



**Prevenar® 20**  
**vacina pneumocócica 20-valente (conjugada)**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Prevenar® 20

**Nome genérico:** vacina pneumocócica 20-valente (conjugada)

**APRESENTAÇÃO**

Prevenar® 20 contém cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha.

Prevenar® 20 contém cartucho com 2 estojos contendo 5 seringas preenchidas de 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 10 agulhas.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE USO INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Prevenar® 20 cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 51 µg de proteína CRM<sub>197</sub> e 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante.

Excipientes: cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção.

Adjuvante: fosfato de alumínio.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Prevenar® 20 é indicado para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F em bebês, crianças e adolescentes com idade entre 6 semanas e menos de 18 anos de idade.

Prevenar® 20 é indicado para a prevenção da doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada por *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F em adultos com 18 anos de idade ou mais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Efetividade de Prevenar® 20

A eficácia e efetividade de 13vPnC são relevantes para Prevenar® 20, uma vez que as vacinas são fabricadas de modo similar e contêm 13 dos mesmos polissacarídeos conjugados.

#### Efetividade de 13vPnC em crianças

##### Doença pneumocócica invasiva (DPI)

Quatro anos após a introdução de 7vPnC como uma série primária de duas doses mais a dose de reforço no segundo ano de vida e com 94% de absorção da vacina, uma redução de 98% (IC de 95% 95; 99) da doença causada pelos 7 sorotipos da vacina foi relatada na Inglaterra e no País de Gales. Subsequentemente, quatro anos após a troca para 13vPnC, a redução adicional na incidência de DPI devido aos 7 sorotipos em 7vPnC variou de 76% em crianças com menos de 2 anos de idade para 91% em crianças com 5-14 anos de idade. As reduções específicas por sorotipo para cada um dos 5 sorotipos adicionais em 13vPnC (nenhum caso de DPI para o sorotipo 5 foi observado) por faixa etária são mostradas na Tabela 1 e variaram de 68% (sorotipo 3) a 100% (sorotipo 6A) para crianças com menos de 5 anos de idade. Reduções significativas na incidência também foram observadas em faixas etárias mais velhas que não haviam sido vacinadas com 13vPnC (efeito indireto).

**Tabela 1. Número de casos específicos por sorotipo e reduções de incidência de DPI em 2013/14, em comparação com 2008/09-2009/10 (2008/10) por idade na Inglaterra e no País de Gales**

|                                                 | < 5 anos de idade    |                      |                                         | 5 a 64 anos de idade |                      |                                        | ≥ 65 anos de idade   |                      |                                         |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------|
|                                                 | 2008-10 <sup>s</sup> | 2013/14 <sup>s</sup> | % da redução na incidência (IC de 95%*) | 2008-10 <sup>s</sup> | 2013/14 <sup>s</sup> | % d redução na incidência (IC de 95%*) | 2008-10 <sup>s</sup> | 2013/14 <sup>s</sup> | % da redução na incidência (IC de 95%*) |
| <b>Sorotipos adicionais cobertos por 13vPnC</b> |                      |                      |                                         |                      |                      |                                        |                      |                      |                                         |
| <b>1</b>                                        | 59 (54)              | 5 (5)                | 91%<br>(98%; 68%)**                     | 458 (382)            | 77 (71)              | 83%<br>(88%; 74%)**                    | 102 (89)             | 13 (13)              | 87%<br>(94%; 72%)**                     |
| <b>3</b>                                        | 26 (24)              | 8 (8)                | 68%<br>(89%; 6%)                        | 178 (148)            | 73 (68)              | 59%<br>(72%; 38%)**                    | 256 (224)            | 143 (146)            | 44%<br>(57%; 27%)**                     |
| <b>6A</b>                                       | 10 (9)               | 0 (0)                | 100%<br>(100%; 62%)**                   | 53 (44)              | 5 (5)                | 90%<br>(97%; 56%)**                    | 94 (82)              | 5 (5)                | 95%<br>(99%; 81%)**                     |

|                 |         |       |                        |              |              |                        |              |         |                        |
|-----------------|---------|-------|------------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|---------|------------------------|
| <b>7<br/>F</b>  | 90 (82) | 8 (8) | 91%<br>(97%;<br>74%)** | 430<br>(361) | 160<br>(148) | 63%<br>(71%;<br>50%)** | 173<br>(152) | 75 (77) | 56%<br>(70%;<br>37%)** |
| <b>19<br/>A</b> | 85 (77) | 7 (7) | 91%<br>(97%;<br>75%)** | 225<br>(191) | 104 (97)     | 54%<br>(65%;<br>32%)** | 279<br>(246) | 97 (99) | 65%<br>(75%;<br>53%)** |

§ Corrigido para a proporção de amostras sorotipadas, idade ausente, denominador em comparação com 2009/10 e para a tendência na doença pneumocócica invasiva total até 2009/10 (após a qual nenhuma correção de tendência foi aplicada).

\* O IC de 95% inflado a partir de um intervalo de Poisson com base na dispersão excessiva de 2·1 observada na modelagem de todos os dados de DPI de 2000-06 pré-7vPnC.

\*\*  $p < 0.005$  para cobrir 6A onde  $p = 0.002$ .

### Otite média (OM)

Em uma série primária de duas doses mais a dose de reforço no segundo ano de vida, o impacto de 13vPnC na OM foi documentado em um sistema de vigilância ativa de Israel baseado na população, do fluido do ouvido médio coletado por timpanocentese em crianças menores de 2 anos de idade com OM. Após a introdução de 7vPnC e subsequentemente de 13vPnC, houve um declínio de 96% na incidência de OM para os sorotipos de 7vPnC mais o sorotipo 6A e um declínio de 85% na incidência para os sorotipos adicionais 1, 3, 5, 7F, e 19A em 13vPnC.

Em um estudo prospectivo, de longo prazo, de vigilância populacional conduzido em Israel entre 2004 e 2015, após a introdução de 7vPnC e subsequentemente de 13vPnC, reduções de bactérias não pneumocócicas isoladas de crianças < 3 anos de idade com OM foram 75% para todos os casos de NTHi, e 81% e 62% para os casos de OM devido a *M. catarrhalis* e *S. pyogenes*, respectivamente.

### Pneumonia

Em um estudo observacional multicêntrico na França, comparando os períodos antes e depois da troca de 7vPnC para 13vPnC, houve uma redução de 16% em todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) nos departamentos de emergência em crianças de 1 mês a 15 anos de idade. As reduções foram de 53% ( $p < 0.001$ ) para os casos de PAC com derrame pleural e 63% ( $p < 0.001$ ) para casos de PAC pneumocócica microbiologicamente confirmados. No segundo ano após a introdução de 13vPnC, o número total de casos de PAC decorrentes dos 6 sorotipos adicionais da vacina em 13vPnC foi reduzido em 74% (27 a 7 isolados).

Em um sistema de vigilância em andamento (2002 a 2013), para documentar o impacto de 7vPnC e subsequentemente de 13vPnC na PAC em crianças com menos de 5 anos no sul de Israel usando uma série primária de 2 doses com uma dose de reforço no segundo ano de vida, houve uma redução de 68% (IC de 95% 73; 61) nas visitas ambulatoriais e 32% (IC de 95% 39; 22) nas hospitalizações por PAC alveolar após a introdução de 13vPnC, em comparação ao período anterior à introdução de 7vPnC.

### Redução da resistência a antimicrobianos (RAM)

Após a introdução de 7vPnC e subsequentemente de 13vPnC, uma redução na RAM foi mostrada como resultado da redução direta de sorotipos e clones associados à RAM da população (incluindo 19A), redução da transmissão (efeitos de rebanho) e redução no uso de agentes antimicrobianos.

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado em Israel comparando 7vPnC e 13vPnC que relatou a aquisição de *S. pneumoniae*, reduções dos sorotipos 19A, 19F e 6A não suscetíveis a penicilina, eritromicina, clindamicina, penicilina mais eritromicina, ou vários medicamentos ( $\geq 3$  antibióticos) variaram entre 34% e 62%, dependendo do sorotipo e do antibiótico.

As análises de dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos avaliaram tendências temporais para quatro classes de antibióticos e mostraram que, em comparação com 2009 (o último ano de uso de 7vPnC nos EUA, após o qual foi substituído por 13vPnC), até 2013, a incidência de DPI devido a pneumococos



não suscetíveis a macrolídeos, cefalosporinas, penicilinas e tetraciclina diminuiu 63%, 81%, 83% e 81% em crianças com menos de 5 anos de idade e 24%, 49%, 57%, e 53% em pessoas com 65 anos de idade ou mais.

#### Efeito de 13vPnC na colonização nasofaríngea

Em um estudo de vigilância epidemiológica realizado na França em crianças apresentando OMA otite média aguda, mudanças na colonização nasofaríngea (NF) de sorotipos pneumocócicos foram avaliadas após a introdução da 7vPnC e subsequentemente de 13vPnC. 13vPnC reduziu significativamente a colonização NF dos 6 sorotipos adicionais (e do sorotipo 6C) combinados e individualmente pelos sorotipos 6C, 7F, 19A, quando comparados à 7vPnC. Também foi observada uma redução da colonização pelo sorotipo 3 (2,5% vs 1,1%;  $p=0,1$ ). Não foi observada colonização dos sorotipos 1 ou 5.

O efeito da vacinação pneumocócica conjugada na colonização NF foi avaliado em um estudo randomizado e duplo-cego (6096A1-3006), onde bebês receberam 13vPnC ou a 7vPnC em 2, 4, 6 e 12 meses de idade em Israel. 13vPnC reduziu significativamente a colonização NF recém-identificada dos 6 sorotipos adicionais (e do sorotipo 6C) combinados e dos sorotipos individuais 1, 6A, 6C, 7F, 19A, quando comparada com a 7vPnC. Não se observou redução pelo sorotipo 3 e, para o sorotipo 5, a colonização foi muito infrequente para que o impacto pudesse ser avaliado. Para 6 dos 7 sorotipos comuns restantes, foram observadas taxas semelhantes de colonização NF em ambos os grupos de vacina; pelo sorotipo 19F, foi observada redução significativa.

#### Estudo de eficácia de 13vPnC em adultos com 65 anos de idade ou mais

A eficácia na prevenção da PAC (pneumonia adquirida na comunidade) e DPI (doença pneumocócica invasiva) por um dos sorotipos presente na vacina (sorotipo vacinal - VT) foi avaliada em um estudo de larga escala, randomizado, duplo-cego, e controlado por placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) nos países baixos como Holanda. Um total de 84.496 pacientes com 65 anos de idade ou mais recebeu uma única vacinação com 13vPnC ou placebo em um esquema de randomização 1:1.

O estudo CAPiTA incluiu pacientes com 65 anos de idade ou mais, cujas características demográficas e de saúde podem diferir daqueles que procuram a vacinação. Condições médicas crônicas (asma, diabetes, doenças cardíacas, hepáticas e/ou pulmonares) foram relatadas em 42,3% dos pacientes do estudo na avaliação inicial.

Um primeiro episódio de pneumonia na hospitalização, confirmada por radiografia de tórax, foi identificado em cerca de 2% dessa população ( $n = 1814$  pacientes), dos quais 329 casos foram confirmados como PAC pneumocócica e 182 casos foram de PAC pneumocócica VT nas populações de acordo com o protocolo e populações modificadas com a intenção de tratar (mITT).

A eficácia foi demonstrada para os desfechos primário e secundário na população de acordo com o protocolo (Tabela 2).

**Tabela 2. Eficácia da vacina para o desfecho primário e secundário do estudo CAPiTA (População de acordo com o protocolo)**

| acordo com o protocolo)                        |                           |                 |         |        |               |         |
|------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------|--------|---------------|---------|
| Desfecho de eficácia                           | Número total de episódios | Grupo de vacina |         | VE (%) | (IC de 95,2%) | valor p |
|                                                |                           | 13vPnC          | Placebo |        |               |         |
|                                                |                           | n               | n       |        |               |         |
| Desfecho primário                              |                           |                 |         |        |               |         |
| Primeiro caso de PAC pneumocócica VT           | 139                       | 49              | 90      | 45,6   | (21,8, 62,5)  | 0,0006  |
| Desfecho secundários                           |                           |                 |         |        |               |         |
| Primeiro episódio de PAC pneumocócica NB/NI VT | 93                        | 33              | 60      | 45     | (14,2, 65,3)  | 0,0067  |
| Primeiro episódio de DPI VT                    | 35                        | 7               | 28      | 75     | (41,1, 90,9)  | 0,0005  |



Abreviações: PAC = pneumonia adquirida na comunidade; CAPIITA = Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults; IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; NB/Ni = não bacterêmica/não invasiva; DPI = doença pneumocócica invasiva; 13vPnC = vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VE = eficácia da vacina; VT = tipo vacinal.

A duração da eficácia protetora contra um primeiro episódio de PAC pneumocócica VT, PAC pneumocócica NB/Ni VT e DPI-VT estendeu-se ao longo de todo o estudo de 4 anos.

O estudo não foi projetado para demonstrar a eficácia nos subgrupos e o número de pacientes com 85 anos de idade ou mais não foi suficiente para demonstrar a eficácia nessa faixa etária.

Uma análise post-hoc foi usada para estimar os seguintes desfechos de saúde pública contra PAC clínica (conforme definido no estudo CAPIITA e com base nos achados clínicos, independentemente do infiltrado radiológico ou confirmação etiológica): VE, redução da taxa de incidência (RTI) e número necessário para vacinar (NNV) (Tabela 3).

A RTI, também denominada incidência de doença prevenível por vacina, é o número de casos de doença prevenível por 100.000 pessoas-ano de observação. Na Tabela 3, NNV é uma medição que quantifica o número de pessoas que precisam ser vacinadas para prevenir um caso clínico de PAC.

**Tabela 3. Eficácia da vacina contra PAC clínica\***

|                               | Episódios |         | VE <sup>a</sup> %<br>(IC de 95%)<br>(Valor p unilateral) | Incidência por<br>100.000 PYO |         | RTI <sup>b</sup><br>(IC de 95 %) | NNV <sup>c</sup> |
|-------------------------------|-----------|---------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|----------------------------------|------------------|
|                               | 13vPnC    | Placebo |                                                          | 13vPnC                        | Placebo |                                  |                  |
| Análise de todos os episódios | 1375      | 1495    | 8,1<br>(-0,6, 16,1)<br>(0,034)                           | 819,1                         | 891,2   | 72,2<br>(-5,3, 149,6)            | 277              |
| Análise do primeiro episódio  | 1126      | 1214    | 7,3<br>(-0,4, 14,4)<br>(0,031)                           | 670,7                         | 723,7   | 53,0<br>(-2,7, 108,7)            | 378              |

Abreviações: PAC = pneumonia adquirida na comunidade; IC = intervalo de confiança; RTI = redução da taxa de incidência; NNV = número necessário para vacinar; 13vPnC = vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); PYO = pessoas-anos de observação; VE = eficácia da vacina.

\* Pacientes com pelo menos 2 dos seguintes fatores: tosse; escarro purulento, temperatura > 38 °C ou < 36,1 °C; pneumonia (achados ausculta pulmonar); leucocitose; valor de proteína C reativa > 3 vezes o limite superior da normalidade; hipoxemia com uma pressão parcial de oxigênio < 60 mm Hg em ar ambiente.

a. Um modelo de regressão de Poisson com efeitos aleatórios foi usado para calcular a VE.

b. De acordo com 100.000 pessoas-anos de observação A RTI é calculada como a incidência no grupo placebo menos a incidência no grupo vacinal e foi matematicamente equivalente a  $VE \times$  a incidência no grupo placebo.

c. Com base em uma duração de proteção de 5 anos. O NNV não é uma taxa, mas sim indica o número de casos prevenidos para um determinado número de pessoas vacinadas. O NNV também incorpora a duração do estudo ou a duração da proteção e é calculado como 1 dividido pelo produto de RTI e a duração da proteção (ou a duração do estudo) ( $= 1/[RTI \times \text{duração}]$ ).

### Estudos clínicos de imunogenicidade de Prevenar<sup>®</sup> 20 em bebês, crianças e adolescentes

A aprovação de Prevenar<sup>®</sup> 20 para a população pediátrica foi baseada na comparação entre a totalidade das respostas imunes em bebês após o recebimento de Prevenar<sup>®</sup> 20 com as respostas imunes após o recebimento da 13vPnC. A comparação, seguindo a diretriz da OMS, incluiu a porcentagem de pacientes com concentrações predefinidas de IgG (imunoglobulina G) e concentrações da média geométrica de IgG (CMGs). Os critérios de não inferioridade e outros dados de apoio foram acordados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). Essa abordagem é amplamente baseada na relação observada entre a imunogenicidade e a eficácia na DPI em 3 estudos controlados por placebo com a 7vPnC (consulte o item acima sobre a Eficácia de 13vPnC) ou a vacina de polissacarídeo conjugado 9-valente CRM<sub>197</sub> realizada em bebês indígenas Navajo e Apache em White Mountain Apache (estudo randomizado por cluster), bebês em Soweto, na África do Sul e bebês na organização de saúde Northern California Kaiser Permanente (NCKP). A concentração predefinida de IgG correspondente a 0,35 µg/mL no



ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) da OMS é aplicável apenas ao nível populacional e não pode ser usada para prever a proteção individual ou específica do sorotipo contra a DPI.

As respostas imunes produzidas por Prevenar® 20 e 13vPnC em crianças foram medidas usando um imunoenensaio Luminex de ligação direta multiplex específico do sorotipo (dLIA), projetado para determinar a concentração de anticorpos de IgG de ligação a polissacarídeos específicos, e estudos de atividade opsonofagocítica (OPA) para medir títulos de OPA funcionais específicos do sorotipo. Foi estabelecida uma ponte entre o ensaio LUMINEX da Pfizer (dLIA) para medir a IgG e o ensaio ELISA padrão.

#### Estudos clínicos de Prevenar® 20 em bebês, crianças e adolescentes

Estudos clínicos avaliando a imunogenicidade de Prevenar® 20 foram realizados em bebês após uma série de 3 doses em 2, 4 e 11 a 12 meses de idade (2 doses para bebês e a dose para crianças pequenas) em um estudo Fase 3 (Estudo 1012) ou série de 4 doses (3 doses para bebês e uma dose para crianças pequenas) em 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade foram realizados em um estudo randomizado Fase 2 (Estudo 1003) e um estudo Fase 3 (Estudo 1011) nos EUA/Porto Rico.

A série completa de imunização para bebês com Prevenar® 20 consiste em 3 doses com uma série alternativa de imunização de 4 doses.

#### Respostas imunes pneumocócicas após 2 e 3 doses em uma série de vacinação de 3 doses

No estudo 1012, a imunogenicidade de Prevenar® 20 foi avaliada em bebês quando administrada em uma série de 2 doses para bebês e 1 dose para crianças pequenas em bebês incluídos na Europa e na Austrália. O estudo incluiu bebês com 2 meses de idade ( $\geq 42$  a  $\leq 112$  dias) e nascidos com idade gestacional superior a 36 semanas. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber Prevenar® 20 ou 13vPnC com a primeira dose administrada em 42 a 112 dias de idade, uma segunda dose administrada aproximadamente 2 meses depois e a terceira dose administrada em aproximadamente 11 a 12 meses de idade. Os pacientes receberam vacinas concomitantes nessas visitas.

