dotycząca przygotowania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na toksoid błoniczy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki Prevenar 20 nie wolno podawać donaczyniowo.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Choroba współistniejąca

Podanie szczepionki należy odroczyć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z wysoką gorączką lub ostrą infekcją. Występowanie łagodnej infekcji o łagodnym nasileniu nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Osobom z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności, gdyż po podaniu domięśniowym może wystąpić krwawienie.

Ryzyko krwawienia u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi należy dokładnie ocenić przed podaniem domięśniowym jakiegokolwiek szczepionki, a gdy potencjalne korzyści ze szczepienia wyraźnie przewyższają ryzyko, należy rozważyć podanie podskórne.

Ochrona przed chorobą pneumokokową

Szczepionka Prevenar 20 może zapewniać ochronę wyłącznie przed serotypami *Streptococcus pneumoniae* zawartymi w szczepionce i nie chroni przed innymi drobnoustrojami wywołującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego (ZUŚ). Jak każda szczepionka, Prevenar 20 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową (IChP), zapaleniem płuc lub ZUŚ. Aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju, należy zwrócić się do właściwej instytucji krajowej.

Osoby z obniżoną odpornością

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Prevenar 20 w grupach pacjentów z obniżoną odpornością nie są dostępne. W związku z tym szczepienie u takich osób należy rozpatrywać indywidualnie, w zależności od przypadku.

Z doświadczeń związanych ze szczepionkami przeciw pneumokokom wynika, że u niektórych osób z zaburzeniami odporności szczepionka Prevenar 20 może wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną.

U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z innych przyczyn może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na czynne uodpornienie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Prevenar 20) pochodzą od osób zakażonych wirusem HIV, osób z SCD lub osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkty 4.8 i 5.1). Szczepionkę Prevenar 20 należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Formalne kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) zostało spełnione we wszystkich badanych grupach wiekowych u osób dorosłych, chociaż dla większości serotypów średnie geometryczne mian (GMT) były liczbowo mniejsze po zastosowaniu szczepionki Prevenar 20 niż po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 5.1). U dzieci obserwowano liczbowo mniejsze średnie geometryczne stężenia immunoglobuliny G (IgG) dla wszystkich wspólnych serotypów niż po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tych obserwacji dla osób z obniżoną odpornością jest nieznane.

Dzieci i młodzież

Przy podawaniu cyklu szczepienia podstawowego skrajnym wcześniakom (urodzonym przed 28. tygodniem lub w 28. tygodniu ciąży), a zwłaszcza tym z niedojrzałością układu oddechowego w wywiadzie, należy wziąć pod uwagę ryzyko bezdechu i konieczność monitorowania oddechu przez okres od 48 do 72 godzin. Ponieważ korzyści ze szczepienia są znaczące w tej grupie niemowląt, nie należy wstrzymywać ani opóźniać szczepienia.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Różne szczepionki do wstrzykiwań należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Nie mieszać szczepionki Prevenar 20 z innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do mniej niż 5 lat szczepionka Prevenar 20 może być podawana jednocześnie z dowolnym z następujących antygenów szczepionkowych, jako szczepionka monowalentna lub skojarzona: szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *Haemophilus influenzae* typu b, poliomyelitis (inaktywowana), odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. W badaniach klinicznych szczepionka Prevenar 20 była podawana jednocześnie ze szczepionkami przeciwko rotawirusom i nie zaobserwowano zagrożeń związanych z jej stosowaniem.

Osoby w wieku 18 lat i starsze

Szczepionkę Prevenar 20 można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy) inaktywowaną, z adiuwantem. U pacjentów z chorobami współistniejącymi, które wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju zagrażającej życiu choroby pneumokokowej, można rozważyć podanie szczepionek QIV i Prevenar 20 oddzielnie (np. w odstępie około 4 tygodni). W randomizowanym badaniu klinicznym (B7471004), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym wzięły udział osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze, uzyskane odpowiedzi immunologiczne formalnie nie były gorsze, jednakże liczbowo niższe miana obserwowano dla wszystkich serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce Prevenar 20 u pacjentów, którzy otrzymali tę szczepionkę jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy), inaktywowaną, z adiuwantem, niż u pacjentów, którym szczepionkę Prevenar 20 podano osobno. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Szczepionkę Prevenar 20 można podawać jednocześnie ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami).

Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 20 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 20 u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego jej wpływu na reprodukcję.

Podanie szczepionki Prevenar 20 kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści ze szczepienia przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Prevenar 20 przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu szczepionki Prevenar 20 na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach

nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Prevenar 20 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn – jednak niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 20 oceniono u 5987 uczestników w wieku od 6 tygodni do mniej niż 18 lat, w pięciu badaniach klinicznych (jednym fazy II i czterech fazy III), w tym czterech randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z aktywną kontrolą oraz w jednym jednoramiennym badaniu klinicznym; 3664 uczestników otrzymało co najmniej 1 dawkę szczepionki Prevenar 20, a 2323 szczepionkę Prevenar 13 (szczepionka kontrolna).

Uczestnicy badań w wieku od 6 tygodni do mniej niż 15 miesięcy

Badania kliniczne przeprowadzono z udziałem zdrowych niemowląt w wieku od 6 tygodni do mniej niż 15 miesięcy, stosując schemat 3-dawkowy lub 4-dawkowy (patrz punkt 5.1). W badaniach tych 5156 uczestników otrzymało co najmniej 1 dawkę szczepionki: 2833 otrzymało szczepionkę Prevenar 20, a 2323 szczepionkę Prevenar 13. Ogółem około 90% uczestników w każdej grupie otrzymało wszystkie dawki aż do ustalonej w badaniu dawki dla małych dzieci. We wszystkich badaniach po podaniu, każdej dawki gromadzono dane dotyczące reakcji miejscowych oraz zdarzeń ogólnoustrojowych. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych gromadzono we wszystkich badaniach od podania pierwszej dawki do 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu niemowląt oraz od podania dawki ustalonej dla małych dzieci do 1 miesiąca po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano do końca jednomiesięcznego okresu po ostatniej dawce w badaniu klinicznym B7471012 fazy III (badanie 1012) oraz do końca sześciomiesięcznego okresu po ostatniej dawce w badaniach klinicznych fazy III (badania 1011, 1013) i w badaniu klinicznym fazy II (badanie 1003).

W populacjach niemowląt biorących udział w badaniach klinicznych szczepionka Prevenar 20 była dobrze tolerowana po podaniu w cyklu 3- i 4-dawkowym, z niskim odsetkiem ciężkich reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych, przy czym większość reakcji ustąpiła w ciągu od 1 do 3 dni. Odsetki uczestników, u których doszło do reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych po podaniu szczepionki Prevenar 20, były ogólnie podobne do tych po podaniu szczepionki Prevenar 13. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami miejscowymi i zdarzeniami ogólnoustrojowymi po którejkolwiek dawce szczepionki Prevenar 20 były: drażliwość, senność i ból w miejscu wstrzyknięcia. W tych badaniach klinicznych szczepionkę Prevenar 20 podawano jednocześnie z niektórymi szczepionkami stosowanymi w ramach programu szczepień ochronnych dzieci (patrz punkt 4.5).

Badanie 1012 było kluczowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i z aktywną kontrolą, w którym 601 zdrowych niemowląt otrzymało szczepionkę Prevenar 20 w cyklu 3-dawkowym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) po którejkolwiek z dawek szczepionki Prevenar 20 były: drażliwość (od 71,0% do 71,9%), senność lub wydłużony czas snu (od 50,9% do 61,2%), ból w miejscu wstrzyknięcia (od 22,8% do 42,4%), zmniejszone łaknienie (od 24,7% do 39,3%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (od 25,3% do 36,9%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (od 21,4% do 29,8%) i gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (od 8,9% do 24,3%). Większość działań niepożądanych wystąpiła w ciągu od 1 do 2 dni po szczepieniu i trwała krótko (od 1 do 2 dni), a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane.

Badania 1011, 1013 i 1003 były to randomizowane badania kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z aktywną kontrolą, w których wzięło udział 2232 zdrowych niemowląt zaszczepionych szczepionką Prevenar 20 w cyklu 4-dawkowym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) obserwowanymi u nich po którejkolwiek z dawek szczepionki Prevenar 20 były: drażliwość (od 58,5% do 70,6%), senność lub wydłużony czas snu (od 37,7% do 66,2%), ból w miejscu wstrzyknięcia (od 32,8% do 45,5%), zmniejszone łaknienie (od 23,0% do 26,4%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (od 22,6% do 24,5%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (od 15,1% do 17,6%). Większość działań niepożądanych po szczepieniu miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, przy czym większość z nich ustępowała w ciągu od 1 do 3 dni. Ciężkie działania niepożądane zgłaszano rzadko.

