



INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA DE 13 SEROTIPOS, PREVENAR 13

Este informe está destinado al personal sanitario

Fecha de elaboración del informe: 11 de abril de 2013

Versión 3

Resumen

La vacuna Prevenar 13, de la compañía Pfizer Inc, anteriormente Wyeth Lederle Vaccines S.A. fue aprobada por procedimiento centralizado en diciembre de 2009^{1,2}.

Prevenar 13 es una vacuna conjugada frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, constituida por dichos serotipos conjugados covalentemente cada uno de ellos a 2,2 microgramos de la proteína transportadora CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*, excepto el serotipo 6B con 4,4 microgramos, y adsorbidos en fosfato de aluminio. Se presenta como suspensión inyectable.

Indicaciones

Prevenar 13 está indicado en la inmunización activa para la prevención de enfermedad invasora, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna en lactantes y niños desde las 6 semanas hasta los 17 años de edad.

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos de 50 años de edad y mayores.

El uso de esta vacuna debe de realizarse según las recomendaciones oficiales.

Posología

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

La pauta recomendada consiste en una serie primaria de tres dosis más una cuarta de refuerzo. Cada dosis es de 0,5 cm³. El intervalo mínimo entre las tres dosis de la serie primaria será de un mes. Se recomienda administrar la cuarta dosis (recuerdo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

Como alternativa y en el contexto de una vacunación poblacional podría administrarse una serie primaria de dos dosis más una tercera de recuerdo. Cada dosis es de 0,5 cm³. Las dos primeras dosis se administrarían con un intervalo mínimo de dos meses y la tercera (recuerdo) entre los 11 y los 15 meses de edad.



Lactantes y niños de 7 o más meses no vacunados previamente

- 7 a 11 meses. Dos dosis de 0,5 cm³ cada una con un intervalo mínimo entre ellas de dos meses. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.
- 12 a 23 meses. Dos dosis de 0,5 cm³ cada una con un intervalo mínimo entre ellas de dos meses.
- Niños de 2 a 17 años. Una dosis única de 0,5 cm³.

Lactantes y niños que previamente hubieran recibido una o varias dosis de Prevenar

Los lactantes y niños que hubieran comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema de vacunación.

En los niños de 12 a 59 meses que hayan recibido todas las dosis de Prevenar (7-valente) deben de recibir una dosis de Prevenar 13, al menos 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente), para inducir respuesta inmune a los serotipos adicionales.

Los niños de 5 a 17 años de edad solo precisan una única dosis de Prevenar 13 si han sido previamente vacunados con una o más dosis de Prevenar (7-valente), con un intervalo mínimo de 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente).

Adultos de 50 años de edad o mayores

Una única dosis. No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar 13.

Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, la vacuna Prevenar 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación.

Forma de administración

La vacuna debe de ser administrada por inyección intramuscular.

Estudios de compatibilidad

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar 13 puede administrarse junto con los siguientes antígenos vacunales, bien en forma monovalente o en vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de célula entera, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, meningococo serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubeola, varicela y rotavirus.



Niños de 6 a 17 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante de Prevenar 13 con otras vacunas.

Adultos de 50 años y mayores

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe estacional.

No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Se ha observado una menor respuesta inmune para todos los serotipos de Prevenar 13 en sujetos vacunados con Prevenar 13 un año después de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos en comparación con aquellos no vacunados previamente con dicha vacuna y se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Las vacunas inyectables se administrarán en diferentes lugares de inoculación.

Contraindicaciones

La vacuna está contraindicada en casos de hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes (ácido succínico o polisorbato 80) o al toxoide diftérico.

Inmunogenicidad

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En uno de los estudios pivotaes llevado a cabo en los Estados Unidos de Norteamérica (Estudio 004) en los que se vacunó a los lactantes con Prevenar y Prevenar 13 en pauta de 2, 4 y 6 meses, se midió la respuesta de anticuerpos IgG frente a la cápsula neumocócica tras la recepción de la tercera dosis, demostrando la no inferioridad de Prevenar 13 frente Prevenar.

Tabla 1: Comparativa de porcentaje de lactantes con concentración de anticuerpos antineumocócicos IgG \geq 0.35 mcg/ml tras vacunación con Prevenar o Prevenar 13. Estudio 004.

