



## MEDICAMENTOS

# ANÁLISIS DE LA SOLICITUD DE MODIFICACIÓN MAYOR DE VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA 13- VALENTE

*Indicación de uso: para la inmunización activa contra Streptococcus pneumoniae serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F causantes de enfermedad invasiva incluyendo meningitis, neumonía bacterémica, empiema, bacteriemia y otitis media en niños de 6 semanas a 5 años de edad, y en adultos de 65 años o más con riesgo bajo o moderado.*

Marzo, 2017

Análisis de la solicitud de modificación mayor de vacuna conjugada neumocócica 13-valente. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2017. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

Evaluación de Tecnologías para la Salud; vacuna conjugada neumocócica 13-valente; inmunización contra *Streptococcus pneumoniae*.

Marzo, 2017

D.R. Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

#### **Sugerencia de cita:**

Análisis de la solicitud de modificación mayor de vacuna conjugada neumocócica 13-valente. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Los análisis de las solicitudes de actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CBCISS) son elaborados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), a solicitud de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CICBCISS), en los casos que por su naturaleza resulten convenientes para resolver una solicitud de actualización (inclusión, modificación o exclusión) de insumos para la salud, sin que tenga carácter vinculante.

Estos documentos contienen una evaluación objetiva e imparcial tanto de la información incluida en la solicitud como de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la seguridad, eficacia o efectividad comparativa y eficiencia del insumo propuesto para actualización del CBCISS, a la fecha de la realización de los análisis.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente análisis.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad infecciosa pulmonar inflamatoria y con manifestaciones clínico-radiológicas que varían según la localización anatómica y el grado de afectación alvéolo o intersticio pulmonar<sup>1,2</sup>. Uno de sus principales agentes etiológicos es *Streptococcus pneumoniae* (*S pneumoniae*). Los factores de riesgo para desarrollar neumonía adquirida en la comunidad son: edad mayor de 65 años, tabaquismo, alcoholismo, comorbilidad, inmunosupresión y tratamiento con esteroides. En nuestro país, las tasas de mortalidad por infección respiratoria aguda en el adulto mayor han permanecido históricamente altas, 350 por cada 100,000 habitantes/año<sup>2,3</sup>. En el mundo, la mortalidad asociada con neumonía neumocócica invasiva se ha mantenido en alrededor de 20%<sup>3,4</sup>.

Por su ubicación en el tracto respiratorio superior, *S pneumoniae* se transmite con facilidad de persona a persona a través de las gotitas de saliva. La difusibilidad aumenta durante el curso de infecciones respiratorias con presencia de tos e incremento de las secreciones<sup>1</sup>. En la neumonía neumocócica se reconocen 83 serotipos diferenciados por sus polisacáridos capsulares. Su identificación es posible sólo en la fase de virulencia. Aproximadamente 90% de las infecciones dependen de 23 serotipos de *S pneumoniae*, por lo que, con base en ello, se ha justificado el uso de vacunas para la prevención del desarrollo de enfermedad por *S pneumoniae*. En el paciente inmunocompetente, la vacunación contra *S pneumoniae* es clínicamente efectiva, en la prevención de enfermedades neumocócicas, en personas mayores y en aquellas con condiciones médicas subyacentes<sup>2,3</sup>.

La vacuna conjugada neumocócica 13-valente recibió aprobación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

(COFEPRIS)<sup>5</sup>, la Food and Drug Administration (FDA)<sup>6</sup> y la European Medicines Agency (EMA)<sup>7</sup>.

## EVIDENCIA CLÍNICA

### EFICACIA

La eficacia clínica de la vacuna se basa en una revisión sistemática y dos ensayos clínicos enviados por la empresa. La revisión sistemática, Huss (2009)<sup>8</sup>, hace un análisis de la aplicación de la vacuna antineumocócica con polisacáridos en ambiente clínico. Debido a la variedad de intervenciones, la calidad metodológica de los diferentes estudios, así como la cantidad variable de participantes por estudio, se observa una heterogeneidad importante. El único desenlace con relevancia estadística fue la prevención de cualquier tipo de neumonía sin diferenciación por etiología (riesgo relativo [RR] 0.73; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.56 a 0.94;  $p < .001$ ). Otro dato a destacar dentro de esta revisión fue el rango amplio en el IC de la prevención de neumonía por neumococo, donde la aplicación de la vacuna puede aumentar el riesgo hasta 8.61, observando nula significancia estadística en este desenlace (RR 0.62; IC del 95%: 0.05 a 8.61;  $p = .16$ ). No se realizó análisis por subgrupos por desenlace.

