

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar 20 suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (20-valente, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

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

¹Conjugado con la proteína transportadora CRM₁₉₇ (aproximadamente 51 µg por dosis)

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión homogénea blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas hasta los menores de 18 años de edad*.

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causadas por *Streptococcus pneumoniae* en individuos de 18 años de edad y mayores.

Ver las secciones 4.4 y 5.1 para obtener información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

Prevenar 20 se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de Prevenar 20 completen la serie de vacunación con Prevenar 20.

Calendario de vacunación en lactantes y niños de 6 semanas a 15 meses de edad	
<i>Pauta de 4 dosis (serie primaria de tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo)</i>	La serie primaria para lactantes consta de tres dosis, cada una de 0,5 ml, y la primera dosis se suele administrar a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La primera dosis se puede administrar ya a las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad (ver sección 5.1).
Calendario de vacunación para personas a partir de 18 años de edad	
<i>Personas a partir de 18 años de edad</i>	<p>Prevenar 20 se debe administrar como una dosis única a personas a partir de 18 años de edad.</p> <p>No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar 20.</p> <p>No se dispone de datos sobre la vacunación secuencial con otras vacunas antineumocócicas o con una dosis de refuerzo para Prevenar 20. Según la experiencia clínica con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Prevenar 20), si se considera adecuado el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (Pneumovax 23 [PPSV23]), se debe administrar Prevenar 20 primero (ver sección 5.1).</p>

Población pediátrica

No se dispone de datos de Prevenar 20, o estos son limitados, para lactantes de menos de 6 semanas, niños prematuros, niños mayores no vacunados o lactantes y niños parcialmente vacunados (ver las

secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Las siguientes recomendaciones posológicas se basan principalmente en la experiencia con Prevenar 13.

Lactantes de menos de 6 semanas de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prevenar 20 en lactantes de menos de 6 semanas. No se dispone de datos.

Lactantes prematuros (menos de 37 semanas de gestación)

La pauta de vacunación recomendada para Prevenar 20 consta de cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria de vacunación para lactantes consta de tres dosis y la primera dosis se administra a los 2 meses de edad y con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La primera dosis se puede administrar ya a las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Lactantes no vacunados de 7 meses a menos de 12 meses de edad

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.

Niños no vacunados de 12 meses a menos de 24 meses de edad

Dos dosis, cada una de 0,5 ml, con un intervalo de al menos 8 semanas entre dosis.

Niños no vacunados de 2 años a menos de 5 años de edad

Una dosis única de 0,5 ml.

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

Una dosis única (0,5 ml) administrada de forma individual según las recomendaciones oficiales para inducir respuestas inmunes a los serotipos adicionales.

Si se ha administrado Prevenar 13, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar Prevenar 20 (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes de 5 años a menos de 18 años de edad, independientemente de la vacunación previa con Prevenar 13

Una dosis única (0,5 ml) administrada de forma individual según las recomendaciones oficiales.

Si se ha administrado Prevenar 13, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar Prevenar 20 (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

No hay datos de Prevenar 20 en poblaciones especiales.

Se dispone de experiencia en estudios clínicos con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Prevenar 20) en adultos y niños con mayor riesgo de infección neumocócica, incluidos niños y adultos inmunodeprimidos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y niños con enfermedad de células falciformes (ECF) (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Según estos datos, se recomendó la siguiente posología para Prevenar 13:

- Se recomendó a los individuos con mayor riesgo de tener una infección neumocócica (por ejemplo, individuos con ECF o infección por el VIH), incluidos aquellos previamente vacunados con 1 o más dosis de PPSV23, que recibieran al menos 1 dosis de Prevenar 13.
- En individuos con un TCMH, la pauta de inmunización recomendada con Prevenar 13 consistió en 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria consistió en 3 dosis; la primera dosis se administró de 3 a 6 meses después del TCMH y hubo un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. Se recomendó una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (ver sección 5.1).

Se puede considerar la dosis recomendada de Prevenar 13 para guiar la vacunación con Prevenar 20 en poblaciones de alto riesgo. Para obtener información sobre las respuestas a las vacunas antineumocócicas en personas inmunodeprimidas, consulte también las secciones 4.4 y 5.1.

Forma de administración

Solo por vía intramuscular.

La vacuna (0,5 ml) se debe administrar mediante inyección intramuscular. Los lugares preferidos son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto externo) en lactantes o el músculo deltoides del brazo en niños y adultos. Prevenar 20 se debe administrar con cuidado para evitar la inyección en los nervios y vasos sanguíneos o cerca de ellos.

Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al toxoide diftérico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No inyecte Prevenar 20 por vía intravascular.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado se deben registrar claramente.

Hipersensibilidad

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer siempre de métodos adecuados para el tratamiento y la supervisión en caso de que se produzca una rara reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

Enfermedad concomitante

Se debe posponer la vacunación en individuos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

La vacuna se debe administrar con precaución en individuos con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico, ya que se puede producir una hemorragia tras la administración intramuscular.

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

Protección contra la enfermedad neumocócica

Es posible que Prevenar 20 solo proteja contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protege contra otros microorganismos que causan enfermedades invasivas, neumonía u otitis media (OM). Al igual que con cualquier vacuna, es posible que Prevenar 20 no proteja de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la neumonía o la OM a todos los individuos que reciben la vacuna. Para obtener la información epidemiológica más reciente en su país, consulte con el organismo nacional competente.

Individuos inmunodeprimidos

No se dispone de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de Prevenar 20 relativos a individuos en grupos inmunodeprimidos. La vacunación se debe considerar de forma individualizada.

Según la experiencia con las vacunas antineumocócicas, algunos individuos con alteraciones en la competencia inmunológica pueden tener respuestas inmunes reducidas a Prevenar 20.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de un tratamiento inmunosupresor, defecto genético, infección por el 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 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Prevenar 20) están disponibles para individuos con infección por el VIH, ECF o con un TCMH (ver las secciones 4.8 y 5.1). Prevenar 20 se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

En adultos de todos los grupos de edad estudiados, se cumplieron los criterios formales de no inferioridad, aunque se observaron títulos medios geométricos (GMT, por sus siglas en inglés) numéricamente más bajos con Prevenar 20 para la mayoría de los serotipos en comparación con Prevenar 13 (ver sección 5.1). En niños, se observaron concentraciones medias geométricas (GMC, por sus siglas en inglés) de inmunoglobulina G (IgG) numéricamente más bajas para todos los serotipos compartidos en comparación con Prevenar 13 (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones para individuos inmunodeprimidos.

Población pediátrica

Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de un control de la respiración durante 48 a 72 h cuando se administra la serie primaria de vacunación a lactantes muy prematuros (nacidos con 28 semanas o menos de gestación), y de forma especial a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Dado que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe suspender ni retrasar.

Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Siempre se deben administrar diferentes vacunas inyectables en diferentes lugares de inyección.

No mezcle Prevenar 20 con otras vacunas/medicamentos en la misma jeringa.

Población pediátrica

En lactantes y niños de 6 semanas a menos de 5 años de edad, Prevenar 20 se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, sarampión, paperas, rubéola y varicela. En los ensayos clínicos, se permitió la administración concomitante de vacunas contra el rotavirus con Prevenar 20 y no se observaron problemas de seguridad.

Personas a partir de 18 años de edad

Prevenar 20 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (QIV; antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante). En sujetos con condiciones subyacentes asociadas con un alto riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica potencialmente mortal, se puede considerar separar las administraciones de QIV y Prevenar 20 (p. ej., aproximadamente 4 semanas). En un estudio aleatorizado, doble ciego (B7471004) en adultos de 65 años de edad y mayores, la respuesta inmune fue formalmente no-inferior; sin embargo, se observaron títulos numéricamente inferiores para todos los serotipos neumocócicos incluidos en Prevenar 20 cuando se administró concomitantemente con la vacuna frente a la gripe estacional (QIV, antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante) en comparación con cuando se administró Prevenar 20 sola. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Prevenar 20 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados).

No hay datos relativos a la administración concomitante de Prevenar 20 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Prevenar 20 en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad reproductiva.