W badaniu 1013 częstość reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych w podgrupie wcześniaków (111 niemowląt urodzonych w 34. lub wcześniej niż w 37. tygodniu ciąży) była podobna lub mniejsza niż u niemowląt urodzonych w terminie, biorących udział w badaniu. W podgrupie wcześniaków częstość zgłaszanych reakcji miejscowych wynosiła od 31,7% do 55,3% w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20, a częstość zdarzeń ogólnoustrojowych wynosiła od 65,0% do 85,5% w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20.

Uczestnicy w wieku od 15 miesięcy do mniej niż 18 lat

W badaniu B7471014 fazy III (badanie 1014) 831 uczestników w wieku od 15 miesięcy do mniej niż 18 lat otrzymało pojedynczą dawkę szczepionki Prevenar 20 w podziale na cztery grupy wiekowe (209 uczestników w wieku od 15 do mniej niż 24 miesięcy, 216 w wieku od 2 lat do mniej niż 5 lat, 201 w wieku od 5 lat do mniej niż 10 lat i 205 w wieku od 10 lat do mniej niż 18 lat). Uczestnicy w wieku poniżej 5 lat otrzymali wcześniej co najmniej 3 dawki szczepionki Prevenar 13.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%), które obserwowano po którejkolwiek z dawek szczepionki Prevenar 20 u uczestników w wieku poniżej 2 lat, były: drażliwość (61,8%), ból w miejscu wstrzyknięcia (52,5%), senność lub wydłużony czas snu (41,7%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (37,7%), zmniejszone łaknienie (25,0%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (22,1%) i gorączka $\geq 38,0$ °C (11,8%). U uczestników w wieku 2 lat i starszych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (od 66,0% do 82,9%), ból mięśni (od 26,5% do 48,3%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (od 15,1% do 39,1%), zmęczenie (od 27,8% do 37,2%), ból głowy (od 5,6% do 29,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (od 15,6% do 27,1%).

Uczestnicy w wieku 18 lat i starsi

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 20 oceniono w sześciu badaniach klinicznych (dwóch fazy I, jednym fazy II i trzech fazy III), w których wzięło udział 4552 uczestników w wieku 18 lat i starszych oraz 2496 uczestników w grupach kontrolnych.

W badaniach fazy III 4263 uczestników otrzymało szczepionkę Prevenar 20. Liczba ta obejmowała 1798 uczestników w wieku od 18 do 49 lat, 334 uczestników w wieku od 50 do 59 lat i 2131 uczestników w wieku 60 lat i starszych (1138 w wieku 65 lat i starszych). Spośród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 20 w badaniach klinicznych fazy III, 3639 nie było poddanych wcześniej szczepieniu przeciw pneumokokom, 253 otrzymało wcześniej szczepionkę Pneumovax 23 [polisacharydową szczepionkę przeciw pneumokokom (23-walentną), PPSV23] (od ≥ 1 do ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), 246 otrzymało wcześniej tylko Prevenar 13 (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania), a 125 otrzymało wcześniej Prevenar 13, a następnie PPSV23 (dawka PPSV23 ≥ 1 rok przed włączeniem do badania).

Uczestników biorących udział w badaniu fazy III – B7471007 (badanie główne 1007) – oceniano pod kątem działań niepożądanych przez miesiąc po szczepieniu oraz pod kątem ciężkich działań niepożądanych przez 6 miesięcy po szczepieniu. W badaniu tym wzięło udział 447 uczestników w wieku od 18 do 49 lat, 445 w wieku od 50 do 59 lat, 1985 w wieku od 60 do 64 lat, 624 w wieku od 65 do 69 lat, 319 w wieku od 70 do 79 lat i 69 w wieku ≥ 80 lat.

U uczestników w wieku od 18 do 49 lat biorących udział w badaniu 1007 i badaniu fazy III - B7471008 (Badanie dotyczące spójności serii 1008) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (79,2%), ból mięśni (62,9%), zmęczenie (46,7%), ból głowy (36,7%) oraz ból stawów (16,2%). U uczestników w wieku od 50 do 59 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (72,5%), ból mięśni (49,8%), zmęczenie (39,3%), ból głowy (32,3%) i ból stawów (15,4%). U uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (55,4%), ból mięśni (39,1%), zmęczenie (30,2%), ból głowy (21,5%) i ból stawów (12,6%). Działania te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu.

W badaniu fazy III - B7471006 (badanie 1006) oceniano szczepionkę Prevenar 20 podawaną uczestnikom w wieku ≥ 65 lat z różnym wcześniejszym statusem szczepienia przeciw pneumokokom (wcześniej otrzymali szczepionkę PPSV23, Prevenar 13 lub Prevenar 13, a następnie PPSV23). W badaniu tym najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością do tych opisanych dla uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007, z nieznacznie wyższą częstością występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13 oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13, a następnie PPSV23.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono tabele z zestawieniem działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych fazy II z udziałem niemowląt, badaniach klinicznych fazy III, z udziałem dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, a także po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych

Ponieważ szczepionka Prevenar 20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypu, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka Prevenar 13, działania niepożądane zidentyfikowane dla szczepionki Prevenar 13 zostały przyjęte również dla szczepionki Prevenar 20. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badania klinicznego fazy II z udziałem niemowląt, jak również badań klinicznych fazy III z udziałem dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, w oparciu o największą częstość wśród działań niepożądanych, reakcji miejscowych lub zdarzeń ogólnoustrojowych po szczepieniu w grupie, w której podawano szczepionkę Prevenar 20, lub w zintegrowanym zbiorze danych. Dane z badań klinicznych z udziałem niemowląt odzwierciedlają jednoczesne podawanie szczepionki Prevenar 20 z innymi szczepionkami stosowanymi w ramach programu szczepień dzieci.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według zmniejszającej się częstości występowania i nasilenia. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 20

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Niemowlęta/dzieci/młodzież		Dorośli
		W wieku od 6 tygodni do mniej niż 5 lat	W wieku od 5 lat do mniej niż 18 lat	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli	Rzadko ^a	–	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	Bardzo często ^a	Bardzo często ^a
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często	Bardzo często ^a	–
	Płaczliwość	Niezbyt często ^a	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Senność lub wydłużony czas snu	Bardzo często	Bardzo często ^a	–
	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)	Niezbyt często	–	–
	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny	Rzadko ^a	–	–
	Niespokojny sen lub skrócony czas snu	Bardzo często ^a	Bardzo często ^a	–
	Ból głowy	–	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
	Nudności	–	–	Niezbyt często
	Wymioty	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
	Obrzęk naczynioruchowy	–	–	Niezbyt często
	Pokrzywka lub wysypka pokrzywkopodobna	Niezbyt często	Niezbyt często	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	–	Bardzo często	Bardzo często
	Ból stawów	–	Często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często	Często
	Gorączka ponad 38,9 °C	Często	–	–
	Zmęczenie	–	Bardzo często	Bardzo często
	Rumień w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Często ^b
	Stwardnienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Często ^b
	Rumień lub stwardnienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki (> 2,0 do 7,0 cm)	Bardzo często [po dawce dla małych dzieci oraz u starszych dzieci (w wieku od 2 do < 5 lat)]	–	–
	Często (po podaniu cyklu dla niemowląt)	–	–	

Rumień lub stwardnienie/obrząk w miejscu podania szczepionki (> 7,0 cm)	Niezbyt często	–	–
Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki, powodujące ograniczenie ruchu kończyn	Często	Często	Bardzo często ^a
Świąd w miejscu podania szczepionki	–	–	Niezbyt często
Limfadenopatia	–	–	Niezbyt często
Pokrzywka w miejscu podania szczepionki	–	–	Niezbyt często
Dreszcze	–	–	Niezbyt często ^b
Nadwrażliwość w miejscu podania szczepionki	Rzadko ^c	–	–

- a. Te częstości dotyczą działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13. Ponieważ tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 20 z udziałem niemowląt (fazy II i III), dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat oraz dorosłych w wieku 18 lat i starszych (fazy III), ich częstość jest nieznana.
- b. Zdarzenie niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13 z udziałem dorosłych, z częstością określoną jako „bardzo często” ($\geq 1/10$).
- c. Tego działania niepożądanego nie zgłoszono dla szczepionki Prevenar 13, chociaż po wprowadzeniu jej do obrotu zgłaszano pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Bezpieczeństwo u dorosłych przy jednoczesnym podawaniu szczepionek

