



Monografía del producto

Agosto 2009



Synflorix[®]

Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D
de *Haemophilus Influenzae* no tipificable (NTHi), adsorbido

Índice

Resumen Ejecutivo.....	4
Enfermedad neumocócica.....	5
Tratamiento de enfermedad invasiva y no invasiva.....	6
Antecedentes de vacunas antineumocócicas.....	6
Necesidad médica insatisfecha en enfermedad invasiva.....	7
Necesidad médica insatisfecha en enfermedad no invasiva.....	8
Los retos enfrentados a la prevención de la enfermedad neumocócica.....	9
<i>Synflorix</i> [®] : una vacuna de nueva generación.....	9
Programa de desarrollo clínico de <i>Synflorix</i> [®]	11
<i>Synflorix</i> [®] : registro para la prevención de enfermedad neumocócica invasiva.....	13
Resumen ejecutivo de eficacia.....	13
Eficacia clínica e inmunogenicidad.....	13
<i>Synflorix</i> [®] : registro para la prevención de OMA.....	22
Seguridad.....	25
Dosificación y Administración.....	29
Contraindicaciones.....	30
Almacenaje y Empaque.....	30
Vacunas de GlaxoSmithKline.....	30
Referencias.....	31
Información para prescribir.....	36



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (HbNH), adsorbido

Resumen Ejecutivo

Synflorix[®] es una vacuna de nueva generación que puede ayudar a proteger niños alrededor del mundo de sufrimiento evitable debido a enfermedad neumocócica. Brinda cobertura amplia de serotipos contra enfermedad invasiva y no invasiva.

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI, por sus siglas en español – incluyendo septicemia, meningitis y neumonía bacteriémica) es responsable de la muerte de hasta 1 millón de niños menores de 5 años de edad cada año.¹ Las tasas de morbilidad y mortalidad más altas han sido reportadas en los países en vías de desarrollo, pero la carga de la enfermedad también es considerable en países industrializados.^{1,3}

Las enfermedades neumocócicas no invasivas (tales como otitis media aguda [OMA], neumonía no bacteriémica, sinusitis y bronquitis) suelen ser clínicamente menos severas que las ENI, pero pueden producir dolor y alteraciones significativas y pueden estar asociadas con secuelas graves.^{2,3,4,5} La OMA es más frecuente en la niñez temprana y se estima que a la edad de 3 años cerca del 75% de los niños han padecido al menos un episodio.⁵

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la OMS, las nuevas vacunas deben compartir criterios de no-inferioridad en su perfil de inmunogenicidad, dado que los estudios de eficacia de fase III, cuando existe una vacuna disponible aprobada para la indicación en investigación, tienen limitaciones regulatorias y de diseño. *Synflorix*[®] cumple los criterios de no-inferioridad en comparación con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente actualmente disponible (PCV7, por sus siglas en inglés) y ofrece una cobertura más amplia al incluir otros serotipos neumocócicos causantes de enfermedades invasivas.

Synflorix[®] es la única vacuna antineumocócica conjugada, diseñada con la proteína D (PD) del *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT) como transportadora para conjugar ocho de sus diez serotipos de neumococo⁶. Este diseño disminuye el riesgo potencial de interferencia inmunológica con otras vacunas pediátricas coadministradas y dado que es una proteína altamente inmunogénica, actúa como antígeno activo y ofrece potencial protección contra infecciones causadas por HiNT.^{5,6}

Synflorix[®] es la primera vacuna que satisface los requisitos de perfil objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para registro de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas.^{7,8,10} Además de los siete serotipos neumocócicos existentes en PCV7, *Synflorix*[®] incluye tres serotipos adicionales (1, 5 y 7F). Estos tres serotipos adicionales están entre los principales que causan ENI a nivel mundial y representan en América del Sur un promedio combinado de 19,4% de todas las ENI en niños <5 años de edad (rango 10,5 al 35,5%) y del 10,6% en Centroamérica y el Caribe, llegando hasta un 27,5% en algunos países.^{71,72,73} Los serotipos 1 y 5 están asociados con mayor severidad, neumonías complicadas^{33,71} y hospitalización y el serotipo 7F ha sido asociado con un mayor riesgo de muerte.^{32,36,44,82}

Synflorix[®] tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad comparable al de PCV7.⁵¹ Está registrada para uso en niños entre 6 semanas y 2 años de edad.⁷⁴

Synflorix[®] ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals, una compañía líder en investigación y desarrollo de vacunas, con más de 50 años de experiencia en este campo. Comercializa cerca de veintiocho vacunas pediátricas a nivel mundial, que tienen papeles claves en la prevención de infecciones graves y complicadas de la niñez.

Synflorix[®] ha sido registrada en la Unión Europea y otros países como Canadá, Australia, Colombia, Chile, México y Emiratos Árabes Unidos, entre otros ⁷⁴⁻⁷⁸.



Synflorix[®]

Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT), adsorbida

Enfermedad neumocócica

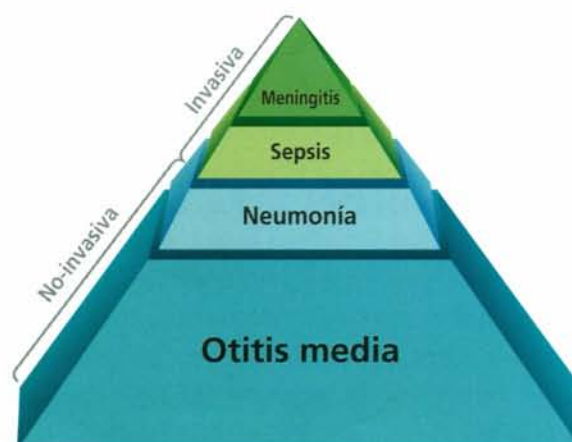
El *Streptococcus pneumoniae* causa ENI (incluyendo septicemia, meningitis y neumonía bacteriémica) y enfermedades neumocócicas no invasivas (tales como OMA, neumonía no bacteriémica, sinusitis y bronquitis) en niños pequeños.^{1,16,21} Cada año mueren hasta 1 millón de niños menores de 5 años de edad de enfermedad neumocócica en el mundo.¹ La incidencia más alta de ENI se encuentra en los extremos de edad – en niños pequeños <2 años de edad y en adultos ancianos.¹ Las tasas más altas de morbilidad y mortalidad han sido reportadas en los países en vías de desarrollo, pero la carga de la enfermedad es también considerable en los países industrializados.^{1,3,12} La neumonía es una manifestación frecuente de infección neumocócica y es la causa líder de mortalidad de niños menores de 5 años de edad a nivel mundial, con más de 150 millones de episodios reportados anualmente.¹¹

A menudo las enfermedades neumocócicas no invasivas son menos severas que la ENI, pero pueden provocar dolor y trastornos significativos y pueden estar asociadas con secuelas graves.^{2,5} En gran medida son también muy frecuentes (Figura 1) y pueden impactar a muchos niños y familias.^{11,12,79}

Dada su alta prevalencia, ellas constituyen también una carga socioeconómica significativa.^{3,79} La OMA es más prevalente en la temprana infancia y se estima que afecta aproximadamente el 75% de los niños hacia la edad de 3 años.⁵ Aproximadamente, en el 70% de los niños con otitis media, se aísla *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, lo que da cuenta de que estos patógenos son los más frecuentemente identificados.^{2, 5, 13} Se ha visto que el *H. influenzae* es el segundo patógeno más frecuente en Otitis Media Aguda y está relacionado con recurrencia y con falla al tratamiento antibiótico.^{82,83}

A pesar de la introducción de la vacuna Hib, el *H. influenzae* continua siendo un patógeno asociado a enfermedad invasiva en América Latina y el Caribe; en esta región, HiNT representa en algunos países hasta el 68% de las cepas de *H. influenzae* aisladas y en promedio, corresponde a un 15,2%.⁷¹

Figura 1: Número relativo de casos por año de enfermedades neumocócicas invasivas y no invasivas en niños menores de 6 años de edad en la América Latina y el Caribe.⁸⁰



The Burden of Pneumococcal Diseases. 2007. SVI/PAHO/PneumoADIP) Project. www.sabin.org



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (DTwP), adjuvada

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Tratamiento de enfermedad invasiva y no invasiva

El tratamiento de las infecciones invasivas y no invasivas debe incluir el uso de antibióticos de amplio espectro.^{13,14} La naturaleza potencialmente mortal de la ENI requiere la instauración temprana de un tratamiento antibiótico empírico inicial con el objetivo de prevenir la muerte y evitar complicaciones a largo plazo. A pesar de la disponibilidad de terapias antibióticas, la mortalidad debida a enfermedad neumocócica sigue siendo alta.¹⁵ El surgimiento continuo de cepas neumocócicas resistentes a la penicilina y a múltiples fármacos es una amenaza global creciente que plantea desafíos terapéuticos serios.¹⁶⁻²⁰ Aunque los patrones de resistencia antibiótica varían entre países, ciertos serotipos son comunes (por ejemplo, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, y 23F) entre las cepas resistentes.²¹

El manejo de OMA puede involucrar antibióticos.^{13,22} Algunas guías de manejo recomiendan un abordaje de 'espera vigilante' para la mayoría de los casos en niños mayores de 6 meses, en los cuales se evita el uso de antibióticos hasta tanto no se conozca la severidad de la infección.²³ A pesar de estas recomendaciones, los antibióticos son todavía la piedra angular de la terapia de OMA en la mayoría de países^{18, 20} y esta enfermedad sigue siendo la indicación líder para la prescripción de antibióticos en muchos países desarrollados.^{20,22}

El uso incrementado e inapropiado de antibióticos ha contribuido al aumento de resistencia en poblaciones bacterianas y esto se está convirtiendo en un reto importante de atención sanitaria a nivel global.¹⁶⁻²⁰ Se han reportado globalmente niveles significativos de resistencia antibiótica, tanto en *S. pneumoniae* como en *H. influenzae* no tipificable (HiNT)^{24, 25} y esto está complicando el tratamiento de la enfermedad invasiva y no invasiva.²⁶

Si la OMA no es tratada adecuadamente, puede volverse complicada y recurrente.² En estos casos a menudo se requiere cirugía, tal como la colocación de tubos de ventilación (o tubos de timpanostomía). Este procedimiento es una de las causas más comunes de procedimientos quirúrgicos en niños en países desarrollados.^{22, 27, 28}

Antecedentes de vacunas antineumocócicas

Las vacunas antineumocócicas fueron desarrolladas en un intento por reducir la morbilidad en niños causada por enfermedad invasiva y no invasiva. Las vacunas de polisacáridos capsulares de neumococos han estado registradas desde 1977. No obstante, estas vacunas no inducen memoria inmune²⁹ y los niños menores de 2 años no responden bien a polisacáridos no conjugados. Al utilizar la tecnología de conjugación, los antígenos polisacáridos pueden inducir una respuesta de células T, lo que permite el uso en niños pequeños.²⁹ La vacuna conjugada actual, que contiene siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), conjugados individualmente con proteína CRM₁₉₇, fue la primera vacuna conjugada antineumocócica en ser registrada, en los Estados Unidos en el año 2000 y en la Unión Europea en 2001, para prevención de ENI en niños a partir de los 2 meses de edad. La eficacia de PCV7 fue de 97,4% para la prevención de ENI de serotipos vacunales (es decir, contra la enfermedad causada por los siete serotipos contenidos en la vacuna).³⁰ Además de esta protección directa, la vacunación extendida de lactantes también ha dado como resultado la protección contra ENI en la población general, incluyendo grupos de edad no inmunizados (es decir, protección indirecta o 'de rebaño').³¹ Estas reducciones probadas en la prevalencia de la enfermedad, han conducido a más de 30 países a lo largo del mundo a implementar la inmunización rutinaria con PCV7.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (DTPa), adjuvada.

Necesidad médica insatisfecha en enfermedad invasiva

A pesar del uso extenso de *PCV7*, los niños alrededor del mundo todavía están sufriendo de enfermedades neumocócicas. La epidemiología global de serotipos neumocócicos difiere entre continentes y países.⁸ Por ejemplo, la epidemiología en Latinoamérica difiere de la de EE.UU. sobre todo porque los serotipos 1, 5 y 14 son los más comunes.⁸ Esto significa que aunque *PCV7* ha sido muy efectiva en los EE.UU., sus serotipos son responsables de solo el 58% de los aislamientos de ENI a nivel mundial.⁸ En Latinoamérica, la vacuna *PCV7* cubre en promedio aproximadamente el 60% de las cepas aisladas en ENI en Sudamérica y 70,6 % de todos los aislamientos asociados a ENI en América Central y Caribe (figura 2).^{8,71}

