Vacuna Antipneumocòcica Polisacàrida Conjugada (13-Valent)

Profilaxi de l'infecció invasiva pel *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ)

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data 13/01/2011 Codi 01/11

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XX, XX, XX, XX.
Servei: Medicina Preventiva i Epidemiologia
Justificació de la sol·licitud: Millor alternativa que Prevenar 7® i Pneumo 23® com a profilaxi de la infecció invasiva pel pneumococ en pacients d'edat superior als 5 anys amb un trasplantament de precursors hematopoètics (TPH).
Data recepció de la sol·licitud: 01/07/2010
Autors: Juan Carlos Juárez, Jana Vidal, Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Vacuna Antipneumocòcica Polisacàrida Conjugada (13-Valent adsorbida)
Nom comercial: Prevenar 13 ®
Laboratori: Wyeth Lederle Vaccines S.A.
Grup terapèutic: Vacunes antipneumocóciques **Codi ATC:** J07AL02
Via d'administració: Intramuscular
Dispensació: Recepta mèdica. Dispensació Hospitalària.
Via de registre: Centralitzat

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Prevenar-13® xeringa precargada de 0,5 ml	1	6644706	77,91
Prevenar-13® xeringa precargada de 0,5 ml	10	6032398	546,4

Taula I

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

Actualment està clarament establerta la necessitat de prevenir les complicacions infeccioses en pacients sotmesos a TPH degut al seu dèficit immunitari. En el cas de la infecció pel pneumococ, els estudis epidemiològics indiquen que la infecció invasiva té una incidència anual de 8,23/1000 traplantaments heteròlegs i de 20,8/1000 trasplantaments amb malaltia d'empelt contra hoste (MECH). Aquestes dades disminueixen en pacients amb trasplantament autòleg amb una proporció de 3,8/1000 transplantaments.

Amb aquesta situació la vacunació amb preparats que continguin diferents serotips del *S pneumoniae* està totalment justificada i avalada per diverses Organitzacions sanitàries i Guies Clíniques.

Al nostre entorn, actualment estan disponibles els preparats Prevenar 13®, Prevenar 7® i Pneumo 23®. Es diferencien bàsicament en la composició de serotips, conjugació i contingut en alumini (taula II). Amb la nova comercialització de Prevenar 13®, sembla imminent la baixa de Prevenar 7®, si a més a més es recomana la utilització d'una vacuna conjugada (amb una major capacitat inmunogènica) com profilaxi en pacients sotmesos a TPH, la utilització de Prevenar 13® sembla coherent, amb la limitació que la indicació per la que es vol utilitzar no consta a la fitxa tècnica. Prevenar 13® només està autoritzat en pacients pediàtrics.

La composició de Prevenar 13® inclou:
Els principis actius són:
- 2,2 mg de polisacàrids dels serotips 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 mg de polisacàrid del serotip 6B

Conjugats amb la proteïna transportadora CRM197 i adsorbits en fosfat d'alumini (0,125 mg d' alumini). Els altres components són clorur sòdic, àcid succínic, polisorbat 80 i aigua per a preparacions injectables.

Cal destacar que l'única vacuna que té indicació en adults és Pneumo 23®.
Hi ha un altre vacuna conjugada amb 10 serotips Synflorix 10® (inclou 1,5, 7F respecte Prevenar 7®) però queda superada per Prevenar 13®.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AGEMED i EMA: Immunització activa per a la prevenció de malaltia invasiva, pneumònia i otitis mitjana aguda causades per *Streptococcus pneumoniae* en lactants i nens des de 6 setmanes fins a 5 anys d'edat. L'ús de Prevenar 13® ha de ser determinat en funció de les recomanacions oficials, tenint en compte l'impacte de la malaltia invasiva en els diferents grups d'edat, així com la variabilitat epidemiològica dels serotips en les diferents àrees geogràfiques.

FDA: idem que EMA

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La pauta habitual són quatre dosis de 0.5 ml segons les directrius del calendari vacunal de cada comunitat autònoma amb la indicació de la fitxa tècnica. En pacients amb TPH es recomanen 3-4 dosis 3-6 mesos després del trasplantament.

