

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaxneuvance suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (15 - valente, adsorbida)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 3 <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B <sup>1,2</sup>	4,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 22F <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 33F <sup>1,2</sup>	2,0 microgramos

<sup>1</sup>Conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub>. CRM<sub>197</sub> es un mutante no tóxico de la toxina diftérica (procedente de *Corynebacterium diphtheriae* C7) expresada de forma recombinante en *Pseudomonas fluorescens*.

<sup>2</sup>Adsorbidos en adyuvante de fosfato de aluminio.

1 dosis de 0,5 ml contiene 125 microgramos de aluminio (Al<sup>3+</sup>) y aproximadamente 30 microgramos de proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable (inyectable).  
La vacuna es una suspensión opalescente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vaxneuvance está indicada para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas, neumonías y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas hasta los 18 años de edad.

Vaxneuvance está indicada para inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas y neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* en individuos a partir de 18 años de edad.

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

El uso de Vaxneuvance se debe determinar en función de las recomendaciones oficiales.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

<b>Pauta de vacunación en lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad</b>	
<i>Serie primaria de dos dosis seguida de una dosis de refuerzo</i>	La pauta de inmunización recomendada consiste en 3 dosis de Vaxneuvance, de 0,5 ml cada una. La primera dosis se administra entre las 6 y las 12 semanas de edad, con una segunda dosis administrada, 8 semanas después. La tercera dosis (de refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad.
<i>Serie primaria de tres dosis seguida de una dosis de refuerzo</i>	Se puede administrar una pauta de inmunización consistente en 4 dosis de Vaxneuvance, de 0,5 ml cada una. Esta serie primaria consiste en 3 dosis, con la primera dosis administrada entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis (de refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.
<i>Neonatos prematuros (&lt;37 semanas de gestación al nacer)</i>	La pauta de inmunización recomendada consiste en una serie primaria de tres dosis de Vaxneuvance seguida de una cuarta dosis (de refuerzo), de 0,5 ml cada una, según la pauta de vacunación de la serie primaria de tres dosis seguida de una dosis de refuerzo (ver secciones 4.4 y 5.1).
<i>Vacunación previa con otra vacuna antineumocócica conjugada</i>	Los lactantes y niños que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden cambiar a Vaxneuvance en cualquier momento de la pauta de vacunación (ver sección 5.1).
<b>Pauta de vacunación de rescate para niños de 7 meses a 18 años de edad</b>	
<i>Lactantes de 7 a 12 meses de edad no vacunados</i>	3 dosis, de 0,5 ml cada una, con las dos primeras dosis administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas. Se recomienda una tercera dosis (de refuerzo) a partir de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.
<i>Niños de 12 meses a 2 años de edad no vacunados</i>	2 dosis, de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 2 meses entre ellas.
<i>Niños y adolescentes de 2 a menos de 18 años de edad no vacunados o no completamente vacunados</i>	1 dosis (0,5 ml).  Si se ha administrado una vacuna antineumocócica conjugada anteriormente, deben transcurrir al menos 2 meses antes de administrar Vaxneuvance.
<b>Pauta de vacunación para individuos a partir de 18 años de edad</b>	
<i>Individuos a partir de 18 años de edad</i>	1 dosis (0,5 ml).  No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Vaxneuvance.

### Poblaciones especiales

Vaxneuvance se puede administrar a individuos que tengan una o más enfermedades subyacentes que predispongan a un mayor riesgo de enfermedad neumocócica (como los individuos con anemia falciforme, con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o individuos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad con factores de riesgo de enfermedad neumocócica; ver sección 5.1).

### Forma de administración

La vacuna se debe administrar por inyección intramuscular. La zona preferida es la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos.

No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea o intradérmica

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

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

#### Precauciones relacionadas con la vía de administración

Vaxneuvance no se debe administrar por vía intravascular.

#### Anafilaxia

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento adecuado y la supervisión médica necesaria en caso de que se produzca un episodio anafiláctico raro después de la administración de la vacuna.

#### Enfermedad simultánea

La vacunación se debe posponer en personas que padecen enfermedad febril aguda grave o infección aguda. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe retrasar la vacunación.

#### Trombocitopenia y trastornos de la coagulación.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, la vacuna se debe administrar con precaución a individuos que reciben tratamiento anticoagulante o padecen trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación como hemofilia. En estos pacientes, se pueden producir hemorragias o hematomas después de una administración intramuscular.

#### Apnea en lactantes prematuros

Se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas al administrar la serie primaria de la vacunación a lactantes muy prematuros (nacidos con

≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Dado que el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es elevado, por lo general no se debe retener o retrasar la vacunación.

### Individuos inmunocomprometidos

Los individuos inmunocomprometidos, ya sea debido al uso de tratamiento inmunosupresor, a un defecto genético, a una infección por VIH o a otras causas, pueden presentar una respuesta reducida de anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Vaxneuvance para individuos con anemia falciforme o con infección por VIH (ver sección 5.1). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Vaxneuvance para individuos inmunocomprometidos de otros grupos específicos (por ejemplo, con trasplante de células madre hematopoyéticas), por lo que la vacunación se debe considerar de forma individualizada.

### Protección

Como cualquier vacuna, la vacunación con Vaxneuvance podría no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Vaxneuvance solo protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna (ver secciones 2 y 5.1).

### Sodio

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las diferentes vacunas inyectables siempre se deben administrar en distintos lugares de inyección.