Gdy szczepionkę Prevenar 20 podawano dorosłym w wieku ≥ 65 lat razem z trzecią (przypominającą) dawką szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), ogólny profil tolerancji przypominał ten dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) podawanej oddzielnie. Stwierdzono kilka różnic w profilu bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem tylko szczepionki Prevenar 20. W badaniu fazy III o numerze B7471026 (badanie 1026), przy jednoczesnym podawaniu obu szczepionek, zgłaszano z częstością występowania „bardzo często”, gorączkę (13,0%) i dreszcze (26,5%). W grupie otrzymującej obie szczepionki zgłoszono także jeden przypadek zawrotów głowy (0,5%).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych w okresie po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu, w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Te działania niepożądane mogą również wystąpić po podaniu szczepionki Prevenar 20. Doświadczenia kliniczne po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu dotyczą również szczepionki Prevenar 20, gdyż wszystkie składniki szczepionki Prevenar 20 (koniugaty polisacharydów i substancje pomocnicze) są takie same jak w szczepionce Prevenar 13. Działania te pochodzą ze zgłoszeń dobrowolnych w populacji o nieokreślonej wielkości. W związku z tym nie można wiarygodnie oszacować ich częstości ani ustalić dla wszystkich działań związku przyczynowo-skutkowego z ekspozycją na szczepionkę.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia ograniczona do okolicy miejsca podania szczepionki
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, w tym wstrząs
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrząk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie skóry w miejscu podania szczepionki, pokrzywka w miejscu podania szczepionki, świąd w miejscu podania szczepionki
---	---

Działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu, dlatego ich częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych dotyczących szczepionki Prevenar 20 i jest uznana jako „nieznana”.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów w badaniach szczepionki Prevenar 13

U zakażonych wirusem HIV uczestników w wieku od 6 do < 18 lat częstość występowania działań niepożądanych była podobna do częstości działań niepożądanych przedstawionych w tabeli 1, z wyjątkiem gorączki (od 11% do 19%), bólu stawów (od 24% do 42%) i wymiotów (od 8% do 18%), które występowały bardzo często. U uczestników w wieku \geq 18 lat zakażonych wirusem HIV częstość występowania działań niepożądanych była podobna do przedstawionych w tabeli 1, z wyjątkiem gorączki (od 5% do 18%) i wymiotów (od 8% do 12%), które występowały bardzo często, oraz nudności (od < 1% do 3%), które występowały często.

U uczestników w wieku od 2 do < 18 lat po HSCT częstość występowania działań niepożądanych była podobna do częstości działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1, z wyjątkiem bólu w miejscu podania szczepionki, powodującego ograniczenie ruchomości kończyn (od 5% do 15%), wymiotów (od 6% do 21%), biegunki (od 15% do 32%) i bólu stawów (od 25% do 32%), które występowały bardzo często. U uczestników w wieku \geq 18 lat po HSCT częstość występowania działań niepożądanych była podobna do wymienionych w Tabeli 1, z wyjątkiem gorączki (od 4% do 15%) oraz wymiotów (od 6% do 21%) i biegunki (od 25% do 36%), które występowały bardzo często.

U uczestników w wieku od 6 do < 18 lat z SCD częstość występowania działań niepożądanych była podobna do częstości działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1, z wyjątkiem bólu w miejscu podania szczepionki, powodującego ograniczenie ruchomości kończyn (od 11% do 16%), gorączki (od 21% do 22%), wymiotów (od 13 % do 15%), biegunki (od 13% do 25%) i bólu stawów (od 40% do 45%), które występowały bardzo często.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie szczepionki Prevenar 20 jest mało prawdopodobne, ponieważ jest w postaci ampulko-strzykawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw pneumokokom; kod ATC: J07AL02

Mechanizm działania

Szczepionka Prevenar 20 zawiera 20 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych, przy czym wszystkie skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, które modyfikuje immunologiczną odpowiedź na polisacharyd z odpowiedzi niezależnej od limfocytów T na odpowiedź od nich zależną. Odpowiedź zależna od limfocytów T prowadzi do wzmożonej odpowiedzi przeciwciał oraz indukcji przeciwciał funkcjonalnych (związanych z opsonizacją, fagocytozą i zabijaniem pneumokoków) w celu ochrony przed chorobą pneumokokową, a także do wytwarzania limfocytów B pamięci, co pozwala na anamnesticzną (wtórną) odpowiedź po ponownej ekspozycji na bakterie.

Odpowiedź immunologiczną u dzieci i dorosłych po ekspozycji na bakterie *Streptococcus pneumoniae* lub po podaniu szczepionki przeciw pneumokokom można określić poprzez oznaczenie stężenia IgG lub aktywności opsonofagocytarnej (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*). Test OPA służy do pomiaru aktywności przeciwciał funkcjonalnych i jest uważany za istotny immunologiczny wskaźnik zastępczy ochrony przed chorobą pneumokokową u dorosłych. U dzieci do oceny klinicznej szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom stosuje się wiele kryteriów immunogenności, w tym odsetek zaszczepionych dzieci, u których uzyskano stężenie przeciwciał IgG swoistych dla serotypu odpowiadające $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ w teście immunoenzymatycznym (ELISA, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, lub równoważną wartość swoistą dla testu.

Odpowiedzi immunologiczne swoiste dla serotypu, które korelują z indywidualną ochroną przed chorobą pneumokokową, nie zostały dokładnie określone.

Skuteczność kliniczna

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Prevenar 20.

Dane dotyczące immunogenności

Badania kliniczne dotyczące stosowania szczepionki Prevenar 20 u niemowląt, dzieci i młodzieży

Immunogenność oceniano na podstawie odsetka odpowiedzi w postaci swoistego dla serotypu stężenia IgG (odsetek uczestników, u których swoiste dla serotypu stężenie IgG wynosiło $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ lub miało wartość równoważną swoistą dla testu) oraz średnich geometrycznych stężenia IgG (GMC, ang. *geometric mean concentration*) po upływie 1 miesiąca od cyklu szczepienia podstawowego oraz 1 miesiąca od dawki ustalonej dla małych dzieci. Po 1 miesiącu od cyklu szczepienia podstawowego oraz dawki ustalonej dla małych dzieci dokonywano również pomiaru średnich geometrycznych mian (GMT, ang. *geometric mean titre*) w teście OPA. Wcześniej ustalone stężenie odpowiadające wartości 0,35 $\mu\text{g/ml}$ w teście immunoenzymatycznym ELISA, zgodnie z zaleceniami WHO (lub równoważnej wartości progowej swoistej dla testu), ma zastosowanie wyłącznie na poziomie populacji i nie może być wykorzystywane do przewidywania indywidualnej lub swoistej dla serotypu ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową (IChP). Nie istnieje korelat ochrony przed zapaleniem płuc i ostrym zapaleniem ucha środkowego (OZUŚ).

W dwóch badaniach klinicznych fazy III (badanie 1011, badanie 1012) i jednym badaniu klinicznym fazy II (badanie 1003) oceniano immunogenność szczepionki Prevenar 20 podawanej w cyklach 3-dawkowym i 4-dawkowym u niemowląt. W badaniu fazy III, B7471027 (badanie 1027), oceniano immunogenność jednej dawki przypominającej lub 2 dawek szczepionki Prevenar 20 u dzieci w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, po 2 wcześniejszych dawkach szczepionki Prevenar 13 ustalonych dla niemowląt. W jednym badaniu fazy III (badanie 1014) z udziałem dzieci w wieku od 15 miesięcy do mniej niż 18 lat oceniano stosowanie pojedynczej dawki szczepionki Prevenar 20.

Odpowiedzi immunologiczne po podaniu 3 i 4 dawek w 4-dawkowym cyklu szczepień niemowląt

W badaniu 1011, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Portoryko, 1991 zdrowych niemowląt urodzonych po 36. tygodniu ciąży, które w momencie zgody na udział w nim były w wieku 2 miesięcy (od ≥ 42 do ≤ 98 dni), poddano randomizacji (w stosunku 1:1) i zaszczepiono szczepionką

Prevenar 20 lub Prevenar 13 w wieku około 2, 4, 6 i od 12 do 15 miesięcy. Uczestnicy badania otrzymali również inne szczepionki pediatryczne, w tym szczepionkę skojarzoną przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkową), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowaną) oraz skoniugowaną szczepionkę przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b (adsorbowaną) we wszystkich 3 dawkach, a także szczepionkę skojarzoną przeciw odrze, śwince i różyczce oraz szczepionkę przeciw ospie wietrznej w dawce ustalonej dla małych dzieci. W badaniu dozwolone było również jednoczesne podawanie szczepionek przeciw rotawirusom i grypie.