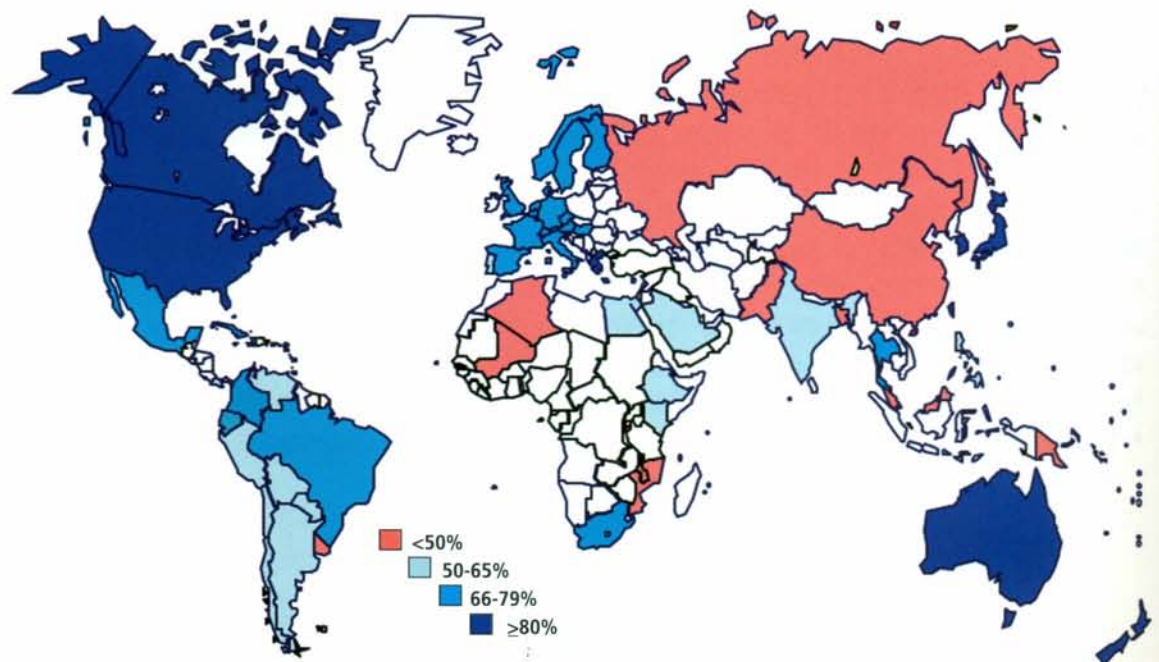
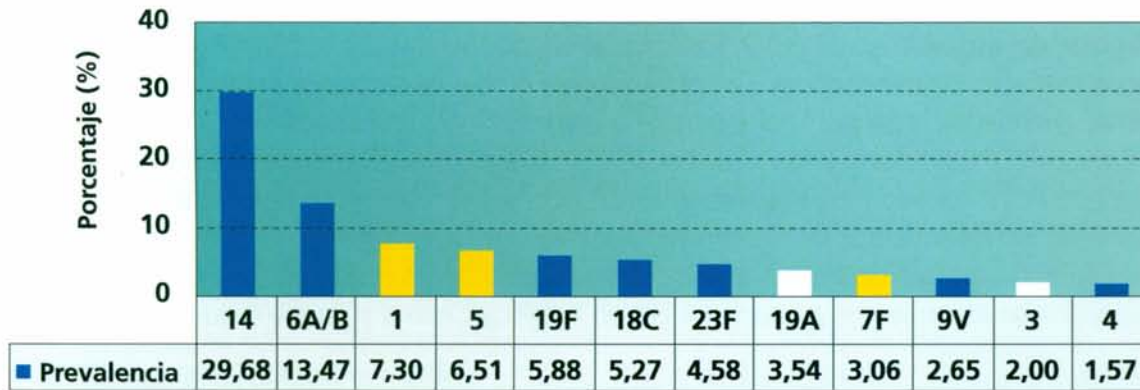


Figura 2. Cobertura de serotipos vacunales por *PCV7* en ENI en niños menores de 5 años.⁸¹

Varios serotipos no incluidos en *PCV7* se han vuelto importantes causas de enfermedad, tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Principalmente éstos incluyen tres serotipos – 1, 5 y 7F, que son responsables de 2,5–23,2% de enfermedad globalmente,⁸ son altamente invasivos³² y producen sufrimiento y muertes considerables.³³ En Chile, los serotipos 1 y 5 han sido asociados con una elevada invasividad en niños de hasta 23 meses de edad.⁸²

Según los datos reportados en SIREVA, los serotipos 1, 5 y 7F representan en promedio aproximadamente 17% de todas las cepas aisladas en casos de ENI en América Latina y el Caribe (total de cepas estudiadas: 12.762). La distribución de serotipos neumocócicos en la región se ilustra en la figura 3.⁷¹⁻⁷³

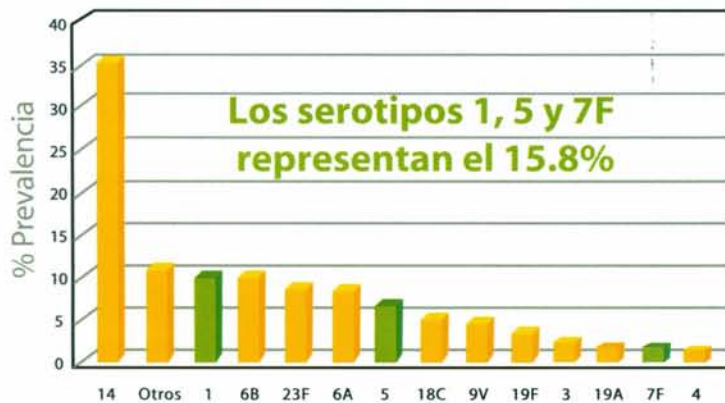
Figura 3: Serotipos frecuentes de *S. pneumoniae* relacionados con ENI en niños < 6 años (2000-2005) y < 5 años (2006-2007) n=12.762



El serotipo 1 es una causa importante de neumonía invasiva complicada, tal como la efusión paraneumónica (empiema – una infección purulenta en el espacio subpleural),^{4, 34-36} cuya tasa está aumentando en Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia.^{4, 34-39} En Chile, los serotipos 1 y 5 se encuentran entre los primeros 5 tipos más frecuentes asociados a neumonía complicada con empiema en niños de 6-35 meses y de 36 – 59 meses⁸²; también en niños mayores de 5 – 14 años. El serotipo 7F también está incluido entre las primeras 5 causas de neumonía con empiema en niños de 36-59 meses⁸² y en el grupo de niños mayores.⁸²

- Al igual que el serotipo 1, el serotipo 5 está asociado particularmente con brotes de ENI.^{33, 40-43}
- El serotipo 7F está asociado con un riesgo mayor de muerte que otros serotipos.⁴⁴

Para Colombia según los datos de SIREVA II los serotipos 1, 5 y 7F representan un 15.8% de las ENI en menores de 6 años.



Adaptado de SIREVA II. Report 2007. Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de Salud. TSH EV 2007/002

Necesidad médica insatisfecha en enfermedad no invasiva

La prevención efectiva de la enfermedad no invasiva a través de la vacunación antineumocócica, ha probado ser un desafío. El impacto general de PCV7 sobre OMA parece ser limitado, con estudios de eficacia que muestran 6-13% de prevención en OMA en general, es decir, independientemente de la etiología.⁴⁵ Este impacto relativamente bajo puede explicarse por el hecho de que la OMA es predominantemente una enfermedad de múltiples patógenos.^{2, 5, 13} La OMA es la infección bacteriana más frecuente de la infancia, para la cual se procura atención médica⁵ y una vacuna más eficaz podría ofrecer un beneficio sustancial en salud pública.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (DTPa), adsorbida

Los retos enfrentados a la prevención de la enfermedad neumocócica

Claramente existe una necesidad médica insatisfecha para tratar, tanto la enfermedad neumocócica invasiva como la no invasiva. Han sido desafiantes los intentos para reducir esta carga médica restante y tres compañías han retirado vacunas antineumocócicas conjugadas durante las fases de desarrollo. Un desafío que enfrenta el desarrollo de vacunas para la prevención efectiva de la enfermedad neumocócica es el potencial de desarrollar interferencia inmunológica con otras vacunas en los esquemas pediátricos. Se ha reportado una reducción en la respuesta inmune a las vacunas, cuando se administran al mismo lactante varias vacunas que usan la misma proteína transportadora.⁴⁶ El potencial de interferencia inmunológica con vacunas coadministradas aumenta con el uso continuo de proteínas transportadoras comunes, tales como CRM₁₉₇, lo cual ha sido señalado en estudios clínicos en los cuales se observó una marcada reducción en la inmunogenicidad a algunos de los antígenos vacunales.⁴⁷

Synflorix®: una vacuna de nueva generación

Synflorix® es una vacuna de nueva generación con un diseño innovador (Figura 4). Contiene la proteína D (PD) del *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT) como la principal proteína transportadora para 8 de sus 10 serotipos neumocócicos, junto con el toxoide diftérico (TD) y el toxoide tetánico (TT) como transportadores utilizados para dos serotipos restantes.¹⁰ La proteína D fue seleccionada como la principal proteína transportadora para minimizar el potencial de interferencia inmunológica con otras vacunas pediátricas coadministradas, así como por su potencial para brindar protección contra infecciones por HiNT. La PD es una proteína altamente conservada expuesta sobre la superficie celular de todas las cepas del patógeno HiNT.⁴⁸ Se demostró que es inmunogénica en humanos⁴⁹ y esta respuesta inmune tiene el potencial de proteger contra las enfermedades causadas por HiNT.

Esto ya fue observado con una vacuna prototipo 11 valente predecesora de Synflorix®, que utilizó la misma PD transportadora en el Estudio de Eficacia en Otitis neumocócica (POET, por sus siglas en inglés - *Pneumococcal Otitis Efficacy Trial* (POET) conducido en Europa.⁵⁰ La vacuna demostró eficacia clínica significativa para reducir los episodios de OMA debidos a *H. influenzae* no tipificable.

Synflorix® ayuda a brindar cobertura amplia contra enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva, ya que contiene tres serotipos neumocócicos adicionales (1, 5 y 7F) a los siete ya incluidos en PCV7. Los tres serotipos adicionales están entre los principales serotipos causales de ENI a nivel mundial, y representan en promedio en Latinoamérica y el Caribe aproximadamente un 17% de todas las ENI en niños pequeños (incluyendo según el reporte SIREVA II niños <6 años para el periodo 2000-2005 y niños <5 años para el periodo 2006-2007)⁷¹⁻⁷³.

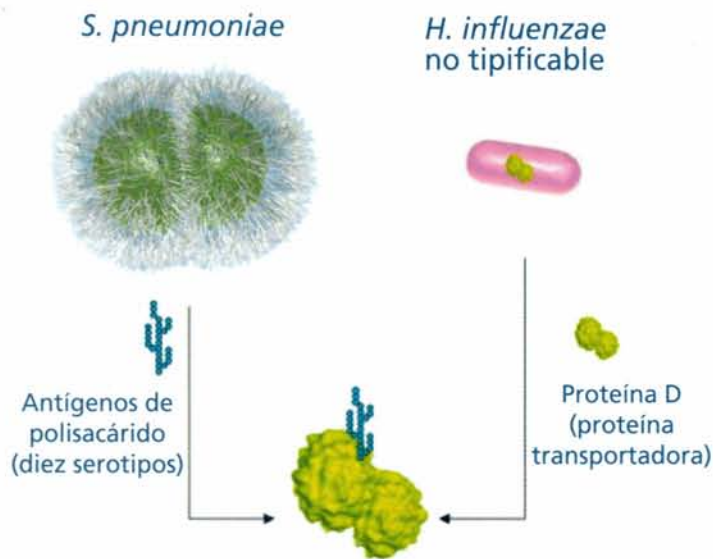
Synflorix® está compuesta de polisacáridos capsulares purificados de diez serotipos neumocócicos, 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. La PD se utiliza como proteína transportadora para ocho de los diez serotipos (serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F). La mayor parte de los polisacáridos conjugados a la PD están formulados con una dosificación de 1 µg de polisacárido por dosis (serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F), para el serotipo 4 contiene 3 µg por dosis. El serotipo 19F conjugado a TD y el serotipo 18C conjugado a TT también están formulados con 3 µg de polisacárido por dosis.¹⁰



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (DTHiL) adsorbida

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Figura 4: Synflorix® tiene una formulación innovadora de nueva generación.



8 de los 10 serotipos están conjugados de esta forma, con 18C y 19F conjugados a TT y TD, respectivamente.

Synflorix® es una suspensión líquida sin preservante, con fosfato de aluminio como adyuvante y se presenta como viales de vidrio una dosis por 100 lista para inyección intramuscular. El volumen por dosis nominal es 0,5 mL.

La composición de Synflorix® se muestra abajo (Tabla 1).

Tabla 1. Composición de Synflorix®

Antígeno polisacárido neumocócico	Dosis	Proteína conjugada	Adyuvante
serotipo 1	1 µg	PD ~ (13 µg total)	Fosfato de aluminio (0,5 mg Al ³⁺)
serotipo 4	3 µg		
serotipo 5	1 µg		
serotipo 6B	1 µg		
serotipo 7F	1 µg		
serotipo 9V	1 µg		
serotipo 14	1 µg		
serotipo 23F	1 µg		
serotipo 18C	3 µg	TT (~ 8 µg)	
serotipo 19F	3 µg	TD (~ 5 µg)	

Synflorix® ha sido registrada en la Unión Europea y otros países como Canadá, Emiratos Árabes Unidos, Australia, México, Colombia y Chile.⁷⁴⁻⁷⁸



Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (DTH), adjuvada.

Programa de desarrollo clínico de *Synflorix*[®]

Synflorix[®] tiene un gran programa de desarrollo clínico, con estudios realizados en la población a la que está dirigida y abarcando tanto los países desarrollados, como los que están en vías de desarrollo (Figura 5).

Figura 5. Distribución global de sitios de estudios clínicos de *Synflorix*[®]



En las tablas 2a y 2b se describen los estudios clínicos claves y de apoyo al registro de *Synflorix*[®]. Fueron realizados un total de 14 estudios (10Pn-PD-DiT-001, -002, -003, -004, -005, -007, -008, -010, -011, -012, -013, -014, -017 y -022) con *Synflorix*[®] y dos estudios [Undeca-Pn-010 (POET) y su estudio de extensión] con la formulación 11Pn-PD. El diseño de estos estudios y sus principales objetivos se describen en las tablas siguientes, así como en las próximas secciones. Este programa de desarrollo clínico fue diseñado primordialmente para evaluar:

- La no inferioridad de la respuesta inmune comparada con *PCV7*
- La inmunogenicidad y seguridad de *Synflorix*[®] cuando se utiliza para vacunación primaria, para actualización (catch-up) y como refuerzo
- La presencia de memoria inmune a través de la administración de una vacuna de polisacárido no conjugado a lactantes que recibieron vacunación primaria con *Synflorix*[®]
- La coadministración de *Synflorix*[®] con vacunas pediátricas comercialmente disponibles administradas frecuentemente
- La seguridad y tolerabilidad de *Synflorix*[®]
- Los diferentes esquemas de dosificación
- La intercambiabilidad de la dosis de refuerzo con *PCV7*
- El impacto de la administración de antipiréticos profilácticos sobre la seguridad y la inmunogenicidad de *Synflorix*[®]

Tabla 2a. Estudio clínico de registro que apoya la aprobación regulatoria⁵¹

Estudio y diseño	10Pn-PD-DiT-001 ⁵¹ . Aleatorizado, controlado, doble ciego
Ubicación	Finlandia, Francia, Polonia
Número de lactantes en el estudio	1 650 infantes sanos de 6–12 semanas de edad en el momento de la primera dosis
Esquema	Tres dosis primarias a los 2, 3 y 4 meses de edad
Vacunas del estudio y vacunas coadministradas:	<i>Synflorix</i> [®] + DTPa-HBV-IPV/Hib (excepto por la segunda dosis en Francia, que fue coadministrada con DTPa-IPV/Hib): n=1 235 PCV7 + DTPa-HBV-IPV/Hib: n=415
Objetivos primarios claves	Consistencia lote a lote No inferioridad inmunológica de <i>Synflorix</i> [®] versus PCV7 de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS ⁷
Objetivos secundarios claves	No inferioridad versus PCV7 en términos de reacciones febriles después de la inmunización con temperatura rectal >39°C Reactogenicidad de <i>Synflorix</i> [®] cuando se coadministra con vacunas de combinación con DTPa Inmunogenicidad de vacunas de combinación con DTPa cuando se administran con <i>Synflorix</i> [®]