Prevenar® 20 produziu respostas imunes, conforme avaliado pelas CMGs de IgG, porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG e títulos de média geométrica (TMGs) de OPA para todos os 20 sorotipos contidos na vacina. As CMGs de IgG observadas e as porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG em 1 mês após a terceira (última) dose de Prevenar® 20 foram geralmente comparáveis ao grupo da 13vPnC para os 13 sorotipos pareados e maiores para os 7 sorotipos adicionais (Tabela 4).

Um mês após as 2 doses para bebês, as CMGs de IgG observadas foram geralmente comparáveis para a maioria dos sorotipos para o grupo da 13vPnC, e as porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG para os 13 sorotipos pareados foram geralmente menores no grupo Prevenar® 20 do que no grupo da 13vPnC (Tabela 5). As respostas imunes aos 7 sorotipos adicionais foram maiores no grupo Prevenar® 20 do que no grupo 13vPnC após a 2ª dose.

**Tabela 4. Porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG pneumocócica e CMGs de IgG pneumocócica ( $\mu\text{g/mL}$ ) um mês após a Dose 3 de uma série de 3 doses, Estudo 1012<sup>a</sup>**

|                  | Porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG <sup>b</sup> |                                    |                             | CMGs de IgG                              |                                    |                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
|                  | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 493-495                                     | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 501-502 | Prevenar® 20<br>– 13vPnC    | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 493-495 | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 501-502 | Prevenar® 20/<br>13vPnC                    |
|                  | %                                                                            | %                                  | % (IC de 95% <sup>d</sup> ) | CMG <sup>e</sup>                         | CMG <sup>e</sup>                   | RMG <sup>e</sup> (IC de 95% <sup>e</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b> |                                                                              |                                    |                             |                                          |                                    |                                            |
| 1                | 97,2                                                                         | 98,2                               | -1,0 (-3,1, 0,9)            | 1,71                                     | 2,53                               | 0,67 (0,60, 0,75)                          |
| 3                | 82,6                                                                         | 93,2                               | -10,6 (-14,7, -6,7)         | 0,72                                     | 1,09                               | 0,66 (0,59, 0,73)                          |
| 4                | 99,2                                                                         | 99,2                               | 0,0 (-1,4, 1,3)             | 4,11                                     | 5,36                               | 0,77 (0,68, 0,87)                          |
| 5                | 98,4                                                                         | 98,0                               | 0,4 (-1,4, 2,2)             | 1,74                                     | 2,41                               | 0,72 (0,64, 0,81)                          |
| 6                | 98,8                                                                         | 98,8                               | 0,0 (-1,6, 1,5)             | 7,75                                     | 11,82                              | 0,66 (0,57, 0,75)                          |
| A                |                                                                              |                                    |                             |                                          |                                    |                                            |

|                             |      |       |                   |       |      |                            |
|-----------------------------|------|-------|-------------------|-------|------|----------------------------|
| 6B                          | 98,4 | 97,6  | 0,8 (-1,1, 2,7)   | 2,64  | 4,63 | 0,57 (0,48, 0,67)          |
| 7F                          | 99,6 | 100,0 | -0,4 (-1,5, 0,4)  | 3,61  | 4,93 | 0,73 (0,67, 0,80)          |
| 9 V                         | 99,2 | 98,8  | 0,4 (-1,0, 1,9)   | 3,68  | 5,04 | 0,73 (0,66, 0,81)          |
| 14                          | 96,6 | 98,0  | -1,5 (-3,7, 0,6)  | 4,52  | 5,66 | 0,80 (0,69, 0,92)          |
| 18 C                        | 99,2 | 98,2  | 1,0 (-0,5, 2,7)   | 2,71  | 3,61 | 0,75 (0,67, 0,84)          |
| 19 A                        | 99,6 | 99,6  | 0,0 (-1,1, 1,1)   | 4,51  | 5,49 | 0,82 (0,72, 0,93)          |
| 19 F                        | 99,6 | 99,4  | 0,2 (-0,9, 1,4)   | 6,19  | 8,08 | 0,77 (0,68, 0,87)          |
| 23 F                        | 96,4 | 97,2  | -0,9 (-3,2, 1,4)  | 2,64  | 4,40 | 0,60 (0,52, 0,69)          |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |      |       |                   |       |      |                            |
| 8                           | 99,2 | 3,6   | 95,6 (93,4, 97,1) | 3,57  | 0,03 | 113,37 (100,05, 128,46)    |
| 10 A                        | 97,8 | 1,6   | 96,2 (94,1, 97,6) | 4,86  | 0,01 | 423,02 (372,25, 480,73)    |
| 11 A                        | 98,4 | 4,6   | 93,8 (91,3, 95,6) | 3,74  | 0,02 | 229,66 (199,06, 264,96)    |
| 12 F                        | 96,6 | 0,2   | 96,4 (94,3, 97,7) | 1,86  | 0,01 | 224,31 (204,73, 245,76)    |
| 15 B                        | 99,4 | 4,8   | 94,6 (92,3, 96,3) | 13,09 | 0,02 | 527,47 (465,44, 597,77)    |
| 22 F                        | 99,2 | 1,4   | 97,8 (96,1, 98,8) | 9,27  | 0,00 | 2193,09 (1908,27, 2520,41) |
| 33 F                        | 98,6 | 1,8   | 96,8 (94,8, 98,0) | 6,37  | 0,01 | 530,53 (470,15, 598,66)    |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CMG = concentração da média geométrica; RMG = razão da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação.

Nota: Foi concluído que havia não inferioridade para um sorotipo pareado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença percentual (Prevenar® 20 – 13vPnC) fosse > -10% ou o limite inferior do IC de 95% bilateral para a RMG (Prevenar® 20 para 13vPnC) fosse > 0,5 para esse sorotipo.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.

- O Estudo 1012 foi realizado na Europa e na Austrália (NCT04546425).
- A concentração predefinida de IgG foi  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos, exceto para os sorotipos 5, 6B e 19A, que foram  $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$  e  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.
- N = Número de pacientes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMGs, as RMGs e os ICs bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças médias (Prevenar® 20 – 13vPnC) do logaritmo das concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).

**Tabela 5. Porcentagem de pacientes com concentrações predefinidas de IgG pneumocócica e CMGs de IgG pneumocócica ( $\mu\text{g/mL}$ ) um mês após a Dose 2 de uma série de 3 doses, Estudo 1012**

|                  | Porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG <sup>b</sup> |                                    |                             | CMGs de IgG                              |                                    |                                  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                  | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 564-567                                     | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 561-562 | Prevenar® 20<br>– 13vPnC    | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 564-567 | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 561-562 | Prevenar® 20<br>/13vPnC          |
|                  | %                                                                            | %                                  | % (IC de 95% <sup>d</sup> ) | CMG <sup>e</sup>                         | CMG <sup>e</sup>                   | RMG<br>(IC de 95% <sup>e</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b> |                                                                              |                                    |                             |                                          |                                    |                                  |
| 1                | 70,7                                                                         | 84,2                               | -13,5 (-18,3, -8,7)         | 0,57                                     | 0,93                               | 0,61 (0,54, 0,69)                |

|                             |      |      |                      |      |      |                         |
|-----------------------------|------|------|----------------------|------|------|-------------------------|
| 3                           | 58,0 | 75,8 | -17,9 (-23,2, -12,4) | 0,41 | 0,58 | 0,71 (0,64, 0,79)       |
| 4                           | 68,6 | 79,5 | -11,0 (-16,0, -5,9)  | 0,55 | 0,92 | 0,60 (0,52, 0,69)       |
| 5                           | 63,4 | 76,0 | -12,6 (-17,8, -7,2)  | 0,34 | 0,56 | 0,60 (0,52, 0,70)       |
| 6A                          | 59,5 | 73,7 | -14,1 (-19,5, -8,6)  | 0,45 | 0,84 | 0,54 (0,45, 0,65)       |
| 6B                          | 20,7 | 36,5 | -15,8 (-21,0, -10,6) | 0,03 | 0,06 | 0,51 (0,43, 0,61)       |
| 7F                          | 87,6 | 90,2 | -2,6 (-6,3, 1,1)     | 1,02 | 1,41 | 0,72 (0,64, 0,80)       |
| 9V                          | 60,2 | 74,6 | -14,3 (-19,7, -8,9)  | 0,45 | 0,77 | 0,59 (0,50, 0,69)       |
| 14                          | 78,6 | 81,9 | -3,3 (-7,9, 1,4)     | 1,05 | 1,28 | 0,82 (0,70, 0,96)       |
| 18C                         | 71,0 | 76,5 | -5,5 (-10,6, -0,4)   | 0,69 | 0,87 | 0,79 (0,67, 0,92)       |
| 19A                         | 92,2 | 94,0 | -1,7 (-4,8, 1,3)     | 0,67 | 1,13 | 0,59 (0,51, 0,69)       |
| 19F                         | 94,3 | 95,7 | -1,4 (-4,0, 1,2)     | 2,21 | 3,06 | 0,72 (0,64, 0,82)       |
| 23F                         | 23,5 | 41,8 | -18,3 (-23,6, -12,9) | 0,13 | 0,25 | 0,52 (0,44, 0,62)       |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |      |      |                      |      |      |                         |
| 8                           | 96,5 | 2,9  | 93,6 (91,2, 95,4)    | 1,62 | 0,02 | 91,19 (81,19, 102,43)   |
| 10A                         | 28,9 | 2,7  | 26,3 (22,4, 30,3)    | 0,16 | 0,02 | 8,38 (7,20, 9,76)       |
| 11A                         | 94,2 | 2,0  | 92,2 (89,7, 94,2)    | 1,62 | 0,02 | 74,53 (65,99, 84,17)    |
| 12F                         | 30,3 | 0,2  | 30,2 (26,5, 34,1)    | 0,15 | 0,01 | 17,91 (15,66, 20,48)    |
| 15B                         | 94,3 | 8,5  | 85,8 (82,5, 88,5)    | 3,33 | 0,04 | 83,56 (71,77, 97,28)    |
| 22F                         | 94,4 | 2,0  | 92,4 (89,9, 94,3)    | 2,25 | 0,01 | 337,08 (287,86, 394,72) |
| 33F                         | 46,8 | 2,7  | 44,2 (39,8, 48,5)    | 0,31 | 0,03 | 12,19 (10,55, 14,09)    |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CMG = concentração da média geométrica; RMG = razão da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação.

Nota: Foi concluído que havia não inferioridade para um sorotipo pareado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença percentual (Prevenar® 20 – 13vPnC) fosse > -10% ou o limite inferior do IC de 95% bilateral para a RMG (Prevenar® 20 para 13vPnC) fosse > 0,5 para esse sorotipo.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.

- O Estudo 1012 foi realizado na Europa e na Austrália (NCT04546425).
- A concentração predefinida de IgG foi  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos, exceto para os sorotipos 5, 6B e 19A, que foram  $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$  e  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.
- N = Número de pacientes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMGs, as RMGs e os ICs bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças médias (Prevenar® 20 – 13vPnC) do logaritmo das concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).

### Respostas de OPA após 2 e 3 doses em uma série de vacinação de 3 doses

Os TMGs de OPA para os 13 sorotipos pareados em 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a Dose 3 no grupo Prevenar® 20 foram geralmente similares aos TMGs de OPA observados no grupo 13vPnC para a maioria dos sorotipos. Os TMGs de OPA observados foram menores para o sorotipo 6B após a Dose 2 e o sorotipo 1 após a Dose 3 no grupo Prevenar® 20. Os TMGs de OPA foram maiores após a Dose 3 do que após a Dose 2 para todos os sorotipos. Os TMGs de OPA observados para os 7 sorotipos adicionais, tanto 1 mês após a segunda dose quanto 1 mês após a terceira dose, foram substancialmente maiores no grupo Prevenar® 20 do que aqueles no grupo 13vPnC (Tabela 6).

**Tabela 6. TMGs de OPA pneumocócicos um mês após as Doses 2 e 3 em uma série de 3 doses, Estudo 1012<sup>a</sup>**

|                             | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 96-116</b><br><b>Após a dose 2</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 97-118</b><br><b>Após a dose 2</b> | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 72-106</b><br><b>Após a dose 3</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 92-109</b><br><b>Após a dose 3</b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                             | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>                                           | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>                                     | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>                                           | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>                                     |
| <b>Sorotipos</b>            |                                                                              |                                                                        |                                                                              |                                                                        |
| 1                           | 14 (12, 16)                                                                  | 23 (19, 28)                                                            | 54 (43, 69)                                                                  | 101 (79, 129)                                                          |
| 3                           | 31 (26, 36)                                                                  | 40 (34, 47)                                                            | 99 (84, 117)                                                                 | 129 (111, 150)                                                         |
| 4                           | 333 (270, 413)                                                               | 391 (314, 486)                                                         | 904 (752, 1086)                                                              | 992 (777, 1266)                                                        |
| 5                           | 21 (18, 23)                                                                  | 27 (23, 31)                                                            | 60 (50, 72)                                                                  | 82 (66, 101)                                                           |
| 6A                          | 347 (273, 441)                                                               | 409 (318, 527)                                                         | 1101 (897, 1350)                                                             | 1304 (1018, 1671)                                                      |
| 6B                          | 54 (42, 71)                                                                  | 105 (76, 144)                                                          | 537 (408, 706)                                                               | 864 (664, 1125)                                                        |
| 7F                          | 858 (736, 1000)                                                              | 895 (781, 1027)                                                        | 1811 (1553, 2112)                                                            | 2197 (1905, 2533)                                                      |
| 9V                          | 233 (182, 298)                                                               | 285 (228, 358)                                                         | 3254 (2596, 4079)                                                            | 4544 (3681, 5610)                                                      |
| 14                          | 287 (215, 383)                                                               | 360 (264, 489)                                                         | 738 (606, 899)                                                               | 926 (751, 1142)                                                        |
| 18C                         | 588 (467, 741)                                                               | 719 (590, 876)                                                         | 1296 (1048, 1602)                                                            | 1870 (1489, 2348)                                                      |
| 19A                         | 57 (43, 75)                                                                  | 91 (69, 121)                                                           | 754 (627, 907)                                                               | 707 (558, 896)                                                         |
| 19F                         | 97 (81, 116)                                                                 | 117 (94, 146)                                                          | 183 (140, 237)                                                               | 258 (192, 347)                                                         |
| 23F                         | 59 (42, 84)                                                                  | 68 (48, 96)                                                            | 697 (530, 917)                                                               | 975 (734, 1296)                                                        |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                                                                              |                                                                        |                                                                              |                                                                        |
| 8                           | 164 (133, 203)                                                               | 17 (15, 18)                                                            | 1398 (1088, 1796)                                                            | 31 (25, 39)                                                            |
| 10A                         | 855 (610, 1199)                                                              | 39 (34, 44)                                                            | 3403 (2600, 4455)                                                            | 69 (52, 91)                                                            |
| 11A                         | 327 (253, 423)                                                               | 49 (47, 51)                                                            | 2966 (2212, 3978)                                                            | 66 (51, 85)                                                            |
| 12F                         | 4788 (3779, 6067)                                                            | 26 (23, 28)                                                            | 5501 (4499, 6725)                                                            | 29 (25, 35)                                                            |
| 15B                         | 846 (605, 1183)                                                              | 17 (15, 19)                                                            | 2676 (1948, 3677)                                                            | 23 (18, 30)                                                            |
| 22F                         | 4444 (3666, 5386)                                                            | 10 (9, 11)                                                             | 6523 (4848, 8777)                                                            | 17 (13, 24)                                                            |
| 33F                         | 2373 (1759, 3202)                                                            | 178 (163, 195)                                                         | 11315 (8107, 15794)                                                          | 708 (545, 920)                                                         |

Abreviações: TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; OPA = atividade opsonofagocítica.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise. Nota: Os títulos de OPA foram determinados no soro de subconjuntos selecionados aleatoriamente de pacientes, garantindo uma representação igual de ambos os grupos de vacina.

a. O Estudo 1012 foi realizado na Europa e na Austrália (NCT04546425).

b. N = Número de pacientes com títulos de OPA válidos.

c. TMGs e ICs bilaterais foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).

### Respostas de reforço após a última dose em uma série de vacinação de 3 doses para bebês

As respostas imunes a Prevenar® 20 mostram reforço nas CMGs de IgG, e porcentagem de pacientes com concentrações predefinidas de IgG em 1 mês após a Dose 3 que são maiores que as concentrações antes da Dose 3 e que também aumentaram em relação aos níveis em 1 mês após a Dose 2, indicando que uma resposta de memória foi produzida pelas 2 doses para bebês (consulte as Tabelas 7 e 8). Para todos os sorotipos, as respostas de OPA também mostram um padrão geralmente similar de reforço, conforme observado com as respostas de IgG, com a preparação evidenciada pelo aumento de variação de média geométrica (AVMG) nas respostas robustas de OPA e as porcentagens de pacientes com um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de OPA desde antes até



um mês após a Dose 3. Em resumo, Prevenar® 20 produz respostas imunes que são comparáveis às da 13vPnC para os 13 sorotipos pareados e os 7 sorotipos adicionais após a terceira dose (crianças pequenas).

A totalidade dos dados mostra que uma série de 3 doses de Prevenar® 20 produziu as respostas imunes que se espera fornecerem proteção às crianças contra a doença pneumocócica, similar à da 13vPnC, para todos os 20 sorotipos da vacina.

#### Respostas imunes a IgG pneumocócica após 3 e 4 doses em uma série de vacinação de 4 doses

No Estudo 1011, foram incluídos bebês saudáveis com 2 meses ( $\geq 42$  a  $\leq 98$  dias) de idade no momento do consentimento e nascidos em  $> 36$  semanas de gestação. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber Prevenar® 20 ou 13vPnC em aproximadamente 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade. Vacinas pediátricas de rotina foram administradas concomitantemente (vide item 6. Interações medicamentosas).

As CMGs de IgG para Prevenar® 20 foram não inferiores para todos os 13 sorotipos pareados da 13vPnC um mês após a Dose 4, com base no critério de não inferioridade de duas vezes. As CMGs de IgG para todos os 7 sorotipos adicionais foram não inferiores para a CMG da IgG menor e entre os sorotipos de 13vPnC (com exceção do sorotipo 3) com base em um critério de não inferioridade de 2 vezes. Esse também foi o caso para as CMGs de IgG para Prevenar® 20 em 1 mês após a Dose 3. A não inferioridade das porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG específicas do sorotipo em um mês após a Dose 3 foi atendida para 8 dos 13 sorotipos e não foi atendida por pequenas margens para 4 sorotipos (sorotipos 1, 4, 9V e 23F), com base em um critério de não inferioridade de 10%. Seis dos 7 sorotipos adicionais atenderam ao critério de não inferioridade; o sorotipo 12F não atendeu ao critério estatístico de não inferioridade. Tanto em 1 mês após a Dose 3 quanto em 1 mês após a Dose 4, as CMGs de IgG e as porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG para todos os 7 sorotipos adicionais, incluindo o sorotipo 12F, foram muito superiores do que as respostas dos sorotipos correspondentes no grupo 13vPnC, consistentes com os níveis de anticorpos estatisticamente maiores com base nos limites inferiores dos limites de confiança de 95% bilaterais nominais (não ajustados para multiplicidade).

