

Prevenar®
Vacuna Conjugada Pneumocócica 13 –Valente Suspensión Inyectable
(Proteína Difteria CRM₁₉₇)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE (S) COMERCIAL (ES) DEL PRODUCTO MEDICINAL

Prevenar
Vacuna Pneumocócica Conjugada 13 Valente
(Proteína Difteria CRM₁₉₇)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente es una solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de *Streptococcus pneumoniae*, serotipos 1,3,4,5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F y 23F individualmente conjugados por aminación reductiva a proteína de difteria CRM₁₉₇ no tóxica. Los polisacáridos son químicamente activados y luego unidos covalentemente a la proteína portadora CRM₁₉₇ para formar el glicoconjugado.

Los conjugados individuales son compuestos, y luego se agregan polisorbato 80 y fosfato de aluminio para formular la vacuna. La potencia de la vacuna está determinada por la cantidad de antígenos sacáridos y las relaciones sacárido-proteína en los glicoconjugados individuales. Cada dosis de 0.5 mL está formulada para contener 2.2 µg de cada sacárido para los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F y 4.4 µg de sacárido para el serotipo 6B, aproximadamente 28 µg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión lista para usarse como inyección intramuscular.¹
Suministrada como jeringa prellenada.^{2,3}

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F y 23F en lactantes a partir de 6 semanas de edad, niños y adolescentes hasta los 17 años.^{4,5}

Prevención de Enfermedad Neumocócica Invasiva en adultos de 18 a 49 años causada por *S. pneumoniae* serotipos 1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F y 23F.^{6,7,8,9,10}

Prevención de Enfermedad Neumocócica Invasiva y Neumonía en adultos \geq 50 años

causada por *S. pneumoniae* serotipos 1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F y 23F.^{7,8,9,10}

4.2. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular solamente¹¹

La dosis es de 0,5 mL para inyectar intramuscularmente, teniendo la precaución de evitar la inyección en o cerca de los troncos nerviosos y vasos sanguíneos. *Los sitios de inyección de preferencia son la cara anterolateral del muslo en los lactantes y niños pequeños o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en los niños mayores y adultos.* La vacuna no se debe inyectar en el área glútea. **No administrar Prevenar 13 Valente intravascularmente**^{12,13}

La vacuna no se debe inyectar en forma intradérmica, subcutánea o intravenosa, puesto que la seguridad e inmunogenicidad de estas vías no han sido evaluadas.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su uso para verificar la existencia de materias particuladas o decoloración. Véase también la Sección 6.6 *Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos.*

No hay información disponible sobre la intercambiabilidad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o Prevenar 13 Valente con otras vacunas neumocócicas conjugadas que contengan una proteína transportadora de CRM₁₉₇.

Población pediátrica

La seguridad y efectividad de Prevenar 13 Valente en niños menores de 6 semanas de edad, no han sido establecidas.

Niños y lactantes desde las 6 semanas de edad hasta los 17 años (antes de cumplir 18 años).

Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de Prevenar 13 Valente completen el curso de vacunación con la Prevenar 13 Valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

En los lactantes, la serie de inmunización recomendada con Prevenar 13 Valente consiste en tres dosis de 0.5mL cada una, en intervalos de 2 meses aproximadamente, seguidos de una cuarta dosis de 0.5 mL entre los 12 y 15 meses de edad. Se acostumbra iniciar la vacunación con la primera dosis a los 2 meses de edad, aunque se puede administrar desde las 6 semanas de edad. El intervalo de dosificación recomendado es de 4 a 8 semanas. La cuarta dosis (booster o refuerzo) debe administrarse aproximadamente

entre los 12 y 15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.¹⁴

Programa rutinario de Vacunación de Prevenar 13 Valente para lactantes y Niños				
<i>Dosis</i>	<i>Dosis 1*†</i>	<i>Dosis 2†</i>	<i>Dosis 3†</i>	<i>Dosis 4‡</i>
<i>Edad al momento de la dosis</i>	<i>2 meses</i>	<i>4 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>12-15 meses</i>
*La dosis 1 se puede administrar desde las 6 semanas de edad. † El intervalo de dosificación recomendado es de 4 a 8 semanas. ‡La cuarta dosis puede ser administrada aproximadamente entre los 12-15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Programa reducido de tres dosis de Prevenar 13 Valente administrado en el Programa Nacional de Vacunación, en Chile.

Alternativamente cuando Prevenar 13 Valente es dada como parte de un programa rutinario de inmunización de lactantes, una tercera dosis agendada puede ser considerada. La primera dosis puede ser dada desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis dos meses más tarde, y una tercera dosis (refuerzo o dosis anamnésica) es recomendada entre los 11-15 meses de edad (Ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas)¹⁵

Programa de Prevenar 13 Valente para lactantes prematuros (<37 semanas de gestación)

En lactantes prematuros, el programa recomendado de inmunización consiste en 4 dosis de 0,5 mL cada una. La serie primaria para lactantes consiste en 3 dosis, la primera de ellas dada a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre dosis. La primera dosis puede ser dada tan pronto como las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente entre los 11 a 15 meses de edad.¹⁶

En niños mayores a la edad indicada en el programa de rutina para lactantes, se debe aplicar el siguiente programa de Prevenar 13 Valente¹⁷

Programa para Prevenar 13 Valente en niños no vacunados previamente \geq 7 meses hasta los 5 años de edad (antes del 6to cumpleaños)	
<i>Edad al momento de la Primera Dosis</i>	<i>Número total de dosis de 0,5 mL</i>
<i>7-11 meses de edad</i>	<i>3*</i>
<i>12-23 meses de edad</i>	<i>2†</i>
<i>\geq 24 meses hasta 5 años de edad (antes del 6° cumpleaños)</i>	<i>1</i>

* 2 dosis con por lo menos 4 semanas de separación; la tercera dosis después del primer cumpleaños, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.
 † 2 dosis a lo menos con 2 meses de separación.

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

Prevenar 13 Valente contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y está elaborada basándose en la misma tecnología de conjugación y usando la misma proteína transportadora CRM₁₉₇. Los niños que han iniciado su programa de inmunización con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente pueden completar dicha inmunización cambiándose a Prevenar 13 Valente en cualquier momento del programa. En las pruebas clínicas, tanto los perfiles de seguridad como de inmunogenicidad son comparables.

Niños de 15 meses a 5 años que se consideran completamente inmunizados pueden recibir una dosis de Prevenar 13 Valente para obtener respuestas inmunes a los seis serotipos adicionales. Para esta puesta al día (suplementos), la dosis de Prevenar13 Valente debe ser administrado con un intervalo de al menos 8 semanas después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica 7-valente conjugada.

Para asegurar la protección contra los 13 serotipos, los niños de 15-23 meses de edad que recibieron una sola dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente antes de los 12 meses, deben recibir 2 dosis de Prevenar 13 con por lo menos 2 meses de separación, y separadas al menos 2 meses de la primera dosis.¹⁸

La inmunidad protectora a los seis nuevos serotipos en Prevenar 13 Valente requiere de la dosificación adecuada a la edad que se describe anteriormente.

Programa de Prevenar 13 Valente para niños de 12 meses a 5 años que no hayan sido completamente vacunados con Prevenar 13:

Para niños de entre 7 meses y 5 años que no hayan recibido previamente ninguna dosis de Prevenar 13, véase Programa para Prevenar 13 Valente en niños no vacunados previamente \geq 7 meses hasta 5 años (antes del 6to cumpleaños).

Los niños que son considerados incompletamente vacunados con Prevenar 13 son aquellos que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar 13 antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar 13 después de los 12 meses de edad; o son niños que no completaron el programa de vacunación adecuado a su edad para niños previamente no vacunados.

Para niños de 12 meses a 5 años con cualquier programa de Prevenar 13 incompleto, el siguiente es el programa que se debe aplicar para completar la inmunización con Prevenar 13:

Programa de Prevenar 13 Valente para niños de 12 meses a 5 años que no hayan sido completamente vacunados con Prevenar 13		
Edad actual (meses)	Historial previo de vacunación con Prevenar 13	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
* 2 dosis con por lo menos 2 meses de separación, y separadas al menos 2 meses de la primera dosis † Separada al menos 2 meses de la primera dosis.		

Las respuestas inmunológicas inducidas por este programa de Prevenar 13 pueden resultar en concentraciones menores de anticuerpos, comparadas con aquellas que resultan de 4 dosis de Prevenar 13 (dadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

La inmunidad protectora para los 6 nuevos serotipos de Prevenar 13 requiere de dosificación apropiada según la edad.

Programa de Prevenar 13 Valente para niños de 24 meses a 17 años ⁵

Los niños de 24 meses a 5 años, y de 6 a 17 años podrán recibir una dosis única de Prevenar 13 Valente así se hayan o no vacunado antes con una o más dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente. Si con anterioridad se administró la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir como mínimo 8 semanas antes de recibir Prevenar 13 Valente.

Adultos de 18 años o mayores

Prevenar 13 Valente se administrará como dosis única a adultos de 18 años o mayores incluyendo a aquellos previamente vacunados con una vacuna neumocócica polisacárida.^{6,7,8,9,10,19}

La necesidad de revacunación con una siguiente dosis de Prevenar 13 Valente no se ha establecido.²⁰

Población geriátrica

Se ha demostrado que Prevenar 13 es seguro e inmunogénico en la población geriátrica (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).^{7,9,21,22}

De los 48806 adultos en los 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron Prevenar 13 Valente, 30793 (63,1%) tenían entre 65 a 74 años, y 14498 (29,7%) tenían 75 o más años.^{23,238} No se observaron diferencias clínicas significativas en cuanto a seguridad e inmunogenicidad entre los individuos entre 65 a los 74 años y los individuos mayores de 75 años.^{21,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39}

Poblaciones especiales

Individuos que pueden tener un mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con enfermedad de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) pueden recibir al menos una dosis de Prevenar 13 Valente.^{40,41}

En individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) la serie de inmunización recomendada consiste en 4 dosis de Prevenar 13, de 0.5 mL cada una. La serie principal consiste en 3 dosis, y la primera dosis dada 3 a 6 meses después de HSCT y con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (véase **Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas**).²³⁶

4.3. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenar 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

- Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuado en caso de algún ocasional evento anafiláctico después de la administración de la vacuna (véase Sección 4.8 Reacciones adversas).⁴² (Disponibilidad de Epinefrina 1:1000 y otros agentes apropiados para el control de reacciones alérgicas inmediatas).
- La administración de Prevenar 13 Valente debería postergarse en sujetos que presenten una enfermedad febril severa y aguda ⁴³
- Como con cualquier inyección intramuscular, Prevenar 13 debe ser administrada con precaución en lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o cualquier otro trastorno de la coagulación, o con aquellos sujetos que reciban terapia anticoagulante.
- Prevenar 13 Valente sólo protegerá contra los serotipos de *Streptococcus*

pneumoniae incluidos en la vacuna, y no protegerá contra otros microorganismos que causen enfermedad invasiva, neumonía u otitis media.

- Como con cualquier otra vacuna, Prevenar 13 puede no brindar protección contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que la reciben.
- Las informaciones sobre seguridad e inmunogenicidad de Prevenar 13 no están disponibles para individuos en grupos inmunocomprometidos (por ejemplo, individuos con enfermedades malignas, o síndrome nefrótico) y la vacunación debe ser considerada de forma individual, para cada paciente.

Lactantes y niños desde las 6 semanas hasta los 5 años.

- Los niños en estos grupos pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida frente a una inmunización activa debido al deterioro de su capacidad de respuesta inmunológica. La vacunación en grupos de alto riesgo debe ser considerada para cada caso en particular. Existen algunos datos que han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia drepanocítica o de células falciformes, con un perfil de seguridad similar a aquel observado en grupos sin riesgo.⁴⁴
- El uso de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza el uso de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPV23) en niños ≥ 24 meses con anemia drepanocítica o de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o con otro tipo de compromiso inmunológico. No existen datos disponibles sobre la vacunación secuencial con PREVENAR 13 Valente seguida por la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente. Los datos sobre la vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente seguida de PPV23 son limitados.⁴⁵
- Como con toda vacuna pediátrica inyectable, debe considerarse el riesgo potencial de apnea al momento de administrar la serie primaria de inmunización en lactantes prematuros. Para cada infante prematuro (nacido ≤ 30 semanas de gestación) que permanece hospitalizado al momento de la administración recomendada de la vacuna, se debe considerar la necesidad de monitoreo durante al menos 48 horas después de la vacunación.

Puesto que en este grupo de lactantes el beneficio de la vacunación es alto, ésta no se debe suspender o retrasar.⁴⁶

- Cuando Prevenar 13 Valente se administra concomitantemente con Infanrix hexa (DTaP-HBP-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las que se observan con la administración concomitante de vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa (ver sección 4.8 Reacciones adversas).^{47,48}

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben colocarse en diferentes sitios de inyección.

Lactantes y niños entre 6 semanas a 5 años

Prevenar 13 Valente puede ser administrada con cualquiera de los siguientes elementos antigénicos, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétano, pertusis acelular o a células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningococo serogrupo C, sarampión, paperas, rubéola, varicela y rotavirus.^{49,50,51}

Prevenar 13 Valente también puede administrarse de forma concomitante entre los 12 y 23 meses de edad con la vacuna meningocócica de polisacáridos de los serogrupos A, C, W e Y con toxoide tetánico.²⁴⁶

Datos obtenidos en un estudio clínico posterior a la comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de antipiréticos en la respuesta inmune a Prevenar 13 sugieren que la administración concomitante de paracetamol puede reducir dicha respuesta después de las series de lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. La importancia clínica de esta observación es desconocida.²³¹

Niños y adolescentes de 6 a 17 años

En el caso de niños y adolescentes, no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar 13 Valente con la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV), la vacuna conjugada con proteína meningocócica (MCV4) y contra el tétano y la vacuna contra la difteria y la tos ferina acelular (Tdap).

Adultos de 18 a 49 años

No existen datos disponibles en relación con el uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años o mayores

Prevenar 13 Valente puede ser administrado concomitantemente con la vacuna trivalente o tetravalente inactivada contra la influenza (TIV, *del inglés* Trivalent Inactivated Influenza Vaccine o QIV, *del inglés* Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine) (véase sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).^{22,52,53,54,55,244} No hay datos de administración concomitante de Prevenar 13 con otras vacunas.

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante el periodo de lactancia.

No se sabe si los antígenos o anticuerpos de la vacuna se excretan en la leche humana.

4.7 Efectos en la habilidad para conducir máquinas

Prevenar 13 Valente tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. REACCIONES ADVERSAS^{5,56,57,58}

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna neumocócica conjugada 7-valente en lactantes vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a tasas más altas entre los lactantes que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7-valente concomitantemente con Infanrix hexa (28,3% a 42,3%) que en lactantes que recibieron únicamente Infanrix hexa (15,6% a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 a 15 meses de edad, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50.0% en lactantes que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7-valente e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 33,6% en lactantes que recibieron únicamente Infanrix hexa. Estas reacciones fueron, mayoritariamente, moderadas (menor que o igual a 39°C) y transitorias.^{47,48}

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes, VIH o un trasplante de células madre hematopoyéticas tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas que niños y adolescentes de 2-17 años, a excepción de cefalea, vómitos, diarrea, pirexia. Adicionalmente, fatiga, artralgia y mialgia fueron también muy frecuentes en estos pacientes.^{41,234,235}

Adultos de 18 años y mayores

Una tendencia hacia una menor frecuencia de reacciones adversas se asoció con el aumento en la edad; los adultos >65 años (independientemente del estatus previo de vacunación neumocócica) informaron menos reacciones adversas que adultos jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más frecuentes en adultos entre 18 y 29 años.¹⁰

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en adultos entre 18 y 49 años en comparación con adultos >50 años, con excepción de los vómitos que fueron muy

frecuentes ($\geq 1/10$) en adultos entre 18 y 49 años y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos >50 años.^{10,63,64,65,238}

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos con infección por VIH tuvieron similares frecuencias de reacciones adversas que los adultos de 50 años o mayores, excepto que fiebre y vómitos fueron muy frecuentes y náuseas frecuente.^{40,234}

Los adultos con un trasplante de células madre hematopoyéticas tuvieron una similar frecuencia de reacciones adversas que los adultos de 18 años o mayores, excepto que fiebre y vómitos fueron muy frecuentes.²³⁵

4.8.1 Reacciones adversas de las pruebas clínicas con Prevenar 13 Valente

Lactantes y niños entre 6 semanas y 5 años

Estos datos provienen de pruebas clínicas en las cuales se administró Prevenar 13 Valente en forma simultánea con otras vacunas infantiles de rutina.