3.4 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

	Prevenar® 7	**Pneumo® 23**	**Prevenar®13**
Composició en serotips	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (fosfat d'alumini 0.5 mg)	1,2,3,4,5,6B, 7F, 8,9N, 9V,10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F,20, 22F, 23F, 33F	1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F, 6B (fosfat d'alumini (0,125 mg d'alumini))
Tipus	Conjugada	No conjugada	Conjugada
Indicacións	Immunització activa per a la prevenció de malaltia invasiva, pneumònia i otitis mitjana aguda causades per *Streptococcus pneumoniae* **en lactants i nens des de 6 setmanes fins a 5 anys d'edat.**	immunització activa davant pneumònies pneumocòcciques i infeccions sistèmiques pneumocòcciques produïdes pels serotips de *Streptococcus pneumoniae* inclosos en la vacuna, en **grups d'alt risc, a partir dels 2 anys d'edat.** • Pacients immunocompetents amb malaltia crònica (per exemple malaltia cardiovascular, malaltia pulmonar, diabetis mellitus, alcoholisme, cirrosi). • Pacients immunocompromesos: asplènia anatòmica o disfunció esplènica, anèmia falciforme, malaltia de Hodgkin, limfoma, mieloma múltiple, insuficiència renal crònica, síndrome nefròtica i trasplantament d'òrgans. • Pacients amb infecció per VIH asimptomàtics o simptomàtics. • Pacients amb pèrdua de fluid cerebroespinal. Grups especials: persones que viuen en un entorn social o laboral amb un risc incrementat identificat d'infecció pneumocòccica i les seves	Immunització activa per a la prevenció de malaltia invasiva, pneumònia i otitis mitjana aguda causades per *Streptococcus pneumoniae* en lactants i **nens des de 6 setmanes fins a 5 anys** d'edat. L'ús de Prevenar 13 ha de ser determinat en funció de les recomanacions oficials, tenint en compte l'impacte de la malaltia invasiva en els diferents grups d'edat, així com la variabilitat epidemiològica dels serotips en les diferents àrees geogràfiques.
Més immonògena que Pneumo 23 i amb més serotips que Prevenar 7			

Taula II

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA: DISCUSIÓ

Prevenar 13® va ser aprovada amb la indicació que consta a la fitxa tècnica en diversos assajos clínics, destacant els estudis de no inferioritat respecte a Prevenar 7® en pacients pediàtrics, concretament els estudis 006 i 004 publicats a l'EPAR. Bàsicament com variable principal, es va avaluar que el titol d'anticossos als 7 serotips comuns a les dos vacunes fos ≥ 0,35 mcg/ml amb una diferència no superior al –10% amb un IC del 95%. També es va comparar que la resposta dels serotips que conté Prevenar 13® i no conté Prevenar 7® no fos inferior a la resposta mes baixa dels serotips que conté Prevenar 7 ® després de les 3 dosis en una sèrie denominada primària. Els resultats van mostrar la no inferioritat de Prevenar 13®, destacant només una resposta inferior al serotip 6B de Prevenar 13® respecte a Prevenar 7®. Els resultats finals van mostrar la no inferioritat en 12 dels 13 serotips. L'EMA acaba acceptant la no inferioritat d'aquesta vacuna en els aspectes de seguretat i eficàcia a la indicació aprovada (apartat 3.2).

Estudis amb aquesta vacuna a la població de pacients sotmesos a TPH específicament no hi ha publicats. Sí hi ha un estudi que compara Prevenar 7® amb Pneumo23 ® en aquesta població de pacients realitzat per *Kumar et al*. A la taula III es mostren els títols d'anticossos als 6-12 mesos del post trasplant. S'estableix com a variable principal un increment de dues vegades del valor bassal o per sobre de 0,35 mcg/ml. El donants també havien rebut una dosi prèvia i els receptors van rebre la dosi 6 mesos després del trasplantament. Així, el resultats als 6 mesos mostren l'efecte de la vacuna sobre el pacients amb TPH però que s'havia administrat als donants, i els resultats als 12 mesos mostren l'efecte sobre els mateixos pacients que van rebre la vacuna 6 mesos posteriorment al trasplantament.

