



PREVENAR 20®

Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (adsorbida)
Suspensión inyectable

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVENAR® 20 suspensión inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 mL) contiene lo siguiente:

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

¹ Conjugado con la proteína CRM₁₉₇ de la difteria (aproximadamente 51 µg por dosis).

² Adsorbido en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio por dosis).

Para obtener la lista completa de excipientes, consulte la sección 7.1 Lista de Excipientes.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Solamente para administración intramuscular.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión homogénea de color blanco.

5. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

5.1 Indicaciones Terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad neumocócica causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F en individuos a partir de 6 semanas de edad.

Es posible que PREVENAR 20 no proteja contra la enfermedad causada por los serotipos de *S. pneumoniae* que no se encuentran en la vacuna.

PREVENAR 20 se debe administrar según las recomendaciones oficiales.

5.2 Dosis y Método de Administración

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVENAR 20 pacientes menores de 6 semanas. No existen datos disponibles.

Lactantes y niños desde las 6 semanas a menos de 5 años

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de PREVENAR 20 completen las vacunaciones con PREVENAR 20.

Cronograma de vacunación en lactantes y niños de 6 semanas a 15 meses	
<i>Serie de 3 dosis (serie primaria de dos dosis, seguida de una dosis de refuerzo)</i>	La serie de inmunización recomendada para PREVENAR 20, administrada como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, consta de tres dosis, cada una de 0,5 mL. La primera dosis generalmente se administra a los 2 meses, con una segunda dosis 2 meses después. La primera dosis se puede administrar a las 6 semanas. Se recomienda la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses (consulte la sección 6.1).
<i>Serie de 4 dosis (serie primaria de tres dosis, seguida de una dosis de refuerzo)</i>	PREVENAR 20 se puede administrar como una serie de 4 dosis, cada una de 0,5 mL. Las series primarias para lactantes constan de tres dosis, con la administración de la primera dosis, en general, a los 2 meses y un intervalo de al menos 4 semanas entre cada dosis. La primera dosis se puede administrar a las 6 semanas. Se recomienda la cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses (consulte la sección 6.1).
<i>Lactantes prematuros (menos de 37 semanas de gestación)^a</i>	La serie de inmunización recomendada para PREVENAR 20 consta de cuatro dosis, cada una de 0,5 mL. Las series primarias para lactantes constan de tres dosis, con la administración de la primera dosis a los 2 meses y un intervalo de al menos 4 semanas entre cada dosis. La primera dosis se puede administrar a las 6 semanas. Se recomienda la cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses (consulte las secciones 5.4 y 6.1).
Cronograma de vacunación para lactantes y niños menores de 15 meses que se encuentren en transición desde otra vacuna antineumocócica conjugada^b	
<i>Vacunación previa con otra vacuna antineumocócica conjugada</i>	Los lactantes y niños que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden completar la inmunización pasando a PREVENAR 20 en cualquier momento del cronograma.
Cronograma de vacunación de actualización para lactantes y niños de 7 meses a menos de 18 años	
<i>Lactantes no vacunados de 7 meses a menos de 12 meses^a</i>	Dos dosis, cada una de 0,5 mL, con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.
<i>Niños no vacunados de 12 a menos de 24 meses^a</i>	Dos dosis, cada una de 0,5 mL, con un intervalo de al menos 8 semanas entre dosis.
<i>Niños no vacunados de 2 años a menos de 5 años^a</i>	Una dosis única de 0,5 mL.
<i>Niños de 15 meses a menos de 5 años vacunados previamente con una vacuna antineumocócica conjugada</i>	1 dosis (0,5 mL). Si se administró una vacuna antineumocócica conjugada previa, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar PREVENAR 20 (consulte la sección 6.1).
<i>Niños de 5 a menos de 18 años, independientemente de la vacunación antineumocócica conjugada anterior</i>	1 dosis (0,5 mL). Si se administró una vacuna antineumocócica conjugada previa, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar PREVENAR 20 (consulte la sección 6.1).
Cronograma de vacunación para individuos de 18 años y mayores	
<i>Individuos de 18 años y mayores</i>	PREVENAR 20 se debe administrar como una dosis única a personas de 18 años y mayores.

	No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis subsiguiente de PREVENAR 20. No se dispone de datos sobre la vacunación secuencial con otras vacunas antineumocócicas o una dosis de refuerzo de PREVENAR 20. Con base en la experiencia clínica con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 conjugados de polisacáridos que también se encuentran en PREVENAR 20), si el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) se considera apropiado, PREVENAR 20 se debe administrar primero (consulte la Sección 6.1).
--	---

- a. En lactantes prematuros y no vacunados y niños de 7 meses a menos de 5 años, se espera que PREVENAR 20 tenga un rendimiento similar al de Prevenar 13, una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 conjugados de polisacáridos que también se encuentran en PREVENAR 20.
- b. No se ha establecido la seguridad ni la inmunogenicidad de PREVENAR 20 administrada a lactantes y niños de menos de 15 meses que hayan comenzado la vacunación con otra vacuna antineumocócica conjugada. Sin embargo, los estudios de seguridad e inmunogenicidad con una transición de una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia a una vacuna antineumocócica conjugada de mayor valencia son relevantes para PREVENAR 20. Con base en la experiencia clínica y en los ensayos controlados aleatorizados relevantes, se puede considerar la transición recomendada de una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia a una vacuna antineumocócica de mayor valencia para guiar la vacunación con PREVENAR 20 para lactantes y niños que aún no han completado la serie de vacunación en lactantes.

Poblaciones Especiales

No existen datos con PREVENAR 20 en poblaciones especiales.

Sin embargo, se han realizado estudios de seguridad e inmunogenicidad de Prevenar 13 en adultos y niños con mayor riesgo de infección neumocócica, incluidos adultos y niños inmunocomprometidos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y niños con anemia falciforme (SCD, por sus siglas en inglés); estos son relevantes para PREVENAR 20, ya que las vacunas se fabrican y formulan de manera similar y contienen 13 de los mismos conjugados de polisacáridos.

Individuos con mayor riesgo de infección neumocócica, incluidos los previamente vacunados con 1 o más dosis de PPSV23, se les recomendó que recibieran al menos 1 dosis de Prevenar 13.

En individuos con TCMH, la serie de inmunización recomendada con Prevenar 13 consistía en 4 dosis de Prevenar 13 de 0,5 mL cada una. La serie primaria constaba de 3 dosis, con la administración de la primera dosis a los 3 a 6 meses después del TCMH y con un intervalo de al menos 4 semanas entre cada dosis. Se recomendaba una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (consulte la Sección 6.1 Propiedades Farmacodinámicas).

Se puede considerar la dosificación recomendada de Prevenar 13 para guiar la vacunación con PREVENAR 20 en poblaciones de alto riesgo. Para conocer las respuestas inmunitarias a las vacunas antineumocócicas en individuos inmunocomprometidos, consulte la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración. La administración de PREVENAR 20 en poblaciones especiales debe guiarse por las recomendaciones oficiales.

Método de administración

PREVENAR 20 se debe administrar tan pronto como sea posible después de retirar del refrigerador.

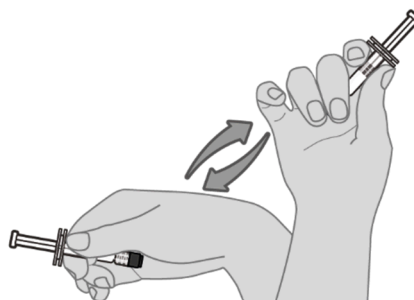
Solamente para administración intramuscular. El producto es de uso único para un paciente solamente. Deseche cualquier residuo.

La dosis (0,5 mL) de PREVENAR 20 se debe administrar por vía intramuscular, preferentemente en la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o en el músculo deltoides de la parte superior del brazo en niños y adultos, con cuidado de evitar la inyección en los nervios y vasos sanguíneos o cerca de estos. No se debe inyectar la vacuna en el área de los glúteos. No inyecte PREVENAR 20 por vía intravascular.

Preparación para la Administración

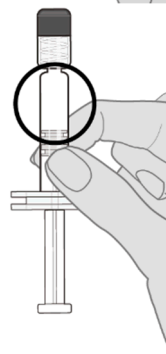
Paso 1. Resuspensión de la vacuna

Sostenga la jeringa precargada horizontalmente entre el pulgar y el dedo índice y agite vigorosamente hasta que el contenido de la jeringa sea una suspensión homogénea de color blanco. No administre la vacuna si no se puede volver a suspender.



Paso 2. Inspección visual

Inspeccione visualmente que no haya material particulado de gran tamaño en la vacuna ni que presente coloración antes de la administración. No se debe administrar si se detecta material particulado grande o un cambio de color. Si la vacuna no es una suspensión homogénea de color blanco, repita los Pasos 1 y 2.



Paso 3. Retire la tapa de la jeringa

Retire la tapa de la jeringa del adaptador Luer-Lock girando lentamente la tapa en sentido antihorario mientras se sostiene el adaptador Luer-Lock.

Nota: Se debe tener cuidado para asegurarse de que el vástago del émbolo extendido no esté presionado mientras se retira la tapa de la jeringa.



Paso 4. Conecte una aguja estéril

Conecte una aguja adecuada para la administración intramuscular en la jeringa precargada sosteniendo el adaptador Luer-Lock y girando la aguja en sentido horario.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al toxoide diftérico o a alguno de los excipientes incluidos en la Sección 7.1 Lista de Excipientes.

5.4 Advertencia y Precauciones Especiales de Administración

Trazabilidad

Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado se deben anotar en el Registro de Inmunización.

Hipersensibilidad

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener a disposición el tratamiento médico adecuado y la debida supervisión en caso de que se produzca un evento raro de reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna (consulte la Sección 5.8 Efectos Adversos [Reacciones Adversas]).

Enfermedad concurrente

Se debe posponer la vacunación en personas que padezcan una enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor, tal como un resfriado, no debe dar como resultado el aplazamiento de la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

La vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o un trastorno de sangrado, ya que se puede producir sangrado después de una administración intramuscular.

Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de sangrado en pacientes con trastornos de coagulación antes de la administración intramuscular de cualquier vacuna y se debe considerar la administración subcutánea si el posible beneficio supera claramente los riesgos.

Protección contra la enfermedad neumocócica

PREVENAR 20 solamente protegerá contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, y no contra otros microorganismos que causan la enfermedad neumocócica invasiva, la neumonía o la otitis media (OM). Como con cualquier vacuna, es posible que PREVENAR 20 no proteja de la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna, OM o neumonía.

Personas inmunocomprometidas

No hay datos de seguridad ni de inmunogenicidad disponibles sobre PREVENAR 20 en personas que pertenecen a grupos inmunocomprometidos y la vacunación se debe considerar según cada persona.

Con base en la experiencia con vacunas antineumocócicas, algunas personas con inmunocompetencia alterada pueden presentar respuestas inmunitarias reducidas a PREVENAR 20.

Los individuos con deterioro en la capacidad de respuesta inmunitaria, ya sea por la terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Los datos de seguridad e inmunogenicidad con Prevenar 13 están disponibles para una cantidad limitada de personas con infección por VIH, SCD o que se someten a un TCMH (consulte las secciones 5.8 Efectos Adversos [Reacciones Adversas] y 6.1 Propiedades Farmacodinámicas).

En los adultos de todos los grupos etarios estudiados, se cumplieron los criterios formales de ausencia de inferioridad, aunque se observaron valores de la media geométrica numéricamente inferiores con PREVENAR 20 para la mayoría de los serotipos en comparación con PREVENAR 13 (consulte la sección 6.1); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación para los individuos inmunocomprometidos.

Administración pediátrica

Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad del monitoreo respiratorio por 48 a 72 horas cuando se administra la serie primaria de inmunización en bebés muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación), y particularmente para aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, no se debe suspender ni retrasar la vacunación.

Administración en adultos mayores

No se aplican ajustes de dosis ni precauciones especiales para la administración en adultos mayores.

De los 4263 adultos en los 3 estudios (B7471006, B7471007, B7471008) del programa de desarrollo clínico que recibieron PREVENAR 20, 668 (15,7%) tenían entre 65 y 69 años, 398 (9,3%) tenían entre 70 y 79 años y 72 (1,7%) tenían 80 años y más. Se ha demostrado que PREVENAR 20 es segura e inmunogénica en la población geriátrica, independientemente de la vacunación antineumocócica anterior (consulte la Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas).

Efectos sobre pruebas de laboratorio

Sin datos disponibles.

5.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacciones

Las diferentes vacunas inyectables siempre se deben aplicar en diferentes lugares de vacunación.

No mezcle la PREVENAR 20 con otras vacunas/productos en la misma jeringa.

Población pediátrica

En lactantes y niños de 6 semanas a menos de 5 años, se puede administrar PREVENAR 20 de manera concomitante

con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: vacunas contra difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, sarampión, paperas, rubéola y varicela. La vacuna se ha administrado de manera segura con la vacuna contra la influenza y el rotavirus.

Individuos de 18 años y mayores

PREVENAR 20 se puede administrar concomitantemente con la vacuna contra la influenza con adyuvante (Fluad Quadrivalent [QIV]) y la vacuna de ARNm de COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) (consulte la Sección 6.1).

Se ha demostrado en adultos de 50 años y mayores que Prevenar 13 puede administrarse de manera concomitante con la vacuna antigripal inactivada trivalente o cuadrivalente estacional (TIV o QIV) sin interferencia en las respuestas inmunitarias a la TIV o la QIV. La seguridad y la inmunogenicidad de Prevenar 13 son relevantes para PREVENAR 20, ya que las vacunas se fabrican de manera similar y contienen 13 de los mismos conjugados de polisacáridos.

5.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Efectos sobre la fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de PREVENAR 20 sobre la fertilidad en seres humanos. PREVENAR 20 no mostró efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad en un estudio combinado de fertilidad, desarrollo embrionario fetal y pre y posnatal en el que se administró la dosis humana (0,5 mL) de la vacuna por vía intramuscular 17 y 3 días antes del apareamiento y en los días de gestación 10 y 24 a conejos hembra.

Administración durante el embarazo: embarazo categoría B1

No existen datos sobre la administración PREVENAR 20 a mujeres embarazadas.

En un estudio en animales en el que se administró a conejos hembra la dosis humana (0,5 mL) de la vacuna por vía intramuscular 17 y 3 días antes del apareamiento, y en los días de gestación 10 y 24, no hubo efectos sobre el embarazo, el parto, las anomalías fetales ni sobre la supervivencia y el crecimiento de las crías. Se detectaron anticuerpos específicos del serotipo contra cada uno de los 20 serotipos de la vacuna en conejas, fetos y crías.

La administración de PREVENAR 20 en mujeres embarazadas solamente se debe considerar cuando los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

Administración durante la lactancia

Se desconoce si la vacuna PREVENAR 20 es excretada en la leche humana.

5.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

PREVENAR 20 no posee influencia alguna o posee una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias. Sin embargo, algunos de los efectos que se mencionan en la Sección 5.8 Efectos Adversos (Reacciones Adversas) pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir u operar maquinaria.

