

VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDOS

Informe de la Comisión de Farmacia

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Prevenar 13[®]
Presentaciones: Jeringas precargadas E/10. Uso Hospitalario.
Laboratorio: Glaxo-SmithKline
Precio adquisición: PVL+IVA: 49.91€
Grupo Terapéutico: J07AL52: Vacunas antineumocócicas

2.- Solicitud:

Dr. Fernández-Crehuet Jefe Sº Med. Preventiva Fecha solicitud: 07/06/2010
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe

3.1.-Resumen de la solicitud

Se trata de una vacuna que incluye 6 serotipos más (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) que Prevenar[®] frente a *Streptococcus pneumoniae*, y 3 más que Synflorix (3,6A y 19). A destacar la introducción del serotipo 19A, que en nuestro país representa entre el 20 y 30% de la enfermedad neumocócica invasora, además de ser una causa importante de meningitis neumocócica y otitis media. Se estima que en España esta vacuna tendrá una cobertura del 80% en menores de 5 años.

El coste es similar a Prevenar heptavalente

3.2.-Resumen del informe

- El informe de la EMEA refleja los resultados de no inferioridad en cuanto a la inmunogenicidad comparativa entre Prevenar-7 y 13, estableciendo que puede ser comparable o ligeramente inferior a Prevenar 7, dado que el serotipo 6B en el estudio pivotal europeo y el 6B y 9V en el americano no logran la no inferioridad. No obstante, la OMS no obliga a alcanzar la no inferioridad en todos los serotipos, y dado que el margen de fracaso es pequeño, que se alcanzaron todos los criterios de respuesta secundarios y que la respuesta post recuerdo en esos serotipos fue más alta que en el resto, se consideran que serían similares.
- Respecto a los 6 serotipos adicionales la baja respuesta inmune primaria conseguido para 4 de ellos (1,3,5 y 19A) es difícil de interpretar, pero podría suponer que al menos para 3 de ellos (serotipos 1,3 y 5) la respuesta inmune podría tener una eficacia reducida frente a la enfermedad neumocócica para esos serotipos.
- En general se considera que la vacuna demuestra la no inferioridad frente a Prevenar, ampliando la cobertura en algunos serotipos nuevos, lo que aumenta la capacidad de prevención, destacando el serotipo 19A, que se considera de alta prevalencia en nuestro país.
- No existen datos sobre la posibilidad de cruzarla con Synflorix. Se aconseja que quienes hayan iniciado con Synflorix mantengan su calendario con esta vacuna. El cambio de Prevenar 7 a Prevenar 13 se puede hacer siguiendo las instrucciones de ficha técnica.

4.- Farmacología

Indicaciones

EMEA - AEMyPS: Inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad.

Posología:

Las pautas de inmunización deben basarse en las recomendaciones oficiales.

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

- *Serie primaria de tres dosis*

La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

- *Serie primaria de dos dosis*

Como alternativa, si se administra Prevenar 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad

Lactantes y niños \geq 7 meses de edad no vacunados previamente:

- *Lactantes de 7 a 11 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.

- *Niños de 12 a 23 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

- *Niños de 2 a 5 años de edad*

Una dosis única de 0,5 ml.

Pauta de vacunación con Prevenar 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*):

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenar conjugados con la misma proteína transportadora CRM197. Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema vacunal.

- *Niños de 12 a 23 meses de edad*

Los niños que no hayan recibido dos dosis de Prevenar 13 durante la serie primaria de vacunación deben recibir dos dosis de la vacuna (con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis) para completar la serie de inmunización frente a los seis serotipos adicionales. Como alternativa, pueden completar la serie de inmunización de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

- *Niños de 2 a 5 años de edad*

Una dosis única.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.- Ensayos clínicos

No hay estudios de eficacia de la vacuna 13-valente. El objetivo general del desarrollo clínico fue evaluar la inmunogenicidad, seguridad y consistencia clínica de Prevenar 13 en la población objetivo. Se evaluó la no inferioridad de la respuesta inmune comparada con la heptavalente.