Tabla 2b. Estudios clínicos de apoyo para el registro de *Synflorix*[®]

Estudio	Ubicación	Número de personas en el estudio	Objetivo
<i>Estudios de apoyo para evaluar la respuesta de vacunación primaria</i>			
10Pn-PD-DiT-002 ⁵²	Dinamarca, Noruega, Eslovenia y Suecia	351	Evaluación de la inmunogenicidad en un esquema de dos dosis primarias versus tres
10Pn-PD-DiT-003 ⁵²	Alemania	134	Inmunogenicidad en infantes de 8–16 semanas de edad
10Pn-PD-DiT-005 ^{52,53}	Chile	240	Estudio de inmunogenicidad en Sudamérica
10Pn-PD-DiT-010 ⁵²	República Checa	459	Estudio de puente inmunológico a formulación POET, coadministración profiláctica, coadministración de <i>Rotarix</i> [™] (refuerzo administrado en estudio 014)
10Pn-PD-DiT-011 ^{54,55}	Alemania, Polonia y España	1 548	Coadministración con vacunas de combinación con DTPa y vacunas MenC (refuerzo administrado en estudio 017)
10Pn-PD-DiT-012 ⁵⁶	Filipinas, Polonia	806	Coadministración con vacunas de combinación con DTPw y vacunas contra polio
10Pn-PD-DiT-013 ⁵²	Finlandia	150	Actualización de esquema (<i>Catch-up</i>)
<i>Estudios de apoyo para evaluar la persistencia de la respuesta inmune pre-refuerzo, respuesta al refuerzo y memoria inmune</i>			
10Pn-PD-DiT-007⁵¹	Finlandia, Francia y Polonia	1112	Estudio clave de refuerzo
10Pn-PD-DiT-008 ⁵²	Alemania	113	Refuerzo a la vacuna 23vPS (respuesta memoria tras el desafío con polisacárido no conjugado)
10Pn-PD-DiT-022 ^{52,57}	Finlandia	324	Coadministración de la dosis de refuerzo con la vacuna MMRV

MMRV (sarampión, paperas, rubéola, varicela, por sus siglas en inglés)

Los estudios clínicos claves para el registro de *Synflorix*[®] están publicados en la edición suplemento de abril de 2009 de la revista *Paediatric Infectious Diseases Journal*.^{9, 51, 54-56}



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (HbIM), adjuvante

Synflorix®: registro para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva

Synflorix® brinda una amplia cobertura contra ENI, incluyendo tres serotipos adicionales importantes por su invasividad 1, 5 y 7F, sobre la formulación de la vacuna PCV7.

Resumen ejecutivo de eficacia

1. Se demostró que Synflorix® induce una respuesta inmune adecuada contra los diez serotipos incluidos en la vacuna, así como también anticuerpos dirigidos contra la PD en todos los esquemas de vacunación primaria con tres dosis y en el esquema del PAI.^{10, 51, 55, 56}
2. Synflorix® indujo una respuesta inmune funcional según fue medida por el ensayo opsonofagocítico (OPA).⁵¹ La mayoría de lactantes que recibieron una serie primaria de tres dosis ($\geq 93\%$) alcanzó el umbral $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ del Ensayo Inmunsorbente Ligado a Enzimas con pre-adsorción de polisacárido 22F (ELISA- de inhibición 22F) y al menos el 76% alcanzaron un título OPA seroprotector >8 , para la mayoría de los serotipos incluidos en la vacuna.
3. Se observó una buena respuesta inmune tras la inmunización primaria con el esquema de tres dosis como también una buena respuesta anamnésica después de una dosis de refuerzo.⁵¹ La presencia de memoria inmune fue demostrada por una dosis de desafío con la vacuna 23vPS.⁵²
4. Synflorix® indujo niveles altos de seroprotección y seropositividad contra todas las enfermedades estudiadas cuando se coadministró con diferentes vacunas pediátricas. No hubo evidencia de interferencia negativa con la respuesta inmune a cualquiera de los antígenos coadministrados.⁵⁴ Si bien no se conoce la relevancia clínica del hallazgo, se observaron resultados variables en relación a la respuesta obtenida contra el virus polio 2, entre los diferentes estudios con vacuna inactivada.

Eficacia clínica e inmunogenicidad

Tal y como es recomendado por la OMS,⁷ la afirmación de eficacia de Synflorix® contra ENI se basa en comparaciones inmunológicas con la vacuna antineumocócica conjugada registrada PCV7. Por otra parte, para OMA, la eficacia se basa en comparaciones inmunológicas con la vacuna prototipo 11Pn-PD predecesora de Synflorix®.⁷ Durante los últimos años, las agencias regulatorias y los expertos en el campo han reflexionado sobre los criterios serológicos para la evaluación y registro de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas.⁵⁸ Se convino seguir el mismo camino que el utilizado para el registro de las vacunas conjugadas Hib y MenC, esto es, después de la demostración de altos niveles de eficacia en ENI en el norte de California con PCV7,³⁰ registrar nuevas y futuras vacunas antineumocócicas conjugadas para solo ENI sobre la base de datos de inmunogenicidad en comparación con la vacuna registrada PCV7.⁷ En 2003, en la reunión del Comité de Expertos de la OMS se alcanzó un consenso de recomendación sobre criterios para el registro de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas contra ENI.⁷ Estos criterios (publicados en la Serie de Reportes técnicos de la OMS (TRS, por sus siglas en inglés) 927, anexo 27), que hacen énfasis adicional sobre la valoración de la funcionalidad de los anticuerpos antineumocócicos medidos por el ensayo opsonofagocítico (OPA)⁵⁹ fueron confirmados en una reunión de seguimiento patrocinada por la OMS.⁶⁰ Ahora se evalúan las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas de acuerdo a los tres criterios inmunológicos claves de la OMS.⁷



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteínas D de Haemophilus influenzae no tipificable (NTHi), adsorbido

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Ensayos serológicos

Los métodos serológicos utilizados para valorar las respuestas inmunes inducidas por la vacuna, incluyeron un ELISA inhibición 22F para la medida de concentraciones totales de IgG antineumocóccicas y un ensayo OPA para medir las respuestas de anticuerpos funcionales.

ELISA

El ensayo ELISA utilizado en los estudios efectuados para la evaluación de *Synflorix*[®] es un ELISA de nueva generación (tercera generación). Difiere del ELISA de referencia de la OMS por utilizar un paso de pre-adsorción con polisacárido 22F, el uso de un polisacárido purificado por GlaxoSmithKline para recubrir y el uso de un anticuerpo monoclonal IgG de ratón anti-humano como anticuerpo secundario. Todas estas modificaciones fueron incluidas para aumentar la especificidad del ELISA. Se comparó este ensayo con los datos de ELISA de referencia de la OMS provenientes de tres estudios.⁷ En estos estudios de puente inmunológico se mostró que una concentración de anticuerpos de 0,2 µg/mL en el ELISA de inhibición 22F de tercera generación era equivalente al umbral de 0,35 µg/mL para el ELISA de referencia de la OMS.⁶¹

OPA

La funcionalidad de anticuerpos contra los polisacáridos neumocóccicos fue evaluada utilizando ensayos OPA específicos para cada serotipo.⁶² Se piensa que la actividad opsonofagocítica es el principal mecanismo de protección contra la enfermedad neumocóccica y por lo tanto se considera que la prueba de OPA se correlaciona mejor que ELISA con la medida de protección contra ENI.⁶² La actividad opsonofagocítica contra *S. pneumoniae* se midió mediante un ensayo de muerte celular, utilizando una línea de células HL60 basada en el ensayo de referencia del CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades). Como fuente del sistema de complemento se utilizó sistema del complemento de conejos recién nacidos. Cada uno de los ensayos fue validado para el serotipo específico, ya que actualmente no hay disponibles ensayos OPA estandarizados.⁵⁹ El título fue definido como la dilución a la que ocurre el 50% de las muertes, normalizado usando un factor de ajuste. El punto de corte utilizado para seropositividad fue un título OPA de 8.⁷

Puntos de valoración de inmunogenicidad

Las concentraciones totales de anticuerpos IgG antineumocóccicos de los serotipos vacunales fueron medidas en la mayoría de los lactantes. También fueron medidos los anticuerpos IgG totales contra los serotipos con reacción cruzada 6A y 19A.⁵¹ Los anticuerpos funcionales fueron medidos por un ensayo opsonofagocítico (OPA) en todos los lactantes en quienes había suficiente suero disponible y en algunos estudios, en un subgrupo de 25-50% de los lactantes que fueron seleccionados a través de un proceso de sub-aleatorización.

El estudio de inmunogenicidad clave para registro⁵¹ fue un estudio doble ciego, aleatorizado, que incluyó 1650 lactantes sanos vacunados con tres dosis de *Synflorix*[®] o de *PCV7* en un esquema 3+1 a los 2-3-4 meses de edad. Se administró una cuarta dosis (refuerzo) a los 12-18 meses.

Synflorix[®] demostró no inferioridad comparada con *PCV7* de acuerdo con los criterios establecidos por OMS teniendo en cuenta el porcentaje de lactantes con concentraciones de anticuerpos neumocóccicos $\geq 0,20\mu\text{g/mL}$ medidos por la prueba ELISA de tercera generación (ELISA -inhibición 22F) y OPA.⁸⁵

El umbral mencionado para la prueba de ELISA -inhibición 22F es equivalente al umbral $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$ utilizado para la prueba de ELISA estándar y ha sido validado por un laboratorio internacional de referencia siguiendo las recomendaciones de la OMS.⁶¹



Vacuna conjugada de polisacárido neumocóccico y proteína D de *Neisseria meningitidis* tipo 23V (N23M), adyuvante

El porcentaje de lactantes con títulos OPA ≥ 8 sugirió no inferioridad para los siete serotipos comunes a ambas vacunas, incluyendo los serotipos 6B y 23F.⁵¹

Para los serotipos adicionales incluidos en *Synflorix*[®] (1, 5 y 7F), la proporción de lactantes que lograron concentraciones de anticuerpos $>0,20 \mu\text{g/mL}$ estuvo entre 93,1 y 100%.¹⁰ Las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos estuvieron en el mismo orden de magnitud que en el de los siete serotipos comunes.¹⁰

Los datos de inmunogenicidad medidos por ELISA se muestran en la figura 6.

Las respuestas OPA para estos serotipos se observan en la figura 7.

La inmunización primaria del sistema inmunológico contra todos los serotipos vacunales fue confirmada por aumentos robustos en niveles ELISA de anticuerpos (**6-17 veces**) y títulos OPA (**8-93 veces**) después de una cuarta dosis consecutiva de *Synflorix*[®].⁵¹ Estos datos se muestran en la Figura 8 a y b.

Figura 6. Respuestas de anticuerpos primarios ELISA contra *Synflorix*[®] comparadas con PCV7⁵¹

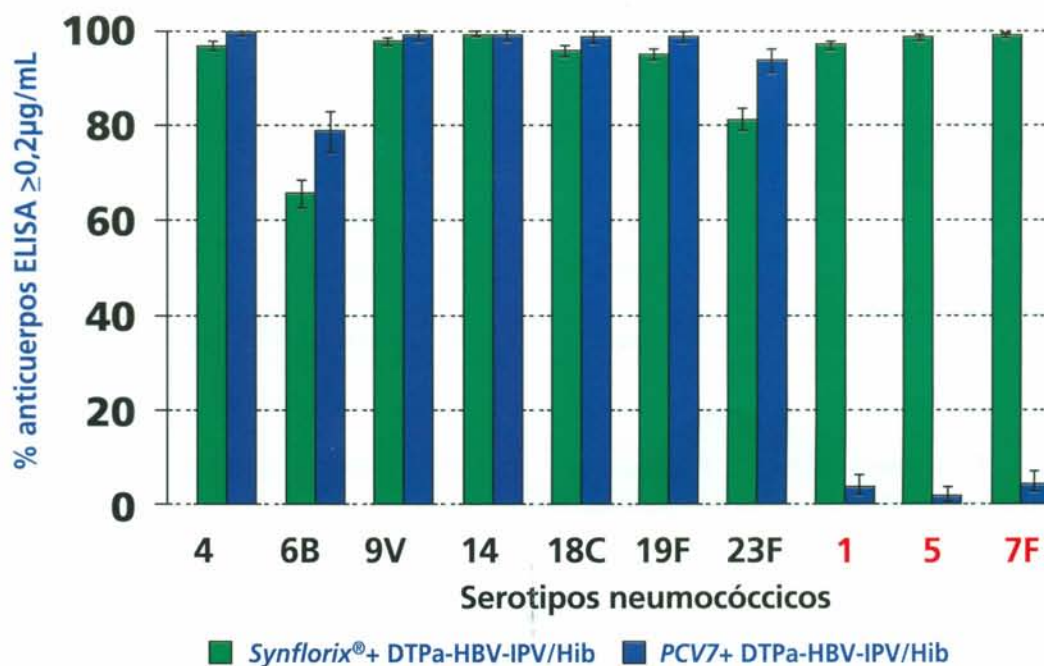
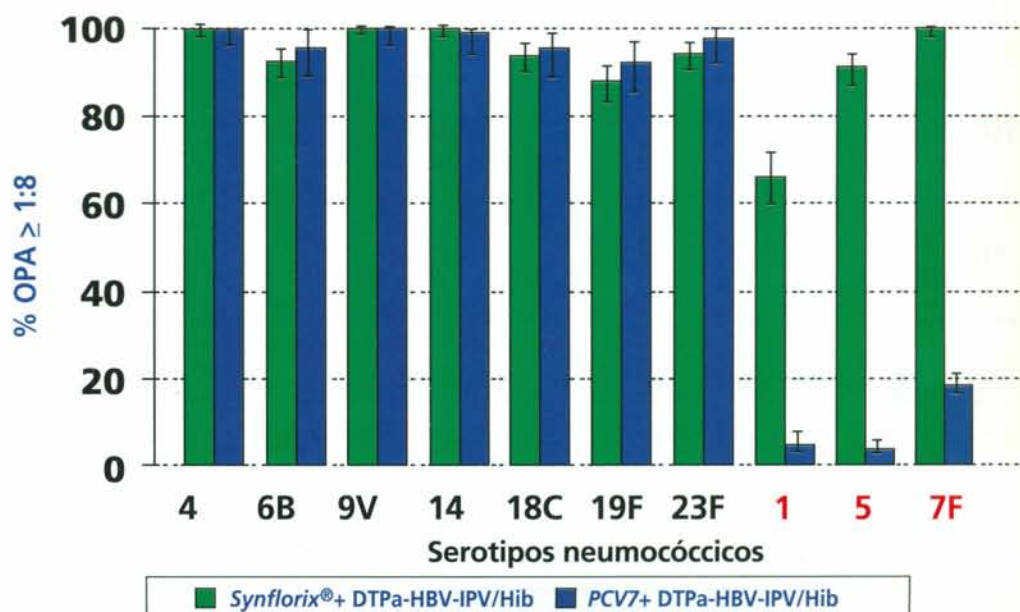


Figura 7. Respuestas de anticuerpos funcionales primarios (OPA) contra *Synflorix*[®] comparado con PCV7⁵¹



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteínas D de Haemophilus influenzae tipo b (DTPa), adyuvante.