5.8 Efectos Adversos (Reacciones Adversas)

Resumen del perfil de seguridad

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad de PREVENAR 20 en 5987 participantes de 6 semanas a menos de 18 años en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por principio activo y un ensayo clínico de un solo grupo (un ensayo de Fase 2 y cuatro ensayos de Fase 3); 3664 participantes recibieron al menos 1 dosis de PREVENAR 20 y 2323 participantes recibieron Prevenar 13 (vacuna de control).

Participantes desde las 6 semanas a menos de 15 meses

Se realizaron ensayos clínicos en lactantes de 6 semanas a menos de 15 meses mediante un esquema de 3 dosis (ensayo B7471012 de Fase 3 [Estudio 1012]) o un esquema de 4 dosis (ensayos B7471011 y B7471013 de Fase 3 [Estudio 1011 y 1013] y el ensayo B7471003 de Fase 2 [Estudio 1003]). En estos cuatro ensayos en lactantes, 5156 participantes recibieron al menos 1 dosis de la vacuna: 2833 recibieron PREVENAR 20 y 2323 recibieron Prevenar 13. En general, aproximadamente el 90% de los participantes de cada grupo recibieron todas las dosis hasta la dosis para niños pequeños especificada en el estudio. En todos los estudios, las reacciones locales y los eventos

sistémicos se recopilaron después de cada dosis y los eventos adversos (EA) se recopilaron desde la primera dosis hasta 1 mes después de la última vacunación en lactantes y desde la dosis para niños pequeños hasta 1 mes después de la dosis para niños pequeños en todos los estudios. Los eventos adversos serios se evaluaron hasta 1 mes después de la última dosis en el Estudio 1012 y 6 meses después de la última dosis en los estudios 1011, 1013 y 1003.

PREVENAR 20 se toleró adecuadamente cuando se administró en una serie de 3 dosis y 4 dosis en las poblaciones de lactantes del estudio, con tasas bajas de reacciones locales severas y eventos sistémicos, y la mayoría de las reacciones se resolvieron en el plazo de 1 a 3 días. Los porcentajes de participantes con reacciones locales y eventos sistémicos después de PREVENAR 20 fueron generalmente similares a aquellos después de Prevenar 13. Con base en los datos de los lactantes, las reacciones locales y los eventos sistémicos informados con mayor frecuencia después de cualquier dosis de PREVENAR 20 fueron irritabilidad, somnolencia y dolor en el lugar de la inyección. En estos estudios, se administró PREVENAR 20 de forma simultánea o se permitió su administración con ciertas vacunas pediátricas de rutina (consulte la Sección 5.5).

El Estudio 1012 fue un ensayo de Fase 3 fundamental, doble ciego, aleatorizado y controlado por principio activo en el que 601 lactantes sanos, de 2 meses (≥ 42 a ≤ 112 días) y nacidos a las >36 semanas de gestación, recibieron PREVENAR 20 en una serie de 3 dosis. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ($>10\%$) después de cualquier dosis de PREVENAR 20 fueron irritabilidad (71,0% al 71,9%), somnolencia/aumento del sueño (50,9% al 61,2%), dolor en el lugar de la inyección (22,8% al 42,4%), disminución del apetito (24,7% al 39,3%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (25,3% al 36,9%), inflamación en el lugar de la inyección (21,4% al 29,8%) y fiebre de $\geq 38,0$ °C (8,9% al 24,3%). La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron en el plazo de 1 a 2 días después de la vacunación y fueron de severidad leve a moderada y de corta duración (1 a 2 días).

Los estudios 1011, 1013 y 1003 fueron ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados por principio activo que incluyeron 2232 lactantes sanos vacunados con PREVENAR 20 en una serie de 4 dosis. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ($>10\%$) observadas después de cualquier dosis de PREVENAR 20 en lactantes fueron irritabilidad (58,5% al 70,6%), somnolencia/aumento del sueño (37,7% al 66,2%), dolor en el lugar de la inyección (32,8% al 45,5%), disminución del apetito (23,0% al 26,4%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (22,6% al 24,5%) e hinchazón en el lugar de la inyección (15,1% al 17,6%). La mayoría de las reacciones adversas fue leve o moderada después de la vacunación y con poca frecuencia se informaron reacciones severas. En el Estudio 1013, las reacciones locales y los eventos sistémicos en el subgrupo prematuro (111 lactantes nacidos entre las 34 y menos de 37 semanas de gestación) fueron similares o inferiores a aquellos de los lactantes nacidos a término en el estudio. En el subgrupo prematuro, la frecuencia de cualquier reacción local informada (31,7% al 55,3% en el grupo con PREVENAR 20 y 37,9% al 47,1% en el grupo con la vacuna Prevenar 13) y el evento sistémico (65,0% al 85,5% en el grupo con PREVENAR 20 y 59,4% al 77,4% en el grupo con la vacuna Prevenar 13).

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas en todos los ensayos clínicos en lactantes fueron similares en general en los grupos con PREVENAR 20 y Prevenar 13.

Participantes de 15 meses a menos de 18 años

En el ensayo B7471014 de Fase 3 (Estudio 1014), 831 participantes de 15 meses a menos de 18 años recibieron una dosis única de PREVENAR 20 en cuatro grupos etarios (209 participantes de 15 a menos de 24 meses; 216 participantes de 2 años a menos de 5 años; 201 participantes de 5 años a menos de 10 años; y 205 participantes de 10 años a menos de 18 años). Los participantes menores de 5 años habían recibido al menos 3 dosis previas de Prevenar 13.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ($>10\%$) observadas después de cualquier dosis de PREVENAR 20 en participantes de menos de 2 años fueron irritabilidad (61,8%), dolor en el lugar de la inyección (52,5%), somnolencia/aumento del sueño (41,7%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (37,7%), disminución del apetito (25,0%), inflamación en el lugar de la inyección (22,1%) y fiebre $\geq 38,0$ °C (11,8%). En los participantes de 2 años y mayores, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (66,0% al 82,9%), dolor muscular (26,5% al 48,3%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (15,1% al 39,1%), fatiga (27,8% al 37,2%), dolor de cabeza (5,6% al 29,3%) e inflamación en el lugar de la inyección (15,6% al 27,1%).

Adultos de 18 años y mayores

Se evaluó la seguridad de PREVENAR 20 4552 participantes 18 años y mayores en seis ensayos clínicos (dos en Fase 1, uno en Fase 2 y tres en Fase 3) y 2496 participantes en los grupos de control.

En los ensayos de Fase 3, 4263 participantes recibieron PREVENAR 20, que incluían a 1798 adultos de 18 a 49 años, 334 adultos de 50 a 59 años y 2131 adultos de 60 años y mayores (1138 tenían 65 años y más). De los receptores de

PREVENAR 20 de Fase 3, 3639 adultos no habían recibido previamente vacunas neumocócicas, 253 habían recibido vacuna neumocócica de polisacáridos [23-valente] (PPSV23) (≥ 1 a ≤ 5 años antes de la inscripción), 246 habían recibido Prevenar 13 solamente (≥ 6 meses antes de la inscripción) y 125 habían recibido Prevenar 13 seguido de 23vPPV (la dosis de 23vPPV ≥ 1 año antes de la inscripción).

Se evaluó a los participantes en el ensayo B7471007 de Fase 3 (Estudio Fundamental 1007) para detectar eventos adversos durante 1 mes después de la vacunación y eventos adversos serios hasta 6 meses después de la vacunación. Este estudio incluyó a 447 participantes de 18 a 49 años, 445 participantes de 50 a 59 años, 1985 participantes de 60 a 64 años, 624 participantes de 65 a 69 años, 319 participantes de 70 a 79 años y 69 participantes ≥ 80 años.

Las reacciones adversas más frecuentes ($>10\%$) después de la vacunación con PREVENAR 20 en los ensayos de Fase 3 en adultos ≥ 18 años fueron dolor en el lugar de la inyección ($>40\%$), dolor muscular ($>30\%$), fatiga ($>20\%$) y dolor de cabeza ($>10\%$). Se asoció una frecuencia levemente menor de eventos de reactogenicidad con una mayor edad.

En los participantes de 18 a 59 años del Estudio 1007, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección ($>70\%$), dolor muscular ($>50\%$), fatiga ($>40\%$), dolor de cabeza ($>30\%$) y dolor articular e inflamación en el lugar de la inyección ($>10\%$), mientras que las más frecuentes en los participantes mayores de 60 años fueron dolor en el lugar de la inyección ($>50\%$), dolor muscular y fatiga ($>30\%$), dolor de cabeza ($>20\%$) y dolor en las articulaciones ($>10\%$). Por lo general, fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el plazo de unos pocos días después de la vacunación.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se presentan las listas tabuladas de reacciones adversas de los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 en lactantes en poblaciones pediátricas y adultas, y la experiencia poscomercialización.

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos

Debido a que PREVENAR 20 contiene los mismos 13 conjugados de polisacáridos capsulares específicos del serotipo y los mismos excipientes de vacuna que la vacuna Prevenar 13, las reacciones adversas ya identificadas para la vacuna Prevenar 13 se han adoptado para PREVENAR 20.

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas informadas en el ensayo de Fase 2 en lactantes y en los ensayos de Fase 3 en poblaciones pediátricas y adultas, con base en la frecuencia más alta entre los eventos adversos, las reacciones locales o los eventos sistémicos, después de la vacunación en un grupo con PREVENAR 20 o en un conjunto de datos integrado. Los datos de ensayos clínicos en lactantes reflejan que se administró PREVENAR 20 de forma simultánea con otras vacunas infantiles de rutina. En el caso de las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos de la vacuna Prevenar 13, pero no informadas en los ensayos de PREVENAR 20, se desconoce la frecuencia.

En ensayos clínicos, el perfil de seguridad de PREVENAR 20 fue similar al de Prevenar 13. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación con Prevenar 13 y ninguno de los eventos adversos serios informados se consideró relacionado con PREVENAR 20.

Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas en orden decreciente de frecuencia y gravedad. La frecuencia se define según se indica a continuación: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$), muy rara ($<1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones Adversas Tabuladas de Ensayos Clínicos con PREVENAR 20

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia		
		Lactantes/Niños/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 años	5 a menos de 18 años	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo	Desconocida ^a	-	Poco común

Tabla 1: Reacciones Adversas Tabuladas de Ensayos Clínicos con PREVENAR 20

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia		
		Lactantes/Niños/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 años	5 a menos de 18 años	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy común	Desconocida ^c	Desconocida ^c
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy común	Desconocida ^c	-
	Llanto	Desconocida ^a		-
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento del sueño	Muy común	Desconocida ^c	-
	Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)	Poco común	-	-
	Episodio hipotónico-hiporreactivo	Desconocida ^a	-	-
	Sueño inquieto/disminución del sueño	Desconocida ^a	Desconocida ^c	-
	Dolor de cabeza	-	Muy común	Muy común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Común	Desconocida ^c	Poco común ^c
	Náuseas	-	-	Poco común
	Vómitos	Común	Desconocida ^c	Poco común ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Común	Desconocida ^c	Poco común ^c
	Angioedema	-	-	Poco común
	Urticaria o erupción de tipo urticarial	Poco común	Poco común	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor muscular	-	Muy común ^d	Muy común
	Dolor en las articulaciones	-	Común ^d	Muy común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre (pirexia)	Muy común	Poco común	Común
	Fiebre superior a 38,9 °C	Común	-	-
	Fatiga	-	Muy común ^d	Muy común
	Eritema en el lugar de la vacunación	Muy común	Muy común	Común ^c
	Induración/hinchazón en el lugar de la vacunación	Muy común	Muy común	Común ^c
	Induración/hinchazón o eritema en el lugar de la vacunación (>2,0 cm-7,0 cm)	Muy común (después de la dosis para niños pequeños y en niños mayores [de 2 a < 5 años])	-	-
		Común (después de la serie para lactantes)	-	-
	Induración/hinchazón o eritema en el lugar de la vacunación (>7,0 cm)	Poco común	-	-
	Dolor/sensibilidad en el lugar de la vacunación	Muy común	Muy común	Muy común
	Dolor/sensibilidad en zona de vacunación que causa limitación en el movimiento de las extremidades	Común	Común	Desconocida ^c
	Prurito en el lugar de la	-	-	Poco común

Tabla 1: Reacciones Adversas Tabuladas de Ensayos Clínicos con PREVENAR 20

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia		
		Lactantes/Niños/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 años	5 a menos de 18 años	
	vacunación			
	Linfadenopatía	-	-	Poco común
	Urticaria en el lugar de la vacunación	-	-	Poco común
	Escalofríos	-	-	Poco común ^c
	Hipersensibilidad en el lugar de la vacunación	Rara ^b	-	

- Reacciones adversas (RA) informadas en los ensayos clínicos con la vacuna Prevenar 13 en lactantes y niños de 6 semanas a menos de 5 años con frecuencias de muy comunes (sueño inquieto/disminución del sueño), a poco comunes (llanto) y raras (reacción de hipersensibilidad, que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo; episodio hipotónico-hiporreactivo).
- No se informaron RA para Prevenar 13, aunque se informó urticaria en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección y dermatitis en el lugar de la inyección en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13.
- RA informadas en los ensayos clínicos con la vacuna Prevenar 13 en niños y adolescentes de 5 a menos de 18 años con frecuencias de muy comunes (disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia/aumento del sueño, sueño inquieto/disminución del sueño) a comunes (vómitos, diarrea, erupción).
- RA informadas solamente en ensayos clínicos de PREVENAR 20 en niños y adolescentes de 5 a menos de 18 años.
- Evento informado a partir de ensayos clínicos en adultos con Prevenar 13 con frecuencia muy común ($\geq 1/10$). No se informó disminución del apetito ni limitaciones en el movimiento del brazo en los ensayos de Fase 3 de PREVENAR 20 en adultos; por lo tanto, se desconoce la frecuencia.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas en adultos

Cuando se administró PREVENAR 20 a adultos de ≥ 65 años junto con la tercera dosis (refuerzo) de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 (nucleósido modificado), el perfil de tolerabilidad generalmente se asemejaba al de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (nucleósido modificado) administrada sola. Hubo algunas diferencias en el perfil de seguridad en comparación con la administración de PREVENAR 20 solo. En el ensayo B7471026 de Fase 3 (Estudio 1026), la frecuencia con la que se informó pirexia (13,0%) y escalofríos (26,5%) fue “muy común” con la administración simultánea. También hubo un informe de mareos (0,5%) en el grupo de administración simultánea.

Reacciones adversas a partir de la experiencia de poscomercialización

La Tabla 2 incluye experiencias adversas que se informaron espontáneamente durante el uso poscomercialización de Prevenar 13 en poblaciones pediátricas y adultas, y que también pueden observarse con PREVENAR 20. La experiencia de seguridad poscomercialización con Prevenar 13 es relevante para PREVENAR 20, ya que PREVENAR 20 contiene todos los componentes (conjugados de polisacáridos y excipientes) de Prevenar 13. Debido a que estos eventos fueron informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Tabla 2. Reacciones Adversas a partir de la Experiencia Poscomercialización de Prevenar 13

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia Desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía localizada en la región del lugar de la vacunación
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido choque
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, eritema multiforme
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dermatitis en el lugar de la vacunación, urticaria en el lugar de la vacunación, prurito en el lugar de la vacunación

Eventos informados espontáneamente en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13; por lo tanto, las frecuencias no se pudieron calcular a partir de los datos disponibles y, por lo tanto, se consideran desconocidas.