**Tabela 7. Porcentagem de pacientes com concentrações predefinidas de IgG pneumocócica e CMGs de IgG pneumocócica ( $\mu\text{g/mL}$ ) um mês após a Dose 4 de uma série de 4 doses, Estudo 1011<sup>a</sup>**

|                                         | Porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG <sup>b</sup> |                                    |                             | CMGs de IgG                              |                                    |                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|                                         | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 753-755                                     | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 744-745 | Prevenar® 20<br>– 13vPnC    | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 753-755 | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 744-745 | Prevenar® 20<br>/13vPnC       |
|                                         | %                                                                            | %                                  | % (IC de 95% <sup>d</sup> ) | CMG <sup>e</sup>                         | CMG <sup>e</sup>                   | RMG (IC de 95% <sup>e</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b>                        |                                                                              |                                    |                             |                                          |                                    |                               |
| 1                                       | 94,3                                                                         | 97,2                               | -2,9 (-5,0, -0,8)           | 1,47                                     | 2,12                               | 0,69 (0,63, 0,76)             |
| 3                                       | 73,6                                                                         | 85,8                               | -12,1 (-16,2, -8,1)         | 0,56                                     | 0,85                               | 0,66 (0,61, 0,73)             |
| 4                                       | 98,9                                                                         | 99,1                               | -0,1 (-1,3, 1,0)            | 3,77                                     | 4,84                               | 0,78 (0,70, 0,86)             |
| 5                                       | 97,9                                                                         | 97,7                               | 0,2 (-1,4, 1,7)             | 1,87                                     | 2,51                               | 0,74 (0,67, 0,82)             |
| 6A                                      | 99,5                                                                         | 99,7                               | -0,3 (-1,1, 0,5)            | 9,01                                     | 11,69                              | 0,77 (0,70, 0,85)             |
| 6B                                      | 99,1                                                                         | 99,5                               | -0,4 (-1,4, 0,6)            | 4,01                                     | 5,74                               | 0,70 (0,62, 0,79)             |
| 7F                                      | 99,5                                                                         | 99,9                               | -0,4 (-1,2, 0,3)            | 3,91                                     | 5,18                               | 0,76 (0,70, 0,82)             |
| 9V                                      | 98,5                                                                         | 98,9                               | -0,4 (-1,6, 0,8)            | 3,44                                     | 4,30                               | 0,80 (0,73, 0,88)             |
| 14                                      | 98,9                                                                         | 99,5                               | -0,5 (-1,6, 0,4)            | 5,68                                     | 6,34                               | 0,90 (0,81, 1,00)             |
| 18C                                     | 98,9                                                                         | 98,7                               | 0,3 (-0,9, 1,5)             | 3,46                                     | 4,69                               | 0,74 (0,67, 0,82)             |
| 19A                                     | 99,9                                                                         | 99,7                               | 0,1 (-0,5, 0,9)             | 3,53                                     | 4,13                               | 0,85 (0,77, 0,94)             |
| 19F                                     | 98,8                                                                         | 98,9                               | -0,1 (-1,3, 1,1)            | 5,01                                     | 5,79                               | 0,86 (0,78, 0,96)             |
| 23F                                     | 97,2                                                                         | 98,1                               | -0,9 (-2,5, 0,7)            | 3,95                                     | 6,18                               | 0,64 (0,57, 0,72)             |
| <b>Sorotipos adicionais<sup>f</sup></b> |                                                                              |                                    |                             |                                          |                                    |                               |
| 8                                       | 99,5                                                                         | <sup>f</sup>                       | 2,3 (1,1, 3,8)              | 3,97                                     | <sup>f</sup>                       | 1,87 (1,71, 2,06)             |
| 10A                                     | 97,7                                                                         | <sup>f</sup>                       | 0,6 (-1,1, 2,3)             | 6,22                                     | <sup>f</sup>                       | 2,94 (2,64, 3,26)             |
| 11A                                     | 98,8                                                                         | <sup>f</sup>                       | 1,6 (0,2, 3,2)              | 3,53                                     | <sup>f</sup>                       | 1,67 (1,51, 1,84)             |

|     |      |   |                  |       |   |                   |
|-----|------|---|------------------|-------|---|-------------------|
| 12F | 95,2 | f | -1,9 (-4,0, 0,0) | 1,85  | f | 0,88 (0,79, 0,97) |
| 15B | 99,7 | f | 2,6 (1,4, 4,0)   | 12,59 | f | 5,95 (5,39, 6,55) |
| 22F | 99,6 | f | 2,4 (1,3, 3,9)   | 10,60 | f | 5,01 (4,54, 5,52) |
| 33F | 99,5 | f | 2,3 (1,1, 3,8)   | 9,31  | f | 4,40 (3,99, 4,85) |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CMG = concentração da média geométrica; RMG = razão da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação.

Nota: Foi concluído que havia não inferioridade para um sorotipo se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a RMG (Prevenar® 20 para 13vPnC) fosse > 0,5 para esse sorotipo.

Nota os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.

- O Estudo 1011 foi realizado nos Estados Unidos e no território de Porto Rico (NCT04382326).
- A concentração predefinida de IgG foi  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos, exceto para os sorotipos 5, 6B e 19A, que foram  $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$  e  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.
- N = Número de pacientes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMGs, as RMGs e os ICs bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças médias (Prevenar® 20 – 13vPnC) do logaritmo das concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- Para as RMGs e as diferenças percentuais dos sete sorotipos adicionais, os resultados de IgG do sorotipo 1 (sorotipo de vacina com a CMG e porcentagem menores, excluindo o sorotipo 3) no grupo 13vPnC foram usados nas comparações.

**Tabela 8. Porcentagem de pacientes com concentrações predefinidas de IgG pneumocócica e CMGs de IgG pneumocócica ( $\mu\text{g/mL}$ ) um mês após a Dose 3 de uma série de 4 doses, Estudo 1011<sup>a</sup>**

|                                         | Porcentagens de pacientes com concentrações predefinidas de IgG <sup>b</sup> |                                      |                             | CMGs de IgG                              |                                    |                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|                                         | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 831-833                                     | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 801 – 802 | Prevenar® 20 – 13vPnC       | Prevenar® 20<br>N <sup>c</sup> = 831-833 | 13vPnC<br>N <sup>c</sup> = 801-802 | Prevenar® 20 /13vPnC          |
|                                         | %                                                                            | %                                    | % (IC de 95% <sup>d</sup> ) | CMG <sup>e</sup>                         | CMG <sup>e</sup>                   | RMG (IC de 95% <sup>e</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b>                        |                                                                              |                                      |                             |                                          |                                    |                               |
| 1                                       | 79,8                                                                         | 88,4                                 | -8,6 (-12,1, -5,1)          | 0,74                                     | 1,14                               | 0,65 (0,59, 0,72)             |
| 3                                       | 52,1                                                                         | 67,6                                 | -15,5 (-20,1, -10,8)        | 0,36                                     | 0,51                               | 0,70 (0,64, 0,76)             |
| 4                                       | 79,7                                                                         | 88,2                                 | -8,4 (-12,0, -4,9)          | 0,75                                     | 1,08                               | 0,70 (0,63, 0,78)             |
| 5                                       | 82,5                                                                         | 86,8                                 | -4,3 (-7,8, -0,8)           | 0,66                                     | 0,96                               | 0,69 (0,61, 0,77)             |
| 6 <sup>a</sup>                          | 93,5                                                                         | 95,9                                 | -2,4 (-4,6, -0,2)           | 1,95                                     | 2,69                               | 0,72 (0,65, 0,81)             |
| 6B                                      | 88,3                                                                         | 92,4                                 | -4,1 (-7,0, -1,2)           | 0,61                                     | 1,02                               | 0,60 (0,51, 0,70)             |
| 7F                                      | 96,6                                                                         | 97,6                                 | -1,0 (-2,7, 0,7)            | 1,71                                     | 2,29                               | 0,75 (0,69, 0,81)             |
| 9V                                      | 81,9                                                                         | 89,8                                 | -7,9 (-11,3, -4,6)          | 0,87                                     | 1,21                               | 0,72 (0,65, 0,80)             |
| 14                                      | 93,4                                                                         | 94,1                                 | -0,8 (-3,1, 1,6)            | 2,16                                     | 2,72                               | 0,79 (0,71, 0,89)             |
| 18 C                                    | 92,6                                                                         | 93,1                                 | -0,6 (-3,1, 1,9)            | 1,31                                     | 1,71                               | 0,77 (0,70, 0,84)             |
| 19 <sup>a</sup>                         | 97,1                                                                         | 98,1                                 | -1,0 (-2,6, 0,5)            | 0,72                                     | 0,91                               | 0,79 (0,72, 0,86)             |
| 19 F                                    | 96,9                                                                         | 96,6                                 | 0,2 (-1,5, 2,0)             | 1,59                                     | 2,00                               | 0,79 (0,73, 0,86)             |
| 23 F                                    | 77,9                                                                         | 85,5                                 | -7,6 (-11,4, -3,9)          | 0,82                                     | 1,25                               | 0,66 (0,58, 0,75)             |
| <b>Sorotipos adicionais<sup>f</sup></b> |                                                                              |                                      |                             |                                          |                                    |                               |
| 8                                       | 96,8                                                                         | f                                    | 11,2 (8,6, 14,0)            | 1,80                                     | f                                  | 1,98 (1,81, 2,16)             |
| 10 <sup>a</sup>                         | 82,2                                                                         | f                                    | -3,3 (-6,9, 0,3)            | 1,21                                     | f                                  | 1,32 (1,18, 1,49)             |
| 11 <sup>a</sup>                         | 92,7                                                                         | f                                    | 7,1 (4,2, 10,2)             | 1,39                                     | f                                  | 1,52 (1,39, 1,67)             |

|         |      |   |                      |      |   |                   |
|---------|------|---|----------------------|------|---|-------------------|
| 12<br>F | 67,5 | f | -18,1 (-22,1, -14,0) | 0,55 | f | 0,60 (0,54, 0,67) |
| 15<br>B | 98,2 | f | 12,7 (10,2, 15,4)    | 4,40 | f | 4,82 (4,39, 5,30) |
| 22<br>F | 98,3 | f | 12,8 (10,3, 15,5)    | 3,71 | f | 4,06 (3,68, 4,48) |
| 33<br>F | 86,7 | f | 1,1 (-2,2, 4,5)      | 1,49 | f | 1,64 (1,46, 1,83) |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CMG = concentração da média geométrica; RMG = razão da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação.

Nota: Foi concluído que havia não inferioridade para um sorotipo se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença percentual (Prevenar® 20 – 13vPnC) fosse > -10% ou o limite inferior do IC de 95% bilateral para a RMG (Prevenar® 20 para 13vPnC) fosse > 0,5 para esse sorotipo.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.

- O Estudo 1011 foi realizado nos Estados Unidos e no território de Porto Rico (NCT04382326).
- A concentração predefinida de IgG foi  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos, exceto para os sorotipos 5, 6B e 19<sup>a</sup>, que foram  $\geq 0,23 \mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 0,10 \mu\text{g/mL}$  e  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.
- N = Número de pacientes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMGs, as RMGs e os Ics bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças médias (Prevenar® 20 – 13vPnC) do logaritmo das concentrações e os Ics correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- Para as RMGs e as diferenças percentuais dos sete sorotipos adicionais, os resultados de IgG dos sorotipos 19<sup>a</sup> e 23F (sorotipo de vacina com a CMG e porcentagem menores, excluindo o sorotipo 3) no grupo 13vPnC foram usados nas comparações.

#### Medições adicionais importantes da resposta imune

##### Respostas de OPA após 3 e 4 doses de Prevenar® 20

Os TMGs de OPA para os 13 sorotipos pareados em 1 mês após a Dose 3 e 1 mês após a Dose 4 no grupo Prevenar® 20 foram geralmente similares aos TMGs de OPA no grupo 13vPnC para a maioria dos sorotipos, e os TMGs de OPA observados foram substancialmente maiores para os 7 sorotipos adicionais em ambos os timepoints no grupo Prevenar® 20 do que no grupo 13vPnC.

Prevenar® 20 produz respostas imunes de OPA comparáveis às de 13vPnC para os 13 sorotipos pareados e os 7 sorotipos adicionais após 3 doses em bebês e a Dose 4 em crianças pequenas. Prevenar® 20 também produz anticorpos funcionais para todos os 20 sorotipos, que foram observados em 1 mês após a Dose 3 e 1 mês após a Dose 4. As respostas imunes a Prevenar® 20 também demonstram reforço após a Dose 4, indicando que uma resposta de memória foi produzida pelas 3 doses em bebês.

**Tabela 9. TMGs de OPA pneumocócicos em um mês após a Dose 3 e Dose 4 de uma série de 4 doses – Estudo 1011<sup>a</sup>**

|                  | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 85-105</b><br><b>Após a dose 3</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 84-113</b><br><b>Após a dose 3</b> | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 80-99</b><br><b>Após a dose 4</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 77-103</b><br><b>Após a dose 4</b> |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                  | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                               | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                         | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                              | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                         |
| <b>Sorotipos</b> |                                                                              |                                                                        |                                                                             |                                                                        |
| 1                | 26 (21, 33)                                                                  | 34 (27, 42)                                                            | 36 (27, 48)                                                                 | 66 (50, 87)                                                            |
| 3                | 51 (43, 61)                                                                  | 63 (53, 76)                                                            | 62 (49, 78)                                                                 | 102 (86, 120)                                                          |
| 4                | 339 (252, 455)                                                               | 280 (207, 378)                                                         | 621 (435, 887)                                                              | 961 (714, 1294)                                                        |
| 5                | 32 (27, 39)                                                                  | 39 (32, 47)                                                            | 55 (45, 67)                                                                 | 69 (54, 87)                                                            |
| 6A               | 910 (763, 1084)                                                              | 936 (757, 1156)                                                        | 1384 (1092, 1753)                                                           | 1767 (1329, 2348)                                                      |
| 6B               | 318 (242, 419)                                                               | 516 (409, 651)                                                         | 666 (489, 906)                                                              | 1211 (861, 1703)                                                       |
| 7F               | 1222 (1020, 1465)                                                            | 1149 (926, 1424)                                                       | 2022 (1673, 2444)                                                           | 2099 (1741, 2531)                                                      |
| 9V               | 661 (482, 906)                                                               | 594 (421, 838)                                                         | 2609 (1913, 3558)                                                           | 3210 (2500, 4123)                                                      |
| 14               | 415 (323, 535)                                                               | 420 (330, 535)                                                         | 667 (523, 850)                                                              | 593 (462, 761)                                                         |

|                             | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 85-105</b><br><b>Após a dose 3</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 84-113</b><br><b>Após a dose 3</b> | <b>Prevenar® 20</b><br><b>N<sup>b</sup> = 80-99</b><br><b>Após a dose 4</b> | <b>13vPnC</b><br><b>N<sup>b</sup> = 77-103</b><br><b>Após a dose 4</b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                             | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                               | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                         | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                              | <b>TMG<sup>c</sup> (IC de 95%<sup>c</sup>)</b>                         |
| 18C                         | 1153 (910, 1460)                                                             | 996 (754, 1317)                                                        | 1973 (1472, 2643)                                                           | 2425 (1914, 3072)                                                      |
| 19A                         | 108 (78, 149)                                                                | 109 (79, 151)                                                          | 844 (622, 1145)                                                             | 1357 (1007, 1829)                                                      |
| 19F                         | 84 (67, 105)                                                                 | 116 (90, 149)                                                          | 246 (179, 337)                                                              | 373 (272, 513)                                                         |
| 23F                         | 255 (186, 350)                                                               | 295 (215, 406)                                                         | 827 (554, 1235)                                                             | 1532 (1118, 2100)                                                      |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                                                                              |                                                                        |                                                                             |                                                                        |
| 8                           | 665 (503, 880)                                                               | 18 (17, 20)                                                            | 1228 (901, 1673)                                                            | 26 (21, 31)                                                            |
| 10A                         | 2558 (1869, 3501)                                                            | 37 (33, 42)                                                            | 3674 (2746, 4916)                                                           | 57 (44, 74)                                                            |
| 11A                         | 289 (212, 395)                                                               | 50 (46, 55)                                                            | 2728 (1975, 3768)                                                           | 69 (53, 89)                                                            |
| 12F                         | 7677 (5952, 9901)                                                            | 28 (24, 33)                                                            | 9320 (7037, 12343)                                                          | 31 (26, 37)                                                            |
| 15B                         | 1560 (1090, 2233)                                                            | 18 (16, 22)                                                            | 3035 (2138, 4308)                                                           | 23 (17, 30)                                                            |
| 22F                         | 6797 (5170, 8936)                                                            | 9 (9, 9)                                                               | 11077 (7956, 15422)                                                         | 15 (11, 20)                                                            |
| 33F                         | 7388 (4803, 11365)                                                           | 198 (177, 220)                                                         | 19216 (13193, 27990)                                                        | 363 (292, 451)                                                         |

Abreviações: TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; OPA = atividade opsonofagocítica.

Nota: Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.  
Nota: Os títulos de OPA foram determinados no soro de subconjuntos selecionados aleatoriamente de pacientes, garantindo uma representação igual de ambos os grupos de vacina.

a. O Estudo 1011 foi realizado nos Estados Unidos e no território de Porto Rico (NCT04382326).

b. N = Número de pacientes com títulos de OPA válidos.

c. TMGs e ICs bilaterais foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).

### Respostas de reforço após a última dose em uma série de vacinação de 4 doses para bebês

Prevenar® 20 mostra o reforço das respostas de IgG e OPA após a Dose 4, indicando que uma resposta de memória foi produzida pelas 3 doses para bebês (consulte as Tabelas 7, 8 e 9).

Em resumo, Prevenar® 20 produz respostas imunes comparáveis às da 13vPnC para os 13 sorotipos pareados e os 7 sorotipos adicionais após 3 doses em bebês e uma quarta dose em crianças pequenas. Prevenar® 20 também produz anticorpos funcionais e respostas de reforço a todos os 20 sorotipos desde 1 mês após a Dose 3 e 1 mês após a Dose 4. Assim, a totalidade dos dados mostra que uma série de 4 doses de Prevenar® 20 produziu as respostas imunes que se espera fornecerem proteção às crianças contra a doença pneumocócica, similar à da 13vPnC, para todos os 20 sorotipos da vacina.

### Crianças de 15 meses a menos de 18 anos de idade (Estudo 1014)

Em um estudo multicêntrico, de braço único (Estudo 1014), os pacientes foram incluídos no estudo por faixa etária (aproximadamente 200 pacientes por grupo) para receber uma dose única de Prevenar® 20, conforme descrito abaixo.

### Crianças de 15 meses a menos de 5 anos de idade previamente vacinadas com 13vPnC

Nas faixas etárias de 15 a menos de 24 meses e de 2 anos a menos de 5 anos, os pacientes haviam sido previamente vacinados com 3 ou 4 doses da 13vPnC. Aumentos nas concentrações de IgG desde antes até 1 mês após Prevenar® 20 foram observados para todos os 20 sorotipos da vacina em pacientes de 15 meses a menos de 5 anos de idade com vacinação prévia com 13vPnC. Os AVMGs de IgG observados para os 7 sorotipos adicionais variaram de 27,9 a 1847,7 e aumentos nas CMGs de IgG foram observados em todos os 20 sorotipos de vacina desde antes até 1 mês após Prevenar® 20 (Tabela 10). Em crianças de 15 meses a menos de 24 meses de idade, 83,2% a 100,0% apresentavam concentrações predefinidas de IgG para 6 dos 7 sorotipos adicionais e o sorotipo 12F foi 40,0%.