Los tratamientos inmunosupresores pueden reducir las respuestas inmunitarias a las vacunas.

### Lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad

Vaxneuvance se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis (serotipos 1, 2 y 3), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampión, paperas, rubeola, varicela y vacuna antirrotavirus.

### Niños y adolescentes de 2 años a 18 años de edad

No hay datos de la administración concomitante de Vaxneuvance con otras vacunas.

Los datos de un estudio clínico de poscomercialización evaluando el efecto del uso profiláctico de antipiréticos (ibuprofeno y paracetamol) sobre la respuesta inmune a otras vacunas antineumocócicas sugieren que la administración de antipiréticos concomitantemente o en el mismo día de la vacunación puede reducir la respuesta inmune tras la serie primaria de vacunación. Las respuestas tras la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se modificaron. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

### Adultos

Vaxneuvance se puede administrar de forma concomitante con la vacuna tetravalente frente a la gripe estacional (virus fraccionados, inactivados). No se ha estudiado la administración concomitante de Vaxneuvance con otras vacunas.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

La experiencia con el uso de Vaxneuvance en mujeres embarazadas es limitada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

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

### Lactancia

Se desconoce si Vaxneuvance se excreta en la leche humana.

### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos al efecto de Vaxneuvance sobre la fertilidad. Los estudios animales en ratas hembra no sugieren efectos perjudiciales (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

#### Población pediátrica

##### Lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad

La seguridad de Vaxneuvance en lactantes sanos, incluidos los prematuros (a partir de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacunación) y niños (de 11 a 15 meses de edad) se evaluó como pauta de vacunación de 3 dosis o de 4 dosis en 5 estudios clínicos con un total de 7.229 participantes.

Los 5 ensayos evaluaron la seguridad de Vaxneuvance cuando se administró de forma concomitante con otras vacunas pediátricas de rutina. En estos estudios, 4.286 participantes recibieron una pauta completa de Vaxneuvance, 2.405 participantes recibieron una pauta completa de la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (VNC) 13-valente y 538 participantes recibieron Vaxneuvance para completar una pauta iniciada con la VNC 13-valente (pauta mixta).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron pirexia  $\geq 38$  °C (75,2%), irritabilidad (74,5%), somnolencia (55,0%), dolor en el lugar de la inyección (44,4%), eritema en el lugar de la inyección (41,7%), pérdida de apetito (38,2%), induración en el lugar de la inyección (28,3%) e inflamación en el lugar de la inyección (28,2%) según los resultados en 3.589 participantes (Tabla 1), excluyendo a los participantes que recibieron una pauta mixta. La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de leves a moderadas (según su intensidad o tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Se produjeron reacciones graves (definidas como estar sumamente molesto o ser incapaz de realizar las actividades habituales o tener un tamaño  $> 7,6$  cm) en  $\leq 3,5\%$  de los lactantes y niños después de cualquier dosis, con la excepción de la irritabilidad que se produjo en el 11,4% de los participantes.

## Niños y adolescentes de 2 años a 18 años de edad

Se evaluó la seguridad de Vaxneuvance en niños y adolescentes sanos en un estudio que incluyó a 352 participantes de 2 años a 18 años de edad, de los que 177 recibieron una sola dosis de Vaxneuvance. En este grupo de edad, el 42,9% de todos los participantes tenía antecedentes de vacunación previa con una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (54,8%), mialgia (23,7%), inflamación en el lugar de la inyección (20,9%), eritema en el lugar de la inyección (19,2%), fatiga (15,8%), cefalea (11,9%), induración en el lugar de la inyección (6,8%) y pirexia  $\geq 38$  °C (5,6%) (Tabla 1). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de leves a moderadas (según la intensidad o tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días); se produjeron reacciones adversas graves (definidas como estar sumamente molesto o no ser capaz de hacer las actividades habituales o un tamaño  $> 7,6$  cm) en  $\leq 4,5\%$  de los niños y adolescentes.

## Adultos mayores de 18 años de edad

La seguridad de Vaxneuvance en adultos sanos e inmunocompetentes fue evaluada en 6 estudios clínicos en 7.136 adultos  $\geq 18$  años de edad. Un ensayo clínico adicional evaluó a 302 adultos  $\geq 18$  años de edad con VIH. Vaxneuvance se administró a 5.630 adultos; 1.241 tenían entre 18 y 49 años de edad, 1.911 tenían entre 50 y 64 años de edad, y 2.478 tenían 65 años de edad o más. De los que recibieron Vaxneuvance, 1.134 fueron adultos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad que no tenían ( $n=285$ ), 1 ( $n=620$ ) o  $\geq 2$  ( $n=229$ ) factores de riesgo de enfermedad neumocócica y 152 fueron adultos  $\geq 18$  años de edad con VIH. Además, 5.253 adultos no habían recibido previamente una vacuna antineumocócica y 377 adultos habían sido previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida 23 - valente (VPP23) al menos 1 año antes del reclutamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas tras la vacunación con Vaxneuvance fueron reportadas. En el análisis agrupado de los 7 estudios, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (64,6%), fatiga (23,4%), mialgia (20,7%), cefalea (17,3%), hinchazón en el lugar de inyección (16,1%), eritema en el lugar de inyección (11,3%) y artralgia (7,9%) (Tabla 1). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron leves (según la intensidad o tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días); las reacciones graves (definidas como un acontecimiento que impide la actividad diaria normal o de tamaño  $> 10$  cm) se produjeron en  $\leq 1,5\%$  de los adultos a lo largo del programa clínico.