Información adicional en poblaciones especiales en estudios con Prevenar 13

Los participantes de 6 a < 18 años con infección por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la Tabla 1, excepto fiebre (11% al 19%), dolor en las articulaciones (24% al 42%), vómitos (8% al 18%) que fueron muy comunes. Los adultos (≥ 18 años) con infección por VIH presentan frecuencias de reacciones adversas similares a las de la Tabla 1, excepto que la fiebre (5% a 18%) y los vómitos (8% a 12%) fueron muy comunes, y náuseas (<1% a 3%) fueron comunes.

Los participantes de 2 a < 18 años con TCMH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la Tabla 1, excepto dolor en el lugar de la vacunación que causa limitación en el movimiento de las extremidades (5% al 15%), vómitos (6% al 21%), diarrea (15% al 32%) y dolor en las articulaciones (25% al 32%) que fueron muy comunes. Los adultos (≥ 18 años) con un TCMH presentan frecuencias de reacciones adversas similares a las de la Tabla 1, excepto que la fiebre (4% a 15%), los vómitos (6% a 21%) y la diarrea (25% a 36%) fueron muy comunes.

Los participantes de 6 a < 18 años con SCD tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la Tabla 1, excepto dolor en el lugar de la vacunación que causa limitación en el movimiento de las extremidades (11% al 16%), fiebre (21% al 22%), vómitos (13% al 15%), diarrea (13% al 25%) y dolor en las articulaciones (40% al 45%) que fueron muy comunes.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas en adultos

El perfil de seguridad fue similar cuando PREVENAR 20 se administró con o sin la vacuna contra la influenza, ayudada (Fluad Quadrivalent [QIV]).

Se observó que PREVENAR 20 administrado junto con la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) tiene un perfil de tolerabilidad similar a la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) administrada sola, y un perfil de seguridad general coherente con PREVENAR 20 o la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) administrada sola.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117.

5.9 Sobredosis

La sobredosis con PREVENAR 20 es poco probable debido a su presentación como jeringa precargada de dosis única. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

Para obtener información sobre el manejo terapéutico de la sobredosis, contáctese con su centro de salud más cercano

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas; código ATC: J07AL02

Mecanismo de acción

PREVENAR 20 contiene 20 polisacáridos neumocócicos capsulares, todos conjugados con una proteína transportadora CRM₁₉₇, que modifica la respuesta inmunitaria al polisacárido a partir de una respuesta independiente de las células T a una respuesta dependiente de las células T. La respuesta dependiente de las células T induce tanto una mayor respuesta de anticuerpos como la generación de células B de memoria, lo que permite una respuesta anamnésica (refuerzo) en caso de reexposición a las bacterias.

La vacunación con PREVENAR 20 induce la producción de anticuerpos séricos y la memoria inmunológica contra los serotipos contenidos en la vacuna. En adultos, no se han definido claramente los niveles de anticuerpos circulantes ni en poblaciones pediátricas los niveles serotipo-específicos que se correlacionan con la protección contra la enfermedad neumocócica.

La protección contra la enfermedad neumocócica es conferida principalmente por la destrucción opsonofagocítica de *S. pneumoniae*. La vacuna PREVENAR 20 genera anticuerpos funcionales según la medición de la actividad opsonofagocítica (OPA). No se ha establecido un valor opsonico de anticuerpos que sea predictivo de la protección

contra la enfermedad neumocócica invasiva o la neumonía neumocócica.

Carga de la enfermedad en adultos

S. pneumoniae (neumococo) es la causa bacteriana más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y se estima que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de NAC que requieren hospitalización en adultos en países desarrollados, y la mayoría de los casos se consideran no bacteriémicos. Además, la neumonía bacteriémica es la manifestación más común de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (aproximadamente el 80% de los casos) en adultos. Según los datos de vigilancia, los serotipos neumocócicos en PREVENAR 20 pueden ser responsables de al menos entre el 63% y el 76% (según el país) de la ENI en adultos mayores en Europa.

Efectividad de PREVENAR 20

No se han realizado estudios de eficacia para PREVENAR 20; sin embargo, la eficacia y la efectividad de Prevenar 13 son relevantes para PREVENAR 20, ya que las vacunas se fabrican de manera similar y contienen 13 de los mismos conjugados de polisacáridos.

La aprobación de PREVENAR 20 para la población pediátrica se basa en la comparación de la totalidad de las respuestas inmunitarias en lactantes después de recibir PREVENAR 20 con las respuestas inmunitarias después de recibir Prevenar 13. La comparación, siguiendo los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyó el porcentaje de participantes con concentraciones predefinidas de IgG (inmunoglobulina G) y concentraciones de la media geométrica (GMC, por sus siglas en inglés) de IgG. Este enfoque se basa en gran medida en la relación observada entre la inmunogenicidad y la eficacia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en 3 ensayos controlados con placebo con Prevenar (vacuna antineumocócica conjugada 7-valente) o la vacuna de polisacárido conjugada 9-valente CRM₁₉₇ realizada en Navajo y bebés indios White Mountain Apache (ensayo aleatorizado por grupos), bebés en Soweto, Sudáfrica, y bebés en la organización de salud Kaiser Permanente del Norte de California (NCKP, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos (consulte Eficacia de Prevenar y Efectividad de Prevenar 13 en Niños a continuación). La concentración de IgG predefinida correspondiente a 0,35 µg/mL en la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (ELISA) de la OMS solamente es aplicable a nivel poblacional y no se puede utilizar para predecir la protección individual o específica del serotipo contra la ENI.

Datos de inmunogenicidad

Ensayos clínicos de PREVENAR 20 en lactantes, niños y adolescentes

Dos ensayos clínicos de Fase 3 (Estudio 1012, Estudio 1011) y un ensayo clínico de Fase 2 (Estudio 1003) evaluaron la inmunogenicidad de PREVENAR 20 en una serie de 3 dosis y 4 dosis en lactantes. En un ensayo de Fase 3 (Estudio 1014) de niños de 15 meses a menos de 18 años se evaluó una dosis única de PREVENAR 20.

Respuestas inmunitarias de IgG antineumocócica después de 3 dosis de la serie de vacunación de 3 dosis

En el Estudio 1012, se evaluó la inmunogenicidad de PREVENAR 20 en lactantes cuando se administró en una serie de 2 dosis para lactantes y 1 dosis para niños pequeños en lactantes inscritos en Europa y Australia. En el estudio se inscribieron lactantes de 2 meses (≥ 42 a ≤ 112 días) y nacidos con >36 semanas de gestación. Los participantes se aleatorizaron (1:1) para recibir ya sea PREVENAR 20 o Prevenar 13 con la primera dosis administrada entre los 42 y 112 días de edad, una segunda dosis administrada aproximadamente 2 meses después y la tercera dosis administrada entre los 11 y 12 meses aproximadamente. Los participantes recibieron vacunas concomitantes en estas visitas.

PREVENAR 20 provocó respuestas inmunitarias, según la evaluación del porcentaje de participantes con concentraciones predefinidas de IgG, GMC de IgG y GMT de OPA para los 20 serotipos contenidos en la vacuna. Las GMC de IgG observadas y el porcentaje de participantes con concentraciones de IgG predefinidas 1 mes después de la tercera (última) dosis de PREVENAR 20 fueron, en general, comparables con el grupo con Prevenar 13 en los 13 serotipos coincidentes y superiores en el caso de los 7 serotipos adicionales (Tabla 3).

Un mes después de las 2 dosis para lactantes, las GMC de IgG observadas fueron, en general, comparables para la mayoría de los serotipos con el grupo con Prevenar 13 y los porcentajes de participantes con concentraciones de IgG predefinidas para los 13 serotipos coincidentes fueron, en general, inferiores en el grupo con PREVENAR 20 que en el grupo con Prevenar 13 (Tabla 4). Las respuestas inmunitarias a los 7 serotipos adicionales fueron mayores en el grupo con PREVENAR 20 que en el grupo con Prevenar 13 después de la segunda dosis.

Tabla 3. Porcentajes de Participantes con Concentraciones de IgG Neumocócica Predefinidas y GMC de IgG Neumocócica (µg/mL) Un Mes Después de la Dosis 3 de una Serie de 3 Dosis, Estudio 1012^a

	Porcentajes de Participantes con Concentraciones de IgG Predefinidas ^b			GMC de IgG		
	PREVENAR 20 N ^c = 493-495	Prevenar 13 N ^c = 501-502	PREVENAR 20 – Prevenar 13	PREVENAR 20 N ^c = 493-495	Prevenar 13 N ^c = 501-502	PREVENAR 20/Prevenar 13
	%	%	% (IC del 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR ^e (IC del 95% ^e)
Serotipos						
1	97,2	98,2	-1,0 (-3,1; 0,9)	1,71	2,53	0,67 (0,60; 0,75)
3	82,6	93,2	-10,6 (-14,7; -6,7)	0,72	1,09	0,66 (0,59; 0,73)
4	99,2	99,2	0 (-1,4; 1,3)	4,11	5,36	0,77 (0,68; 0,87)
5	98,4	98,0	0,4 (-1,4; 2,2)	1,74	2,41	0,72 (0,64; 0,81)
6A	98,8	98,8	0 (-1,6; 1,5)	7,75	11,82	0,66 (0,57; 0,75)
6B	98,4	97,6	0,8 (-1,1; 2,7)	2,64	4,63	0,57 (0,48; 0,67)
7F	99,6	100,0	-0,4 (-1,5; 0,4)	3,61	4,93	0,73 (0,67; 0,80)
9V	99,2	98,8	0,4 (-1,0; 1,9)	3,68	5,04	0,73 (0,66; 0,81)
14	96,6	98,0	-1,5 (-3,7; 0,6)	4,52	5,66	0,80 (0,69; 0,92)
18C	99,2	98,2	1,0 (-0,5; 2,7)	2,71	3,61	0,75 (0,67; 0,84)
19A	99,6	99,6	0 (-1,1; 1,1)	4,51	5,49	0,82 (0,72; 0,93)
19F	99,6	99,4	0,2 (-0,9; 1,4)	6,19	8,08	0,77 (0,68; 0,87)
23F	96,4	97,2	-0,9 (-3,2; 1,4)	2,64	4,40	0,60 (0,52; 0,69)
Serotipos Adicionales						
8	99,2	3,6	95,6 (93,4; 97,1)	3,57	0,03	113,37 (100,05; 128,46)
10A	97,8	1,6	96,2 (94,1; 97,6)	4,86	0,01	423,02 (372,25; 480,73)
11A	98,4	4,6	93,8 (91,3; 95,6)	3,74	0,02	229,66 (199,06; 264,96)
12F	96,6	0,2	96,4 (94,3; 97,7)	1,86	0,01	224,31 (204,73; 245,76)
15B	99,4	4,8	94,6 (92,3; 96,3)	13,09	0,02	527,47 (465,44; 597,77)
22F	99,2	1,4	97,8 (96,1; 98,8)	9,27	0,00	2193,09 (1908,27; 2520,41)
33F	98,6	1,8	96,8 (94,8; 98,0)	6,37	0,01	530,53 (470,15; 598,66)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMC = concentración de la media geométrica; GMR = cociente de la media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LLOQ = límite inferior de cuantificación.

Nota: Se concluía la ausencia de inferioridad para un serotipo emparejado si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia porcentual (PREVENAR 20 – Prevenar 13) era $\geq -10\%$ o el límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR (PREVENAR 20 a Prevenar 13) era $\geq 0,5$ para ese serotipo.

Nota: Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.

a. El Estudio 1012 se realizó en Europa y Australia.

b. La concentración de IgG predefinida fue $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ para todos los serotipos, excepto para los serotipos 5, 6B y 19A, que fueron $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$, $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.

c. N = cantidad de participantes con concentraciones de IgG válidas.

d. IC de dos colas basado en el método de Miettinen y Nurminen.

e. Las GMC, los GMR y los IC bilaterales asociados se calcularon exponenciando las medias y las diferencias medias (PREVENAR 20 – Prevenar 13) del logaritmo de las concentraciones y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

Tabla 4. Porcentaje de Participantes con Concentraciones de IgG Neumocócica Predefinidas y GMC de IgG Neumocócica (µg/mL) Un Mes Después de la Dosis 2 de una Serie de 3 Dosis, Estudio 1012^a

	Porcentajes de Participantes con Concentraciones de IgG Predefinidas ^b			GMC de IgG		
	PREVENAR 20 N ^c = 564-567	Prevenar 13 N ^c = 561-562	PREVENAR 20 – Prevenar 13	PREVENAR 20 N ^c = 564-567	Prevenar 13 N ^c = 561-562	PREVENAR 20/Prevenar 13
	%	%	% (IC del 95% ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (IC del 95% ^e)
Serotipos						
1	70,7	84,2	-13,5 (-18,3; -8,7)	0,57	0,93	0,61 (0,54; 0,69)
3	58,0	75,8	-17,9 (-23,2; -12,4)	0,41	0,58	0,71 (0,64; 0,79)
4	68,6	79,5	-11,0 (-16,0; -5,9)	0,55	0,92	0,60 (0,52; 0,69)
5	63,4	76,0	-12,6 (-17,8; -7,2)	0,34	0,56	0,60 (0,52; 0,70)
6A	59,5	73,7	-14,1 (-19,5; -8,6)	0,45	0,84	0,54 (0,45; 0,65)
6B	20,7	36,5	-15,8 (-21,0; -10,6)	0,03	0,06	0,51 (0,43; 0,61)
7F	87,6	90,2	-2,6 (-6,3; 1,1)	1,02	1,41	0,72 (0,64; 0,80)
9V	60,2	74,6	-14,3 (-19,7; -8,9)	0,45	0,77	0,59 (0,50; 0,69)
14	78,6	81,9	-3,3 (-7,9; 1,4)	1,05	1,28	0,82 (0,70; 0,96)
18C	71,0	76,5	-5,5 (-10,6; -0,4)	0,69	0,87	0,79 (0,67; 0,92)
19A	92,2	94,0	-1,7 (-4,8; 1,3)	0,67	1,13	0,59 (0,51; 0,69)
19F	94,3	95,7	-1,4 (-4,0; 1,2)	2,21	3,06	0,72 (0,64; 0,82)
23F	23,5	41,8	-18,3 (-23,6; -12,9)	0,13	0,25	0,52 (0,44; 0,62)
Serotipos Adicionales						
8	96,5	2,9	93,6 (91,2; 95,4)	1,62	0,02	91,19 (81,19; 102,43)
10A	28,9	2,7	26,3 (22,4; 30,3)	0,16	0,02	8,38 (7,20; 9,76)
11A	94,2	2,0	92,2 (89,7; 94,2)	1,62	0,02	74,53 (65,99; 84,17)
12F	30,3	0,2	30,2 (26,5; 34,1)	0,15	0,01	17,91 (15,66; 20,48)
15B	94,3	8,5	85,8 (82,5; 88,5)	3,33	0,04	83,56 (71,77; 97,28)
22F	94,4	2,0	92,4 (89,9; 94,3)	2,25	0,01	337,08 (287,86; 394,72)
33F	46,8	2,7	44,2 (39,8; 48,5)	0,31	0,03	12,19 (10,55; 14,09)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMC = concentración de la media geométrica; GMR = cociente de la media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LLOQ = límite inferior de cuantificación.