La administración de Prevenar 20 durante el embarazo solo se debe considerar cuando los beneficios potenciales superen cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

Se desconoce si Prevenar 20 se excreta en la leche materna.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Prevenar 20 sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prevenar 20 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Población pediátrica

La seguridad de Prevenar 20 se evaluó en 5.987 sujetos de 6 semanas de edad a menos de 18 años de edad en cinco ensayos clínicos (uno Fase 2 y cuatro Fase 3): cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo y un ensayo clínico de un solo grupo; 3.664 sujetos recibieron al menos 1 dosis de Prevenar 20 y 2.323 sujetos recibieron Prevenar 13 (vacuna de control).

Sujetos de 6 semanas a menos de 15 meses de edad

Los ensayos clínicos se realizaron en lactantes sanos de 6 semanas a menos de 15 meses de edad utilizando una pauta de 3 dosis o una pauta de 4 dosis (ver sección 5.1). En estos ensayos en lactantes, 5.156 sujetos recibieron al menos 1 dosis de la vacuna: 2.833 sujetos recibieron Prevenar 20 y 2.323 sujetos recibieron Prevenar 13. En general, aproximadamente el 90 % de los sujetos en cada grupo recibieron todas las dosis hasta la dosis de refuerzo predefinida en el estudio. En todos los estudios, las reacciones locales y los acontecimientos sistémicos se recopilaron después de cada dosis y los acontecimientos adversos (AA) se recopilaron desde la primera dosis hasta 1 mes después de la última vacunación de la serie primaria y desde la dosis de refuerzo hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo. Los acontecimientos adversos graves se evaluaron hasta 1 mes después de la última dosis en el ensayo Fase 3 B7471012 (Estudio 1012) y 6 meses después de la última dosis en los ensayos Fase 3 (Estudios 1011 y 1013) y en el ensayo Fase 2 (Estudio 1003).

Prevenar 20 fue bien tolerada cuando se administró en pautas de 3 y 4 dosis en las poblaciones estudiadas, con bajas tasas de reacciones locales graves y acontecimientos sistémicos, y la mayoría de las reacciones remitieron en 1 a 3 días. Los porcentajes de sujetos con reacciones locales y acontecimientos sistémicos después de la vacunación con Prevenar 20 fueron generalmente similares a aquellos después de la vacunación con Prevenar 13. Las reacciones locales y acontecimientos sistémicos notificados con mayor frecuencia después de cualquier dosis de Prevenar 20 fueron irritabilidad, somnolencia y dolor en el lugar de la inyección. En estos estudios, Prevenar 20 se administró de forma concomitante o se permitió que se administrara con ciertas vacunas pediátricas del calendario de vacunación (ver sección 4.5).

El Estudio 1012 fue un ensayo Fase 3 pivotal, doble ciego, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que 601 lactantes sanos recibieron Prevenar 20 en una pauta de 3 dosis. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>10 %) después de cualquier dosis de Prevenar 20 fueron irritabilidad (de 71,0 % a 71,9 %), somnolencia/aumento del sueño (de 50,9 % a 61,2 %), dolor en el lugar de la inyección (de 22,8 % a 42,4 %), disminución del apetito (de 24,7 % a 39,3 %), enrojecimiento en el lugar de la inyección (de 25,3 % a 36,9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (de 21,4 % a 29,8 %) y fiebre $\geq 38,0$ °C (de 8,9 % a 24,3 %). La mayoría de las reacciones adversas se

produjeron en 1 a 2 días después de la vacunación y fueron de intensidad leve o moderada y de corta duración (de 1 a 2 días).

Los Estudios 1011, 1013 y 1003 fueron ensayos controlados con tratamiento activo, aleatorizados y doble ciego que incluyeron a 2.232 lactantes sanos vacunados con Prevenar 20 en una pauta de 4 dosis. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>10 %) observadas después de cualquier dosis de Prevenar 20 en lactantes fueron irritabilidad (de 58,5 % a 70,6 %), somnolencia/aumento del sueño (de 37,7 % a 66,2 %), dolor en el lugar de la inyección (de 32,8 % a 45,5 %), disminución del apetito (de 23,0 % a 26,4 %), enrojecimiento en el lugar de la inyección (de 22,6 % a 24,5 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (de 15,1 % a 17,6 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas después de la vacunación y la mayoría de las reacciones remitieron en 1 a 3 días. Las reacciones graves se notificaron con poca frecuencia.

En el Estudio 1013, las reacciones locales y los acontecimientos sistémicos en el subgrupo de lactantes prematuros (111 lactantes nacidos entre las 34 y las 37 semanas de gestación) fueron similares o inferiores a los de los lactantes nacidos a término del estudio. En el subgrupo de lactantes prematuros, la frecuencia de las reacciones locales notificadas fue de 31,7 % a 55,3 % en el grupo de Prevenar 20 y la frecuencia de los acontecimientos sistémicos fue de 65,0 % a 85,5 % en el grupo de Prevenar 20.

Sujetos de 15 meses a menos de 18 años de edad

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>10 %) observadas después de cualquier dosis de Prevenar 20 en sujetos menores de 2 años de edad 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 %), hinchazón en el lugar de la inyección (22,1 %) y fiebre $\geq 38,0$ °C (11,8 %). En sujetos de 2 años de edad y mayores, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (de 66,0 % a 82,9 %), dolor muscular (de 26,5 % a 48,3 %), enrojecimiento en el lugar de la inyección (de 15,1 % a 39,1 %), fatiga (de 27,8 % a 37,2 %), cefalea (de 5,6 % a 29,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (de 15,6 % a 27,1 %).

Sujetos a partir de 18 años de edad

La seguridad de Prevenar 20 se evaluó en 4.552 sujetos a partir de 18 años de edad en seis estudios clínicos (dos Fase 1, uno Fase 2 y tres Fase 3) y en 2.496 sujetos en los grupos de control.

En los estudios Fase 3, 4.263 sujetos recibieron Prevenar 20. Estos incluyeron a 1.798 sujetos de 18 a 49 años de edad, 334 sujetos de 50 a 59 años de edad y 2.131 sujetos de 60 años de edad y mayores (1.138 tenían 65 años de edad y mayores). De los sujetos que recibieron Prevenar 20 en estudios Fase 3, 3.639 no habían recibido vacunas antineumocócicas, 253 habían recibido previamente Pneumovax 23 (vacuna antineumocócica polisacárida [23-valente]; PPSV23) (≥ 1 a ≤ 5 años antes del reclutamiento), 246 habían recibido previamente sólo Prevenar 13 (≥ 6 meses antes del reclutamiento) y 125 habían recibido previamente Prevenar 13 seguido de PPSV23 (administración de PPSV23 ≥ 1 año antes del reclutamiento).

Los sujetos en el estudio Fase 3 B7471007 (Estudio Pivotal 1007) fueron evaluados para detectar la aparición de acontecimientos adversos durante 1 mes después de la vacunación y acontecimientos adversos graves durante 6 meses después de la vacunación. Este estudio incluyó 447 sujetos de 18 a 49 años de edad, 445 sujetos de 50 a 59 años de edad, 1.985 sujetos de 60 a 64 años de edad, 624 sujetos de 65 a 69 años de edad, 319 sujetos de 70 a 79 años de edad y 69 sujetos ≥ 80 años.

En los estudios 1007 y un estudio Fase 3 B7471008 (Estudio 1008 de Consistencia de Lotes), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en sujetos de 18 a 49 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (79,2 %), dolor muscular (62,9 %), fatiga (46,7 %), cefalea (36,7 %) y dolor articular (16,2 %). En el estudio 1007, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los sujetos de 50 a 59 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (72,5 %), dolor muscular (49,8 %), fatiga (39,3 %), cefalea (32,3 %) y dolor articular (15,4 %). En el estudio 1007, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los sujetos ≥ 60 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (55,4 %), dolor muscular (39,1 %), fatiga (30,2 %), cefalea (21,5 %) y dolor articular (12,6 %). Estas fueron generalmente de intensidad leve o moderada y remitieron pocos días después de la vacunación.

El Estudio Fase 3 B7471006 (Estudio 1006) evaluó Prevenar 20 en sujetos ≥ 65 años de edad con vacunación antineumocócica previa variable (previamente PPSV23, previamente Prevenar 13 o previamente Prevenar 13 seguido de PPSV23). En este estudio, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los sujetos fueron similares en cuanto a frecuencia que aquellas descritas en los sujetos ≥ 60 años de edad en el Estudio 1007, con ligeramente mayor frecuencia de dolor en el lugar de la inyección (61,2 %) en sujetos que previamente habían recibido Prevenar 13 y dolor articular (16,8 %) en sujetos que previamente habían recibido Prevenar 13 seguido de PPSV23.