Los adultos de mayor edad notificaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes.

## Tabla de reacciones adversas

En los estudios clínicos de adultos, se solicitó la notificación de reacciones adversas locales y sistémicas diariamente después de la vacunación durante 5 y 14 días, respectivamente y en lactantes, niños y adolescentes, hasta 14 días después de la vacunación. En todas las poblaciones, se notificaron las reacciones adversas no solicitadas durante los 14 días después de la vacunación.

Las reacciones adversas notificadas para todos los grupos de edad se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden decreciente de frecuencia y gravedad. La frecuencia se define de la siguiente forma:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Lactantes/Niños/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a <2 años de edad	2 a <18 años de edad <sup>§</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito	Muy frecuentes	Frecuentes	-
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuentes	Frecuentes	-
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción de hipersensibilidad que incluye edema de la lengua, rubefacción y sensación de opresión de la garganta.	-	-	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuentes	Frecuentes	-
	Cefalea	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareo	-	-	Poco frecuentes <sup>†</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Erupción	Frecuentes	Frecuencia no conocida <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	-	Frecuentes	Poco frecuentes <sup>†</sup>
	Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Artralgia	-	-	Frecuentes*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección	Pirexia <sup>‡</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes <sup>†</sup>
	≥39 °C	Muy frecuentes	-	-
	≥40 °C	Frecuentes	-	-
	Dolor en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Eritema en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Hinchazón en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Induración en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Frecuentes	-
	Urticaria en el lugar de inyección	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Prurito en el lugar de inyección	-	-	Frecuentes
	Calor en el lugar de inyección	-	-	Poco frecuentes
	Cardenales/hematomas en el lugar de inyección	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Escalofríos	-	-	Poco frecuentes <sup>†</sup>

§ Se notificaron diferentes acontecimientos adversos sistémicos en los participantes de 2 a < 3 años de edad, que en los participantes de ≥ 3 a 18 años de edad. En los participantes < 3 años de edad (Vaxneuvance N = 32, VNC 13-valente N = 28) se notificó pérdida de apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria desde el día 1 hasta el día 14 posterior a la vacunación. En los participantes de entre 3 y 18 años de edad, se notificó fatiga, cefalea, mialgia y urticaria desde el día 1 hasta el día 14 posterior a la vacunación.

<sup>†</sup>Frecuentes en adultos de 18 a 49 años de edad

<sup>‡</sup>En los ensayos clínicos, no se observaron acontecimientos después de administrar Vaxneuvance a niños y adolescentes sanos, pero se observaron 2 acontecimientos en poblaciones especiales (anemia falciforme y VIH).

\*Muy frecuentes en adultos de 18 a 49 años de edad

<sup>‡</sup>Definida como temperatura ≥38 °C

## Información adicional para otras pautas de vacunación, calendarios de vacunación y poblaciones especiales

### *Pauta de vacunación mixta de diferentes vacunas antineumocócicas conjugadas*

Los perfiles de seguridad de las pautas posológicas mixtas de 4 dosis de Vaxneuvance y VNC 13-valente en lactantes y niños sanos fueron en general comparables a los de las pautas posológicas completas de 4 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente (ver sección 5.1).

### *Pauta de vacunación de rescate*

También se evaluó la seguridad de la pauta de vacunación de rescate en 126 lactantes y niños sanos de 7 meses a 2 años de edad que recibieron 2 o 3 dosis de Vaxneuvance según su edad en el momento de la incorporación al ensayo. El perfil de seguridad de la pauta de vacunación de rescate fue en general coherente con el perfil de seguridad del calendario de vacunación rutinario iniciado de las 6 a las 12 semanas de edad (ver sección 5.1).

### *Niños y adolescentes con anemia falciforme o con VIH*

También se evaluó la seguridad en 69 niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad con anemia falciforme y en 203 niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con VIH que recibieron una sola dosis de Vaxneuvance. El perfil de seguridad de Vaxneuvance en niños con estas enfermedades fue en general coherente con el perfil de seguridad en niños sanos (ver sección 5.1).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No existen datos sobre una sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

Vaxneuvance contiene 15 polisacáridos capsulares neumocócicos purificados de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, con los serotipos adicionales 22F y 33F), cada uno de ellos conjugado con una proteína transportadora (CRM<sub>197</sub>). Vaxneuvance provoca una respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T que inducen anticuerpos que promueven la opsonización, fagocitosis y destrucción de los neumococos para proteger frente a la enfermedad neumocócica.

Las respuestas inmunitarias tras la exposición natural a *Streptococcus pneumoniae* o tras la vacunación antineumocócica se pueden determinar midiendo la actividad opsonofagocítica (OPA, por sus siglas en inglés) y las respuestas de inmunoglobulina G (IgG). La OPA representa anticuerpos funcionales y se considera como una medida inmunológica de protección indirecta importante frente a la enfermedad neumocócica en adultos. En niños, se ha utilizado un nivel de anticuerpos IgG específicos del serotipo correspondiente a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la OMS como valor umbral para la evaluación clínica de las vacunas conjugadas antineumocócicas.