Figura 8a. Comparación de respuestas de anticuerpos post-primarios y post-refuerzo contra *Synflorix*® por ELISA ⁵¹

Incremento robusto en los niveles de anticuerpos medidos por ELISA (~6,0-17 veces) después de una cuarta dosis de *Synflorix*® para todos los serotipos vacunales

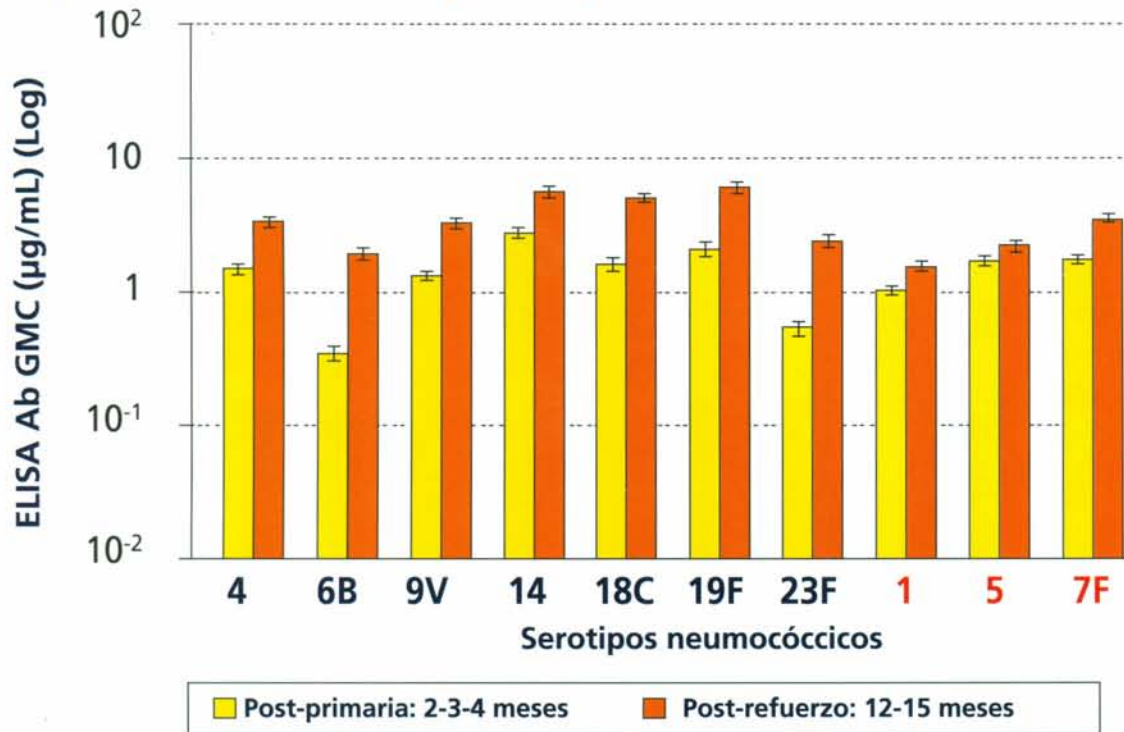
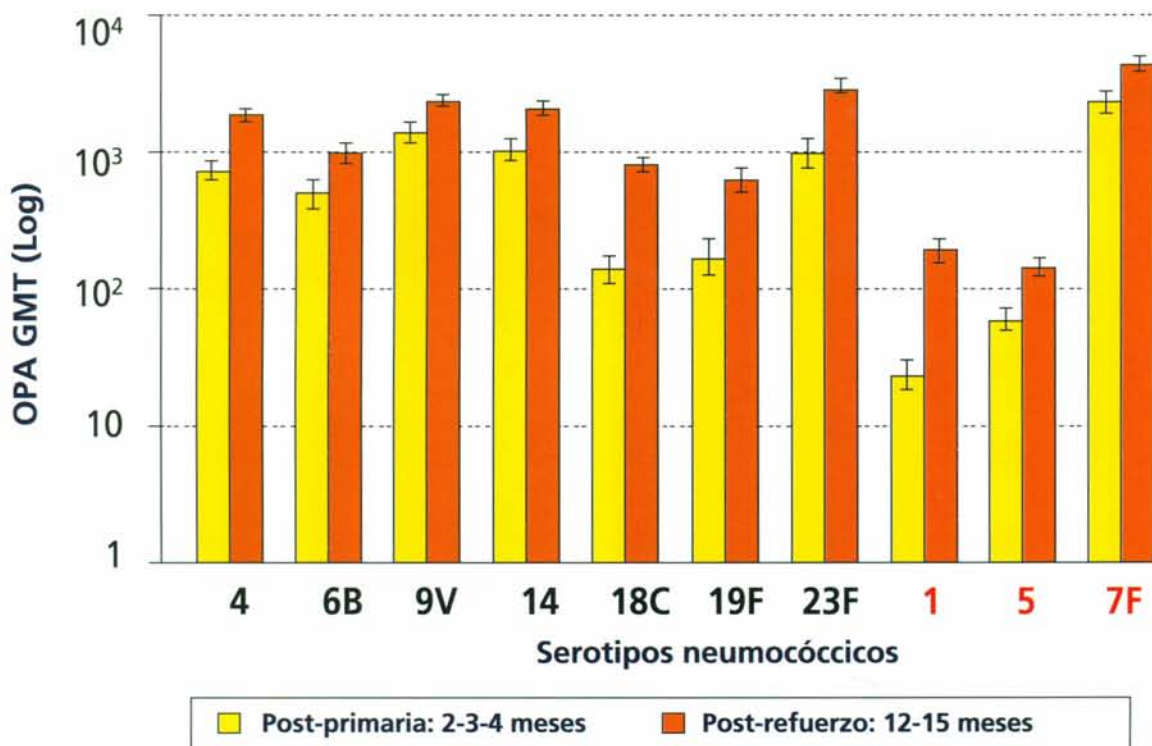


Figura 8b. Comparación de respuestas de anticuerpos post-primarios y post-refuerzo contra *Synflorix*® por OPA ⁵¹

Incremento robusto en los títulos de anticuerpos funcionales OPA (~8-93 veces) luego de la 4ª dosis para todos los serotipos vacunales

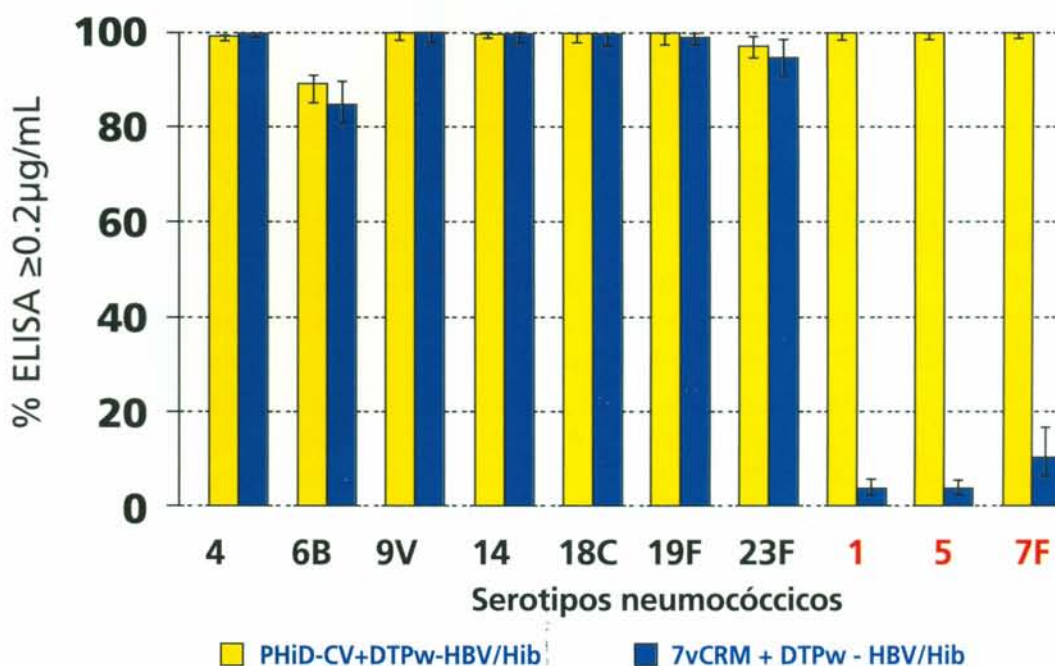


Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (DTPa) adsorbida

En otro estudio doble ciego realizado en Filipinas donde se administró la vacuna concomitante- mente con DTPwHBV/Hib se encontró que, un mes después de completado la vacunación primaria, Synflorix® induce una respuesta de anticuerpos significativa (ELISA) y similar a la vacuna PCV7 frente a todos los serotipos presentes en la vacuna.

En otro estudio doble ciego realizado en Filipinas donde se administró la vacuna concomitante- mente con DTPwHBV/Hib se encontró que, un mes después de completado la vacunación primaria, Synflorix® induce una respuesta de anticuerpos significativa (ELISA) y similar a la vacuna PCV7 frente a todos los serotipos presentes en la vacuna.

Figura 8c. Porcentaje de anticuerpos anti-neumococo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ un mes post-dosis 3 (ELISA 22F)⁹⁰



% de lactantes con anticuerpos $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ estuvo dentro del mismo rango para ambos grupos para ST comunes (PHiD - CV: $\geq 91,2\%$; 7vCRM: $\geq 86,3\%$).

Bernal N. et. Ped Infect Dis J 2009; 28(4): S89-S96

El porcentaje de niños con concentraciones $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ estuvo dentro del mismo rango para el grupo que recibió la vacuna de GSK así como los niños que recibieron la vacuna 7 valente conjugada para todos los serotipos comunes a ambas vacunas (Grupo PHiD-CV: $\geq 91,2\%$; grupo 7vCRM: $\geq 86,3\%$).

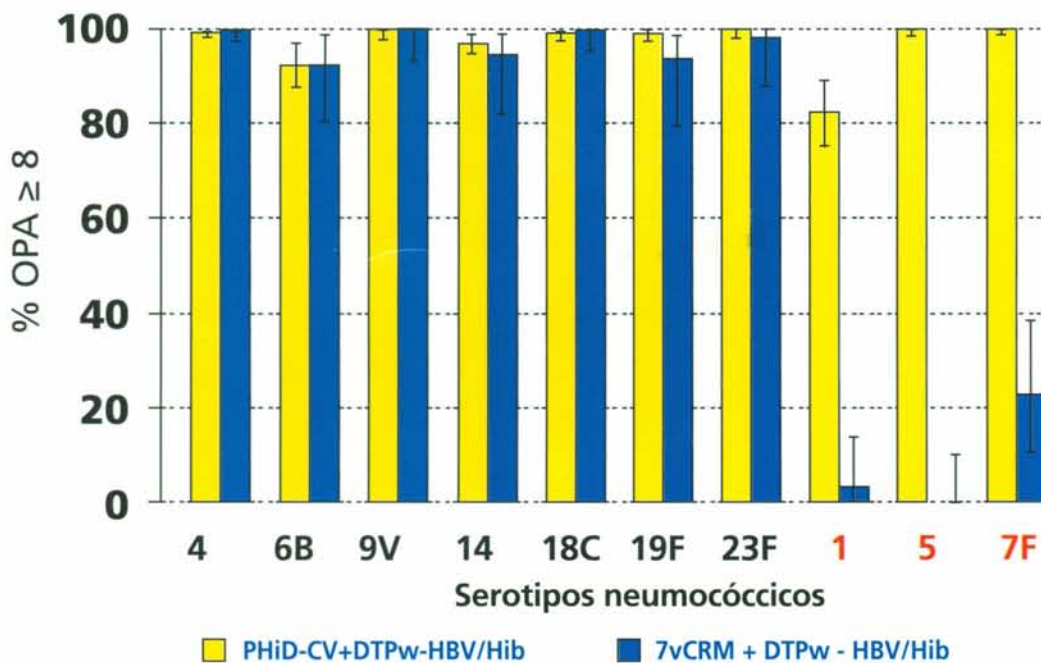


Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (HbIV), adsorbida

Para los serotipos 1, 5 y 7F, por lo menos 99,6% de vacunados con Synflorix® tuvieron concentraciones de anticuerpos $\geq 0,2\mu\text{g/mL}$.

Las concentraciones medias geométricas de anticuerpos (GMCs) observadas cuando Synflorix® se coadministra con vacunas de rutina del PAI con componente pertussis de células enteras (DTPw), evidencian perfil de inmunogenicidad similar a la vacuna 7 valente conjugada.

Para los serotipos 18C y 19F PHiD-CV mostró GMC de anticuerpos específicos por arriba de los obtenidos con PCV7.



% de lactantes con actividad de OPA ≥ 8 estuvo dentro del mismo rango para ambos grupos para la mayoría de ST comunes.

Bernal N. et. Ped Infect Dis J 2009; 28(4): S89-S96

Asimismo, las respuestas de anticuerpos totales y la inducción de anticuerpos funcionales OPA se han observado frente a serotipos relacionados, no incluidos en la vacuna, como 6A y 19A.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae tipo b (DTPw) adsorbida

Inmunogenicidad después de la vacunación primaria con tres dosis

Synflorix[®] indujo una respuesta inmune robusta y significativa para los diez serotipos incluidos en la vacuna en todos los esquemas de vacunación.¹⁰

Los estudios para registro se realizaron en Europa, Chile y Filipinas.^{10,56}

La inmunogenicidad de *Synflorix*[®] fue evaluada en ocho estudios en los que se utilizaron varios esquemas de tres dosis : 2-3-4 meses, 3-4-5 meses, 2-4-6 meses y 6-10 y 14 semanas.