Tabla de reacciones adversas

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

Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos

Como Prevenar 20 contiene los mismos 13 polisacáridos capsulares específicos de serotipos conjugados y los mismos excipientes de vacuna que Prevenar 13, las reacciones adversas ya identificadas para Prevenar 13 se han adoptado para Prevenar 20. La tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en el ensayo Fase 2 en lactantes y los ensayos Fase 3 en poblaciones pediátricas y adultas, basadas en la frecuencia más alta entre los acontecimientos adversos, las reacciones locales o los acontecimientos sistémicos después de la vacunación en un grupo de Prevenar 20 o conjunto de datos integrados. Los datos de los ensayos clínicos en lactantes reflejan la administración simultánea de Prevenar 20 con otras vacunas pediátricas de calendario.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en orden decreciente de frecuencia y gravedad. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas de los ensayos clínicos de Prevenar 20

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Lactantes/niños/adolescentes		Adultos
		De 6 semanas a menos de 5 años de edad	5 años a menos de 18 años de edad	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo	Raras ^a	-	Poco frecuentes

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas de los ensayos clínicos de Prevenar 20

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Lactantes/niños/adolescentes		Adultos
		De 6 semanas a menos de 5 años de edad	5 años a menos de 18 años de edad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Muy frecuentes ^a	Muy frecuentes ^a
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuentes	Muy frecuentes ^a	-
	Llanto	Poco frecuentes ^a	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento del sueño	Muy frecuentes	Muy frecuentes ^a	-
	Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)	Poco frecuentes	-	-
	Episodio hipotónico-hiporreactivo	Raras ^a	-	-
	Sueño inquieto/disminución del sueño	Muy frecuentes ^a	Muy frecuentes ^a	-
	Cefalea	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes	Frecuentes ^a	Poco frecuentes ^b
	Náuseas	-	-	Poco frecuentes
	Vómitos	Frecuentes	Frecuentes ^a	Poco frecuentes ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes	Frecuentes ^a	Poco frecuentes ^b
	Angioedema	-	-	Poco frecuentes
	Urticaria o erupción urticariforme	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor muscular	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Dolor articular	-	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre (pirexia)	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
	Fiebre superior a 38,9 °C	Frecuentes	-	-
	Fatiga	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Eritema en el lugar de la vacunación	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes ^b
	Induración/hinchazón en el lugar de la vacunación	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes ^b
	Eritema o induración/hinchazón	Muy frecuentes (después de la	-	-

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas de los ensayos clínicos de Prevenar 20

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Lactantes/niños/adolescentes		Adultos
		De 6 semanas a menos de 5 años de edad	5 años a menos de 18 años de edad	
	en el lugar de la vacunación (>2,0-7,0 cm)	dosis para niños pequeños y en niños mayores [de 2 a <5 años]) Frecuentes (después de la pauta inicial)	-	-
	Eritema o induración/hinchazón en el lugar de la vacunación (>7,0 cm)	Poco frecuentes	-	-
	Dolor/sensibilidad en el lugar de la vacunación	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Dolor/sensibilidad en el lugar de la vacunación que produce limitación del movimiento de las extremidades	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes ^a
	Prurito en el lugar de la vacunación	-	-	Poco frecuentes
	Linfadenopatía	-	-	Poco frecuentes
	Urticaria en el lugar de la vacunación	-	-	Poco frecuentes
	Escalofríos	-	-	Poco frecuentes ^b
	Hipersensibilidad en el lugar de la vacunación	Raras ^c	-	-

a. Estas frecuencias se basan en las reacciones adversas (RA) notificadas en los ensayos clínicos con Prevenar 13, ya que estas RA no se notificaron en los ensayos de Prevenar 20 en lactantes (Fases 2 y 3), niños y adolescentes menores de 18 años de edad y adultos a partir de 18 años de edad (Fase 3); por lo tanto, se desconoce la frecuencia.

b. Acontecimiento notificado en los ensayos clínicos en adultos con Prevenar 13 con mucha frecuencia ($\geq 1/10$).

c. No se notificaron RA para Prevenar 13, aunque se notificaron 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.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas en adultos

Cuando se administró Prevenar 20 a adultos ≥ 65 años de edad junto con la tercera dosis (refuerzo) de una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados), el perfil de tolerabilidad generalmente se asemejaba al de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) administrada sola. Hubo algunas diferencias en el perfil de seguridad en comparación con la administración de Prevenar 20 sola. En el estudio Fase 3 B7471026 (Estudio 1026), la pirexia

(13,0 %) y los escalofríos (26,5 %) se notificaron como “muy frecuentes” con la administración concomitante. También hubo un caso de mareo (0,5 %) en el grupo de administración concomitante.

Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

La tabla 2 incluye acontecimientos adversos que se han notificado 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 de Prevenar 13 es pertinente para Prevenar 20, ya que Prevenar 20 contiene todos los componentes (polisacáridos conjugados y excipientes) de Prevenar 13. Estos acontecimientos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño incierto. Por lo tanto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer, para todos los acontecimientos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia no conocida
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 el choque anafiláctico
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

Acontecimientos notificados espontáneamente en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13; por lo que las frecuencias no pudieron estimarse a partir de los datos de Prevenar 20 disponibles y se consideran desconocidas.

Información adicional en poblaciones especiales en estudios con Prevenar 13

Los sujetos de 6 a <18 años de edad con infección por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, excepto fiebre (de 11 % a 19 %), dolor articular (de 24 % a 42 %) y vómitos (de 8 % a 18 %), que fueron muy frecuentes. Los sujetos ≥ 18 años de edad con infección por el VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, con excepción de la pirexia (de 5 % a 18 %) y los vómitos (de 8 % a 12 %) que fueron muy frecuentes y las náuseas (de <1 % a 3 %) que fueron frecuentes.

Los sujetos de 2 a <18 años de edad con TCMH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, excepto dolor en el lugar de la vacunación que produce limitación del movimiento de las extremidades (de 5 % a 15 %), vómitos (de 6 % a 21 %), diarrea (de 15 % a 32 %) y dolor articular (de 25 % a 32 %), que fueron muy frecuentes. Los sujetos ≥ 18 años con un TCMH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, con excepción de la pirexia (de 4 % a 15 %), los vómitos (de 6 % a 21 %) y la diarrea (de 25 % a 36 %) que fueron muy frecuentes.

Los sujetos de 6 a <18 años de edad con ECF tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, excepto dolor en el lugar de la vacunación que causa limitación del movimiento de las extremidades (de 11 % a 16 %), fiebre (de 21 % a 22 %), vómitos (de 13 % a 15 %), diarrea (de 13 % a 25 %) y dolor articular (de 40 % a 45 %), que fueron muy frecuentes.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Es poco probable que se produzca una sobredosis con Prevenar 20 debido a su presentación en jeringa precargada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Prevenar 20 contiene 20 polisacáridos capsulares neumocócicos todos conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇, que modifica la respuesta inmune al polisacárido, pasando de una respuesta independiente de linfocitos T a una respuesta dependiente de linfocitos T. La respuesta dependiente de linfocitos T conduce a una producción de anticuerpos aumentada e induce anticuerpos funcionales (relacionados con la opsonización, la fagocitosis y la eliminación de neumococos) para proteger al organismo contra la enfermedad neumocócica, así como a la generación de linfocitos B de memoria, lo que permite una respuesta anamnésica (de refuerzo) en la reexposición a la bacteria.

Las respuestas inmunes en niños y adultos tras la exposición a *Streptococcus pneumoniae* o tras la vacunación antineumocócica, se pueden determinar midiendo la IgG o las respuestas de actividad opsonofagocítica (OPA, por sus siglas en inglés). La OPA mide la actividad funcional de los anticuerpos y se considera una importante medida inmunológica indirecta de protección contra la enfermedad neumocócica en adultos. En los niños, se utilizan varios criterios de inmunogenicidad para la evaluación clínica de las vacunas antineumocócicas conjugadas, incluida la proporción de niños vacunados que alcanzan un nivel de anticuerpos IgG específicos de serotipo correspondiente a $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mediante el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la OMS o un valor específico de ensayo equivalente. Las respuestas inmunes específicas de serotipo que se correlacionan con la protección individual contra la enfermedad neumocócica no se han definido claramente.