## Inmunogenicidad clínica en lactantes, niños y adolescentes sanos

La inmunogenicidad se evaluó mediante las tasas de respuesta de IgG específica del serotipo (la proporción de participantes que cumplían el valor umbral de IgG específica del serotipo de  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) y las concentraciones medias geométricas (GMCs, por sus siglas en inglés) de IgG a los 30 días de la serie primaria y/o después de la dosis del niño (dosis de refuerzo). En un subgrupo de participantes, también se midieron los títulos medios geométricos (GMTs, por sus siglas en inglés) de la OPA a los 30 días de la serie primaria y/o tras la dosis de refuerzo.

### Lactantes y niños que reciben la pauta del calendario de vacunación

#### *Pauta de vacunación de 3 dosis (serie primaria de 2 dosis + 1 dosis de refuerzo)*

En el estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 025), 1.184 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir Vaxneuvance o VNC 13-valente en una pauta de vacunación de 3 dosis. Las primeras dos dosis se administraron a los lactantes a los 2 y 4 meses de edad (serie primaria) y la tercera dosis se administró a los niños desde los 11 a los 15 meses de edad (dosis de refuerzo). Los participantes también recibieron de forma concomitante otras vacunas pediátricas, incluidas una vacuna antirrotavirus (viva) con la serie primaria en lactantes, una vacuna frente a difteria, tétanos, tos ferina (acelular), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y una vacuna conjugada (adsorbida) frente a *Haemophilus influenzae* tipo b con las 3 dosis en la pauta completa.

Vaxneuvance provoca respuestas inmunitarias, evaluadas por las tasas de respuesta de IgG, GMCs de IgG y GMTs de OPA, para los 15 serotipos contenidos en la vacuna. A los 30 días de la serie primaria de dos dosis, las tasas de respuestas de IgG específicas de cada serotipo y las GMCs fueron en general comparables para los 13 serotipos compartidos y superiores para los 2 serotipos adicionales (22F y 33F) en quienes recibieron Vaxneuvance, en comparación con los que recibieron la VNC 13-valente. A los 30 días de la dosis de refuerzo, Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos y es superior para los 2 serotipos adicionales, según la tasa de respuesta de IgG y las GMCs de IgG (Tabla 2).

**Tabla 2: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de las 2 dosis de la serie primaria ( pauta de vacunación de 3 dosis, Protocolo 025)**

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=497)	VNC 13-valente (n=468-469)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance – VNC 13-valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=497)	VNC 13-valente (n=468-469)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos <sup>†</sup>						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3, 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74, 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3, 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75, 2,08)
4	93,8	96,8	-3,0 (-5,9, -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01, 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3, 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76, 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3, -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40, 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2, 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11, 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0, 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76, 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5, -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78, 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7, 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68, 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8, 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80, 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4, 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72, 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0, 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71, 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3, 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14, 1,50)
2 Serotipos adicionales en Vaxneuvance <sup>‡</sup>						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1, 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95, 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4, 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32, 7,02)

\* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.

\*\* El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.

† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $>10$  puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $>0,5$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

‡ La conclusión de superioridad para los 2 serotipos adicionales se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $>10$  puntos porcentuales para la diferencia de tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $>2,0$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=inmunoglobulina G.

**Tabla 3: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la dosis de refuerzo (pauta de 3 dosis, Protocolo 025)**

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=510-511)	VNC 13-valente (n=504-510)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance – VNC 13-valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=510-511)	VNC 13-valente (n=504-510)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/ VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos <sup>†</sup>						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0, -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57, 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1, 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18, 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5, 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67, 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3, -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60, 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0, 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61, 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7, -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85, 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9, 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73, 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5, -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66, 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1, 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68, 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8, 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81, 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3, -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75, 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4, 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81, 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6, 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81, 1,00)
2 Serotipos adicionales en Vaxneuvance <sup>‡</sup>						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2, 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88, 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3, 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85, 51,40)

\* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.

\*\* El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.

† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $> -10$  puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $> 0,5$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

‡ La conclusión de superioridad de los 2 serotipos adicionales se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $> 10$  puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $> 2,0$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

n=Número de participantes aleatorizados, vacunados y que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=inmunoglobulina G.

Además, Vaxneuvance produce anticuerpos funcionales, evaluados por las GMTs de OPA específicos de serotipo a los 30 días de la dosis de refuerzo, que son generalmente comparables pero ligeramente inferiores a las de la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta ligeramente inferior. Las GMTs de OPA tanto para el 22F como el 33F fueron mayores en quienes recibieron Vaxneuvance que en los que recibieron la VNC 13-valente.

#### *Pauta de vacunación de 4 dosis (serie primaria de 3 dosis + 1 dosis de refuerzo)*

Se evaluó una pauta de vacunación de 4 dosis en lactantes sanos en un estudio de fase 2 y en tres estudios de fase 3. Las series primarias se administraron a los lactantes a los 2, 4 y 6 meses de edad y la dosis de refuerzo se administró a niños de 12 a 15 meses de edad.

En un ensayo doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 029), 1.720 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir Vaxneuvance o la VNC 13-valente pauta de vacunación. Los participantes también recibieron otras vacunas pediátricas de forma concomitante, incluidas HBVaxPro (vacuna frente a la hepatitis B [recombinante]), RotaTeq (vacuna antirrotavirus, viva, oral, pentavalente) y vacuna conjugada frente a toxoide diftérico, toxoide tetánico, tos ferina acelular adsorbida, poliovirus inactivado, *Haemophilus b* conjugado (conjugado con el toxoide tetánico) en la serie para lactantes. Una vacuna conjugada frente a *Haemophilus b* (conjugado con el toxoide tetánico), M-M-RvaxPro (vacuna de virus vivos frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola),

Varivax (vacuna de virus vivos frente a la varicela) y Vaqta (vacuna frente a la hepatitis A, inactivada) se administraron de forma concomitante con la dosis de Vaxneuvance para niños.