Table 3. Geometric mean titers for vaccine serotypes in the 2 patient groups at 6 and 12 months after transplantation.

	Geometric mean titer, μg/mL			
	6 months		12 months	
Serotype	PPV23 group (n = 19)	PCV7 group (n = 21)	PPV23 group (n = 18)	PCV7 group (n = 22)
4	0.052	0.093	0.138	0.424
6B	0.159	0.326[a]	0.449	0.700
9V	0.140	0.202	0.375	0.646
14	0.555	1.143	1.104	6.479[a]
18C	0.175	0.392	0.296	1.658[a]
19F	0.449	0.560	0.831	1.088
23F	0.084	0.209	0.191	0.513

NOTE. Missed samples were not included in the analysis. PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

[a] Compared with the PPV23 group, $P < .05$.

Taula III

Els resultats van mostrar bàsicament que 6 mesos després de la vacunació la resposta es va produir en el 55,6% dels pacients tractats amb amb Pneumo23® i en un 90,9% dels tractats amb Prevenar 7® (p=0,02). L'anàlisi amb una regressió logística multivariant va mostrar que als 12 mesos, el tipus de vacuna és el factor que genera la resposta favorable, que en aquest cas es tracta de Prevenar 7®. (OR= 8,85 (95% 1,62-47,6 p=0,012).

Si es realitza una comparació indirecta, utilitzant les dades de Prevenar 13® a l'assaig 006, (estudi de no inferioritat Prevenar 13® vs Prevenar 7®) i comparem amb els resultats de Pneumo 23® i Prevenar 7® obtinguts l'estudi de *Kumar et al* als 12 mesos, considerant,

naturalment, les limitacions metodològiques (distintes poblacions i disseny dels estudis, amb pautes diferents de vacunació) obtindrem una taula comparativa:

% de pacients que obtenen un títol d'anticossos ≥ 0,35 mcg/ml als 12 mesos del TPH, als 7 serotips comuns a les tres vacunes

Serotips	Prevenar 13®*	Prevenar 7 ®**	Pneumo® 23**
4	98 %	55 %	20 %
6B	77 %	36 %	21 %
9V	98 %	45 %	50 %
14C	99 %	68 %	27 %
18C	97 %	48 %	21 %
19F	96 %	30 %	19 %
23F	89 %	30 %	21 %

Taula IV *Dades de l'estudi 006, ** Dades de l'estudi *Kumar el al*

Com s'observa les diferències als percentatges són importants, però s'ha de considerar que es comparen resultats d'immunització obtinguts en pacients pediàtrics a la indicació de la fitxa tècnica respecte als obtinguts en pacients adults sotmesos a TPH. No permeten obtenir conclusions d'eficàcia però sí que suggereixen la necessitat de realitzar estudis en aquesta població de pacients que comparin directament Prevenar 13® vs Pneumo 23®, ja que la resposta immunològica en aquesta població de pacients és molt diferent a la població pediàtrica sana. S'ha descrit una baixa resposta immunològica dels pacients sotmesos a TPH i tractats amb Prevenar 7 ® i Pneumo 23®. Aquesta situació ha generat la recomanació de donar una dosi *booster* de Pneumo 23® , després de la pauta de la vacuna conjugada (apartat 4.1).

Cal destacar que encara hi ha dubtes en diversos aspectes, com son:

- Número de dosis a administrar i temps entre administracions i TPH.
- Eficàcia en pacients tractats prèviament amb Pneumo 23®
- Eficàcia en pacients adults hematològics, ja que hi ha serotips no inclosos a la vacuna que semblen més freqüents en aquests tipus de pacients; un estudi Europeu va mostrar que Prevenar 7®, Prevenar 13® i Pneumo 23® actuen sobre uns 76% , 84% i 92% respectivament, dels serotips trobats en aquests pacients.