Po upływie miesiąca od trzeciej dawki ustalonej dla niemowląt kryterium NI (co najmniej równoważności) dla różnicy w odsetkach uczestników, u których uzyskano określone swoiste dla serotypu stężenia przeciwciał IgG (z 10% kryterium NI), zostało spełnione dla 9 z 13 odpowiednich serotypów i nie zostało spełnione dla 4 serotypów (serotypy 3, 4, 9V i 23F) (tabela 3). W przypadku 6 z 7 dodatkowych serotypów kryterium co najmniej równoważności również zostało spełnione w porównaniu z najniższym wynikiem dla serotypu szczepionkowego w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 (z wyjątkiem serotypu 3); w przypadku serotypu 12F statystyczne kryterium co najmniej równoważności nie zostało spełnione. Po upływie 1 miesiąca od trzeciej dawki szczepionki Prevenar 20 wartości GMC przeciwciał IgG były co najmniej równoważne [przy kryterium NI wynoszącym 0,5 dla stosunku średnich geometrycznych (GMR) przeciwciał IgG] w stosunku do wartości w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 dla wszystkich 13 odpowiednich serotypów. Kryterium NI zostało też spełnione dla 7 dodatkowych serotypów do najniższej wartości GMC przeciwciał IgG (z wyjątkiem serotypu 3) wśród serotypów szczepionkowych w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 (tabela 3).

Stężenia przeciwciał dla wszystkich 7 dodatkowych serotypów były znacznie wyższe niż dla odpowiadających im serotypów w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 (tabela 3 i 4).

Miesiąc po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci kryterium NI dla GMC przeciwciał IgG (przy kryterium NI wynoszącym 0,5 dla GMR przeciwciał IgG) zostało spełnione dla wszystkich 13 odpowiednich serotypów. Kryterium NI zostało również spełnione dla 7 dodatkowych serotypów do najniższej wartości GMC przeciwciał IgG (z wyjątkiem serotypu 3) wśród serotypów szczepionkowych w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 (tabela 4). Chociaż formalnie nie badano co najmniej równoważności dla tego punktu końcowego, zaobserwowane różnice (Prevenar 20 – Prevenar 13) w odsetkach uczestników z określonymi stężeniami IgG swoistymi dla serotypu miesiąc po czwartej dawce szczepionki były większe niż -10% dla wszystkich 13 odpowiednich serotypów (z wyjątkiem serotypu 3) (-16,4%, CI -21,0%, -11,8%). Dla 7 dodatkowych serotypów zaobserwowane różnice w odsetkach uczestników, u których uzyskano określone stężenia IgG swoiste dla serotypu miesiąc po czwartej dawce, wahały się od -11,5% (serotyp 12F) do 1,8% (serotypy 15B, 22F i 33F) (tabela 4).

Tabela 3. Odsetki uczestników, u których uzyskano określone stężenia IgG przeciw pneumokokom, oraz średnie geometryczne stężenia IgG przeciw pneumokokom ($\mu\text{g/ml}$) po miesiącu od podania 3. dawki w cyklu 4-dawkowym — badanie 1011^a

	Odsetki uczestników, u których uzyskano określone stężenia IgG ^b			Średnie geometryczne stężenia (GMC) IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831–833	Prevenar 13 N ^c = 801–802	Różnica (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831–833	Prevenar 13 N ^c = 801–802	(Prevenar 20 /Prevenar 13)
	%	%	% (95% CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95% CI ^e)
Serotypy						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4; -3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13,0; -5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)

5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7,0; -1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12,0; -5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	-1,7 (-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)
Dodatkowe serotypy^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)

Skróty: CI = przedział ufności; dLIA = bezpośredni test immunologiczny oparty na technologii Luminex (ang. *Luminex-based direct immunoassay*); ELISA = test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*); GMC = średnia geometryczna stężenia (ang. *geometric mean concentration*); GMR = stosunek średnich geometrycznych (ang. *geometric mean ratio*); IgG = immunoglobulina G; LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantitation*)

Uwaga: Kryterium co najmniej równoważności dla danego serotypu zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetku (Prevenar 20 – Prevenar 13) była większa niż -10% lub dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla GMR (stosunek Prevenar 20 do Prevenar 13) była większa niż 0,5 dla tego serotypu.

Uwaga: Wyniki testu nieprzekraczające LLOQ ustalono w analizie na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- Badanie 1011 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i na terytorium Portoryko (NCT04382326).
- Określone stężenia w odniesieniu do serotypów Prevenar 13 pochodzą z opublikowanego badania pomostowego (Tan C.Y. i wsp. 2018), w którym wykorzystano wyniki uzyskane po podaniu dawek ustalonych dla niemowląt w ramach cyklu szczepienia podstawowego, przed podaniem dawki ustalonej dla małych dzieci oraz po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci (harmonogram składający się z 3 dawek dla niemowląt, a następnie dawki dla małych dzieci), z wyjątkiem serotypu 19A, w przypadku którego wykorzystano tylko wyniki uzyskane po podaniu dawek ustalonych dla niemowląt w ramach cyklu szczepienia podstawowego. Określone stężenia w odniesieniu do dodatkowych 7 serotypów pochodzą z oceny zgodności danych (dane kliniczne uzyskane w teście dLIA w porównaniu do danych uzyskanych w ponownym teście ELISA) pochodzących z badania B7471003 fazy II, w którym również

zastosowano harmonogram składający się z 3 dawek ustalonych dla niemowląt, a następnie dawki ustalonej dla małych dzieci.

- c. N = liczba uczestników z ważnymi stężeniami IgG
- d. Dwustronne przedziały ufności w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen.
- e. GMC, GMR i powiązane z nimi dwustronne CI obliczono, podnosząc do potęgi średnie oraz różnice średnich logarytmicznych (Prevenar 20 – Prevenar 13) stężeń i odpowiadających im CI (w oparciu o rozkład *t* Studenta).
- f. Biorąc pod uwagę różnice w odsetkach w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów, do porównań pod kątem spełnienia kryterium co najmniej równoważności wykorzystano wyniki dotyczące przeciwciał IgG uzyskane dla serotypu 23F (serotyp szczepionki Prevenar 13 z najniższym odsetkiem, z wyłączeniem serotypu 3) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Odsetki uczestników, u których uzyskano określone stężenia przeciwciał IgG wobec serotypów 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13, wynosiły odpowiednio 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% i 1,5%.
- g. Biorąc pod uwagę wartości GMR w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów, do porównań pod kątem spełnienia kryterium co najmniej równoważności wykorzystano wyniki dotyczące przeciwciał IgG uzyskane dla serotypu 19A (serotyp szczepionki Prevenar 13 z najniższą wartością GMC, z wyłączeniem serotypu 3) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Wartości GMC przeciwciał IgG dla serotypów 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 wynosiły odpowiednio 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml i 0,02 µg/ml.

Tabela 4. Odsetek uczestników, u których uzyskano określone stężenia IgG przeciw pneumokokom, oraz średnie geometryczne stężenia IgG przeciw pneumokokom (µg/ml) po miesiącu od podania 4. dawki w cyklu 4-dawkowym — badanie 1011^a

	Odsetki uczestników, u których uzyskano określone stężenia IgG ^b			Średnie geometryczne stężenia (GMC) IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 753–755	Prevenar 13 N ^c = 744–745	Różnica (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753–755	Prevenar 13 N ^c = 744–745	Prevenar 20/ Prevenar 13
	%	%	% (95% CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95% CI ^e)
Serotypy						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21,0; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,70; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,70; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,70 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,70; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6 (-2,0; 0,6)	3,44	4,30	0,80 (0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,90 (0,81; 1,00)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)

23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
Dodatkowe serotypy						
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)

Skróty: CI = przedział ufności; dLIA = bezpośredni test immunologiczny oparty na technologii Luminex (ang. *Luminex-based direct immunoassay*); ELISA = test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*); GMC = średnia geometryczna stężenia (ang. *geometric mean concentration*); GMR = stosunek średnich geometrycznych (ang. *geometric mean ratio*); IgG = immunoglobulina G; LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantitation*)

Uwaga: Kryterium co najmniej równoważności dla danego serotypu zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla GMR (stosunek Prevenar 20 do Prevenar 13) była większa niż 0,5 dla tego serotypu.