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Trastornos del Sistema Inmune				Reacciones de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad		Llanto	
Trastornos del Sistema Nervioso	Somnolencia / incremento en el sueño; sueño agitado/disminuido		Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)	Episodio de hipotonía-hiporespuesta ⁷¹
Trastornos Gastrointestinales		Diarrea; vómitos		
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo		Sarpullido o erupción cutánea	Urticaria o sarpullido o erupción tipo urticaria	
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de	Fiebre; cualquier eritema, induración/hinchazón o dolor/sensibilidad al	Fiebre más alta que 39 °C; eritema o induración/	Eritema o induración/hinchazón mayor que 7,0 cm en el sitio de la	

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a < 1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000
Administración	tacto en el sitio de la vacunación Eritema o induración/hinchazón de 2,5cm – 7,0 cm en el sitio de la vacunación (después de la dosis para niños pequeños y niños entre 2 y 5 años).	hinchazón entre 2,5 cm – 7,0 cm en el sitio de la vacunación (después de la serie para lactantes); dolor / sensibilidad al tacto del sitio de la vacunación que interfiere con el movimiento	vacunación	

Niños y adolescentes de 5 a 17 años

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5 a 17 años fueron:

Tabla de Reacciones Adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos del Sistema Nervioso	Somnolencia/aumento del sueño, sueño agitado/disminuido	Cefalea
Trastornos Gastrointestinales		Diarrea; vómitos
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos		Sarpullido o erupción cutánea, urticaria o sarpullido tipo urticaria
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Eritema, induración/edema o dolor/ inflamación y/o dolor en el sitio de vacunación; dolor a la palpación en el sitio de la vacunación (incluida limitación del movimiento)	Fiebre

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios podrían también ser relevantes para este grupo, aunque no se observaron debido al tamaño reducido de la muestra en este estudio (6096A1-3011).

Adultos de 18 años y mayores^{10,23,59,60,61,67,68,69,238}

Tabla de Reacciones Adversas			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a < 1/100
Trastornos del Sistema Inmunológico			Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, espasmos bronquiales
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea; vómitos (en adultos de 18-49 años)	Vómitos (en adultos de 50 años y más)	Náuseas
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos	Urticaria		
Trastornos del Tejido Conectivo y Musculoesquelético	Dolor articular generalizado nuevo/agravado; dolor muscular generalizado nuevo/agravado.		
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Escalofrío; fatiga; eritema en el sitio de la vacunación, induración/hinchazón o dolor/sensibilidad al tacto en el sitio de la vacunación; limitación para mover el brazo	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar 13 Valente fue administrada en adultos prevacunados con PPSV23 o adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencias para todas las reacciones adversas de adultos de 50 a 64 años y en adultos \geq 65 años fueron similares.^{63,64,65}

Reacciones adversas solicitadas en estudios en adultos con Prevenar 13 Valente y con TIV.

Las frecuencias de reacciones locales en adultos de 50-59 años y en adultos > 65 años fueron similares después de que se administrara Prevenar 13 Valente con TIV comparada con TIV sola.⁷⁰

Se observó una mayor frecuencia en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar 13 Valente fue administrada concomitantemente con TIV comparada con TIV sola (dolor de cabeza, escalofríos, sarpullido, disminución del apetito, dolor muscular y

articular) o con Prevenar 13 Valente sola (dolor de cabeza, fatiga, escalofríos, sarpullido, disminución del apetito y dolor articular).^{71,72}

4.8.2 Reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización de Prevenar 13 Valente

Si bien las siguientes reacciones adversas medicamentosas no se observaron en los ensayos clínicos, se consideraron reacciones adversas medicamentosas para Prevenar 13 Valente ya que se comunicaron en la experiencia posterior a la comercialización.

Estas reacciones se derivaron de informes espontáneos; por lo tanto, sus frecuencias no pudieron determinarse y se consideran desconocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles)*
Trastornos del Sistema Hemolinfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación
Trastornos del Sistema Inmunológico	Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el shock anafiláctico
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Dermatitis en el sitio de vacunación, urticaria en el lugar de vacunación, prurito en el lugar de vacunación
*Identificación ADR posterior a la comercialización	

En el Apéndice A se incluyen las reacciones adversas según frecuencia y categoría.

4.9. SOBREDOSIS

La sobredosis con Prevenar 13 Valente es poco probable debido a su presentación como jeringa prellenada. Sin embargo, se han reportado casos de sobredosis con Prevenar 13 Valente definidas como dosis posteriores administradas en fechas más cercanas que las recomendadas con respecto a la dosis previa. En general, las reacciones adversas informadas por sobredosis son consistentes con aquellas que han sido reportadas con las dosis administradas en los programas recomendados de Prevenar 13 Valente.⁷³

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Clase farmacológica, clase terapéutica

Vacunas pneumocócicas
Código ATC: J07AL02

Modo de acción

Prevenar 13 Valente contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos que están presentes en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica vía mecanismos T-dependientes y T-independientes. La respuesta inmunológica a la mayoría de los antígenos es T-dependiente e implica la colaboración de los linfocitos-T CD4+ y de los linfocitos B, reconociendo al antígeno mediante una unión tipo enlace. Los linfocitos-T CD4+ (linfocitos T colaboradores) proporcionan señales a los linfocitos B directamente a través de interacciones con la proteína de la superficie celular e indirectamente a través de la liberación de citocinas. Estas señales resultan en la proliferación y diferenciación de las células B y en la producción de anticuerpos de gran afinidad. La señalización de los linfocitos-T CD4+ es un requisito para la generación de los linfocitos B de larga vida llamados células plasmáticas, que producen continuamente anticuerpos de varios isotipos (con un componente IgG) y linfocitos-B de memoria que rápidamente se movilizan y secretan anticuerpos frente a la re-exposición al mismo antígeno.^{74,75,76}

Los polisacáridos capsulares bacterianos (PSs), en tanto variados en estructura química, comparten la propiedad inmunológica común de ser en gran medida antígenos T-independientes. En ausencia de la colaboración de los linfocitos T, los linfocitos B estimulados por PS producen predominantemente anticuerpos IgM; por lo general no hay una maduración de la afinidad de los anticuerpos, y no se producen linfocitos B de memoria.^{76,77} Al igual que las vacunas, los PSs están asociados a una pobre o ausente inmunogenicidad en los lactantes menores de 24 meses y con la falla en la inducción de memoria inmunológica a cualquier edad.^{76,78,79,80,81,82} La conjugación de los PS a una proteína transportadora sobrepasa la naturaleza independiente de los antígenos del PS. Los linfocitos B transportadores específicos de proteína proporcionan las señales para la maduración de la respuesta de los linfocitos B y la generación de linfocitos B de memoria. La conversión de los PSs de *Streptococcus pneumoniae* en un antígeno dependiente de un linfocito B mediante un enlace covalente con la proteína transportadora inmunogénica CRM₁₉₇ aumenta la respuesta del anticuerpo, induce la memoria inmunológica y promueve respuestas reforzadas frente a la re-exposición de lactantes y niños pequeños a los polisacáridos neumocócicos.^{83,84}

Datos de ensayos clínicos sobre la eficacia

Carga de enfermedad en lactantes y niños

S. pneumoniae es una causa importante de morbilidad y mortalidad a través del mundo, en personas de todas las edades. El organismo causa infecciones invasivas, tales como bacteremia y meningitis, así como neumonía e infecciones de las vías respiratorias superiores, incluyendo otitis media y sinusitis. En niños mayores de 1 mes, el *S. pneumoniae* es la causa más común de enfermedad invasiva.⁸⁵ Se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, los que varían tanto en la composición de sus polisacáridos capsulares seroactivos como en su capacidad de causar enfermedad,

donde la mayor parte de la enfermedad invasiva es causada por relativamente pocos serotipos. Las frecuencias relativas de los serotipos neumocócicos que causan enfermedad invasiva en niños varían geográficamente, pero han permanecido asombrosamente estables en el tiempo. En los Estados Unidos, los serotipos que causaron la mayor parte de la enfermedad en la década de los noventa fueron la base para el desarrollo de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente e incluyó los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F.⁸⁶

Previo a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) entre niños menores de 2 años era de aproximadamente de 180-200 casos/100.000/año,^{85,87} con una tasa global de mortalidad debido a la enfermedad de 1.4%.⁸⁸ La incidencia de meningitis neumocócica en este grupo etéreo fue estimada en aproximadamente 7-10 casos/100,000 /año, con una tasa de mortalidad asociada que alcanzó hasta 8 - 25%.^{85,89} De los sobrevivientes, una proporción importante tuvo serias secuelas, incluyendo retraso en el desarrollo, trastornos convulsivos y sordera.⁸⁹ Finalmente, en tanto la neumonía no es generalmente considerada como una enfermedad invasiva per sé, puede ir acompañada por bacteremia o puede complicarse por invasión local por empiema, dentro de un espacio normalmente estéril. Ambas manifestaciones invasivas de la neumonía son más severas y conllevan a tasas de morbilidad y mortalidad considerablemente más altas que las neumonías no invasivas, incluso entre los niños. Previo a la entrega de la licencia para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, la incidencia estimada de neumonía entre niños < 2 años era 24/100,000.⁸⁸ Los niños en el grupo de cuidado infantil han aumentado el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI),^{90,91} al igual que los individuos con asma, diabetes mellitus, así como individuos inmuno-comprometidos con neutropenia, asplenia, anemia depreanocítica, trastornos de la inmunidad complementaria y humoral, infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades crónicas subyacentes.^{91,92}

La vacuna neumocócica conjugada 7-valente recibió su licencia en los Estados Unidos en el año 2000, después de una prueba clínica, aleatorizada, doble ciego en una población multi-étnica, realizado por el Northern California Kaiser Permanente (NCKP) desde octubre 1995 a Agosto 20, 1998. En este estudio 37.816 lactantes fueron aleatorizados ya sea a la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o a una vacuna de control (una vacuna meningocócica conjugada del grupo C investigacional [MnCC]) a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. En este estudio, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la enfermedad invasiva debida d *S. pneumoniae* en casos acumulados durante este periodo, fue de 100% en ambos análisis, por protocolo e intento de tratamiento (95% CI, 75.4%-100% y 81.7-100%, respectivamente).⁹³ Los datos acumulados durante un periodo de seguimiento extendido hasta Abril 20, 1999, entregaron estimaciones de eficacia similares de 97.3% en el análisis por protocolo y 94.4% en el análisis de intento de tratamiento.⁹³ Desde la introducción de la vacuna hasta 2005, se ha observado entre los niños menores de 5 años, una reducción de 98% en las ENI causadas por los serotipos de la vacuna⁹⁴, avalando la alta efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en uso rutinario. En tanto el efecto del uso rutinario de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en lactantes y niños pequeños ha sido asombroso, presentando una casi total eliminación de los serotipos contenidos en esta vacuna, se ha

observado un aumento proporcional en otros serotipos que causan ENI (como un porcentaje creciente de enfermedad residual). Específicamente, mientras el serotipo 19A fue al noveno más común de los serotipos aislados que causaban ENI en los Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, al año 2005, de acuerdo tanto al CDC y a encuestas independientes, el serotipo 19A había pasado a ser el serotipo neumocócico predominante como causa de ENIs en los niños estadounidenses, responsable de aproximadamente 30-45% de las ENIs residuales en niños < 5 años a esa fecha.^{94,95,96,97} Agravando el problema de la predominancia emergente del serotipo 19A está el hecho de que éste es cada vez menos susceptible a los agentes antimicrobianos más comúnmente usados.^{95,96,97,98,99} Además, aproximadamente 66% de los casos de ENI producidos por serotipos que se presentaron en niños < 2 años en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de la CDC, de 2006-2007, fueron debidos a los serotipos 1, 19A, 7F, 3, 6A, y 5) incluidos en Prevenir 13 Valente.¹⁴² En varias encuestas conducidas recientemente en los Estados Unidos por otros investigadores, más del 45% y hasta el 60% de los casos de ENI residuales en sujetos pediátricos fueron causadas por estos seis serotipos adicionales.^{96,100,232,233}

Las observaciones epidemiológicas en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente han demostrado que no sólo la enfermedad invasiva se ha reducido en forma significativa entre los niños vacunados, en especial aquella causada por los serotipos incluidos en la vacuna, sino que también se ha reducido entre los niños mayores de 5 años (una población para la cual la vacuna neumocócica no se recomienda en forma rutinaria)¹⁰¹ y entre lactantes muy jóvenes para ser elegibles para inmunización¹⁰². Generalmente se cree que la reducción de la enfermedad entre personas no vacunadas es el resultado de la “inmunidad de rebaño” o “efecto indirecto”, un fenómeno que ocurre vía interrupción de la transmisión de la enfermedad a poblaciones de otro modo susceptibles, resultando en una reducción observada de la enfermedad como un todo. En este caso, se observa la inmunidad de rebaño en las poblaciones no vacunadas debido a la capacidad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente para interrumpir la transmisión de los neumococos desde los niños vacunados hacia sus contactos no vacunados. Se esperan respuestas de poblaciones similares en relación con Prevenir 13 Valente cuando se use rutinariamente.

La contribución exacta de *S. pneumoniae* en la neumonía infantil es desconocida, y a menudo no es posible identificar los organismos causantes. En estudios de niños menores de 5 años, con neumonía de origen comunitario (CAP), donde se intentó el diagnóstico usando métodos serológicos, ensayando antígenos y mediante datos de cultivo, el 30% de los casos fue clasificado como neumonía bacteriana, y se encontró que el 70% de éstos (21% del total de las neumonías de origen comunitario) fueron debidos a *S. pneumoniae*,¹⁰³ haciendo de ella la causa bacteriana más común de la neumonía en este grupo etario. Sin embargo, las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sugieren que *S. pneumoniae*, y en particular aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una carga importante de CAP entre los niños y que la vacuna neumocócica conjugada 7-valente es efectiva en la prevención de CAP en niños. En particular, las revisiones de las bases de datos de la utilización en los Estados Unidos encontraron que una reducción en las hospitalizaciones de un 39-52.4% para las neumonías de cualquier causa, y una

reducción de 57.6-65% en las hospitalizaciones codificadas como neumonías neumocócica en niños menores de 2 años.^{104,105} En tanto la neumonía no complicada es generalmente considerada como una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica puede complicarse tanto por bacteremia y por manifestaciones localmente invasivas entre las que se incluyen el empiema pleural y la necrosis pulmonar. Las observaciones en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sugieren que la neumonía invasiva y complicada puede estar aumentando y que estas manifestaciones más severas de neumonía pueden asociarse probablemente con los serotipos incluidos en PREVENAR 13 Valente (1, 3, 19A, Y 7F)^{106,107,108} asociándose particularmente el serotipo 3 con la neumonía necrotizante.¹⁰⁹

Streptococcus pneumoniae es también la causa principal de enfermedad no invasiva en niños, particularmente, de otitis media aguda (OMA). La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad común de la niñez; 60% de los niños en su primer año de vida experimentan un episodio y más del 90% lo experimentan antes de los 5 años. Durante el año 2000, antes de la introducción en los Estados Unidos de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, se produjeron aproximadamente 24,5 millones de visitas médicas y 490,000 procedimientos de miringotomía con colocación de tubos de drenaje al año fueron atribuidos a la otitis media.^{110,111} La incidencia máxima de OMA es entre los 6 a 18 meses de edad.¹¹² La enfermedad es menos común en niños mayores pero también se presenta. En 1990, un informe de control realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) dio a la otitis media como el principal diagnóstico de enfermedad en niños entre 2 y 10 años.¹¹³ Las complicaciones de la OMA incluyen efusión persistente del oído medio, pérdida transitoria de la audición, posibles retrasos en el habla y, si se deja sin tratar, puede llevar a enfermedades más graves tales como la mastoiditis y la meningitis. *S. pneumoniae* es una causa importante de la OMA. Es el patógeno bacteriano más comúnmente aislado en el fluido del oído medio, identificado entre 20% y 40% de los cultivos de fluido del oído medio en las OMAs.^{114,115} La otitis media neumocócica está asociada con tasas más altas de fiebre y una menor probabilidad de resolverse espontáneamente que otras OMAs debidas ya sea a *H. influenzae* o *M. catarrhalis* no tipificables.^{116,117}

La eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la otitis media fue evaluada en dos pruebas clínicas: una prueba efectuada en lactantes finlandeses por el Instituto Nacional de Salud Pública y la prueba de eficacia pivotal en lactantes norteamericanos en Northern California Kaiser Permanente (NCKP). La Prueba Finlandesa sobre Otitis Media (FinOM) fue una prueba randomizada, de doble ciego, en la cual 1,662 lactantes fueron igualmente randomizados para recibir la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o una vacuna de control (vacuna contra la Hepatitis B [Hep B]) a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. Es este estudio, se le solicitó a los padres de los participantes que trajeran a sus niños a las clínicas del estudio si el niño presentaba infecciones respiratorias o síntomas que sugirieran una otitis media aguda (OMA). Si se diagnosticaba una OMA, se realizaba una timpanocentesis y se hacía un cultivo del fluido del oído medio. Si se aislaba *S. pneumoniae*, se realizaba la determinación del serotipo; el objetivo primario era la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población según el protocolo. En la prueba NCKP, se evaluó la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la otitis media desde el inicio de la

prueba en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34,146 lactantes randomizados a la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (N=17.070) o a la vacuna de control (N=17.076), a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En esta prueba no se realizó timpanocentesis de rutina, y los médicos del estudio no utilizaron ninguna definición estándar de otitis media. El objetivo primario de la otitis media fue la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población según el protocolo.^{93,118}

La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en la prueba finlandesa fue de 57% (95% CI, 44-67%) en la población según el protocolo y de 54% (95% CI, 41-64%) en la población in con intento de tratamiento. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debida a los serotipos relacionados con la vacuna 6A, 9N, 18B, 19A, 23A), evaluados también en la prueba finlandesa, fue de 51% 95% CI: 27, 67) en la población según el protocolo y de 44% (95% CI: 20, 62) en la población con intento de tratamiento. Hubo un aumento no significativo en los episodios de OMA causados por serotipos no relacionados con la vacuna en la población según protocolo, sugiriendo que los niños que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7-valente parecían estar en mayor riesgo de otitis media debido a los serotipos neumocócicos no representados en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente redujo los episodios de otitis media neumocócica en general. En la prueba de NCKP, cuyo objetivo era todos los episodios de otitis media sin perjuicio de la etiología, la eficacia de la vacuna fue de 7% (95% CI, 4-10%) y 6% (95% CI, 4-9%), respectivamente, para los análisis según protocolo y según intento de tratamiento. En ambas pruebas se evaluaron, igualmente, varios otros objetivos para la otitis media. La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en un 9% en ambas poblaciones, según protocolo e intento de tratamiento (95%CI: 3-15% según protocolo y 95% CI: 4-14% en intento de tratamiento) en la prueba del NCKP; una tendencia similar se observó en la prueba finlandesa. La prueba NCKP también demostró una reducción de 20% (95% CI: 2, 35) en la colocación de tubos de timpanostomía en la población según protocolo y de un 21% (95% CI: 4, 34) en la población con intento de tratamiento.^{93,118} Los datos de la prueba NCKP acumulados a lo largo del periodo de seguimiento extendido a abril 20, 1999, en el cual un total de 37,866 niños fueron incluidos (18,925 en el grupo de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y 18,941 en el grupo de control con MnCC), dieron como resultado estimaciones de la eficacia similares para la otitis media en todos los objetivos.¹¹⁹

En forma similar a la experiencia con ENI s, se han observado reducciones en OMA en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.^{120,121,122} Puesto que la timpanocentesis diagnóstica no se realiza en forma rutinaria en Estados Unidos, existe menos información disponible sobre los cambios en la distribución de los serotipos neumocócicos causantes. Sin embargo, resultados de varios estudios recientes sugieren que algunos serotipos que no están incluidos en la vacunas también están apareciendo como causas importantes de OMA o de sus complicaciones en niños (incluyendo la mastoiditis, que ahora es responsable del 12% de todas las ENI s en el Estudio de Control Neumocócico Multicéntrico Pediátrico de Estados Unidos, todas ellas causadas en 2006-07 por el serotipo 19A), y que es probable que éstos sean resistentes a los agentes antimicrobianos comúnmente usados.^{123,124} Otra serie de

aislados neumocócicos provenientes de muestras de timpanocentesis recogidas de 5 centros a través de Estados Unidos, identificaron al serotipo 3 como el más común, con un porcentaje menor para los serotipos 1 y 7.¹²⁵

Carga de enfermedad en Adultos

El *Streptococcus pneumoniae* es una amenaza significativa para la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 1,6 millones de personas muere por enfermedades neumocócicas de los cuales 600,000 a 800,000 son adultos.^{126,127} La enfermedad neumocócica puede ser clasificada por el grado de invasión bacteriana, la cual es predictiva de complicaciones y mortalidad. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es definida por el aislamiento del neumococo desde un sitio normalmente estéril como sangre, líquido cerebroespinal, líquido pleural o líquido peritoneal. En adultos, la mayoría de las presentaciones clínicas de ENIs son meningitis, bacteriemia o neumonía bacteriémica. **La neumonía sin bacteriemia es la manifestación más común de enfermedad neumocócica no-invasiva.**¹²⁸

Adultos mayores de 50 años, especialmente aquellos mayores de 65 años, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones neumocócicas y es más probable que desarrollen enfermedad neumocócica invasiva con aumento de mortalidad, morbilidad y complicaciones asociadas.¹²⁹ Factores de riesgo adicionales para enfermedades pneumococicas serias incluyen condiciones de vida y condiciones médicas subyacentes que pueden también estar presentes en adultos más jóvenes, por ejemplo, 18 años y más.^{130,131,132} Las condiciones de vida pueden aumentar el riesgo individual de enfermedad neumocócica, particularmente la residencia en un hogar de ancianos u otra facilidad de cuidado a largo plazo.¹³³ Condiciones médicas de riesgo significativas incluyen: inmunodeficiencia congénita o adquirida; anemia de células falciformes; asplenia; infección por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA); enfermedades hematológicas malignas; enfermedades crónicas cardíacas, pulmonares (incluyendo asma), renales o hepáticas; cáncer; pérdida de líquido cerebroespinal; diabetes; alcoholismo crónico o tabaquismo; trasplante de órganos o de células hematopoyéticas e implantes cocleares.^{134,135,136} Entre los pacientes hospitalizados en los estados Unidos, la tasa de letalidad de todos los casos de ENI permanece alta (12-16%) y es mucho más alta en muchos subgrupos incluyendo aquellos con edad avanzada, con comorbilidades, complicaciones de ENI e ingreso a las unidades de cuidados intensivos.^{137,138,139} A pesar de los avances en las ciencias médicas en las últimas décadas, ha habido un pequeño cambio en las tasas de mortalidad desde la introducción de la penicilina.^{137,138,139,140}

La incidencia reportada de ENI alrededor del mundo osciló desde 45 a 90 por 100, 000.¹⁴¹ Previo a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada-7 valente en el Programa Nacional de inmunización (PNI), la incidencia de ENI para adultos canadienses de 65 años o mayores osciló desde 16 a 31 por 100,000, mientras que para residentes en los Estados Unidos de la misma edad, la incidencia de ENI osciló desde 60¹⁴² a 65¹⁴³ por 100,000 (con tasas de 190/100,000 documentadas entre miembros de la nación de Navajo).¹⁴⁴ La incidencia de ENI para europeos de edad avanzada en el mismo grupo de edad osciló desde 41 en Suecia¹⁴⁵ a 66 por 100,000 en Dinamarca,¹⁴⁶ con tasa

particularmente alta documentada en los grupos de ancianos de más de 65 años, por ejemplo, en los Países Bajos¹⁴⁷ o en el Reino Unido¹⁴⁸. En los Estados Unidos, se ha observado una disminución en las enfermedades en adultos después del inicio de la vacunación en la infancia,¹⁴² probablemente debido a la reducción de la colonización neumocócica en lactantes y la propagación a adultos susceptibles (protección de rebaño). Sin embargo, la incidencia de ENI en adultos, especialmente en los ancianos, ha permanecido alta oscilando desde 23 por 100,000 a 29,4 por 100,000.^{149,150} Aunque las estimaciones de la incidencia entre adultos más jóvenes de 65 años son menores que aquellos entre los que son mayores de 65 años. Las ENI representan una carga mayor en la salud pública entre los adultos jóvenes también.¹⁵⁰

La neumonía es una de las enfermedades infecciosas más común y la presentación clínica más común de la enfermedad neumocócica en adultos.^{151,152} *S.pneumoniae* es la causa más frecuente de CAP, y se estima que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de CAP que requieren hospitalización en adultos en los países desarrollados.²³⁹ La incidencia de neumonía no bacteriémica causada por *S. pneumoniae* es difícil de determinar, debido a que el patógeno causante no se identifica en la mayoría de los casos.^{159,160} En los Estados Unidos, durante el año 2006, se reportaron en adultos sobre 4 millones de casos debido a todas las causas.^{151,152} En Europa, las tasas de CAP varían por país y por grupo de edad y ajuste estudiado.²⁴⁰ Tasas más altas de CAP se han observado en el mundo en desarrollo, dentro de grupos genéticos específicos, en poblaciones con estatus socioeconómico más bajo y en grupos con menor acceso a la salud.^{153,154,155} La mortalidad por todas las causas de CAP osciló desde 5-15% y CAP constituyó una proporción significativa de las admisiones en las unidades de cuidados intensivos (UCI).^{156,157,158} Pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* tendieron a padecer de enfermedades más severas incluyendo mayor probabilidad de bacteremia, hospitalizaciones prolongadas, mayor necesidad por cuidados intensivos y mayor mortalidad.^{153,154,155} En cuanto a ENI, el riesgo de neumonía neumocócica aumenta con la edad a partir 50 años y es mayor en personas de edad ≥ 65 años.¹²⁹ El riesgo también aumenta con condiciones médicas crónicas subyacentes, específicamente la asplenia anatómica o funcional, la diabetes mellitus, el asma y las enfermedades crónicas cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas, y es más alto en los que están inmunodeprimidos como aquellos con enfermedades hematológicas malignas o infección por el VIH.^{134,135,136}

Mientras que los factores del huésped como la edad y las comorbilidades contribuyen a la probabilidad de sufrir una ENI con pobres resultados, ha habido un creciente reconocimiento de que la virulencia patógena y la resistencia a los antimicrobianos juegan un importante rol.^{161,162}

Aunque se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, las enfermedades humanas son causadas por un grupo relativamente pequeño de serotipos que poseen factores de virulencia pobremente definidos que le permiten causar enfermedad. De acuerdo a los resultados de un meta-análisis de enfermedades serotipo-específicas para pacientes con neumonía, serotipos 3, 6A, 9N y 19F fueron significativos y estadísticamente asociados a un aumento en la mortalidad cuando se compara al serotipo 14, usado como referencia. Para serotipos 19A y 23F, hubo una tendencia hacia

un aumento en la mortalidad el cual no alcanzó la significancia estadística. A pesar de algunas variaciones regionales en la tasa de mortalidad, estas observaciones parecieron ser una característica relativamente estable del serotipo y parecieron ser independientes de la resistencia a los antimicrobianos.¹⁵⁴

La resistencia a los antimicrobianos aumenta la dificultad del tratamiento inicial de algunos serotipos de *S.pneumoniae* con un antibiótico efectivo. A pesar de la variabilidad geográfica de la distribución de los serotipos y de la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos, los serotipos 6A, 6B, 9V, 14,15A, 19F, 19A y 23F fueron los más propensos a demostrar resistencia a penicilina y eritromicina.¹⁶²

Prevenar 13 Valente proporciona respuesta inmune contra las cepas prevalentes de *S. pneumoniae* incluyendo aquellos que son más propensos a causar enfermedad, que tienden a ser resistentes a los antimicrobianos y dan lugar a malos resultados.

Tabla N°1: Mortalidad y Resistencia de Serotipos seleccionados en Adultos

Serotipo	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortalidad ¹⁶¹	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistencia ¹⁶²		+	+		+	+	+	+	+	+

Pruebas Clínicas de Inmunogenicidad del Prevenar 13 Valente en lactantes y niños.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una concentración de anticuerpos polisacáridos anti-capsulares séricos de 0.35 µg/ml medidos un mes después de la serie primaria para lactantes como una única concentración de anticuerpos de referencia para estimar la eficacia de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas contra las ENIs. Esta recomendación se basa en gran medida en la correlación observada entre inmunogenicidad y la eficacia contra las ENIs de las tres pruebas controladas con placebo para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o la vacuna polisacárida conjugada o la 9-valente CRM₁₉₇ investigacional. Esta concentración de referencia sólo es aplicable en forma poblacional y no puede ser usada para predecir la protección contra las ENIs sobre en forma individual.¹⁶³

Respuestas inmunológicas después de la serie primaria infantil de tres dosis

Se han conducido pruebas clínicas en varios países europeos, Canadá y Estados Unidos, usando una gama de programas primarios de vacunación. El porcentaje de lactantes que logró concentraciones de anticuerpos IgG polisacáridos anti-capsulares neumocócicos ≥ 0.35 µg/ml un mes después de la serie primaria de tres dosis en los estudios representativos, se presenta en la Tabla 2 a continuación^{164,165,166,167,168}

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con polisacárido IgG anti-capsular neumocócico
Concentraciones de Anticuerpos > 0.35 µg/ml, un mes después de la serie de lactantes

Serotipo	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses	2, 4, 6 meses	2, 4, 6 meses	2, 4, 6 meses	2, 4, 6 meses	2, 4, 6 meses	2, 4, 6 meses

	Alemania (6096A1-006)	Polonia (6096A1-3000 Fabricación)	España (6096A1-501)	USA (6096A1-004)	USA Lote 1 (6096A1-3005)	USA Lote 2 (6096A1-3005)	USA Lote 3 (6096A1-3005)	Canadá (6096A1-3008)
	(N=282 - 285)	(N=106 - 128)	(N=261 - 273)	(N=249 - 252)	(N=387 - 399)	(N=398 - 413)	(N=387 - 404)	(N=272 - 277)
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

Se ha demostrado que en los receptores, el anticuerpo de enlace IgG al anti-polisacárido para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticuerpo activo biológicamente). Las pruebas clínicas también demostraron que la respuesta a Prevenar 13 Valente no fue inferior a aquella de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente para todos los 13 serotipos, utilizando un set predefinido de criterios de no-inferioridad inmunológica⁹⁹. Las respuestas inmunes producidas por Prevenar 13 Valente a los 6 serotipos adicionales fueron cuantitativamente mayores, tanto para los polisacáridos vinculantes y anticuerpos opsonofagocítico, que las respuestas producidas por la vacuna neumocócica conjugada 7-valente¹⁶⁹

Respuestas inmunológicas después de la serie primaria de dos dosis

La inmunogenicidad en infantes después de dos dosis ha sido documentada en cuatro estudios. La proporción de lactantes que logran una concentración de polisacáridos IgG anti-capsulares neumocócicos $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ un mes después de recibir la segunda dosis, varió entre 79.6% y 98.5% a través de 11 de los 13 serotipos de la vacuna. Proporciones menores de lactantes lograron este umbral de concentración de anticuerpo para el serotipo 6B (27.9 % a 58.4%) y 23F (55.8% a 68.6%). Comparado con la serie infantil de tres dosis, los GMCs del polisacárido IgG anti-capsular neumocócico fueron menores después de la serie infantil de dos dosis para la mayoría de los serotipos.^{164,165} La efectividad de una serie primaria de dos dosis contra la otitis media aguda o neumonía no ha sido establecida.