Synflorix[®] fue siempre coadministrada con otras vacunas pediátricas.^{10, 54, 55}

En todos los estudios, 98-100% de los lactantes que recibieron *Synflorix*[®] fueron seropositivos (>100 unidades ELISA/mL) para anticuerpos anti- PD.¹⁰

Persistencia de anticuerpos

Se evaluó la persistencia de anticuerpos 7-14 meses después de la vacunación primaria con tres dosis de *Synflorix*[®] en siete estudios que incluyeron 2.931 lactantes vacunados con *Synflorix*[®] y 693 vacunados con *PCV7*. Se usó el esquema 2-3-4 ó 3-4-5 meses en la mayoría de los estudios para inmunizaciones primarias, y se incluyó *PCV7* como control en tres estudios.¹⁰

Para ambas vacunas, el porcentaje de lactantes con títulos OPA ≥ 8 antes de la vacunación de refuerzo varió considerablemente entre serotipos. Algunos datos de persistencia comparativa provenientes de los estudios 10Pn-PD-DiT-007, -008 y -017 indican que los porcentajes de lactantes que todavía tenían títulos OPA por encima del umbral en el momento del refuerzo, fueron similares en general para *Synflorix*[®] y *PCV7*.¹⁰

En el momento de la dosis de refuerzo, 50-99% de los lactantes que recibieron inmunización primaria con *Synflorix*[®] y 44-96% de los inmunizados con *PCV7* tenían concentraciones de anticuerpos >0,20 $\mu\text{g/mL}$ a los serotipos comunes a ambas vacunas.¹⁰

Vacunación de refuerzo

Synflorix[®] indujo una respuesta inmune de refuerzo robusta y significativa.

Se observaron aumentos de respuestas ELISA (aumento por lo menos de 3,8 veces) y OPA (aumento por lo menos de 3,9 veces) después de la cuarta dosis de *Synflorix*[®] en comparación con los niveles anteriores al refuerzo.¹⁰

Estas observaciones surgen de los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo con 2.871 niños entre 11 y 18 meses de edad que recibieron vacunación de refuerzo con *Synflorix*[®], después de la inmunización primaria de tres dosis.¹⁰

Intercambiabilidad de refuerzo después de inmunización primaria con 3 dosis

Synflorix[®] demostró que es capaz de inducir respuestas de refuerzo en niños que recibieron inmunización primaria con *PCV7* contra los siete serotipos presentes en ambas vacunas. Al menos 97% y 94,9% de los lactantes alcanzaron los umbrales ELISA y OPA (Estudio 10Pn-PD-DiT-007).

Además, *Synflorix*[®] indujo una respuesta inmune contra los serotipos adicionales presentes en su formulación en al menos 85% de los lactantes que recibieron inmunización primaria con *PCV7* seguidos por una sola dosis de *Synflorix*[®]. En contrapartida, menos del 7,5% de los lactantes que recibieron inmunización primaria y refuerzo con *PCV7* mostraron títulos ELISA por



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (DTPa), adsorbido.

Synflorix[®] es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

encima del umbral para estos serotipos.⁵¹ A pesar de la respuesta inmune observada tras una dosis contra los serotipos 1, 5 y 7F, no puede predecirse el grado y la duración de la protección contra estos serotipos.

Por esta razón se puede considerar utilizar *Synflorix*[®] para vacunación de refuerzo en niños que recibieron previamente el esquema primario con *PCV7*.

Esquemas de inmunización para actualización (*catch-up*)

La vacunación para actualización (*catch-up*) con *Synflorix*[®] en niños de 7-11 meses, 12-23 meses y ≥ 24 meses a 5 años de edad, fue valorada en el estudio 10Pn-PD-DiT-013.¹⁰ Se documentaron los diferentes esquemas de *catch-up* en 450 niños (con 150 niños por grupo e incluyendo un grupo control de 150 niños <6 meses de edad que recibió la serie primaria estándar de tres dosis (2-3-4 meses).

El patrón general de las respuestas inmunes inducidas fue muy similar en todos los grupos de edad. Como ya se ha observado con *PCV7*, en niños de 12 a 23 meses de edad comparado con niños menores de 6 meses, se ha observado que la respuesta inmune para la mayoría de los serotipos medida por concentración media geométrica de anticuerpos (GMC) y los títulos medios geométricos (GMT) fue mayor después de la segunda dosis. Se observó una respuesta menor en los serotipos 6B y 23F.¹⁰

En relación a las respuestas de anticuerpos funcionales (OPA) *Synflorix*[®] indujo respuestas mayores para la mayor parte de los serotipos, aunque fueron menores para los serotipos 1 y 5.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo después de dos dosis en niños con edades entre 12 y 23 meses.¹⁰ Es importante mencionar que los datos de respuesta de refuerzo para los grupos de edad de <6 meses y 7-11 meses, no mostraron diferencias importantes.¹⁰

Se ha observado variabilidad en la respuesta inmune medida por ELISA y OPA para los diferentes serotipos en niños mayores de 2 años de edad en comparación con los niños menores de 6 meses.¹⁰

Memoria inmune (Estudio 10Pn-PD-DiT-008)

***Synflorix*[®] demostró que es capaz de inducir una respuesta inmune de memoria medida por ELISA, en niños vacunados tanto con un esquema primario con *Synflorix*[®] o con *PCV7*.**

Los lactantes que recibieron inmunización primaria en el estudio 10Pn-PD-DiT-003 con tres dosis de *Synflorix*[®] o de *PCV7*, recibieron una dosis única de vacuna 23vPS (vacuna de polisacáridos no conjugados 23 valente) a los 11-14 meses de edad (edad media de 12,1 meses) en el estudio 10PN-PD-DIT-008.¹⁰

Las GMC ELISA pre- y post- refuerzo con 23vPS indicaron una buena respuesta anamnésica después de la vacunación primaria. El efecto de inmunización primaria varió por serotipo, pero fue notorio para todos los serotipos vacunales. En particular, se vieron buenas respuestas de refuerzo para los serotipos 1 y 5. Con respecto a los serotipos 6B y 23F, se vio un aumento de 7 veces en GMC desde el pre-refuerzo al post-refuerzo en el grupo de *Synflorix*[®].¹⁰

Coadministración de *Synflorix*[®] con otras vacunas administradas rutinariamente

En estudios clínicos, *Synflorix*[®] ha sido administrada concomitantemente con las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el



Vacuna conjugada de polisacárido neurocítico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTH), adsorbida

sarampión-paperas-rubéola y varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus.^{51,54-57} En la formulación de *Synflorix*[®], la elección de Proteína D de HiNT como principal proteína transportadora fue efectuada en parte para evitar la supresión mediada por el transportador y la posible interferencia con vacunas coadministradas.⁴⁶

Se valoraron datos de inmunogenicidad de tres estudios de vacunación primaria y dos de vacunación de refuerzo, en busca de posibles impactos de la coadministración de *Synflorix*[®] sobre la respuesta inmune a vacunas de la infancia administradas rutinariamente, en comparación con la coadministración de *PCV7*.^{10, 51, 54, 56}

Se puede concluir de estos estudios, que la coadministración de *Synflorix*[®] con vacunas de la infancia utilizadas frecuentemente, indujo niveles altos de seroprotección/seropositividad contra todas las enfermedades a las que va dirigida.^{54, 55} No se observó evidencia de interferencia negativa sobre la respuesta inmune a alguno de los antígenos vacunales coadministrados, cuando se comparó a la práctica rutinaria actual de coadministración de *PCV7*.^{54,55}

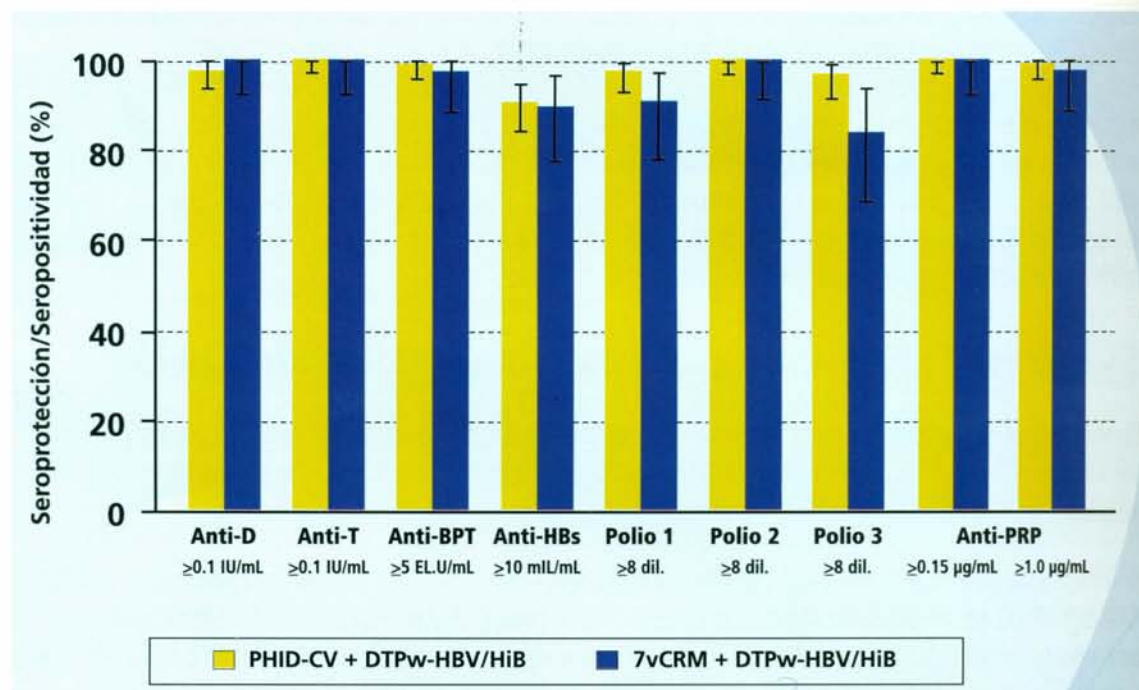
No se observó interferencia con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independiente de la proteína transportadora (conjugados CRM₁₉₇ y TT).

Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente al toxoide diftérico y al toxoide tetánico.

Para poliovirus, un mes después de completar la vacuna primaria en diferentes estudios, más del 96% de los que recibieron *Synflorix*[®] tuvieron concentraciones de anticuerpos consistentes con seroprotección contra poliovirus 1 y 3; se observaron diferencias en la respuesta para poliovirus 2 entre los estudios, aunque dentro del mismo rango para ambas vacunas en cada estudio.⁵⁴ No se conoce la relevancia de esta observación.

En las figuras 9a y 9b se grafican los resultados de la respuesta inmune contra los diferentes antígenos vacunales observados en el estudio de Filipinas en cual se coadministró *Synflorix*[®] con otras vacunas incluyendo componente pertussis de células enteras (DTPw).⁵⁷

Fig.9a Seroprotección y seropositividad un mes post 3ª dosis para diferentes antígenos vacunales (toxoide diftérico, tetánico, pertussis, poliovirus 1, 2 y 3, hepatitis B y Hib)

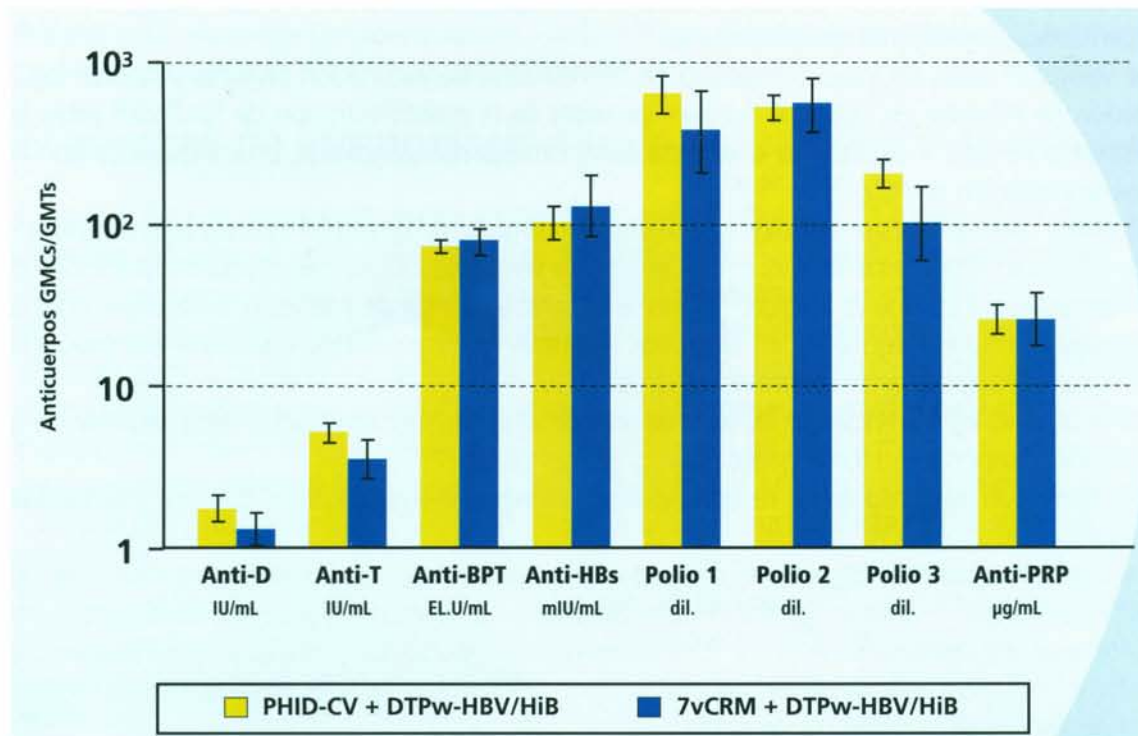


Adaptado de: Knuf M. et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4)suppl:S89-S96



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificado (HiNT), subunitaria

Fig.9b Concentraciones de anticuerpos (GMCs y GMTs) un mes post 3ª dosis para diferentes antígenos vacunales (toxoide diftérico, tetánico, pertussis, hepatitis, poliovirus 1, 2 y3 y Hib)



Adaptado de: Knuf M et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4)suppl:S89-S96

Coadministración con paracetamol

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de vacunas puede reducir la incidencia o intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Aunque no se conoce el significado clínico, datos provenientes de estudios clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmune de las vacunas antineumocóccicas.⁸⁶

Por otra parte, los datos recopilados de los estudios 10Pn-PD-DiT-010, 014 y 001 indican que las modulaciones observadas de las respuestas inmunes producidas por paracetamol, administrado antes o inmediatamente después de la vacunación del lactante, no se limitan a una vacuna específica,¹⁰ y es probable que el impacto clínico sea limitado, considerando que las tasas de seroprotección no fueron significativamente afectadas y que se demostró una inmunización primaria adecuada a través de las respuestas de refuerzo.