En cuanto a los ensayos clínicos, Bonten (2015)<sup>9</sup>, fue realizado en población holandesa con grupos paralelos, en asignación 1:1, en adultos  $\geq 65$  años de edad, la eficacia de la vacuna para evitar el primer episodio de neumonía relacionada a *S pneumoniae* fue de 45.6% (IC del 95%: 14.2 a 65.3;  $p = .007$ ), y en relación con la enfermedad neumocócica invasiva fue de 75% (IC 95% 41.4 a 90.8;  $p < .001$ ).

En Tinoco (2015)<sup>10</sup>, ensayo abierto en individuos mexicanos, se realizaron comparaciones indirectas de eficacia con poblaciones en Estados Unidos y Europa, siendo medida ésta a través de inmunogenicidad y no en resultados

clínicos, obteniendo niveles de titulación OPA<sup>a</sup> adecuados en la población mayor de 65 años (3.4 a 35.8), siendo la titulación más alta en 12 de los 13 serotipos en prevacunación, en el grupo mexicano, y respuesta similar para serotipo 1. En el análisis postvacunación se observan títulos más altos para 10 de 13 serotipos, y similar respuesta para serotipos 1, 4 y 14.

## SEGURIDAD

En Bonten (2015)<sup>9</sup>, se observó una frecuencia de 18.7% de eventos adversos, siendo 7% eventos graves dentro de los primeros 6 meses de vacunación, aunque no existieron diferencias significativas en seguridad entre el grupo vacunado y el grupo placebo. El único evento adverso con diferencia significativa fue dolor en el sitio de aplicación y mialgias. En Tinoco (2015)<sup>10</sup>, en ambos grupos, la mayoría de las reacciones, locales o sistémicas, ocurrieron dentro de los primeros 14 días. El dolor en el sitio de la inyección fue la reacción local más común. Las reacciones adversas sistémicas más comunes fueron: mialgias, artralgias, fatiga, y cefalea. Los efectos sistémicos se presentaron más frecuentemente en el grupo de 50 a 64 años de edad, a excepción de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , la cual fue más frecuente en el grupo  $\geq 65$  años ( $p = .012$ )<sup>10</sup>.

No se encontraron alertas sanitarias publicadas por COFEPRIS, EMA o FDA en relación a la vacuna antineumocócica 13-valente.

## CONCLUSIONES DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La evidencia analizada de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente para la inmunización activa contra *S pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F causantes de enfermedad invasiva, incluyendo meningitis, neumonía bacterémica, empiema, bacteriemia y otitis media en niños de 6

semanas a 5 años de edad y en adultos de 65 años o más con riesgo bajo o moderado, es de buena calidad; y demuestra superioridad en la prevención de cualquier tipo de neumonía, así como para evitar el primer episodio de neumonía relacionada a *S pneumoniae*, comparado con el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida; contando, además, con un perfil de seguridad adecuado.

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías "Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos" (2009)<sup>2</sup> y "Uso de la vacuna antineumocócica en la prevención de neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en el adulto" (2013)<sup>3</sup>, incluidas en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica del Sector Salud en México, mencionan la relevancia de la vacunación antineumocócica, pero no se realiza mención a la vacuna conjugada neumocócica 13-valente.

## EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

No se encontraron evaluaciones de tecnologías para la vacuna conjugada neumocócica 13-valente.