### Tabela 10: CMGs de IgG pneumocócica em pacientes de 15 meses a menos de 5 anos de idade – Antes e 1 mês após a vacinação – População de imunogenicidade avaliável – Estudo 1014<sup>a</sup>

|                             | $\geq 15$ a < 24 meses N <sup>b</sup> = 186-190                  |                                                                | $\geq 2$ a < 5 anos N <sup>b</sup> = 179-183                     |                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                             | Antes da vacinação<br>CMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Após a vacinação<br>CMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Antes da vacinação<br>CMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Após a vacinação<br>CMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b>            |                                                                  |                                                                |                                                                  |                                                                |
| 1                           | 0,43 (0,37, 0,49)                                                | 1,46 (1,28, 1,67)                                              | 0,20 (0,17, 0,24)                                                | 4,21 (3,62, 4,90)                                              |
| 3                           | 0,14 (0,12, 0,16)                                                | 0,54 (0,47, 0,61)                                              | 0,08 (0,06, 0,10)                                                | 1,21 (1,04, 1,42)                                              |
| 4                           | 0,61 (0,52, 0,72)                                                | 2,59 (2,27, 2,96)                                              | 0,30 (0,25, 0,37)                                                | 8,37 (7,28, 9,62)                                              |
| 5                           | 0,43 (0,36, 0,50)                                                | 1,53 (1,32, 1,77)                                              | 0,18 (0,15, 0,22)                                                | 5,09 (4,32, 5,99)                                              |
| 6A                          | 1,61 (1,38, 1,88)                                                | 7,59 (6,67, 8,63)                                              | 0,71 (0,58, 0,88)                                                | 31,99 (27,85, 36,75)                                           |
| 6B                          | 0,85 (0,71, 1,02)                                                | 4,27 (3,69, 4,94)                                              | 0,52 (0,42, 0,63)                                                | 17,78 (15,43, 20,48)                                           |
| 7F                          | 1,17 (1,03, 1,33)                                                | 3,53 (3,16, 3,94)                                              | 0,51 (0,44, 0,60)                                                | 6,42 (5,69, 7,24)                                              |
| 9V                          | 0,71 (0,61, 0,83)                                                | 2,70 (2,35, 3,09)                                              | 0,35 (0,28, 0,42)                                                | 7,94 (6,83, 9,24)                                              |
| 14                          | 1,53 (1,31, 1,79)                                                | 4,42 (3,82, 5,12)                                              | 0,66 (0,53, 0,81)                                                | 14,60 (12,44, 17,13)                                           |
| 18C                         | 0,65 (0,55, 0,76)                                                | 2,69 (2,32, 3,12)                                              | 0,26 (0,21, 0,32)                                                | 7,07 (6,01, 8,32)                                              |
| 19A                         | 0,47 (0,38, 0,58)                                                | 3,29 (2,89, 3,76)                                              | 0,52 (0,40, 0,68)                                                | 12,48 (10,76, 14,48)                                           |
| 19F                         | 0,80 (0,67, 0,94)                                                | 4,16 (3,61, 4,79)                                              | 0,56 (0,44, 0,71)                                                | 12,50 (10,48, 14,91)                                           |
| 23F                         | 0,96 (0,79, 1,18)                                                | 5,35 (4,55, 6,30)                                              | 0,90 (0,71, 1,15)                                                | 16,18 (13,75, 19,04)                                           |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                                                                  |                                                                |                                                                  |                                                                |
| 8                           | 0,04 (0,03, 0,05)                                                | 4,66 (4,17, 5,22)                                              | 0,05 (0,04, 0,06)                                                | 5,08 (4,45, 5,80)                                              |
| 10A                         | 0,01 (0,01, 0,02)                                                | 1,23 (1,02, 1,48)                                              | 0,03 (0,02, 0,03)                                                | 2,76 (2,28, 3,34)                                              |
| 11A                         | 0,03 (0,02, 0,03)                                                | 1,61 (1,40, 1,86)                                              | 0,06 (0,04, 0,08)                                                | 2,64 (2,25, 3,09)                                              |
| 12F                         | 0,01 (0,01, 0,01)                                                | 0,22 (0,18, 0,27)                                              | 0,01 (0,01, 0,01)                                                | 0,38 (0,31, 0,46)                                              |
| 15B                         | 0,02 (0,02, 0,03)                                                | 1,17 (0,97, 1,40)                                              | 0,05 (0,04, 0,07)                                                | 3,96 (3,12, 5,03)                                              |
| 22F                         | 0,01 (0,00, 0,01)                                                | 9,57 (8,12, 11,29)                                             | 0,02 (0,01, 0,02)                                                | 12,46 (10,82, 14,35)                                           |
| 33F                         | 0,02 (0,01, 0,02)                                                | 1,91 (1,60, 2,27)                                              | 0,04 (0,03, 0,05)                                                | 3,16 (2,63, 3,79)                                              |

Abreviações: CMG = concentração da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times$  LLOQ na análise.

a. O Estudo 1014 foi realizado nos Estados Unidos (NCT04642079).

b. N = Número de pacientes com concentrações válidas de IgG no timepoint de amostragem em questão.

c. GMGs e ICs bilaterais foram calculadas exponenciando o logaritmo médio das concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student)

### Crianças e adolescentes de 5 anos a menos de 18 anos de idade previamente não vacinadas ou vacinadas com 13vPnC ou a 7vPnC

No Estudo, as faixas etárias de 5 a menos de 10 anos e de 10 anos a menos de 18 anos, os pacientes poderiam ser previamente não vacinados ou vacinados com a 13vPnC ou a 7vPnC. Prevenar<sup>®</sup> 20 produziu respostas imunes robustas de IgG e OPA aos 20 sorotipos da vacina após uma dose única em pacientes de 5 a menos de 18 anos de idade. Os AVMGs de OPA variaram de 11,5 a 499,0 para os 7 sorotipos adicionais e aumentos nos TMGs de OPA foram observados para todos os 20 sorotipos da vacina (Tabela 11).

Em resumo, é esperado que uma dose única de Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada a crianças e adolescentes de 15 meses a menos de 18 anos de idade gere respostas protetoras contra a doença pneumocócica devido aos 7 sorotipos adicionais e aos 13 sorotipos pareados.

**Tabela 11: TMGs de OPA pneumocócica em pacientes de 5 a menos de 18 anos de idade – Antes e 1 mês após a vacinação – População de imunogenicidade avaliável – Estudo 1014<sup>a</sup>**

|                  | $\geq 5$ a < 10 anos N <sup>b</sup> = 76-175                     |                                                                | $\geq 10$ a < 18 anos N <sup>b</sup> = 86-187                    |                                                                |
|------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                  | Antes da vacinação<br>TMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Após a vacinação<br>TMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Antes da vacinação<br>TMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) | Após a vacinação<br>TMG <sup>c</sup> (IC de 95% <sup>c</sup> ) |
| <b>Sorotipos</b> |                                                                  |                                                                |                                                                  |                                                                |
| 1                | 10 (9, 11)                                                       | 548 (455, 660)                                                 | 11 (9, 12)                                                       | 396 (302, 519)                                                 |
| 3                | 29 (22, 40)                                                      | 155 (135, 178)                                                 | 19 (14, 24)                                                      | 105 (88, 124)                                                  |
| 4                | 43 (27, 67)                                                      | 2328 (1942, 2789)                                              | 34 (22, 51)                                                      | 2290 (1822, 2878)                                              |

|                             |                   |                      |                   |                      |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| 5                           | 15 (15, 15)       | 385 (324, 458)       | 15 (15, 16)       | 216 (159, 294)       |
| 6A                          | 74 (51, 106)      | 8268 (6617, 10331)   | 64 (44, 91)       | 9434 (7616, 11686)   |
| 6B                          | 156 (99, 244)     | 6569 (5367, 8040)    | 237 (155, 363)    | 10085 (8263, 12309)  |
| 7F                          | 541 (410, 713)    | 3981 (3446, 4598)    | 516 (381, 698)    | 3326 (2878, 3843)    |
| 9V                          | 410 (289, 580)    | 11717 (9262, 14823)  | 469 (330, 667)    | 9627 (7492, 12369)   |
| 14                          | 246 (172, 353)    | 4610 (3688, 5762)    | 97 (65, 145)      | 3925 (3153, 4885)    |
| 18C                         | 152 (89, 261)     | 6766 (5585, 8197)    | 73 (45, 119)      | 3617 (2816, 4645)    |
| 19A                         | 117 (76, 181)     | 2162 (1786, 2618)    | 66 (44, 100)      | 2212 (1801, 2717)    |
| 19F                         | 91 (66, 125)      | 1095 (810, 1479)     | 57 (44, 73)       | 551 (401, 757)       |
| 23F                         | 87 (53, 145)      | 2213 (1751, 2797)    | 46 (29, 73)       | 1842 (1391, 2439)    |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                   |                      |                   |                      |
| 8                           | 34 (28, 42)       | 3870 (3302, 4535)    | 35 (28, 43)       | 3125 (2680, 3642)    |
| 10A                         | 745 (519, 1071)   | 21102 (17238, 25833) | 554 (395, 777)    | 17417 (14301, 21214) |
| 11A                         | 1347 (962, 1887)  | 16882 (13650, 20880) | 765 (543, 1076)   | 11677 (9751, 13982)  |
| 12F                         | 48 (38, 60)       | 23860 (19002, 29959) | 46 (36, 59)       | 20250 (16861, 24320) |
| 15B                         | 79 (54, 115)      | 25729 (19647, 33695) | 45 (33, 61)       | 21496 (16697, 27672) |
| 22F                         | 259 (170, 394)    | 33615 (26198, 43130) | 243 (161, 366)    | 27922 (22622, 34463) |
| 33F                         | 3334 (2847, 3905) | 45921 (36768, 57353) | 2895 (2448, 3424) | 32363 (26219, 39946) |

Abreviações: TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; OPA = atividade opsonofagocítica.

Nota: Os títulos de OPA para todos os sorotipos foram determinados no soro de subconjuntos selecionados aleatoriamente de pacientes, exceto para os 7 sorotipos adicionais, entre os pacientes  $\geq 5$  a  $< 18$  anos de idade e foram determinados com base em todas as amostras disponíveis.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.

a. O Estudo 1014 foi realizado nos Estados Unidos (NCT04642079).

b. n = Número de pacientes com títulos de OPA válidos no timepoint de amostragem em questão.

c. TMGs e ICs bilaterais foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student).

### Bebês prematuros

A segurança e a tolerabilidade de Prevenar® 20 foram avaliadas no Estudo 1013, que incluiu 111 bebês prematuros tardios ( $> 34$  a  $< 37$  semanas de idade gestacional) entre a população total do estudo. Os pacientes foram randomizados para receber uma série de 4 doses de Prevenar® 20 (N = 77) ou 13vPnC (N = 34). Estudos não foram realizados especificamente para descrever a imunogenicidade de Prevenar® 20 em bebês prematuros. Com base na experiência com a 7vPnC e 13vPnC, respostas imunes são produzidas em bebês prematuros, embora possam ser menores do que em bebês a termo.

### Estudos clínicos de Prevenar® 20 em adultos

Três estudos clínicos Fase 3, B7471006, B7471007 e B7471008 (Estudo 1006, Estudo 1007 e Estudo 1008, respectivamente), foram realizados nos Estados Unidos e na Suécia, avaliando a imunogenicidade de Prevenar® 20 em diferentes faixas etárias de adultos e em indivíduos que eram sem vacina pneumocócica ou que haviam sido previamente vacinados com 13vPnC, PPSV23 ou ambas.

Cada estudo incluiu adultos saudáveis e adultos imunocompetentes com condições subjacentes estáveis, incluindo doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica, transtornos renais, diabetes mellitus, doença hepática crônica e condições e comportamentos de risco médico (por exemplo, tabagismo) que são conhecidos por aumentar o risco de pneumonia pneumocócica grave e DPI. Uma condição médica estável foi definida como uma condição médica que não requer alteração significativa na terapia nas 6 semanas anteriores (isto é, troca para uma nova categoria de terapia devido ao agravamento da doença) ou qualquer hospitalização por agravamento da doença dentro de 12 semanas antes do recebimento da vacina em estudo.

Em cada estudo, as respostas imunes produzidas por Prevenar® 20 e pelas vacinas pneumocócicas de controle foram medidas por um ensaio de atividade opsonofagocítica (OPA). Os ensaios de OPA medem os anticorpos funcionais para *S. pneumoniae*.

### Comparação das respostas imunes de Prevenar® 20 com as da 13vPnC e de PPSV23



Em um estudo clínico randomizado, controlado com ativo, duplo-cego, de não inferioridade (Estudo 1007) do Prevenar® 20 nos Estados Unidos e na Suécia, adultos sem vacina pneumocócica com 18 anos de idade ou mais, foram incluídos em 1 de 3 coortes com base em sua idade na inclusão e randomizados para receber Prevenar® 20 ou controle. Os pacientes com 60 anos de idade ou mais foram atribuídos aleatoriamente (razão de 1:1) para Prevenar® 20, seguido 1 mês depois por solução salina placebo ou 13vPnC, seguido 1 mês depois por PPSV23.

Os TMGs de OPA específicos do sorotipo foram medidos antes da primeira vacinação e 1 mês após cada vacinação. A não inferioridade das respostas imunes, TMGs de OPA 1 mês após a vacinação, com Prevenar® 20 em relação a uma vacina controle para um sorotipo, foi declarada se o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral para a razão de TMG (Prevenar® 20/13vPnC; Prevenar® 20/PPSV23) para esse sorotipo fosse maior que 0,5.

Em adultos com 60 anos de idade ou mais, as respostas imunes a todos os 13 sorotipos pareados produzidas por Prevenar® 20 foram não inferiores às respostas imunes aos sorotipos produzidas por 13vPnC em 1 mês após a vacinação. As respostas imunes a 6 dos 7 sorotipos adicionais produzidas por Prevenar® 20 foram não inferiores às respostas imunes a esses mesmos sorotipos produzidas por PPSV23 em um mês após a vacinação. A resposta ao sorotipo 8 não atendeu ao critério estatístico de não inferioridade pré-especificado por uma pequena margem (o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão de TMG foi 0,49 versus > 0,50) (Tabela 12).

O AVMG nos títulos de OPA indicou que a resposta ao sorotipo 8 (AVMG de 22,1) estava dentro da faixa de variação observada para os 13 sorotipos no grupo 13vPnC (AVMGs de 5,8 a 42,6). A mesma tendência também foi observada na porcentagem de pacientes com um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de OPA: 77,8% para o sorotipo 8 no grupo Prevenar® 20, dentro da faixa de variação de 54,0% a 84,0% nos 13 sorotipos no grupo 13vPnC e a porcentagem de pacientes com títulos de OPA  $\geq$  limite inferior de quantificação (LLOQ) em 1 mês após a vacinação: 92,9% para o sorotipo 8 no grupo Prevenar® 20, dentro da faixa de variação de 76,0% a 96,6% nos 13 sorotipos no grupo 13vPnC.

**Tabela 12. TMGs de OPA em 1 mês após a vacinação em adultos com 60 anos de idade ou mais que receberam Prevenar® 20, em comparação com 13vPnC, para os 13 sorotipos pareados e PPSV23 para os 7 sorotipos adicionais (Estudo 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                             | <b>Prevenar® 20<br/>(N = 1157–1430)</b> | <b>13vPnC<br/>(N = 1390–1419)</b> | <b>PPSV23<br/>(N = 1201–1319)</b> | <b>Comparação das vacinas</b>                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                             | <b>TMG<sup>e</sup></b>                  | <b>TMG<sup>e</sup></b>            | <b>TMG<sup>e</sup></b>            | <b>Razão de TMG<sup>e</sup> (IC de 95%)<sup>e</sup></b> |
| <b>Sorotipo</b>             |                                         |                                   |                                   |                                                         |
| 1                           | 123                                     | 154                               |                                   | 0,80 (0,71, 0,90)                                       |
| 3                           | 41                                      | 48                                |                                   | 0,85 (0,78, 0,93)                                       |
| 4                           | 509                                     | 627                               |                                   | 0,81 (0,71, 0,93)                                       |
| 5                           | 92                                      | 110                               |                                   | 0,83 (0,74, 0,94)                                       |
| 6A                          | 889                                     | 1165                              |                                   | 0,76 (0,66, 0,88)                                       |
| 6B                          | 1115                                    | 1341                              |                                   | 0,83 (0,73, 0,95)                                       |
| 7F                          | 969                                     | 1129                              |                                   | 0,86 (0,77, 0,96)                                       |
| 9V                          | 1456                                    | 1568                              |                                   | 0,93 (0,82, 1,05)                                       |
| 14                          | 747                                     | 747                               |                                   | 1,00 (0,89, 1,13)                                       |
| 18C                         | 1253                                    | 1482                              |                                   | 0,85 (0,74, 0,97)                                       |
| 19A                         | 518                                     | 645                               |                                   | 0,80 (0,71, 0,90)                                       |
| 19F                         | 266                                     | 333                               |                                   | 0,80 (0,70, 0,91)                                       |
| 23F                         | 277                                     | 335                               |                                   | 0,83 (0,70, 0,97)                                       |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                                         |                                   |                                   |                                                         |
| 8                           | 466                                     |                                   | 848                               | 0,55 (0,49, 0,62)                                       |
| 10A                         | 2008                                    |                                   | 1080                              | 1,86 (1,63, 2,12)                                       |
| 11A                         | 4427                                    |                                   | 2535                              | 1,75 (1,52, 2,01)                                       |
| 12F                         | 2539                                    |                                   | 1717                              | 1,48 (1,27, 1,72)                                       |
| 15B                         | 2398                                    |                                   | 769                               | 3,12 (2,62, 3,71)                                       |
| 22F                         | 3666                                    |                                   | 1846                              | 1,99 (1,70, 2,32)                                       |
| 33F                         | 5126                                    |                                   | 3721                              | 1,38 (1,21, 1,57)                                       |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; N = número de pacientes; OPA = atividade opsonofagocítica; 13vPnC = vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); PPSV23 = vacina polissacarídea pneumocócica (23-valente).

- O Estudo 1007 foi realizado nos Estados Unidos e na Suécia (NCT03760146).
- A não inferioridade para um sorotipo foi atendida se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão de TMG (razão de Prevenar® 20/comparador) fosse maior que 0,5 (critério de 2 vezes para não inferioridade).
- Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.
- População de imunogenicidade avaliável.
- Os TMGs e as razões de TMG, bem como os ICs bilaterais associados, foram baseados na análise de títulos de OPA transformados por log usando um modelo de regressão com grupo de vacina, sexo, status de tabagismo, idade na vacinação em anos e títulos de OPA transformados por log na avaliação inicial.

#### Imunogenicidade em adultos com 18 a 59 anos de idade

Dois estudos (Estudo 1007 e Estudo 1008) avaliaram as respostas imunes em adultos com 18 a 59 anos de idade, sem histórico de vacinação pneumocócica prévia. No Estudo 1007, descrito acima, os pacientes de 50 a 59 anos de idade e os pacientes de 18 a 49 anos de idade foram aleatoriamente atribuídos (razão de 3:1) para receber 1 vacinação com Prevenar® 20 ou 13vPnC. Os TMGs de OPA específicos do sorotipo foram medidos antes da vacinação e 1 mês após a vacinação. Uma análise de não inferioridade de Prevenar® 20 na faixa etária mais jovem versus Prevenar® 20 em adultos com 60 a 64 anos de idade para um sorotipo foi realizada para apoiar a indicação em adultos com 18 a 49 anos de idade e com 50 a 59 anos de idade. A não inferioridade deveria ser declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão de TMG (Prevenar® 20 em pacientes com 18 a 49 anos de idade/60 a 64 anos de idade e com 50 a 59 anos de idade/60 a 64 anos de idade) para os 20 sorotipos foi  $> 0,5$ . Prevenar® 20 provocou respostas imunes a todos os 20 sorotipos de vacina em ambas as faixas etárias mais jovens, que foram não inferiores às respostas em adultos com 60 a 64 anos de idade em 1 mês após a vacinação (Tabela 13).