Respuestas anamnésicas después de los programas primarios de dos y tres dosis

Las concentraciones de anticuerpos post-booster fueron mayores para 12 serotipos que aquellas logradas después de la serie infantil primaria, lo que es consistente con el

refuerzo adecuado (la inducción de la memoria inmunológica). Las concentraciones de anticuerpos después de la serie infantil primaria y de las dosis de refuerzo fueron similares para el serotipo 3. Las respuestas de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de las series infantiles primarias de dos y tres dosis fueron comparables para los 13 serotipos en la vacuna.¹⁶⁴

En niños entre 7 meses y 5 años, los programas de puesta al día de inmunización por edad (como se describen en la sección 3 Forma farmacéutica) da como resultado niveles de respuestas de anticuerpo polisacárido IgG anti-capsular para cada uno de los 13 serotipos que son al menos comparables con aquellas de la serie primaria de tres dosis en lactantes.¹⁷

Respuesta anamnésica a Prevenar 13 Valente seguido de una serie primaria en lactantes de tres dosis Prevenar 7 Valente, Vacuna Pneumocócica Conjugada o Prevenar 13 Valente.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, control activo en lactantes en Francia (6096A1-008), fueron asignados randomizadamente a tres grupos en una razón de 2:1:1: (1) Prevenar 13 Valente a 2, 3, 4 y 12 meses o (2) Prevenar 7 Valente Vacuna Pneumocócica conjugada a 2, 3, 4 meses seguido de Prevenar 13 Valente a 12 meses o (3) Prevenar 7 Valente Vacuna Pneumocócica conjugada a 2, 3, 4 y 12 meses. Las concentraciones geométricas promedio de la respuesta al anticuerpo IgG polisacárido anticapsular en cada uno de los trece serotipos en los 3 grupos, se muestran en la tabla 2.^{170,171,172,173,174} Concentraciones geométricas promedio a los 7 serotipos de la vacuna conjugada 7 valente no difirieron en los tres grupos. Aunque las concentraciones geométricas promedio a los 6 serotipos adicionales en el grupo Vacuna conjugada 7 valente/Prevenar 13 Valente fueron más bajas a aquellos observados con las cuatro dosis del régimen Prevenar 13 Valente (excepto para el serotipo 3) fueron al menos comparable a aquellas de las series de las tres dosis en lactantes en los estudios (6096A1-004 y 6096A1-3005). Esta comparación a respuestas de lactantes es similar a la que fue hecha con la vacuna pneumocócica 7 valente para establecer los esquemas de inmunización en lactantes mayores y niños.^{175,176}

Tabla 3: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular Pneumocócico (µg/mL) un mes después de la vacunación.					
Serotipo	13V/13V Post-Infante (6096A1- 008) N=233-236	7V/13V Post-Infante (6096A1- 008) N=108-113	7V/7V Post-Infante (6096A1- 008) N=111-127	13V Post-Infante (6096A1- 004) N=249-252	13V Post-Infante (6096A1- 3005) N=1172-1213
1	4,08	1,83	0,04	2,03	1,78
3	0,99	1,32	0,10	0,49	0,56
4	4,20	4,04	4,85	1,31	1,46
5	3,30	1,14	0,53	1,33	1,24
6A	6,14	2,60	1,54	2,19	2,21
6B	8,99	10,33	9,63	2,10	2,51
7F	4,52	3,71	0,05	2,57	2,57
9V	2,59	2,29	3,24	0,98	1,09
14	9,52	7,81	10,83	4,74	5,09

Tabla 3: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular Pneumocócico ($\mu\text{g}/\text{mL}$) un mes después de la vacunación.					
18C	2,30	2,43	2,81	1,37	1,37
19A	9,50	5,33	3,98	2,07	1,91
19F	5,18	3,73	4,11	1,85	2,15
23F	3,01	3,12	3,69	1,33	1,18

Lactantes Prematuros (B1851037 [6096A1-4001])

La seguridad e inmunogenicidad de Prevenar 13 administrada a los 2, 3, 4 y 12 meses fue evaluada en 100 lactantes nacidos prematuramente (edad gestacional estimada [EGE], media 31 semanas; rango 26 a 36 semanas) y comparada con 100 lactantes nacidos a término (EGE media, 39 semanas; rango 37 a 42 semanas) Más del 85% de los sujetos en el grupo de prematuros en la población evaluable para inmunogenicidad alcanzaron una concentración $\geq 0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$ de anticuerpos antineumocócicos IgG 1 mes después de las series de lactantes para todos los serotipos excepto los serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%) y 6B (72,7%) en el grupo de prematuros. Para estos 3 serotipos, la proporción de respuestas entre los lactantes prematuros fue significativamente menor que entre los lactantes nacidos a término. Un (1) mes después de la dosis de refuerzo, se observó evidencia de priming ya que la proporción de sujetos en cada grupo en la población de niños evaluable para inmunogenicidad que alcanzó el mismo umbral de concentración del anticuerpo fue $>97\%$, excepto para el serotipo 3 (70.6% en lactantes prematuros y 79.3% en infantes nacidos a término) Por lo general, los IgG GMCs específicos para el serotipo fueron más bajos para los lactantes prematuros que para los lactantes nacidos a término¹⁶

Lactantes mayores y niños previamente inactivados.

En un estudio de rama abierta de Prevenar 13 Valente en Polonia (6096A1-3002) en niños de 7 a 11 años, 12 a 23 meses y ≥ 24 meses a 5 años (Previo al 6^{to} cumpleaños) quienes no fueron expuestos a alguna vacuna pneumocócica conjugada, recibieron 3, 2 o 1 dosis de Prevenar 13 Valente de acuerdo a los esquemas apropiados a su edad, Fueron medidas las concentraciones séricas de IgG un mes después de la dosis final en cada grupo de edad y los datos se muestran en la tabla 3.^{17,177,178}

Estos esquemas de puesta al día (catch-up) de inmunización según la edad apropiada resulta en niveles de respuestas a anticuerpo IgG polisacárido anticapsular de cada uno de los 13 serotipos que son al menos comparables a aquellos de las tres dosis de series primarias en lactantes.¹⁷⁹

Tabla 4: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular Pneumocócico ($\mu\text{g}/\text{mL}$) un mes después de la Vacunación (en el Estudio 6096A1-3002).			
Serotipo	7 a 11 meses de edad (N=83-84)	12 a 23 meses de edad (N=104-110)	≥ 24 meses hasta los 5 años de edad (N=135-152)
1	2,88	2,74	1,78
3	1,94	1,86	1,42

4	3,63	4,28	3,37
5	2,85	2,16	2,33
6A	3,72	2,62	2,96
6B	4,77	3,38	3,41
7F	5,30	5,99	4,92
9V	2,56	3,08	2,67
14	8,04	6,45	2,24
18C	2,77	3,71	2,56
19A	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55

Administración Simultánea con Otras Vacunas

En los estudios (6096A1-004, 6096A1-3005 y 6096A1-3008) fueron administradas vacunas pediátricas de rutina al mismo tiempo que Prevenar 13 Valente. Las respuestas inmunes a los antígenos de las vacunas seleccionadas concomitantemente fueron comparadas en lactantes que recibieron vacuna conjugada pneumocócica 7 valente y Prevenar 13 Valente. La proporción de respondedores a niveles de anticuerpos pre-especificados se muestra en la tabla 4.5.^{180,181,182,183,184,185} Las respuestas a todos los antígenos en quienes recibieron Prevenar 13 Valente fueron similares a aquellos que recibieron la vacuna pneumocócica 7 valente y quienes reunieron criterio formal para no inferioridad. Las respuestas a Varicela medidas por un completo Kit celular de ELISA, diseñado para detectar inmunidad después de una infección natural fueron más bajas en ambos grupos, pero no hubo evidencia de interferencia con la respuesta inmune por administrar concomitantemente Prevenar 13 Valente.¹⁸⁰

Tabla 5: Sujetos logrando un nivel de anticuerpo Pre-especificado para antígenos de vacunas concomitantes (en Estudios 6096A1-004, Estudio 6096A1-3005, y Estudio 6096A1-3008)		
Nombre vacuna/Nombre del Antígeno (Nivel de anticuerpo pre-especificado)	Prevenar 13 Valente % de respondedores (n^a/N^b)	Vacuna Pneumocócica Conjugada 7 Valente % de Respondedores (n^a/N^b)
Respuestas a Pediarix (DTaP-IPV-HepB) después de las series de 3 dosis de lactantes		
Dip (≥0,1 IU/mL)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet (≥0,1 IU/mL)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
PT ≥ 16,5 EU/mL	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
FHA ≥ 40,5 EU/mL	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN ≥26 EU/ml	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Polio Tipo 1 (Título ≥1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo 2 (Título ≥1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo 3 (Título ≥1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV ≥ 10,0 mIU/mL	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
ActHIB (PRP) Respuestas después de las series de lactantes		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/mL)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/mL)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Pentacel (DTaP-IPV-Hib) Respuestas después de las series de lactantes		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/mL)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/mL)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT (≥12,0 EU/mL)	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)

FHA ($\geq 20,0$ EU/mL)	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$)	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM $\geq 4,0$ EU/mL	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas de 12-15 meses seguido de series de lactantes con ActHIB		
Hib (PRP) ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) ($\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
ProQuad (MMR-Varicela) Respuesta de los 12-15 meses		
Sarampión ($\geq 1,10$ I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas ($\geq 1,10$ I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola (≥ 15 IU/mL)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela ($\geq 1,09$ I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
^a Número de sujetos logrando niveles de anticuerpo pre-especificado.		
^b Número de sujetos en la población evaluable de inmunogenicidad.		

Niños y adolescentes de 5 a 17 años⁵

En el estudio 6096A1-3011 realizado en EE. UU., en los niños de 5 a <10 años previamente vacunados con al menos una dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente, y en niños y adolescentes de 10 a 17 años que no habían recibido previamente vacunas pneumocócicas, una dosis de Prevenar 13 Valente provocó respuestas inmunitarias contra todos los 13 serotipos.

En niños de 5 a <10 años, las concentraciones de inmunoglobulina G en suero para los 7 serotipos comunes 1 mes después de la administración de una vacuna de dosis única de Prevenar 13 Valente (estudio 6096A1-3011) fueron no inferiores (es decir, el límite inferior de ambos lados de 95% CI para el radio de GMT (GMR) >0.5) en comparación con aquellas provocadas por la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente a los 12 a 15 meses de edad (estudio 6096A1-3005). Por otra parte, las concentraciones de inmunoglobulina G provocadas por una dosis única de Prevenar 13 Valente para los 6 serotipos adicionales en niños de 5 a <10 años fueron no inferiores a aquellas provocadas por la cuarta dosis de Prevenar 13 Valente a los 12 a 15 meses de edad (estudio 6096A1-3005) como se muestra en las tablas 6 y 7.

Tabla 6: Comparación de la media geométrica de concentraciones (GMC) de inmunoglobulina G neumocócica ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para los 7 serotipos comunes tras una dosis única de Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente tras la cuarta dosis (estudio 6096A1-3005)^a

Grupo de vacunas (como inscrito/aleatorizado)								
Serotipo	Prevenir 13 Valente 5 a < 10 años de edad (Estudio 6096A1-3011)			Vacuna neumocócica conjugada 7-valente 12-15 meses de edad (Estudio 6096A1-3005)			Cociente ^e (95% CI ^f)	
	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)	N ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)		
Común								
4	169	8.45	(7.24, 9.87)	173	2.79	(2.45, 3.18)	3.03	(2.48, 3.71)
6B	171	53.56	(45.48, 63.07)	173	9.47	(8.26, 10.86)	5.66	(4.57, 6.99)
9V	171	9.51	(8.38, 10.78)	172	1.97	(1.77, 2.19)	4.83	(4.10, 5.70)
14	169	29.36	(24.78, 34.78)	173	8.19	(7.31, 9.18)	3.58	(2.93, 4.39)
18C	171	8.23	(7.13, 9.51)	173	2.33	(2.05, 2.65)	3.53	(2.91, 4.29)
19F	171	17.58	(14.95, 20.67)	173	3.31	(2.87, 3.81)	5.31	(4.29, 6.58)
23F	169	11.26	(9.79, 12.95)	173	4.49	(3.86, 5.23)	2.51	(2.04, 3.08)

^a Población evaluable para inmunogenicidad

^b n = Número de participantes con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Las medias geométricas de concentraciones (GMC) se calcularon valiéndose de todos los pacientes con datos disponibles para la toma de sangre especificada. GMC tras la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (estudio 6096A1-3005).

^d Los intervalos de confianza (CI) son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Cociente de la GMC: Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) a vacuna neumocócica conjugada 7-valente (estudio 6096A1-3005).

^f Los CI para el cociente son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para la diferencia media de los logaritmos de las medidas (Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) – vacuna neumocócica conjugada 7-valente (estudio 6096A1-3005)).

Nota: los números NCT publicados por ClinicalTrials.gov son los siguientes:

(estudio 6096A1-3011) NCT00761631, (estudio 6096A1-3005) NCT00444457.

Tabla 7: Comparación de la media geométrica de concentraciones (GMC) de inmunoglobulina G neumocócica ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para 6 serotipos adicionales tras una dosis única de Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) en comparación con Prevenir 13 Valente en el estudio 6096A1-3005 tras la cuarta dosis (en el estudio 6096A1-3005)^a

Grupo de vacunas (como inscrito/aleatorizado)								
Serotipo	Prevenir 13 Valente (5 a < 10 años) (estudio 6096A1-3011)			Prevenir 13 Valente (12-15 meses) (Estudio 6096A1-3005)			Cociente ^e (95% CI ^f)	
	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)		
Adicional								
1	171	3.57	(3.05, 4.18)	1068	2.90	(2.75, 3.05)	1.23	(1.07, 1.42)
3	171	2.38	(2.07, 2.74)	1065	0.75	(0.72, 0.79)	3.17	(2.78, 3.62)
5	171	5.52	(4.82, 6.32)	1068	2.85	(2.72, 2.98)	1.94	(1.71, 2.20)
6A	169	21.51	(18.15, 25.51)	1063	7.11	(6.78, 7.46)	3.03	(2.64, 3.47)
7F	170	6.24	(5.49, 7.08)	1067	4.39	(4.18, 4.61)	1.42	(1.24, 1.62)

Tabla 7: Comparación de la media geométrica de concentraciones (GMC) de inmunoglobulina G neumocócica ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para 6 serotipos adicionales tras una dosis única de Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) en comparación con Prevenir 13 Valente en el estudio 6096A1-3005 tras la cuarta dosis (en el estudio 6096A1-3005)^a

Grupo de vacunas (como inscrito/aleatorizado)								
Serotipo	Prevenir 13 Valente (5 a < 10 años) (estudio 6096A1-3011)			Prevenir 13 Valente (12-15 meses) (Estudio 6096A1-3005)			Cociente ^e (95% CI ^f)	
	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)		
19A	170	17.18	(15.01, 19.67)	1056	8.44	(8.05, 8.86)	2.03	(1.78, 2.32)

^a Población evaluable para inmunogenicidad

^b n = Número de participantes con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Las medias geométricas de concentraciones (GMC) se calcularon valiéndose de todos los pacientes con datos disponibles para la toma de sangre especificada. GMC tras la cuarta dosis de Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3005).

^d Los intervalos de confianza (CI) son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Cociente de la GMC: Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) a Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3005).

^f Los CI para el cociente son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para la diferencia media de los logaritmos de las medidas (Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3011) Prevenir 13 Valente (estudio 6096A1-3005)).

Nota: los números NCT publicados por ClinicalTrials.gov son los siguientes: (estudio 6096A1-3011) NCT00761631, (estudio 6096A1-3005) NCT00444457.

En niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, las GMC del ensayo de opsonofagocitosis (OPA) un mes después de la vacuna fueron no inferiores (es decir, el límite inferior de ambos lados de 95% CI para el radio de GMT (GMR) >0.5) a las GMC de OPA en el grupo etario de 5 a <10 años de edad para 12 de los 13 serotipos (excepto para el serotipo 3), como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Comparación de las GMC neumocócicas del OPA tras la vacuna, Prevenir 13 Valente (10-17 años) en relación con PREVENAR 13 VALENTE (5 a < 10 años) en el Estudio 6096A1-3011^a

Serotipo	Grupo de vacuna						Ratio ^e (95% CI ^f)	
	Prevenir 13 Valente (10-17 años)			Prevenir 13 Valente (5-10 años)				
n ^b	GMT ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c	(95% CI ^d)			
Común								
4	188	6912	(6101.2, 7831.4)	181	4629	(4017.2, 5334.3)	1.5	(1.24, 1.80)
6B	183	14224	(12316.4, 16427.3)	178	14996	(13164.1, 17083.1)	0.9	(0.78, 1.15)
9V	186	4485	(4001.1, 5027.5)	180	4733	(4203.3, 5328.4)	0.9	(0.80, 1.12)
14	187	6894	(6028.3, 7884.0)	176	4759	(4120.4, 5497.0)	1.4	(1.19, 1.76)
18C	182	6263	(5436.4, 7215.1)	175	8815	(7738.2, 10041.0)	0.7	(0.59, 0.86)
19F	184	2280	(1949.4, 2667.6)	178	1559	(1293.3, 1878.9)	1.5	(1.15, 1.86)
23F	187	3808	(3354.7, 4322.6)	176	3245	(2818.8, 3735.5)	1.2	(0.97, 1.42)

Tabla 8: Comparación de las GMC neumocócicas del OPA tras la vacuna, Prevenar 13 Valente (10-17 años) en relación con PREVENAR 13 VALENTE (5 a < 10 años) en el Estudio 6096A1-3011^a

Serotipo	Grupo de vacuna						Ratio ^e	(95% CI ^f)
	Prevenar 13 Valente (10-17 años)			Prevenar 13 Valente (5-10 años)				
n ^b	GMT ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c	(95% CI ^d)			
Adicional								
1	189	319	(271.2, 376.0)	179	187	(160.4, 218.6)	1.7 (1.36, 2.13)	
3	181	114	(100.4, 129.4)	178	202	(180.9, 226.3)	0.6 (0.48, 0.67)	
5	183	336	(270.3, 417.6)	178	491	(426.3, 565.3)	0.7 (0.53, 0.89)	
6A	182	9928	(8457.0, 11654.8)	178	7514	(6350.8, 8890.7)	1.3 (1.05, 1.67)	
7F	185	6584	(5829.4, 7435.5)	178	10334	(9099.0, 11736.8)	0.6 (0.53, 0.76)	
19A	187	1276	(1131.7, 1439.0)	180	1180	(1047.5, 1329.4)	1.1 (0.91, 1.28)	

^a Población evaluable para inmunogenicidad

^b n = Número de participantes con un título de anticuerpos determinado para el serotipo especificado.

^c Las medias geométricas de títulos (MGT) se calcularon valiéndose de todos los pacientes con datos disponibles para la toma de sangre especificada.

^d Los intervalos de confianza (CI) son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para el logaritmo medio de los títulos.

^e Cociente de la MGT: Prevenar 13 Valente (10-17 años) a Prevenar 13 Valente (5 a < 10 años).

^f Los CI para el cociente son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de *Student* para la diferencia media de los logaritmos de las medidas [Prevenar 13 Valente (10-17 años) – Prevenar 13 Valente (5 a < 10 años)].

Eficacia de Prevenar 13 Valente ²⁴¹

Enfermedad neumocócica invasiva

Cuatro años después de la introducción de Prevenar como una serie de dos dosis primarias más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida y con una captación de vacuna de 94%, se informó una reducción del 98% (IC del 95%: 95; 99) de la enfermedad causada por los 7 serotipos de la vacuna en Inglaterra y Gales. Posteriormente, cuatro años después del cambio por Prevenar 13 Valente, la reducción adicional de incidencia de ENI debido a los 7 serotipos en Prevenar osciló entre el 76% en niños menores de 2 años de edad y el 91% en niños de 5 a 14 años de edad. Las reducciones específicas por serotipo para cada uno de los 5 serotipos adicionales en Prevenar 13 Valente (no se observaron casos de ENI serotipo 5) por grupo de edad se muestran en la Tabla 9 y oscilaron entre el 68% (serotipo 3) y el 100% (serotipo 6A) para niños menores de 5 años de edad. También se observaron reducciones significativas en la incidencia en grupos de mayor edad que no habían sido vacunados con Prevenar 13 Valente (efecto indirecto).

Tabla 9: Número de casos específicos por serotipo y reducciones en la incidencia de ENI en 2013/14 en comparación con 2008/09-2009/10 (2008/10) por edad en Inglaterra y Gales

	<5 años de edad			5 a 64 años de edad			≥65 años de edad		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% de reducción en la incidencia (IC del 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% de reducción en la incidencia (IC del 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% de reducción en la incidencia (IC del 95%*)
Serotipos adicionales cubiertos por Prevenar 13 Valente									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>[§] Corregido para la proporción de muestras serotipificadas, edades faltantes, denominador comparado con 2009/10, y para la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva total hasta 2009/10 (después de la cual no se aplicaron correcciones de tendencia).</p> <p>* IC del 95% aumentado a partir de un intervalo de Poisson basado en el exceso de dispersión de 2.1 observada a partir de un modelo de todos los datos de ENI previos a Prevenar 2000-06.</p> <p>** P < 0.005 para cubrir 6A donde p = 0,002</p>									

Otitis media (OM)

En una serie de dos dosis primarias más dosis de refuerzo en el segundo año de vida el impacto de Prevenar 13 Valente sobre la OM fue documentado en un sistema de vigilancia activa basado en una población de Israel con cultivo del líquido del oído medio extraído por timpanocentesis en niños menores de 2 años con OM. Tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y, posteriormente de Prevenar 13 Valente se produjo una disminución en la incidencia del 96% de OM para los serotipos de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente más el serotipo 6A y una disminución en la incidencia del 85% para los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A en Prevenar 13 Valente.

En un estudio prospectivo, poblacional y de vigilancia a largo plazo, que se llevó a cabo en Israel entre 2004 y 2015, tras la introducción de la vacuna conjugada 7-valente neumocócica y posteriormente Prevenar 13, las reducciones de las bacterias antineumocócicas aisladas de niños de <3 años de edad con OM fueron del 75% para todos los casos de NTHi, y del 81% y el 62% para casos de OM debido a *M. catarrhalis* y a *S. pyogenes*, respectivamente.²⁴⁵

Neumonía

En un estudio observacional multicéntrico realizado en Francia que comparaba el periodo anterior y el posterior al cambio de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente a Prevenar 13 Valente, hubo una reducción del 16% en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los departamentos de urgencias en niños de 1 mes a 15 años de edad. Las reducciones fueron del 53% ($p < 0,001$) para los casos de NAC con derrame pleural y del 63% ($p < 0,001$) para los casos de la NAC neumocócica microbiológicamente confirmados. En el segundo año después de la introducción de Prevenar 13 el número total de casos de NAC debido a los 6 serotipos vacunales adicionales en Prevenar 13 Valente se redujo en un 74% (de 27 a 7 aislamientos).

En un sistema de vigilancia en curso (2002 a 2013) para documentar el impacto de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y posteriormente de Prevenar 13 Valente sobre NAC en niños de menos de 5 años del sur de Israel, administrando una serie de 2 dosis primarias con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, se produjo una reducción del 68% (IC del 95%: 73; 61) en consultas externas y del 32% (IC del 95%: 39; 22) en las hospitalizaciones por NAC alveolar tras la introducción de Prevenar 13 Valente en comparación con el período anterior a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

Disminución de la resistencia a los antimicrobianos (AMR)

Tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y posteriormente Prevenar 13, se demostró una disminución en la AMR como resultado de la reducción directa de serotipos y clones asociados con la AMR de la población (incluida 19A), la reducción de la transmisión (inmunidad del grupo) y la reducción en el uso de agentes antimicrobianos.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado, llevado a cabo en Israel, en el que se comparó la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y Prevenar 13 que informó la adquisición de *S. pneumoniae*, las reducciones de los serotipos 19A, 19F y 6A no sensibles a la penicilina, la eritromicina, la clindamicina, la penicilina más eritromicina o los fármacos múltiples (≥ 3 antibióticos) iban entre un 34% y un 62% según el serotipo y el antibiótico.²⁴⁵

Los datos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) evaluaron las tendencias temporales para cuatro clases de antibióticos y mostraron que en comparación con 2009 (último año de uso de la vacuna conjugada 7 valente neumocócica en los EE.UU, después de lo cual se reemplazó con Prevenar 13 Valente), para el 2013 la incidencia anual de ENI debido a neumococos no susceptibles a macrólidos, cefalosporinas, penicilina y tetraciclinas había disminuido en un 63%, 81%, 83% y 81% en niños menores de 5 años y 24%, 49%, 57% y 53% en personas de 65 años de edad y mayores.²⁴⁸

Efecto de Prevenar 13 Valente sobre la portación nasofaríngeo

En un estudio de vigilancia en Francia, en niños que presentaban otitis media aguda, se evaluaron los cambios en la portación nasofaríngeo (PN) de serotipos neumocócicos luego de la introducción al calendario oficial de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y subsecuentemente de Prevenar 13 Valente. Prevenar 13 Valente redujo significativamente la PN de los 6 serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente. También se observó una reducción de la portación para el serotipo 3 (2,5% vs 1,1%; $p=0,1$). No se observó portación de los serotipos 1 y 5.¹⁸⁶

Se estudió el efecto de la vacunación neumocócica conjugada sobre portación nasofaríngeo en un estudio doble ciego aleatorizado (6096A1-3006) en lactantes que recibieron Prevenar 13 Valente o la vacuna neumocócica conjugada 7-valente a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar 13 Valente redujo significativamente la adquisición nasofaríngeo recientemente identificada de los 6 serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente. No se observó reducción en el serotipo 3 y para el serotipo 5, la colonización fue demasiado poco frecuente para evaluar su impacto. Para 6 de los restantes 7 serotipos comunes, se observaron tasas similares de adquisición PN en ambos grupos de vacunación; para el serotipo 19F se observó una reducción significativa.¹⁸⁶

Estudio de Eficacia en adultos de 65 años y mayores

La eficacia contra el tipo de vacuna (VT) CAP neumocócica y ENI se evaluó en un estudio a gran escala aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) en los Países Bajos. 84496 sujetos, 65 años y mayores, recibieron una sola vacuna de Prevenar 13 Valente o de placebo en una proporción 1: 1 al azar.

La eficacia de Prevenar 13 Valente para prevenir el primer episodio de VT CAP neumocócica (criterio de valoración primario del estudio) y los dos criterios de valoración secundarios se alcanzaron, como puede observarse en la Tabla 10.²³⁸

Tabla 10: Eficacia de la vacuna (EV) en los criterios de valoración primarios y secundarios del estudio CAPiTA (por población de protocolo)					
Criterios de valoración de eficacia	Casos			EV (%) (95.2% IC)	Valor-p
	Total	Grupo Prevenar 13 Valente	Grupo Placebo		
<i>Criterio de valoración primario</i>					
Primer episodio de NAC neumocócica de VT confirmada	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Criterios de valoración secundarios</i>					
Primer episodio de vacuna NB/NI¹ confirmada tipo NAC neumocócica	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primer episodio de VT-ENI²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI - no bacteriológica/no invasiva.					
² VT-ENI: enfermedad neumocócica invasiva de tipo vacuna.					

La eficacia de Prevenar 13 Valente en la prevención del primer episodio de NAC neumocócica VT, NAC neumocócica VT NB/NI y VT-ENI fue evidente poco después de la vacunación y se mantuvo durante toda la duración del estudio.²³⁸

Se usó un análisis post-hoc para estimar los siguientes resultados de salud pública contra la NAC clínica (como se define en el estudio CAPiTA, y basada en los hallazgos clínicos independientemente del infiltrado radiológico o la confirmación etiológica): eficacia de la vacuna, reducción de la tasa de incidencia y número necesario para vacunar (ver Tabla 11).²⁴⁷

Tabla 11: Resultados de salud pública contra la NAC clínica * (población de intención de tratar modificada)			
	Eficacia de la vacuna % (95% IC)	Reducción de la tasa de incidencia¹ (95% IC)	Número necesario para vacunar²
Análisis de todos los episodios.	8,1 (-0,6; 16,1)	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análisis del primer episodio.	7,3 (-0,4; 14,4)	53,0 (-2,7; 108,7)	378
<p>* Pacientes con al menos 2 de los siguientes: tos; esputo purulento, temperatura > 38°C o < 36.1°C neumonía (hallazgos auscultatorios); leucocitosis; Valor de proteína-C reactiva > 3 veces el límite superior de lo normal; hipoxemia con una presión parcial de oxígeno <60 mm Hg al respirar aire ambiente.</p> <p>¹ por 100.000 personas-años de seguimiento.</p> <p>² basado en una duración de protección de 5 años.</p>			

Aunque CAPITA no fue potenciado para demostrar EV específica de serotipo, se realizó una evaluación de datos clínicos de NAC para serotipos con al menos 10 resultados en el grupo placebo. EV (IC 95%) para los cinco serotipos evaluados contra los primeros episodios clínicos de NAC fueron: serotipo 1; 20,0% (-83,1% a 65,8%); serotipo 3; 61,5% (17,6% a 83,4%); serotipo 6A; 33,3% (-58,6% a 73,2%); serotipo 7F; 73,3% (40,5% a 89,4%); y serotipo 19A; 45,2% (-2,2% a 71,5%).

Estudios Clínicos de Inmunogenicidad del Prevenar 13 Valente en Adultos

El nivel de unión anticuerpo IgG antipolisacárido para predecir la protección frente a ENI o neumonía no bacterémica no ha sido definida para adultos. Sin embargo, información de soporte clínico y no clínico de anticuerpos funcionales, medidos por el ensayo opsonofagocítico (OPA), como un contribuyente a la protección contra la enfermedad neumocócica.¹⁸⁷ OPA provee una medición in vitro de la capacidad de los anticuerpos del suero de eliminar el neumococo promoviendo la fagocitosis mediada por complemento y se cree que refleja mecanismos de protección in vivo relevantes contra la enfermedad neumocócica. Los títulos de OPA son expresados como el recíproco de la dilución de suero más alta que reduce la sobrevivencia del neumococo en al menos el 50%.^{163,188} Ensayos esenciales para Prevenar 13 Valente fueron diseñados para mostrar que las respuestas de los anticuerpos funcionales OPA para los serotipos de Prevenar 13 Valentes son no inferiores y para algunos serotipos superiores que los anticuerpos comunes en la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) actualmente autorizada.^{6,7,189,190}

Fueron calculados los títulos geométricos de OPA serotipo-específico promedio (GMTs) medido 1 mes después de cada vacunación. Se definió la no-inferioridad entre vacunas como el límite menor de ambos lados, 95% CI para el ratio de GMTs (GMR) mayor que 0,5 (2 veces el criterio); respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor para ambos lados 95% CI para GMR mayor que 1.¹⁹¹

La respuesta serotipo 6A adicional, el cual es único en Prevenar 13 Valente pero no en PPSV23 fue evaluada por un aumento de 4 veces el título específico de OPA sobre los niveles de pre-inmunización. Superioridad en la respuesta para Prevenar 13 Valente fue definida como el límite menor de ambas caras, 95% CI para la diferencia en porcentaje de adultos alcanzando un aumento de 4 veces en el título de OPA mayor que cero. Para la comparación de OPA GMTs, una respuesta estadísticamente mayor para el serotipo 6A fue definido como el límite menor de ambos lados, 95% CI para el GMR mayor a 2.^{191,192}

Cinco estudios clínicos fase tres (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) fueron conducidos en varios países y en los Estados Unidos evaluando la inmunogenicidad de Prevenar 13 Valente en diferentes grupos etarios, y en individuos los cuales no fueron previamente vacunados con PPSV23 (no vacunados con PPSV23) o recibieron una o más dosis de PPSV23 (PPSV23 pre-vacunados).^{19,193}

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con condiciones subyacentes estables incluyendo enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, desordenes renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica incluyendo en enfermedad hepática por alcohol y alcoholismo porque es sabido que estas son condiciones comunes en adultos que incrementan el riesgo de CAP y ENI s.¹⁹ Dos estudios clínicos esenciales de no inferioridad fueron conducidos, en éstos la respuesta de Prevenar 13 Valente fue comparada con la respuesta inmune frente a PPSV23. Un estudio en adultos de 50-64 años no vacunados con PPSV23 (6115A1-004), y otro en adultos > 70 años previamente vacunados con PPSV23 (6115A1-3005). El estudio (6115A1-3000) en adultos prevacunados con PPSV23 recolectó información de seguridad solamente. Los dos estudios (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la administración concomitante de Prevenar 13 Valente con TIV estacional.^{52,194,195}

Estudios Clínicos conducidos en adultos no vacunados previamente con PPSV23

En un estudio clínico doble-ciego modificado¹ con control activo (6115A1-004) de Prevenar 13 Valente en los Estados Unidos, en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 fueron asignados al azar (1:1) para recibir Prevenar 13 Valente. Adicionalmente, fueron enrolados adultos de 18 a 49 años (con subgrupos de edad 18 a 29 años, 30 a 39 años, 40 a 49 años) y 50 a 59 años y recibieron una dosis de Prevenar 13 Valente (abierto).^{6,10}

Las respuestas de anticuerpos OPA mediadas por Prevenar 13 Valente fueron no inferiores a aquellas mediadas por PPSV23 para los 12 serotipos en común en ambas vacunas. Adicionalmente, 8 serotipos en común exhibieron una respuesta inmune significativamente mayor después de Prevenar 13 Valente comparada con la respuesta después de PPSV23.^{6,196}

¹ Doble ciego modificado significa que el personal de sitio donde se administra y dispensa la vacuna eran no ciegos, pero resto del personal del estudio incluyendo el investigador principal y los sujetos eran ciegos.