Nota: Se concluía la ausencia de inferioridad para un serotipo emparejado si el límite inferior del IC del 95% bilaterales para la diferencia porcentual (PREVENAR 20 – Prevenar 13) era $\geq -10\%$ o el límite inferior del IC del 95% bilaterales para el GMR (PREVENAR 20 a Prevenar 13) era $\geq 0,5$ para ese serotipo.

Nota: Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.

- El Estudio 1012 se realizó en Europa y Australia.
- La concentración de IgG predefinida fue $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ para todos los serotipos, excepto para los serotipos 5, 6B y 19A, que fueron $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$, $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.
- N = cantidad de participantes con concentraciones de IgG válidas.
- IC de dos colas basado en el método de Miettinen y Nurminen.
- Las GMC, los GMR y los IC bilaterales asociados se calcularon exponenciando las medias y las diferencias medias (PREVENAR 20 – Prevenar 13) del logaritmo de las concentraciones y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

Respuestas de OPA después de 2 y 3 dosis en una serie de vacunación de 3 dosis de PREVENAR 20

Los valores de la media geométrica (GMT) de OPA para los 13 serotipos coincidentes 1 mes después de la Dosis 2 y 1 mes después de la Dosis 3 en el grupo con PREVENAR 20 fueron similares en general a los GMT de OPA observados en el grupo con Prevenar 13 en la mayoría de los serotipos. Los GMT de OPA observados fueron más bajos para el serotipo 6B después de la Dosis 2 y para el serotipo 1 después de la Dosis 3 en el grupo con PREVENAR 20. Los GMT de OPA fueron mayores después de la Dosis 3 que después de la Dosis 2 para todos los serotipos. Los GMT de OPA observados para los 7 serotipos adicionales, incluidos los serotipos 10A y 12F, tanto 1 mes después de la segunda dosis como 1 mes después de la tercera dosis fueron sustancialmente más altos en el grupo de PREVENAR 20 que en el grupo de Prevenar 13 (Tabla 5).

Tabla 5. GMT de OPA Neumocócica Un Mes Después de las Dosis 2 y 3 en una Serie de 3 Dosis, Estudio 1012^a

	PREVENAR 20 N ^b = 96-116 Después de la Dosis 2	Prevenar 13 N ^b = 97-118 Después de la Dosis 2	PREVENAR 20 N ^b = 72-106 Después de la Dosis 3	Prevenar 13 N ^b = 92-109 Después de la Dosis 3
	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Serotipos				
1	14 (12; 16)	23 (19; 28)	54 (43; 69)	101 (79; 129)
3	31 (26; 36)	40 (34; 47)	99 (84; 117)	129 (111; 150)
4	333 (270; 413)	391 (314; 486)	904 (752; 1086)	992 (777; 1266)
5	21 (18; 23)	27 (23; 31)	60 (50; 72)	82 (66; 101)
6A	347 (273; 441)	409 (318; 527)	1101 (897; 1350)	1304 (1018; 1671)
6B	54 (42; 71)	105 (76; 144)	537 (408; 706)	864 (664; 1125)
7F	858 (736; 1000)	895 (781; 1027)	1811 (1553; 2112)	2197 (1905; 2533)
9V	233 (182; 298)	285 (228; 358)	3254 (2596; 4079)	4544 (3681; 5610)
14	287 (215; 383)	360 (264; 489)	738 (606; 899)	926 (751; 1142)
18C	588 (467; 741)	719 (590; 876)	1296 (1048; 1602)	1870 (1489; 2348)
19A	57 (43; 75)	91 (69; 121)	754 (627; 907)	707 (558; 896)
19F	97 (81; 116)	117 (94; 146)	183 (140; 237)	258 (192; 347)
23F	59 (42; 84)	68 (48; 96)	697 (530; 917)	975 (734; 1296)
Serotipos Adicionales				
8	164 (133; 203)	17 (15; 18)	1398 (1088; 1796)	31 (25; 39)
10A	855 (610; 1199)	39 (34; 44)	3403 (2600; 4455)	69 (52; 91)
11A	327 (253; 423)	49 (47; 51)	2966 (2212; 3978)	66 (51; 85)
12F	4788 (3779; 6067)	26 (23; 28)	5501 (4499; 6725)	29 (25; 35)
15B	846 (605; 1183)	17 (15; 19)	2676 (1948; 3677)	23 (18; 30)
22F	4444 (3666; 5386)	10 (9; 11)	6523 (4848; 8777)	17 (13; 24)
33F	2373 (1759; 3202)	178 (163; 195)	11.315 (8107; 15.794)	708 (545; 920)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = títulos de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; OPA = actividad opsonofagocítica.

Nota: Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.

Nota: Los valores de OPA se determinaron en suero a partir de subconjuntos de participantes seleccionados de manera aleatoria, lo que garantiza una representación igual de ambos grupos de vacunas.

a. El Estudio 1012 se realizó en Europa y Australia.

b. N = cantidad de participantes con valores de OPA válidos.

c. Los GMT y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los valores y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

Respuestas de refuerzo después de la última dosis en una serie de vacunación en lactantes de 3 dosis

Las respuestas inmunitarias de PREVENAR 20 muestran un aumento en las GMC de IgG y el porcentaje de participantes con concentraciones de IgG predefinidas después de la Dosis 3, que son más altas que las concentraciones antes de la Dosis 3; también aumentaron en relación con los niveles después de la Dosis 2, lo que indica que las 2 dosis para lactantes provocaron una respuesta de memoria (consulte las Tablas 3 y 4). Para todos los serotipos, las respuestas de OPA también muestran un patrón generalmente similar de refuerzo, como se observó con las respuestas de IgG, con una preparación evidenciada por las respuestas de OPA robustas (con aumentos de la media geométrica (GMFR) y los porcentajes de participantes con un aumento ≥ 4 veces en los valores de OPA) desde antes

hasta un mes después de la Dosis 3. En resumen, PREVENAR 20 produce respuestas inmunitarias comparables con Prevenar 13 para los 13 serotipos coincidentes y los 7 serotipos adicionales después de la tercera dosis (niños pequeños).

La totalidad de los datos muestran que una serie de 3 dosis de PREVENAR 20 provocaba respuestas inmunitarias de las cuales se esperaba que confiriesen protección a los niños contra la enfermedad neumocócica similar a la de Prevenar 13 para los 20 serotipos de la vacuna.

Respuestas inmunitarias después de 3 y 4 dosis en una serie de vacunación de 4 dosis

Se han realizado estudios clínicos que evalúan la inmunogenicidad de PREVENAR 20 en lactantes con una serie de 4 dosis (3 dosis en lactantes y una dosis para niños pequeños) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses en 2 estudios aleatorizados de Fase 2 (Estudio 1003) y Fase 3 (Estudio 1011) en Estados Unidos/Puerto Rico.

En el Estudio 1011, se inscribieron lactantes sanos de 2 meses (≥ 42 a ≤ 98 días) en el momento del consentimiento y nacidos con >36 semanas de gestación. Los participantes se aleatorizaron (1:1) para recibir PREVENAR 20 o Prevenar 13 aproximadamente a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses. Un mes después de la cuarta dosis, las GMC de IgG para PREVENAR 20 no fueron inferiores a Prevenar 13 para los 13 serotipos coincidentes, y 7 serotipos adicionales frente a la GMC de IgG más baja entre los serotipos de la vacuna (excluido el serotipo 3) en el grupo de Prevenar 13, con base en un criterio de ausencia de inferioridad de 2 veces. Este también fue el caso de las GMC de IgG para Prevenar 13, 1 mes después de la tercera dosis. Los porcentajes de participantes con concentraciones de IgG específicas del serotipo predefinidas un mes después de la tercera dosis se cumplió en el caso de 8 de los 13 serotipos y no se cumplió por márgenes pequeños en el caso de 4 serotipos (serotipos 1, 4, 9V y 23F) con un criterio de no inferioridad del 10%. Seis de los 7 serotipos adicionales cumplieron con el criterio de no inferioridad; el serotipo 12F no cumplió con el criterio de no inferioridad estadística. Los GMC de IgG en ambos puntos temporales y los porcentajes de participantes con concentraciones de IgG predefinidas para los 7 serotipos adicionales, incluido el serotipo 12F, fueron mucho más altos que las respuestas de serotipo correspondientes en el grupo de Prevenar 13, lo que coincide con niveles de anticuerpos estadísticamente mayores basados en los límites inferiores de los límites de confianza nominales bilaterales del 95% (no ajustados por multiplicidad).

Los GMT de OPA para los 13 serotipos coincidentes 1 mes después de las Dosis 3 y 4 en el grupo de PREVENAR 20 fueron en general numéricamente similares a los GMT de OPA en el grupo de Prevenar 13 y tienen distribuciones similares. Los GMT de OPA observados fueron considerablemente más altos para los 7 serotipos adicionales en el grupo con PREVENAR 20 que en el grupo con PREVENAR 13.

PREVENAR 20 produce respuestas inmunitarias de IgG que son comparables con la Prevenar 13 para los 13 serotipos coincidentes y los 7 serotipos adicionales después de 3 dosis en lactantes y una cuarta dosis en niños pequeños. PREVENAR 20 también produce anticuerpos funcionales para los 20 serotipos que se observaron 1 mes después de la Dosis 3 y 1 mes después de la Dosis 4. Las respuestas inmunitarias de PREVENAR 20 también muestran un refuerzo después de la Dosis 4, lo que indica que las 3 dosis para lactantes provocaron una respuesta de memoria.

Niños de 15 meses a menos de 18 años (Estudio 1014)

En un ensayo multicéntrico y de un solo grupo (Estudio 1014), los participantes se inscribieron en el estudio por grupo etario (aproximadamente 200 participantes por grupo) para recibir una dosis única de PREVENAR 20, como se describe a continuación.

Niños de 15 meses a menos de 5 años vacunados previamente con Prevenar 13

En los grupos etarios de 15 a menos de 24 meses y de 2 a menos de 5 años, los participantes habían sido vacunados previamente con 3 o 4 dosis de la vacuna Prevenar 13. Se observaron aumentos en las concentraciones de IgG desde antes hasta 1 mes después de PREVENAR 20 en los 20 serotipos de la vacuna en participantes de 15 meses a menos de 5 años con vacunación previa con la vacuna Prevenar 13. Los GMFR de IgG observados para los 7 serotipos adicionales estuvieron en un rango entre 27,9 y 1847,7 y se observaron aumentos en las GMC de IgG en los 20 serotipos de la vacuna desde antes hasta 1 mes después de PREVENAR 20 (Tabla 6). En niños de 15 meses a menos de 24 meses, entre el 83,2% y el 100,0% presentó concentraciones de IgG predefinidas para 6 de los 7 serotipos adicionales; el serotipo 12F fue del 40,0%.

Tabla 6: GMC de IgG Antineumocócica en Participantes de 15 Meses a Menos de 5 Años: Antes y 1 Mes Después de la Vacunación; Población con Inmunogenicidad Evaluable, Estudio 1014^a

	≥15 a <24 Meses N ^b = 186-190		≥2 a <5 Años N ^b = 179-183	
	Antes de la Vacunación GMC ^c (IC del 95% ^c)	Después de la Vacunación GMC ^c (IC del 95% ^c)	Antes de la Vacunación GMC ^c (IC del 95% ^c)	Después de la Vacunación GMC ^c (IC del 95% ^c)
Serotipos				
1	0,43 (0,37; 0,49)	1,46 (1,28; 1,67)	0,20 (0,17; 0,24)	4,21 (3,62; 4,90)
3	0,14 (0,12; 0,16)	0,54 (0,47; 0,61)	0,08 (0,06; 0,10)	1,21 (1,04; 1,42)
4	0,61 (0,52; 0,72)	2,59 (2,27; 2,96)	0,30 (0,25; 0,37)	8,37 (7,28; 9,62)
5	0,43 (0,36; 0,50)	1,53 (1,32; 1,77)	0,18 (0,15; 0,22)	5,09 (4,32; 5,99)
6A	1,61 (1,38; 1,88)	7,59 (6,67; 8,63)	0,71 (0,58; 0,88)	31,99 (27,85; 36,75)
6B	0,85 (0,71; 1,02)	4,27 (3,69; 4,94)	0,52 (0,42; 0,63)	17,78 (15,43; 20,48)
7F	1,17 (1,03; 1,33)	3,53 (3,16; 3,94)	0,51 (0,44; 0,60)	6,42 (5,69; 7,24)
9V	0,71 (0,61; 0,83)	2,70 (2,35; 3,09)	0,35 (0,28; 0,42)	7,94 (6,83; 9,24)
14	1,53 (1,31; 1,79)	4,42 (3,82; 5,12)	0,66 (0,53; 0,81)	14,60 (12,44; 17,13)
18C	0,65 (0,55; 0,76)	2,69 (2,32; 3,12)	0,26 (0,21; 0,32)	7,07 (6,01; 8,32)
19A	0,47 (0,38; 0,58)	3,29 (2,89; 3,76)	0,52 (0,40; 0,68)	12,48 (10,76; 14,48)
19F	0,80 (0,67; 0,94)	4,16 (3,61; 4,79)	0,56 (0,44; 0,71)	12,50 (10,48; 14,91)
23F	0,96 (0,79; 1,18)	5,35 (4,55; 6,30)	0,90 (0,71; 1,15)	16,18 (13,75; 19,04)
Serotipos Adicionales				
8	0,04 (0,03; 0,05)	4,66 (4,17; 5,22)	0,05 (0,04; 0,06)	5,08 (4,45; 5,80)
10A	0,01 (0,01; 0,02)	1,23 (1,02; 1,48)	0,03 (0,02; 0,03)	2,76 (2,28; 3,34)
11A	0,03 (0,02; 0,03)	1,61 (1,40; 1,86)	0,06 (0,04; 0,08)	2,64 (2,25; 3,09)
12F	0,01 (0,01; 0,01)	0,22 (0,18; 0,27)	0,01 (0,01; 0,01)	0,38 (0,31; 0,46)
15B	0,02 (0,02; 0,03)	1,17 (0,97; 1,40)	0,05 (0,04; 0,07)	3,96 (3,12; 5,03)
22F	0,01 (0,00; 0,01)	9,57 (8,12; 11,29)	0,02 (0,01; 0,02)	12,46 (10,82; 14,35)
33F	0,02 (0,01; 0,02)	1,91 (1,60; 2,27)	0,04 (0,03; 0,05)	3,16 (2,63; 3,79)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMC = concentración de la media geométrica;

IgG = inmunoglobulina G; LLOQ = límite inferior de cuantificación.

Nota: Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.

a. El estudio 1014 se realizó en los Estados Unidos.

b. N = cantidad de participantes con concentraciones válidas de IgG en el punto temporal de muestreo determinado.

c. Las GMC y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de las concentraciones y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

Niños y adolescentes de 5 años a menos de 18 años no vacunados previamente o vacunados con las vacunas Prevenar 13 o Prevenar

En el estudio, en los grupos etarios de 5 a menos de 10 años y de 10 a menos de 18 años, los participantes podían estar no vacunados o vacunados previamente con las vacunas Prevenar 13 o Prevenar. PREVENAR 20 provocó respuestas inmunitarias robustas de IgG y de OPA a los 20 serotipos de la vacuna después de una dosis única en participantes de 5 meses a menos de 18 años. Los GMFR de OPA estuvieron en un rango entre 11,5 y 499,0 para los 7 serotipos adicionales y se observaron aumentos en los GMT de OPA para los 20 serotipos de la vacuna (Tabla 7).