Eficacia clínica

No se han realizado estudios de eficacia con Prevenar 20.

Datos de inmunogenicidad

Ensayos clínicos de Prevenar 20 en lactantes, niños y adolescentes

La inmunogenicidad se evaluó mediante las tasas de respuesta de IgG específica de serotipo (la proporción de sujetos que alcanzaron un nivel de IgG específica de serotipo $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ o un valor específico de ensayo equivalente) y las GMC de IgG 1 mes después de la serie primaria y 1 mes después de la dosis de refuerzo. También se midieron los GMT de OPA 1 mes después de la serie primaria y después de la dosis de refuerzo. La concentración predefinida correspondiente a 0,35 $\mu\text{g/ml}$ en el ELISA de la OMS (o un valor umbral específico del ensayo equivalente) solo se aplica a nivel de población y no se puede utilizar para predecir la protección individual o específica de serotipo contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI). No existe parámetro subrogado de protección para la neumonía y la otitis media aguda (OMA).

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

Respuestas inmunes después de 3 y 4 dosis en una pauta de vacunación de 4 dosis para lactantes

En el Estudio 1011, realizado en los Estados Unidos y Puerto Rico, 1.991 lactantes sanos de 2 meses (de ≥ 42 a ≤ 98 días) de edad en el momento del consentimiento y nacidos con >36 semanas de gestación fueron aleatorizados (1:1) y vacunados con Prevenar 20 o Prevenar 13 aproximadamente a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. Los sujetos también recibieron otras vacunas pediátricas, incluida una vacuna combinada que contiene difteria, tétanos, tosferina (acelular), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y una vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (adsorbida) con las 3 dosis, y la vacuna combinada contra sarampión, paperas y rubéola y la vacuna contra la varicela con la dosis de refuerzo. Se permitió la coadministración de las vacunas contra el rotavirus y la gripe en el estudio.

Un mes después de la tercera dosis de la serie primaria, la no inferioridad (NI) para la diferencia en porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG específica de serotipo predefinidas (con un criterio de NI del 10 %) se cumplió para 9 de los 13 serotipos comunes y no se cumplió para 4 serotipos (serotipos 3, 4, 9V y 23F) (tabla 3). Seis de los 7 serotipos adicionales también cumplieron el criterio de no inferioridad en comparación con el resultado más bajo para un serotipo vacunal en el grupo de Prevenar 13 (excluyendo el serotipo 3); el serotipo 12F no cumplió con el criterio estadístico de no inferioridad. Las GMC de IgG 1 mes después de la dosis 3 de Prevenar 20 fueron no inferiores (con un criterio de NI de 0,5 para el cociente de GMC de IgG) a las del grupo de Prevenar 13 para los 13 serotipos comunes. El criterio de NI también se cumplió para los 7 serotipos adicionales en las GMC de IgG más bajas (excluyendo el serotipo 3) entre los serotipos vacunales en el grupo de Prevenar 13 (tabla 3).

Los niveles de anticuerpos para los 7 serotipos adicionales fueron significativamente más altos que los del serotipo correspondiente en el grupo de Prevenar 13 (tablas 3 y 4).

Un mes después de la dosis de refuerzo, se cumplió la NI para las GMC de IgG (con un criterio de NI de 0,5 para el cociente de GMC de IgG) para los 13 serotipos comunes. El criterio de NI también se cumplió para los 7 serotipos adicionales en las GMC de IgG más bajas (excluyendo el serotipo 3) entre los serotipos vacunales en el grupo de Prevenar 13 (tabla 4). Aunque no se evaluó formalmente la no inferioridad para esta variable, las diferencias observadas (Prevenar 20 – Prevenar 13) en los porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG específica de serotipo predefinidas 1 mes después de la dosis 4 fueron superiores al -10 % para los 13 serotipos comunes, excepto para el serotipo 3 (-16,4 %, IC -21,0 %, -11,8 %). Para los 7 serotipos adicionales, las diferencias observadas en el porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG específica de serotipo predefinidas 1 mes después de la dosis 4 oscilaron entre -11,5 % (serotipo 12F) y 1,8 % (serotipo 15B, 22F y 33F) (tabla 4).

Tabla 3. Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG antineumocócica predefinidas y GMC de IgG antineumocócica ($\mu\text{g/ml}$) un mes después de la dosis 3 de una pauta de 4 dosis, Estudio 1011^a

	Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas ^b			GMC de IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Diferencia (Prevenar 20 -Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20/ Prevenar 13
	%	%	% (IC del 95 % ^d)	GMC ^e	GMC ^e	Cociente de GMC de IgG (IC del 95 % ^e)
Serotipos						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4; -3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13,0; -5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)

Tabla 3. Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG antineumocócica predefinidas y GMC de IgG antineumocócica ($\mu\text{g/ml}$) un mes después de la dosis 3 de una pauta de 4 dosis, Estudio 1011^a

	Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas ^b			GMC de IgG		
5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7,0; -1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12,0; -5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	-1,7 (-3,4; -0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9 (-12,8; -4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
Serotipos adicionales^f						
8	95,8	83,2 ^f	12,6 (9,8; 15,6)	1,80	0,91 ^g	1,98 (1,81; 2,16)
10A	88,0	83,2 ^f	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91 ^g	1,32 (1,18; 1,49)
11A	90,0	83,2 ^f	6,9 (3,6; 10,2)	1,39	0,91 ^g	1,52 (1,39; 1,67)
12F	48,0	83,2 ^f	-35,1 (-39,4; -30,8)	0,55	0,91 ^g	0,60 (0,54; 0,67)
15B	97,0	83,2 ^f	13,8 (11,1; 16,8)	4,40	0,91 ^g	4,82 (4,39; 5,30)
22F	98,7	83,2 ^f	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91 ^g	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2 ^f	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91 ^g	1,64 (1,46; 1,83)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; dLIA = inmunoensayo directo basado en Luminex; ELISA = ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; GMC = concentración media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LIDC = límite inferior de cuantificación.

Nota: Se concluyó la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia porcentual (Prevenar 20 – Prevenar 13) era $>-10\%$ o el límite inferior del IC del 95 % bilateral para el cociente de GMC de IgG (Prevenar 20 a Prevenar 13) era $>0,5$ para ese serotipo.

Nota: los resultados del ensayo por debajo del LIDC se establecieron en $0,5 \times \text{LIDC}$ en el análisis.

- El Estudio 1011 se llevó a cabo en los Estados Unidos y en el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).
- Los niveles predefinidos para los serotipos Prevenar 13 provienen de un estudio de extrapolación publicado (Tan CY, et al. 2018) que utilizó los resultados después de la serie primaria, antes de la dosis de refuerzo y después de la dosis de refuerzo (serie primaria de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo), excepto para el serotipo 19A, que utilizó los resultados posteriores a la serie primaria únicamente. Para los 7 serotipos adicionales, los niveles predefinidos provienen de una evaluación de concordancia (dLIA clínica para realizar un contranálisis del ELISA) de datos de un estudio Fase 2 B7471003, que también utiliza la serie primaria de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo.
- N = número de sujetos con concentraciones de IgG válidas.
- IC bilateral según el método de Miettinen y Nurminen.

Tabla 3. Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG antineumocócica predefinidas y GMC de IgG antineumocócica (µg/ml) un mes después de la dosis 3 de una pauta de 4 dosis, Estudio 1011^a

	Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas ^b	GMC de IgG
--	--	------------

- e. Las GMC, los cocientes de GMC y los IC bilaterales asociados se calcularon potenciando las medias y las diferencias de las medias (Prevenar 20 – Prevenar 13) del logaritmo de las concentraciones y los IC correspondientes (según la distribución de la t de Student).
- f. Para las diferencias porcentuales de los 7 serotipos adicionales, se utilizaron los resultados de IgG del serotipo 23F (el serotipo de Prevenar 13 con el porcentaje más bajo, excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Prevenar 13 en las comparaciones de no inferioridad. Los porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevenar 13 fueron 1,4 %, 1,9 %, 1,4 %, 0,1 %, 1,2 %, 1,4 % y 1,5 %, respectivamente.
- g. Para los cocientes de GMC de IgG de los 7 serotipos adicionales, se utilizaron los resultados de IgG del serotipo 19A (el serotipo de Prevenar 13 con la GMC más baja, excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Prevenar 13 en las comparaciones de no inferioridad. Las GMC de IgG para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevenar 13 fueron 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml y 0,02 µg/ml, respectivamente.