Synflorix®: registro para la prevención de OMA

Synflorix® ofrece protección amplia más allá de la enfermedad invasiva al inducir una amplia cobertura contra OMA clínica y contra la OMA neumocóccica con impacto en la prevención del primer episodio.⁵⁰

En el Estudio de Eficacia en Otitis neumocóccica (POET por sus siglas en inglés, *Pneumococcal Otitis Efficacy Trial*) se estudió la vacuna prototipo undecavalente, predecesora de Synflorix® para la prevención de OMA. Los resultados de inmunogenicidad obtenidos en el estudio POET y en estudios conducidos con Synflorix® brindan la base para estimar el efecto protector de Synflorix® contra OMA.

El estudio POET se realizó en la República Checa y en la República Eslovaca e incluyó a 4.968 lactantes, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir, ya fuera 11Pn-PD o vacuna contra hepatitis A a los 3, 4, 5 y 12–15 meses de edad.⁵⁰ Se hizo seguimiento a los lactantes hasta el final de su segundo año de vida.

El estudio requirió una definición relevante del caso de OMA clínica y confirmación de todos los casos por un especialista en otorrinolaringología (ORL). Se obtuvo una muestra de líquido del oído medio para cultivo bacteriológico, de la mayoría de episodios de OMA (96%). El objetivo primario del estudio fue demostrar eficacia contra el primer episodio de OMA por serotipo neumocócico vacunal. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia contra OMA causada por HiNT.

Eficacia de 11Pn-PD contra OMA en POET

Se registraron un total de 333 episodios clínicos de OMA en el grupo de 11Pn-PD y 499 en el grupo control, lo que da como resultado una reducción de 33,6% (IC 95%: 20,8-44,3%, [$p < 0,001$]) en la incidencia de OMA (independientemente de la etiología – ver Tabla 3). La eficacia contra el primer episodio confirmado de OMA causada por serotipos vacunales fue 52,6% (IC 95%: 35,0 – 65,5%). La eficacia de la vacuna contra un episodio de OMA por cualquier serotipo vacunal fue 57,6% (IC 95%: 41,4-69,3% [$p < 0,001$]). La eficacia contra cualquier episodio de OMA debido a cualquier serotipo neumocócico fue 51,5 % (IC 95%: 36,8-62,9%, [$p < 0,001$]). La eficacia contra cualquier episodio de OMA debido a HiNT fue 35,3% (IC 95%: 1,8-57,4% [$p < 0,04$]). Se mostró eficacia vacunal específica para el serotipo estadísticamente significativa, para cuatro serotipos, 6B (87,6% [IC 95%: 58,4-96,3%][$p < 0,001$]), 14 (95,5% [IC 95%: 66,0-99,4%][$p < 0,003$]), 19F (44,4% [IC 95%: 8,3-66,3] [$p < 0,021$]) y 23F (72,3% [IC 95%: 24,8-89,8%][$p < 0,012$]). Para otros serotipos vacunales, el número de casos de OMA fue muy limitado para permitir sacar cualquier conclusión de eficacia.^{10, 50}

Por otro lado, no se mostró protección contra OMA causada por el serotipo 3, a pesar de contar con un número suficiente de episodios.⁵⁰ Las respuestas OPA para este serotipo no pueden ser directamente comparadas con aquellas de los otros serotipos vacunales, puesto que se usó un aislamiento de serotipo 3 atípico, no patogénico, SSI 3/1, para medir la actividad OPA, mientras que para los otros serotipos, se utilizaron aislamientos clínicos típicos. Una posible explicación para la falta de eficacia vacunal contra OMA por el serotipo 3, es, ya sea, la expresión atípicamente abundante de polisacárido capsular,⁶⁴ o las formas acapsulares asociadas con el crecimiento de biofilms,⁶⁵⁻⁶⁷ que podrían hacer a las cepas de serotipo 3 menos susceptibles a los mecanismos de defensa mediados por anticuerpos antipolisacáridos, tales como la opsonofagocitosis.

En este estudio, la respuesta inmune contra el serotipo 3 mostró un perfil de respuesta atípico. Tras la dosis de refuerzo, se observaron títulos menores que los observados luego del esquema de inmunización primaria.⁸⁷ Este fenómeno de hiporrespuesta, teóricamente podría significar un riesgo incrementado para el desarrollo de infecciones en periodo post-vacunal como ha sido descrito para otros patógenos como el meningococo C.⁸⁸ Una respuesta inmune de refuerzo limitada, puede tener un impacto en la eficacia protectora antes de la dosis de refuerzo, especialmente si se observa una incapacidad para responder rápidamente al estímulo inmune causado por el serotipo en cuestión y por lo tanto indica una limitación en la memoria inmunológica. Las observaciones en POET parecen indicar que la vacunación previa contra el serotipo 3 puede haber limitado la capacidad de respuesta inmune al polisacárido y por ende a la infección natural. La eficacia de la vacuna contra el serotipo 3 antes y después de la dosis de refuerzo fue de -17,1% y -43,3% respectivamente.⁸⁷



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* tipo 6 (DIT6), adsorbido

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Este patrón de respuesta inmune al serotipo 3 ha sido observado de manera similar en estudios llevados a cabo con otras vacunas antineumocóccicas conjugadas en desarrollo.⁸⁹

También se mostró eficacia contra OMA causada por todos los serotipos relacionados con la vacuna combinados (sobre todo 6A), pero no se alcanzó significancia estadística para ningún serotipo individual.⁵⁰

Durante el período de seguimiento, no hubo evidencia de enfermedad de reemplazo de serotipos neumocóccicos, aun cuando los datos de portación nasofaríngea sugieren algún incremento en tipos no vacunales en algunos momentos.⁵⁰

Tabla 3. Hallazgos de eficacia en POET y estimación de eficacia para Synflorix®

Tipo o causa de OMA	Eficacia vacunal (IC 95%)
Eficacia clínica contra el primer episodio de OMA neumocóccica	52,6% (36,1–64,9)
Episodios de OMA causados por cualquier serotipo neumocóccico	51,5% (36,8–62,9)
Episodios de OMA causados por serotipos neumocóccicos cubiertos por la vacuna undecavalente	57,6% (41,4–69,3)
Episodios de OMA causados por serotipos neumocóccicos cubiertos por Synflorix®	67,9% (53,0–78,1)
Episodios de OMA debidos a serotipos neumocóccicos relacionados con la vacuna	65,5% (22,4–84,7)
Episodios de OMA clínica independientemente de la etiología	33,6% (20,8– 44,3)
Episodios de OMA causados por <i>H. influenzae</i> (incluyendo HiNT)	35,6% (3,8–57,0)
Episodios de OMA causados solo por HiNT	35,3% (1,8–57,4)

*POET (*Pneumococcal Otitis media Efficacy Trial*) fue un estudio doble ciego, aleatorizado, realizado en las Repúblicas Checa y Eslovaca entre 2000 y 2004. Casi 2500 lactantes fueron inmunizados con esta vacuna en un esquema 3+1 (3, 4 y 5 meses seguido de un refuerzo a los 12–15 meses), coadministrada con *Infanrix® hexa*.

En el estudio POET, se observó una reducción del 42,8% en la portación de serotipos vacunales de *S. pneumoniae* evaluada a los 15-18 meses post-vacunación. Esta no alcanzó significancia estadística.⁵⁰

También se observó una reducción en la portación de cepas de *H. influenzae* del 42,6% la cual fue estadísticamente significativa (IC 95% 1,3 - 66,6)[p0,046]. La mayor parte de estas cepas fueron HiNT. La reducción en la portación de HiNT fue del 41,4%.⁵⁰

Puente inmunológico entre 11Pn-PD y Synflorix®

Después del estudio POET, la formulación undecavalente fue optimizada quitándole el serotipo 3 y cambiando la proteína transportadora para los serotipos 18C y 19F a TT y TD respectivamente, para maximizar los resultados inmunológicos.

Puesto que la formulación 11Pn-PD ya no estaba disponible, no fue posible una comparación directa con Synflorix®. En su lugar, se realizó en el estudio 10Pn-PD-DiT-010 una comparación de la respuesta inmune inducida por Synflorix® con los datos históricos de inmunogenicidad obtenidos con la vacuna 11Pn-PD en POET. Este estudio fue llevado a cabo en el mismo lugar (República Checa) y utilizó el mismo esquema de inmunización (3-4-5 meses) que el estudio POET. En este estudio se estableció la equivalencia inmunológica entre el prototipo undecavalente y Synflorix®, utilizando tanto ELISA como OPA.¹⁰ Este puente inmunológico fue la base para que la EMEA registrara Synflorix® para prevenir la OMA neumocócica.

Seguridad

Synflorix® ha demostrado tener un perfil de seguridad y reactogenicidad similar a la actual vacuna conjugada heptavalente.⁹

La seguridad fue establecida en estudios de inmunización primaria, de refuerzo y de actualización (*catch-up*), en los que se administraron 12.137 dosis de Synflorix®.⁹ Se evaluó la reactogenicidad y la seguridad en cinco estudios clínicos.^{51, 54-56} En estos estudios, Synflorix® o PCV7 fueron coadministradas con varias combinaciones de vacunas basadas en DTPa, vacunas conjugadas del serogrupo C de *Neisseria meningitidis* y DTPw-HBV/Hib.^{9, 10, 51, 54-56} Se hizo seguimiento de síntomas locales y generales durante 4 días después de cada dosis de vacuna utilizando tarjetas de registro diario. También se recolectó información de todos los eventos adversos y eventos adversos serios. (Tablas 4-6¹⁰).

4.145 lactantes contribuyeron a los datos de seguridad analizados. Se reportó fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (temperatura rectal) después de cerca de un tercio de las dosis primarias o de refuerzo coadministradas con vacunas con base en DTPa y después de aproximadamente el 60% de las dosis primarias con coadministración de DTPw, tanto en los grupos de Synflorix® como de PCV7. Se reportó fiebre $>40^{\circ}\text{C}$ después de $\leq 1,1\%$ de las dosis de Synflorix® y $\leq 2,2\%$ de las dosis de PCV7.^{9, 10} La incidencia y la intensidad de las reacciones generales estuvieron dentro del mismo rango en los grupos de Synflorix® y de PCV7. La somnolencia y la irritabilidad en el estudio con coadministración de conjugados de MenC, e irritabilidad y pérdida de apetito en el estudio con coadministración de vacunas combinadas con base en DTPw, tendieron a ser levemente mayores en los grupos de Synflorix®. No se observó tal tendencia para síntomas generales solicitados con intensidad de grado 3.¹⁰

Los perfiles de seguridad y reactogenicidad de Synflorix® y de PCV7 estuvieron dentro del mismo rango cuando se administraron para vacunación primaria y de refuerzo en coadministración con otras vacunas pediátricas usadas rutinariamente (tablas 4 y 5).^{9, 10} Adicionalmente, la tasa general de retiro observada a lo largo de todos los estudios clínicos fue muy baja, de solo 1,2%. La mayoría de estos lactantes se retiraron de los estudios por otras razones diferentes a eventos adversos o eventos adversos serios.¹⁰



Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (DTPw), adjuvada.

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Tabla 4: Comparación del porcentaje de lactantes que reportaron eventos adversos locales solicitados – dolor, enrojecimiento e hinchazón – dentro del período de seguimiento de 4 días (0-3) en los estudios 001, 003, 011 controlados de vacunación primaria con PCV7 coadministrada con combinación de vacunas con base en DTPa (cohorte vacunada total [TVC, por sus siglas en inglés])

Síntomas	Estudio	Tipo	Grupo						Riesgo Relativo (Synflorix® sobre PCV7)			
			Synflorix®			PCV7			IC 95%			
			N	n	%	N	n	%	RR	LInf	LSup	Valor p
Dolor	Conjunto	Todos	2442	1340	54,9	865	419	48,4	1,12	1,00	1,25	0,046
		Grado 3	2442	154	6,3	865	39	4,5	1,33	0,93	1,95	0,121
Enrojecimiento	Conjunto	Todos	2442	1582	64,8	865	566	65,4	0,99	0,90	1,09	0,827
		>20 mm	2442	259	10,6	865	79	9,1	1,14	0,88	1,48	0,356
		>30 mm	2442	100	4,1	865	32	3,7	1,07	0,71	1,66	0,811
Hinchazón	Conjunto	Todos	2442	1313	53,8	865	428	49,5	1,08	0,96	1,21	0,190
		>20 mm	2442	372	15,2	865	102	11,8	1,26	1,01	1,59	0,040
		>30 mm	2442	165	6,8	865	49	5,7	1,16	0,84	1,63	0,418

Tabla 5: Incidencia de eventos adversos generales solicitados por dosis/global – somnolencia, irritabilidad, fiebre, pérdida de apetito – reportados durante el período de seguimiento de 4 días (días 0–3) en los grupos de estudio de vacunación catch-up (TVC)