**Tabela 13. Comparações dos TMGs de OPA em 1 mês após Prevenar® 20 em adultos com 18 a 49 anos ou de 50 a 59 anos e em adultos com 60 a 64 anos de idade (Estudo 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                 | 18-49 anos<br>(N = 251–317) | 60-64 anos<br>(N = 765–941) | 18-49 anos<br>Relativo a<br>60-64 anos                | 50-59 anos<br>(N = 266–320) | 60-64 anos<br>(N = 765–941) | 50-59 anos<br>Relativo a<br>60-64 anos                |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
|                 | TMG <sup>e</sup>            | TMG <sup>e</sup>            | Razão de TMG <sup>e</sup><br>(IC de 95%) <sup>e</sup> | TMG <sup>e</sup>            | TMG <sup>e</sup>            | Razão de TMG <sup>e</sup><br>(IC de 95%) <sup>e</sup> |
| <b>Sorotipo</b> |                             |                             |                                                       |                             |                             |                                                       |
| 1               | 163                         | 132                         | 1,23<br>(1,01, 1,50)                                  | 136                         | 132                         | 1,03<br>(0,84, 1,26)                                  |
| 3               | 42                          | 42                          | 1,00<br>(0,87, 1,16)                                  | 43                          | 41                          | 1,06<br>(0,92, 1,22)                                  |
| 4               | 1967                        | 594                         | 3,31<br>(2,65, 4,13)                                  | 633                         | 578                         | 1,10<br>(0,87, 1,38)                                  |
| 5               | 108                         | 97                          | 1,11<br>(0,91, 1,36)                                  | 85                          | 97                          | 0,88<br>(0,72, 1,07)                                  |
| 6A              | 3931                        | 1023                        | 3,84<br>(3,06, 4,83)                                  | 1204                        | 997                         | 1,21<br>(0,95, 1,53)                                  |
| 6B              | 4260                        | 1250                        | 3,41<br>(2,73, 4,26)                                  | 1503                        | 1199                        | 1,25<br>(1,00, 1,56)                                  |
| 7F              | 1873                        | 1187                        | 1,58<br>(1,30, 1,91)                                  | 1047                        | 1173                        | 0,89<br>(0,74, 1,07)                                  |
| 9V              | 6041                        | 1727                        | 3,50<br>(2,83, 4,33)                                  | 1726                        | 1688                        | 1,02<br>(0,83, 1,26)                                  |
| 14              | 1848                        | 773                         | 2,39<br>(1,93, 2,96)                                  | 926                         | 742                         | 1,25<br>(1,01, 1,54)                                  |
| 18C             | 4460                        | 1395                        | 3,20<br>(2,53, 4,04)                                  | 1805                        | 1355                        | 1,33<br>(1,06, 1,68)                                  |
| 19A             | 1415                        | 611                         | 2,31<br>(1,91, 2,81)                                  | 618                         | 600                         | 1,03<br>(0,85, 1,25)                                  |

|                             | 18-49 anos<br>(N = 251–317) | 60-64 anos<br>(N = 765–941) | 18-49 anos<br>Relativo a<br>60-64 anos                | 50-59 anos<br>(N = 266–320) | 60-64 anos<br>(N = 765–941) | 50-59 anos<br>Relativo a<br>60-64 anos                |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
|                             | TMG <sup>e</sup>            | TMG <sup>e</sup>            | Razão de TMG <sup>e</sup><br>(IC de 95%) <sup>e</sup> | TMG <sup>e</sup>            | TMG <sup>e</sup>            | Razão de TMG <sup>e</sup><br>(IC de 95%) <sup>e</sup> |
| 19F                         | 655                         | 301                         | 2,17<br>(1,76, 2,68)                                  | 287                         | 290                         | 0,99<br>(0,80, 1,22)                                  |
| 23F                         | 1559                        | 325                         | 4,80<br>(3,65, 6,32)                                  | 549                         | 328                         | 1,68<br>(1,27, 2,22)                                  |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                             |                             |                                                       |                             |                             |                                                       |
| 8                           | 867                         | 508                         | 1,71<br>(1,38, 2,12)                                  | 487                         | 502                         | 0,97<br>(0,78, 1,20)                                  |
| 10A                         | 4157                        | 2570                        | 1,62<br>(1,31, 2,00)                                  | 2520                        | 2437                        | 1,03<br>(0,84, 1,28)                                  |
| 11A                         | 7169                        | 5420                        | 1,32<br>(1,04, 1,68)                                  | 6417                        | 5249                        | 1,22<br>(0,96, 1,56)                                  |
| 12F                         | 5875                        | 3075                        | 1,91<br>(1,51, 2,41)                                  | 3445                        | 3105                        | 1,11<br>(0,88, 1,39)                                  |
| 15B                         | 4601                        | 3019                        | 1,52<br>(1,13, 2,05)                                  | 3356                        | 2874                        | 1,17<br>(0,88, 1,56)                                  |
| 22F                         | 7568                        | 4482                        | 1,69<br>(1,30, 2,20)                                  | 3808                        | 4228                        | 0,90<br>(0,69, 1,17)                                  |
| 33F                         | 7977                        | 5693                        | 1,40<br>(1,10, 1,79)                                  | 5571                        | 5445                        | 1,02<br>(0,81, 1,30)                                  |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; N = número de pacientes; OPA = atividade opsonofagocítica; PPSV23 = vacina polissacarídea pneumocócica (23-valente).

- O Estudo 1007 foi realizado nos Estados Unidos e na Suécia (NCT03760146).
- A não inferioridade para um sorotipo foi atendida se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão de TMG (razão da faixa etária mais jovem/60 a 64 anos de idade) fosse maior que 0,5 (critério de 2 vezes para não inferioridade).
- Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times \text{LLOQ}$  na análise.
- População de imunogenicidade avaliável.
- Os TMGs, as razões de TMG e os ICs bilaterais associados foram baseados na análise de títulos de OPA transformados por log usando um modelo de regressão com faixa etária, sexo, status de tabagismo e títulos de OPA transformados por log na avaliação inicial. As comparações entre adultos com 18 a 49 anos de idade e adultos com 60 a 64 anos de idade e entre adultos com 50 a 59 anos de idade e adultos com 60 a 64 anos de idade foram baseadas em modelos de regressão separados.

O Estudo 1008 foi um estudo randomizado, duplo-cego, para avaliar a imunogenicidade de 3 lotes de Prevenar<sup>®</sup> 20 fabricados separadamente. Foi realizado nos Estados Unidos e incluiu adultos com 18 a 49 anos de idade. Os 3 lotes diferentes de Prevenar<sup>®</sup> 20 produziram respostas imunes que atenderam aos objetivos do estudo.

#### **Imunogenicidade de Prevenar<sup>®</sup> 20 em adultos previamente vacinados com vacina pneumocócica**

Um estudo clínico Fase 3, randomizado, aberto (Estudo 1006) descreveu as respostas imunes a Prevenar<sup>®</sup> 20 em adultos com 65 anos de idade ou mais, previamente vacinados com PPSV23 ( $\geq 1$  a  $\leq 5$  anos antes da inclusão), previamente vacinados com 13vPnC ( $\geq 6$  meses antes da inclusão) ou previamente vacinados com 13vPnC seguida por PPSV23 (com vacinação com PPSV23  $\geq 1$  ano antes da inclusão). Pacientes desse estudo previamente vacinados com 13vPnC (13vPnC apenas ou seguida por PPSV23) foram incluídos em centros nos Estados Unidos e pacientes previamente vacinados com apenas PPSV23 foram incluídos em centros na Suécia (35,5% nessa categoria).

Prevenar<sup>®</sup> 20 produziu respostas imunes a todos os 20 sorotipos da vacina em adultos com 65 anos de idade ou mais com vacinação pneumocócica prévia (Tabela 14).

**Tabela 14. TMGs de OPA pneumocócica antes e 1 mês após Prevenar® 20 em adultos com 65 anos de idade ou mais com vacinação pneumocócica prévia (Estudo 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                             | Apenas PPSV23 prévia                |                                   | Apenas 13vPnC prévia                |                                   | 13vPnC e PPSV23 prévias             |                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
|                             | Antes da vacinação<br>(N = 208–247) | Após a vacinação<br>(N = 216–246) | Antes da vacinação<br>(N = 210–243) | Após a vacinação<br>(N = 201–243) | Antes da vacinação<br>(N = 106–121) | Após a vacinação<br>(N = 102–121) |
|                             | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>     | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>   | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>     | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>   | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>     | TMG<br>(IC de 95%) <sup>e</sup>   |
| <b>Sorotipo</b>             |                                     |                                   |                                     |                                   |                                     |                                   |
| 1                           | 24<br>(20, 28)                      | 51<br>(42, 62)                    | 34<br>(28, 41)                      | 115<br>(96, 138)                  | 42<br>(32, 56)                      | 82<br>(61, 110)                   |
| 3                           | 13<br>(11, 15)                      | 31<br>(27, 36)                    | 15<br>(13, 18)                      | 54<br>(47, 63)                    | 20<br>(17, 25)                      | 39<br>(32, 48)                    |
| 4                           | 29<br>(23, 35)                      | 150<br>(118, 190)                 | 67<br>(53, 84)                      | 335<br>(274, 410)                 | 73<br>(53, 101)                     | 194<br>(143, 262)                 |
| 5                           | 27<br>(24, 31)                      | 63<br>(53, 75)                    | 38<br>(32, 44)                      | 87<br>(73, 104)                   | 47<br>(37, 59)                      | 83<br>(65, 108)                   |
| 6A                          | 57<br>(46, 70)                      | 749<br>(577, 972)                 | 125<br>(99, 158)                    | 1081<br>(880, 1327)               | 161<br>(116, 224)                   | 1085<br>(797, 1478)               |
| 6B                          | 107<br>(86, 133)                    | 727<br>(574, 922)                 | 174<br>(138, 219)                   | 1159<br>(951, 1414)               | 259<br>(191, 352)                   | 1033<br>(755, 1415)               |
| 7F                          | 156<br>(132, 184)                   | 378<br>(316, 452)                 | 210<br>(175, 251)                   | 555<br>(467, 661)                 | 206<br>(164, 258)                   | 346<br>(277, 432)                 |
| 9V                          | 203<br>(171, 241)                   | 550<br>(454, 667)                 | 339<br>(282, 408)                   | 1085<br>(893, 1318)               | 352<br>(270, 459)                   | 723<br>(558, 938)                 |
| 14                          | 212<br>(166, 270)                   | 391<br>(315, 486)                 | 282<br>(224, 356)                   | 665<br>(554, 798)                 | 336<br>(238, 473)                   | 581<br>(434, 777)                 |
| 18C                         | 173<br>(137, 218)                   | 552<br>(445, 684)                 | 219<br>(177, 272)                   | 846<br>(693, 1033)                | 278<br>(209, 369)                   | 621<br>(470, 821)                 |
| 19A                         | 82<br>(66, 100)                     | 239<br>(197, 288)                 | 124<br>(100, 153)                   | 365<br>(303, 440)                 | 182<br>(141, 235)                   | 341<br>(264, 439)                 |
| 19F                         | 61<br>(52, 71)                      | 159<br>(131, 192)                 | 89<br>(74, 107)                     | 242<br>(199, 294)                 | 120<br>(94, 154)                    | 218<br>(168, 282)                 |
| 23F                         | 23<br>(18, 28)                      | 152<br>(115, 199)                 | 48<br>(37, 62)                      | 450<br>(358, 566)                 | 66<br>(46, 94)                      | 293<br>(204, 420)                 |
| <b>Sorotipos adicionais</b> |                                     |                                   |                                     |                                   |                                     |                                   |
| 8                           | 55<br>(45, 67)                      | 212<br>(172, 261)                 | 28<br>(24, 33)                      | 603<br>(483, 753)                 | 139<br>(99, 195)                    | 294<br>(220, 392)                 |
| 10A                         | 212<br>(166, 269)                   | 1012<br>(807, 1270)               | 141<br>(113, 177)                   | 2005<br>(1586, 2536)              | 400<br>(281, 568)                   | 1580<br>(1176, 2124)              |
| 11A                         | 510<br>(396, 656)                   | 1473<br>(1192, 1820)              | 269<br>(211, 343)                   | 1908<br>(1541, 2362)              | 550<br>(386, 785)                   | 1567<br>(1141, 2151)              |
| 12F                         | 147<br>(112, 193)                   | 1054<br>(822, 1353)               | 53<br>(43, 65)                      | 1763<br>(1372, 2267)              | 368<br>(236, 573)                   | 1401<br>(1002, 1960)              |
| 15B                         | 140<br>(104, 189)                   | 647<br>(491, 853)                 | 74<br>(56, 98)                      | 1480<br>(1093, 2003)              | 190<br>(124, 291)                   | 1067<br>(721, 1578)               |
| 22F                         | 167<br>(122, 230)                   | 1773<br>(1355, 2320)              | 60<br>(45, 82)                      | 4157<br>(3244, 5326)              | 286<br>(180, 456)                   | 2718<br>(1978, 3733)              |
| 33F                         | 1129<br>(936, 1362)                 | 2026<br>(1684, 2437)              | 606<br>(507, 723)                   | 3175<br>(2579, 3908)              | 1353<br>(1037, 1765)                | 2183<br>(1639, 2908)              |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; TMG = título da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; N = número de pacientes; OPA = atividade opsonofagocítica; 13vPnC = vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); PPSV23 = vacina polissacarídea pneumocócica (23-valente).

a. O Estudo 1006 foi realizado nos Estados Unidos e na Suécia (NCT03835975).

b. Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para  $0,5 \times$  LLOQ na análise.

c. População de imunogenicidade avaliável.



- d. Administração aberta de Prevenar<sup>®</sup> 20.
- e. ICs bilaterais baseados na distribuição t de Student.

#### **Administração concomitante da vacina**

##### **Bebês e crianças**

No Estudo 1012, a administração concomitante de Infanrix<sup>®</sup> hexa (contendo antígenos de DTaP, HBV, IPV e Hib) com todas as 3 doses de Prevenar<sup>®</sup> 20 ou 13vPnC e doses únicas de MMRVAXPRO e vacina Varilrix (contendo antígenos de MMR e varicela, respectivamente) também foram administradas com a terceira dose e avaliadas 1 mês após a terceira dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 (crianças pequenas) ou 13vPnC. A não inferioridade foi demonstrada para as respostas imunes aos antígenos de vacina para difteria, tétano, coqueluche acelular, hepatite B, poliovírus, Hib, MMR e varicela coadministrados com Prevenar<sup>®</sup> 20, em comparação com 13vPnC. Os resultados do Estudo 1012 apoiam a coadministração de Prevenar<sup>®</sup> 20 com vacinas pediátricas de rotina. Nenhuma preocupação de segurança foi identificada nesse estudo.

No Estudo 1011, a administração concomitante de Pediarix<sup>®</sup> (contendo antígenos de DTaP, HBV, IPV) e Hiberix<sup>®</sup> (antígeno de Hib) com cada uma das 3 doses para bebês de Prevenar<sup>®</sup> 20 ou 13vPnC foi avaliada em 1 mês após a terceira dose. A administração concomitante de doses únicas de M-M-R II (antígenos de MMR) e VARIVAX (antígenos de varicela) com a quarta dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 ou 13vPnC foi avaliada 1 mês após a vacinação. A não inferioridade foi demonstrada para as respostas imunes aos antígenos de vacina para difteria, tétano, coqueluche acelular, hepatite B, poliovírus e Hib coadministrados em 1 mês após 3 doses para bebês e antígenos da vacina de MMR e vírus de varicela coadministrados após a quarta dose (crianças pequenas) de Prevenar<sup>®</sup> 20, em comparação com 13vPnC. Os resultados do Estudo 1011 apoiam a coadministração de Prevenar<sup>®</sup> 20 com vacinas pediátricas de rotina. Nenhuma preocupação de segurança foi identificada nesse estudo.

Foi permitido que as vacinas para gripe e rotavírus fossem administradas concomitantemente a qualquer momento durante esses estudos, de acordo com as recomendações locais ou nacionais.

#### **Estudo clínico em adultos para avaliar Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada com vacina para gripe adjuvante (Fluad Quadrivalent, [QIV])**

Em um estudo B7471004 randomizado, duplo-cego (Estudo 1004), adultos com 65 anos ou mais foram randomizados em uma razão de 1:1 para receber Prevenar<sup>®</sup> 20 concomitantemente administrada com uma vacina para gripe adjuvante (Fluad Quadrivalent, [QIV]) (Grupo 1, N = 898) ou Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada 1 mês após receberem QIV (Grupo 2, N = 898). Os TMGs de OPA específicos do sorotipo pneumocócico foram avaliados 1 mês após o teste de inibição da hemaglutinação (HAI) da cepa da vacina contra gripe e de Prevenar<sup>®</sup> 20, e 1 mês após a QIV. Os critérios de não inferioridade para as comparações dos TMGs por OPA (limite inferior de IC de 95% bilateral da razão de TMG [Grupo 1/Grupo 2] > 0,5, critério de não inferioridade de 2 vezes) foram atendidos para todos os 20 sorotipos pneumocócicos em Prevenar<sup>®</sup> 20. Os critérios de não inferioridade para as comparações de TMGs por HAI (limite inferior de IC de 95% bilateral da razão de TMG [Grupo 1/Grupo 2] > 0,67, critério de não inferioridade de 1,5 vez) foram atendidos para as 4 cepas da vacina para gripe.

#### **Estudo clínico em adultos para avaliar Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada com uma terceira dose (reforço) de vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado)**

Em um Estudo B7471026 descritivo, randomizado, duplo-cego (Estudo 1026), adultos com 65 anos de idade ou mais que receberam 2 doses da vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) pelo menos 6 meses antes, foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada concomitantemente com uma terceira dose (reforço) da vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) (N = 190), Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada isoladamente (N = 191) ou uma terceira dose (reforço) de vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) administrada isoladamente (N = 189).

Respostas imunes a ambas as vacinas foram observadas após a coadministração de Prevenar<sup>®</sup> 20 e da vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado). As TMGs de OPA para os 20 sorotipos pneumocócicos foram similares às de Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada isoladamente, e as CMGs de IgG para a proteína de ligação S de comprimento total foram similares às da vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) administrada isoladamente. Uma análise post-hoc observou que as respostas imunes a todos os 20 sorotipos produzidos por Prevenar<sup>®</sup> 20, quando coadministrada com a vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) teriam atendido aos critérios convencionais de não inferioridade de 2 vezes, em comparação com



Prevenar® 20 isoladamente, e a CMG de IgG de ligação a S de comprimento total produzida pela vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) teria atendido aos critérios convencionais de não inferioridade de 1,5 vez, em comparação com a vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) isoladamente.

### **Respostas imunes a 13vPnC em populações especiais**

Os indivíduos com as condições descritas abaixo estão em risco aumentado de doença pneumocócica.

A experiência de estudos clínicos com 13vPnC está disponível em adultos e crianças em risco mais alto de infecção pneumocócica, incluindo adultos e crianças imunocomprometidos com infecção por HIV ou TCTH e crianças com SCD. Esses dados são relevantes para Prevenar® 20, uma vez que ambas as vacinas são fabricadas e formuladas de modo similar e contêm 13 dos mesmos polissacarídeos conjugados.