Vaxneuvance provoca respuestas inmunitarias, evaluadas por las tasas de respuesta de IgG, GMCs de IgG y GMTs de OPA para los 15 serotipos contenidos en la vacuna. A los 30 días de la serie primaria, Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos, evaluado según las tasas de respuesta de IgG (Tabla 4). Vaxneuvance es no inferior para los 2 serotipos adicionales, según las tasas de respuesta de IgG para los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance comparadas con la tasa de respuesta para el serotipo 23F en los receptores de la VNC 13-valente (tasa de respuesta más baja para cualquiera de los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3), con diferencias de puntos porcentuales de 6,7% (IC del 95%: 4,6, 9,2) y -4,5% (IC del 95%: -7,8, -1,3), respectivamente.

A los 30 días de la serie primaria, las GMCs de IgG específicas de serotipo son no inferiores a VNC 13-valente para 12 de los 13 serotipos compartidos. La respuesta de IgG al serotipo 6A no alcanzó los criterios de no inferioridad preespecificados por un pequeño margen (0,48 frente a >0,5) (Tabla 4). Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 2 serotipos adicionales, según las GMCs de las IgG específicas de serotipo para los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance en comparación con las GMCs de IgG para el serotipo 4 en los receptores de la VNC 13-valente (la GMC más baja de IgG para cualquiera de los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3) con un cociente de GMC de 3,64 y 1,24, respectivamente.

Además, Vaxneuvance induce respuestas inmunitarias al serotipo 3 compartido y a los 2 serotipos adicionales que fueron sustancialmente superiores en comparación con la respuesta inmunitaria inducida por la VNC 13-valente, según las tasas de respuesta IgG y las GMCs de IgG a los 30 días de la serie primaria (Tabla 4).

**Tabla 4: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la serie primaria de 3 dosis (pauta de 4 dosis, Protocolo 029)**

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=698-702)	VNC 13-valente (n=660-665)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance – VNC 13-valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=698-702)	VNC 13-valente (n=660-665)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/ VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos <sup>†</sup>						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2, -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59, 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1, 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61, 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0, -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88, 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2, -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66, 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1, -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48, 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6, -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71, 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9, -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71, 0,83)

9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8, 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84, 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6, 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63, 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6, 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70, 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2, -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65, 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1, -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69, 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2, 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80, 0,99)
2 Serotipos adicionales en Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1, 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47, 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3, 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16, 33,26)

\* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.

\*\* El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.

† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $> -10$  puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $> 0,5$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=inmunoglobulina G.

A los 30 días de la dosis de refuerzo, las GMCs de IgG específicas de serotipo para Vaxneuvance son no inferiores a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos y para los 2 serotipos adicionales según las GMCs de IgG para los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance en comparación con la GMC de IgG para el serotipo 4 en los receptores de la VNC 13-valente (la menor GMC de IgG de todos los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3) con un cociente de GMC de 4,69 y 2,59, respectivamente (Tabla 5).

Vaxneuvance induce repuestas inmunitarias al serotipo 3 compartido y a los 2 serotipos adicionales, que fueron sustancialmente superiores en comparación con la respuesta inmunitaria inducida por la VNC 13-valente, según las tasas de respuesta de IgG y las GMCs de IgG a los 30 días de la dosis de refuerzo (Tabla 5).

**Tabla 5: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la dosis de refuerzo (pauta de 4 dosis, Protocolo 029)**

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=712-716)	VNC 13-valente (n=677-686)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance – VNC 13-valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=712-716)	VNC 13-valente (n=677-686)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos <sup>†</sup>						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4, -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62, 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0, 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25, 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5, -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71, 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7, 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58, 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7, 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54, 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7, 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67, 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1, 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65, 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2, 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67, 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2, 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73, 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6, 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78, 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7, 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68, 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8, 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74, 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7, 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56, 0,68)
2 Serotipos adicionales en Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1, 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10, 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4, 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04, 49,14)

\* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.

\*\* El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.

<sup>†</sup> La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea  $> -10$  puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o  $> 0,5$  para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).

n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=inmunoglobulina G.

Vaxneuvance produce anticuerpos funcionales, según las GMTs de OPA específicas de serotipo a los 30 días de la serie primaria y después de la dosis de refuerzo, que son en general comparables pero ligeramente inferiores a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta ligeramente inferior. Las GMTs de OPA tanto para 22F como para 33F fueron superiores en los receptores de Vaxneuvance en comparación con los receptores de VNC 13-valente.

*Lactantes y niños que reciben una pauta de vacunación mixta de diferentes vacunas antineumocócicas conjugadas*

En un ensayo descriptivo doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 027), 900 participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1:1:1 a uno de los 5 grupos de vacunación para recibir una pauta de vacunación completa o mixta de vacunas antineumocócicas conjugadas. En dos grupos de vacunación, los participantes recibieron una pauta de vacunación de 4 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente. En los otros tres grupos de vacunación, las series de vacunación se iniciaron con la VNC 13-valente y cambió a Vaxneuvance en la dosis 2, dosis 3 o dosis 4. Los participantes también recibieron otras vacunas pediátricas de forma concomitante,

incluida HBVaxPro (vacuna frente a la hepatitis B [recombinante]) y RotaTeq (Vacuna frente a rotavirus, virus vivos, pentavalente oral). Las GMCs de IgG específicas de serotipo a los 30 días de la dosis de refuerzo fueron en general comparables para los participantes a los que se administraron pautas mixtas de Vaxneuvance y de VNC 13-valente y para los participantes a los que se administró una pauta de vacunación completa de VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos, según los cocientes de GMC de IgG.