En resumen, se espera que una dosis única de PREVENAR 20 administrada a niños y adolescentes de 15 meses a menos de 18 años genere respuestas protectoras contra la enfermedad neumocócica debido a los 7 serotipos adicionales y a los 13 serotipos coincidentes.

Tabla 7: GMT de OPA Neumocócica en Participantes de 5 a Menos de 18 Años: Antes y 1 Mes Después de la Vacunación; Población con Inmunogenicidad Evaluable, Estudio 1014^a

	≥5 a <10 Años N^b = 76-175		≥10 a <18 Años N^b = 86-187	
	Antes de la Vacunación GMT^c (IC del 95%^c)	Después de la Vacunación GMT^c (IC del 95%^c)	Antes de la Vacunación GMT^c (IC del 95%^c)	Después de la Vacunación GMT^c (IC del 95%^c)
Serotipos				
1	10 (9; 11)	548 (455; 660)	11 (9; 12)	396 (302; 519)
3	29 (22; 40)	155 (135; 178)	19 (14; 24)	105 (88; 124)
4	43 (27; 67)	2328 (1942; 2789)	34 (22; 51)	2290 (1822; 2878)
5	15 (15; 15)	385 (324; 458)	15 (15; 16)	216 (159; 294)
6A	74 (51; 106)	8268 (6617; 10.331)	64 (44; 91)	9434 (7616; 11.686)
6B	156 (99; 244)	6569 (5367; 8040)	237 (155; 363)	10.085 (8263; 12.309)
7F	541 (410; 713)	3981 (3446; 4598)	516 (381; 698)	3326 (2878; 3843)
9V	410 (289; 580)	11.717 (9262; 14.823)	469 (330; 667)	9627 (7492; 12.369)
14	246 (172; 353)	4610 (3688; 5762)	97 (65; 145)	3925 (3153; 4885)
18C	152 (89; 261)	6766 (5585; 8197)	73 (45; 119)	3617 (2816; 4645)
19A	117 (76; 181)	2162 (1786; 2618)	66 (44; 100)	2212 (1801; 2717)
19F	91 (66; 125)	1095 (810; 1479)	57 (44; 73)	551 (401; 757)
23F	87 (53; 145)	2213 (1751; 2797)	46 (29; 73)	1842 (1391; 2439)
Serotipos Adicionales				
8	34 (28; 42)	3870 (3302; 4535)	35 (28; 43)	3125 (2680; 3642)
10A	745 (519; 1071)	21.102 (17.238; 25.833)	554 (395; 777)	17.417 (14.301; 21.214)
11A	1347 (962; 1887)	16.882 (13.650; 20.880)	765 (543; 1076)	11.677 (9751; 13.982)
12F	48 (38; 60)	23.860 (19.002; 29.959)	46 (36; 59)	20.250 (16.861; 24.320)
15B	79 (54; 115)	25.729 (19.647; 33.695)	45 (33; 61)	21.496 (16.697; 27.672)
22F	259 (170; 394)	33.615 (26.198; 43.130)	243 (161; 366)	27.922 (22.622; 34.463)
33F	3334 (2847; 3905)	45.921 (36.768; 57.353)	2895 (2448; 3424)	32.363 (26.219; 39.946)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = títulos de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; OPA = actividad opsonofagocítica.

Nota: Los títulos de OPA para todos los serotipos se determinaron en suero a partir de subconjuntos de participantes seleccionados de manera aleatoria, excepto para los 7 serotipos adicionales entre los participantes de ≥5 a <18 años, los cuales se determinaron a partir de todas las muestras disponibles.

Nota: Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.

- El Estudio 1014 se realizó en los Estados Unidos.
- n = cantidad de participantes con títulos de OPA en el punto temporal de muestreo especificado.
- Los GMT y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los valores y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

Lactantes prematuros

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de PREVENAR 20 en el Estudio 1013, que incluyó a 111 lactantes prematuros tardíos (nacidos a las 34 a menos de 37 semanas de edad gestacional) entre la población total del estudio. Los participantes se aleatorizaron para recibir una serie de 4 dosis PREVENAR 20 (N = 77) o Prevenar 13 (N = 34). No se han realizado estudios específicos para describir la inmunogenicidad de PREVENAR 20 en lactantes prematuros. Con base en la experiencia con Prevenar y Prevenar 13, se obtienen respuestas inmunitarias en lactantes prematuros, aunque pueden ser menores que en lactantes nacidos a término.

Estudio de eficacia de la vacuna Prevenar 13 en adultos de 65 años y mayores

La eficacia de la Prevenar 13 contra la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) neumocócica y la ENI de tipo vacunal (VT, por sus siglas en inglés) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CAPiTA) realizado durante, aproximadamente, 4 años en los Países Bajos. Un total de 84.496 sujetos de 65 años y mayores recibieron una dosis única de la Prevenar 13 o placebo en una aleatorización 1:1; 42.240 sujetos recibieron la Prevenar 13 y 42.256 sujetos recibieron placebo.

El objetivo primario fue demostrar la eficacia de la Prevenar 13 en la prevención de un primer episodio de NAC de VT confirmado (definido como la presencia de ≥2 criterios clínicos especificados; radiografía de tórax coherente con

NAC, según lo determinado por un comité central de radiólogos, y ensayo de detección de antígeno urinario [UAD, por sus siglas en inglés] específico para el VT positivo o aislamiento de *S. pneumoniae* de VT de la sangre u otro lugar estéril). Los objetivos secundarios fueron demostrar la eficacia de la Prevenar 13 en la prevención de un primer episodio de 1) NAC de VT no bacteriémica/no invasiva (NB/Ni) confirmada (un episodio de NAC de VT cuyo resultado del cultivo de sangre y cualquier otro resultado de cultivo del lugar estéril fueron negativos para *S. pneumoniae*) y de 2) ENI de VT (la presencia de *S. pneumoniae* en un lugar estéril).

La vigilancia de la sospecha de neumonía y ENI comenzó inmediatamente después de la vacunación y continuó mediante la identificación de una cantidad preespecificada de casos. Se excluyó de todos los análisis a los sujetos que presentaron un episodio de NAC o ENI con aparición de síntomas menos de 14 días después de la vacunación.

La duración mediana del seguimiento por sujeto fue de 3,93 años (0 a 4,95 años). Prevenar 13 demostró una eficacia de la vacuna (EV) de importancia estadística para prevenir los primeros episodios de NAC neumocócica de VT, NAC neumocócica de VT no bacteriémica/no invasiva (NB/Ni) y ENI de VT (Tabla 8).

Tabla 8. Eficacia de la Vacuna para los Criterios Primarios y Secundarios de Valoración del Estudio CAPiTA (población por protocolo)

Criterio de Valoración de la Eficacia	Cantidad Total de Episodios	Grupo de Vacuna		EV (%)	(IC del 95,2%)	Valor p
		Prevenar 13	Placebo			
		n	n			
Criterio primario de valoración						
Primer caso de NAC neumocócica de VT confirmada	139	49	90	45,6	(21,8; 62,5)	0,0006
Criterios secundarios de valoración						
Primer episodio confirmado de NAC neumocócica de VT NB/NI	93	33	60	45	(14,2; 65,3)	0,0067
Primer episodio de ENI de VT	35	7	28	75	(41,1; 90,9)	0,0005

Abreviaturas: NAC = neumonía adquirida en la comunidad; CAPiTA = Ensayo de Inmunización contra la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos; IC = intervalo de confianza; N = cantidad de participantes; NB/Ni = no bacteriémica/no invasiva; ENI = enfermedad neumocócica invasiva; EV = eficacia de la vacuna; VT = tipo vacunal.

Se utilizó un análisis post-hoc para estimar los siguientes resultados de salud pública contra la NAC clínica (según lo definido en el estudio CAPiTA y según los hallazgos clínicos, independientemente del infiltrado radiológico o la confirmación etiológica): eficacia de la vacuna, reducción de la tasa de incidencia y cantidad necesaria para vacunar (consulte la Tabla 9).

Tabla 9. Eficacia de la Vacuna Contra la NAC Clínica*

	Episodios		% de EV ^a (IC del 95%) (Valor p unilateral)	Incidencia por Cada 100.000 PYO		IRR ^b (IC del 95%)	NNV ^c
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Análisis de todos los episodios	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análisis del primer episodio	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

Abreviaturas: NAC = neumonía adquirida en la comunidad; IC = intervalo de confianza; IRR = reducción de la tasa de incidencia; NNV = cantidad necesaria para vacunar; PYO = años-persona de observación; EV = eficacia de la vacuna.

* Pacientes con al menos 2 de los siguientes síntomas: tos; esputo purulento, temperatura >38 °C o <36,1 °C; neumonía (hallazgos auscultatorios); leucocitosis; valor de proteína C reactiva >3 veces el límite superior normal; hipoxemia con una presión parcial de oxígeno <60 mmHg al respirar aire ambiente.

- Se utilizó un modelo de regresión de Poisson con efectos aleatorios para calcular la EV.
- Por cada 100.000 años-persona de observación. La IRR se calcula como la incidencia en el grupo con placebo menos la incidencia en el grupo con la vacuna y fue matemáticamente equivalente a la EV $\times$ la incidencia en el grupo con el placebo.
- Con base en una duración de protección de 5 años. La NNV no es una tasa, sino que indica la cantidad de casos prevenidos para una determinada cantidad de personas vacunadas. La NNV también incorpora la duración del ensayo o la duración de la protección y se calcula como 1 dividido por el producto de la IRR y la duración de la protección (o duración del ensayo) ($= 1/[IRR \times \text{duración}]$).

Aunque CAPiTA no tuvo la potencia para demostrar la EV específica del serotipo, se realizó una evaluación de los datos clínicos de NAC (según se define en el estudio CAPiTA y según los hallazgos clínicos, independientemente del infiltrado radiológico o la confirmación etiológica) en un análisis post-hoc de los serotipos con al menos 10 resultados en el grupo con placebo. La EV (IC del 95%) para los cinco serotipos evaluados frente a los primeros episodios clínicos de NAC fueron: serotipo 1, 20,0% (-83,1% al 65,8%); serotipo 3, 61,5% (17,6% al 83,4%); serotipo 6A, 33,3% (-58,6% al 73,2%); serotipo 7F, 73,3% (40,5% al 89,4%) y serotipo 19A, 45,2% (-2,2% al 71,5%).

Ensayos clínicos de PREVENAR 20 en adultos

Se realizaron tres ensayos clínicos de Fase 3, B7471006, B7471007 y B7471008 (Estudio 1006, Estudio 1007 y Estudio 1008, respectivamente) en los Estados Unidos y Suecia para evaluar la inmunogenicidad de PREVENAR 20 en diferentes grupos etarios adultos y en personas que no habían recibido previamente la vacuna antineumocócica o que habían sido vacunados previamente con las vacunas Prevenar 13, 23vPPV, o ambas.

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con afecciones subyacentes estables, que incluyen enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, y afecciones y comportamientos de riesgo médico (p. ej., tabaquismo) que se sabe que aumentan el riesgo de presentar neumonía neumocócica seria y ENI. En el estudio fundamental (Estudio 1007), estos factores de riesgo se identificaron en el 34%, el 32% y el 26% de los participantes de 60 años y más, de 50 a 59 años y de 18 a 49 años, respectivamente. Una afección médica estable se definió como una afección médica que no requirió un cambio significativo en el tratamiento en las 6 semanas previas (es decir, cambio a una categoría nueva de tratamiento debido al empeoramiento de la enfermedad) ni la hospitalización por empeoramiento de la enfermedad en el plazo de 12 semanas antes de la recepción de la vacuna del estudio.

En cada estudio, se midieron las respuestas inmunitarias provocadas por PREVENAR 20 y las vacunas antineumocócicas de control mediante un ensayo de actividad opsonofagocítica (OPA). Los ensayos de OPA miden los anticuerpos funcionales contra *S. pneumoniae*.

Tabla 10. Resumen de Datos Demográficos de los Pacientes de los Ensayos Clínicos en Adultos

N.º de Estudio	Diseño del Estudio	Posología, Vía de Administración	Sujetos del Estudio (n)^a	Datos Demográficos
B7471007	Estudio en Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con un diseño de 3 cohortes según la edad	Cohorte 1: Una dosis IM de PREVENAR 20/solución salina o Prevenar 13/23vPPV (Vacunación 1/Vacunación 2) Cohortes 2 y 3: Una dosis IM de PREVENAR 20 o Prevenar 13	Cohorte 1 (≥ 60 años) PREVENAR 20/solución salina: 1507 Prevenar 13/23VPPV: 1490 Cohorte 2 (50-59 años) PREVENAR 20: 334 Prevenar 13: 111 Cohorte 3 (18-49 años) PREVENAR 20: 335 Prevenar 13: 112	Cohorte 1: Sexo: 1221 M/1776 F Edad: media (mín./máx.): 64,6 (60/91) años Cohorte 2: Sexo: 181 M/264 F Edad: media (mín./máx.): 54,9 (48 ^b /59) años Cohorte 3: Sexo: 156 M/291 F Edad: media (mín./máx.): 34,0 (18/60 ^b) años

Tabla 10. Resumen de Datos Demográficos de los Pacientes de los Ensayos Clínicos en Adultos

N.º de Estudio	Diseño del Estudio	Posología, Vía de Administración	Sujetos del Estudio (n) ^a	Datos Demográficos
B7471006	Estudio en Fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto con un diseño de 3 cohortes sobre la base del estado de vacunación antineumocócica anterior	Cohorte A: Una dosis IM de PREVENAR 20 o Prevenar 13 Cohorte B: Una dosis IM de PREVENAR 20 o 23vPPV Cohorte C: Una dosis IM de PREVENAR 20	Cohorte A: (vacunación previa con 23vPPV ≥ 1 año y ≤ 5 años) PREVENAR 20: 253 Prevenar 13: 122 Cohorte B: (vacunación previa con Prevenar 13 ≥ 6 meses) PREVENAR 20: 246 Prevenar 13: 127 Cohorte C: (vacunación previa con Prevenar 13 seguida de 23vPPV) PREVENAR 20: 125	Cohorte A: Sexo: 171 M/204 F Edad: media (mín./máx.): 69,8 (65/84) años Cohorte B: Sexo: 167 M/206 F Edad: media (mín./máx.): 70,7 (65/92) años Cohorte C: Sexo: 60 M/65 F Edad: media (mín./máx.): 70,8 (65/81) años
B7471008	Estudio en Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de coherencia de lotes con un diseño paralelo de 4 grupos	Una dosis IM de PREVENAR 20 (Lote 1, 2 o 3) o Prevenar 13	18-49 años, no vacunado previamente con una vacuna antineumocócica PREVENAR 20 combinada: 1463 Prevenar 13: 245	PREVENAR 20 combinada: Sexo: 492 M/971 F Edad: media (mín./máx.): 35,4 (18/49) años Prevenar 13: Sexo: 101 M/144 F Edad: media (mín./máx.): 35,0 (18/49) años

Abreviaturas: M: masculino; F: femenino

a. Cantidad de sujetos vacunados.

b. Un sujeto se inscribió incorrectamente en la Cohorte 3 (18 a 49 años) en lugar de en la Cohorte 1 (≥ 60 años) y un sujeto se inscribió incorrectamente en la Cohorte 2 (50 a 59 años) en lugar de en la Cohorte 3 (18 a 49 años).