		7-11 meses					12-23 meses					≥ 24 meses				
					IC 95 %					IC 95 %					IC 95 %	
Síntoma	Tipo	N	n	%	LInf	LSup	N	n	%	LInf	LSup	N	n	%	LInf	LSup
Somnolencia	Todos	295	121	41,0	35,3	46,9	292	111	38,0	32,4	43,9	148	55	37,2	29,4	45,5
	Grado 3	295	1	0,3	0,0	1,9	292	3	1,0	0,2	3,0	148	1	0,7	0,0	3,7
	Relacionado	295	119	40,3	34,7	46,2	292	108	37,0	31,4	42,8	148	55	37,2	29,4	45,5
	Grado 3 & Relacionado	295	1	0,3	0,0	1,9	292	3	1,0	0,2	3,0	148	1	0,7	0,0	3,7
Irritabilidad	Todos	295	168	56,9	51,1	62,7	292	152	52,1	46,2	57,9	148	62	41,9	33,8	50,3
	Grado 3	295	5	1,7	0,6	3,9	292	7	2,4	1,0	4,9	148	2	1,4	0,2	4,8
	Relacionado	295	167	56,6	57,7	62,3	292	149	51,0	45,1	56,9	148	62	41,9	33,8	50,3
	Grado 3 & Relacionado	295	5	1,7	0,6	3,9	292	6	2,1	0,8	4,4	148	2	1,4	0,2	4,8
Pérdida de apetito	Todos	295	77	26,1	21,2	31,5	292	77	26,4	21,4	31,8	148	41	27,7	20,7	35,7
	Grado 3	295	0	0,0	0,0	1,2	292	4	1,4	0,4	3,5	148	0	0,0	0,0	2,5
	Relacionado	295	74	25,1	20,2	30,4	292	72	24,7	19,8	30,0	148	40	27,0	20,1	34,9
	Grado 3 & Relacionado	295	0	0,0	0,0	1,2	292	3	1,0	0,2	3,0	148	0	0,0	0,0	2,5
Fiebre (temperatura rectal)	≥38,0°C	295	68	23,1	18,4	28,3	292	54	18,5	14,2	23,4	148	10	6,8	3,3	12,1
	>38,5°C	295	10	3,4	1,6	6,1	292	13	4,5	2,4	7,5	148	4	2,7	0,7	6,8
	>39,0°C	295	4	1,4	0,4	3,4	292	6	2,1	0,8	4,4	148	1	0,7	0,0	3,7
	>39,5°C	295	1	0,3	0,0	1,9	292	4	1,4	0,4	3,5	148	0	0,0	0,0	2,5
	>40,0°C	295	0	0,0	0,0	1,2	292	0	0,0	0,0	1,3	148	0	0,0	0,0	2,5
	≥38,0°C & Relacionado	295	67	22,7	18,1	27,9	292	48	16,4	12,4	21,2	148	10	6,8	3,3	12,1
	>39,0°C & Relacionado	295	4	1,4	0,4	3,4	292	4	1,4	0,4	3,5	148	1	0,7	0,0	3,7
	>40,0°C & Relacionado	295	0	0,0	0,0	1,2	292	0	0,0	0,0	1,3	148	0	0,0	0,0	2,5

Los eventos adversos serios estuvieron dentro del mismo rango tanto para PCV7 como para Synflorix® (9% versus 9,8% respectivamente).^{9, 10}

Tabla 6: Incidencia de eventos adversos serios en estudios primarios presentados por Clase Órgano Sistema (System Organ Class) (TVC)

Clase Órgano Sistema primario (CÓDIGO)	Synflorix™ análisis conjunto N = 4145	
	n	%
Por lo menos un síntoma	374	9,0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (10005329)	8	0,2
Trastornos congénitos, familiares y genéticos (10010331)	3	0,1
Trastornos de los ojos (10015919)	1	0,0
Trastornos gastrointestinales (10017947)	37	0,9
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (10018065)	8	0,2
Trastornos hepatobiliares (10019805)	1	0,0
Trastornos del sistema inmune (10021428)	4	0,1
Infecciones e infestaciones (10021881)	287	6,9
Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimientos (10022117)	27	0,7
Trastornos del metabolismo y nutrición (10027433)	14	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (10028395)	1	0,0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incl. quistes y pólipos) (10029104)	2	0,0
Trastornos del sistema nervioso (10029205)	11	0,3
Trastornos siquiátricos (10037175)	4	0,1
Trastornos renales y urinarios (10038359)	2	0,0
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas (10038604)	1	0,0
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino (10038738)	42	1,0
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo (10040785)	13	0,3
Trastornos vasculares (10047065)	2	0,0

Dosificación y administración

Synflorix[®] está registrado para uso en niños entre 6 semanas y 2 años de edad.¹⁰

El esquema de vacunación primaria para *Synflorix*[®] consiste en tres dosis de 0,5 mL con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria y preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad. *Synflorix*[®] debe administrarse a niños en una forma específica para la edad.¹⁰

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad: el esquema de vacunación para *Synflorix*[®] consiste en tres dosis, cada una espaciada al menos por 1 mes. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes de 7–11 meses de edad: el esquema de vacunación para *Synflorix*[®] consiste en dos dosis de 0,5 mL con un intervalo de por lo menos un mes entre dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis.

Lactantes de 12–23 meses de edad: el esquema de vacunación para *Synflorix*[®] consiste en dos dosis de 0,5 mL con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo después de esta inmunización.

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de *Synflorix*[®], completen el curso completo de vacunación con *Synflorix*[®].

Synflorix[®] puede ser utilizado como refuerzo en los niños que recibieron la vacunación primaria con PCV7.⁵¹ Los niños que recibieron PCV7 para la serie primaria y luego *Synflorix*[®] como refuerzo, no pueden considerarse completamente inmunizados contra los serotipos adicionales 1, 5, y 7F. Si bien se ha observado que una dosis induce una respuesta ELISA sobre el umbral en más del 85% de los lactantes para los serotipos adicionales, no puede predecirse el grado y la duración de la protección contra ellos.

Synflorix[®] es apropiada para esquemas de vacunación nacional, ya que ha sido estudiada en varios esquemas frecuentemente utilizados; 2-3-4 meses, 3-4-5 meses, 2-4-6 meses, 3-5-11 meses y 6-10-14 semanas. También tiene un perfil probado de seguridad e inmunogenicidad con un rango de vacunas coadministradas, incluyendo:

- Vacunas de combinación con base en difteria- tétanos-pertusis acelular (DTPa)⁵⁴
- Vacunas de combinación con base en difteria- tétanos-pertusis de célula completa (DTPw)^{54, 56}
- Vacuna contra Hepatitis B (VHB)⁵⁴
- Vacuna inactivada contra virus de polio (IPV)^{54, 56}
- Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)⁵⁴
- Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (SPR)(con dosis de refuerzo)¹⁰
- Vacuna contra varicela¹⁰
- Vacunas conjugadas contra *Neisseria meningitidis* serogrupo C (MenC)⁵⁴
- Vacuna oral contra virus de polio (OPV)^{54, 56}
- Vacuna oral contra rotavirus¹⁰

Synflorix[®] debe darse siempre por inyección intramuscular. Los sitios preferidos son la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides del brazo en niños pequeños. NUNCA debe administrarse de manera intravascular o intradérmica.¹⁰

Podría aparecer un depósito fino, blanco, en la jeringa prellenada después del almacenamiento, pero esto no es un signo de deterioro. Antes de la administración, la vacuna debe ser bien agitada e inspeccionado el contenido de la jeringa, antes y después de agitar, en busca de cualquier material particulado extraño y/o apariencia física anormal.¹⁰



Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificado (HITD), adsorbida

Synflorix[®] es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Contraindicaciones

Synflorix[®] no debe ser utilizada si el lactante es hipersensible a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. La administración de *Synflorix*[®] debe posponerse en lactantes que tienen enfermedad febril aguda severa (temperatura sobre 38°C). No debe retrasarse la vacunación ante una infección menor, como un resfriado, *Synflorix*[®] aún debe administrarse.

Por favor refiérase a la información para prescribir local para documentarse sobre advertencias y precauciones especiales

Almacenamiento y Empaque

Synflorix[®] tiene una vida útil de 3 años si se almacena bajo las condiciones recomendadas, es decir, en un refrigerador (2–8°C) y en el empaque original para protección de la luz. *Synflorix*[®] no debe ser congelada y no debe usarse después de la fecha de expiración dada en el empaque.¹⁰

Vacunas de GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Biologicals es un líder mundial en investigación de vacunas, con más de 50 años de experiencia en investigación y desarrollo de vacunas. Comercializa más de veintiocho vacunas pediátricas a nivel mundial, que juegan papeles importantes en la prevención de infecciones graves y complicadas de la niñez.

En 2007, GlaxoSmithKline Biologicals distribuyó más de 1.300 millones de dosis de vacunas a 169 países, tanto en el mundo desarrollado como en el que está en vías de desarrollo-un promedio de 3,5 millones de dosis por día. Además, GlaxoSmithKline trabaja con comunidades de grupos interesados tales como la OMS y GAVI⁶⁸ para promover la captación de vacunas en los países en vías de desarrollo, incluyendo iniciativas de adopción de precios en escalas⁶⁹ y donación de millones de dosis de vacunas.⁷⁰

La experiencia de GlaxoSmithKline fue crucial para el desarrollo de *Synflorix*[®] – una vacuna de nueva generación diseñada para satisfacer algunos de los desafíos que actualmente enfrenta la vacunación antineumocócica. El lanzamiento de esta nueva vacuna refleja el compromiso continuo de GlaxoSmithKline al desarrollo, fabricación y suministro de vacunas efectivas, bien toleradas y convenientes, ayudando a mejorar la salud de los niños a lo largo del mundo.

En los últimos 10 años GlaxoSmithKline ha distribuido 10,6 billones de dosis de vacunas a nivel Global y 1,1 billones de dosis en Latinoamérica.⁸²



Referencias

1. WHO. Weekly epidemiological record 8212, 23 March 2007:93-104.
2. Cripps AW, Otczyk DC, Kyd JM. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine* 2005; **23**: 2304-10.
3. Melegaro A, Edmunds WJ, Pebody R, et al. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. *J Infect* 2006; **52**: 37-48.
4. Tan TQ, Mason EO, Jr., Wald ER, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; **110**: 1-6.
5. Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; **19**: 823-33.
6. Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 726-31.
7. WHO. Appendix: Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. WHO Technical Report Series (2005) No. 927. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION.
8. Global Serotype Project (Análisis de la versión 2.0 finalizada) GSP2 report. Disponible en: http://www.vaccineamc.org/files/TTP_Codebook.pdf [Accedido en marzo de 2009].
9. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with routine childhood vaccines. *Paediatr Infect Dis J* 2009; **28**: S109-S118.
10. European Medicines Agency (EMA). Public Assessment Report (EPAR) - Synflorix, 2009.
11. UNICEF/WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children. Disponible en: http://www.unicef.org/publications/index_35626.html [Accedido en marzo de 2009].
12. Greenberg D, Bilenko N, Liss Z, et al. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr* 2003; **162**: 576-81.
13. Pichichero ME. Evolving shifts in otitis media pathogens: relevance to a managed care organization. *Am J Manag Care* 2005; **11**: S192-201.
14. Finch RG, Low DE. A critical assessment of published guidelines and other decision-support systems for the antibiotic treatment of community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; **8 Suppl 2**: 69-91.
15. Feikin 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**: 223-9.
16. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 188-95.
17. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005; **11**: 802-7.
18. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; **26**: 485-90.
19. Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 2101-7.
20. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, et al. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; **12**: 113-20.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi), adsorbido

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

21. Lynch JP, 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; **30**: 189-209.
22. Schilder AG, Lok W, Rovers MM. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; **68**: 29-36.
23. AAP/AAFA. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; **113**: 1451-65.
24. Low DE. Resistance trends in Haemophilus influenzae (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother* 2004; **16 Suppl 6**: 49-61.
25. Schito GC. Resistance trends in Streptococcus pneumoniae (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother* 2004; **16 Suppl 6**: 19-33.
26. Lode HM. Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2009; **15**: 212-7.
27. Ludwick JJ, Rossmann SN, Johnson MM, et al. The bacteriostatic properties of ear tubes made of absorbable polylactic acid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; **70**: 407-10.
28. Williamson I, Benge S, Mullee M, et al. Consultations for middle ear disease, antibiotic prescribing and risk factors for reattendance: a case-linked cohort study. *Br J Gen Pract* 2006; **56**: 170-5.
29. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; **165 Suppl 1**: S49-52.
30. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**: 187-95.
31. CDC. 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 Morb Mortal Wkly Rep* 2005; **54**: 893-7.
32. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, et al. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children. *J Infect Dis* 2004; **190**: 1203-11.
33. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine* 2007; **25**: 2406-12.
34. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 434-40.
35. Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 1390-7.
36. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; **5**: 83-93.
37. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, et al. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; **25**: 559-60.
38. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, et al. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ* 2006; **332**: 1333.
39. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1346-52.
40. Leimkugel J, Adams Forgor A, Gagneux S, et al. An outbreak of serotype 1 Streptococcus pneumoniae meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of Neisseria meningitidis meningitis epidemics. *J Infect Dis* 2005; **192**: 192-9.
41. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Mendez C, et al. Serotype distribution of invasive pneumococcal isolates among hospitalized children after systematic use of PCV7 in Madrid,



Synflorix®

Vaccina conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (HbN), atípicos.

- Spain (HERACLES study). 26th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Graz, Austria, 13-17 May 2008.
42. Slack M, Pichon B, Turbitt D, *et al.* P1-096 Cluster of Serotype 5 Invasive Pneumococcal Disease in a Religious Community in North London. 6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD). Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008
 43. Yaro S, Lourd M, Traore Y, *et al.* Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 693-700.
 44. Ruckinger S, von Kries R, Siedler A, *et al.* Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 118-22.
 45. Wyeth. Summary of Product Characteristics: Prevenar™.
 46. Burrage M, Robinson A, Borrow R, *et al.* Effect of vaccination with carrier protein on response to meningococcal C conjugate vaccines and value of different immunoassays as predictors of protection. *Infect Immun* 2002; **70**: 4946-54.
 47. Dagan R, Poolman JT, Zepp F. Combination vaccines containing DTPa-Hib: impact of IPV and coadministration of CRM197 conjugates. *Expert Rev Vaccines* 2008; **7**: 97-115.
 48. Akkoyunlu M, Ruan M, Forsgren A. Distribution of protein D, an immunoglobulin D-binding protein, in *Haemophilus* strains. *Infect Immun* 1991; **59**: 1231-8.
 49. Akkoyunlu M, Janson H, Ruan M, *et al.* Biological activity of serum antibodies to a nonacylated form of lipoprotein D of *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1996; **64**: 4586-92.
 50. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; **367**: 740-8.
 51. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Paediatr Infect Dis J* 2009; **28**: S66-S76.
 52. GSK. Data on file. 2009.
 53. Lagos R, Muñoz A, Levine M, *et al.* Reactogenicity and immunogenicity of the 10-valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D Conjugate vaccine (PHiD-CV) candidate co-administered with infanrix hexa™ in Chilean infants. Abstract P3-129. 6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD). , Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008
 54. Knuf M, Szenborn L, Moro M, *et al.* Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when co-administered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Paediatr Infect Dis J* 2009; **28**: S97-S108.
 55. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C vaccines. *Paediatr Infect Dis J* 2009; **28**: S77-S88.
 56. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, *et al.* The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Paediatr Infect Dis J* 2009; **28**: S89-S96.
 57. Vesikari T, Lindblad N, Korhonen T, *et al.* Immunogenicity and safety of a measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine co-administered with paediatric vaccines in



Vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (DTH), adsorbido.