Solo se observaron niveles superiores de anticuerpos frente a los serotipos 22F y 33F cuando se administró al menos una dosis de Vaxneuvance durante la serie primaria y a la edad de la dosis de refuerzo.

#### *Inmunogenicidad en lactantes prematuros*

Las respuestas inmunitarias (IgG específicas de serotipo y OPA) en lactantes prematuros que reciben 4 dosis de la vacuna antineumocócica conjugada en 4 ensayos doble ciego, controlados con comparador activo (P025, P027, P029 y P031) fueron en general coincidentes con las observadas en la población general de lactantes sanos en estos estudios (incluidos lactantes prematuros y a término).

#### *Lactantes, niños y adolescentes que reciben una pauta de vacunación de rescate*

En un estudio descriptivo, doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024), 606 niños que no habían recibido ninguna vacuna antineumocócica o que no estaban completamente vacunados o que habían completado una pauta de vacunación con vacunas antineumocócicas conjugadas de menor valencia fueron distribuidos aleatoriamente para recibir de 1 a 3 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente en tres grupos de edad (de 7 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 24 meses a 18 años de edad), según la pauta adecuada para cada edad. La vacunación de rescate con Vaxneuvance produjo respuestas inmunitarias en niños de 7 meses a 18 años de edad que son comparables a las de VNC 13-valente para los serotipos compartidos y mayor que las de VNC 13-valente para los serotipos adicionales 22F y 33F. Dentro de cada grupo de edad, las GMCs de IgG específicas de serotipo a los 30 días de la última dosis de vacuna fueron en general comparables entre los grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores en Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales.

#### Inmunogenicidad clínica en adultos inmunocompetentes $\geq$ 18 años de edad

Cinco ensayos clínicos (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019 y Protocolo 021) realizados en América, Europa y Asia Pacífico evaluaron la inmunogenicidad de Vaxneuvance en adultos sanos e inmunocompetentes de diferentes grupos de edad, que incluyeron individuos con o sin vacunación antineumocócica previa. Cada estudio clínico incluyó adultos con enfermedades subyacentes estables (por ejemplo, diabetes mellitus, trastornos renales, cardiopatía crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma) y/o factores de riesgo conductuales (por ejemplo, consumo actual de tabaco, consumo elevado de alcohol) que se sabe que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica.

En cada estudio, se evaluó la inmunogenicidad mediante las respuestas de OPA específica de cada serotipo y de IgG a los 30 días posvacunación. Las variables del estudio fueron la media geométrica de los títulos de OPA (GMTs, por sus siglas en inglés) y la media geométrica de las concentraciones de IgG (GMCs, por sus siglas en inglés). El estudio pivotal (Protocolo 019) tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de las GMTs de OPA para 12 de los 13 serotipos que Vaxneuvance comparte con la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – valente, la no inferioridad y la superioridad para el serotipo compartido 3 y la superioridad para los serotipos 22F y 33F, adicionales de Vaxneuvance. La evaluación de la superioridad de Vaxneuvance frente a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – valente se basó en las comparaciones entre grupos de las GMTs de OPA y los porcentajes de participantes con un aumento de  $\geq 4$  veces de los títulos de OPA específicos del serotipo desde antes de la vacunación hasta 30 días posvacunación.

Adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el estudio pivotal doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 019), 1.205 individuos inmunocompetentes  $\geq 50$  años de edad que no habían recibido previamente una vacuna antineumocócica fueron aleatorizados para recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente. La mediana de edad de los participantes fue de 66 años de edad (rango: 50 a 92 años de edad), con aproximadamente el 69% mayor de 65 años de edad y aproximadamente el 12% mayor de 75 años de edad. El 57,3% eran mujeres y el 87% informó antecedentes de al menos una afección médica subyacente.

El estudio demostró que Vaxneuvance no es inferior a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente para los 13 serotipos compartidos y que es superior para los 2 serotipos adicionales y para el serotipo 3 compartido. La Tabla 6 resume las GMTs de OPA a los 30 días posvacunación. Las GMCs de IgG fueron generalmente coincidentes con los resultados observados para las GMTs de OPA.

**Tabla 6: GMTs de OPA específicos del serotipo en adultos  $\geq 50$  años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica a los 30 días posvacunación (Protocolo 019)**

Serotipo Neumocócico	Vaxneuvance (N = 602)		VNC 13-valente (N = 600)		Cociente GMT* (Vaxneuvance/VNC 13-valente) (IC del 95%)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 Serotipos compartidos <sup>†</sup>					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66, 0,96)
3 <sup>‡</sup>	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38, 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57, 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64, 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1,00 (0,84, 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02, 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68, 0,90)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,70, 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64, 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91, 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,80 (0,70, 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76, 1,02)
23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96, 1,44)
2 Serotipos adicionales de Vaxneuvance <sup>§</sup>					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35, 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07, 8,32)

\*Las GMTs, el cociente de GMT y el IC del 95% se estiman a partir de un modelo cLDA.