Estudio pivotal 006:

Realizado en Alemania de no inferioridad, doble ciego, controlado con Prevenar 7valente que incluyó a 600 niños, que recibieron dosis a los 2,3,4 y 11 ó 12 meses de edad. El objetivo principal era demostrar la no inferioridad frente a Prevenar 7 para los serotipos comunes y demostrar respuesta inmune para los otros 6

Como criterio principal de eficacia se había establecido alcanzar un nivel de anticuerpos superior a 0.35 μ g/ml (el nivel inferior del IC95% de las diferencia $>$ -10).

Resultados:

Tras la pauta primaria (las 3 primeras dosis), esto se alcanzó en 12 de los 13 serotipos, sólo no se consiguió en el 6B.

Como objetivo secundario se evaluó las concentraciones medias geométricas de IgG, alcanzando la no inferioridad para todos los serotipos, incluyendo el 6B.

Table 1-3: Comparison of subjects achieving IgG antibody concentration \geq 0.35 μ g/ml post-dose 3 of the primary series - Evaluable infant immunogenicity population

Serotype	Vaccine group								Difference	95% CI
	Prevenar 13				Prevenar					
	N	n	%	95%CI	N	n	%	95%CI		
Common serotypes										
4	285	280	98.2	96.0, 99.4	279	274	98.2	95.9, 99.4	0.0	-2.5, 2.6
6B	284	220	77.5	72.2, 82.2	278	242	87.1	82.5, 90.8	-9.6	-16.0, -3.3
9V	285	281	98.6	96.4, 99.6	279	269	96.4	93.5, 98.3	2.2	-0.4, 5.2
14C	284	281	98.9	96.9, 99.8	279	272	97.5	94.9, 99.0	1.5	-0.9, 4.1
18C	285	277	97.2	94.5, 98.8	277	273	98.6	96.3, 99.6	-1.4	-4.2, 1.2
19F	284	272	95.8	92.7, 97.8	277	266	96.0	93.0, 98.0	-0.3	-3.8, 3.3
23F	284	252	88.7	84.5, 92.2	277	248	89.5	85.3, 92.9	-0.8	-6.0, 4.5
Additional serotypes										
1	285	274	96.1	93.2, 98.1	278	242	87.1	82.5, 90.8	9.1	4.5, 13.9
3	282	277	98.2	95.9, 99.4	278	242	87.1	82.5, 90.8	11.2	7.0, 15.8
5	284	264	93.0	89.3, 95.6	278	242	87.1	82.5, 90.8	5.9	0.8, 11.1
6A	283	260	91.9	88.1, 94.8	278	242	87.1	82.5, 90.8	4.8	-0.3, 10.1
7F	285	281	98.6	96.4, 99.6	278	242	87.1	82.5, 90.8	11.5	7.4, 16.1
19A	285	283	99.3	97.5, 99.9	278	242	87.1	82.5, 90.8	12.2	8.3, 16.8

Actividad opsonofagocítica:

El cociente de las concentraciones medias geométricas de la actividad opsonofagocítica tras 3 dosis encontraron que 2 serotipos de los comunes (6B y 14) tenían un límite inferior del IC95% inferior a 0.5. Para los 6 serotipos adicionales, los títulos de concentraciones medias geométricas oscilaban entre 50.2 para el serotipo 1 hasta 11544 para el serotipo 7F. Se consideraron bajas al menos las de los serotipos 1,3 y 5, y dudosa la del 19A:

Table 1-4: Comparison post-dose 3 OPA GMTs - evaluable infant immunogenicity population