### **Doença falciforme**

Um estudo aberto, braço único, na França, Itália, Reino Unido, EUA, Líbano, Egito e Arábia Saudita, com 2 doses de 13vPnC administradas com 6 meses de intervalo, foi realizado em 158 crianças e adolescentes com 6 a menos de 18 anos de idade com SCD, que foram previamente vacinados com uma ou mais doses da vacina PPSV23 pelo menos 6 meses antes da inclusão. Após a primeira vacinação, 13vPnC produziu níveis de anticorpos medidos pelas CMGs de IgG e TMGs de OPA que foram estatística e significativamente maiores, quando comparados aos níveis antes da vacinação. Após a segunda dose, as respostas imunes foram comparáveis às observadas após a primeira dose. Um ano após a segunda dose, os níveis de anticorpos medidos pelas CMGs de IgG e os TMGs de OPA foram maiores que os níveis antes da primeira dose de 13vPnC, exceto para as CMGs de IgG para os sorotipos 3 e 5, que foram numericamente similares.

### **Infecção por HIV**

#### **Adultos e crianças não previamente vacinados com uma vacina pneumocócica**

No Estudo 6115A1-3002 (B1851021), 151 pacientes infectados por HIV com 6 a menos de 18 anos de idade, e 152 pacientes com mais de 18 anos de idade ( $CD4 \geq 200$  células/ $\mu$ L, carga viral  $< 50.000$  cópias/mL e livres de doença ativa relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]), não vacinados previamente com uma vacina pneumocócica, receberam 3 doses de 13vPnC. De acordo com as recomendações gerais, uma dose única de PPSV23 foi subsequentemente administrada. As vacinas foram administradas em intervalos de 1 mês. As respostas imunes foram avaliadas em 128 a 133 pacientes avaliáveis com 6 a menos de 18 anos de idade e em 131 a 137 pacientes avaliáveis com mais de 18 anos de idade, aproximadamente 1 mês após cada dose da vacina. Após a primeira dose, 13vPnC produziu níveis de anticorpos, medidos tanto por CMGs de IgG quanto por TMGs de OPA, que foram estatística e significativamente maiores quando comparados aos níveis antes da vacinação. Depois da segunda e terceira doses de 13vPnC, as respostas imunes foram semelhantes ou mais elevadas do que aquelas após a primeira dose.

#### **Adultos previamente vacinados com PPSV23**

No Estudo 6115A1-3017 (B1851028), as respostas imunes foram avaliadas em 329 adultos infectados por HIV com 18 anos de idade ou mais (contagem de células T  $CD4^+ \geq 200$  células/ $\mu$ L e carga viral  $< 50.000$  cópias/mL) previamente vacinados com PPSV23 administrada pelo menos 6 meses antes da inclusão. Os pacientes receberam 3 doses de 13vPnC: na inclusão, 6 meses e 12 meses após a primeira dose de 13vPnC. Após a primeira vacinação, 13vPnC produziu níveis de anticorpos medidos pelas CMGs de IgG e TMGs de OPA que foram estatística e significativamente maiores, quando comparados aos níveis antes da vacinação. Depois a segunda e terceira doses de 13vPnC, as respostas imunes foram comparáveis ou mais elevadas do que aquelas após a primeira dose. Os pacientes que receberam 2 ou mais doses prévias de PPSV23 mostraram uma resposta imune semelhante em comparação com pacientes que receberam uma única dose anterior.

### **Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)**

No Estudo 6115A1-3003 (B1851022), 61 pacientes com 2 a menos de 18 anos de idade e 18 anos de idade ou mais com um TCTH alogênico receberam 3 doses de 13vPnC, com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. A primeira dose foi administrada 3 a 6 meses após o TCTH. Uma quarta dose (reforço) de 13vPnC foi administrada 6 meses após a terceira dose. De acordo com as recomendações gerais, uma dose única de PPSV23 foi administrada 1 mês após a quarta dose de 13vPnC. As respostas imunes, conforme medidos por CMGs de IgG, foram avaliadas em 41 a 52 pacientes avaliáveis com 2 a menos de 18 anos de idade e em 127 a 159 pacientes avaliáveis com 18 anos de idade ou mais, aproximadamente 1 mês após a vacinação. 13vPnC provocou níveis de anticorpos aumentados após cada dose. As respostas imunes após a quarta dose de 13vPnC foram



significativamente aumentadas para todos os sorotipos, comparadas com as respostas após a terceira dose, com exceção do sorotipo 3, na faixa etária de 2 a menos de 18 anos. No geral, os pacientes com 2 a menos de 18 anos de idade apresentaram respostas imunes específicas do sorotipo geralmente maiores, em comparação com aqueles com 18 anos de idade ou mais.

Esse estudo demonstrou que 4 doses de 13vPnC produziram concentrações séricas de IgG semelhantes às que foram induzidas por uma dose única em pacientes saudáveis da mesma faixa etária.

## Referências

- 1- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):535-43. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7. Epub 2015 Mar 20. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun;15(6):629. PMID: 25801458.
- 2- Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1724–32.
- 3- Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):611-8. doi: 10.1093/cid/ciw347. Epub 2016 May 25. PMID: 27225239.
- 4- Angoulvant F, Levy C, Grimpel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):918-24.
- 5- Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv JB, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine*. 2015 Aug 26;33(36):4623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.062. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26116251. Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2015; 211(7):1144-1153.
- 6- Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2016; 62(9):1119-1125.
- 7- Cohen R, Levy Corinne L, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Ped Infect Dis* 2012;31 (3):297-301.
- 8- Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57:952–62.
- 9- Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2015; 211(7):1144-1153.
- 10- Supplement to: Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
- 11- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In: WHO Technical Report Series No 977, Sixtieth report, 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p. 91-151.
- 12- Lee L. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2190-96.
- 13- 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(23):3265-72.
- 14- Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of antipneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25(19):3816-26.
- 15- Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Pride MW, Scully IL, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 31;75(3):390-398. doi: 10.1093/cid/ciab990. PMID: 34940806; PMCID: PMC9427137.
- 16- Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, Chang CJ, Dagan R, Tamms GM, Sterling T, Morgan L, Shi Y, Pedley A, Musey LK, Buchwald UK. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-

- valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022 Jan 3;40(1):162-172. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.049. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34507861.
- 17- Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, Peng Y, Giardina PC, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Oct 1;40(10):944-951. doi: 10.1097/INF.0000000000003277.
  - 18- Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults  $\geq 65$  years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494-7502. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34839993.
  - 19- Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, Scott DA, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021 Sep 7;39(38):5428-5435. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.004. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34315611.
  - 20- Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Belanger TJ, Gessner BD, Jodar L, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(6):2126253. doi: 10.1080/21645515.2022.2126253. Epub 2022 Nov 11.
  - 21- Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Pride MW, Scully IL, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 31;75(3):390-398. doi: 10.1093/cid/ciab990. PMID: 34940806; PMCID: PMC9427137.
  - 22- Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, Sundaraiyer V, Gurtman A, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naïve to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015 Jul 17;29(11):1345-54. doi: 10.1097/QAD.0000000000000689. PMID: 25888646; PMCID: PMC4521829.
  - 23- Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):313-23. doi: 10.1093/cid/civ287. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25870329; PMCID: PMC4503811.
  - 24- Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):313-23. doi: 10.1093/cid/civ287. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25870329; PMCID: PMC4503811.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Classe farmacológica, classe terapêutica

#### Vacinas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas pneumocócicas; código ATC: J07AL02

#### Mecanismo de ação

*S. Pneumoniae* (pneumococo) é um diplococo gram-positivo que pode causar doença invasiva incluindo meningite, sepse, pneumonia com bacteremia e doença não invasiva como pneumonia sem bacteremia e otite média aguda (OMA). Mais de 100 sorotipos diferentes de pneumococos foram identificados.

Prevenar® 20 contém 20 polissacarídeos capsulares pneumocócicos, todos conjugados à proteína transportadora CRM<sub>197</sub>, o que modifica a resposta imune ao polissacarídeo de uma resposta independente das células T para uma resposta dependente das células T. A resposta dependente das células T leva a uma resposta maior do



anticorpo e induz anticorpos que aumentam a opsonização, fagocitose e morte de pneumococos para proteger contra a doença pneumocócica, bem como à geração de células B de memória, permitindo uma resposta anamnésica (reforço) na reexposição à bactéria.

A vacinação com Prevenar® 20 induz a produção de anticorpos séricos e memória imunológica contra os sorotipos contidos na vacina. Anticorpos a alguns polissacarídeos podem ter reação cruzada com tipos relacionados e fornece certa proteção contra sorotipos adicionais.

Em adultos, não foram claramente definidos os níveis de anticorpos circulantes, e em populações pediátricas os níveis específicos dos sorotipos que se correlacionam com a proteção contra a doença pneumocócica.

### Carga da doença para bebês e crianças

Apesar das reduções na doença devido a 7vPnC (vacina pneumocócica conjugada 7-valente) e 13vPnC, uma carga significativa da doença pneumocócica pediátrica permanece, com uma proporção substancial causada pelos sorotipos de Prevenar® 20 principalmente os 7 sorotipos adicionais de Prevenar® 20. Até 2015, embora os óbitos pediátricos por pneumococos tivessem diminuído em cerca de 51% desde 2000, o *S pneumoniae* ainda era responsável por 3,7 milhões de casos de doença pneumocócica severa e 294.000 óbitos em crianças < 5 anos de idade globalmente. A incidência da doença pneumocócica é específica da idade, com a incidência maior entre crianças < 5 anos de idade (particularmente entre < 2 anos de idade) e adultos idosos. O *S pneumoniae* foi incluído como 1 dos 12 patógenos prioritários globais da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017 devido à sua alta carga de doença e às taxas crescentes de resistência a antibióticos em muitos países. A incidência da doença pneumocócica varia de acordo com a apresentação clínica, com a maioria dos casos sendo decorrente de doenças mucosais, incluindo pneumonia não bacterêmica e otite média. A doença pneumocócica invasiva (DPI), incluindo meningite e seps, é menos comum, porém mais severo, frequentemente associada a uma alta razão de fatalidade dos casos e risco de sequelas de longo prazo.

A necessidade não atendida para a doença pneumocócica pediátrica é substancial. Nos Estados Unidos (EUA), um estudo recente estimou que 940.605 casos de DPI, pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e OMA e 72 óbitos entre crianças americanas < 5 anos de idade foram causadas por sorotipos de Prevenar® 20 em 2020. Uma análise de modelagem de 9 países europeus (Áustria, Finlândia, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Espanha, Suécia e Reino Unido) estimou que 1.082 casos de DPI, 65.124 casos de pneumonia e 780.236 casos de OMA por ano em crianças < 5 anos de idade são causados por sorotipos de Prevenar® 20, representando um custo anual direto de cuidados de saúde de aproximadamente € 166 milhões por ano.

Os 7 sorotipos adicionais foram selecionados não apenas com base em sua prevalência na DPI e doenças mucosais em todo o mundo, mas também em características que os tornam importantes do ponto de vista médico, incluindo resistência a antibióticos (10A, 11A, 15B e o estreitamente relacionado 15C, 22F e 33F), associação com surtos (8, 12F), e uma tendência a uma gravidade maior da doença, como associação com meningite ou taxas mais altas de fatalidade dos casos (10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F, 33F) (Tabela 15).

**Tabela 15. Características epidemiológicas dos 7 sorotipos pneumocócicos adicionais de Prevenar® 20 em crianças**

| Características epidemiológicas                          | 8   | 10A  | 11A | 12F | 15B/C* | 22F | 33F |
|----------------------------------------------------------|-----|------|-----|-----|--------|-----|-----|
| Causa de qualquer DPI <sup>a**</sup>                     | ++  | ++   | +   | ++  | +++    | ++  | ++  |
| Razão de fatalidade de casos para DPI <sup>b</sup>       | +   | ++++ | ++  | ++  | ++++   | +++ | ++  |
| Causa de qualquer não DPI <sup>a**</sup>                 | +   | +++  | +   | +   | ++++   | NR  | +   |
| Causa de meningite pneumocócica <sup>**</sup>            | +++ | ++   | +   | ++  | ++++   | +++ | ++  |
| Causa de pneumonia bacterêmica pneumocócica <sup>a</sup> | ++  | ++   | +   | ++  | ++     | +   | ++  |
| Causa de OMA pneumocócica <sup>a</sup>                   | +   | +++  | +++ | +   | ++++   | ++  | +   |

\* 15B e 15C são relatados em conjunto.

\*\* Em cenários com programas de 13vPnC de período mais tardio.

a. +: ≤ 2%; ++: 3-5%; +++: 6-8%; ++++: >8%.

b. +: todos os estudos ≤ 1%; ++: ≥ 1 estudo 2-5%; +++: ≥ 1 estudo > 5%; ++++: todos os estudos > 5% ou 1 estudo > 10%.

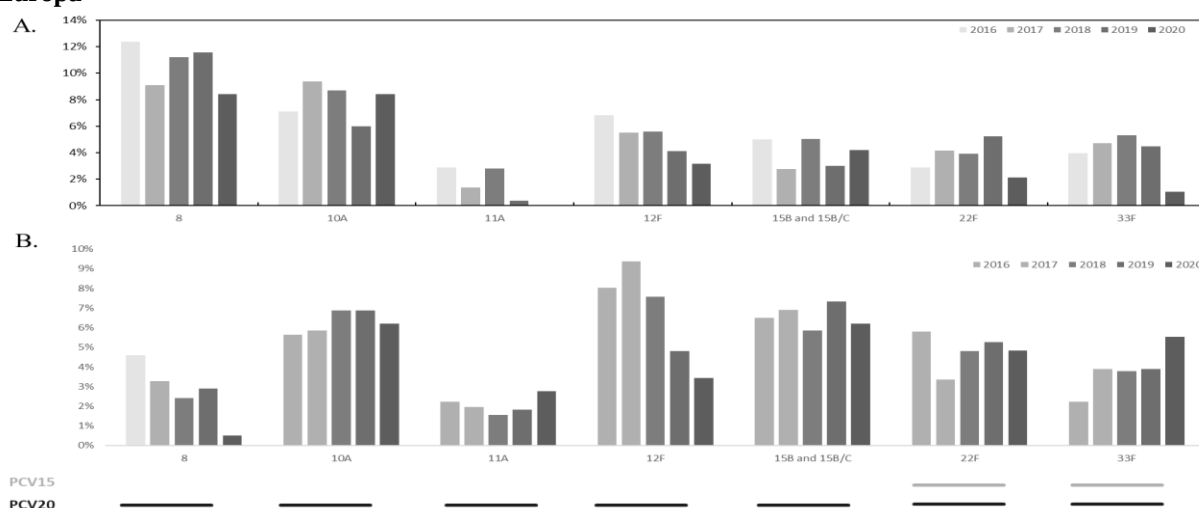
### Doença pneumocócica invasiva

Os sorotipos que causam doença pneumocócica estão evoluindo, o que destaca a necessidade de expandir a proteção contra sorotipos adicionais clinicamente relevantes e manter a proteção contra os sorotipos de 13vPnC. Uma metanálise global dos dados de vigilância de 42 centros com programas pediátricos maduros de 13vPnC estimou que os 7 sorotipos adicionais de Prevenar® 20 representam aproximadamente 36% dos casos de DPI em crianças < 5 anos de idade. Oito sorotipos representaram aproximadamente 52% da DPI nos centros que usam 13vPnC, incluindo os sorotipos 15B/C (9,5%), 12F (5,8%), 10A (5,5%), 22F (5,3%) e 33F (4,3%).

Nos EUA, os sorotipos que causam doença pneumocócica estão evoluindo, o que destaca a necessidade de expandir a proteção contra sorotipos adicionais clinicamente relevantes, e bem como a necessidade de manter a proteção alcançada contra os sorotipos de 13vPnC. Com base no sistema de Vigilância ativa do núcleo bacteriano (ABCs) dos EUA (ABCs), os sorotipos de Prevenar® 20 (mais 6C de reação cruzada) foram responsáveis por 53% da DPI entre crianças dos EUA < 5 anos de idade em 2018-19. Os 7 sorotipos adicionais foram responsáveis por 32% da DPI, e os sorotipos de 13vPnC (mais 6C) por 21%.

Na Europa, estima-se que 35% e 33% das DPI em 2019 sejam decorrentes dos 7 sorotipos adicionais de Prevenar® 20 entre crianças < 1 e 1 a 4 anos de idade, respectivamente, com base na vigilância da DPI de 26 países europeus. Os sorotipos mais comuns de Prevenar® 20 foram 8 e 10A entre crianças < 1 ano de idade e 10A e 15B/C entre crianças com 1 a 4 anos de idade em 2019 (Figura 1). Em 2020, durante a pandemia de COVID-19, foi observado um declínio substancial no número de casos de DPI, mas as taxas de DPI se recuperaram para níveis iguais ou mais altos aos anteriores à COVID.

**Figura 1. Proporção de DPI devido a sorotipos de Prevenar® 20 não presentes na 13vPnC entre crianças menores de 1 ano de idade (A) e de 1 a 4 anos de idade (B) em 26 países na Europa<sup>a,b</sup>**



- Proporções baseadas em casos relatados de DPI por sorotipo específico, na Áustria, Bélgica, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Malta, Holanda, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Reino Unido.
- Os países podem relatar os sorotipos 15B e 15C, estreitamente relacionados e com reação cruzada, separadamente ou como grupo. Se agrupados, 15B/C foi incluído na análise.

### Pneumonia

Uma carga substancial da pneumonia bacterêmica, incluindo derrames parapneumônicos e empiemas, é causada pelos sorotipos de Prevenar® 20. Embora atualmente não seja possível determinar a distribuição dos sorotipos de



pneumonia não bacterêmica devido à falta de testes diagnósticos sensíveis e específicos, evidências da proporção substancial da pneumonia bacterêmica devido aos sorotipos de Prevenar® 20 e o impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas na pneumonia por todas as causas sugerem que a Prevenar® 20 provavelmente ajudará a proteger contra a pneumonia infantil.

#### **Otite média aguda**

A OMA é uma infecção comum em crianças menores em todo o mundo, uma das razões mais comuns para consultas clínicas e prescrição antimicrobiana nos países desenvolvidos. A maioria dos casos de OMA é causada por bactérias, e entre as bactérias de OM globalmente, *S. pneumoniae* é uma das causas mais comuns, causando 24% e aproximadamente 26% dos casos, conforme relatado em estudos nos EUA e Israel, respectivamente, durante o período de 13vPnC. Estudos na França, Alemanha, Israel e EUA durante o período de 13vPnC observaram que 12% a 31% dos casos de OM pneumocócica aguda ou complicada causados pelos 7 sorotipos adicionais de Prevenar® 20 não cobertos por 13vPnC. Embora a mortalidade seja rara, certas apresentações clínicas da OM, especialmente aquelas causadas por *S. pneumoniae*, estão associadas a morbidade significativa, dada a gravidade, complexidade e propensão a sequelas, incluindo perda auditiva.

#### **Carga da doença em crianças maiores**

Embora a incidência da doença pneumocócica seja menor em crianças maiores e adolescentes do que em crianças menores, crianças maiores e adolescentes saudáveis ainda estão em certo risco de doença pneumocócica. As taxas de incidência, gravidade e fatalidade dos casos são significativamente elevadas entre crianças mais velhas com fatores de risco para doença pneumocócica, como condições médicas crônicas, implantes cocleares, asma e SCD e, particularmente, entre crianças com imunossupressão ou imunodeficiências. O risco de DPI tipo 13vPnC foi 27, 122 e 822 vezes mais alto entre crianças dos EUA de 6 a 18 anos de idade com SCD, HIV/AIDS e malignidades hematológicas, respectivamente, do que entre aquelas sem essas condições.