<sup>†</sup>La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente GMT (Vaxneuvance/VNC 13 - valente) estimado  $>0,5$ .

<sup>‡</sup>La conclusión de superioridad para el serotipo 3 se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente de GMT (Vaxneuvance/VNC 13 - valente) estimado  $>1,2$ .

<sup>§</sup>La conclusión de superioridad para los 2 serotipos adicionales se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente de GMT (Vaxneuvance/VNC 13-valente) estimado  $>2,0$ .

N=Número de participantes aleatorizados y vacunados; n=Número de participantes que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; cLDA=análisis de datos longitudinales restringidos; GMT=media geométrica de los títulos (1/dil);

OPA=actividad opsonofagocítica; VNC=vacuna antineumocócica conjugada.

En un estudio doble ciego, descriptivo (Protocolo 017), se aleatorizaron 1.515 individuos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad con o sin factores de riesgo de enfermedad neumocócica en una relación 3:1 y recibieron Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente, seguido de VPP23 (Vacuna Antineumocócica Polisacárida – 23 valente) 6 meses más tarde. Los factores de riesgo de enfermedad neumocócica fueron los siguientes: diabetes mellitus,



enfermedad cardíaca crónica que incluye insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica con cirrosis compensada, enfermedad pulmonar crónica que incluye asma persistente y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consumo actual de tabaco y consumo de alcohol elevado. En general, de los que recibieron Vaxneuvance, 285 (25,2%) no tenían factores de riesgo, 620 (54,7%) tenían 1 factor de riesgo y 228 (20,1%) tenían 2 o más factores de riesgo.

Vaxneuvance provocó respuestas inmunitarias a los 15 serotipos contenidos en la vacuna medidas por las GMTs de OPA (Tabla 7) y las GMCs de IgG. Las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores para el grupo de Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales. Tras la vacunación con VPP23, las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos.

En un análisis de subgrupos basado en el número de factores de riesgo notificados, Vaxneuvance provocó respuestas inmunes a los 15 serotipos contenidos en la vacuna según lo evaluado por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG a los 30 días posvacunación en adultos sin, 1, o 2 o más factores de riesgo. Los resultados en cada subgrupo fueron generalmente coincidentes con los observados en la población general del ensayo. La administración secuencial de Vaxneuvance seguida por VPP23 6 meses después también fue inmunogénica para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance.

**Tabla 7: GMTs de OPA específicos del serotipo en adultos de 18-49 años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica con y sin factores de riesgo de enfermedad neumocócica a los 30 días posvacunación (Protocolo 017)**

Serotipo neumocócico	Vaxneuvance (N = 1.133)			VNC 13-valente (N = 379)		
	n	GMT observado	IC del 95%*	n	GMT observado	IC del 95%*
13 Serotipos compartidos						
1	1019	268,6	(243,7, 296,0)	341	267,2	(220,4, 323,9)
3	1004	199,3	(184,6, 215,2)	340	150,6	(130,6, 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9, 1531,8)	342	2576,1	(2278,0, 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7, 622,2)	343	731,1	(613,6, 871,0)
6A	1006	12928,8	(11923,4, 14019,0)	335	11282,4	(9718,8, 13097,5)
6B	1014	10336,9	(9649,4, 11073,4)	342	6995,7	(6024,7, 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4, 6124,6)	342	7588,9	(6775,3, 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4, 3590,1)	343	3983,7	(3557,8, 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6, 5640,2)	343	5889,8	(5218,2, 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1, 6113,6)	343	3063,2	(2699,8, 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7, 5746,8)	343	5888,0	(5228,2, 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4, 3481,4)	343	3272,7	(2948,2, 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8, 5270,2)	340	3887,3	(3335,8, 4530,0)
2 Serotipos adicionales de Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9, 4228,7)	320	291,6	(221,8, 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6, 12490,7)	338	2180,6	(1828,7, 2600,2)

\*Los IC del 95% dentro del grupo se obtienen mediante exponenciación de los IC de la media de los valores logarítmicos naturales basados en la distribución t.

N=Número de participantes aleatorizados y vacunados; n=Número de participantes que contribuyen al análisis.

IC=intervalo de confianza; GMT=media geométrica de los títulos (1/dil); OPA=actividad opsonofagocítica; VNC=vacuna antineumocócica conjugada.

### Administración secuencial de vacunas antineumocócicas en adultos

La administración secuencial de Vaxneuvance seguido de VPP23 se evaluó en el Protocolo 016, Protocolo 017 (ver sección 5.1, Adultos no vacunados previamente con vacuna antineumocócica) y Protocolo 018 (ver sección 5.1, Adultos con VIH).

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 016), 652 individuos  $\geq 50$  años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica se aleatorizaron para recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente, seguido de VPP23 un año después.

Tras la vacunación con VPP23, las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos de Vaxneuvance.

Las respuestas inmunitarias provocadas por Vaxneuvance persistieron hasta 12 meses posvacunación medidas por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG. Las GMTs de OPA específicos del serotipo disminuyeron con el tiempo, ya que fueron más bajos en el mes 12 que en el día 30, pero permanecieron por encima de los niveles iniciales para todos los serotipos contenidos en Vaxneuvance o en la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – valente. Las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los grupos de intervención en el mes 12 para los 13 serotipos compartidos y mayores para los 2 serotipos adicionales entre los receptores de Vaxneuvance.