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

children aged 11-14 months. 26th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2008, Graz, Austria

58. Jodar L, Butler J, Carlone G, *et al.* Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003; **21**: 3265-72.
59. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay (Meeting Report, Geneva, Switzerland, 25-26 January, 2007). Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/OPA%20meeting%20report-%20FINAL_June07.pdf [Accedido en agosto de 2008].
60. WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/Pneumo%20Meeting%20Report%20FINAL%20IK%2024_Dec_08.pdf [Accedido en marzo de 2009].
61. Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, *et al.* Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol* 2006; **13**: 356-60.
62. Henckaerts I, Durant N, De Grave D, *et al.* Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2007; **25**: 2518-27.
63. Bakaletz LO, Kennedy BJ, Novotny LA, *et al.* Protection against development of otitis media induced by nontypeable *Haemophilus influenzae* by both active and passive immunization in a chinchilla model of virus-bacterium superinfection. *Infect Immun* 1999; **67**: 2746-62.
64. Hammerschmidt S, Wolff S, Hocke A, *et al.* Illustration of pneumococcal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun* 2005; **73**: 4653-67.
65. Allegrucci M, Sauer K. Characterization of colony morphology variants isolated from *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *J Bacteriol* 2007; **189**: 2030-8.
66. McEllistrem MC, Ransford JV, Khan SA. Characterization of *in vitro* biofilm-associated pneumococcal phase variants of a clinically relevant serotype 3 clone. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 97-101.
67. Waite RD, Struthers JK, Dowson CG. Spontaneous sequence duplication within an open reading frame of the pneumococcal type 3 capsule locus causes high-frequency phase variation. *Mol Microbiol* 2001; **42**: 1223-32.
68. Press release 2006_11_29_GSK933. Disponible en: http://www.gsk.com/media/pressreleases/2006/2006_11_29_GSK933.htm [Accedido en julio de 2008].
69. Answering the Questions that Matter - Corporate Responsibility Review 2007. Disponible en: <http://www.gsk.es/docs-pdfs/CR-Review-2007.pdf> [Accedido en febrero de 2009].
70. Press release 2007_06_13_GSK1082. Disponible en: http://www.gsk.com/media/pressreleases/2007/2007_06_13_GSK1082.htm [Accedido en julio de 2008].
71. SIREVA II. Reporte 2007. Documentos *Técnicos Tecnologías esenciales de salud* THS/EV 2007/002..Informe Regional SIREVAII (2000-2005) OPS-OMS
72. SIREVA II. Documentos *Técnicos Tecnologías esenciales de salud* THR/EV 2008/001
73. SIREVAII . Documentos *Técnicos Tecnologías esenciales de salud* TRH/EV 2008/003

74. Synflorix IDS version 1. Enero 2008 MD. Información para prescribir Chile Version 1. Abril 1, 2009\
75. EMEA Authorization
76. Canada Authorization
77. Colombia Authorization
78. Australia Authorization
79. México Authorization
80. Costenla D, Gomez E, De la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia J, Valenzuela M. The burden of pneumococcal disease and cost-effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean 2007. Sabin Vaccine Institute www.sabin.org
81. Hausdorff W, Brueggemann A, Hackell J, Scott J "Pneumococcal Serotype Epidemiology" in Silver G., Klugman K and Mäkelä P. PNEUMOCOCCAL VACCINES: THE IMPACT OF CONJUGATE VACCINES. ASM Press. Washington, DC. 2008; Chapter 10; 139-160
82. Lagos R. et al Age- and Serotype - Specific Pediatric Invasive Pneumococcal Disease: Insights from Systematic Surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. J Infect Dis 2008; **198**:1809-17
83. Murphy TF. Respiratory infections caused by non-typeable Haemophilus influenzae. Curr Opin Infect Dis 2003; **16**(2):129-34
84. Murphy TF. Nontypeable Haemophilus influenzae as a pathogen in children. Pediatr Infect Dis J 2009; **28**(1):43-8
85. Cherian T. WHO expert consultation on serotype composition of pneumococcal conjugated vaccines for use in resource-poor developing countries, 26-27 October 2006, Geneva. Vaccine 2009; **27**(24):3213-3222.
86. Global Data Sheet, version 01, December 7th, 2007.
87. Poolman J et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunization and strain characteristics. Vaccine 2009;doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.017
88. Granoff D et al. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin S. & Orenstein W. Vaccines. 4th Ed. Saunders 2004 Philadelphia. Pennsylvania. United States. Chapter 34; 971
89. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety and Immunologic Non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Presented at the 48th annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington D.C. October 25-28, 2008.
90. Bernal N, Szenborn L. The 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Coadministered With DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines: Assessment of Immunogenicity. Pediatr Infect Dis J 2009; **28**: s89-s96.

Información para Prescribir

Synflorix®

1. Nombre del producto medicinal

Synflorix®

Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae No Tipificable (NTHi), adsorbido

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}.

¹ adsorbido en fosfato de aluminio 0.5 miligramos Al³⁺

² conjugado a la proteína portadora, proteína D (derivada de Haemophilus influenzae No Tipificable)

~13 microgramos

³ conjugado a la proteína portadora - toxoide tetánico

~8 microgramos

⁴ conjugado a la proteína portadora - toxoide diftérico

~5 microgramos

3. Forma farmacéutica

Suspensión para inyección.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 2 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de Streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

4.2 Posología y método de administración

Posología

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

El esquema de vacunación primario consiste en tres dosis de 0.5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. (véase la sección 5.1)

Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis del esquema primario.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- **lactantes de edad entre 7 y 11 meses:** El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0.5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.

- **niños de edad entre 12 y 23 meses:** El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0.5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix®.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix® terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix®.

Método de administración

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

4.3 Contraindicaciones

Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (véanse las secciones 2 y 6.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix®.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B. Asimismo deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y Haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una sensibilidad inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

- para menores de 2 años de edad deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix® apropiada para la edad (véase la sección 4.2)
- para ≥ 2 años de edad deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles postvacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia



Synflorix®

Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (NTHi), adsorbida.

previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se deberá omitir o retrasar.

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género
Synflorix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-paperas-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados incoherentes en todos los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). No se observó interferencia con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independiente de la proteína portadora (conjugados CRM₁₉₇ y TT). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente al toxoide diftérico y al toxoide tetánico.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

4.6 Empleo durante el embarazo y la lactancia

Debido a que **Synflorix®** no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante el embarazo y la lactancia, ni de estudios de reproducción apropiados en animales.

4.7 Efecto sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

No es aplicable.

4.8 Efectos indeseables

Los estudios clínicos implicaron la administración de más de 10,000 dosis de **Synflorix®** a más de 3,500 lactantes sanos como vacunación primaria. Más de 2,000 lactantes recibieron una dosis de refuerzo de **Synflorix®** en el segundo año de vida. En todos los ensayos, **Synflorix®** fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

Se reportó un aumento de la reactogenicidad después de la vacunación de refuerzo con respecto a las dosis de la serie primaria con **Synflorix®**.

Las reacciones adversas más comunes que se observaron después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el sitio de inyección e irritabilidad que ocurrieron después de un 38.3% y de un 52.3% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, estas reacciones adversas ocurrieron en un 52.6% y un 55.4% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.

Las reacciones adversas (después de la inmunización primaria o la dosis de refuerzo) que se consideraron estar al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han categorizado por frecuencia.

Las frecuencias se reportan como:

Muy comunes: (≥ 1/10)
Comunes: (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco comunes: (≥ 1/1,000 a < 1/100)
Raras: (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy comunes: somnolencia
Raras: convulsiones febriles

Alteraciones gastrointestinales:

Poco comunes: diarrea, vómitos

Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo:

Raras: exantema

Alteraciones del metabolismo y la nutrición:

Muy comunes: pérdida del apetito

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Muy comunes: dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre (≥ 38°C rectal)

Comunes: induración en el sitio de inyección, fiebre (> 39°C rectal)

Poco comunes: hematoma en el sitio de inyección, hemorragia y nódulo, fiebre (> 40°C rectal)*

Alteraciones psiquiátricas:

Muy comunes: irritabilidad
Poco comunes: llanto anormal

*reportado después de la vacunación de refuerzo

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos suficientes.

5. Datos farmacológicos

5.1. Propiedades farmacodinámicas.

Synflorix® es una vacuna conjugada de polisacárido neumocócico con proteína D como la proteína portadora principal. La proteína D es una proteína de superficie altamente conservada de *Haemophilus influenzae* No Tipificable (NTHi). La vacuna contiene 10 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

Datos epidemiológicos

Los 10 serotipos incluidos en esta vacuna representan los principales serotipos de neumococo circulantes en el mundo cubriendo aproximadamente del 50% al 96% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (IPD) en niños < 5 años de edad.

La otitis media aguda (AOM) es una enfermedad común de la niñez con diferentes etiologías. Se considera que las bacterias son responsables de un 60-70%, como mínimo, de los episodios clínicos de AOM. *Streptococcus pneumoniae* y NTHi son las causas más comunes de la AOM bacteriana a nivel mundial.

Inmunogenicidad

Se ha demostrado que **Synflorix®** induce una respuesta inmune apropiada para proteger contra la IPD causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

Estudios clínicos han demostrado que, un mes después de haberse completado la vacunación primaria, **Synflorix®** induce una respuesta de anticuerpos significativa (ELISA) así como anticuerpos funcionales (medidos en base a un ensayo opsonofagocítico (OPA)) frente a todos los serotipos de la vacuna. Asimismo, las respuestas de anticuerpos y la evidencia de actividad OPA se han observado frente a serotipos relacionados, no incluidos en la vacuna, como 6A y 19A. La opsonofagocitosis es el mecanismo principal de protección contra las infecciones neumocócicas.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi), adsorbida

Synflorix® es una marca registrada propiedad de GlaxoSmithKline

Después de la vacunación de refuerzo, se observó un aumento significativo de la respuesta inmune para todos los serotipos tanto en términos de concentraciones de anticuerpos por ELISA como en títulos por OPA.

Una exposición con polisacárido estándar a los 12 meses de edad provocó una respuesta de anticuerpos anamnésica para los 10 serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, lo que se considera indicativo de la inducción de memoria inmune después de la serie primaria con **Synflorix**[®].

En adición al esquema primario de 3 dosis, se evaluó la inmunogenicidad de **Synflorix**[®] en un esquema de vacunación primaria de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad. Aunque no hubo un impacto significativo en los sujetos con concentraciones de anticuerpos ≥ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA para algunos de los serotipos en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis en comparación con los sujetos inmunizados con 3 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa, aunque todavía se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA en el esquema de 2 dosis para algunos serotipos. Sin embargo, las diferencias post-refuerzo nunca fueron mayores que un 10% y la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce. Un esquema primario de 3 dosis ha mostrado una respuesta más alta contra la proteína D, y por consiguiente se recomienda para una protección óptima contra la AOM debido a NTHi.

Eficacia contra la enfermedad neumocócica invasiva:

La eficacia contra la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) para **Synflorix**[®] se ha estimado en base a los criterios inmunológicos definidos por la OMS, en comparación con una vacuna conjugada neumocócica registrada.

El impacto directo de **Synflorix**[®] en la IPD varía entre los diferentes países y se estima que oscila entre 54 y 88 %, dependiendo de la proporción de IPD causada por los serotipos contenidos en la vacuna.

Eficacia contra la AOM:

En un estudio de Eficacia doble ciego, aleatorizado, a gran escala para la Otitis Media Neumocócica (POET), una vacuna experimental 11-valente (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de **Synflorix**[®] junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada, fue administrada a 2,489 lactantes. En este estudio, la eficacia de la vacuna contra los episodios de AOM fue la siguiente:

Tipo o causa de AOM	Eficacia de la vacuna
Episodios de AOM clínica independientemente de la etiología	33.6 % (IC de 95%: 20.8; 44.3)
Episodios de AOM debidos a cualquier serotipo neumocócico	51.5% (IC de 95%: 36.8; 62.9)
Episodios de AOM debidos a los serotipos neumocócicos cubiertos por la vacuna 11Pn PD	57.6% (IC de 95%: 41.4; 69.3)
Episodios de AOM debidos a los serotipos neumocócicos cubiertos por Synflorix [®]	67.9% (IC de 95%: 53.0; 78.1)
Episodios de AOM debidos a los serotipos neumocócicos relacionados con la vacuna	65.5% (IC de 95 %: 22.4; 84.7)
Episodios de AOM causados por Hi (Incluido NTHi)	35.6% (IC de 95%: 3.8; 57.0)
Episodios de AOM causados únicamente por NTHi	35.3% (IC de 95%: 1.8; 57.4)

No se observó ningún aumento de la incidencia de AOM debido a otros patógenos bacterianos. La incidencia de la AOM recurrente (≥ 3 episodios en 6 meses o ≥ 4 en 12 meses) se redujo en un 56% (IC de 95%: -1.9; 80.7) y la colocación de tubo de ventilación en un 60.3% (IC 95%: -6.7; 87.5).

Basándose en el puenteo inmunológico de la respuesta funcional de la vacuna de **Synflorix**[®] con la formulación usada en POET, se espera que **Synflorix**[®] ofrezca una eficacia protectora similar contra la AOM neumocócica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas de la vacuna conjugada neumocócica en conejos no reveló ninguna evidencia de efectos tóxicos locales o sistémicos significativos.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Plazo de validez

La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura de +2°C a +8°C (en un refrigerador).

No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Synflorix[®] se presenta:

- en jeringas prellenadas para 1 dosis (0.5 ml) con tapón de émbolo (goma butílica) con o sin agujas. Tamaños de empaque de 1 o 10.

- en viales para 1 dosis (0.5 ml) con un tapón (goma butílica). Tamaños de empaque de 1, 10 o 100.

- en viales para 2 dosis (1 ml) con un tapón (goma butílica). Tamaño de empaque de 100.

Los viales y las jeringas prellenadas están fabricadas con vidrio neutro de tipo I, que cumple con los requerimientos de la US Pharmacopoeia.

6.6 Instrucciones de uso, manejo y eliminación (si procede)

Suele observarse un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente con el almacenamiento de la jeringa/vial. Esto no constituye un signo de deterioro.

Antes de la administración, deberá examinarse visualmente el contenido de la jeringa/vial tanto antes como después de agitar en busca de cualquier material particulado extraño y/o cualquier aspecto físico anormal.

En caso de que se observe cualquiera de estas anomalías, desechar la vacuna.

La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Cualquier producto no usado o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

Para mayor información, por favor póngase en contacto con el fabricante.

Synflorix[®] es una marca comercial.



Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de Haemophilus influenzae no tipificable (NTHi), adsorbida