Comparación de las respuestas inmunitarias de PREVENAR 20 a Prevenar 13 y 23vPPV en adultos no tratados previamente con la vacuna antineumocócica

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado por principio activo, doble ciego, de ausencia de inferioridad (Estudio Fundamental 1007) de PREVENAR 20 en Estados Unidos y Suecia, se reclutó a adultos de 18 años y más que no habían recibido la vacuna antineumocócica en 1 de 3 cohortes con base en su edad en el momento de la inscripción (18 a 49, 50 a 59, y ≥ 60 años), se inscribió y se aleatorizaron para recibir PREVENAR 20 o el control. Los participantes de 60 años y más fueron aleatorizados (proporción 1:1) y recibieron PREVENAR 20 (n = 1507) seguido 1 mes después con placebo salino o Prevenar 13 (n = 1490) seguido 1 mes después con 23vPPV. Los participantes de 18 a 49 años y de 50 a 59 años fueron asignados aleatoriamente (en una proporción 3:1) y recibieron una dosis de PREVENAR 20 (18 a 49 años: n = 335; 50 a 59 años: n = 334) o Prevenar 13 (18 a 49 años: n = 112; 50 a 59 años: n = 111).

Los títulos de la media geométrica (GMT) de OPA específicos del serotipo se midieron antes de la primera vacunación y 1 mes después de cada vacunación. La no inferioridad de las respuestas inmunitarias, los GMT de OPA 1 mes después de la vacunación, con PREVENAR 20 en comparación con una vacuna de control para un serotipo, se declaraba si el límite inferior del IC del 95% bilaterales para la proporción de los GMT (PREVENAR 20/Prevenar 13; PREVENAR 20/23vPPV) para ese serotipo era mayor que 0,5.

En adultos de 60 años y mayores, las respuestas inmunitarias a los 13 serotipos coincidentes producidas por PREVENAR 20 fueron no inferiores a las respuestas inmunitarias a los serotipos producidas por la

vacuna Prevenar 13 1 mes después de la vacunación. Las respuestas inmunitarias a 6 de los 7 serotipos adicionales inducidas por PREVENAR 20 no fueron inferiores a las respuestas inmunitarias a estos mismos serotipos inducidas por 23vPPV un mes después de la vacunación.

La respuesta al serotipo 8 no cumplió con el criterio estadístico preespecificado de ausencia de inferioridad (el límite inferior del IC del 95% bilaterales para el cociente de GMT es de 0,49 frente a $>0,50$) (Tabla 11). Se desconoce la relevancia clínica de este único punto de dato, particularmente debido a que los análisis de apoyo para otros criterios de valoración del serotipo 8 mostraron resultados favorables. Estos incluyen un aumento de la media geométrica (GMFR) de 22,1 desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación, para el serotipo 8 en el grupo de PREVENAR 20, el 77,8% de los participantes alcanzaron un aumento ≥ 4 veces en los valores de OPA desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación y el 92,9% de los participantes alcanzaron valores de OPA $\geq$ LLOQ 1 mes después de la vacunación; estos estuvieron dentro de los rangos correspondientes observados para los 13 serotipos en el grupo de control de Prevenar 13.

Tabla 11. GMT de OPA 1 Mes Después de la Vacunación en Adultos de 60 Años y Más que Recibieron PREVENAR 20 en Comparación con Prevenar 13 para los 13 Serotipos Coincidentes y 23vPPV para los 7 Serotipos Adicionales (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	PREVENAR 20 (N = 1157-1430)	Prevenar 13 (N = 1390-1419)	23vPPV (N = 1201-1319)	Comparación de Vacunas
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de GMT ^e (IC del 95%) ^e
Serotipo				
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)
Serotipos Adicionales				
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)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = valor de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; N = cantidad de participantes; OPA = actividad opsonofagocítica; 23vPPV = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El Estudio 1007 se realizó en los Estados Unidos y en Suecia.
- La ausencia de inferioridad para un serotipo se cumplía si el límite inferior del IC del 95% bilaterales para el cociente de GMT (cociente de PREVENAR 20/comparador) era mayor que 0,5 (criterio de 2 veces para la ausencia de inferioridad).
- Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se ajustaron en $0,5 \times$ LLOQ en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los GMT y los cocientes de GMT y los IC bilaterales asociados se basaron en el análisis de los valores de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo de vacuna, el sexo, el estado de tabaquismo, la edad en la vacunación en años y los valores de OPA transformados logarítmicamente en el periodo inicial.

Inmunogenicidad en adultos de 18 a 59 años no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el Estudio 1007 descrito anteriormente, los participantes de 50 a 59 años y los participantes de 18 a 49 años se asignaron aleatoriamente (proporción de 3:1) para recibir 1 vacunación con PREVENAR 20 o Prevenar 13. Los GMT de OPA específicos del serotipo se midieron antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación. Se observaron respuestas inmunitarias más altas en los adultos más jóvenes en comparación con los adultos mayores. Se realizó un análisis de no inferioridad de PREVENAR 20 en el grupo etario más joven frente a PREVENAR 20 en adultos de 60 a 64 años para un serotipo con el fin de respaldar la indicación en adultos de 18 a 49 años y de 50 a 59 años. Se debía declarar la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilaterales de la proporción de los GMT (PREVENAR 20 en participantes de 18 a 49 años/60 a 64 años y en participantes de 50 a 59 años/60 a 64 años) para los 20 serotipos era $>0,5$. PREVENAR 20 provocó respuestas inmunitarias a los 20 serotipos de la vacuna en ambos grupos etarios más jóvenes que fueron no inferiores a las respuestas en los adultos de 60 a 64 años 1 mes después de la vacunación (Tabla 12).

Tabla 12. Comparaciones de los GMT de OPA 1 Mes Después de PREVENAR 20 en Adultos de 18 a 49 o de 50 a 59 Años con los Adultos de 60 a 64 Años (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	18-49 Años (N = 251-317)	60-64 Años (N = 765-941)	18-49 Años en Relación con 60-64 Años	50-59 Años (N = 266-320)	60-64 Años (N = 765-941)	50-59 Años en Relación con 60-64 Años
	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de GMT ^e (IC del 95%) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de GMT ^e (IC del 95%) ^e
Serotipo						
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)
Serotipos Adicionales						
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)

Tabla 12. Comparaciones de los GMT de OPA 1 Mes Después de PREVENAR 20 en Adultos de 18 a 49 o de 50 a 59 Años con los Adultos de 60 a 64 Años (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	18-49 Años (N = 251-317)	60-64 Años (N = 765-941)	18-49 Años en Relación con 60-64 Años	50-59 Años (N = 266-320)	60-64 Años (N = 765-941)	50-59 Años en Relación con 60-64 Años
	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de GMT ^e (IC del 95%) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de GMT ^e (IC del 95%) ^e
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)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = valor de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; N = cantidad de participantes; OPA = actividad opsonofagocítica; 23vPPV = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El Estudio 1007 se realizó en los Estados Unidos y en Suecia.
- La ausencia de inferioridad para un serotipo se cumplía si el límite inferior del IC del 95% bilaterales para el cociente de GMT (cociente del grupo de edad más joven/grupo de 60 a 64 años) era mayor que 0,5 (criterio de 2 veces para la ausencia de inferioridad).
- Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los GMT, los cocientes de GMT y los IC bilaterales asociados se basaron en el análisis de los valores de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo etario, el sexo, el estado de tabaquismo y los valores de OPA transformados logarítmicamente en el periodo inicial. Las comparaciones entre adultos de 18 a 49 años y adultos de 60 a 64 años y entre adultos de 50 a 59 años y adultos de 60 a 64 años se basaron en modelos de regresión separados.

Inmunogenicidad de PREVENAR 20 en adultos vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

Un ensayo clínico abierto, aleatorizado de fase 3 (Estudio 1006) describió respuestas inmunitarias a PREVENAR 20 en adultos de 65 años y más, previamente vacunados con 23vPPV, con Prevenar 13 o previamente vacunados con Prevenar 13 seguido de 23vPPV. En este estudio, los participantes vacunados previamente con la vacuna Prevenar 13 (Prevenar 13 sola o seguida por la vacuna 23vPPV) se inscribieron en centros en los Estados Unidos, mientras que los participantes vacunados previamente con la vacuna 23vPPV solamente también se inscribieron desde centros de Suecia (35,5% en esa categoría).

PREVENAR 20 provocó respuestas inmunitarias a los 20 serotipos de la vacuna en adultos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (Tabla 13). Las respuestas inmunitarias fueron menores en los sujetos de ambos grupos que recibieron previamente vacunas 23vPPV.

Tabla 13. GMT de OPA Neumocócica Antes y 1 Mes Después de PREVENAR 20 en Adultos de 65 Años y Mayores con Vacunación Antineumocócica Previa (Estudio 1006)^{a,b,c,d}

	23vPPV Previa Solamente		Prevenar 13 Previa Solamente		Prevenar 13 y 23vPPV Previas	
	Antes de la Vacunación (N = 208-247)	Después de la Vacunación (N = 216-246)	Antes de la Vacunación (N = 210-243)	Después de la Vacunación (N = 201-243)	Antes de la Vacunación (N = 106-121)	Después de la Vacunación (N = 102-121)
	GMT (IC del 95%) ^e	GMT (IC del 95%) ^e	GMT (IC del 95%) ^e	GMT (IC del 95%) ^e	GMT (IC del 95%) ^e	GMT (IC del 95%) ^e
Serotipo						
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)
Serotipos Adicionales						
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)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = valor de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; N = cantidad de participantes; OPA = actividad opsonofagocítica; 23vPPV = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El Estudio 1006 se realizó en los Estados Unidos y en Suecia.
- Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se ajustaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$ en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Administración abierta de PREVENAR 20.
- IC bilaterales basados en la distribución t de Student.

Administración concomitante de vacunas

Población pediátrica

En el estudio 1012, también se administró la administración concomitante de Infanrix hexa (que contiene antígenos de DTaP, VHB, IPV e Hib) con las 3 dosis de PREVENAR 20 o Prevenar 13 y dosis únicas de una vacuna que contiene antígenos MMR y Varilrix (antígenos de varicela) con la tercera dosis y evaluado 1 mes después de la tercera dosis (para niños pequeños) de PREVENAR 20 o Prevenar 13. Se demostró la ausencia de inferioridad para las respuestas inmunitarias a los antígenos de la vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliovirus, Hib, MMR y varicela administrados de forma simultánea con PREVENAR 20 en comparación con Prevenar 13. Los resultados del Estudio 1012 respaldan la administración de forma simultánea de PREVENAR 20 con vacunas pediátricas de rutina. No se identificaron preocupaciones de seguridad en este estudio.

En el Estudio 1011, se evaluó la administración concomitante de una vacuna que contiene antígenos de DTaP, VHB, IPV e Hiberix (antígeno Hib) con cada una de las 3 dosis para lactantes de PREVENAR 20 o Prevenar 13 1 mes después de la tercera dosis. Se evaluó la administración concomitante de dosis únicas de M-M-R II (antígenos MMR) y Varivax (antígenos de varicela) con la cuarta dosis de PREVENAR 20 o Prevenar 13 1 mes después de la vacunación. Se demostró la ausencia de inferioridad en las respuestas inmunitarias a los antígenos de la vacuna contra

difteria, tétanos, tos ferina acelular, virus de la hepatitis B, poliovirus e Hib administrados de forma simultánea 1 mes después de 3 dosis en lactantes y MMR administrada de forma simultánea y a los antígenos de la vacuna contra el virus de la varicela después de la cuarta dosis (para niños pequeños) de PREVENAR 20 en comparación con Prevenar 13. Los resultados del Estudio 1011 respaldan la administración de forma simultánea de PREVENAR 20 con vacunas pediátricas de rutina. No se identificaron preocupaciones de seguridad en este estudio.

Se permitió la administración concomitante de vacunas contra la influenza y el rotavirus en cualquier momento durante estos estudios según las recomendaciones locales o nacionales.

Adultos

Ensayo clínico en adultos para evaluar PREVENAR 20 administrada con la vacuna contra la influenza, adyuvada (Fluad Quadrivalent, [QIV])

En un estudio B7471004 aleatorizado y doble ciego (Estudio 1004), se aleatorizó a adultos de 65 años y mayores en una proporción de 1:1 para recibir PREVENAR 20 de manera concomitante con una vacuna contra la influenza, adyuvada (Fluad Quadrivalent, [QIV]) (Grupo 1, N = 898), o PREVENAR 20 administrada 1 mes después de recibir la vacuna QIV (Grupo 2, N = 898). Los GMT de OPA específicos del serotipo neumocócico se evaluaron 1 mes después de la administración de PREVENAR 20 y los GMT del ensayo de inhibición de la hemaglutinina (HAI) de la cepa de la vacuna contra la influenza se evaluaron 1 mes después de la vacuna QIV. Los criterios de no inferioridad para las comparaciones de los GMT de OPA (límite inferior del IC del 95% bilaterales de la proporción de los GMT [Grupo 1/Grupo 2] $>0,5$, criterio de no inferioridad de 2 veces) se cumplieron para los 20 serotipos neumocócicos presentes en PREVENAR 20. Los GMT de OPA fueron levemente inferiores para algunos serotipos cuando se administró Prevenar 20 de forma concomitante con QIV en comparación con Prevenar 20 administrada sola. Los criterios de no inferioridad para las comparaciones de los GMT del HAI (límite inferior del IC del 95% bilaterales para la proporción de los GMT [Grupo 1/Grupo 2] $>0,67$, criterio de no inferioridad de 1,5 veces) también se cumplieron para las 4 cepas de la vacuna contra la influenza.

Ensayo clínico en adultos para evaluar PREVENAR 20 administrada con una tercera dosis (refuerzo) de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán])

En un estudio B7471026 descriptivo, aleatorizado y doble ciego (Estudio 1026), se aleatorizó en una proporción de 1:1:1 a adultos de 65 años y mayores que habían recibido 2 dosis de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) al menos 6 meses antes, para recibir PREVENAR 20 de manera concomitante con una tercera dosis (refuerzo) de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) (N = 190), PREVENAR 20 administrada sola (N = 191), o una tercera dosis (refuerzo) de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) administrada sola (N = 189).

Se observaron respuestas inmunitarias a ambas vacunas después de la administración de forma simultánea de PREVENAR 20 y la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]). Los GMT de OPA para los 20 serotipos neumocócicos fueron similares a los de PREVENAR 20 administrada sola, y las GMC de IgG para la proteína de unión S de longitud completa fueron similares a aquellas de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) administrada sola. En un análisis post-hoc se descubrió que las respuestas inmunitarias a los 20 serotipos provocadas por PREVENAR 20 cuando se administra de forma simultánea con la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) habrían cumplido con los criterios convencionales de no inferioridad de 2 veces, en comparación con PREVENAR 20 sola, y la GMC de IgG de unión S de longitud completa provocada por la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) habría cumplido con la no inferioridad convencional de 1,5 veces, en comparación con la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty [tozinamerán]) sola.