### Adultos vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 007), 253 individuos  $\geq 65$  años de edad que habían sido vacunados previamente con VPP23 al menos un año antes de la entrada en el ensayo, fueron aleatorizados a recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente.

Las GMCs de IgG y las GMTs de OPA fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores para el grupo de Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales.

En un estudio clínico, en el que se administró otra VPC  $\leq 1$  año después de la VPP23, se observaron respuestas inmunitarias reducidas para los serotipos comunes en comparación con las respuestas inmunitarias observadas cuando se administró la VPC sola o antes de VPP23. Se desconoce la importancia clínica de esto.

### Inmunogenicidad clínica en poblaciones especiales

#### Niños con VIH

En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 030), se evaluó Vaxneuvance en 203 niños de 6 a 18 años de edad con VIH. De estos niños, 17 (8,4%) tuvieron un recuento de linfocitos T CD4+  $< 500$  células/ $\mu$ l y un valor de ARN del VIH en plasma  $< 50.000$  copias/ml. En este ensayo, 407 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir una sola dosis de Vaxneuvance o la VNC 13-valente, seguida de VPP 23 2 meses después. Vaxneuvance fue inmunogénica según las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA a los 30 días tras la vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance. Las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA fueron en general comparables para los 13 serotipos compartidos y superiores para los 2 serotipos adicionales (22F y 33F). Después de la administración secuencial con VPP 23, las GMCs de IgG y las GMTs de OPA fueron en general comparables a los 30 días tras la vacunación entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance.

#### Adultos con infección por el VIH

En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 018), 302 individuos  $\geq 18$  años de edad con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+  $\geq 50$  células/ $\mu$ l, ácido ribonucleico (ARN)

del VIH en plasma  $< 50.000$  copias/ml y no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica, se aleatorizaron a recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente, seguido de VPP23 2 meses más tarde. La mayoría de los participantes tenían un recuento de células T CD4+  $\geq 200$  células/ $\mu$ l; 4 (1,3%) tenían un recuento de células T CD4+  $\geq 50$  a  $< 200$  células/ $\mu$ l, 152 (50,3%) tenían un recuento de células T CD4+  $\geq 200$  a  $< 500$  células/ $\mu$ l, y 146 (48,3%) tenían un recuento de células T CD4+  $\geq 500$  células/ $\mu$ l.

Vaxneuvance provocó respuestas inmunitarias a los 15 serotipos contenidos en la vacuna medidas por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG a los 30 días posvacunación. Las respuestas inmunitarias observadas en los participantes con VIH fueron consistentemente más bajas en comparación con los participantes sanos, pero comparables para ambos grupos de vacunación, excepto para el serotipo 4. La GMT de OPA y GMC de IgG para el serotipo 4 fueron más bajas para Vaxneuvance. Tras la administración secuencial con VPP23, las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos.

#### Niños con anemia falciforme

En un estudio descriptivo doble ciego (Protocolo 023), se evaluó Vaxneuvance en niños de 5 a 18 años de edad con anemia falciforme. En este estudio, los participantes incluidos podían haber recibido vacunas antineumocócicas de rutina durante los primeros dos años de vida pero no podían haber recibido vacunas antineumocócicas en los 3 años previos a la incorporación al estudio. Un total de 104 participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir una sola dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente. Vaxneuvance fue inmunogénica según se determinó mediante las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA a los 30 días tras la vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance. Las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA fueron en general comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y superiores para Vaxneuvance para los dos serotipos adicionales 22F y 33F.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Vaxneuvance administrada a ratas hembra no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento del apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o el desarrollo de la descendencia.

Vaxneuvance administrada a ratas hembra preñadas dio como resultado anticuerpos detectables frente a los 15 serotipos en la descendencia. Esto fue atribuible a la adquisición de anticuerpos maternos a través de la transferencia placentaria durante la gestación y posiblemente a través de la lactancia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro sódico (NaCl)

L-histidina

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

30 meses

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Vaxneuvance se debe administrar lo antes posible una vez que está fuera de la nevera.

En caso de desviaciones temporales de temperatura, los datos de estabilidad indican que Vaxneuvance es estable a temperaturas de hasta 25 °C durante 48 horas.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo sin látex) y un tapón en el extremo (goma de estireno - butadieno sin látex).

Tamaños de envase de 1 o 10 jeringas precargadas, sin agujas, con 1 aguja separada o con 2 agujas separadas.

Envases múltiples que contienen 50 jeringas precargadas (5 envases de 10) sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

- La vacuna se debe utilizar tal y como se suministra.
- Inmediatamente antes de usar, sostener la jeringa precargada horizontalmente y agitar vigorosamente para obtener una suspensión opalescente. No usar la vacuna si no se puede resuspender.
- Inspeccionar visualmente la suspensión para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Desechar la vacuna si detecta partículas presentes y/o si parece decolorada.
- Fije una aguja con conexión Luer Lock girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa.
- Inyectar inmediatamente por vía intramuscular (IM), preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el área deltoidea de la parte superior del brazo, en niños y adultos.
- Tener cuidado para evitar daños por un pinchazo accidental con una aguja.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1591/001  
EU/1/21/1591/002  
EU/1/21/1591/003  
EU/1/21/1591/004  
EU/1/21/1591/005  
EU/1/21/1591/006  
EU/1/21/1591/007

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

Fecha de la primera autorización: 13/diciembre/2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2022

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