Uwaga: Wyniki testu nieprzekraczające LLOQ ustalono w analizie na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- Badanie 1011 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i na terytorium Portoryko (NCT04382326).
- Określone stężenia w odniesieniu do serotypów Prevenar 13 pochodzą z opublikowanego badania pomostowego (Tan C.Y. i wsp. 2018), w którym wykorzystano wyniki uzyskane po podaniu dawek ustalonych dla niemowląt w ramach cyklu szczepienia podstawowego, przed podaniem dawki ustalonej dla małych dzieci oraz po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci (harmonogram składający się z 3 dawek dla niemowląt, a następnie dawki dla małych dzieci), z wyjątkiem serotypu 19A, w przypadku którego wykorzystano tylko wyniki uzyskane po podaniu dawek ustalonych dla niemowląt w ramach cyklu szczepienia podstawowego. Określone stężenia w odniesieniu do dodatkowych 7 serotypów pochodzą z oceny zgodności danych (dane kliniczne uzyskane w teście dLIA w porównaniu do danych uzyskanych w ponownym teście ELISA) pochodzących z badania B7471003 fazy II, w którym również zastosowano harmonogram składający się z 3 dawek ustalonych dla niemowląt, a następnie dawki ustalonej dla małych dzieci.
- N = liczba uczestników z ważnymi stężeniami IgG
- Dwustronne przedziały ufności w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen.
- GMC, GMR i powiązane z nimi dwustronne CI obliczono, podnosząc do potęgi średnie oraz różnice średnich logarytmicznych (Prevenar 20 – Prevenar 13) stężeń i odpowiadających im CI (w oparciu o rozkład *t* Studenta).
- Biorąc pod uwagę różnice w odsetkach w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów, do porównań pod kątem spełnienia kryterium co najmniej równoważności wykorzystano wyniki dotyczące przeciwciał IgG uzyskane dla serotypu 18C lub 23F (serotyp szczepionki Prevenar 13 z najniższym odsetkiem, z wyłączeniem serotypu 3) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Odsetki uczestników, u których uzyskano określone stężenia przeciwciał IgG wobec serotypów 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13, wynosiły odpowiednio 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% i 2,3%.
- Biorąc pod uwagę wartości GMR w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów, do porównań pod kątem spełnienia kryterium co najmniej równoważności wykorzystano wyniki dotyczące przeciwciał IgG uzyskane dla serotypu 1 (serotyp szczepionki Prevenar 13 z najniższą wartością GMC, z wyłączeniem serotypu 3) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Wartości GMC przeciwciał IgG dla serotypów 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 wynosiły odpowiednio 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,00 µg/ml i 0,01 µg/ml.

Średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA dla 13 odpowiednich serotypów w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 były na ogół porównywalne z wartościami GMT w teście OPA uzyskanymi w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 po upływie miesiąca od trzeciej dawki

ustalanej dla niemowląt i były nieco niższe niż wartości uzyskane w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 dla większości serotypów po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci. Ze względu na małą wielkość próby występuje zmienność danych uzyskanych w teście OPA, przy czym interpretacja znaczenia klinicznego nieco niższych GMT w teście OPA jest nieznana. Obserwowane wartości GMT w teście OPA dla 7 dodatkowych serotypów były znacznie wyższe w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 niż w grupie Prevenar 13. Odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Prevenar 20 odzwierciedlone zostały również w postaci zwiększonych stężeń IgG oraz wartości GMT w teście OPA po podaniu dawki ustalonej dla małych dzieci, co wskazuje, że odpowiedź w postaci pamięci immunologicznej została indukowana przez 3 dawki ustalone dla niemowląt.

Odpowiedzi immunologiczne mierzone na podstawie stężenia przeciwciał IgG przeciw pneumokokom po 2 i 3 dawkach 3-dawkowego cyklu szczepienia

W badaniu 1012, 1204 niemowlęta urodzone po 36. tygodniu ciąży, które w momencie zgody na udział w nim były w wieku 2 miesiące (od ≥ 42 do ≤ 112 dni), poddano randomizacji (w stosunku 1:1) i zaszczepiono szczepionką Prevenar 20 lub Prevenar 13. Pierwszą dawkę podano przy włączeniu do badania, drugą około 2 miesiące później, a trzecią w wieku około 11 do 12 miesięcy.

Po upływie miesiąca od podania 2 ustalonych dla niemowląt dawek zaobserwowane wartości średnich geometrycznych stężenia IgG dla 9 z 13 odpowiednich serotypów nie były gorsze od wartości uzyskanych w grupie ze szczepionką Prevenar 13, a dla 4 z 13 odpowiednich serotypów (6A, 6B, 9V i 23F) dwukrotne statystyczne kryterium NI nie zostało spełnione. Odsetki uczestników z określonymi stężeniami IgG swoistymi dla serotypu miesiąc po drugiej dawce szczepionki Prevenar 20 dla 4 z 13 odpowiednich serotypów nie były gorsze od tych uzyskanych w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13, w oparciu o kryteria co najmniej równoważności wynoszące 10% różnicy; a dla 9 z 13 odpowiednich serotypów (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C i 23F) NI nie zostało spełnione.

Odpowiedzi immunologiczne wobec 7 dodatkowych serotypów po podaniu szczepionki Prevenar 20 nie były gorsze od najniższej średniej geometrycznej stężenia IgG spośród 13 serotypów (serotyp 6B) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Dla 7 dodatkowych serotypów odsetki uczestników z określonymi stężeniami IgG swoistymi dla serotypu miesiąc po drugiej dawce szczepionki Prevenar 20 dla 5 z 7 dodatkowych serotypów nie były gorsze od serotypu z najniższym odsetkiem spośród 13 serotypów (serotyp 6B) w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13, a dla serotypów 10A i 12F statystyczne kryterium NI nie zostało spełnione. Znaczenie kliniczne tych wyników jest nieznane. Ponadto średnie geometryczne stężenia IgG dla 7 dodatkowych serotypów były wyższe w porównaniu ze średnimi geometrycznymi stężeniami IgG dla odpowiednich serotypów w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 po podaniu dwóch dawek ustalonych dla niemowląt.

Po upływie miesiąca od trzeciej dawki (dla małych dzieci) zaobserwowane średnie geometryczne stężenia IgG szczepionki Prevenar 20 nie były gorsze w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 dla 12 z 13 odpowiednich serotypów, z wyjątkiem serotypu 6B, a wszystkie 7 dodatkowych serotypów spełniało kryterium NI w stosunku do najniższej średniej geometrycznej stężenia IgG w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13. Ponadto średnie geometryczne stężenia IgG dla 7 dodatkowych serotypów były wyższe w porównaniu ze średnimi geometrycznymi stężeniami IgG dla odpowiadających im serotypów w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 po podaniu dawki dla małych dzieci.

Odpowiedzi funkcjonalne mierzone za pomocą średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) w teście OPA dla 13 odpowiednich serotypów po miesiącu od drugiej dawki ustalonej dla niemowląt i po miesiącu od dawki ustalonej dla małych dzieci w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 były na ogół podobne do wartości GMT obserwowanych w teście OPA w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 dla większości serotypów, a obserwowane wartości GMT w teście OPA były znacznie wyższe dla 7 dodatkowych serotypów w obu punktach czasowych w grupie ze szczepionką Prevenar 20 niż w grupie ze szczepionką Prevenar 13. Zwiększenie odpowiedzi mierzonych za pomocą oznaczania mian przeciwciał IgG oraz aktywności opsonofagocytarnej po drugiej i trzeciej dawce szczepionki Prevenar 20 zaobserwowano dla wszystkich 20 serotypów, w tym tych, w przypadku których kryterium NI nie zostało spełnione, co wskazuje na pamięć immunologiczną.

Dzieci w wieku od 12 miesięcy do poniżej 18 lat (badania 1027 i 1014)

Dzieci w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, wcześniej szczepione szczepionką Prevenar 13 (badanie 1027)

W wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym częściowo metodą podwójnie ślepej próby (badanie 1027), wzięło udział 356 uczestników w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, którzy wcześniej otrzymali 2 dawki ustalone dla niemowląt szczepionki Prevenar 13. Uczestników zrandomizowano do grup, w których podawano 1 lub 2 dawki ustalone dla małych dzieci szczepionki Prevenar 20 lub pojedynczą dawkę szczepionki Prevenar 13 (grupa kontrolna). W grupie z 2 dawkami szczepionki Prevenar 20 drugą podano około 2 miesiące po pierwszej.

Odpowiedzi immunologiczne mierzone na podstawie stężenia przeciwciał IgG wobec 13 odpowiednich serotypów badano po 1 lub 2 dawkach szczepionki Prevenar 20, przy czym obserwowane wartości średnich geometrycznych stężenia IgG były liczbowo wyższe dla większości z 13 odpowiednich serotypów po jednej dawce szczepionki Prevenar 20 niż po 2 dawkach szczepionki Prevenar 20. Obserwowane wartości średnich geometrycznych stężenia IgG po miesiącu od ostatniego szczepienia dla 13 odpowiednich serotypów były niższe po 1 lub 2 dawkach szczepionki Prevenar 20 niż po 1 dawce szczepionki Prevenar 13. Odpowiedzi immunologiczne mierzone na podstawie stężenia przeciwciał IgG wobec wszystkich 7 dodatkowych serotypów badano po 1 lub 2 dawkach szczepionki Prevenar 20, przy czym liczbowo większe odpowiedzi mierzone na podstawie stężenia przeciwciał IgG były po 2 dawkach szczepionki Prevenar 20 niż po jednej. Obserwowane średnie geometryczne stężenia przeciwciał IgG dla wszystkich 7 dodatkowych serotypów (nieobjętych szczepionką Prevenar 13) były małe po miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Prevenar 13 ustalonej dla małych dzieci.