Respuestas inmunitarias de Prevenar 13 en poblaciones especiales

Las personas con las afecciones que se describen a continuación tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas.

No se han realizado estudios en participantes con SCD, VIH y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con PREVENAR 20; sin embargo, la seguridad y la inmunogenicidad de Prevenar 13 son relevantes para PREVENAR 20, ya que las vacunas se fabrican de manera similar y contienen 13 de los mismos conjugados de polisacáridos.

Anemia falciforme (SCD)

Un estudio abierto de un solo grupo con 2 dosis de Prevenar 13 administradas con un intervalo de 6 meses se llevó a cabo en 158 niños y adolescentes de ≥ 6 a <18 años con anemia falciforme vacunados previamente con una o más dosis de la 23vPPV al menos 6 meses antes a la inscripción. Después de la primera vacuna, Prevenar 13 provocó

niveles de anticuerpos, medidos tanto mediante GMC de IgG y GMT de OPA, que eran más altos en cuanto a importancia estadística en comparación con los niveles previos a la vacunación. Luego de la segunda dosis, las respuestas inmunitarias fueron comparables a aquellas evidenciadas después de la primera dosis.

Los GMT de la OPA en sujetos con SCD antes y después de cada dosis se presentan en la Tabla 14 para la población de inmunogenicidad evaluable. En general, los anticuerpos aumentaron en respuesta a la dosis 1, disminuyeron durante los 6 meses entre la dosis 1 y la dosis 2, pero permanecieron más altos que antes de los niveles de la dosis 1 para todos los serotipos. Luego, los GMT de la OPA aumentaron en respuesta a la dosis 2. Los GMT de la OPA después de la dosis 2 fueron similares o superiores a aquellos después de la dosis 1 para los sujetos en la población de inmunogenicidad evaluable para todos los serotipos.

Tabla 14. GMT de la OPA Neumocócica en la Dosis 1 y la Dosis 2: Población de Inmunogenicidad Evaluable

Serotipo	Previo a la Dosis 1 N ^a = 95-131		Posterior a la Dosis 1 N ^a = 89-123		Posterior a la Dosis 2 N ^a = 89-118	
	GMT ^b	(IC del 95% ^c)	GMT ^b	(IC del 95% ^c)	GMT ^b	(IC del 95% ^c)
1	7	(5,7; 8,8)	56	(41,0; 77,4)	78	(59,5; 101,2)
3	13	(10,1; 17,5)	115	(93,0; 142,1)	105	(87,2; 127,2)
4	215	(129,6; 357,2)	2670	(2128,1; 3351,1)	3051	(2536,7; 3670,3)
5	10	(7,8; 13,9)	277	(198,4; 385,8)	273	(213,9; 349,2)
6A	246	(149,0; 404,8)	7845	(6581,6; 9349,9)	7633	(6439,6; 9048,6)
6B	626	(377,5; 1037,4)	7535	(6320,5; 8983,5)	7601	(6392,6; 9038,6)
7F	344	(220,5; 537,9)	3348	(2881,9; 3888,5)	3723	(3276,2; 4230,1)
9V	234	(137,6; 398,7)	2312	(1684,0; 3172,8)	3467	(2784,0; 4317,6)
14	628	(425,8; 925,7)	2288	(1906,6; 2745,0)	2081	(1770,5; 2446,0)
18C	426	(235,7; 771,4)	4326	(3250,3; 5756,8)	5271	(4267,8; 6510,1)
19A	137	(100,0; 187,4)	1449	(1164,2; 1804,3)	1314	(1084,4; 1592,6)
19F	94	(55,0; 160,7)	1429	(1043,5; 1957,3)	1507	(1139,9; 1992,2)
23F	34	(21,5; 54,8)	1607	(1227,4; 2102,7)	2330	(1880,4; 2887,0)

- N = cantidad de sujetos con un determinado título de anticuerpos OPA para un serotipo determinado.
- Los títulos de la media geométrica (GMT) se calcularon utilizando a todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específica.
- Los intervalos de confianza (IC) son transformaciones inversas de un intervalo de confianza con base en la distribución t de Student para el logaritmo medio de los títulos.

Un año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos, medidos tanto mediante GMC de IgG como GMT de OPA, fueron superiores a los niveles anteriores a la primera dosis de Prevenar 13, a excepción de la GMC de IgG para el serotipo 3 que era similar.

Datos de inmunogenicidad adicionales de Prevenar (7-valente): niños con anemia falciforme

La inmunogenicidad de Prevenar se ha investigado en un estudio abierto, multicéntrico, en 49 lactantes con anemia falciforme. Los niños recibieron la vacuna Prevenar (3 dosis administradas con un mes de diferencia a partir de la edad de 2 meses), y 46 de estos niños también recibieron una 23vPPV a una edad de entre los 15 y 18 meses. Después de la inmunización primaria, el 95,6% de los sujetos evidenciaban niveles de anticuerpos de al menos 0,35 µg/mL para los siete serotipos encontrados en Prevenar (7-valente). Se observó un aumento importante en las concentraciones de anticuerpos contra los siete serotipos después de la administración de la vacuna polisacárida, lo que sugiere que la memoria inmunológica estaba bien establecida.

Infección por VIH

Niños y adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el Estudio 6115A1-3002 (B1851021), 151 participantes infectados con VIH de 6 a < 18 años y 152 participantes ≥ 18 años (CD4 ≥ 200 células/µL, carga viral < 50.000 copias/mL y libre de enfermedades relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica recibieron 3 dosis de Prevenar 13. De acuerdo con las recomendaciones generales, se administró posteriormente una dosis única de la vacuna 23vPPV. Las vacunas se administraron en intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunitarias en 128 a 133 participantes evaluables de 6 a < 18 años y en 131 a 137 participantes evaluables de ≥ 18 años aproximadamente 1 mes después de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, Prevenar 13 generó niveles de anticuerpos, medidos tanto mediante GMC de IgG y GMT de OPA, que eran considerablemente

más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Luego de la segunda y tercera dosis de la Prevenar 13, las respuestas inmunitarias fueron similares o superiores a las evidenciadas tras la primera dosis.

Adultos vacunados previamente con la vacuna 23vPPV

En el Estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunitarias en 329 adultos de ≥ 18 años infectados por el VIH (recuento de células T CD4 + ≥ 200 células/ μ L y carga viral de < 50.000 copias/mL), previamente vacunados con 23vPPV al menos 6 meses antes de la inscripción. Los participantes recibieron 3 dosis de Prevenar 13: en el momento de la inscripción, 6 meses y 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13. Después de la primera vacuna, Prevenar 13 provocó niveles de anticuerpos, medidos tanto mediante GMC de IgG y GMT de OPA, que eran más altos en cuanto a importancia estadística en comparación con los niveles previos a la vacunación. Luego de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunitarias fueron comparables o superiores a las evidenciadas tras la primera dosis. Los participantes que recibieron 2 o más dosis anteriores de la vacuna 23vPPV mostraron una respuesta inmunitaria similar, en comparación con los participantes que recibieron una dosis previa única. Las respuestas inmunitarias a Prevenar 13 observadas en adultos infectados con VIH fueron menores que las respuestas inmunitarias informadas en adultos sanos.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

En el Estudio 6115A1-3003 (B1851022), 61 participantes de 2 a < 18 años y 190 participantes de ≥ 18 años con un TCMH alogénico recibieron 3 dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró a los 3 a 6 meses después del TCMH. Una cuarta dosis (refuerzo) de Prevenar 13 se administró 6 meses después de la tercera dosis. Según las recomendaciones generales, se administró una dosis única de 23vPPV 1 mes después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Las respuestas inmunitarias medidas por las GMC de IgG se evaluaron en 41 a 52 participantes evaluables de 2 a < 18 años y en 130 a 159 participantes evaluables de ≥ 18 años aproximadamente 1 mes después de la vacunación. Prevenar 13 produjo un incremento de los niveles de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunitarias después de la cuarta dosis de Prevenar 13 aumentaron significativamente para todos los serotipos en comparación con después de la tercera dosis, con la excepción del serotipo 3 en el grupo etario de 2 a < 18 años. En general, los participantes de 2 a < 18 años presentaron respuestas inmunitarias específicas del serotipo más altas en comparación con aquellos ≥ 18 años.

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar 13 generaron concentraciones séricas de IgG similares a aquellas inducidas por una dosis única en participantes sanos del mismo grupo etario.

Población pediátrica

La eficacia de Prevenar y la efectividad de Prevenar 13 en niños

Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

La información capturada en esta sección proviene de la bibliografía publicada.

El efecto de Prevenar 13 en las tasas de ENI en los Estados Unidos se midió mediante un sistema activo de vigilancia basado en la población y en laboratorio: Vigilancia Central Bacteriana Activa (ABCs, por sus siglas en inglés). En 2000, se introdujo Prevenar (7-valente) en el programa de inmunización infantil de rutina en los EE. UU., con una serie primaria de 3 dosis y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En 2010, Prevenar 13 reemplazó a Prevenar.

Para el periodo 2012-2013, hubo disminuciones de importancia estadística en la incidencia de la ENI para los serotipos únicos de Prevenar-13 (es decir, "Prevenar 13 menos Prevenar". Las reducciones de la enfermedad se calcularon con un modelo de casos de ENI observados frente a esperados (si Prevenar 13 no había reemplazado a Prevenar) con Estimaciones de Intervalos (IE) del 95% y se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Estados Unidos: ENI Causada por los Serotipos Únicos de Prevenar 13 (Observados frente a Esperados)

Grupo Etario, Años	Cambio Porcentual en la Tasa (IE del 95%) 2010-2011	Cambio Porcentual en la Tasa (IE del 95%) 2011-2012	Cambio Porcentual en la Tasa (IE del 95%) 2012-2013
< 5	-66 (-61; -70)	-88 (-86; -89)	-93 (-91; -94)
5-17	-33 (-21; -45)	-59 (-48; -66)	-75 (-67; -80)
18-49	-33 (-26; -38)	-64 (-60; -68)	-72 (-69; -75)
50-64	-23 (-18; -28)	-54 (-50; -57)	-62 (-59; -65)
≥ 65	-23 (-13; -31)	-46 (-39; -52)	-58 (-52; -64)

En todos los grupos etarios, estas reducciones estuvieron impulsadas principalmente por disminuciones en la ENI causada por los serotipos 19A y 7F. No hubo un aumento significativo en la enfermedad causada por serotipos ajenos a Prevenar 13 entre los niños menores de 5 años ni en la mayoría de los grupos etarios de adultos, excepto en los adultos de 50 a 64 años en los que se detectó un aumento del 26% (IE del 95%: 13 a 44) en ENI del tipo distinto a Prevenar 13 durante 2012 y 2013, en comparación con la incidencia esperada, aunque no predominó ningún serotipo distinto de Prevenar 13. Sin embargo, es posible que no se espere un reemplazo del serotipo en el plazo de 2 años después de la introducción de Prevenar 13.

La prevalencia de al menos un factor de riesgo aumentó entre niños y adultos con ENI después de la introducción de Prevenar 13. Las proporciones de casos que tuvieron como resultado la hospitalización también fueron mayores en el periodo posterior a la introducción de Prevenar 13 tanto en niños como en adultos, pero las tasas de mortalidad por caso no cambiaron.

Después de la introducción de Prevenar 13, también se identificó una reducción en la incidencia de ENI resistente a los antibióticos (ENI del serotipo de la vacuna o del serotipo no vacunal). La ENI no susceptible a la penicilina, la ENI no susceptible a la eritromicina y la ENI no susceptible a múltiples medicamentos disminuyeron entre un 78% y un 96% entre niños menores de 5 años. Entre los adultos, también se observaron reducciones en la incidencia de ENI no susceptible a la penicilina y ENI no susceptible a múltiples factores. Las reducciones en la ENI no susceptible a los antibióticos se atribuyeron en gran medida a las reducciones en la ENI causada por el serotipo 19A, el serotipo asociado a una mayor ausencia de susceptibilidad a los antibióticos antes de la introducción de Prevenar 13.

En Inglaterra y Gales, se utilizó 23vPPV para sujetos de riesgo >2 años a partir de 1992. Esta vacuna también se recomendó para adultos ≥80 años, ≥75 años y ≥65 años desde 2003, 2004 y 2005, respectivamente. Prevenar (7-valente) se recomendó por primera vez para niños en riesgo <2 años en 2002 y en 2005 para “niños en riesgo” <5 años. A partir de 2006, se introdujo Prevenar (7-valente) en el Programa de Inmunización Infantil de Rutina con una campaña de actualización para niños de hasta dos años. A partir de abril de 2010, Prevenar (7-valente) fue reemplazada por Prevenar 13 y simplemente reemplazó a Prevenar (7-valente) en el punto del cronograma que cualquier niño había alcanzado. No hubo un programa de actualización.

Cuatro años después de la introducción de Prevenar (7-valente) como una serie primaria de dos dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, y con una captación de la vacuna del 94%, se informó una disminución del 98% (IC del 95%: 95; 99) en la enfermedad causada por los serotipos de la vacuna Prevenar (7-valente) en niños menores de 2 años, en Inglaterra y Gales. Sin embargo, las reducciones estuvieron acompañadas por un aumento en la ENI de los serotipos no vacunales, tales como 7F, 19A y 22F, lo que disminuye el efecto de Prevenar (7-valente) sobre la incidencia general de la ENI.

Posteriormente, cuatro años después del cambio a Prevenar 13, la disminución adicional en la incidencia de la ENI causada por los 7 serotipos en Prevenar osciló entre el 76% (IC del 95% 7; 94) en niños menores de 2 años y el 91% (IC del 95% 33; 99) en niños de 5 a 14 años. Las disminuciones específicas por serotipo para cada uno de los 5 serotipos adicionales en Prevenar 13 (no se observaron casos de ENI causada por el serotipo 5) por grupo etario se muestran en la Tabla 16 y oscilaron entre el 68% (IC del 95% 6; 89) (serotipo 3) y el 100% (IC del 95% 62; 100) (serotipo 6A) para niños menores de 5 años. También se observaron disminuciones importantes en la incidencia en grupos de mayor edad que no habían sido vacunados con Prevenar 13 (efecto indirecto). En general, las reducciones observadas se atenuaron por el aumento de la ENI no relacionada con el PCV13, tanto en adultos ≥65 años como en niños menores de <5 años, los dos grupos con la incidencia más alta de enfermedades atribuibles neumocócicas.