4.1 Avaluació de fonts secundàries

-Les Guies Clíniques elaborades per *European Group of Blood and Marrow Trasnplantation* (EBMT), del CDC de EEUU, la *Infectious Diseases Society of America* i *l'American Society for Blood and Marrow Transplantation* recomanen (Nivel I grau B de recomanació) l'administració de 3-4 dosis d'una vacuna antipneumocòcica **conjugada** als 3-6 mesos del post trasplantament i en cas de possible MECH administrar una dosi al donant. També es recomana, després de les 3 dosis, la possibilitat d'administrar una dosi de Pneumo® 23.

Table 6. Vaccinations Recommended for Both Autologous and Allogeneic HCT Recipients

Vaccine	Recommended for Use after HCT	Time Post-HCT to Initiate Vaccine	Number of Doses*	Improved by Donor Vaccination (Practicable Only in Related-Donor Setting)
Pneumococcal Conjugate (PCV)	Yes (BI)	3-6 months	3-4†	Yes; may be considered when the recipient is at high risk for chronic GVHD

†Following the primary series of 3 PCV doses, a dose of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPSV23) to broaden the immune response might be given (BII). For patients with chronic GVHD who are likely to respond poorly to PPSV23, a fourth dose of the PCV should be considered instead of PPSV23 (CIII).

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

La informació de seguretat de la vacuna es restringeix a l'experiència a la població pediàtrica inclosa als assaigs pivotals, destacant major incidència de reaccions locals del tipus induració i eritema per Prevenar 13 ® respecte a Prevenar 7® i major incidència de febre i dificultat per agafar la son per la primera.
Per més informació consultar la fitxa tècnica
(https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new)

Contraindicacions: Hipersensibilitat a algun component del preparat i pacients amb trombocitopènia i altres trastorns de la coagulació (valorar el benefici-risc).

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

A la nostra Comunitat Autònoma les vacunes són subministrades per la conselleria sense generar un cost directe a l'Hospital. De totes maneres seria convenient saber el numero de pacients candidats per conèixer l'impacte econòmic que suposa la utilització d'aquesta vacuna en una indicació no aprovada.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Malgrat que Prevenar 13 ® no té la indicació ni l'evidència objetiva d'eficàcia en la profilaxi de la infecció invasiva pel pneumococ en pacients sotmesos a TPH, sembla adequat considerar introduir aquesta vacuna a la GFT de l'Hospital ja que les recomanacions internacionals indiquen la utilització d'una vacuna antipneumocòcica **conjugada** en aquesta població de pacients. Prevenar 7 ® possiblement es deixarà de fabricar de forma imminent i per tant la vacuna sol·licitada és l'única **conjugada amb més serotips** que estarà disponible en l'actualitat. Cal ressaltar que s'utilitzarà en una indicació no aprovada i que, per tant, és necessari l´ús protocolitzat amb consentiment informat del pacient i amb el posterior seguiment de la resposta immunològica.
La pauta proposada pel Servei de Medicina Preventiva és l'adequada segons les recomanacions internacionals.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Prevenar 13®. Fitxa técnica. Disponible a https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new. Consultat Desembre de 2010.

2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). Prevenar 13®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponiblea:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12 Consultat Desembre 2010.

3. Kumar D, Chen MH, Welsh B et al A Randomized, Double-Blind Trial of Pneumococcal Vaccination in Adult Allogeneic Stem Cell transplant Donors and Recipients. Clinical Infectious Diseases 2007; 45: 1576-82

4. Informe GENESIS SEFH. Synflorix ®. Diponible a www.genesissefh.es. (consultat Desembre de 2010).

5. Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. **Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine?** Chest. 2010 ;138(3):486-90.

6. Debbache K, Varon E, Hicheri Y et al. The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in onco-haematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? Clin Microbiol Infect. 2009 ;15(9):865-8.

7. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2009 May 15;48(10):1392-401.

8. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H et al. Vaccination of Hematopoietic transplant recipients. Bone Marrow Transplantation 2009; 44: 521-6

9. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-1238.

.