Odpowiedzi w teście OPA były indukowane wobec wszystkich 20 serotypów z tendencją podobną do opisanej powyżej dla średnich geometrycznych stężenia IgG.

Dzieci i młodzież w wieku od 15 miesięcy do poniżej 18 lat (badanie 1014)

W wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym (badanie 1014) uczestnicy zostali włączeni do badania w podziale na grupy wiekowe (około 200 uczestników w każdej grupie), w celu podania im pojedynczej dawki szczepionki Prevenar 20, jak opisano poniżej.

Dzieci w wieku od 15 miesięcy do mniej niż 24 miesięcy, szczepione wcześniej szczepionką Prevenar 13

W grupie wiekowej od 15 do mniej niż 24 miesięcy uczestnicy byli wcześniej zaszczepieni 3 lub 4 dawkami szczepionki Prevenar 13. Zwiększenie stężenia IgG od okresu przed szczepieniem do upływu miesiąca od podania szczepionki Prevenar 20 zaobserwowano dla wszystkich 20 serotypów zawartych w szczepionce. Zaobserwowane krotności wzrostu średnich geometrycznych (GMFR) IgG dla 7 dodatkowych serotypów mieściły się w zakresie od 27,9 do 1847,7.

Dzieci w wieku od 24 miesięcy do mniej niż 5 lat, szczepione wcześniej szczepionką Prevenar 13

W grupie wiekowej od 24 miesięcy do mniej niż 5 lat uczestnicy byli wcześniej zaszczepieni 3 lub 4 dawkami szczepionki Prevenar 13. Zwiększenie stężenia IgG od okresu przed szczepieniem do upływu miesiąca od podania szczepionki Prevenar 20 zaobserwowano dla wszystkich 20 serotypów zawartych w szczepionce. Zaobserwowane krotności wzrostu średnich geometrycznych (GMFR) IgG dla 7 dodatkowych serotypów mieściły się w zakresie od 36,6 do 796,2. Dla 7 dodatkowych serotypów u 71,2%–94,6% uczestników uzyskano ≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA.

Dzieci i młodzież w wieku od 5 lat do mniej niż 18 lat, wcześniej nieszczepione lub szczepione szczepionką Prevenar 13

W grupach wiekowych od 5 do mniej niż 10 lat i od 10 do mniej niż 18 lat uczestnicy mogli być nieszczepieni lub wcześniej zaszczepieni szczepionką Prevenar 13. Szczepionka Prevenar 20 indukowała silną odpowiedź immunologiczną wyrażoną przeciwciałami IgG oraz aktywnością

opsonofagocytarną wobec 20 serotypów szczepionkowych po pojedynczej dawce, u uczestników w wieku od 5 do mniej niż 18 lat. Wartości GMFR w teście OPA wahały się od 11,5 do 499,0 dla 7 dodatkowych serotypów, a wzrost wartości GMT w teście OPA obserwowano dla wszystkich 20 serotypów szczepionkowych.

Niemowlęta urodzone przedwcześnie

Brak dostępnych danych dotyczących immunogenności szczepionki Prevenar 20 u wcześniaków. Na podstawie obserwacji związanych ze szczepionkami Prevenar i Prevenar 13 można stwierdzić, że odpowiedź immunologiczna jest indukowana u wcześniaków, jednak może być ona słabsza niż u niemowląt urodzonych w terminie. Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję szczepionki Prevenar 20 oceniano w badaniu fazy III (badanie 1013), w którym wzięło udział 111 wcześniaków urodzonych w późniejszym okresie ciąży (niemowlęta urodzone od 34. do wcześniej niż 37. tygodnia ciąży), spośród całej badanej populacji. Uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 (N = 77) albo do grupy otrzymującej szczepionkę Prevenar 13 (N = 34), obie w cyklu 4-dawkowym.

Badania kliniczne dotyczące stosowania szczepionki Prevenar 20 u osób dorosłych

W Stanach Zjednoczonych i Szwecji przeprowadzono trzy badania kliniczne fazy III – B7471006, B7471007 i B7471008 (badanie 1006, badanie 1007 i badanie 1008) – oceniające immunogenność szczepionki Prevenar 20 u dorosłych w różnych grupach wiekowych oraz u uczestników, którzy nie otrzymali wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom lub byli wcześniej zaszczepieni szczepionką Prevenar 13, PPSV23 lub obydwoma szczepionkami.

W każdym badaniu wzięli udział zdrowi uczestnicy lub immunokompetentni ze stabilnymi chorobami współistniejącymi, w tym przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą płuc, zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, przewlekłą chorobą wątroby, oraz z zachowaniami ryzykownymi i szkodliwymi dla zdrowia (np. palenie tytoniu), o których wiadomo, że zwiększają ryzyko ciężkiego pneumokokowego zapalenia płuc i IChP. W badaniu głównym (badanie 1007) powyższe czynniki ryzyka zidentyfikowano u 34% uczestników w wieku 60 lat i starszych, 32% w wieku od 50 do 59 lat oraz u 26% w wieku od 18 do 49 lat. Stabilny stan chorobowy zdefiniowano jako stan chorobowy niewymagający znaczącej zmiany sposobu leczenia w ciągu ostatnich 6 tygodni (to znaczy zmiany na nową kategorię leczenia z powodu zaostrzenia choroby) lub hospitalizacji wskutek nasilenia choroby w ciągu 12 tygodni przed podaniem badanej szczepionki.

W każdym badaniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Prevenar 20 i kontrolne szczepionki przeciw pneumokokom oceniano za pomocą oznaczenia aktywności opsonofagocytarnej (ang. *opsonophagocytic activity*, OPA). Testy OPA służą do oznaczania funkcjonalnych przeciwciał przeciw *S. pneumoniae*.

Porównanie odpowiedzi immunologicznych po podaniu szczepionek Prevenar 20, Prevenar 13 i PPSV23

W randomizowanym badaniu klinicznym typu *non-inferiority* dotyczącym stosowania szczepionki Prevenar 20 (badanie główne 1007), prowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Szwecji metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, uczestnicy w wieku 18 lat i starsi, którzy nie otrzymali wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom, przydzielono do 1 z 3 grup na podstawie ich wieku w momencie włączenia do badania (od 18 do 49 lat, od 50 do 59 lat i ≥ 60 lat), a następnie zrandomizowano do grupy otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 lub do grupy kontrolnej. Uczestników w wieku 60 lat i starszych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 (n = 1507), miesiąc później otrzymującej placebo w postaci soli fizjologicznej lub szczepionkę Prevenar 13 (n = 1490), a po kolejnym miesiącu szczepionkę PPSV23. Uczestników w wieku od 18 do 49 lat i od 50 do 59 lat losowo przydzielono (w stosunku 3:1) do grupy otrzymującej dawkę szczepionki Prevenar 20 (grupa od 18 do 49 lat: n = 335; grupa od 50 do 59 lat: n = 334) lub szczepionki Prevenar 13 (grupa od 18 do 49 lat: n = 112; grupa od 50 do 59 lat: n = 111).

Swoiste dla serotypu wartości GMT w teście OPA mierzono przed pierwszym szczepieniem i miesiąc po każdym szczepieniu. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) odpowiedzi immunologicznych, czyli średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu szczepionką Prevenar 20 lub szczepionką kontrolną dla danego serotypu, zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla stosunku GMT (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) dla tego serotypu była większa niż 0,5.

Miesiąc po szczepieniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Prevenar 20 wobec wszystkich 13 odpowiednich serotypów u uczestników w wieku 60 lat i starszych nie były słabsze niż odpowiedzi indukowane przez szczepionkę Prevenar 13 wobec tych samych serotypów. Na ogół w przypadku szczepionki Prevenar 20 obserwowano niższe liczbowo średnie geometryczne mian w odpowiednio dopasowanych serotypach niż w przypadku szczepionki Prevenar 13 (tabela 5), jednak kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane.