		Grupos				Diferencia IC 95%
		Prevenar 13		Prevenar		
		%	IC 95%	%	IC 95%	
Serotipos comunes	4	94.4	90.9, 96.9	98.0	95.4, 99.4	-3.6 (-7.3, -0,1)
	6B	87.3	82.5, 91.1	92.8	88.9, 95.7	-5.5 (-10.9, -0,1)
	9V	90.5	86.2, 93.8	98.4	96.0, 99.6	-7.9 (-12.4, -4.0)
	14	97.6	94.9, 99.1	97.2	94.4, 98.9	0.4 (-2.7, 3.5)
	18C	96.8	93.8, 98.6	98.4	96.0, 99.6	-1.6 (-4.7, 1.2)
	19F	98.0	95.4, 99.4	97.6	94.9, 99.1	0.4 (-2.4, 3.4)
	23F	90.5	86.2, 93.8	94.0	90.4, 96.6	-3.6 (-8.5, 1.2)
Serotipos adicionales	1	95.6	92.3, 97.8	92.8*	88.9, 95.7	2.8 (-1.3, 7.2)
	3	63.5	57.1, 69.4	92.8*	88.9, 95.7	-29.3 (-36.2, -22.4)
	5	89.7	85.2, 93.1	92.8*	88.9, 95.7	-3.1 (-8.3, 1.9)
	6 ^a	96.0	92.8, 98.1	92.8*	88.9, 95.7	3.2 (-0.8, 7.6)
	7F	98.4	96.0, 99.6	92.8*	88.9, 95.7	5.6 (1.9, 9.7)
	19 ^a	98.4	96.0, 99.6	92.8*	88.9, 95.7	5.6 (1.9, 9.7)
* Serotipo de Prevenar con la tasa de respuesta percentual menor (6B)						

En ese mismo estudio se comparó el título de anticuerpos opsonofagocíticos (funcionales) después de la tercera dosis de las series primarias tras vacunar con Prevenar o Prevenar 13.

Tabla 2: Comparativa de la concentración de anticuerpos antineumocócicos opsonofagocíticos tras vacunación con Prevenar o Prevenar 13.

		Grupos				Diferencia IC 95%
		Prevenar 13		Prevenar		
		GMT	IC 95%	GMT	IC 95%	
Serotipos comunes	4	359.32	276.04, 467.2	535.68	421.13, 681.37	0.67 (0.47, 0.96)
	6B	1054.65	817.34, 1360.87	1513.66	1206.64, 1898.81	0.70 (0.50, 0.98)
	9V	4035.65	2932.68, 5552.75	3259.01	2288.43, 4641.25	1.24 (0.77, 1.99)
	14	1240.41	934.93, 1645.69	1480.55	1133.40, 1934.02	0.84 (0.57, 1.23)
	18C	275.59	210.33, 361.10	375.64	291.68, 483.75	0.73 (0.51, 1.83)
	19F	54.42	40.20, 73.65	44.92	33.90, 59.52	1.21 (0.80, 1.83)
	23F	791.07	604.96, 1034.44	923.56	708.59, 1203.74	0.86 (0.59, 1.25)
Serotipos adicionales	1	51.83	38.34, 69.16	4.41	4.06, 4.80	11.75 (8.72, 15.83)
	3	120.67	92.38, 157.62	6.70	5.27, 8.52	18.00 (12.60, 25.72)
	5	90.86	67.10, 123.02	4.15	3.94, 4.38	21.88 (16.17, 29.61)
	6A	979.68	783.04, 1225.71	100.35	66.22, 152.08	9.76 (6.11, 15.61)
	7F	9493.77	7339.13, 12280.98	128.00	79.55, 205.97	74.17 (43.68, 125.93)
	19A	151.94	105.16, 219.52	6.53	5.01, 8.50	23.28 (14.83, 36.52)

Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad

En un estudio en el que se vacunó a 592 niños y adolescentes, incluyendo a sujetos con asma (17,4%) que pueden tener más predisposición a una infección neumocócica, una dosis de la vacuna Prevenar 13 indujo respuesta inmune frente a los 13 serotipos.

Adultos de 50 años y mayores

En un estudio en el que se vacunó a adultos de 60-64 años con una única dosis de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos y a adultos de 50-59 años con una única dosis de Prevenar 13, se compararon los títulos geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) un mes después de la vacunación.

Tabla 3: Los títulos medios geométricos (TGM) de OPA en adultos de 60-64 años que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPSV23) y en adultos de 50-59 años con Prevenar 13^{a,b,c}.

Serotipos	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59 años en relación con 60-64 años		Prevenar 13 en relación con PPSV23, 60-64 años	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

^b Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

^c Para el serotipo 6A[†], que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos de 60-64 años los títulos geométricos de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes de ambas vacunas. Adicionalmente para 9 serotipos de los 12, los títulos de OPA fueron estadísticamente superiores en los que recibieron Prevenar 13.

En adultos de 50-59 años, los títulos geométricos de OPA de los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos por Prevenar 13 en adultos de 60-64 años. Se mostraron respuestas inmunes mayores y estadísticamente significativas para 9 serotipos de Prevenar 13 en comparación con los adultos de 60-64 años vacunados con Prevenar 13, indicando que la respuesta inmune está relacionada con la edad.

En otro ensayo clínico, en adultos de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos recibida al menos cinco años antes, se compararon los títulos geométricos de OPA obtenidos 1 mes después de la vacunación con Prevenar 13 o con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (tabla 4).

Tabla 4: TMGs de OPA en adultos a partir de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPSV23)^{a,b,c}.

Serotipos	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23	
	TMG de OPA	TMG de OPA	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

^b Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

^c Para el serotipo 6A[†], que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

Se demostró que para 10 de los 12 serotipos comunes entre ambas vacunas las respuestas inmunes fueron estadísticamente superiores para aquellos adultos de 70 años vacunados con Prevenar 13 tras una vacuna antineumocócica de 23 serotipos recibida al menos cinco años antes.