Tabla 4. Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG antineumocócica predefinidas y GMC de IgG antineumocócica (µg/ml) un mes después de la dosis 4 de una pauta de 4 dosis, Estudio 1011^a

	Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas ^b			GMC de IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Diferencia (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20/ Prevenar 13
	%	%	% (IC del 95 % ^d)	GMC ^e	GMC ^e	Cociente de GMC de IgG (IC del 95 % ^e)
Serotipos						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21,0; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,70; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,70; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,70 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,70; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6 (-2,0; 0,6)	3,44	4,30	0,80 (0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,90 (0,81; 1,00)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)

Tabla 4. Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG antineumocócica predefinidas y GMC de IgG antineumocócica ($\mu\text{g/ml}$) un mes después de la dosis 4 de una pauta de 4 dosis, Estudio 1011^a

	Porcentaje de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas ^b			GMC de IgG		
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)
23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
Serotipos adicionales						
8	99,2	97,9 ^f	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12 ^g	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12 ^g	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12 ^g	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9 ^f	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12 ^g	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12 ^g	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	10,60	2,12 ^g	5,01 (4,54; 5,52)
33F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	9,31	2,12 ^g	4,40 (3,99; 4,85)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; dLIA = inmunoensayo directo basado en Luminex; ELISA = ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; GMC = concentración media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LIDC = límite inferior de cuantificación.

Nota: Se concluyó la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para el cociente de GMC de IgG (Prevenar 20 a Prevenar 13) era $>0,5$ para ese serotipo.

Nota: los resultados del ensayo por debajo del LIDC se establecieron en $0,5 \times \text{LIDC}$ en el análisis.

- El Estudio 1011 se llevó a cabo en los Estados Unidos y en el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).
- Los niveles predefinidos para los serotipos Prevenar 13 provienen de un estudio de extrapolación publicado (Tan CY, et al. 2018) que utilizó los resultados después de la serie primaria, antes de la dosis de refuerzo y después de la dosis de refuerzo (serie primaria de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo), excepto para el serotipo 19A, que utilizó los resultados posteriores a la serie primaria únicamente. Para los 7 serotipos adicionales, los niveles predefinidos provienen de una evaluación de concordancia (dLIA clínica para realizar un contranálisis del ELISA) de datos de un estudio Fase 2 B7471003, que también utiliza la serie primaria de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo.
- N = número de sujetos con concentraciones de IgG válidas.
- IC bilateral según el método de Miettinen y Nurminen.
- Las GMC, los cocientes de GMC y los IC bilaterales asociados se calcularon potenciando las medias y las diferencias de las medias (Prevenar 20 – Prevenar 13) del logaritmo de las concentraciones y los IC correspondientes (según la distribución de la t de Student).
- Para las diferencias porcentuales de los 7 serotipos adicionales, se utilizaron los resultados de IgG del serotipo 18C o 23F (el serotipo de Prevenar 13 con el porcentaje más bajo, excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Prevenar 13 en las comparaciones de no inferioridad. Los porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG predefinidas para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevenar 13 fueron 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % y 2,3 %, respectivamente.
- Para los cocientes de GMC de IgG de los 7 serotipos adicionales, se utilizaron los resultados de IgG del serotipo 1 (el serotipo de Prevenar 13 con la GMC más baja, excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Prevenar 13 en las comparaciones de no inferioridad. Las GMC de IgG para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevenar 13 fueron 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,00 $\mu\text{g/ml}$ y 0,01 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Los GMT de OPA para los 13 serotipos comunes en el grupo de Prevenar 20 fueron generalmente comparables a los GMT de OPA en el grupo de Prevenar 13 un mes después de la tercera dosis de la serie primaria, y fueron ligeramente más bajos que en el grupo de Prevenar 13 para la mayoría de los

serotipos después de la dosis de refuerzo. Existe variabilidad en los datos de OPA debido a los pequeños tamaños de muestra, mientras que se desconoce la interpretación de la relevancia clínica de los GMT de OPA ligeramente más bajos. Los GMT de OPA observados para los 7 serotipos adicionales fueron considerablemente más altos en el grupo de Prevenar 20 que en el grupo de Prevenar 13. Las respuestas inmunes de Prevenar 20 también muestran un aumento de las concentraciones de IgG y los GMT de OPA después de la dosis de refuerzo, lo que indica que las 3 dosis de la serie primaria inducen una respuesta de memoria.

Respuestas inmunes antineumocócicas de IgG después de 2 y 3 dosis de una pauta de vacunación de 3 dosis

En el Estudio 1012, 1.204 lactantes de 2 meses (de ≥ 42 a ≤ 112 días) de edad en el momento del consentimiento y nacidos con >36 semanas de gestación fueron aleatorizados (1:1) y vacunados con Prevenar 20 o Prevenar 13. La primera dosis se administró en el momento del reclutamiento, una segunda dosis se administró aproximadamente 2 meses después y la tercera dosis se administró aproximadamente entre los 11 y 12 meses de edad.

Un mes después de 2 dosis de la serie primaria, las GMC de IgG observadas para 9 de los 13 serotipos comunes fueron no inferiores a las del grupo de Prevenar 13, y 4 de los 13 serotipos (6A, 6B, 9V y 23F), no cumplieron el doble criterio estadístico de no inferioridad. Los porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG específica de serotipo predefinidas 1 mes después de la dosis 2 de Prevenar 20 para 4 de los 13 serotipos comunes fueron no inferiores a los del grupo de Prevenar 13 según un criterio de no inferioridad del 10 %; y 9 de los 13 serotipos comunes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C y 23F) no cumplieron el criterio estadístico de no inferioridad.

La respuesta inmune para los 7 serotipos adicionales tras Prevenar 20, fueron no inferiores a las GMC de IgG más bajas, entre los 13 serotipos (serotipo 6B) en Prevenar 13. Para los 7 serotipos adicionales, 1 mes después de la dosis 2 de Prevenar 20 para 5 de los 7 serotipos adicionales, los porcentajes de sujetos con concentraciones de IgG específica de serotipo predefinidas fueron no inferiores al serotipo con el porcentaje más bajo entre los 13 serotipos (serotipo 6B) en el grupo Prevenar 13 y los serotipos 10A y 12F no cumplieron el criterio estadístico de no inferioridad. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Además, las GMC de IgG para los 7 serotipos adicionales fueron más altas en comparación con las GMC de IgG de los serotipos correspondientes en el grupo de Prevenar 13 después de las dos dosis de la serie primaria. Un mes después de la tercera dosis (dosis de refuerzo), las GMC de IgG observadas de Prevenar 20 fueron no inferiores a las del grupo de Prevenar 13 para 12 de los 13 serotipos comunes, excepto para el serotipo 6B, y los 7 serotipos adicionales fueron no inferiores a la GMC de IgG más baja en el grupo de Prevenar 13. Además, las GMC de IgG para los 7 serotipos adicionales fueron más altas en comparación con las GMC de IgG de los serotipos correspondientes en el grupo de Prevenar 13 después de la dosis de refuerzo.

Las respuestas funcionales, medidas por los GMT de OPA, para los 13 serotipos comunes 1 mes después de la segunda dosis de la serie primaria y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el grupo de Prevenar 20 fueron generalmente similares a los GMT de OPA observados en el grupo de Prevenar 13 para la mayoría de los serotipos y los GMT de OPA observados fueron considerablemente más altos para los 7 serotipos adicionales en ambos puntos temporales en el grupo de Prevenar 20 que en el grupo de Prevenar 13. Se observaron aumentos en las respuestas de anticuerpos IgG y OPA después de la administración de Prevenar 20 tras la dosis 2 hasta después de la dosis 3 para los 20 serotipos, incluidos aquellos que no cumplieron la no inferioridad, lo que indica memoria inmunológica.

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

En un ensayo multicéntrico de un solo grupo (Estudio 1014), los sujetos fueron inscritos en el estudio por grupo de edad (aproximadamente 200 sujetos por grupo) para recibir una dosis única de Prevenar 20 como se describe a continuación.