#### **Carga da doença para adultos**

A pneumonia é a apresentação clínica mais comum da doença pneumocócica em adultos.

A incidência relatada de PAC e DPI na Europa varia conforme o país, aumenta com a idade a partir dos 50 anos e é maior em indivíduos com 65 anos de idade ou mais. *S. pneumoniae* é a causa bacteriana mais frequente de PAC e estima-se que seja responsável por aproximadamente 30% de todos os casos de PAC que requerem hospitalização em adultos em países desenvolvidos, com a maioria dos casos considerados não bacterêmicos.

Pneumonia bacteriana (aproximadamente 80% da DPI em adultos), bacteremia sem foco e meningite são as manifestações mais comuns da DPI em adultos. Com base nos dados de vigilância, no contexto de programas estabelecidos de vacinação pneumocócica conjugada infantil, os sorotipos pneumocócicos em Prevenar® 20 podem ser responsáveis por pelo menos 63% a 76% (dependendo do país) da DPI em adultos idosos na Europa.

O risco de PAC e DPI em adultos também aumenta com as condições médicas subjacentes crônicas, especificamente asplenia anatômica ou funcional, diabetes mellitus, asma, doença cardiovascular crônica, pulmonar, renal ou hepática, e é maior em pessoas imunossuprimidas, como aquelas com doenças malignas hematológicas ou infecção por HIV.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Dados não clínicos não revelaram qualquer risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade à reprodução e ao desenvolvimento.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Prevenar® 20 é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo toxoide diftérico.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados sempre devem estar prontamente disponíveis no caso de um raro evento anafilático após a administração da vacina (vide item 9. Reações Adversas).



- Como ocorre com outras vacinas, a administração de Prevenar® 20 deve ser adiada em pacientes que apresentam doença febril aguda severa. No entanto, a presença de uma infecção discreta, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.
- Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, a vacina deve ser administrada com cautela a pacientes com trombocitopenia ou um transtorno de sangramento, uma vez que o sangramento pode ocorrer após uma administração intramuscular.
- Prevenar® 20 protegerá apenas contra os sorotipos de Streptococcus pneumoniae incluídos na vacina e não protegerá contra outros micro-organismos causadores de doença invasiva, pneumonia ou otite média.
- Como ocorre com qualquer vacina, Prevenar® 20 pode não proteger todos os pacientes que receberem a vacina contra a doença pneumocócica.

Os dados de segurança e imunogenicidade de Prevenar® 20 não estão disponíveis para pacientes em grupos imunocomprometidos e a vacinação deve ser considerada individualmente.

Com base na experiência com vacinas pneumocócicas, alguns pacientes com imunocompetência alterada podem ter respostas imunes reduzidas a Prevenar® 20.

Pacientes com capacidade de resposta imune comprometida, seja devido ao uso de terapia imunossupressora, um anomalia genética, infecção por HIV ou outras causas, podem apresentar resposta de anticorpo reduzida à imunização ativa. A relevância clínica dessa ocorrência é Não conhecida.

#### **A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.**

Os dados de segurança e imunogenicidade de 13vPnC estão disponíveis para pacientes com infecção por HIV, SCD ou TCTH (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). Uma vez que Prevenar® 20 tem um perfil de imunogenicidade e segurança similar ao de 13vPnC, é esperado que ambas as vacinas se comportem de maneira semelhante na população de alto risco. Prevenar® 20 deve ser usada de acordo com as recomendações oficiais.

#### **População pediátrica**

Como ocorre com todas as vacinas injetáveis pediátricas, o risco potencial de apneia deve ser considerado ao administrar a série de imunização primária em bebês prematuros. A necessidade de monitoramento por pelo menos 48 horas após a vacinação deve ser considerada para todos os bebês prematuros nascidos com  $\leq 28$  semanas de gestação, que permanecem hospitalizados no momento da administração recomendada. Uma vez que o benefício da vacinação é alto nesse grupo de bebês, a vacinação não deve ser suspensão nem adiada.

#### **Fertilidade, gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

Não há dados em humanos sobre o efeito de Prevenar® 20 na fertilidade.

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos quanto à fertilidade feminina ou toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

##### **Gravidez**

##### **Resumo de riscos**

Todas as gestações apresentam risco de anomalias congênitas, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de anomalias congênitas graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente. Não existem estudos adequados e bem controlados de Prevenar® 20 em mulheres grávidas. Os dados disponíveis sobre Prevenar® 20 administrado a mulheres grávidas são insuficientes para informar os riscos associados à vacina durante a gravidez.

Um estudo de toxicidade no desenvolvimento foi realizado em coelhas que receberam Prevenar® 20 antes do acasalamento e durante a gestação. A dose foi de 0,5 mL em cada ocasião (uma dose única em humanos é de 0,5 mL). Este estudo não revelou nenhuma evidência de dano ao feto devido ao Prevenar® 20 (vide Dados).

##### **Dados**

##### **Dados de animais**



Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento, coelhas receberam Prevenar® 20 por injeção intramuscular duas vezes antes do acasalamento (17 dias e 4 dias antes do acasalamento) e duas vezes durante a gestação (dias de gestação 10 e 24), 0,5 mL/coelho/ocasião (uma única dose humana). Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento pré-desmame. Não houve malformações ou variações fetais relacionadas à vacina.

### **Lactação**

#### **Resumo de riscos**

Não se sabe se Prevenar® 20 é excretado no leite humano. Não estão disponíveis dados para avaliar os efeitos do Prevenar® 20 na lactente ou na produção/excreção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de Prevenar® 20 e quaisquer efeitos adversos potenciais de Prevenar® 20 para a criança amamentada ou da condição materna subjacente. Para vacinas preventivas, a condição materna subjacente é a susceptibilidade a doenças prevenidas pela vacina.

#### **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Prevenar® 20 é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Prevenar® 20 não influencia (ou tem influência desprezível) na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, alguns dos efeitos mencionados no “item 9. Reações Adversas” podem afetar temporariamente a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em diferentes locais de vacinação.

Não misture Prevenar® 20 com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

#### **População pediátrica**

Em crianças de 6 semanas a menos de 5 anos de idade, Prevenar® 20 pode ser administrado concomitantemente com qualquer um dos seguintes antígenos de vacinas, seja como vacinas monovalentes ou combinadas: vacinas para difteria, tétano, coqueluche acelular, Haemophilus influenzae tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, sarampo, caxumba, rubéola (MMR) e varicela. A vacina foi administrada com segurança com as vacinas para influenza e rotavírus.

#### **Adultos com 18 anos de idade ou mais.**

Prevenar® 20 pode ser administrado concomitantemente com a vacina para influenza adjuvante (Fluad Quadrivalent [QIV]) e vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Não há dados atualmente disponíveis sobre o uso concomitante com outras vacinas.

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Prevenar® 20 deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C); Não congelar.

A seringa deve ser armazenada na geladeira na forma horizontal para minimizar o tempo de redispersão. Rejeitar se a vacina tiver sido congelada.

Prevenar® 20 deve ser administrado imediatamente após a remoção da refrigeração.

Prevenar® 20 pode ser administrado desde que o tempo total (múltiplas excursões cumulativas) fora da refrigeração (a temperaturas entre 8 °C e 25 °C) não exceda 96 horas. Excursões múltiplas cumulativas entre 0



°C e 2 °C também são permitidas, desde que o tempo total entre 0 °C e 2 °C não exceda 72 horas. Estas não são, no entanto, recomendações para armazenamento.

O prazo de validade de Prevenar<sup>®</sup> 20 é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Características físicas e organolépticas:** suspensão homogênea branca

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### Populações pediátricas

A segurança e a efetividade de Prevenar<sup>®</sup> 20 em pacientes com menos de 6 semanas de idade não foram estabelecidas.

#### Bebês e crianças de 6 semanas a menos de 18 anos de idade

Recomenda-se que os bebês que receberam a primeira dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 concluam o ciclo da vacinação com Prevenar<sup>®</sup> 20.

#### Séries de vacinação

| Cronograma de vacinação em bebês e crianças de 6 semanas a 15 meses de idade |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Série de 3 doses (série primária de 2 doses seguida de uma dose de reforço)  | A série de imunização recomendada para Prevenar <sup>®</sup> 20, administrada como parte de um programa de imunização de rotina para bebês, consiste em três doses, cada uma de 0,5 mL. A primeira dose é geralmente administrada em 2 meses de idade, com uma segunda dose dois meses depois. A primeira dose pode ser administrada a partir de 6 semanas de idade. A terceira dose (reforço) é recomendada entre 11 e 15 meses de idade (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).                     |
| Série de 4 doses (série primária de 3 doses seguida de uma dose de reforço)  | Prevenar <sup>®</sup> 20 pode ser administrada como uma série de 4 doses, cada uma de 0,5 mL. A série primária para bebês consiste em três doses, com a primeira dose geralmente administrada em 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. A primeira dose pode ser administrada a partir de 6 semanas de idade. A quarta dose (reforço) é recomendada entre 11 e 15 meses de idade (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).                                         |
| Bebês prematuros (menos de 37 semanas de gestação) <sup>a</sup>              | A série de imunização recomendada para Prevenar <sup>®</sup> 20 consiste em quatro doses, cada uma de 0,5 mL. A série primária para bebês consiste em três doses, com a primeira dose administrada em 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. A primeira dose pode ser administrada a partir de 6 semanas de idade. A quarta dose (reforço) é recomendada entre 11 e 15 meses de idade (vide item 5. Advertências e Precações e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). |

| <b>Cronograma de vacinação para bebês e crianças com menos de 15 meses de idade que fazem a transição de outra vacina pneumocócica conjugada<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vacinação prévia com outra vacina pneumocócica conjugada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Bebês e crianças que iniciaram a imunização com outra vacina pneumocócica conjugada podem completar a imunização fazendo a transição para Prevenar <sup>®</sup> 20 em qualquer ponto do cronograma.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Cronograma de vacinação de recuperação para bebês e crianças de 7 meses a menos de 18 anos de idade</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Bebês não vacinados de 7 a menos de 12 meses de idade <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Duas doses, cada uma de 0,5 mL, com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. Uma terceira dose é recomendada no segundo ano de vida.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Crianças não vacinadas de 12 a menos de 24 meses de idade <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Duas doses, cada uma de 0,5 mL, com um intervalo de pelo menos 8 semanas entre as doses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Crianças não vacinadas de 2 a menos de 5 anos de idade <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Uma dose única de 0,5 mL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Crianças de 15 meses a menos de 5 anos de idade previamente vacinadas com uma vacina pneumocócica conjugada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 dose (0,5 mL).<br>Caso uma vacina pneumocócica conjugada anterior tenha sido administrada, pelo menos 8 semanas devem se passar antes da administração de Prevenar <sup>®</sup> 20 (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).                                                                                                                                                                          |
| Crianças de 5 a menos de 18 anos de idade, independentemente da vacinação pneumocócica conjugada prévia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 dose (0,5 mL).<br>Caso uma vacina pneumocócica conjugada anterior tenha sido administrada, pelo menos 8 semanas devem se passar antes da administração de Prevenar <sup>®</sup> 20 (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).                                                                                                                                                                          |
| <b>Cronograma de vacinação para adultos com 18 anos de idade ou mais</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Adultos com 18 anos de idade ou mais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Prevenar <sup>®</sup> 20 deve ser administrada em dose única para adultos com 18 anos de idade ou mais.<br>Com base na experiência clínica com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (13vPnC), se o uso da vacina polissacarídica pneumocócica (23-valente) (PPSV23) for considerado apropriado, Prevenar <sup>®</sup> 20 deve ser administrada primeiro (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). |
| <p>a. Em crianças e bebês prematuros e não vacinados de 7 meses a menos de 5 anos de idade, espera-se que Prevenar<sup>®</sup> 20 tenha desempenho similar ao de 13vPnC, uma vacina pneumocócica conjugada que consiste em 13 conjugados de polissacarídeos que também estão em Prevenar<sup>®</sup> 20.</p> <p>b. A segurança e a imunogenicidade de Prevenar<sup>®</sup> 20 administrada a bebês e crianças com menos de 15 meses de idade, que começaram a vacinação com outra vacina pneumocócica conjugada, não foram estabelecidas. No entanto, estudos de segurança e imunogenicidade com uma transição de uma vacina pneumocócica conjugada de valência menor para outra maior são relevantes para Prevenar<sup>®</sup> 20. Com base na experiência clínica e em estudos controlados randomizados relevantes, a transição recomendada de uma vacina pneumocócica conjugada de valência menor para outra maior pode ser considerada na orientação da vacinação com Prevenar<sup>®</sup> 20 para bebês e crianças que ainda não concluíram a série de vacinação para bebês. O uso de Prevenar<sup>®</sup> 20 em bebês e crianças com menos de 15 meses de idade, que começaram a imunização com outra vacina pneumocócica conjugada, deve estar de acordo com as recomendações oficiais.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### População geriátrica

Dos 4.263 adultos nos 3 Estudos (B7471006, B7471007, B7471008) do programa de desenvolvimento clínico que receberam Prevenar<sup>®</sup> 20, 668 (15,7%) tinham 65 a 69 anos de idade, 398 (9,3%) tinham 70 a 79 anos de idade e 72 (1,7%) tinham 80 anos de idade ou mais. Prevenar<sup>®</sup> 20 mostrou-se segura e imunogênica na população geriátrica, independentemente de vacinação pneumocócica prévia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).



### **Populações especiais**

Não existem dados clínicos sobre Prevenar® 20 em populações especiais; no entanto, a experiência de estudos clínicos com 13vPnC está disponível em adultos e crianças em risco maior de infecção pneumocócica, incluindo adultos e crianças imunocomprometidos com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e crianças com doença falciforme (SCD). Esses dados são relevantes para Prevenar® 20, uma vez que ambas as vacinas são fabricadas e formuladas de modo similar e contêm 13 dos mesmos polissacarídeos conjugados.

Em pacientes em risco maior de infecção pneumocócica (por exemplo, pacientes com SCD ou infecção por HIV), incluindo aqueles previamente vacinados com 1 ou mais doses de PPSV23, a recomendação é receber pelo menos 1 dose de 13vPnC.

Em pacientes com TCTH, a série de imunização recomendada com 13vPnC consistiu em 4 doses de 13vPnC, cada uma de 0,5 mL. A série primária consistiu em 3 doses, com a primeira dose administrada 3 a 6 meses após o TCTH e com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. Uma dose de reforço foi recomendada 6 meses após a terceira dose (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Com base na experiência clínica com 13vPnC, a dosagem recomendada de 13vPnC pode ser considerada na orientação da vacinação com Prevenar® 20 nessas populações. Para informações sobre as respostas às vacinas pneumocócicas em indivíduos imunocomprometidos, vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas.

Prevenar® 20 deve ser usada de acordo com as recomendações oficiais.

### **Método de administração**

#### **Somente para uso intramuscular.**

Prevenar® 20 (0,5 mL) deve ser administrado por injeção intramuscular no aspecto anterolateral da coxa (músculo vasto lateral) em bebês ou no músculo deltoide do braço em crianças e adultos. A vacina não deve ser injetada na região glútea. Prevenar® 20 deve ser administrado com cuidado para evitar a injeção em ou próximo a nervos e vasos sanguíneos. Não administrar Prevenar® 20 por via intravascular.

Para instruções sobre o manuseio da vacina antes da administração, consulte a seguir:

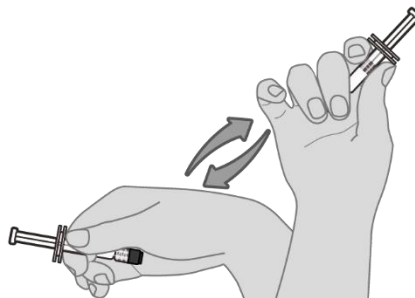
### **Precauções especiais para descarte e manuseio**

Durante o armazenamento, pode ser observado um depósito branco e sobrenadante transparente na seringa preenchida contendo a suspensão. As seringas devem ser armazenadas em sentido horizontal para minimizar o tempo de redispersão.

## Preparação para administração

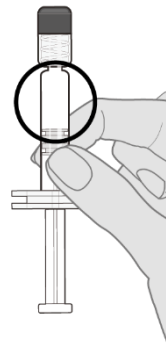
### Etapa 1. Ressuspensão da vacina

Segurar a seringa preenchida horizontalmente entre o polegar e o dedo frontal e agitar vigorosamente até que o conteúdo da seringa se torne uma suspensão branca homogênea. Não usar a vacina se ela não puder ser novamente suspensa.



### Etapa 2. Inspeção visual

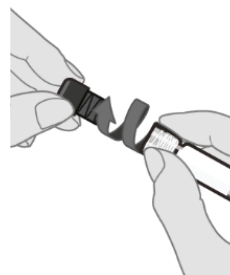
Inspecionar visualmente a vacina quanto a matéria particulada grande e descoloração antes da administração. Não usar se for encontrada matéria particulada grande ou descoloração. Se a vacina não for uma suspensão branca homogênea, repetir as etapas 1 e 2.



### Etapa 3. Remova a tampa da seringa

Remover a tampa da seringa do adaptador *luer lock* girando a tampa lentamente no sentido anti-horário enquanto segura o adaptador *Luer lock*.

Nota: É preciso ter cuidado para garantir que a haste estendida do êmbolo não esteja pressionada durante a remoção da tampa da seringa.



### Etapa 4. Acoplar agulha estéril

Acoplar uma agulha apropriada para administração intramuscular na seringa preenchida, segurando o adaptador *Luer lock* e girando a agulha no sentido horário.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

## Resumo do perfil de segurança

A segurança de Prevenar<sup>®</sup> 20 foi avaliada em 5.987 pacientes de 6 semanas a menos de 18 anos de idade em quatro estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com ativo e de braço único (um Fase 2 e quatro Fase 3); 3.664 pacientes receberam pelo menos 1 dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 e 2.323 pacientes receberam 13vPnC (vacina de controle).

### Bebês e crianças de 6 semanas a menos de 15 meses de idade

Estudos clínicos foram realizados em bebês saudáveis e crianças de 6 semanas a menos de 15 meses de idade usando uma série de 3 doses (estudo Fase 3 B7471012 [Estudo 1012]) ou uma série de 4 doses (Estudos Fase 3 B7471011 e B7471013 [Estudos 1011 e 1013] e o Estudo Fase 2 B7471003 [Estudo 1003]). Nesses 4 estudos em bebês, 5.156 pacientes receberam pelo menos 1 dose de vacina: 2.833 receberam Prevenar<sup>®</sup> 20 e 2.323 receberam 13vPnC. Em geral, aproximadamente 90% dos pacientes em cada grupo receberam todas as doses até a dose para crianças pequenas especificada para o estudo. Em todos os estudos, reações locais e eventos sistêmicos foram coletados após cada dose e os eventos adversos foram coletados desde a primeira dose até 1 mês após a última vacinação para bebês e desde a dose para crianças pequenas até 1 mês após a vacinação. Os eventos adversos graves foram avaliados até 1 mês após a última dose nos Estudos 1012 e 6 meses após a última dose nos Estudos 1011, 1013 e 1003.