Para el serotipo 6A, **el cual está incluido únicamente en Prevenar 13 Valente**, las proporciones de adultos con un aumento de 4 veces después de Prevenar 13 Valente (88,5%) fueron significativamente mayores que aquellas después de PPSV 23 (39,2%) en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23. OPA GMTs para el serotipo 6A fueron estadísticamente mayores después de Prevenar 13 Valente comparada con PPSV23.^{197,198,199}

Las respuestas OPA mediadas por Prevenar 13 Valente en adultos de 50-59 años fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13 Valente en adultos de 60-64 años para los 13 serotipos. Adicionalmente, 9 de 13 serotipos exhibieron una respuesta inmune significativamente mayor en adultos de 50-59 años comparada con adultos de 60-64 años.^{200,201}

Este estudio clínico demostró que las respuestas inmunes mediadas por Prevenar 13 Valente son no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadísticamente mayor que con PPSV23. Adicionalmente la respuestas inmunes en adultos de 50-59 años fueron no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadísticamente mayor que aquellas observadas en adultos de 60-64 años.^{6,189,190,196,199,201,202} En adultos de 60-64 años, los niveles de anticuerpos un años después de la vacunación fueron mayores después de Prevenar 13 comparado con los niveles de anticuerpos después de PPSV23 para los 12 serotipos en común. En adultos de 50-59 años los niveles de anticuerpos un año después de la vacunación con Prevenar 13 Valente fueron mayores para 12 de 13 serotipos comparado con la vacunación con Prevenar 13 Valente en adultos de 60-64 años.⁶

Tabla 12: OPA GMTs en Adultos de 50-59 años no vacunados con PPSV23 en los que se ha administrado Prevenar 13 Valente y en adultos de 60-64 años en los que se ha administrado Prevenar 13 o PPSV23 (en el Estudio 6115A1-004) ^{a,b,6,196,199,202}

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

GMT, Título geométrico promedio.

GMR, Razón geométrica promedio

6A[†] es un serotipo único en Prevenar 13 Valente pero no en PPSV23.

^a La no inferioridad fue definida como el límite menor de ambos lados, 95%CI para GMR mayor que 0,5. Respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para el GMR mayor que 1.

^b Para serotipo 6A, el cual es único en Prevenar 13, una respuesta estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para GMR mayor que 2.

La Tabla 13 muestra OPA GMTs un mes después de la vacunación en sujetos de 18-29 años, 30-39 años de edad, y 40-49 años de edad a los que se les dio una sola dosis de Prevenar 13. También muestra la comparación de OPA GMTs entre sujetos de 18-49 años de edad y 60-64 años de edad

Tabla 13: OPA GMTs en adultos en edades entre 18-49 años y en adultos entre 60-64 años (en el Estudio 6115A1-004) que reciben Prevenar 13 Valente ^{a,b,610}

Serotipo	18-29 años	30-39 años	40-49 años	18-49 años	60-64 años	GMR	18-49 años relativo a 60-64 años (95% CI ^c)
	N=276-290	N=276-288	N=279-290	N=836-866	N=359-404		
1	409	353	305	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	112	93	72	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	7152	4589	3229	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	567	375	271	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	8476	6131	3626	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	14134	10180	6571	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3741	3276	2792	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	5086	3208	2292	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	4452	2919	2049	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)

18C	5240	3841	3171	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	2162	1504	1209	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	2251	1507	1076	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	2954	1606	814	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a La no inferioridad fue definida como el límite menor de ambos lados, 95%CI para GMR mayor que 0,5.

^b Respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para el GMR mayor que 1.

^c Los intervalos de confianza (CI) son retro transformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student para el logaritmo medio de las concentraciones.

En adultos en edades entre 18 y 19 años, OPA GMTs para todos los 13 serotipos en Prevenar 13 Valente fueron no inferiores a las respuestas de Prevenar 13 Valente en adultos en edades entre 60 y 64 años. Para 12 serotipos, las respuestas inmunes fueron relacionadas con la edad, mostrando los adultos en edades entre 18 y 49 años respuestas estadísticamente significativas mayores a las de los adultos en edades entre 60 y 64 años. De manera similar, se observaron respuestas mayores estadísticamente significativas para 12 serotipos para adultos en los subgrupos de edad entre 18 y 29 años, 30 y 39 años y 40 y 49 años en comparación con adultos en edades entre 60 y 64 años. OPA GMTs fueron más altos en adultos en edades entre 18 y 29 años y más bajos en adultos en edades entre 60 y 64 años.¹⁰

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 Valente los títulos de OPA habían disminuido en comparación con los títulos medidos un mes después de la vacunación que oscilaron entre 23 y 2948; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos permanecieron más altos que los niveles medidos en la línea de referencia que oscilaron entre 5 y 186.¹⁰

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

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

Enfermedad de células falciformes

Se condujo un estudio de abierto, de una sola rama (6096A1-3014 [B1851013]), con 2 dosis de Prevenar 13 Valente administradas con un intervalo de 6 meses en 158 niños y adolescentes ≥ 6 a <18 años de edad con enfermedad de células falciformes que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de PPSV23 al menos 6 meses antes de la inscripción. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 Valente mostró niveles de anticuerpos medidos tanto para IgG GMCs como para OPA GMTs que fueron significativamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda dosis las respuestas inmunes fueron comparables a aquellos después de la primera dosis.⁴¹ Un año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos medidos tanto para IgG GMCs como para OPA GMTs fueron más altos en comparación con los niveles previos a la primera dosis de Prevenar 13, excepto el IgG GMC para el serotipo 3 que fue similar.^{236,237}

Datos adicionales de inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente: niños con enfermedad de células falciformes

Se investigó la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente en un estudio (0887X1-100722), de etiqueta abierta, multicéntrico, en 49 lactantes con enfermedad de células falciformes. Se vacunó a los niños con la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (3 dosis con un mes de intervalo desde los 2 meses de edad) y 46 de estos niños también recibieron una vacuna neumocócica polisacárida 23-valente a la edad de 15-18 meses. Después de la inmunización primaria, 95,6 % de los sujetos tuvieron niveles de anticuerpos de al 0,35 µg/mL para todos los siete serotipos encontrados en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente. Se observó un aumento significativo en las concentraciones de anticuerpos contra los siete serotipos después de PPSV23, lo que sugiere que la memoria inmunológica estaba bien establecida.⁴⁴

Infeción por VIH

Niños y adultos no vacunados previamente con una vacuna neumocócica

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), niños y adultos infectados por VIH (CD4 \geq 200 cel/ μ L, carga viral $<$ 50,000 copias/mL y libres de enfermedades activas relacionadas con SIDA) no vacunados previamente con una vacuna neumocócica recibieron 3 dosis de Prevenar 13. De acuerdo con las recomendaciones generales, una única dosis de PPSV23 fue administrada posteriormente. Las vacunas fueron administradas con intervalos de 1 mes. Las respuestas inmunes fueron evaluadas en 259-270 sujetos aproximadamente 1 mes después de cada dosis de vacuna. Luego de la primera dosis, Prevenar 13 provocó niveles de anticuerpos, medidos por ambos IgG GMCs y OPA GMTs que eran mayores con una diferencia estadísticamente significativa, comparados con aquellos previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron similares o mayores que las posteriores a la primera dosis.

234

Adultos previamente vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028) se evaluaron las respuestas inmunes en 329 adultos infectados por VIH \geq 18 años de edad (CD4+ T- recuento de células $>$ 200 células/ μ L y carga viral $<$ 50,000 copias/ml) vacunados previamente con PPSV23 administrada al menos 6 meses antes en la inscripción. Los sujetos recibieron 3 dosis de Prevenar 13 Valente, a la inscripción, a los 6 meses y a los 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13 Valente. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 Valente impulsó niveles de anticuerpos medidos tanto por IgG GMCs como por OPA GMTs que fueron más altos de forma estadísticamente significativa, en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13 Valente, las respuestas inmunes fueron comparables o más altas que aquellas obtenidas después de la primera dosis. Los sujetos que recibieron 2 o más dosis previas de PPSV23 mostraron una respuesta inmune similar al compararlos con los sujetos que recibieron una sola dosis de PPSV23 previa.⁴⁰

Trasplante de células madre hematopoyéticas.

En el estudio 6115A1-3003 (B1851022), niños y adultos con un HSCT alogénico a ≥ 2 años de edad recibieron 3 dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis fue administrada 3 a 6 meses luego del trasplante y la cuarta dosis, de refuerzo, fue administrada luego de 6 meses de la tercera dosis. De acuerdo con las recomendaciones generales, una única dosis de PPSV23 fue administrada un mes después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Las respuestas inmunes medidas según IgG GMCs y OPA GMTs fueron evaluadas en 168-211 sujetos aproximadamente 1 mes después de la vacunación. Prevenar 13 provocó aumento de los niveles de anticuerpos luego de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar 13 se vieron significativamente aumentadas para todos los serotipos comparadas con aquellas después de la tercera dosis.²³⁵

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar 13 provocaron concentraciones séricas de IgG similares a aquellas inducidas por una única dosis en individuos sanos del mismo grupo etario.²³⁵

Estudios Clínicos realizados anteriormente en adultos previamente vacunados con PPSV23 (pre-vacunados)

En un estudio clínico fase 3 activamente controlado, modificado² doble ciego (6115A1-3005) de Prevenar 13 Valente realizado en Estados Unidos y Suecia, con adultos ≥ 70 años, prevacunados con PPSV23, quienes recibieron previamente una dosis de PPSV23 (al menos, tiempo ≥ 5 años antes); fueron aleatorizados (1:1) para recibir Prevenar 13 Valente o PPSV23.⁷

Las respuestas OPA y de anticuerpos, mediadas para Prevenar 13 Valente fueron no inferiores para los 12 serotipos comunes a aquellos mediados por PPSV23, cuando las vacunas fueron administradas en un mínimo de 5 años después de PPSV23. Adicionalmente, 10 de los serotipos en común demostraron una respuesta inmune mayor estadísticamente significativa después de Prevenar 13 Valente comparado con la respuesta posterior a PPSV23.^{203,204}

Para el serotipo 6A, el cual es único para Prevenar 13 Valente, las proporciones de adultos con un aumento de 4 veces después de Prevenar 13 Valente (71,1%) fue significativamente mayor que la observada después de PPSV23 (27,3%); en adultos prevacunados mayores de 70 años de edad. Los OPA GMTs para el serotipo 6A fue estadísticamente significativa mayor, después de Prevenar 13 Valente comparada con la respuesta posterior a PPSV23.^{205,206}

El estudio clínico demostró que en adultos de edad ≥ 70 años y previamente vacunados con PPSV23 en un periodo de tiempo anterior ≥ 5 años, la vacunación con Prevenar 13 Valente mostró una respuesta inmune mejorada en comparación con la revacunación con PPSV23.^{204,206,207}

Tabla 14: OPA GMTs en Adultos ≥ 70 años previamente vacunados con PPSV23 (en

² Modificado doble-cego significa que el equipo del sitio donde se dispensa y administra la vacuna es no ciego, pero todo el resto del personal incluyendo el investigador principal y los sujetos son ciego

Estudio 6115A1-3005) que Recibieron Prevenar 13 Valente o PPSV23 ^{a,b,204,206,207}				
Serotipo	Prevenar 13 Valente N=400-426 GMT	PPSV 23 N=395-445 GMT	Prevenar 13 Valente en relación a PPSV23	
			Razón	(95%CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07 ; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36;2,97)
14	280	285	1,0	(0,73;1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42;2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43;2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17;2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69;5,09)

GMT, Título geométrico promedio.
6A[†] es un serotipo único en Prevenar 13 Valente pero no en PPSV23.
^a La no inferioridad fue definida como el límite menor de ambos lados, 95%CI para GMR mayor que 0,5. Respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para el GMR mayor que 1.
^b Para serotipo 6^a, el cual es único en Prevenar 13, una respuesta estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para GMR mayor que 2.

Estudios Clínicos para evaluar Prevenar 13 Valente administrada con TIV estacional en Adultos

Dos ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la inmunogenicidad de Prevenar 13 administrada con TIV (invierno 2007/primavera 2008, A/H1N1, A/H3N2, y cepas B) en adultos de 50-59 años que no estaban vacunados con PPSV23 y en adultos ≥ 65 años.⁵²

Cada ensayo clínico comparó la administración concomitante de Prevenar 13 Valente con TIV (administrada en ramas opuestas) con [1] TIV administrada con placebo y [2] con Prevenar 13 Valente administrado solo. El grupo 1 recibió Prevenar 13 Valente con TIV, seguido por placebo luego de un mes; el grupo 2 recibió TIV con placebo, seguido de por Prevenar 13 Valente luego de un mes.⁵²

Un estudio clínico doble ciego, fase 3 aleatorizado (6115A1-3001) de Prevenar 13 Valente administrado con TIV en adultos de 50-59 años que no estaban vacunados con PPSV23 en los Estados Unidos, evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV fue administrada con Prevenar 13 Valente comparado con TIV administrada con placebo (en adelante llamada TIV sola).⁸

Un estudio clínico doble ciego, fase 3 aleatorizado (6115A1-3008) de Prevenar 13 Valente administrado con TIV en adultos ≥ 65 años que no estaban vacunados con PPSV23 en Europa evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV fue administrada con Prevenar 13 Valente comparado con TIV administrada con placebo.⁹

Las respuestas inmunes mediadas por TIV fueron medidas por el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HAI) un mes después de la vacunación con TIV. Las respuestas inmunes fueron medidas como la proporción de adultos que alcanzaron un aumento ≥ 4 veces en el título de HAI (respondedor) para cada cepa de TIV un mes después de la vacunación. El criterio de no inferioridad fue alcanzado para cada antígeno de la vacuna si el límite inferior del 95% IC para la diferencia en proporción de respondedores era $\geq 10\%$.^{208,209}

Los estudios también evaluaron la respuesta inmune de Prevenar 13 Valente cuando Prevenar 13 Valente fue administrada concomitantemente con TIV comparada con Prevenar 13 Valente sola. Las respuestas inmunes mediadas por Prevenar 13 Valente fueron medidas por ELISA igG GMC un mes después de la vacunación con Prevenar 13 Valente. El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el límite inferior de ambos lados, 95%IC para la proporción de IgG GMC (Prevenar 13 Valente y TIV en relación a Prevenar 13 Valente sola) fue $> 0,5$ (2 veces el criterio).^{210,211}

La respuesta inmune a TIV en adultos de 50 a 59 años: Las respuestas inmunes fueron similares después de administrar concomitantemente Prevenar 13 Valente con TIV comparado con TIV sola. La no inferioridad se alcanzó para las 3 cepas de TIV después de administrar Prevenar 13 Valente con TIV comparado con TIV sola. (Tabla 15).^{208,212}