Seguridad

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

La seguridad de Prevenar 13 se ha evaluado en 12 estudios en 4.429 lactantes y en 354 niños de hasta 5 años de edad. El perfil de reactogenicidad local y sistémica es similar al de Prevenar sin diferencias significativas en la frecuencia o gravedad de efectos adversos.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 592 niños y adolescentes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: disminución del apetito, alteración del sueño, irritabilidad, eritema, induración o dolor a la palpación en el lugar de la vacunación.

Adultos de 50 años y mayores

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 6 estudios en 6.198 adultos en un rango de edad entre 50 y 95 años. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea, fatiga, diarrea, escalofríos, disminución del apetito, artralgia, mialgia, erupción y eritema.

En los sujetos mayores de 65 años se notificaron menos reacciones adversas que en los adultos más jóvenes. Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe comparando con cada una de las vacunas por separado.

Periodo de validez

El periodo de validez de Prevenar 13 es de tres años.

Conservación

Se debe de conservar en nevera entre 2°C y 8°C.

Vacunas antineumocócicas similares a Prevenar 13

Existen vacunas antineumocócicas similares a Prevenar 13 comercializadas en España aunque con diferencias en cuanto a la conjugación con proteínas transportadoras y al número de serotipos que contienen.

Tabla 5: Vacunas antineumocócicas disponibles en España.

Nombre	Conjugación	Serotipos	Laboratorio
Prevenar 13	CRM ₁₉₇	1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F y 23F	Pfizer Inc
Prevenar	CRM ₁₉₇	4,6B,9V,14,18C,19F y 23F	Pfizer Inc
Synflorix	Proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable, toxoide tetánico y toxoide diftérico	1,4,5,6B,7F,9F,14, 18C,19F y 23F	GlaxoSmithKline
Vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos: Pneumovax 23 Pneumo 23	Ninguna	1,2,3,4,5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F	Sanofi-Pasteur MSD

Utilidad de la vacuna Prevenar 13

La vacuna Prevenar 13 proporciona protección frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae*. Actualmente se reconocen más de 90 serotipos, con distribución geográfica heterogénea y con variaciones temporales de los serotipos en una misma área geográfica y según grupo de edad.

La Comisión de Salud Pública, en el año 2001, recomendó la utilización de la vacuna conjugada heptavalente frente a *S. pneumoniae* en niños entre 2 meses y 5 años que presenten enfermedades crónicas, en niños inmunocomprometidos con mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica o sus complicaciones y en niños con infección por VIH sintomáticos o asintomáticos. Sin embargo, esta vacuna no está incluida en el calendario de vacunación infantil recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud³ y, por lo tanto no está recomendada a nivel nacional para su utilización en la población infantil general⁴.

En niños y adolescentes de 6 a 17 años, la incidencia de la enfermedad neumocócica es baja; sin embargo, existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con comorbilidad¹.

La vacuna antineumocócica se recomienda en personas mayores que viven en instituciones cerradas y en otros grupos de riesgo⁵.

Actualmente, se está revisando toda la información referente a las nuevas vacunas conjugadas Prevenar 13 y Synflorix, especialmente en lo referente a la epidemiología de la enfermedad invasora en España. El objetivo de esta evaluación es valorar la introducción de las nuevas vacunas conjugadas en el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

La vacuna Prevenar 13 cubre el 80,7% (intervalo 76-82% en distintas Comunidades Autónomas) de los serotipos que causan enfermedad neumocócica invasora en niños menores de 5 años en España.



Se incluyen algunas referencias a documentos de recomendación de utilización de vacunas conjugadas antineumocócicas realizadas por organismos internacionales y países concretos^{6,7,8,9}.

Referencias

1. Agencia Europea de Medicamentos [Web]. *Prevenar 13: vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida). Resumen del EPAR para el público en general*. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Summary for the public/human/001104/WC500057248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001104/WC500057248.pdf)
2. Agencia Europea de Medicamentos [Web]. *Prevenar 13: EPAR public assesment report* . Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/001104/WC500057250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf)
3. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [Web]. Calendario de vacunación recomendado (2007). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
4. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [Web]. Abril 2006. *Enfermedad invasora por Streptococcus pneumoniae. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente*. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/neumo.pdf>
5. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [Web]. Septiembre 2004. Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. *Vacunación en adultos. Recomendaciones Año 2004. Vacuna de neumococo*. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report [revista en Internet]. Diciembre 2010;59. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5911.pdf>
7. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood*. Canada Communicable Disease Report CDR [revista en Internet]. Noviembre 2010; 36. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-3/index-eng.php>
8. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec 2012;87:129-144
9. Department of Health. Pneumococcal. In: Immunisation against infectious diseases. David Salisbury, Mary Ramsay and Karen Noakes eds. The Stationary Office. March 2012. Disponible en: <http://immunisation.dh.gov.uk/category/the-green-book/>