Niños de 15 meses a menos de 24 meses de edad vacunados previamente con Prevenar 13

En el grupo de edad de 15 meses a menos de 24 meses, los sujetos habían sido vacunados previamente con 3 o 4 dosis de Prevenar 13. Se observaron aumentos en las concentraciones de IgG desde antes hasta 1 mes después de Prevenar 20 para los 20 serotipos de la vacuna. Los aumentos en la media geométrica de IgG observados para los 7 serotipos adicionales oscilaron entre 27,9 y 1847,7.

Niños de 24 meses a menos de 5 años de edad vacunados previamente con Prevenar 13

En el grupo de edad de 24 meses a menos de 5 años, los sujetos habían sido vacunados previamente con 3 o 4 dosis de Prevenar 13. Se observaron aumentos en las concentraciones de IgG desde antes hasta 1 mes después de Prevenar 20 para los 20 serotipos de la vacuna. Los aumentos en la media geométrica de IgG observados para los 7 serotipos adicionales oscilaron entre 36,6 y 796,2. Para los 7 serotipos adicionales, del 71,2 % al 94,6 % tuvieron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de OPA.

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

En los sujetos de 5 años a menos de 10 años y de 10 años a menos de 18 años de edad, independientemente del estado de vacunación previo con Prevenar 13. Prevenar 20 indujo respuestas inmunes robustas de IgG y OPA frente a los 20 serotipos de la vacuna después de una dosis única en sujetos de 5 años a menos de 18 años de edad. Los aumentos en la media geométrica de OPA oscilaron 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.

Lactantes prematuros

No se dispone de datos de inmunogenicidad de Prevenar 20 en lactantes prematuros. Según la experiencia con Prevenar y Prevenar 13, los lactantes prematuros inducen respuestas inmunes, aunque pueden ser más bajas que en los lactantes nacidos a término. La seguridad y la tolerabilidad de Prevenar 20 se evaluaron en el estudio Fase 3 (Estudio 1013), que incluyó a 111 lactantes prematuros tardíos (lactantes de 34 semanas a menos de 37 semanas de edad gestacional) entre la población total del estudio. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir una serie de 4 dosis de Prevenar 20 (N = 77) o Prevenar 13 (N = 34).

Estudios clínicos de Prevenar 20 en adultos

Se llevaron a cabo tres estudios clínicos Fase 3, B7471006, B7471007 y B7471008 (Estudio 1006, Estudio 1007 y Estudio 1008), en los Estados Unidos y Suecia para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 20 en diferentes grupos de edad adulta y en sujetos que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica o que habían sido vacunados previamente con Prevenar 13, PPSV23 o ambas.

Cada estudio incluyó sujetos sanos o inmunocompetentes con condiciones médicas estables incluyendo enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y condiciones y comportamientos de riesgo médico (p. ej., fumar) que se sabe que aumentan el riesgo de neumonía neumocócica grave y enfermedad neumocócica invasiva (ENI). En el estudio pivotal (Estudio 1007), estos factores de riesgo se identificaron en el 34 %, 32 % y 26 % de los sujetos de 60 años de edad y mayores, de 50 a 59 años y de 18 a 49 años, respectivamente. Una condición médica estable se definió como una condición médica que no haya requerido un cambio significativo en el tratamiento en las 6 semanas previas (es decir, cambio a una nueva categoría terapéutica debido al empeoramiento de la enfermedad) o cualquier hospitalización por empeoramiento de la enfermedad dentro de las 12 semanas previas a la administración de la vacuna del estudio.

En cada estudio, las respuestas inmunes inducidas por Prevenar 20 y las vacunas antineumocócicas de control se midieron mediante un ensayo de actividad opsonofagocítica (OPA). Los ensayos de la OPA miden los anticuerpos funcionales frente a *S. pneumoniae*.

Comparación de las respuestas inmunes de Prevenar 20 con Prevenar 13 y PPSV23

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego y de no inferioridad (Estudio Pivotal 1007) de Prevenar 20 en los Estados Unidos y Suecia, sujetos a partir de 18 años y mayores que previamente no habían recibido una vacuna antineumocócica fueron reclutados en 1 de 3 cohortes según su edad en el momento del reclutamiento (de 18 a 49 años, de 50 a 59 años y ≥ 60 años) y fueron aleatorizados para recibir Prevenar 20 o control. Los sujetos de 60 años y mayores fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Prevenar 20 (n = 1.507) seguido 1 mes después por la administración de placebo de solución salina o para recibir Prevenar 13 (n = 1.490) seguido 1 mes después por la administración de PPSV23. Los sujetos de 18 a 49 años y de 50 a 59 años fueron aleatorizados (proporción 3: 1); recibieron una dosis de Prevenar 20 (de 18 a 49 años de edad: n = 335; de 50 a 59 años de edad: n = 334) o Prevenar 13 (de 18 a 49 años: n = 112; de 50 a 59 años: n = 111).

Se midieron los GMT de OPA específicos de serotipo antes de la primera vacunación y 1 mes después de cada vacunación. La no inferioridad de las respuestas inmunes de los GMT de OPA 1 mes después de la vacunación, con Prevenar 20 frente a una vacuna de control para un serotipo se definió si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los GMT (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) para ese serotipo era superior a 0,5.

En sujetos de 60 años de edad y mayores, las respuestas inmunes a todos los 13 serotipos comunes inducidas por Prevenar 20 fueron no-inferiores a las inducidas por Prevenar 13 a los mismos serotipos un mes después de la vacunación. En general, se observaron títulos medios geométricos numéricamente más bajos con Prevenar 20 en los serotipos comunes en comparación con Prevenar 13 (tabla 5); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Las respuestas inmunes a 6 de los 7 serotipos adicionales inducidas por Prevenar 20 fueron no-inferiores a las inducidas por PPSV23 a los mismos serotipos 1 mes después de la vacunación. La respuesta al serotipo 8 no cumplió con el criterio estadístico de no inferioridad definido previamente (el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los GMT es 0,49 en lugar de $>0,50$) (tabla 5). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Los análisis de otras variables, consideradas de soporte, para el serotipo 8 en el grupo de Prevenar 20 mostraron resultados favorables. Estos incluyen un aumento en la media geométrica de 22,1 veces desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación, el 77,8 % de los sujetos alcanzó un aumento ≥ 4 veces en los títulos de OPA desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación y el 92,9 % de los sujetos alcanzó títulos de OPA \geq límite inferior de cuantificación (LIDC) 1 mes después de la vacunación.

Tabla 5. GMT de OPA 1 mes después de la vacunación en sujetos de 60 años y mayores que recibieron Prevenar 20 en comparación con Prevenar 13 para los 13 serotipos comunes y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390–1.419)	PPSV23 (N = 1.201–1.319)	Comparación de vacunas	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de los 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	1.165		0,76	0,66, 0,88
6B	1.115	1.341		0,83	0,73, 0,95
7F	969	1.129		0,86	0,77, 0,96
9V	1.456	1.568		0,93	0,82, 1,05
14	747	747		1,00	0,89, 1,13
18C	1.253	1.482		0,85	0,74, 0,97
19A	518	645		0,80	0,71, 0,90

Tabla 5. GMT de OPA 1 mes después de la vacunación en sujetos de 60 años y mayores que recibieron Prevenar 20 en comparación con Prevenar 13 para los 13 serotipos comunes y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390–1.419)	PPSV23 (N = 1.201–1.319)	Comparación de vacunas	
	GMT^e	GMT^e	GMT^e	Cociente de los GMT^e	(IC del 95 %)^e
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	2.008		1.080	1,86	1,63, 2,12
11A	4.427		2.535	1,75	1,52, 2,01
12F	2.539		1.717	1,48	1,27, 1,72
15B	2.398		769	3,12	2,62, 3,71
22F	3.666		1.846	1,99	1,70, 2,32
33F	5.126		3.721	1,38	1,21, 1,57

Abreviaturas: GMT = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1007 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- La no inferioridad para un serotipo se cumplió si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los GMT (cociente de Prevenar 20/comparador) era superior a 0,5 (criterio doble para la no inferioridad).
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en $0,5 \times \text{LIDC}$ en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los GMTs y los cocientes de los GMT, así como los IC bilaterales relacionados, se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo de vacuna, el sexo, el tabaquismo, la edad en años en el momento de la vacunación y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio del estudio.