La respuesta inmune a TIV en adultos > 65 años: La respuesta inmune fue similar después de administrar concomitantemente Prevenar 13 Valente con TIV comparado con TIV sola. La no inferioridad se alcanzó para A/H1N1 y las cepas B pero no para A/H3N2 con un límite inferior de 95%IC de $-10,4\%$ (Tabla 16)^{209,213}

Tabla 15: Proporción de Participantes de 50-59 años con un aumento de 4 veces en el título HAI después de TIV con Prevenar 13 Valente y TIV con placebo (en el Estudio 6115A1-3001) ^{208,212}					
TIV HAI	TIV + Prevenar 13 Valente		TIV + Placebo		Diferencia
	n/N %(95%CI)		n/N	%(95%CI)	%(95%CI)
A/H1N1	445/530	84,0 (80,6; 87,0)	431/531	81,2 (77,6;84,4)	2,8(-1,8;7,4)
A/H3N2	377/530	71,1 (67,1; 75,0)	369/531	69,5(65,4;73,4)	1,6(-3,9;6,2)
B	321/530	60,6 (56,3; 64,8)	320/531	60,3 (56,0; 64,5)	0,3(-5,6; 6,2)

Tabla 16: Proporción de Participantes de ≥ 65 años con un aumento de ≥ 4 veces en el título HAI después de administrar TIV y Prevenar 13 Valente y TIV con placebo (en el Estudio 6115A1-3008) ^{209,213}					
TIV HAI	TIV + Prevenar 13 Valente		TIV + Placebo		Diferencia
	n/N	%(95%CI)	n/N	%(95%CI)	%(95%CI)

A/H1N1	440/548	80,3 (7,67-83,5)	429/546	78,6(74,9; 81,9)	1,7(-3,1;6,5)
A/H3N2	316/545	58,0 (53,7-62,2)	341/545	62,6 (58,4; 66,6)	-4,6 (-10,4;1,3)
B	286/548	52,2 (47,9; 56,4)	295/546	54,0 (49,7; 58,3)	-1,8(-7,8; 4,1)

La respuesta inmune de Prevenar 13 Valente en adultos de 50 a 59 años: los criterios de no inferioridad fueron cumplidos por todos los serotipos (Tabla 17).^{210,214}

La respuesta inmune de Prevenar 13 Valente en adultos ≥ 65 años: El criterio de no inferioridad fue alcanzado por todos los serotipos excepto por el serotipo 19F. El límite inferior del 95% IC de la GMR para 19 F fue 0,49 [criterio 0,5]. (Tabla 18)^{211,215}

Tabla 17: GMC de IgG Peunomocócico un mes después de Prevenar 13 Valente y TIV; y un mes después de Prevenar 13 Valente (administrando un mes después Placebo y TIV) para participantes de 50-59 años (en el Estudio 6115A1-3001).^{a,b,210,214}

	Post- dosis 1 Prevenar 13 Valente+TIV (N=247-294)	Post-dosis 2 Prevenar 13 Valente* (N=247-289)	Comparación de las vacunas
Serotipo	GMC, $\mu\text{g}/\text{mL}$	GMC, $\mu\text{g}/\text{mL}$	Razón (95% CI)
1	4,05	5,45	0,74(0,58; 0,95)
3	1,15	1,46	0,79(0,66; 0,93)
4	2,35	3,41	0,69 (0,55; 0,87)
5	6,03	7,18	0,84 (0,67; 1,05)
6A	5,78	6,70	0,86 (0,70; 1,06)
6B	7,58	10,09	0,75(0,60; 0,93)
7F	8,14	10,57	0,77 (0,63; 0,95)
9V	4,96	6,97	0,71 (0,59; 0,86)
14	10,77	14,05	0,77 (0,60; 0,98)
18C	9,65	13,49	0,72 (0,58; 0,88)
19A	16,80	18,84	0,89 (0,74;1,08)
19F	6,13	7,13	0,86 (0,67;1,10)
23F	7,17	8,54	0,84 (0,66; 1,08)

GMC, concentración geométrica promedio

* Administrada 4 semanas después de Placebo y TIV.

^a Anticuerpos medidos con ELISA Estandarizado

^b El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el límite inferior de ambos lados, 95%IC; 95% IC para la proporción GMC de IgG. (Prevenar 13 Valente y TIV en relación a Prevenar 13 Valente solo) fue $> 0,5$ (2 veces el criterio).

Tabla 18: GMC de IgG Peunomocócico un mes después de Prevenar 13 Valente y TIV; y un mes después de Prevenar 13 Valente (administrando un mes después Placebo y TIV) para participantes ≥ 65 años (en el Estudio 6115A1-3008).^{a,b,211,215}

	Post- dosis 1 Prevenar 13 Valente + TIV (N=247-294)	Post-dosis 2 Prevenar 13 Valente* (N=247-289)	Comparación de las vacunas
Serotipo	GMC, $\mu\text{g}/\text{mL}$	GMC, $\mu\text{g}/\text{mL}$	Razón (95% CI)
1	2,52	3,20	0,79(0,60; 1,04)

3	1,08	1,15	0,94 (0,78; 1,13)
4	2,15	3,24	0,66 (0,51; 0,87)
5	4,74	6,90	0,69 (0,55; 0,86)
6A	4,61	6,10	0,76 (0,61; 0,94)
6B	6,24	6,43	0,97(0,75; 1,25)
7F	7,63	9,04	0,84 (0,67; 1,07)
9V	4,97	6,21	0,80 (0,63; 1,02)
14	8,95	12,44	0,72 (0,53; 0,97)
18C	8,88	11,07	0,80 (0,64; 1,01)
19A	11,93	17,10	0,70 (0,56; 0,87)
19F	4,78	7,39	0,65 (0,49; 0,85)
23F	5,82	6,11	0,95 (0,71; 1,27)
GMC, concentración geométrica promedio * Administrada 4 semanas después de Placebo y TIV. ^a Anticuerpos medidos con ELISA Estandarizado ^b El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el límite inferior de ambos lados, 95%IC; 95% IC para la proporción GMC de IgG. (Prevenar 13 Valente y TIV en relación a Prevenar 13 Valente solo) fue > 0,5 (2 veces el criterio).			

Prevenar 13 Valente puede ser administrada concomitantemente con TIV

Cuando se administró Prevenar 13 Valente concomitante con TIV, las respuestas inmunes para TIV fueron similares a las respuestas cuando se administró TIV únicamente.

Cuando se administró Prevenar 13 Valente concomitante con TIV, respuestas inmunes para Prevenar 13 Valente fueron más bajas en comparación con las respuestas cuando se administró Prevenar 13 Valente sola. Se desconoce la significancia clínica de esto.^{22,53,54,55,212,213,214,215,216,217}

Estudio clínico para evaluar Prevenar 13 administrada con QIV estacional en adultos

Se llevó a cabo un estudio doble ciego y aleatorizado posterior a la comercialización que evaluó la inmunogenicidad de Prevenar 13 administrada con la QIV inactivada (Fluzone otoño 2014/primavera 2015, cepas A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane y B/Massachusetts) en adultos previamente vacunados con PPSV23 ≥50 años en los EE. UU. Un grupo recibió Prevenar 13 y QIV al mismo tiempo, seguidas de placebo, aproximadamente, 1 mes después. El otro grupo recibió QIV y placebo al mismo tiempo, seguidos de Prevenar 13, aproximadamente, 1 mes después.

Las respuestas del anticuerpo obtenidas con Prevenar 13 se midieron como GMT de la OPA 1 mes luego de la vacunación con Prevenar 13. Se demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para los cocientes de la GMT de la OPA (Prevenar 13 + QIV en relación con Prevenar 13 sola) era >0,5. Las respuestas del anticuerpo mcOPA de Prevenar 13 cumplieron con los criterios de no inferioridad para los 13 serotipos luego de que se administrara Prevenar 13 al mismo tiempo que la QIV en comparación con Prevenar 13 administrada sola (Tabla 19).

Tabla 19. GMT de la OPA neumocócica 1 mes luego de Prevenar 13 y QIV y 1 mes luego de Prevenar 13 (administrada 1 mes luego de placebo y QIV)			
	Prevenar 13 + QIV	Prevenar 13	Comparación de vacunas

	(n ^a =412-425)	(n ^a =405-419)	
Serotipo	GMT ^b	GMT ^b	Cociente ^c (IC del 95% ^d)
1	75	83	0,9 (0,74; 1,12)
3	41	49	0,8 (0,70; 0,98)
4	587	824	0,7 (0,55; 0,91)
5	97	101	1,0 (0,78; 1,18)
6A	953	1413	0,7 (0,53; 0,85)
6B	867	1041	0,8 (0,64; 1,08)
7F	651	670	1,0 (0,83; 1,14)
9V	699	838	0,8 (0,69; 1,00)
14	574	760	0,8 (0,62; 0,92)
18C	713	865	0,8 (0,64; 1,06)
19A	337	390	0,9 (0,72; 1,04)
19F	324	360	0,9 (0,71; 1,14)
23F	278	364	0,8 (0,56; 1,03)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos; OPA = actividad opsonofagocítica.

a. n = Cantidad de sujetos con un título de OPA determinado para el serotipo dado.

b. Las GMT se calcularon utilizando a todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre especificada.

c. El cociente de las GMT (Prevenar 13+QIV/placebo a placebo+QIV/ Prevenar 13) fue calculado mediante la reconversión de la diferencia de la media entre las secuencias de la vacuna en la escala logarítmica.

d. Los IC para el cociente son reconversiones de un IC en función de la distribución de t de Student para la diferencia promedio de los logaritmos de las medidas (Prevenar 13+QIV/placebo – placebo+QIV/ Prevenar 13).

Las respuestas de los anticuerpos obtenidas por la QIV fueron medidas por HAI 1 mes luego de la vacunación con QIV. Las respuestas inmunitarias fueron medidas como GTM por HAI para cada cepa de QIV 1 mes luego de la vacunación. Se demostró la no inferioridad para cada antígeno de la vacuna si el límite inferior del IC del 95% bilateral para el cociente de GMT del título HAI era >0,5. Se demostró la no inferioridad para cada una de las 4 cepas de QIV luego de que se administrara Prevenar 13 al mismo tiempo que QIV en comparación con la administración de QIV solamente (Tabla 20).

Tabla 20. GMT por HAI 1 mes luego de Prevenar 13 con QIV y placebo con QIV

Cepa	Prevenar 13+QIV	Placebo+QIV	Cociente de comparación de vacunas ^c	
	n ^a =427	n ^a =430	(IC del 95% ^d)	
	GMT ^b	GMT ^b		
A/H1N1	115	113	1,0	(0,88; 1,18)
A/H3N2	226	196	1,2	(1,01; 1,32)
B/Brisbane	28	26	1,1	(0,95; 1,24)
B/Massachuse	45	43	1,0	(0,90; 1,21)

Tabla 20. GMT por HAI 1 mes luego de Prevenar 13 con QIV y placebo con QIV

Cepa	Prevenar 13+QIV n ^a =427	Placebo+QIV n ^a =430	Cociente de comparación de vacunas ^c (IC del 95% ^d)
	GMT ^b	GMT ^b	

tts

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos; HAI = ensayo de inhibición de hemaglutinación.

- n = Cantidad de sujetos con un título por HAI determinado para la cepa dada.
- Las GMT se calcularon utilizando a todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre especificada.
- El cociente de GMT (Prevenar 13+QIV/placebo a placebo+QIV/ Prevenar 13) se calculó mediante la reconversión de la diferencia de la media entre secuencias de vacunas en la escala logarítmica.
- Los IC para el cociente son reconversiones de un IC en función de la distribución de t de Student para la diferencia promedio de los logaritmos de las medidas (Prevenar 13+QIV/placebo – placebo+QIV/ Prevenar 13).

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No aplica.

5.3. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Un estudio de toxicidad en conejos, con una dosis intramuscular repetida (5 dosis de IM) de Prevenar 13 dio como resultado la generación de respuestas de anticuerpos específicos para el serotipo y no se demostró ningún efecto adverso sistémico o local significativo.²¹⁸ Además, no hubo efectos adversos de importancia en un estudio de tolerancia IM local en conejos con una dosis única.²¹⁹

En estudios de seguridad farmacológica de Prevenar 13 en una única dosis subcutánea (SC) conducido en ratones o monos, no se observaron efectos sobre los sistemas nervioso central, respiratorio o cardiovascular.^{220,221,222} En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratones y monos, no se observaron efectos adversos significativos.^{223,224,225} Además, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratones juveniles, no se observaron efectos adversos significativos.²²⁶

En estudios de toxicidad reproductiva en conejos hembras mostró que una administración IM de Prevenar 13 Valente previo al apareamiento y durante la gestación no afectó la fertilidad, el desarrollo embrio/fetal o el desarrollo posnatal.²²⁷

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de aluminio, cloruro de sodio, ácido succínico, polisorbato 80, agua para inyectables, c.s.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

La vacuna no debe ser mezclada en la misma jeringa con otras vacunas/productos.

6.3. PERIODO DE EFICACIA

36 meses

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar refrigerada entre 2° C y 8° C

No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

Almacenar en su envase original.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Estuche de cartulina impreso que contiene jeringa(s) prellenada(s) de 1 mL de vidrio borosilicato tipo I. Las jeringas están pre-esambladas con un adaptador Luer-Lok y una tapa de aguja con un sobresello de plástico rígido cobertor. La tapa de aguja está compuesta de goma bromobutil isopren libre de Látex, el adaptador Luer Lok está compuesto de policarbonato claro y el sobresello de polipropileno.

Tanto el adaptador (Luer-Lok) como el sobresello (PRTC) no tienen contacto con el producto.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACION Y OTROS MANEJOS

PREVENAR13 Valente es una suspensión que contiene un adyuvante. La vacuna debe agitarse bien para obtener una suspensión blanca y homogénea antes de expeler el aire de la jeringa y debe ser inspeccionada visualmente antes de ser administrada para ver la existencia de material particulado y/o variación en su aspecto físico. No utilizar la vacuna si el contenido se muestra diferente.

Durante el almacenamiento, se puede observar un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

La vacuna debe ser administrada inmediatamente después de haber sido abierto el envase.