Tabla 16. Cantidad de Casos Específicos por Serotipo y Disminuciones en la Incidencia (%) de ENI en 2013/2014 en Comparación con 2008-2010 por Edad en Inglaterra y Gales^{§#}

	<5 Años			5 a 64 Años			≥65 Años		
	2008-2010	2013/2014	% de reducción de la incidencia (IC del 95%*)	2008-2010	2013/2014	% de reducción de la incidencia (IC del 95%*)	2008-2010	2013/2014	% de reducción de la incidencia (IC del 95%*)
Serotipos adicionales cubiertos por Prevenar 13									
1	59	5	91% (68%; 98%)**	458	77	83% (74%; 88%)**	102	13	87% (72%; 94%)**
3	26	8	68% (6%; 89%)	178	73	59% (38%; 72%)**	256	143	44% (27%; 57%)**

6A	10	0	100% (62%; 100%)**	53	5	90% (56%; 97%)**	94	5	95% (81%; 99%)**
7F	90	8	91% (74%; 97%)**	430	160	63% (50%; 71%)**	173	75	56% (37%; 70%)**
19A	85	7	91% (75%; 97%)**	225	104	54% (32%; 65%)**	279	97	65% (53%; 75%)**
NVT	94	136	-34% (-133%, 23%)	878	1068	-8% (-31%, 10,1%)	867	1144	-13% (-36%, 0,6%)
§ Corregido en función de la proporción de muestras serotificadas, la edad faltante, el denominador en comparación con 2009/2010 y la tendencia en la enfermedad neumocócica invasiva total hasta el periodo de 2009/2010 (después del cual no se aplicó corrección de la tendencia). * IC del 95% inflado con un intervalo de Poisson con base en una sobredispersión de 2·1 observada por el modelado de todos los datos de ENI de 2000-2006 antes de Prevenir. ** p <0,005 # No se identificaron casos de IPD de serotipo 5 NVT Serotipos no presentes en PCV13									

Otitis media (OM)

La información capturada en esta sección se tomó de la bibliografía publicada.

Se realizó un estudio un año después de la introducción de Prevenir 13 en los EE. UU. Utilizó una base de datos de reclamos de seguros de un plan de atención médica administrado a nivel nacional de gran tamaño. Se identificaron niños inscritos de 6 años o menores y aquellos con visitas por OM (5,51 millones de años-niño). Hubo una disminución significativa en las tasas de visitas por OM que coincidió con la introducción de Prevenir 13 en 2010 y las tasas de visitas por OM observadas en 2010 y 2011 fueron más bajas que las tasas proyectadas con base en la tendencia de 2005 a 2009 (p <0,001).

En un estudio de vigilancia multicéntrico de aislados de *Streptococcus pneumoniae* de drenaje espontáneo, se obtuvieron la colocación de tubos de PE, miringotomía o cultivos quirúrgicos mastoides de 8 hospitales para niños en los EE. UU. En 2011, 74 de 149 (50%) aislados fueron Prevenir 13 más un serotipo relacionado; en 2012 y 2013, estos serotipos representaron 47 de 116 (40,5%) y 34 de 118 (29%) aislados, respectivamente. En general, hubo una reducción en la proporción de aislados incluidos en Prevenir 13 durante los 3 años posteriores a la introducción de esa vacuna, incluidas las cepas resistentes a los antibióticos. El serotipo 19A fue el aislado más común en cada año. La cantidad de aislados del serotipo 19A en 2013 (n = 12, 10,2% del total) disminuyó un 76% en comparación con 2011 (n = 50, 33,6% del total).

En un estudio publicado realizado de manera prospectiva en Israel entre 2004 y 2013, se registró el impacto sobre la OM de la introducción de una serie primaria de 2 dosis de Prevenir 13 más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida en un sistema de vigilancia activa con base en la población, incluidos los resultados de cultivos del líquido del oído medio obtenidos mediante timpanocentesis. La decisión de realizar timpanocentesis en presencia de OM fue independiente del protocolo del estudio. En general, se registraron 6122 episodios de OM con cultivos del líquido del oído medio en niños menores de 2 años. Se informaron disminuciones en la incidencia de 2,1 a 0,1 casos cada 1000 niños (96%) en el caso de los serotipos de Prevenir más el serotipo 6A, y una disminución en la incidencia de 0,9 a 0,1 casos cada 1000 niños (85%) en el caso de los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A en Prevenir 13. La incidencia neumocócica anual general de OM disminuyó de 9,6 a 2,1 casos cada 1000 niños (77%) entre julio de 2004 (antes de la introducción de Prevenir) y junio de 2013 (después de la introducción de Prevenir 13). Sin embargo, no se pudo estudiar la verdadera reducción de las incidencias generales de OM, ya que la OM simple puede ser subclínica, está sujeta a un diagnóstico excesivo e insuficiente y, sobre todo, no está sujeta a un cultivo de líquido del oído medio.

En un estudio prospectivo, basado en la población y de vigilancia a largo plazo realizado en Israel entre 2004 y 2015 después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente y, posteriormente, la Prevenir 13, las reducciones de bacterias no neumocócicas aisladas de niños de <3 años con OM fueron del 75% para todos los casos de NTHi y del 81% y el 62% para los casos de OM por *M. catarrhalis* y *S. pyogenes*, respectivamente.

Neumonía

La información capturada en esta sección se tomó de la bibliografía publicada.

El efecto de Prevenir 13 en los ingresos hospitalarios en los EE. UU. 2 años después de su introducción en 2010 se evaluó con datos de una base de datos privada de registros de altas hospitalarias que cubría aproximadamente el 20% de los pacientes hospitalizados en los EE. UU. Se utilizó un modelo de regresión múltiple para estimar el cambio en los ingresos al hospital por neumonía por cualquier causa, enfermedad neumocócica invasiva, neumonía neumocócica no invasiva y empiema, y para los controles negativos, infección del tracto urinario e ingreso al hospital por cualquier motivo. La causa y el efecto directos no se pueden inferir a partir de los análisis de este tipo.

Se informó una reducción en los ingresos hospitalarios por neumonía por todas las causas del 21% [IC del 95%: 14 a 28] en niños menores de 2 años y del 17% [IC del 95%: 7 a 27] para aquellos de 2 a 4 años: Para empiema, la reducción fue del 50% [IC del 95%: 22 a 68] para niños de <2 años, del 46% [IC del 95%: 21 a 64] para niños de 2 a 4 años y del 37% [IC del 95%: 13 a 54] para niños de 5 a 17 años. La neumonía por todas las causas se redujo en adultos de 18 a 39 años (12% [IC del 95%: 6 a 17], pero no en otros grupos etarios adultos. La neumonía lobar o neumocócica no invasiva disminuyó en todos los grupos etarios, excepto en los niños pequeños de 2 a 4 años.

En un estudio de observación multicéntrico realizado en Francia entre junio de 2009 y mayo de 2012 que comparó los periodos antes y después del cambio de Prevenir (7-valente) a Prevenir 13, hubo una reducción del 16% en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los departamentos de urgencias de niños de 1 mes a 15 años. Las reducciones fueron del 53% ($p < 0,001$) para los casos de NAC con derrame pleural y del 63% ($p < 0,002$) para los casos de NAC neumocócica confirmada microbiológicamente. En el segundo año después de la introducción de Prevenir 13, la cantidad total de casos de NAC a causa de los 6 serotipos vacunales adicionales en Prevenir 13 se redujo en un 74% (de 27 a 7 aislados).

En un sistema de vigilancia en curso (2002 a 2013) que tiene el fin de documentar el impacto de Prevenir (7-valente), y posteriormente de Prevenir 13, sobre la NAC en niños de menos de 5 años en el sur de Israel, el cual usa una serie primaria de 2 dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, hubo una disminución del 68% (IC del 95% de 61; 73) en consultas ambulatorias y del 32% (IC del 95% de 22; 39) en hospitalizaciones debido a NAC alveolar (una opacidad densa que puede ser una consolidación esponjosa de una porción, de todo un lóbulo o de todo el pulmón, que a menudo contiene broncograma aéreo y, a veces, se asocia con derrame pleural) luego de la introducción de Prevenir 13, en comparación con el periodo anterior a la introducción de Prevenir (7-valente).

Portador

La información capturada en esta sección se tomó de la bibliografía publicada.

Un estudio de portación nasofaríngea de *Streptococcus pneumoniae* en niños predominantemente negros de 6 a 59 meses que se presentaron en el departamento de emergencias de un hospital infantil en Atlanta, EE. UU., entre el 01 de julio de 2010 y el 30 de junio de 2013, mostró una reducción significativa en la portación de los serotipos de Prevenir 13 y las cepas resistentes a los antibióticos después de la introducción de Prevenir 13. La proporción general de niños con portación de *Streptococcus pneumoniae* osciló entre el 28% y el 35,4% y no presentó cambios significativos durante el periodo del estudio. La portación de los serotipos de Prevenir 13 disminuyó significativamente del 29% (36/124) al 3% (3/99; $p < 0,0001$), principalmente debido a una disminución significativa en la portación del serotipo 19A del 25,8% (32/124) al 3% (3/99; $P < 0,0001$). La proporción de aislados transportadores con ausencia de susceptibilidad a ceftriaxona disminuyó del 22,6% al 3% y la ausencia de sensibilidad a penicilina también disminuyó del 24% al 3%.

La proporción de portación neumocócica representada por los serotipos no PCV13 (excluido el 6C) aumentó del 68,4% (78/114) al 96,9% (95/98; $P < 0,0001$). Los serotipos 35B, 15B/C, 11A, 21, 23B y 15A no incluidos en el PCV13 fueron los serotipos transportados con mayor frecuencia durante los últimos 2 periodos del estudio. La portación del serotipo 35B aumentó durante los 6 periodos del estudio de un 8,9% (11/124) a un 25,3% (25/99). El serotipo 35B demostró una ausencia de sensibilidad moderada a antibióticos seleccionados.

Reducción de la resistencia antimicrobiana (AMR)

La información capturada en esta sección se tomó de la bibliografía publicada.

Tras la introducción de la vacuna Prevenir (7-valente) y, posteriormente, Prevenir 13, hubo una reducción en la AMR como resultado de la reducción directa de los serotipos y clones asociados con la AMR de la población (incluido el 19A), la reducción de la transmisión (efectos colectivos) y la reducción en la administración de agentes antimicrobianos.

En un análisis post-hoc de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en el que se inscribieron 1866 sujetos en Israel, realizado entre febrero de 2008 y septiembre de 2009, se comparó Prevenar (7-valente) y Prevenar 13. La reducción informada de nuevas adquisiciones de *S. pneumoniae*, serotipos 19A, 19F y 6A no susceptibles a penicilina, eritromicina, clindamicina, penicilina más eritromicina o a varios medicamentos (≥ 3 antibióticos) osciló entre el 34% y el 62% según el serotipo y el antibiótico.

Los datos de 10 centros de vigilancia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos que abarcan 31 millones de personas muestran que desde 2009 hasta 2013, las tasas de ENI no susceptibles a antibióticos causada por serotipos incluidos en Prevenar 13 pero no en Prevenar (7-valente) disminuyeron de 6,5 a 0,5 por 100.000 en niños <5 años y de 4,4 a 1,4 por 100.000 en adultos ≥ 65 años. La ENI no susceptible a antibióticos causada por serotipos ajenos a Prevenar 13 aumentó del 41,8% ($n = 1995$) al 65,0% ($n = 2397$) ($P < 0,001$). Entre las ENI no susceptibles a antibióticos causadas por serotipos ajenos a Prevenar 13, se observaron aumentos de 2009 a 2013 entre niños <5 años (de 2,5 a 3,1 por cada 100.000) y entre adultos ≥ 65 años (de 6,4 a 7,3 por cada 100.000). En 2013, los serotipos no vacunales más frecuentes entre los casos con ENI no susceptible a antibióticos fueron 35B (16,2%), 33F (15,5%), 22F (12,3%) y 15A (11,7%). Entre las ENI no susceptibles a varios medicamentos, los serotipos no vacunales más frecuentes fueron 35B (59,9%), 15A (17,8%), 6C (5,6%) y 15C (5,6%).

Eficacia protectora de Prevenar (7-valente) en lactantes y niños

La eficacia de Prevenar (7-valente) se evaluó en dos ensayos importantes: el ensayo de Northern California Kaiser Permanente (NCKP) y el ensayo finlandés sobre otitis media (FinOM). Ambos ensayos fueron de control activo, doble ciego y aleatorizados en los que se asignaron al azar los lactantes para recibir Prevenar (7-valente) o una vacuna de control (NCKP, vacuna conjugada con CRM [MnCC] del serogrupo meningocócico C; FinOM, vacuna contra la hepatitis B) en una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6, y 12 a 15 meses. Los diversos resultados de eficacia a partir de estos ensayos (para la enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda) se presentan a continuación (Tabla 17).

Tabla 17. Resumen de la Eficacia de Prevenar (7-valente)

Prueba	Estudio	N	EV*	IC del 95%
Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI)				
Por protocolo	NCKP	30.258	97%	85, 100
Intención de tratar		37.866	94%	81, 99
Neumonía (por protocolo)				
Con bacteriemia del serotipo de la vacuna			87,5%	7, 99
Neumonía clínica con radiografía de tórax anormal, independientemente de la confirmación etiológica			35%	4, 56
Otitis Media Aguda (OMA)				
Por protocolo (reducción de)	NCKP	37.868		
Episodios totales			7%	4, 10
OMA recurrente (3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 1 año)			9%	3, 15
OMA recurrente (5 episodios en 6 meses o 6 episodios en 1 año)			23%	7, 36
Colocación de tubos de timpanostomía			20%	2, 35
Por protocolo (reducción de)	FinOM	1662		
Episodios totales			6%	-4, 16
Toda OMA neumocócica			34%	21, 45
OMA por el serotipo de la vacuna			57%	44, 67
Intención de tratar				
OMA por el serotipo de la vacuna			54%	41, 64

*Eficacia de la vacuna

6.2 Propiedades Farmacocinéticas

No aplicable.

6.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Genotoxicidad

PREVENAR 20 no se ha analizado para determinar el potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

PREVENAR 20 no se analizó para determinar el potencial carcinogénico.

7. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

7.1 Lista de Excipientes

Fosfato de aluminio, cloruro de sodio, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para inyección.

7.2 Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no se debe mezclar con otros medicamentos.

7.3 Tiempo de vida útil

No consuma después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

7.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (de 2 °C a 8 °C). Las jeringas precargadas se deben almacenar horizontalmente en el refrigerador para minimizar el tiempo de resuspensión.

No congelar. Desechar si la vacuna se ha congelado.

Desde un punto de vista microbiológico, la vacuna diluida debería usarse inmediatamente después de retirarla del refrigerador.

Los datos de estabilidad indican que la vacuna es estable durante 96 horas cuando se almacena a temperaturas de 8 °C a 25 °C, o durante 72 horas cuando se almacena a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de estos periodos, PREVENAR 20 se debe administrar o desechar. Esta información está prevista para guiar a los profesionales de la salud solamente en caso de desviación temporal de la temperatura.

7.5 Naturaleza y Contenidos del Envase

Caja de cartón con una bandeja conteniendo 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL con o sin aguja estéril 25Gx1”

Caja de cartón con una bandeja conteniendo 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL con o sin aguja estéril 25Gx5/8”

Es posible que alguna de las presentaciones no se encuentre disponibles en el mercado.

6.6 Precauciones Especiales de Eliminación

Durante el almacenamiento, se puede observar un depósito de color blanco y un sobrenadante transparente en la jeringa precargada que contiene la suspensión.

Se debe eliminar cualquier medicamento no utilizado o material residual de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de revisión del texto: Enero de 2024

LPD_PER_Australia_09Jan2024_v2