Serotype	Vaccine group						Ratio	95%CI
	Prevenar 13			Prevenar				
	n	GMT	95%CI	n	GMT	95%CI		
Common serotypes								
4	92	1573.5	1283.0, 1929.2	94	1860.79	1540.0, 2248.4	0.85	0.64, 1.11
6B	100	744.43	556.9, 995.1	94	1160.76	921.5, 1462.2	0.64	0.44, 0.93
9V	89	4973.84	3614.8, 6745.1	89	5379.5	3935.5, 7353.3	0.92	0.59, 1.42
14	95	2139.65	1570.1, 2915.8	89	3345.19	2473.3, 4524.5	0.64	0.42, 0.98
18C	100	1509.65	1243.7, 1832.6	94	1780.26	1382.4, 2292.6	0.85	0.62, 1.16
19F	100	150.12	116.9, 192.8	94	165.69	122.9, 223.2	0.91	0.62, 1.33
23F	100	1089.92	795.2, 1493.9	93	1070.83	785.59, 1457.8	1.02	0.66, 1.58
Additional serotypes								
1	100	50.21	39.39, 64.02	92	4.15	3.99, 4.32	12.09	9.37, 15.59
3	100	250.73	205.5, 305.9	94	6.13	5.17, 7.28	40.87	31.46, 53.10
5	100	162.02	126.3, 207.8	94	4.64	3.96, 5.43	34.95	25.96, 47.05
6A	99	1228.45	883.5, 1708.1	93	122.40	74.09, 202.21	10.04	5.57, 18.10
7F	99	11544.75	9364.0, 14233.3	94	115.45	75.16, 177.32	100.0	62.69, 159.5
19A	95	442.48	360.5, 543.1	94	6.70	5.19, 8.66	66.02	47.69, 91.39

Discusión del informe de la EMEA

- El informe de la EMEA restablece Prevenar13 puede ser comparable o ligeramente inferior a Prevenar 7, dado que el serotipo 6B en el estudio pivotal europeo y el 6B y el 6B y 9V en el americano no lograba la no inferioridad en cuanto a títulos de anticuerpos. No obstante, la OMS no obliga a alcanzar la no inferioridad en todos los serotipos, y dado que el margen de fracaso esa pequeño, que se alcanzaron todos los criterios de respuesta secundarios y que la respuesta post recuerdo en esos serotipos fue más alta que en el resto, se consideran que serían similares.
- Respecto a los 6 serotipos adicionales la baja respuesta inmune primaria conseguido para 4 de ellos (1,3,5 y 19A) es difícil de interpretar, ya que no existe un ensayo estandarizado de actividad opsonofagocítica ni referencias séricas comunes, además de carecer de datos de eficacia clínica de la vacunación. No obstante podría suponer que al menos para 3 de ellos (serotipos 1,3 y 5) la respuesta inmune podría tener una eficacia reducida frente a la enfermedad neumocócica causada por esos serotipos.

6. Evaluación de la seguridad (según Ficha Técnica)

Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenar 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas. También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de inyección en los niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenar 13.

No hubo diferencias respecto a Prevenar 7

7. Evaluación Económica

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

	PVL+IVA	Posología	Coste total
Synflorix	40,41 €	4 dosis	161,64 €
Prevenar-7valente	49,94 €	4 dosis	199,76 €
Prevenar- 13valente	49,91 €	4 dosis	199,64 €
Diferencia	9,53 €	-	38,12 €

El Hospital administraba anualmente unas 500 dosis de Prevenar. La sustitución por Synflorix suponía un ahorro de unos 5.000 euros. La adquisición de Prevenar 13 volvería a la situación previa.

8.- Area de Conclusiones

- Prevenar 13 es una nueva vacuna que incluye 6 serotipos más que el Prevenar (1,3,5, 6A, 7F y 19A) y 3 más que Synflorix (3, 6A y 19A). Comparada con Prevenar 7 ha demostrado una eficacia y seguridad similar para los serotipos comunes. Para los nuevos serotipos, parece obtenerse una respuesta baja para los serotipos 1,3 y 5. Se considera que la cobertura del serotipo 19A tiene relevancia clínica en nuestro medio, al ser el causante de un porcentaje importante de la enfermedad neumocócica.
- No hay diferencias en cuanto a aspectos de seguridad, pauta y coste respecto a Prevenar 7. Respecto a Synflorix el coste es superior.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Prevenar 13[®]. Ficha técnica. Disponible en C:\Documents and Settings\lo\Mis documentos\CFT\INFORMES\Informes CFT\Prevenar 13\Ficha Técnica.pdf
2. Prevenar13[®]. Informe EPAR EMEA. Disponible en C:\Documents and Settings\lo\Mis documentos\CFT\INFORMES\Informes CFT\Prevenar 13\H-1104-en6.pdf