Véase también la Sección 4.2 Dosis y método de administración.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 25.0

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 2-22412035**

Apéndice A: Tabla de frecuencia y categoría de reacciones adversas

Clasificación por Sistema	Grupo de edad indicado	Término de reacción adversa	Frecuencia (%)	Categoría
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Adultos (≥18 años)	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
	Post-comercialización	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación	No se puede determinar	No se puede determinar
Trastornos del sistema inmune	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, espasmos bronquiales	≥ 1/10000 a < 1/1000	Raras
	Adultos (≥18 años)	Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, espasmos bronquiales	≥ 1/1 000 a < 1/100	Poco frecuente
	Post-comercialización	Reacción anafiláctica/anafilactoid e, incluido el shock anafiláctico	No se puede determinar	No se puede determinar
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Disminución del apetito	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Disminución del apetito	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Disminución del apetito	≥ 1/10	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Irritabilidad	≥ 1/10	Muy frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Llanto	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Irritabilidad	≥ 1/10	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Somnolencia/incremento en el sueño; sueño agitado/disminuido	≥ 1/10	Muy frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Episodio de hipotonía-hiporespuesta	≥ 1/10000 a < 1/1000	Raras

Clasificación por Sistema	Grupo de edad indicado	Término de reacción adversa	Frecuencia (%)	Categoría
	Adolescentes (5-17 años)	Somnolencia/incremento en el sueño; sueño agitado/disminuido	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Cefalea	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adulto (≥18 años)	Cefalea	≥ 1/10	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Diarrea	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Vómitos	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Diarrea	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Vómitos	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adultos (≥18 años)	Diarrea	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Vómitos (en adultos de 18-49 años de edad)	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Vómitos (en adultos de 50 años y mayores)	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adultos (≥18 años)	Náuseas	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Pediátrico (6 semanas-5 años)	erupción	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Urticaria o urticaria tipo erupción	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Erupción; urticaria o urticaria tipo erupción	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adultos (≥18 años)	Erupción	≥ 1/10	Muy frecuente
	Post-comercialización	Angioedema	No se puede determinar	No se puede determinar
	Post-comercialización	Eritema multiforme	No se puede determinar	No se puede determinar

Clasificación por Sistema	Grupo de edad indicado	Término de reacción adversa	Frecuencia (%)	Categoría
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético y de los huesos	Adultos (≥18 años)	Dolor articular generalizado nuevo/agravado	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Dolor muscular generalizado nuevo/agravado	≥ 1/10	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Fiebre	≥ 1/10	Muy frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Cualquier eritema, induración/hinchazón o dolor/sensibilidad al tacto en el sitio de la vacunación	≥ 1/10	Muy frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Eritema o induración/hinchazón de 2,5cm – 7,0 cm en el sitio de la vacunación (después de la dosis para niños pequeños y niños entre 2 y 5 años)	≥ 1/10	Muy frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Fiebre más alta que 39 °C	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Eritema o induración/hinchazón entre 2,5 cm – 7,0 cm en el sitio de la vacunación (después de la serie para lactantes)	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	dolor/sensibilidad al tacto del sitio de la vacunación que interfiere con el movimiento	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Pediátrico (6 semanas-5 años)	Eritema o induración/hinchazón mayor que 7,0 cm en el sitio de la vacunación	≥ 1/1000 a < 1/100	Poco frecuente
	Adolescentes (5-17 años)	Cualquier eritema, induración/edema o dolor/ inflamación y/o dolor en el sitio de	≥ 1/10	Muy frecuente

Clasificación por Sistema	Grupo de edad indicado	Término de reacción adversa	Frecuencia (%)	Categoría
		vacunación; dolor a la palpación en el sitio de la vacunación (incluida limitación del movimiento)		
	Adolescentes (5-17 años)	Fiebre	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Adultos (≥18 años)	Escalofrío;	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Fatiga;	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Eritema en el sitio de la vacunación	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Induración/hinchazón en el sitio de la vacunación	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Dolor/sensibilidad al tacto en el sitio de la vacunación	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Limitación para mover el brazo	≥ 1/10	Muy frecuente
	Adultos (≥18 años)	Fiebre	≥ 1/100 a < 1/10	Frecuente
	Post-comercialización	Dermatitis en el sitio de vacunación,	No se puede determinar	No se puede determinar
	Post-comercialización	Urticaria en el lugar de vacunación	No se puede determinar	No se puede determinar
	Post-comercialización	Prurito en el lugar de vacunación	No se puede determinar	No se puede determinar

REFERENCIAS

1. e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1, Description And Composition of The Drug Product, Section 1.0
2. e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1, Description And Composition of The Drug Product, Section 3.0
3. Change Control V2009-0528
4. e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Overview.
5. CSR 6096A1-3011, Version 1.0: A phase 3, open label trial evaluating the safety, tolerability and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy children aged 15 months to 17 years in US, 07-Mar-2012.
6. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
7. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.
8. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.
9. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.
10. 2.5 Clinical Overview 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC, Prevnar 13) 24 September 2012.
11. e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
12. e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.3
13. American Academy of Pediatrics. Vaccine administration. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003:17-20.
14. e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
15. Medical Justification for Addition of Alternative “2+1” Dosing to the PREVENAR/PREVNAR and PREVENAR 13/PREVNAR 13 Core Data Sheet 03-Jun-2009.
16. B1851037 (6096A1-4001-EU) Primary Analysis Report: A Phase 4, Open-label Trial Describing the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared to Term Infants, 29-Nov-2012.
17. e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
18. CSR-76155, Version 1.0, Interim Report: A phase 3, open-label trial evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy children aged 15 months to 17 years in the United States, 11-Dec-2009.
19. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.1.
20. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section, 2.2.2.
21. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, section 5.1.1.
22. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-31.
23. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.2, Table 1-5.
24. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4, Table 3-32.
25. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4, Table 3-33.

26. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-22.
27. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-23.
28. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-24.
29. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-25.
30. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-26.
31. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-27.
32. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-28.
33. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-29.
34. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-30.
35. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-31.
36. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-32.
37. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-33.
38. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-34.
39. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-35.
40. 6115A1-3017 (B1851028): A Phase 3, Open-label, Single-Arm Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 3 Doses of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Human Immunodeficiency Virus–Infected Subjects 18 Years of Age or Older Who Have Been Previously Immunized With 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.
41. 6096A1-3014-WW (B1851013) Primary Analysis Report: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children With Sickle Cell Disease Previously Immunized With 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.
42. American Academy of Pediatrics. Passive Immunization. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2006:64-66.
43. American Academy of Pediatrics. Precautions and contraindications. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003:45.
44. Reinert P, [Benkerrou M](#), [de Montalembert M](#), et al. Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in infants with sickle cell disease. [Pediatr Infect Dis J](#). 2007;26(12):1105-1109.
45. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1998;133(2):275-278.
46. Justification for a Safety Labeling Decision for Pneumococcal Conjugate 7-Valent Vaccine: Apnoea, 30-Jan-2008.
47. CSR 0887X-100811P GMA Primary Prevenar and Infanrix Hexa: An Open, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Investigate the Immunogenicity and Safety of the 7VPnC

(Prevenar) Concurrently Administered With DTaP-IPV-HBV/Hib (Infanrix hexa) in Healthy Infants.

48. CSR 0887X-100811B GMA Booster Prevenar and Infanrix hexa: An Open, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Investigate the Immunogenicity and Safety of the 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Prevenar) Concurrently Administered With DTaP-IPV-HBV/Hib (Infanrix hexa) in Healthy Infants, 24 June 2003.
49. e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.4.1.
50. e-CTD Original EU MAA, 5.3.5.1, Study 004: Randomized, Double-Blind Trial Comparing 13vPnC to 7vPnC in Healthy Pediatric Subjects in the United States (CSR-69238), Section 8.3
51. e-CTD Original EU MAA, 5.3.5.1, Study 004: Randomized, Double-Blind Trial Comparing 13vPnC to 7vPnC in Healthy Pediatric Subjects in the United States (CSR-69238), Section 6.4.2
52. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
53. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-28.
54. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-29.
55. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-30.
56. e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 2.3.6.3
57. e-CTD Original US BLA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
58. e-CTD Original US BLA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.4
59. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.1, Table 1-2.
60. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.3, Table 1-12.
61. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.3, Table 1-13.
62. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.2, Table 1-4.
63. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.1.
64. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.1.
65. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.3.1.1.
66. CSR-78828, Version 1.0, Interim Report: Interim infant series report: A phase 3, randomized, active controlled, double-blind trial evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine pediatric vaccinations in Brazil, 25-Jan-2010.
67. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.
68. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.
69. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.3.
70. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.4, Table 2-11.
71. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.4, Table 2-22.

72. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.4, Table 2-23.
73. Editorial change to make this paragraph specific to infants and children.
74. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature*. 1994;367:425-428.
75. Ada G. Vaccines and vaccination. *New Eng J Med*. 2001;345:1042-1053.
76. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165(Suppl 1):S49-S52.
77. Lesinki GB, Westerink MAJ. Vaccines against polysaccharide antigens. *Current Drug Target -Infectious Disorders*. 2001;1:325-334.
78. Cowan MJ, Ammann AJ, Wara DW, et al. Pneumococcal polysaccharide immunization in infants and children. *Pediatrics*. 1978;62:721-727.
79. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis*. 1983;148:131-137.
80. Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Makela PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: No evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatrics*. 1984;74:857-865.
81. Mond JJ, Lees A, Snapper CM. T cell-independent antigens type 2. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:655-692.
82. Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Hemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics*. 1973;52:637-644.
83. O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:425-430.
84. Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jantti V, Kayhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:25-33.
85. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-976.
86. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:100-121.
87. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-1746.
88. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. *JAMA*. 2001;285(13):1729-1735.
89. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:795-810.
90. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
91. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.
92. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention, Joseph P. Lynch, III, MD, George G. Zhanel, PhD, *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.
93. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.

94. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — Eight States, 1998-2005. *MMWR*. 2008;57(6):144-148.
95. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):468-472.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR*. 2007;56(41):1077-1080.
97. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):461-467.
98. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-1463.
99. Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
100. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784-1792.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005;54(36):893-897.
102. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295(14):1668-1674.
103. Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 1984;3:14-19.
104. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179-1186.
105. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1162-1168.
106. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO Jr. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):250-254.
107. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: Emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*. 2005;41:21-29.
108. Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
109. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis*. 2008;46:1346-1352.

110. Shappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 1999;13(134):1-37.
111. Hall MJ, Lawrence L. Ambulatory surgery in the United States, 1996. Adv Data Vital Health Stat. 1998;300:1-16.
112. Teele DW, Klein JO, Rosner B, and the Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study. J Infect Dis. 1989;160:83-94.
113. Shappert SM. Office visits for otitis media: United States, 1975-90. Adv Data Vital Health Stat. 1992;214:1-20.
114. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:S7-S11.
115. Giebink GS. The microbiology of otitis media. Pediatr Infect Dis J. 1989;8:S18-S20.
116. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:942-944.
117. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. Ped Clin North Am. 1995;42:509-517.
118. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001;344:403-409.
119. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:10-16.
120. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. Pediatrics. 2006;118:865-873.
121. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2007;119(4):707-715.
122. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. Pediatrics. 2008;121(2):253-261.
123. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA. 2007;298(15):1772-1778.
124. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. Pediatrics. 2008;122(1):34-39.
125. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2005;40:1738-1744.
126. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization (WHO), Bi-regional meeting on Prevention of Childhood Pneumonia and Meningitis by Vaccination, Kuala Lumpur, Malaysia, 30-31 March 2006. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific.
127. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. Vaccine. 1999;17(Suppl 1):S11-8.
128. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, et al. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). Vaccine. 2007;25(13):2420-2427.

129. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.
130. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
131. Kyaw MH, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377–86.
132. van Hoek AJ, et al., The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England, *J Infect* 2012;65(1):1-8.
133. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Loeb MB. Pneumonia in nursing homes and long-term care facilities. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):650-656.
134. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-384.
135. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.
136. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Recommended adult immunization schedule - United States, 2009. *MMWR*. 2009;57(53):Q1-Q4.
137. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA*. 1996;275:134-141.
138. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Feiken DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000;90:223-229.
139. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Reuda A, Serpa J, Matloobi M, et al. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine*. 2010;89(5):331-336.
140. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-766.
141. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fedson DS, Musher D. In Plotkin A, Orenstein WA editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 2004: 529-588.
142. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
143. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1569-1576.
144. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):496-501.
145. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008-1011.

146. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*. 2010;28(14):2642-2647.
147. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009;27(17):2394-2401.
148. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Miller E, Campbell H, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination programme in England and Wales, Summary Surveillance Report From The Health Protection Agency Centre for Infections (2009/2010 Epidemiological Year).
149. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043-2051.
150. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine*. 2009;27(27):3553–3560.
151. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008;133(3):610-617.
152. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-141.
153. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;e1-e5.
154. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Burton DC, Flannery B, Bennett NM, et al. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in the incidence of bacteremic pneumonia among US adults. *Am J Public Health*. 2010;100(10):1904-1911.
155. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Alaghebandan R, Gates KD, MacDonald D. Hospitalization due to pneumonia among Innu, Inuit and non-Aboriginal communities, Newfoundland and Labrador, Canada. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):23-28.
156. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. [A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia](#). *N Engl J Med*. 1997;336(4):243–250.
157. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.
158. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Angus DC, Marrie TJ, Scott Obrosky D, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:717-723.
159. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):397-405.
160. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1141-1154.

161. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 51(6):692-699.
162. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
163. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.
164. e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
165. e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1; Table 3-23
166. e-CTD seq 0001, Presubmission (Rolling Submission Part 2), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-69238, Section 9.4.1.1.1.1, Table 9-3.
167. e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-74251, Section 9.4.1.3, Table 9-5.
168. e-CTD seq 0002, Presubmission (Rolling Submission Part 3), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73720, Section 9.4.2.1, Table 9-5.
169. e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1
170. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.5.3.2
171. e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73151, Section 15.0, ST-15.23
172. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1.2.1, Table 3-7
173. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1.2.1, Table 3-8
174. e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-74251, Section 9.4.1.1, Table 9-3
175. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3
176. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.4
177. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2, Table 3-27
178. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2, Table 3-28
179. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
180. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3.1.2
181. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3.1.2, Table 3-29
182. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.4.2, Table 3-31
183. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.4.1.2
184. e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.5.6.1
185. e-CTD seq 0002, Presubmission (Rolling Submission Part 3), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73720, Section 9.4.1.3, Table 9-3
186. 2.5 Clinical Overview 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC, Prevnar 13) 21 April 2012.
187. Lee LH, Frasch CE, Falk LA, et al. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2003;21:2190-2196.
188. Romero-Steiner, S, Frasch CE, Carlone G, et al. Use of opsonphagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(2):165-169.
189. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-7.

190. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-8.
191. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.3.3.1.
192. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.5.5.
193. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.2.
194. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.
195. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.2.
196. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-1.
197. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.1.1.
198. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-9.
199. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-2.
200. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.2.
201. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-12.
202. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-3.
203. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.1.
204. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-13.
205. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.2.
206. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-14.
207. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.
208. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.1.
209. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.1.
210. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.2.
211. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.2.
212. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-9.
213. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-11.
214. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-10.
215. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-12.

216. Prevna 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
217. Justification for CDS Change: Post-Hoc Opsonophagocytic Activity (OPA) Assay Analysis for Studies 6115A1-3001 and 6115A1-3008, 23-Jun-2011.
218. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.2
219. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 7.1
220. e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.1.1
221. e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.2.1
222. e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.3.1
223. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.1.1
224. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.1.2
225. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.3
226. e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 6.1
227. Prevna 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 4.2.3.5.1 Fertility and Early Embryonic Development, RPT-72513.
228. e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1, Description And Composition of The Drug Product, Section 2.0
229. 000274 3.2.P.8.3 Stability Data - Syringes - Apr 2012.
230. 000274 3.2.P.8.3 Stability Data - Bound Antigenicity - Syringes - Apr 2012.
231. 2.5 Clinical Overview 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) 02 December 2013.
232. Richter S, Heilmann K, et al. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(17).
233. Sharma D, Baughman W, et al. Pneumococcal Carriage and Invasive Disease in Children Before Introduction of the 13-valent Conjugate Vaccine: Comparison With the Era Before 7-valent Conjugate Vaccine. [Pediatr Infect Dis J](#). 2013;32(2).
234. 6115A1-3002-WW (B1851021) Final Report: A Phase 3, Open-label, Single-Arm Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 2 and 3 Doses of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects 6 Years of Age and Older Who Have Not Been Previously Immunized With Pneumococcal Vaccine, 02-October-2013.
235. 6115A1-3003 (B1851022) Final Report: A Phase 3, Open-Label Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged 2 Years and Older, 15-October-2013.
236. 6096A1-3014-WW (B1851013) Final 1-Year Report: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children With Sickle Cell Disease Previously Immunized With 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 17-October-2013.
237. 6096A1-3014-WW (B1851013) Serology Addendum to Primary Analysis Report: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children With Sickle Cell Disease Previously Immunized With 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 13-May-2013.
238. 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) to support Core Data Sheet revisions for Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA, Study 6115A1-3006) 27-August-2014.
239. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, et al. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60273.
240. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia among Adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-79.

241. 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC, Prevnar 13) 30 June 2015.
242. 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) to support Core Data Sheet revisions for inclusion of the multidose vial presentation November 2015.
243. 3.2.P.8.1, Stability Summary and Conclusions – Multidose Vial.
244. Clinical Study Report Protocol B1851138: A Phase 4, Randomized, Double-Blind Trial to evaluate the Immunogenicity and Safety of a 13-valent pneumococcal Conjugate Vaccine When Administered concomitantly With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Adults 50 Years and Older Who Received 1 or More Doses of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine prior to Study Enrollment. December 14, 2015
245. 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine – Company Core Data Sheet Update – Effectiveness data June 2017.
246. Module 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) to support Core Data Sheet revisions for Co-administration with Nimenrix - August 2016
247. Module 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) to support Core Data Sheet revisions for CAPiTA Public Health Analysis – June 2019.
248. Module 2.5 Clinical Overview for 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) to support Core Data Sheet revisions to correct errors IPD reduction in AMR – June 2019.