## IMPLICACIONES ECONÓMICAS

Se analizó un estudio de evaluación económica del tipo costo-efectividad para comparar la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13) con respecto a la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23). La población objetivo comprende adultos mayores de 65 años o más con riesgo bajo o moderado de enfermedad neumocócica bajo

<sup>a</sup> Actividad opsonofagocítica de microcolonias validadas por serotipo específico, definido como la interpolación recíproca de la dilución sérica que resulta de la reducción

al 50% del conteo bacteriano, por muerte celular mediada por complemento.

la perspectiva del sector público en México como pagador. El caso base contempló un horizonte temporal de 20 años. Las medidas de desenlace fueron: frecuencia esperada de nuevos casos de enfermedad neumocócica invasiva (bacteriemia y meningitis), frecuencia de casos de neumonía adquirida en la comunidad que requirió hospitalización y los años de vida ganados (AVG). El análisis se realizó mediante un modelo de Markov, utilizando costos médicos directos, los costos y años de vida fueron descontados a una tasa anual de 5%<sup>11</sup>.

De manera adicional se llevó a cabo un análisis de impacto presupuestal con una perspectiva y costos similares; en el escenario actual, se estimó el costo de la enfermedad en la población inmunizadas con PPSV23 más los refuerzos necesarios y en el nuevo escenario, se estimó el gasto en salud después de la introducción de PCV13 para su uso en adultos<sup>11</sup>.

Los resultados del análisis de costo-efectividad indican que la estrategia de inmunización activa con PCV13 en adultos de 65 años o más, con riesgo bajo o moderado de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía y enfermedad invasora) en México, es una opción dominante (menos costosa, más efectiva) con respecto a PPSV23.

Por otra parte, los resultados del análisis de impacto presupuestal indican que la inmunización activa con la vacuna PCV13 en comparación con la vacuna PPSV23 (con refuerzo cada cinco años) en adultos de 65 años o más en México, genera ahorros para el sistema, mientras que el impacto de incluir la vacuna PCV13 versus PPSV23 (con dosis de refuerzo cada cinco años) a nivel institucional varía entre 0.0073% para el Seguro Popular y 0.0013% para PEMEX en el año 1.

Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela, considerando lo siguiente:

Considerando que la esperanza de vida de la población mexicana de 75.3 años, el horizonte temporal podría acotarse a una menor temporalidad, tomando en cuenta los refuerzos cada 5 años, lo que podría impactar directamente en los ahorros estimados a favor de la PCV13.

Los estudios clínicos disponibles no comparan de manera directa la eficacia entre las vacunas PCV13 y PPSV23 en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y de neumonía adquirida en la comunidad en la población de 65 años o más con riesgo bajo o moderado, tampoco hay información disponible para nuestro contexto sobre la incidencia de las medidas de desenlace, por lo cual, para determinar el tamaño del efecto se consideraron datos epidemiológicos que provienen de estudios de otros países, así como, resultados de estudios clínicos de las vacunas PCV13 y PPSV23 de manera independiente, asumiendo comparabilidad de los resultados a pesar de sus diferencias en términos metodológicos y de temporalidad.

## REFERENCIAS

1. Prado V. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. Rev Chil Infect. 2001; 18(Supl 1):6-9.
2. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos: Guía de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud, CENETEC; 2009.
3. Uso de la vacuna antineumocócica en la prevención de neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en el adulto: Guía de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud, CENETEC; 2013.
4. Mandell LA Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar; 44(Suppl 2):S27-72.



5. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro sanitario de vacuna antineumocócica conjugada. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
6. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. Biologics Blood Vaccines. [Citado 2 marzo 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>
7. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Biologics Blood Vaccines. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human\\_med\\_](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_)
8. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ. 2009 january; 180(1):48-58.
9. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015 Mar; 372(12):1114-1125.
10. Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkerlin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, et al. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults  $\geq 50$  years of age in Mexico. Clin Vaccine Immunol. 2015 Feb; 22(2):185-192.
11. Estudio de Evaluación económica. Vacuna conjugada neumocócica 13-valente. [Dossier del fabricante. Confidencial]. Ciudad de México; 2017.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**CENETEC**  
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA  
TECNOLÓGICA EN SALUD