Prevenar<sup>®</sup> 20 foi bem tolerado quando administrado em uma série de 3 doses e de 4 doses, nas populações do estudo de bebês, com baixas taxas de reações locais e eventos sistêmicos severos, e a maioria das reações se resolveu dentro de 1 a 3 dias. As porcentagens de pacientes com eventos de reatogenicidade após Prevenar<sup>®</sup> 20 foram geralmente semelhantes às observadas após 13vPnC. Com base nos dados de bebês, as reações locais e eventos sistêmicos mais frequentemente relatados após qualquer dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 foram de irritabilidade, sonolência e dor no local da injeção. Nesses estudos, Prevenar<sup>®</sup> 20 foi coadministrada ou houve permissão para que fosse administrada com determinadas vacinas pediátricas de rotina (vide item 6. Interações medicamentosas).

O Estudo 1012 foi um estudo central Fase 3, duplo-cego, controlado com ativo, no qual 601 bebês saudáveis, com 2 meses de idade ( $\geq 42$  a  $\leq 112$  dias) e nascidos em  $> 36$  semanas de gestação, receberam Prevenar<sup>®</sup> 20 em uma série de 3 doses. As reações adversas mais frequentemente relatadas ( $> 10\%$ ) após qualquer dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 foram irritabilidade (71,0% a 71,9%), sonolência/aumento do sono (50,9% a 61,2%), dor no local da injeção (22,8% a 42,4%), diminuição do apetite (24,7% a 39,3%), vermelhidão no local da injeção (25,3% a 36,9%), inchaço no local da injeção (21,4% a 29,8%) e febre  $\geq 38,0$  °C (8,9% a 24,3%). A maioria das reações adversas ocorreu dentro de 1 a 2 dias após a vacinação e foi leve a moderada em gravidade e de curta duração (1 a 2 dias).

Estudo 1011 foi um estudo central Fase 3, duplo-cego, controlado com ativo, no qual 1.001 bebês saudáveis, com 2 meses de idade ( $\geq 42$  a  $\leq 98$  dias) e nascidos a  $> 36$  semanas de gestação, receberam Prevenar<sup>®</sup> 20 em uma série de 4 doses. As reações adversas mais frequentemente relatadas ( $> 10\%$ ) após qualquer dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 foram de irritabilidade (61,0% a 71,6%), sonolência/aumento do sono (39,5% a 67,2%), dor no local da injeção (35,7% a 49,1%), diminuição do apetite (20,6% a 26,4%), vermelhidão (23,2% a 25,5%), inchaço (14,9% a 17,1%) e febre  $\geq 38,0$  °C (10,3% a 17,3%). A maioria das reações adversas foi leve ou moderada após a vacinação e reações severas foram relatadas com pouca frequência.

O Estudo 1013 foi um estudo Fase 3 de segurança, duplo-cego, controlado com ativo, no qual 1.000 bebês saudáveis, com 2 meses de idade ( $\geq 42$  a  $\leq 98$  dias) e nascidos a  $\geq 34$  semanas de gestação, receberam Prevenar<sup>®</sup> 20 em uma série de 4 doses. As reações adversas mais frequentemente relatadas ( $> 10\%$ ) após qualquer dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 foram irritabilidade (54,8% a 68,2%), sonolência/aumento do sono (35,3% a 64,8%), dor no local da injeção (24,7% a 40,5%), diminuição do apetite (23,6% a 28,4%), vermelhidão (21,2% a 23,5%), inchaço (14,8% a 20,0%) e febre  $\geq 38,0$  °C (9,3% a 18,0%). No Estudo 1013, as reações locais e eventos sistêmicos no subgrupo de bebês prematuros (111 bebês nascidos em 34 a menos de 37 semanas de gestação) foram semelhantes ou menores que nos bebês a termo no estudo. No subgrupo de prematuros, a frequência de qualquer reação local (31,7% a 55,3% no grupo de Prevenar<sup>®</sup> 20 e 37,9% a 47,1% no grupo de 13vPnC) e evento sistêmico relatados (65,0% a 85,5% no grupo Prevenar<sup>®</sup> 20 e 59,4% a 77,4% no grupo 13vPnC).

O Estudo 1003 foi um estudo Fase 2, duplo-cego, controlado com ativo, no qual 231 bebês com 2 meses de idade ( $\geq 42$  a  $\leq 98$  dias) e nascidos em  $> 36$  semanas de gestação, receberam Prevenar<sup>®</sup> 20 em uma série de 4 doses. As reações adversas mais frequentemente relatadas ( $> 10\%$ ) após qualquer dose de Prevenar<sup>®</sup> 20 foram irritabilidade



(62,4% a 79,5%), sonolência/aumento do sono (32,8% a 68,1%), dor no local da injeção (35,5% a 51,1%), diminuição do apetite (23,3% a 30,8%), vermelhidão (24,7% a 26,9%) e inchaço (12,7% a 17,9%).

A frequência e a gravidade das reações adversas em todos os estudos clínicos em bebês foram geralmente semelhantes nos grupos de Prevenar® 20 e 13vPnC.

#### **Crianças de 15 meses a menos de 18 anos de idade**

No Estudo B7471014 Fase 3 (Estudo 1014), 831 pacientes de 15 meses a menos de 18 anos de idade receberam uma dose única de Prevenar® 20 em quatro faixas etárias (209 pacientes de 15 a menos de 24 meses de idade; 216 pacientes de 2 anos a menos de 5 anos de idade; 201 pacientes de 5 anos a menos de 10 anos de idade; e 205 pacientes de 10 anos a menos de 18 anos de idade). Os pacientes com menos de 5 anos de idade receberam pelo menos 3 doses prévias de 13vPnC.

As reações adversas mais frequentemente relatadas (> 10%) observadas após qualquer dose de Prevenar® 20 em pacientes com menos de 2 anos de idade foram irritabilidade (61,8%), dor no local da injeção (52,5%), sonolência/aumento do sono (41,7%), vermelhidão no local da injeção (37,7%), diminuição do apetite (25,0%), inchaço no local da injeção (22,1%) e febre  $\geq 38,0$  °C (11,8%). Em pacientes com 2 anos de idade ou mais, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor no local da injeção (66,0% a 82,9%), dor muscular (26,5% a 48,3%), vermelhidão no local da injeção (15,1% a 39,1%), fadiga (27,8% a 37,2%), cefaleia (5,6% a 29,3%) e inchaço no local da injeção (15,6% a 27,1%).

#### **Adultos com 18 anos de idade ou mais**

O perfil de segurança apresentado é baseado na análise de mais de 7.000 pacientes com 18 anos de idade ou mais, dos quais 4.552 foram vacinados com Prevenar® 20 em três estudos clínicos Fase 1 e Fase 2 e três estudos clínicos Fase 3. Nos estudos Fase 3, 4.263 pacientes receberam Prevenar® 20, que incluiu 1.798 adultos com 18 a 49 anos de idade, 334 adultos com 50 a 59 anos de idade e 2.132 adultos com 60 anos de idade ou mais (1.138 tinham 65 anos de idade ou mais). Dos recebedores de Prevenar® 20 na Fase 3, 3.639 adultos sem tratamento com vacinas pneumocócicas, 253 haviam recebido previamente apenas Pneumovax® 23 (vacina pneumocócica polissacarídica [23-valente]; PPSV23), 246 haviam recebido previamente apenas 13vPnC e 125 haviam recebido previamente tanto PPSV23 quanto 13vPnC. As reações adversas solicitadas mais comumente relatadas (> 10%) foram dor/dor à palpação no local da vacinação, dor muscular, fadiga e cefaleia e dor articular.

#### **Reações adversas de estudos clínicos com Prevenar® 20**

Uma vez que Prevenar® 20 contém os mesmos 13 sorotipos específicos de polissacarídeos conjugados capsulares e os mesmos excipientes da vacina que 13vPnC, as reações adversas já identificadas para 13vPnC foram adotadas para Prevenar® 20. A Tabela 16 apresenta as reações adversas relatadas no estudo Fase 2 em bebês e em estudos Fase 3 em populações pediátricas e adultas, com base na frequência maior entre eventos adversos, reações locais ou eventos sistêmicos, após a vacinação de um grupo Prevenar® 20 em um estudo ou conjunto de dados integrado. Os dados de estudos clínicos em bebês refletem Prevenar® 20 administrado simultaneamente a outras vacinas infantis de rotina. No caso de reações adversas relatadas em estudos clínicos de 13vPnC, mas não relatadas em estudos de Prevenar® 20, a frequência não é conhecida. Em estudos clínicos, o perfil de segurança de Prevenar® 20 foi similar ao de 13vPnC.

**Tabela 16. RAMs (reações adversas ao medicamento) por sistema de classe de órgãos (SOC) e pela categoria de frequência do CIOMS (Council for International Organizations of Medical Science) listadas em ordem decrescente de seriedade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC**

As reações adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos em ordem decrescente de frequência e seriedade. A frequência é definida conforme segue: Muito comum ( $\geq 1/10$ ), Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito raro ( $< 1/10.000$ ), Não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

| Classe de sistema de órgãos | Reações adversas | Frequência                           |                               |                          |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|                             |                  | Bebês/crianças/adolescentes          |                               | Adultos                  |
|                             |                  | 6 semanas a menos de 5 anos de idade | 5 a menos de 18 anos de idade | 18 anos de idade ou mais |

|                                                                |                                                                                   |                                                                                       |                            |                      |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>Distúrbios do sistema imune</b>                             | Reação de hipersensibilidade incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo      | Não conhecida <sup>a</sup>                                                            | -                          | Incomum              |
| <b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>                   | Diminuição do apetite                                                             | Muito comum                                                                           | Não conhecida <sup>c</sup> | -                    |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                | Irritabilidade                                                                    | Muito comum                                                                           | Não conhecida <sup>c</sup> | -                    |
|                                                                | Choro                                                                             | Não conhecida <sup>a</sup>                                                            | -                          | -                    |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                           | Convulsões (incluindo convulsões febris)                                          | Incomum                                                                               | -                          | -                    |
|                                                                | Episódio hipotônico-hiporresponsivo                                               | Não conhecida <sup>a</sup>                                                            | -                          | -                    |
|                                                                | Sonolência/aumento do sono                                                        | Muito comum                                                                           | Não conhecida <sup>c</sup> | -                    |
|                                                                | Sono agitado/diminuição do sono                                                   | Não conhecida <sup>a</sup>                                                            | Não conhecida <sup>c</sup> | -                    |
|                                                                | Cefaleia                                                                          | -                                                                                     | Muito comum                | Muito comum          |
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                            | Vômitos                                                                           | Comum                                                                                 | Não conhecida <sup>c</sup> | Incomum <sup>e</sup> |
|                                                                | Diarreia                                                                          | Comum                                                                                 | Não conhecida <sup>c</sup> | Incomum <sup>e</sup> |
|                                                                | Náusea                                                                            | -                                                                                     | -                          | Incomum              |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>               | Angioedema                                                                        | -                                                                                     | -                          | Incomum <sup>f</sup> |
|                                                                | Urticária ou erupção cutânea similar a urticária                                  | Incomum                                                                               | Incomum                    | -                    |
|                                                                | Erupção cutânea                                                                   | Comum                                                                                 | Não conhecida <sup>c</sup> | Incomum <sup>e</sup> |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>   | Dor muscular                                                                      | -                                                                                     | Muito comum <sup>d</sup>   | Muito comum          |
|                                                                | Dor articular                                                                     | -                                                                                     | Comum <sup>d</sup>         | Muito comum          |
| <b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b> | Febre maior que 38.9°C                                                            | Comum                                                                                 | -                          | -                    |
|                                                                | Eritema ou endurecimento/inchaço no local da vacinação (> 7.0 cm)                 | Incomum                                                                               | -                          | -                    |
|                                                                | Dor/sensibilidade no local da vacinação causando limitação do movimento do membro | Comum                                                                                 | Comum                      | -                    |
|                                                                | Calafrios                                                                         | -                                                                                     | -                          | Incomum <sup>e</sup> |
|                                                                | Eritema ou endurecimento/inchaço no local da vacinação (>2,0–7,0 cm)              | Muito comum (após a dose para crianças pequenas e em crianças maiores [2 a < 5 anos]) | -                          | -                    |
|                                                                |                                                                                   | Comum (após a série para bebês)                                                       | -                          | -                    |
|                                                                | Urticária no local da vacinação                                                   | -                                                                                     | -                          | Incomum <sup>f</sup> |
|                                                                | Hipersensibilidade no local da vacinação                                          | Raro <sup>b</sup>                                                                     | -                          | -                    |
|                                                                | Febre                                                                             | Muito comum                                                                           | Incomum                    | Comum                |
|                                                                | Linfadenopatia                                                                    | -                                                                                     | -                          | Incomum <sup>g</sup> |
|                                                                | Fadiga                                                                            | -                                                                                     | Muito comum <sup>d</sup>   | Muito comum          |

|  |                                             |             |             |                      |
|--|---------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------|
|  | Endurecimento/inchaço no local da vacinação | Muito comum | Muito comum | Comum <sup>e</sup>   |
|  | Dor/dor à palpação no local da vacinação    | Muito comum | Muito comum | Muito comum          |
|  | Eritema no local da vacinação               | Muito comum | Muito comum | Comum <sup>e</sup>   |
|  | Prurido no local da vacinação               | -           | -           | Incomum <sup>f</sup> |

- Reações adversas (RAs) relatadas nos estudos clínicos com 13vPnC em bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade, com as frequências muito comum (sono agitado/diminuição do sono), incomum (Choro) e rara (Reação de hipersensibilidade incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo; Episódio hipotônico-hiporresponsivo).
- RA não relatada para 13vPnC, embora urticária no local da injeção, prurido no local da injeção e dermatite no local da injeção tenham sido relatadas na experiência pós-comercialização com 13vPnC.
- RAs relatadas em estudos clínicos com 13vPnC em crianças e adolescentes de 6 a menos de 18 anos de idade, com as frequências muito comum (Diminuição do apetite; Irritabilidade; Sonolência/aumento do sono; Sono agitado/diminuição do sono) e comum (Vômitos; Diarreia; Erupção cutânea).
- RAs relatadas apenas em estudos clínicos de Prevenar<sup>®</sup> 20 em crianças e adolescentes de 5 a menos de 18 anos.
- Evento relatado em estudos clínicos de 13vPnC em adultos com frequência muito comum ( $> 1/10$ ).
- Evento relatado espontaneamente na experiência pós-comercialização de 13vPnC em adultos; portanto, a frequência foi “Não conhecida”.
- Evento relatado em estudos clínicos de 13vPnC em adultos como “linfadenopatia localizada na região do local da vacinação” com frequência incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Nem todas as RAs relatadas em estudos Fase 3 de 13vPnC em adultos foram relatadas nos estudos de Prevenar<sup>®</sup> 20. As seguintes RAs não foram relatadas nos estudos Fase 3 de Prevenar<sup>®</sup> 20 em adultos:

- Transtornos gerais e condições do local de administração:
  - Limitação de movimento do braço (relatada em estudos clínicos de 13vPnC com frequência muito comum  $[\geq 1/10]$ )
- Transtornos do metabolismo e nutrição:
  - Diminuição do apetite (relatada em estudos clínicos de 13vPnC com frequência muito comum  $[\geq 1/10]$ )

### Segurança com administração concomitante da vacina

#### Bebês e crianças

O perfil de segurança de Prevenar<sup>®</sup> 20 foi aceitável e semelhante ao de 13vPnC quando administrado concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina contendo antígenos de difteria, tétano, coqueluche acelular, vírus da hepatite B, poliovírus Haemophilus influenzae tipo b (Infanrix hexa); antígenos de sarampo, caxumba e rubéola (MMRVaxPro); e antígenos de varicela (Varilrix).

#### Adultos

O perfil de segurança foi semelhante quando Prevenar<sup>®</sup> 20 foi administrado com ou sem vacina para influenza adjuvante (Fluad Quadrivalent [QIV]).

Foi observado que Prevenar<sup>®</sup> 20 administrado em conjunto com a vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) teve um perfil de tolerabilidade semelhante ao da vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) administrada isoladamente e um perfil de segurança geral consistente com Prevenar<sup>®</sup> 20 ou vacina de mRNA para COVID-19 (nucleosídeo modificado) administrada isoladamente.

### Reações adversas da experiência pós-comercialização de Prevenar<sup>®</sup> 20

Os eventos adversos a seguir foram relatados por meio da vigilância passiva desde a introdução de 13vPnC no mercado. Como esses eventos são relatados voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a vacina. Os seguintes eventos adversos foram incluídos com base em um ou mais dos seguintes fatores: gravidade, frequência de relato ou força da evidência para uma relação causal com 13vPnC e, portanto, são considerados reações adversas. Embora essas reações adversas relatadas na experiência pós-comercialização de 13vPnC em populações



pediátricas e adultas não tenham sido observadas nos estudos clínicos de Prevenar® 20, elas são consideradas reações adversas para Prevenar® 20 porque os componentes de 13vPnC também estão contidos na Prevenar® 20.

**Tabela 17. Reações adversas da experiência pós-comercialização da vacina pneumocócica conjugada 13-valente**

| Classe de sistema de órgãos                             | Frequência Não conhecida<br>(não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático             | Linfadenopatia localizada na região do local da vacinação                                       |
| Distúrbios do sistema imunitário                        | Reação anafilática/anafilactoide incluindo choque                                               |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo               | Angioedema; Eritema multiforme                                                                  |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Dermatite no local da vacinação; Urticária no local da vacinação; prurido no local da vacinação |

Eventos relatados espontaneamente na experiência pós-comercialização de 13vPnC; portanto, as frequências não puderam ser estimadas com base nos dados disponíveis e são consideradas Não conhecidas.

Três eventos (angioedema, prurido no local da vacinação, urticária no local da vacinação) relatados como reações adversas da experiência pós-comercialização de 13vPnC foram relatados nos estudos clínicos Fase 3 de Prevenar® 20 com adultos e, portanto, estão listados na Tabela 16 para as populações adultas. Linfadenopatia localizada na região do local de vacinação foi relatada nos estudos clínicos de 13vPnC e no período pós-comercialização. Uma vez que o termo linfadenopatia foi relatado nos estudos clínicos Fase 3 de Prevenar® 20 com adultos, ele é notado na Tabela 16 para a população adulta.

#### **Informações adicionais em populações especiais em estudos com 13vPnC**

Crianças e adolescentes com 6 a menos de 18 anos de idade com SCD, infecção por HIV ou TCTH apresentaram frequências semelhantes de reações adversas que crianças e adolescentes com 2 a menos de 18 anos de idade, exceto por dor no local da vacinação causando limitação do movimento do membro, dor articular, febre, cefaleias, vômitos, diarreia, fadiga, e dor muscular apresentaram uma categoria de frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ).

Os adultos com infecção por HIV apresentaram frequências semelhantes de reações adversas que os adultos com 18 anos de idade ou mais, exceto que febre e vômitos estavam na categoria de frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ) e náusea estava na categoria de frequência comum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/10$ ).

Os adultos com TCTH apresentam frequências semelhantes de reações adversas que os adultos com 18 anos ou mais, exceto que febre e vômitos estavam na categoria de frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

A superdosagem com Prevenar® 20 é improvável devido à sua apresentação como uma seringa preenchida.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0494

Produzido por:  
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Grange Castle – Irlanda

Ou

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Puurs-Sint – Amands - Bélgica

Importado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5  
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rua Alexandre Dumas, 1.860  
CEP 04717-904 – São Paulo – SP  
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/08/2026**

CDS7\_v4

**Fale** | **0800-7701575**  
**Pfizer** | [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