Inmunogenicidad en sujetos de 18 a 59 años

En el Estudio 1007, los sujetos de 50 a 59 años y los sujetos de 18 a 49 años de edad fueron aleatorizados (proporción 3:1) para recibir 1 vacunación con Prevenar 20 o Prevenar 13. Se midieron los GMT de OPA específicos de serotipo antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación. Con ambas vacunas, se observaron respuestas inmunes más altas en los sujetos más jóvenes en comparación con los sujetos más mayores. Se realizó un análisis de no inferioridad de Prevenar 20 en el grupo de edad más joven frente a Prevenar 20 en sujetos de 60 a 64 años de edad por serotipo para respaldar la indicación en adultos de 18 a 49 años de edad y de 50 a 59 años de edad. Se definió la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los GMT (Prevenar 20 en sujetos de 18 a 49 años/de 60 a 64 años de edad y de 50 a 59 años/de 60 a 64 años de edad) para cada uno de los 20 serotipos era $>0,5$. Prevenar 20 indujo respuestas inmunes frente a los 20 serotipos de la vacuna en los dos grupos de edad más jóvenes cuyas respuestas fueron no-inferiores a las respuestas en sujetos de 60 a 64 años de edad 1 mes después de la vacunación (tabla 6).

Si bien no se planificó como un control activo para las evaluaciones de inmunogenicidad en el estudio, un análisis descriptivo *a posteriori* mostró GMT de OPA numéricamente más bajos en general 1 mes después de la administración de Prevenar 20 para los serotipos comunes en comparación con Prevenar 13 en sujetos de 18 a 59 años de edad; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Como se señaló anteriormente, en este estudio se incluyeron individuos con factores de riesgo. En todos los grupos de edad estudiados, en general, se observó una respuesta inmune numéricamente más baja en los sujetos con factores de riesgo en comparación con los sujetos sin factores de riesgo. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Tabla 6. Comparaciones de los GMT de OPA 1 mes después de Prevenar 20 en sujetos de 18 a 49 o de 50 a 59 años de edad con sujetos de 60 a 64 años de edad (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 años (N = 251–317)	60–64 años (N = 765–941)	18–49 años Relativo a 60–64 años	50–59 años (N = 266–320)	60–64 años (N = 765– 941)	50–59 años Relativo a 60–64 años
	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de los GMT ^e (IC del 95 %) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Cociente de los 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	1.967	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	3.931	1.023	3,84 (3,06, 4,83)	1.204	997	1,21 (0,95, 1,53)
6B	4.260	1.250	3,41 (2,73, 4,26)	1.503	1.199	1,25 (1,00, 1,56)
7F	1.873	1.187	1,58 (1,30, 1,91)	1.047	1.173	0,89 (0,74, 1,07)
9V	6.041	1.727	3,50 (2,83, 4,33)	1.726	1.688	1,02 (0,83, 1,26)
14	1.848	773	2,39 (1,93, 2,96)	926	742	1,25 (1,01, 1,54)
18C	4.460	1.395	3,20 (2,53, 4,04)	1.805	1.355	1,33 (1,06, 1,68)
19A	1.415	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	1.559	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	4.157	2.570	1,62 (1,31, 2,00)	2.520	2.437	1,03 (0,84, 1,28)
11A	7.169	5.420	1,32 (1,04, 1,68)	6.417	5.249	1,22 (0,96, 1,56)
12F	5.875	3.075	1,91 (1,51, 2,41)	3.445	3.105	1,11 (0,88, 1,39)
15B	4.601	3.019	1,52 (1,13, 2,05)	3.356	2.874	1,17 (0,88, 1,56)
22F	7.568	4.482	1,69 (1,30, 2,20)	3.808	4.228	0,90 (0,69, 1,17)
33F	7.977	5.693	1,40 (1,10, 1,79)	5.571	5.445	1,02 (0,81, 1,30)

Tabla 6. Comparaciones de los GMT de OPA 1 mes después de Prevenir 20 en sujetos de 18 a 49 o de 50 a 59 años de edad con sujetos de 60 a 64 años de edad (Estudio 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 años (N = 251–317)	60–64 años (N = 765–941)	18–49 años Relativo a 60–64 años	50–59 años (N = 266–320)	60–64 años (N = 765– 941)	50–59 años Relativo a 60–64 años
	GMT^e	GMT^e	Cociente de los GMT^e (IC del 95 %)^e	GMT^e	GMT^e	Cociente de los GMT^e (IC del 95 %)^e

Abreviaturas: GMT = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1007 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- La no inferioridad para un serotipo se cumplió si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los GMT (cociente del grupo de edad más joven/grupo de 60 a 64 años de edad) era superior a 0,5 (criterio doble para la no inferioridad).
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en $0,5 \times \text{LIDC}$ en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los cocientes de los GMT y los GMT, así como los IC bilaterales relacionados, se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo de edad, el sexo, el tabaquismo y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio del estudio. Las comparaciones entre sujetos de 18 a 49 años y sujetos de 60 a 64 años y entre sujetos de 50 a 59 años y sujetos de 60 a 64 años se basaron en modelos de regresión separados.

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

Un estudio clínico Fase 3, aleatorizado y abierto (Estudio 1006) describió las respuestas inmunes a Prevenir 20 en sujetos de 65 años y mayores previamente vacunados con PPSV23, con Prevenir 13 o con Prevenir 13 seguido de PPSV23. Los sujetos previamente vacunados con Prevenir 13 (Prevenir 13 solo o seguido de PPSV23) fueron reclutados en centros de Estados Unidos, mientras que los sujetos previamente vacunados solo con PPSV23 también fueron reclutados en centros suecos (35,5 % en esa categoría).

Prevenir 20 indujo respuestas inmunes a los 20 serotipos vacunales en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (tabla 7). Las respuestas inmunes fueron menores en los sujetos de ambos grupos que recibieron vacunación previa con PPSV23.

Tabla 7. GMT de la OPA neumocócica antes y 1 mes después de Prevenir 20 en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (Estudio 1006)^{a,b,c,d}

	Solo PPSV23 previo		Solo Prevenir 13 previo		Prevenir 13 y PPSV23 previos	
	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)	1.081 (880, 1.327)	161 (116, 224)	1.085 (797, 1.478)
6B	107 (86, 133)	727 (574, 922)	174 (138, 219)	1.159 (951, 1.414)	259 (191, 352)	1.033 (755, 1.415)

Tabla 7. GMT de la OPA neumocócica antes y 1 mes después de Prevenir 20 en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (Estudio 1006)^{a,b,c,d}

	Solo PPSV23 previo		Solo Prevenir 13 previo		Prevenir 13 y PPSV23 previos	
	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
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)	1.085 (893, 1.318)	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, 1.033)	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)	1.012 (807, 1.270)	141 (113, 177)	2.005 (1.586, 2.536)	400 (281, 568)	1.580 (1.176, 2.124)
11A	510 (396, 656)	1.473 (1.192, 1.820)	269 (211, 343)	1.908 (1.541, 2.362)	550 (386, 785)	1.567 (1.141, 2.151)
12F	147 (112, 193)	1.054 (822, 1.353)	53 (43, 65)	1.763 (1.372, 2.267)	368 (236, 573)	1.401 (1.002, 1.960)
15B	140 (104, 189)	647 (491, 853)	74 (56, 98)	1.480 (1.093, 2.003)	190 (124, 291)	1.067 (721, 1.578)
22F	167 (122, 230)	1.773 (1.355, 2.320)	60 (45, 82)	4.157 (3.244, 5.326)	286 (180, 456)	2.718 (1.978, 3.733)
33F	1.129 (936, 1.362)	2.026 (1.684, 2.437)	606 (507, 723)	3.175 (2.579, 3.908)	1.353 (1.037, 1.765)	2.183 (1.639, 2.908)

Abreviaturas: GMT = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1006 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en $0,5 \times$ LIDC en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Administración sin enmascaramiento/abierto de Prevenir 20.
- IC bilaterales según la distribución de la t de Student.

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Los individuos con las condiciones que se describen a continuación tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

No se han realizado estudios con Prevenir 20 en sujetos con ECF, VIH y TCMH.

Se dispone de experiencia en estudios clínicos con Prevenir 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Prevenir 20) en niños y adultos con mayor riesgo de infección neumocócica, incluidos niños y adultos inmunodeprimidos con infección por el VIH o TCMH y niños con ECF.