Miesiąc po szczepieniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Prevenar 20 wobec 6/7 dodatkowych serotypów nie były słabsze niż odpowiedzi indukowane przez szczepionkę PPSV23 wobec tych samych serotypów. Odpowiedź na serotyp 8 nie spełniała wcześniej określonego statystycznego kryterium *non-inferiority* (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT wyniosła 0,49 zamiast > 0,50) (tabela 5). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Analizy pomocnicze dla innych punktów końcowych dotyczących serotypu 8 w grupie otrzymującej szczepionkę Prevenar 20 wykazały korzystne wyniki. Obejmowały one 22,1-krotny wzrost średnich geometrycznych (GMFR) od okresu przed szczepieniem do upływu 1 miesiąca po szczepieniu, u 77,8% uczestników uzyskano ≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA od okresu przed szczepieniem do upływu 1 miesiąca po szczepieniu, a u 92,9% uczestników uzyskano miana w teście OPA \geq LLOQ (dolnej granicy oznaczalności ilościowej) 1 miesiąc po szczepieniu.

Tabela 5. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu u uczestników w wieku 60 lat i starszych, którym podano szczepionki Prevenar 20 i Prevenar 13, w odniesieniu do 13 odpowiednich serotypów i PPSV23, w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów (badanie 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Porównanie szczepionek	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e	95% CI ^e
Serotyp					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1253	1482		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
Dodatkowe serotypy					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,70; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Skrótowce: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytarna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna).

- Badanie 1007 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Kryterium *non-inferiority* wobec danego serotypu zostało spełnione, gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (stosunek Prevenar 20/komparator) była większa niż 0,5 (2-krotne kryterium *non-inferiority*).
- Wynikiem testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Wartości GMT i stosunków GMT oraz powiązane z nimi dwustronne przedziały ufności zostały oparte na analizie przekształconych logarytmicznie mian uzyskanych w teście OPA, z zastosowaniem modelu regresji z uwzględnieniem grupy otrzymującej szczepionkę, płci, palenia tytoniu, wieku (w latach) w momencie szczepienia oraz wyjściowych mian w teście OPA przekształconych logarytmicznie.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do 59 lat

W badaniu 1007 uczestników w wieku od 50 do 59 lat oraz uczestników w wieku od 18 do 49 lat zrandomizowano (w stosunku 3:1) do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Prevenar 20, lub do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Prevenar 13. Swoiste dla serotypu średnie geometryczne mian przeciwciał w teście OPA mierzono przed szczepieniem oraz po upływie jednego miesiąca od szczepienia. U młodszych uczestników, w porównaniu ze starszymi uczestnikami, obserwowano silniejsze odpowiedzi immunologiczne w przypadku obu szczepionek. Aby potwierdzić wskazanie do stosowania u uczestników w grupach wiekowych od 18 do 49 lat i od 50 do 59 lat, przeprowadzono analizę porównawczą szczepionki Prevenar 20 w oparciu o kryterium *non-inferiority* w odniesieniu do danego serotypu w młodszej grupie wiekowej oraz w grupie od 60 do 64 lat. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (Prevenar 20 u uczestników w wieku od 18 do 49 lat / od 60 do 64 lat oraz od 50 do 59 lat / 60 do 64 lat) dla każdego z 20 serotypów wynosiła $> 0,5$. Szczepionka Prevenar 20 indukowała odpowiedzi immunologiczne wobec wszystkich 20 serotypów szczepionkowych w obu młodszych grupach wiekowych. Odpowiedzi te były „co najmniej równoważne” względem odpowiedzi w grupie uczestników mających od 60 do 64 lat, po upływie jednego miesiąca od szczepienia (tabela 6).

Mimo że nie zaplanowano tego jako aktywnej kontroli do przeprowadzenia ocen immunogenności w tym badaniu, analiza opisowa *post hoc* wykazała ogólnie niższe liczbowo wartości GMT w teście OPA dla odpowiednio dopasowanych serotypów miesiąc po podaniu szczepionki Prevenar 20 w porównaniu ze szczepionką Prevenar 13 u uczestników w wieku od 18 do 59 lat. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest jednak nieznanne.

Jak wspomniano powyżej, do badania włączono osoby z czynnikami ryzyka. Na ogół we wszystkich badanych grupach wiekowych, niższą liczbowo odpowiedź immunologiczną zaobserwowano u uczestników z czynnikami ryzyka niż u uczestników bez czynników ryzyka. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznanne.

Tabela 6. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA po jednym miesiącu od podania szczepionki Prevenar 20 u uczestników w grupach wiekowych od 18 do 49 lat lub od 50 do 59 lat i w grupie od 60 do 64 lat (badanie 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 lat (N = 251–317)	60–64 lat (N = 765–941)	18–49 lat względem 60–64 lat	50–59 lat (N = 266–320)	60–64 lat (N = 765–941)	50–59 lat względem 60–64 lat
	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e (95% CI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e (95% CI) ^e
Serotyp						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)

4	1967	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	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,50 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4460	1395	3,20 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	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	1559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Dodatkowe serotypy						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2,00)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30; 2,20)	3808	4228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,30)

Skrótotowce: CI = przedział ufności; GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna)

- Badanie 1007 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) wobec danego serotypu zostało spełnione, gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (stosunek: młodsza grupa wiekowa / grupa od 60 do 64 lat) była większa niż 0,5 (2-krotne kryterium dla *non-inferiority*).
- Wynikiem testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Wartości GMT i stosunków GMT oraz powiązane z nimi dwustronne przedziały ufności oparto na analizie przekształconych logarytmicznie mian uzyskanych w teście OPA, z zastosowaniem modelu regresji z uwzględnieniem grupy wiekowej, płci, palenia tytoniu oraz wyjściowych mian w teście OPA przekształconych logarytmicznie. Porównania między grupą uczestników w wieku od 18 do 49 lat a grupą uczestników w wieku od 60 do 64 lat oraz grupą uczestników w wieku od 50 do 59 lat a grupą od 60 do 64 lat oparto na oddzielnych modelach regresji.

Immunogenność szczepionki Prevenar 20 u dorosłych wcześniej zaszczepionych przeciw pneumokokom

W otwartym badaniu klinicznym fazy III z randomizacją (badanie 1006) opisano immunologiczne odpowiedzi na szczepionkę Prevenar 20 u uczestników w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej zostali zaszczepieni szczepionką PPSV23 lub Prevenar 13 albo Prevenar 13 i następnie PPSV23. Uczestnicy, którzy wcześniej otrzymali szczepionkę Prevenar 13 (tylko Prevenar 13 lub Prevenar 13

i następnie PPSV23), zostali włączeni do badania w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, natomiast uczestników wcześniej zaszczepionych tylko szczepionką PPSV23 włączono do badania w ośrodkach w Szwecji (35,5% w tej kategorii).

Szczepionka Prevenar 20 indukowała odpowiedzi immunologiczne wobec wszystkich 20 serotypów szczepionkowych u uczestników w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej byli zaszczepieni przeciw pneumokokom (tabela 7). W obu grupach odpowiedzi immunologiczne były słabsze u uczestników, które wcześniej otrzymały szczepionkę PPSV23.

Tabela 7. Średnie geometryczne mian przeciwciał przeciw pneumokokom w teście OPA przed szczepieniem i 1 miesiąc po podaniu szczepionki Prevenar 20 u uczestników w wieku 65 lat i starszych, które wcześniej otrzymały szczepionkę przeciw pneumokokom (badanie 1006)^{a,b,c,d}

	Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką PPSV23		Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką Prevenar 13		Osoby zaszczepione wcześniej szczepionkami Prevenar 13 i PPSV23	
	Przed szczepieniem (N = 208–247)	Po szczepieniu (N = 216–246)	Przed szczepieniem (N = 210–243)	Po szczepieniu (N = 201–243)	Przed szczepieniem (N = 106–121)	Po szczepieniu (N = 102–121)
	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e
Serotyp						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
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)	1085 (893; 1318)	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; 1033)	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)
Dodatkowe serotypy						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)

12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)
33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

Skrótownice: CI = przedział ufności; GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytarna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna).

- Badanie 1006 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Wynikom testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Podanie szczepionki Prevenar 20 w warunkach otwartej próby.
- Dwustronne przedziały ufności oparte na rozkładzie *t* Studenta.

Odpowiedzi immunologiczne w szczególnych grupach pacjentów

U osób z opisanymi poniżej chorobami istnieje zwiększone ryzyko choroby pneumokokowej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 20 u osób z SCD, osób zakażonych wirusem HIV ani u osób po HSCT

Dostępne są dane z badań klinicznych szczepionki Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom, zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które również znajdują się w szczepionce Prevenar 20) u dzieci i dorosłych z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami, w tym dzieci i dorosłych z obniżoną odpornością, zakażonych wirusem HIV lub po HSCT, oraz dzieci z SCD.