Los sujetos que estaban sanos, o que padecían condiciones médicas crónicas estables no inmunosupresoras, tuvieron una respuesta inmune más baja con Prevenar 20 en todos los grupos de edad analizados en comparación con Prevenar 13 a pesar de cumplir con los márgenes de no inferioridad predefinidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Enfermedad de células falciformes (ECF)

Se llevó a cabo un estudio abierto de un solo grupo con 2 dosis de Prevenar 13 administradas con 6 meses de diferencia en 158 niños y adolescentes de 6 a <18 años de edad con ECF que fueron vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente al menos 6 meses antes del reclutamiento. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 indujo niveles de anticuerpos medidos tanto por las GMC de IgG como por los GMT de OPA que fueron estadísticamente superiores comparados con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda dosis, las respuestas inmunes fueron comparables a las de la primera dosis. Un año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos medidos tanto por las GMC de IgG como por los GMT de OPA fueron más altos que los niveles previos a la primera dosis de Prevenar 13, excepto por las GMC de IgG para los serotipos 3 y 5 que fueron numéricamente similares.

Infección por VIH

Niños y adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), 151 sujetos de 6 a <18 años de edad y 152 sujetos >18 años de edad infectados por el VIH (CD4 \geq 200 células/ μ l, carga viral <50 000 copias/ml y sin enfermedad activa relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica fueron reclutados para recibir 3 dosis de Prevenar 13. De acuerdo con las recomendaciones generales, posteriormente se administró una única dosis de PPSV23. Las vacunas se administraron a intervalos de 1 mes. Las respuestas inmunes se evaluaron en 128 a 133 sujetos evaluables de 6 a <18 años de edad y en 131 a 137 sujetos evaluables \geq 18 años de edad aproximadamente 1 mes después de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, Prevenar 13 indujo niveles de anticuerpos, medidos mediante las GMC de IgG y los GMT de OPA, que fueron, desde un punto de vista estadístico, significativamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron similares o superiores a las de la primera dosis.

Adultos previamente vacunados con PPSV23

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunes en 329 sujetos infectados por el VIH \geq 18 años de edad (recuento de linfocitos T CD4+ \geq 200 células/ μ l y carga viral <50 000 copias/ml) previamente vacunados con PPSV23 administrada al menos 6 meses antes del reclutamiento. Los sujetos recibieron 3 dosis de Prevenar 13: en el momento del reclutamiento, 6 meses y 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 indujo niveles de anticuerpos medidos mediante las GMC de IgG y los GMT de OPA, que fueron, desde un punto de vista estadístico, significativamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron comparables o superiores a las de la primera dosis. Los sujetos que recibieron previamente 2 o más dosis de PPSV23 mostraron una respuesta inmune similar en comparación con los sujetos que recibieron previamente una sola dosis.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

En el estudio 6115A1-3003 (B1851022), 61 sujetos de 2 a <18 años de edad y 190 sujetos \geq 18 años de edad con un TCMH alogénico fueron reclutados para recibir 3 dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró entre 3 y 6 meses después del TCMH. Se administró una cuarta dosis (de refuerzo) de Prevenar 13 6 meses después de la tercera dosis. De acuerdo con las recomendaciones generales, se administró una única dosis de PPSV23 1 mes

después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes medidas mediante las GMC de IgG en 41 a 52 sujetos evaluables de 2 a <18 años de edad y en 127 a 159 sujetos evaluables ≥ 18 años de edad aproximadamente 1 después de la vacunación. Prevenar 13 indujo un aumento de los niveles de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar 13 aumentaron significativamente para todos los serotipos en comparación con las de la tercera dosis, con la excepción del serotipo 3 en el grupo de edad de 2 a <18 años. En general, los sujetos de 2 a <18 años de edad tuvieron respuestas inmunes específicas de serotipo más altas en comparación con los sujetos ≥ 18 años de edad.

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar 13 inducen concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas por una sola dosis en sujetos sanos del mismo grupo de edad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Prevenar 20 en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de la enfermedad causada por *Streptococcus pneumoniae* (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

La efectividad de Prevenar 13 frente a la ENI por serotipos vacunales se evaluó en el estudio SpIDnet, un proyecto de vigilancia epidemiológica de la ENI realizado en varios países de Europa. Según datos de un periodo de 6 años (2012-2018) correspondientes a 10 centros de 7 países europeos que utilizaban Prevenar 13, la efectividad frente a la ENI por serotipos vacunales en niños <5 años de edad fue del 84,2 % (IC del 95 %, 79,0-88,1) y del 88,7 % (IC del 95 %, 81,7-92,7) en niños que habían recibido ≥ 1 dosis de Prevenar 13 y un esquema de vacunación completo, respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido succínico
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

Para obtener información sobre el adyuvante, consulte la sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Las jeringas precargadas se deben conservar en la nevera en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión.

No congelar. Desechar si la vacuna se ha congelado.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez sacada de la nevera, la vacuna se debe utilizar inmediatamente.

Los datos de estabilidad indican que la vacuna es estable durante 96 horas cuando se conserva a temperaturas de 8 °C a 25 °C o 72 horas cuando se conserva a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de estos periodos de tiempo, Prevenar 20 se debe utilizar o desechar. Estos datos están destinados a orientar a los profesionales sanitarios en caso de variaciones temporales de temperatura únicamente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma sintética de una mezcla de isopreno/bromobutilo) y un émbolo (goma de clorobutilo).

Presentaciones de 1, 10 y 50 jeringas precargadas, con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

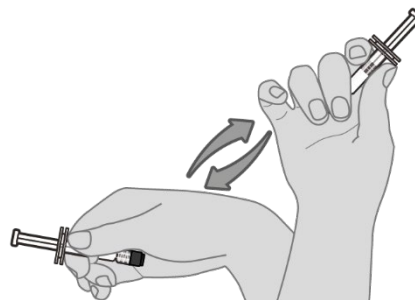
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la conservación, se puede observar un sedimento blanco y un sobrenadante transparente en la jeringa precargada que contiene la suspensión. Las jeringas precargadas se deben conservar en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión.

Preparación para la administración

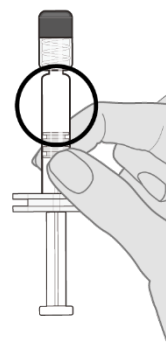
Paso 1. Resuspensión de la vacuna

Sostenga la jeringa precargada horizontalmente entre el pulgar y el índice y agite enérgicamente hasta que el contenido de la jeringa sea una suspensión blanca homogénea. No use la vacuna si no se puede resuspender.



Paso 2. Inspección visual

Inspeccione visualmente la vacuna en busca de partículas grandes y variaciones del color antes de la administración. No la utilice si se encuentran partículas grandes o variaciones del color. Si la vacuna no es una suspensión blanca homogénea, repita los pasos 1 y 2.



Paso 3. Retire el tapón de la jeringa

Retire el tapón de la jeringa del adaptador Luer lock girando lentamente el tapón en el sentido contrario a las agujas del reloj mientras sujeta el adaptador Luer lock.



Nota: Se debe tener cuidado para no presionar el émbolo extendido mientras se retira el tapón de la jeringa.

Paso 4. Coloque una aguja estéril

Coloque una aguja adecuada para la administración intramuscular en la jeringa precargada sujetando el adaptador Luer lock y girando la aguja en el sentido de las agujas del reloj.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1612/001
EU/1/21/1612/002
EU/1/21/1612/003
EU/1/21/1612/004
EU/1/21/1612/005
EU/1/21/1612/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

PRESENTACIONES Y PRECIO: Prevenar 20 suspensión inyectable en jeringa precargada x 1 jeringa precargada: PVP 80,74€, PVP (IVA) 83,97€. y Prevenar 20 suspensión inyectable en jeringa precargada. x 10 Jeringas Precargadas. Envase Clínico: PVP 566,08€, PVP (IVA) 588,72€.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA: Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS, con cargo a fondos públicos, de acuerdo con las recomendaciones

oficiales. Su dispensación en el ámbito del SNS, se realizará exclusivamente por los servicios farmacéuticos o Centros Sanitarios del SNS.

Nota relativa a las Condiciones de la prestación farmacéutica:

La indicación “inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda causadas por Streptococcus pneumoniae en lactantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas hasta los menores de 18 años de edad” se encuentra actualmente en fase de negociación nacional de precio y reembolso con el Ministerio de Sanidad, por lo que a día de hoy esta indicación no se encuentra incluida en la prestación farmacéutica del SNS.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.