We wszystkich analizowanych grupach wiekowych u uczestników, którzy byli zdrowi lub u uczestników ze stabilnymi przewlekłymi chorobami bez upośledzonej odporności, uzyskano słabszą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 20 niż na szczepionkę Prevenar 13 mimo spełnienia wcześniej określonych kryteriów *non-inferiority*. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Niedokrwiłość sierpowatokrwinkowa (SCD)

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne na jednej grupie pacjentów z zastosowaniem 2 dawek szczepionki Prevenar 13 podanych w odstępie 6 miesięcy. W badaniu tym wzięło udział 158 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat z SCD, którzy co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania zostali zaszczepieni co najmniej jedną dawką 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom. Po pierwszym szczepieniu szczepionka Prevenar 13 indukowała stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą średnich geometrycznych stężeń IgG, jak i średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA, które były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniami przed szczepieniem. Po drugiej dawce odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej. Rok po drugiej dawce stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą średnich geometrycznych stężeń (GMC) przeciwciał IgG, jak i średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) w teście OPA były wyższe niż stężenia przed podaniem pierwszej dawki szczepionki Prevenar 13, z wyjątkiem wartości GMC przeciwciał IgG dla serotypów 3 i 5, które były liczbowo podobne.

Zakażenie wirusem HIV

Dzieci i osoby dorosłe nieszczepione wcześniej przeciw pneumokokom

W badaniu 6115A1-3002 (B1851021) 151 uczestników w wieku od 6 do < 18 lat oraz 152 uczestników w wieku ≥ 18 lat, zakażonych wirusem HIV ($\text{CD4} \geq 200$ komórek/ μl , wirus $< 50\,000$ kopii/ml i bez objawów aktywnej choroby związanej z zespołem nabytego niedoboru odporności), nieszczepionych wcześniej przeciw pneumokokom, włączono do grupy, które otrzymała 3 dawki szczepionki

Prevenar 13. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami, uczestnikom badania podano następnie jedną dawkę szczepionki PPSV23. Szczepionki podawano w odstępach jednego miesiąca. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u od 128 do 133 kwalifikujących się do oceny uczestników w wieku od 6 do < 18 lat oraz u od 131 do 137 kwalifikujących się do oceny uczestników w wieku ≥ 18 lat, po upływie około 1 miesiąca od podania każdej dawki szczepionki. Po pierwszej dawce stężenia przeciwciał indukowanych przez szczepionkę Prevenar 13, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia (GMC) IgG oraz średnich geometrycznych miana przeciwciał w teście OPA, były w sposób istotny statystycznie większe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były podobne do tych po pierwszej dawce lub silniejsze.

Osoby dorosłe zaszczepione wcześniej szczepionką PPSV23

W badaniu 6115A1-3017 (B1851028) odpowiedzi immunologiczne oceniano u 329 uczestników zakażonych wirusem HIV, będących w wieku ≥ 18 lat (liczba limfocytów T CD4+ ≥ 200 komórek/ μ l i wiremia < 50 000 kopii/ml), którym co najmniej 6 miesięcy przed przyjęciem do badania podano szczepionkę PPSV23. Uczestnicy otrzymali 3 dawki szczepionki Prevenar 13: w momencie włączenia do badania oraz 6 miesięcy i 12 miesięcy po podaniu pierwszej jej dawki. Po pierwszym szczepieniu stężenia przeciwciał indukowanych przez Prevenar 13, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia IgG oraz średnich geometrycznych miana przeciwciał w teście OPA, były w sposób istotny statystycznie większe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były podobne do tych po pierwszej dawce lub silniejsze. U uczestników, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej dawek szczepionki PPSV23, stwierdzono odpowiedź immunologiczną podobną jak u uczestników, którzy otrzymali wcześniej jedną dawkę.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

W badaniu 6115A1-3003 (B1851022) 61 uczestników w wieku od 2 do < 18 lat oraz 190 uczestników w wieku ≥ 18 lat po allogenicznym HSCT przydzielono do grupy, która otrzymała 3 dawki szczepionki Prevenar 13 w odstępie co najmniej 1 miesiąca między dawkami. Pierwszą dawkę podano po 3–6 miesiącach od HSCT. Czwartą (przypominającą) dawkę szczepionki Prevenar 13 podano po 6 miesiącach od trzeciej dawki. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami, po miesiącu od czwartej dawki szczepionki Prevenar 13 podano jedną dawkę szczepionki PPSV23. Odpowiedzi immunologiczne, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia IgG, oceniano u od 41 do 52 kwalifikujących się do oceny uczestników w wieku od 2 do < 18 lat oraz u od 127 do 159 kwalifikujących się do oceny uczestników w wieku ≥ 18 lat po upływie około 1 miesiąca od szczepienia. Po każdej dawce szczepionki Prevenar 13 uzyskiwano zwiększone stężenia przeciwciał. Po czwartej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były znacząco silniejsze dla wszystkich serotypów w porównaniu z odpowiedziami po trzeciej dawce, z wyjątkiem serotypu 3 w grupie wiekowej od 2 do < 18 lat. Uogólniając, u uczestników w wieku od 2 do < 18 lat obserwowano na ogół silniejszą swoistą dla serotypu odpowiedź immunologiczną w porównaniu z tymi w wieku ≥ 18 lat.

Badanie to wykazało, że 4 dawki szczepionki Prevenar 13 indukowały stężenia IgG w surowicy podobne do stężeń indukowanych jedną dawką u zdrowych uczestników w tej samej grupie wiekowej.

Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)

Skuteczność szczepionki Prevenar 13 przeciwko IChP wywoływanej przez serotypy szczepionkowe oceniono w badaniu SpIDnet – projekcie o rozszerzonym nadzorze nad IChP, obejmującym wiele krajów w Europie. Na podstawie danych z okresu 6 lat (2012–2018), pochodzących z 10 ośrodków w 7 krajach europejskich stosujących szczepionkę Prevenar 13, skuteczność przeciwko IChP wywoływanej przez serotypy zawarte w szczepionce wśród dzieci w wieku < 5 lat wyniosła 84,2% (95% CI, od 79,0 do 88,1) i 88,7% (95% CI, od 81,7 do 92,7) u dzieci otrzymujących odpowiednio ≥ 1 dawkę szczepionki Prevenar 13 i pełny schemat szczepienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tej szczepionki z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Ampułko-strzykawki należy przechowywać w lodówce, w pozycji poziomej, aby skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka została zamrożona.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po wyjęciu z lodówki szczepionkę należy użyć natychmiast.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że szczepionka jest stabilna przez 96 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 8°C do 25°C, lub przez 72 godziny podczas przechowywania w temperaturze od 0°C do 2°C. Na końcu tych okresów szczepionkę Prevenar 20 należy użyć lub wyrzucić. Informacje te są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego i służą tylko jako wytyczne w przypadku chwilowych odchyień od dopuszczalnego zakresu temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z nakrętką (z gumy syntetycznej będącej mieszanką kauczuku izoprenowego i bromobutyloвого) na końcówkę i ogranicznikiem tłoka (z kauczuku chlorobutylowego).

Wielkość opakowania: 1, 10 oraz 50 ampułko-strzykawek, z igłą lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

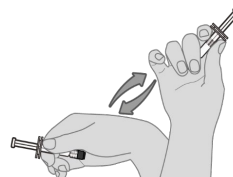
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania w ampułko-strzykawce zawierającej zawiesinę może wytworzyć się biały osad a nad nim przezroczysta ciecz. Ampułko-strzykawki należy przechowywać w pozycji poziomej, aby skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

Przygotowanie do podania

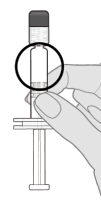
Krok 1. Ponowne tworzenie zawiesiny szczepionki

Trzymać ampułko-strzykawkę poziomo między kciukiem a palcem wskazującym i energicznie wstrząsać, aż zawartość strzykawki stanie się jednorodną białą zawiesiną. Nie stosować szczepionki, jeśli nie można odtworzyć zawiesiny.



Krok 2. Kontrola wzrokowa

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem obecności dużych cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie stosować w przypadku stwierdzenia dużych cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Jeśli szczepionka nie jest jednorodną białą zawiesiną, powtórzyć kroki 1 i 2.



Krok 3. Zdjąć nakrętkę strzykawki

Zdjąć nakrętkę strzykawki z adaptera złącza typu Luer, powoli obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i jednocześnie przytrzymując adapter złącza.



Uwaga: Należy uważać, aby podczas zdejmowania nakrętki strzykawki nie wcisnąć wysuniętego tłoka.

Krok 4. Założyć sterylną igłę

Na ampułko-strzykawkę założyć igłę odpowiednią do podawania domięśniowego, przytrzymując adapter złącza typu Luer i obracając igłę zgodnie z ruchem wskazówek zegara.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę