Medicinsk ändamålsenlighet

Prevenar 13 injektionsvätska, suspension

Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat, 13-valent

Innehåll

SJUKDOMSBÖRDA ORSAKAD AV *S. pneumoniae* 2
PCV13: INDIKATION OCH KLINISK UTVECKLING 2
PCV13: REAL WORLD EVIDENCE, DIREKT SKYDD OCH FLOCKSKYDD..... 6
PCV13: SÄKERHET 12
REFERENSER..... 13

SJUKDOMSBÖRDA ORSAKAD AV *S. pneumoniae*

Pneumocock-sjukdom är ett samlingsnamn för flera olika sjukdomar vilka alla har det gemensamt att de orsakas av bakterien *Streptococcus pneumoniae.* Infektioner med denna bakterie hos barn yngre än fem år har en hög mortalitet i världen[1,2] och Världshälsoorganisationen (WHO) menar att infektion med *Streptococcus pneumoniae* utgör ett globalt hälsoproblem. WHO anser vidare att vaccinering är ett av de mest effektiva och kostnadseffektiva sätten för att minska denna sjuklighet och död bland spädbarn och barn globalt.[3,4]

Streptococcus pneumoniae kan infektera människor i alla åldrar och resultera i icke-invasiv sjukdom såsom akut otitis media (AOM) och sinusit, men även invasiv pneumokocksjukdom (IPS), såsom bakteriemi, lunginflammation, empyem och meningit. Medan IPS är mindre vanligt än icke-invasiv pneumocock-sjukdom, är IPS oftast mer allvarlig.[5,6]

Före utbredd användning av konjugerat pneumokock vaccin (PCV) med början år 2000, inträffade uppskattningsvis 14,5 miljoner fall av allvarlig pneumocock-sjukdom och fler än 820,000 dödsfall i världen hos barn yngre än fem år, med majoriteten av dödsfallen i utvecklingsländerna[7]

Även om stora framsteg har gjorts sedan införandet av vaccination utgör sjukdom orsakad av *Streptococcus pneumoniae* fortfarande en orsak till morbiditet och mortalitet globalt. Pneumocock-sjukdom drabbar barn i alla åldrar, men utgör ett betydande hot för barn under fem års ålder samt individer med en underliggande kronisk sjukdom.[8]

Förutom skydd mot pneumocock-sjukdom erbjuder vaccinering med PCV13 en möjlighet för sjukvården att inverka på det växande problemet med antibiotikaresistent pneumocock-sjukdom genom att minska förekomsten av de antibiotikaresistenta serotyperna 19A, 19F, 7F och 6A, vilka vaccinet ger ett skydd mot[9,10,11]. Antibiotikaresistens hos *Streptococcus pneumoniae* är en ytterst allvarlig företeelse och i allra högsta grad en global angelägenhet. Antibiotikaresistens komplicerar behandlingsbeslut, resulterar i misslyckade behandlingar orsakar personligt lidande, samt ökar sjukvårdskostnader. Allt detta sammantaget gör det ännu mer angeläget att vidta förebyggande åtgärder såsom vaccinering[12,13,14].

PCV13: INDIKATION OCH KLINISK UTVECKLING

Prevenar®, världens första konjugerade pneumocock-vaccin introducerades i USA år 2000, och därefter globalt ett år senare[15] för att förhindra IPS hos barn.[16,17] Detta vaccin gav skydd mot sju *S. pneumoniae* serotyper (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F och 23F), individuellt konjugerade till bärarproteinet CRM197 vilket använts under mer än 20 års tid vid vaccinframställning.

Emedan pneumocock-sjukdom, orsakad av de serotyper vilka vaccinet skyddar mot, minskade kraftigt i de länder vilka införde PCV7 (med adekvat täckningsgrad), dök flera icke-vaccin-serotyper upp (”type replacement”), och några av de vanligaste av dessa var serotyp 19A, 7F, 3, 6A och 1.[18,19,20] Denna förändrade epidemiologi föranledde utvecklingen av Prevenar 13 PCV13, som innehåller de ursprungliga sju serotyperna i PCV7, samt tillägg av serotyperna 1,

3, 5, 6A, 7F och 19A vilka allmänt anses ansvariga för många fall av pneumokock-sjukdom.[21,22,23]
Baserat på övervakning av serotyper i Europa som utförts före introduktionen av PCV7, uppskattas det att PCV13 täcker 73–100 % (beroende på land) av de serotyper som orsakar IPS hos barn <5 år. I denna åldersgrupp ansvarar serotyperna 1, 3, 5, 6A, 7F och 19A för 15,6 % till 59,7 % av fall av IPS, beroende på tidsperiod som studerats och täckningsgraden av PCV7.
I de flesta, om inte alla, övervakningsstudier så utgör 19A den mest frekvent isolerade serotypen och har i många studier rapporterats utgöra huvudorsaken till pneumokockmeningit samt multi- resistens mot flera olika antibiotika.[24,25,26]

PCV13 godkändes först i Europa för användning på spädbarn och små barn i åldern från 6 veckor till 5 år (december 2009) cirka ett år senare i USA (februari 2010). PCV13 beräknas täcka över 90 % av de serotyper vilka orsakar antibiotikaresistent IPS[21].

För närvarande har fler än 100 länder inkluderat PCV13 i sitt nationella barnvaccinationsprogram[27] och är därmed det mest använda pneumocock-vaccinet i världen.

PCV13 positiva nytta-risk profil är fortsatt konfirmerad och till dags dato har fler än 1 miljard doser av PCV7 och PCV13 tillverkats och distribuerats världen över[28,29,30]

KLINISKA STUDIER PÅ BARN

PCV13 är indikerat för aktiv immunisering för att förebygga invasiv sjukdom, pneumoni och akut otitis media orsakad av Streptococcus pneumoniae hos spädbarn, barn och ungdomar i ålder från 6 veckor till 17 år. Aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom och pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos vuxna ≥18 år och hos äldre.[21]

Enligt rekommendation av WHO avseende utvärdering av PCV13s potentiella effekt mot IPS hos spädbarn och små barn baserades effekten på en jämförelse av immunsvaren för de sju gemensamma serotyperna hos PCV13 och PCV7 där det för PCV7 sedan tidigare föreligger effektdata. Immunsvaret mot de sex ytterligare serotyperna i PCV13 utvärderades också, se nedan.
Kliniska studier har genomförts i ett flertal länder i Europa och USA där man använt sig av olika vaccinationsscheman, inklusive två randomiserade, non-inferiority-studier (Tyskland med 2, 3, 4 månaders grundimmunisering (studie 006) och USA med 2, 4, 6 månaders grundimmunisering (studie 004). I dessa två studier jämfördes immunsvaren mot pneumokocker med hjälp av ett antal non-inferiority-kriterier som inkluderade procentandelen individer med serotypspecifik IgG mot polysackarid i serum ≥ 0,35 µg/ml en månad efter grundimmuniseringen och jämförelse av geometriska medelkoncentrationer av IgG (ELISA GMC). Utöver detta jämfördes funktionella antikroppstitrar (OPA, opsonophagocytic activity) mellan individer som erhöll PCV13 och PCV7. För de 6 ytterligare serotyperna jämfördes

dessa värden med det lägsta svaret bland samtliga 7 av de gemensamma serotyperna hos de individer som erhöll PCV13[21].
Immunogeniciteten efter två doser givna till spädbarn har dokumenterats i fyra studier. Andelen spädbarn som uppnådde en koncentration av IgG mot kapsulär pneumokockpolysackarid ≥ 0,35 µg/ml en månad efter den andra dosen låg i intervallet 79,6 % till 98,5 % för 11 av de 13 vaccin-serotyperna. En mindre andel spädbarn uppnådde detta gränsvärde för antikroppskoncentration för serotyp 6B (27,9 % till 57,3 %) och 23F (55,8 % till 68,1 %) i alla studier med 2, 4 månaders-schema, jämfört med 58,4 % för serotyp 6B och 68,6 % för 23F i en studie med 3, 5 månaders-schema. Efter boosterdosen visade samtliga vaccin-serotyper inklusive 6B och 23F immunsvar förenliga med adekvat priming vid grundimmunisering med två doser. Antikroppssvaret för boosterdosen efter 2-dos eller 3-dos grundimmunisering var jämförbara för alla 13 serotyperna.

VARAKTIGHET AV SKYDD OCH IMMUNMINNE

Sedan introduktionen av PCV7 år 2000, har övervakningsdata avseende pneumocock-orsakad sjukdom inte visat att immuniteten efter vaccination på barn med PCV7 minskat över tid avseende de serotyper vilka ingår i vaccinet.[21]

En fransk uppföljningsstudie på barn vilka tidigare deltagit i en studie där de vaccinerats med antingen fyra doser PCV7, fyra doser PCV13 eller tre doser PCV7 samt en PCV13 boosterdos utvärderade varaktigheten av antikroppssvaret ≥24 månader senare, samt immunogenicitet och säkerhet av den efterföljande dosen PCV13.[31] Serotyp-specifikt antikapsulärt immunoglobulin (IgG) och funktionell opsonofagocytisk aktivitet (OPA) jämfördes i de tidigare studiegrupperna, före, 4-7 dagar och 1 månad efter boosterdosen vid ≥3 års ålder. Resultaten visar att nivåerna av IgG och OPA generellt var högre för de sex tillagda serotyperna hos barn som i studien fått PCV13. Författarna konstaterar att varaktigheten av antikroppar och det snabba svaret efter boosterdosen med PCV13 pekar på att även en enda boosterdos PCV13 sannolikt ger skydd mot alla serotyperna i vaccinet, inklusive de ytterligare 6 serotyperna.

JÄMFÖRANDE IMMNUNOGENICITET AV PCV13 OCH PCV10

Immunogenicitet och funktionalitet av polysackarider beror inte enbart på mängden antigen eller bärarproteinets egenskaper utan även på konjugeringsmetoden. Immunsvar mot serotyp 19F kan vara korsreaktiva med serotyp 19A. Emellertid föreligger motstridiga data huruvida dessa korsreaktiva antikroppar även är funktionella och därmed skyddar mot sjukdom orsakad av 19A.

I en utvärdering av PCV13 i fyra olika immuniseringsscheman, inducerade PCV13 en signifikant och hög immunrespons avseende vaccin-serotyperna 19A och 6A.[32,33,34].
I studier som rapporterar om PCV13s immunrespons efter grundimmunisering (3 doser) låg GMT- titrarna mellan 980 - 1228 för serotyp 6A, och 152 - 442 for serotyp 19A[32,34]
Som jämförelse visar däremot studier som undersökt PCV10s immunrespons efter grundimmunisering (3 doser) att GMT-titrarna ligger mellan 40,9 - 173,7 för serotyp 6A och 8,6 - 15,1 för serotyp 19A.[35,36]

Både PCV10 och PCV13 inducerar ett immunologiskt minne mot *Streptococcus pneumoniae* vaccin-serotyper. I en nyligen publicerad, icke-företagssponsrad holländsk studie undersöktes frekvensen av PCV10 och PCV13 serotyp-specifika plasmaceller (PC) och minnes B-celler (Bmem) som potentiella predikatorer för långvarig immunitet vid boostervaccination vid 11 månaders ålder enligt det holländska vaccinationsschemat (3+1).[37] Författarna fann inga större skillnader i IgG-nivåer och PC-frekvenser mellan barn vaccinerade med PCV10 och PCV13. Men noterbart var att PCV13 resulterade i högre frekvenser av Bmem än PCV10, både före och efter boosterdosen för alla 4 gemensamma serotyper utom serotyp 1 efter boosterdosen. För de PCV13-specifika serotyperna 6A och 19A var IgG-nivåerna och frekvenserna av PC och Bmem högre i PCV13-gruppen både före och efter boosterdosen, med undantag för PC-frekvenser före boosterdos, **se Fig 1 och 2.** Dessa skillnader i Bmem immunogenicitet kan bero på den högre koncentrationen av polysackarider i PCV13 jämfört med PCV10, eller på konjugatproteinets beskaffenhet eller konjugeringsmetoden. I fallet med serotyp 19A är det även troligt att det är resultat av en ofullständig korsreaktion från serotyp 19F-antigenet i PCV10.
De holländska fynden är anmärkningsvärda i så motto att trots att IgG-nivåerna av serotyperna 6A och 19A ökade efter vaccination med PCV10, så ökade inte PC och särskilt inte Bmem-frekvenserna mot dessa serotyper. Detta fynd antyder ett suboptimalt minne för cellulär expansion bland korsreaktiva vaccin-serotyper. Det är viktigt att observera att baslinjefrekvenserna för PC och Bmem specifika för serotyperna 6A och 19A i PVC10-vaccinerade barn också kan ha inducerats genom naturlig cirkulation. Som framgår av epidemiologiska data korrelerar dessa resultat väl med den observerade bristen på effekte av PCV10 mot serotyp 19A.

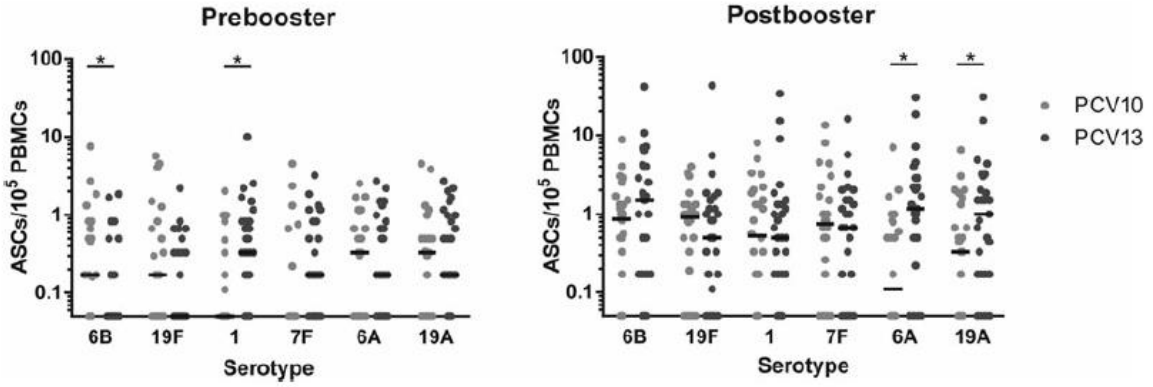

Fig 1. Jämförande analys av serotyp-specifika plasmacellsvar hos personer som fått antingen PCV10 eller PCV13. Frekvensen av plasmaceller uttrycks som antalet antikroppsutsöndrande celler per 105 mononukleära perifera blodceller före (till vänster) och efter (till höger) boosterdosen vid 11 månaders ålder. Individuella frekvenser med medianvärden per grupp visas. *P<.05 ansågs vara signifikant.[37]

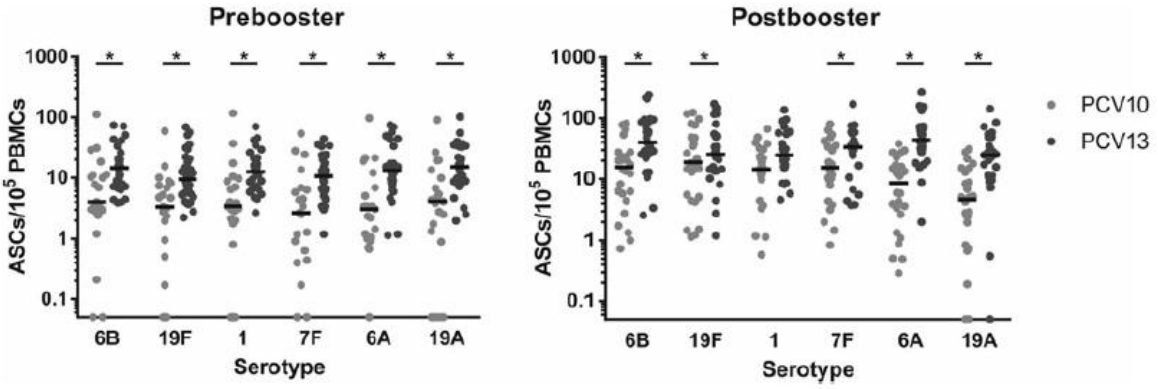

Fig 2. Jämförande analys av serotyp-specifika minnes B-cellsvar hos personer som fått PCV10 eller PCV 13. Frekvensen av Bmem uttrycks som antalet antikroppsutsöndrande celler per 105 stimulerade mononukleära perifera blodceller före (till vänster) och efter (till höger) boosterdosen vid 11 månaders ålder. Individuella frekvenser med medianvärden per grupp visas. *P<.05 ansågs vara signifikant.[37]

PCV13: REAL WORLD EVIDENCE, DIREKT SKYDD OCH FLOCKSKYDD

Från antikroppar och immunsvar till skydd mot sjukdom

DIREKT SKYDD

PCV13 är unikt bland konjugerade pneumokockvacciner då det innehåller 13 serotyper och är det enda konjugerad pneumokockvaccin som erbjuder direkt skydd mot de viktiga serotyperna 3, 6A och 19A.

Effektiviteten av PCV13 hos spädbarn och små barn har övertygande visats sedan 2009, och understöds av data från många kliniska studier och ”real world data” från en mängd olika länder i världen. Användandet av detta vaccin har resulterat i en positiv och direkt effekt i många små barns liv vilka annars befunnit sig i riskzonen för pneumocock-orsakad sjukdom, och nedan återfinns ett urval av de många tillgängliga studier som visar på vaccinets effektivitet.

- **I UK och Wales (2+1 schema)** noterades en signifikant minskning av **IPS** orsakad av både serotyp 6A och 19A (med 100% respektive 91 %) vilken bibehölls i upp till fyra år efter introduktion av PCV13 i det nationella vaccinationsprogrammet. I tillägg sågs en signifikant minskning av **otitis media** (OM) efter introduktion av PCV13 i UK. Den årliga incidensen av OM oavsett orsak hos barn yngre än 10 år sjönk signifikant med 51.3% mellan 2002 och 2012 efter introduktion av PCV7 år 2006 och PCV13 år 2010. En 21.8 % minskning i den månatliga rapporteringen av incidens av OM i denna åldersgrupp observerades från tiden före PCV till tiden efter PCV7, med en ytterligare 18.5% minskning observerad inom 2 år efter introduktion av PCV13.[38]

- **I Frankrike (2+1 schema)** sjönk incidensen av **IPS** orsakad av de sex ytterligare vaccin-serotyperna hos PCV13 med 74 % hos barn yngre än 5 år inom två år efter introduktion av detta vaccin i det nationella barnvaccinationsprogrammet[39]. Dessutom noterades en 63 %-ig minskning i **samhällsförvärvad lunginflammation** (CAP).[40]

- **En svensk (2+1 schema)** populationsbaserad studie i Stockholm rapporterade att incidensen av **IPS** hos barn yngre än 2 år minskade signifikant efter PCV7 och att inga nya fall av IPS orsakade av vaccin-serotyper rapporterades när PCV7 ersattes av PCV13, vilket talar för att PCV13 ger skydd mot samtliga ingående serotyper.[41] Vidare minskade **sjukhusinläggningar pga lunginflammation** (alla orsaker) signifikant med 23% 1-2 år efter introduktion av PCV7 i Sverige. I de landsting som sedan introducerade PCV13 noterades en ytterligare minskning i sjukhusinläggningar pga lunginflammation (alla orsaker). Denna minsking kunde inte noteras i de landsting vilka introducerade PCV10. Denna 21%- iga lägre risk för sjukhusinläggning pga lunginflammation hos barn var statistiskt säkerställd.[42]

- En **amerikansk** matchad fall-kontrollstudie **(3+1 schema**) genomfördes för att bedöma vaccinets effektivitet i att förhindra **IPS** efter introduktion av PCV13 år 2010[43]. Fall med barn i åldern 2 -59 månader identifierades genom aktiv övervakning på 13 utvalda kliniker och det primära utfallsmåttet utgjordes av vaccinets effektivitet mot någon av serotyperna i vaccinet, efter minst en dos. Resultaten visade en vaccineffektivitet på 86 % (95% KI, 75.5 till 92.3) mot vaccin-serotyperna, framförallt beroende på de antibiotikaresistenta serotyperna 19A and 7F. Vaccineffektiviteten för 19A var 85,6% (95% KI,70.6 till 93.5) . Studien visade också statistiskt signifikant effektivitet mot serotyp 3 med 79,5% (95% KI, 30.3 till 94.8).

- I en nyligen publicerad **tysk** studie **(3+1 schema)** redovisades effektiviteten av PCV13 i att förhindra **IPS** hos barn under 2 år. Vaccineffektiviteten var 86 % för minst en dos och 91 % efter en boosterdos. Effektiviteten mot infektion med serotyperna 3 och 19A var 80 % respektive 90 %.[44]

- I **Israel** introducerades PCV7 och därefter PCV13 i ett **2 + 1 schema** och en internationellt erkänd forskargrupp dokumenterar fortlöpande effektiviteten på populationsnivå. I en kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie visade de att PCV13 haft en betydande fördel över PCV7 avseende ett **minskat bärarskap** av de ytterligare 6 vaccin-serotyperna inklusive antibiotikaresistenta *Streptococcus pneumoniae* (ANSP) stammar. Eftersom bärarskap påverkar överföring (smitta), antyder dessa resultat att PCV13 ger skydd på populationsnivå som överstiger det skydd som PCV7 kunnat erbjuda och författarna menar att PCV13 kan erbjuda en betydande flockeffekt.[45]

- I en prospektiv, populationsbaserad övervakningsstudie i **Israel** observerades en betydande reduktion av fall av **OM** orsakade av vaccin-serotyp. OM orsakade av pneumocock-serotyper i PCV7 samt 6A, och de ytterligare 5 vaccin-serotyperna i PCV13, minskade med 96% respektive 85% i en två-stegs process. Totalt sågs en minskad incidens med 77% respektive 60% av alla fall av OM orsakade av pneumococker samt alla fall av OM oavsett orsak.[46]

- Med den största provsamlingen samt databas avseende vätska från mellanörat från barn med **OM** (fler än 7,400 prover insamlade under en cirka 10 års period) kunde samma författare som ovan övertygande visa att PCV7 och PCV13 minskade OM beroende på icke-pneumokock bakterier (icke-typningsbar H. influenzae, M. catarrhalis, och S. pyogenes, och kultur-negativa OM) med 51-81%. Detta är uppenbarligen en indirekt effekt och hypotesen är att genom att förhindra en första episod av OM (oftast orsakad av pneumokocker), förhindrar man en inflammatorisk skada och produktion av biofilm i mellanörat, vilket annars utgör en förutsättning för efterföljande infektioner med de tidigare nämnda icke- pneumokock bakterierna.[47,48]

- I en annan studie, även den från **Israel,** minskade stadigt förekomsten av både bakteriell lunginflammation (BP) och **IPS** utan BP hos barn <5 år efter införande av PCV7, och senare, PCV13: incidensen för både BP och IPD utan BP sjönk signifikant, 59% samt 65%, efter det att PCV13 introducerades. Jämfört med pre-PCV perioden (P <0,05), och jämfört med PCV7 perioden, minskade BP och IPD utan BP med 56% och 31%, respektive. Den efterföljande introduktionen av PCV13 resulterade i en snabb minskning av BP med en ytterligare reducering av icke-BP IPD.[49]

I tillägg till att kunna förhindra IPS hos barn har användningen av PCV13 också resulterat i en minskad incidens av antibiotika-resistent IPS. [50,51] Enligt Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har andelen antibiotikaresistenta fall av IPS, orsakade av serotyper vilka endast PCV13 skyddar mot (och inte PCV7), sjunkit från 6.5 fall till 0.5 fall per 100.000 barn yngre än 5 år under perioden 2009-2013. Dessa resultat främjar CDC´s Healthy People 2020 initiativ avseende att minska antal fall av antibiotikaresistenta IPS från 8.3 till 6 fall per 100,000 barn yngre än 5 år.
I den tidigare nämnda dubbel-blinda, kontrollerade och randomiserade studien i Israel vilken jämförde bärarskap efter PCV7 jämfört med PCV13 sågs minskning av *S.pneumoniae* serotyp 19A, 19F och 6A vilka inte är mottagliga för penicillin, erytromycin, klindamycin, penicillin plus erytromycin, eller multipla läkemedel (≥ 3 antibiotika) med mellan 34 % och 62% beroende på serotyp och antibiotika.

FLOCKSKYDD

I tillägg till de fördelar som ses i den vaccinerade populationen har flertalet studier visat att PCV13 troligen minskar överföring av serotyper vilka vaccinet skyddar mot, till ovaccinerade individer.[38,44,52]

Flockeffekt kan observeras i en viss population när vaccinationstäckningsgraden är tillräckligt hög, så att bärarskapet minskar och därmed spridningen av bakterien så att även individer vilka inte är vaccinerade kan vara skyddade mot sjukdom.[53] Studier har kunnat visa en mätbar effekt av PCV13 på folkhälsan särskilt avseende serotyp 19A, innebärande flockskydd hos ovaccinerade individer.[54,55,56,57] Specifikt har det visats i flertalet studier att nasopharyngealt bärarskap av 19A signifikant har minskat bland barn så unga som 6 månader, vilket är en förutsättning för att minska överföring och därmed för flockskydd.[55-57,58]

I den dubbelblinda randomiserade studien i Israel vilken jämförde vaccinering med PCV7 och PCV13 såg man ett signifikant minskat nasopharyngealt bärarskap av serotyp 1 (100%), 6A (42%), 7F (73%) och 19A (45%). Det är troligt att detta resulterar i minskad överföring och därmed sjukdom beroende på dessa serotyper.[57]

PÅVERKAN PÅ SJUKHUSINLÄGGNINGAR

PCV13 har bidragit till skydda barn världen över vilka annars vore i farozonen för pneumocock-orsakad sjukdom. Till exempel så har sjukhusinläggningar av barn <2 år till följd av lunginflammation (alla orsaker) minskat med 72 % år 2012 jämfört med åren innan användandet av ett konjugerat pneumocockvaccin i **USA**.[58]

PCV13 har också i **UK** (Skottland) visats kunna minska sjukhusinläggningar till följd av sjukdom orsakad av *Streptococcus pneumoniae*, inkluderande lunginflammation genom en 12 %-ig minskning hos barn i åldern 1-4 år efter introduktion av PCV13 i barnvaccinationsprogrammet.[59]

Vidare sågs en 19%- ig minskning av sjukhusinläggningar av barn <5 år med lunginflammation (alla orsaker) i **USA** inom 2 år efter vaccinets införande.[60]

Ytterligare exempel från **Uruguay** där inläggningar på ett barnsjukhus beroende på invasiva pneumocock-orsakade samhällsförvärvade lunginflammationer (CAP) minskade med hela 90 % hos barn i åldern 0-14år efter införandet av PCV13.[61]

PCV10 I NATIONELLA BARNVACCINATIONSPROGRAM

När det gäller det 10-valenta pneumokockvaccinet (PCV10) kunde en helt nyligen genomförd studie i Sao Paulo, Brasilien, där vaccinet introducerades 2010, inte konstatera något skydd mot bärarskap av de vaccinrelaterade serotyperna 6A och 19A.[62] Detta står i kontrast till immunogenicitets-data inför godkännandet av PCV10 som antydde att vaccinet kunde ge visst

korsskydd mot vaccinrelaterade serotyper. Frånvaro av korsskydd mot 19A av PCV10 har också rapporterats från Kenya och i en observationsstudie i Holland observerades heller ingen effekt mot vaccinrelaterade serotyper. [63,64]

Dessutom, i en oberoende dubbelblind randomiserad kontrollerad studie i Holland var det ingen skillnad i effekt på bärarskap av serotyp 19A efter användning a PCV7 eller PCV10.[65]

I en finsk publikation sågs en signifikant minskning av bärarskap av serotyp 19A bland barn <2 år vilka fått 4-doser (3+1 schema) av PCV10. Emellertid försvann denna effekt hos barn vilka fick 3 doser (2+1) schema.[66]

PCV10 introducerades i Finland i det nationella vaccinationsprogrammet år 2010. Enligt den senaste rapporten “Infectious Diseases in Finland 2015”, orsakade serotyp 19A 57 % av samtliga IPS infektioner hos barn under 5år, och incidensen av serotyper vilka inte ingår i PCV10 ökade bland den vuxna befolkningen, särskilt fall orsakade av serotyperna 19A, 6C och 3.[66]

I den senaste rapporten publicerad av The National Institute for Public Health and the Environment/RIVM i Holland, där PCV10 ersatte PCV7 i barnvaccinationsprogrammet år 2011, har incidensen av IPS orsakade av serotyper i PCV10, samt serotyp 19A, minskat under åren 2011-2013. Dock noterades en ökning av incidens av 19A bland individer <5år och 50-64 år under åren 2014-2015, samt 2015-2016 vilket indikerar frånvaro av skydd mot serotyp 19A av PCV10.[67]

I Chile konstaterade den rådgivande Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases att efter införandet av PCV10 i det nationella barnvaccinationsprogrammet under 2011, och enligt det nationella referenslaboratoriet på Folkhälsoinstitutet, att den relativa andelen av serotyp 19A isolat ökat från ≤5% före 2010 till 12-23% åren 2014-2015. Vidare utgjorde 19A 4-8% av isolaten under tiden innan PCV10 infördes bland barn <2 år, vilket dock ökade till 25% under år 2014. Denna ökning av serotyp 19A har dokumenterats i två tredjedelar av landet och molekylär analys visar att 48% av dessa 19A stammar tillhör det klonala komplexet 320, vilket är känt för sin pandemiska potential och höga antimikrobiella resistens. Bland barn har majoriteten av IPS orsakade av serotyp 19A inträffat hos fullt vaccinerade, och dessa epidemiologiska förändringar motiverade ett byte till PCV13 i barnvaccinationsprogramme.[68]

Sammantaget stödjer ovan axplock av studier och rapporter att ett byte av PCV13 till PCV10 kan innebära att direkt skydd samt flockskydd mot 3 serotyper (3, 6A och 19A) inte längre erbjuds i vaccinationsprogrammet.

PCV13: SÄKERHET

Säkerhet och prestanda är två av de viktigaste faktorerna i utvecklingen av ett vaccin, och bägge dessa prioriteras under det kliniska utvecklingsprogrammet. Vacciner är inte ”one size fits all”, varför vaccinforskning, utveckling och sedermera användandet av vaccin inkluderar ett brett spektrum av kontroller avseende vaccinets säkerhet och prestanda.[69] Framgångsrik tillverkning av hög-kvalitativa vacciner kräver absolut följsamhet till internationella standarder avseende material, produktion och kvalitetskontroller. Vidare inkluderar det höga förväntningar på tillsynen över hela tillverkningsprocessen från början till slut, allt detta samtidigt som man är medveten om att detta fält är i ständig förändring.[69] Tillverkning och distribution av vacciner i världsklass är komplex, och PCV13 är ett av de mest komplexa biologiska produkterna tillverkade under 2011, och vaccinet tillerkändes ”Prix Galien” i USA som ett erkännande för ”Best Pharmaceutical Agent”[70]. Tillverkningen av PCV13 inkluderar fler än 580 processteg och en enda dos av detta vaccin tar 2,5 år att tillverka, samt kräver involvering av 1700 anställda vilka utför 678 kvalitetstester på 400 olika råmaterial[71].

PCV13 innehåller PCV7-polysackarider från pneumokock-serotyperna 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F och 23F och dessutom serotyperna 1, 3, 5, 6A, 7F och 19A[21]. I likhet med PCV7 är varje enskild polysackarid kovalent konjugerad med ett gemensamt bärarprotein, CRM197, en icke-toxisk variant av difteritoxinet. PCV13 innehåller 2,2 µg av varje polysackarid, med undantag för 4,4 µg av 6B, i 0,5 mM succinatbuffert med 0,125 mg aluminumfosfat per 0,5 mL dos.[21]

Säkerheten hos PCV13 är väldokumenterad, inte bara i kliniska studier på spädbarn och små barn, utan även i flertalet ”post-marketing”studier.

PCV13 har utvärderats i ett flertal prospektiva, kontrollerade kliniska studier där 14 267 doser gavs till 4 429 friska spädbarn från 6 veckors ålder vid första vaccinationen och 11-16 månaders ålder vid boosterdos. I alla spädbarnsstudier gavs PCV13 samtidigt med rutinmässiga barnvacciner. Säkerheten bedömdes också i 354 tidigare ovaccinerade barn (i ålder 7 månader till 5 år)[21].

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos barn i åldern 6 veckor till 5 år är lokala reaktioner vid injektionsstället, feber, irritabilitet, minskad aptit och somnolens/orolig sömn.

För närvarande har över 100 länder inkluderat PCV13 i sina barnvaccinationsprogram och är av WHO ett Prequalified Vaccine sedan augusti 2010.[72]

Pfizer skickar årligen en “periodisk säkerhetsrapport” (PSUR) till EMA och till dags dato har PCV13 en fortsatt positiv nytta-risk profil vilket är dokumenterat i vaccinets Produktresume´.[21]

REFERENSER

[1]Centers for Disease Control and Prevention (CDC). In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book). 13th ed. 2015;17:279-296. Available at: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html. Accessed July 25, 2016.

[2]World Health Organization (WHO). Global Immunization Data. Available at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.pdf. July 2014. Accessed August 5, 2016.

[3]World Health Organization (WHO). Biologicals. Pneumococcal Disease. Available at: http://www.who.int/biologicals/vaccines/pneumococcal/en/. Updated November 26, 2016. Accessed June 24, 2016.

[4]World Health Organization (WHO). 10 Facts on Immunization. Available at: http://www.who.int/features/factfiles/immunization/facts/en/. Accessed April 19, 2016.

[5]World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biologicals. Pneumococcal vaccines. April 2003.Wkly Epidemiol Rec. 2003;78(14):97-120.

[6]Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. Types of Infection. Available at: http://www.cdc.gov/pneumococcal/about/infection-types.html. Updated June 10, 2015. Accessed September 14, 2016.

[7]World Health Organization (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals. Measuring impact of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae Type b conjugate vaccination. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75835/1/WHO_IVB_12.08_eng.pdf. September 2012. Accessed August 5, 2016.

[8]World Health Organization (WHO). Initiative for Vaccine Research: Acute Respiratory Infections. Available at: http://apps.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html. Accessed April 27, 2016.

[9]Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. Clinical microbiology reviews. 2016;29(3):525-52.

[10]Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62(9):1119-25.

[11]Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N, 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. The Journal of infectious diseases. 2015;211(7):1144-53.

[12]World Health Organization (WHO). Media Center. Antimicrobial Resistance. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/. Access September 27, 2016.

[13]World Health Organization (WHO). International travel and health. Pneumococcal disease. Available at: http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/. Accessed January 28, 2015.

[14]Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med. 2006;354(14):1455-63.

[15] European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000323/human_med_000987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed January 23rd 2017.

[16]Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. Types of Infection. Available at: http://www.cdc.gov/pneumococcal/about/infection-types.html. Updated June 10, 2015. Accessed September 14, 2016.

[17]Prevenar Product Monograph Pfizer July 2016

[18]Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. Int J Infect Dis 2010;14:e197-209.

[19]Myint TT et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on pneumonia in Western Europe and North America: a literature review (poster) at 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. 2014, Hyderabad, India.

[20]Weil-Olivier C et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. BMC Infect Dis 2012;12:207.

[21]Prevenar 13 (Summary of Product Characteristics). Kent, UK: Pfizer Limited. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf. Accessed January 20, 2017.

[22]McIntosh EDG, Reinert RR. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. Expert Rev Vaccines. 2011;10(1):109-29.

[23]Reinert RR et al. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. Expert Rev Vaccines. 2010;9(3):229-36.

[24]Reinert R et al. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine 2010;28:4249-59.

[25]Miller E et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2011;29:9127-31.

[26]Song JH et al. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. Vaccine 2012;30:2728-37.

[27]Data on File. Pfizer Inc., New York, NY. June 2016.

[28]Data on File. Pfizer Inc., New York, NY. (Total Prevenar[13] doses through May 2016).

[29]GlaxoSmithKline.GSK's Synflorix receives CHMP positive opinion for major label extension. July 27, 2015. Available at: http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2015/gsk-s-synflorix-receives-chmp-positive-opinion-for-major-label-extension/. Accessed July 17, 2016.

[30]Pfizer 2015 Annual Review. Manufacturing and Supply Chain. Available at: https://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2015/assets/pdfs/pfi2015ar-manufacturing-and-supply-chain.pdf. Accessed September 8, 2016.

[31]Quinet B et al. Pneumococcal conjugate vaccine-elicited antibody persistence and immunogenicity and safety of 13-valent conjugate vaccine in children previously vaccinated with 4 doses of either 7-valent or 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Inf Dis J 2014;33:1065-1076.

[32]Spijkerman J et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized trial. JAMA 2013;310:930-7.

[33]Kieninger DM et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine 2010;28:4192-203.

[34]Yeh SH et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatrics 2010;126:e493-505.

[35]Lim FS et al. A randomized trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenza protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. BMC Infect Dis 2014;14:530.

[36]Vesikari T et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenza protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. Pediatr Infect Dis J 2009;28:S66-76.

[37]van Westen et al. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2015;61:342-349).

[38] Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. 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;15(5):535-43

[39] Angoulvant F, Levy C, Grimprel 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.

[40] Lau WC, Murray M, El-Turki A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. Vaccine. 2015;33(39):5072-79.

[41] Galanis I et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. Eur Respir J 2016;47:1208-18

[42] Berglund A et al. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. PLoS One 2014 Nov 7;9:e112211.

[43] Moore MR et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. Lancet Respir Med 2016;4:399–406.

[44] van der Linden M et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. PLoS One 2016;11:e0161257.

[45] Dagan R 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 Apr 1;211(7):1144-5.

[46] Ben-Shimol, S et al. 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.

[47] Ben Shimol S et al. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63:611-8.

[48] Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(4):480-92.

[49] Ben-Shimol S et al. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J 2015;34:409-16.

[50]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):1119-25.

[51] Vaccines and Alternative Approaches: Reducing our dependence on antimicrobials. Review on Antimicrobial Resistance. February 2016.

[52] Steens A, Riise Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine. 2013;31(52):6232-38.

[53] Vaccines.gov. Community Immunity ("Herd Immunity"). Available at: http://www.vaccines.gov/basics/protection/. Updated June 23, 2016. Accessed November 14, 2016.

[54] Lee GM, Kleinman K, Pelton SI, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on Streptococcus pneumoniae carriage in young children in Massachusetts. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3(1):23-32.

[55] Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, et al. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(5):504-10.

[56] 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(7):952-62.

[57] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(3):297-301.

[58] Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, et al. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines—Tennessee, 1998–2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(44):995-98.

[59] Nath S, Thomas M, Spencer D, et al. Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005? Arch Dis Child. 2015;100(3):255-8.

[60] Simonsen L, Klugman K, Taylor R, et al. Reductions in invasive and non-invasive pneumo-related US hospital admissions only two years after PCV13 introduction: evidence of substantial direct and indirect (herd) benefits. Abstract LB-3 presented at: ID Week 2013; October 5, 2013; San Francisco, CA.

[61] Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(7):753-9.

[62]Brandileone MC et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenza among children in Sao Paulo, Brazil. Vaccine 2016;34:5604-11.

[63] Hammit L et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenza in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. Lancet Global Health 2014;2:e397-405.

[64] Bosch AA et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. Vaccine 2016;34:531-9.

[65] van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, Francois NA, Pascal TG, Borys D, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(3):e30-9.

[66] National Institute for Health and Welfare, Report 15/2016. Infectious Diseases in Finland 2015. Available at http: http://www.julkari.fi/handle/10024/131379. Accessed January 20, 2017.

[67] National Institute for Public Health and the Environment/RIVM. The National Immunisation Programme in The Netherlands. Surveillance and developments in 2015-2016. Available at http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=a5cbbe78-1d6e-4263-a214-7fee39b5e287&type=pdf&disposition=inline. Accessed January 20, 2017.

[68] Potin M et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología. Vacuna neumocóccica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (3): 304-6.

[69] PATH. Vaccine Resource Library. Vaccine safety and performance. Available at: http://www.path.org/vaccineresources/vaccine-safety.php. Accessed April 8, 2016.

[70] World Health Organization. Immunization Standards. Vaccine quality. Available at: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/en/. Accessed April 8, 2016.

[70]Pfizer. Excellence in Scientific Innovation and Humanitarian Efforts Honored at 2011 Prix Galien Award Ceremony. September 2011. Available at: http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/excellence_in_scientific_innovation_and_humanitarian_efforts_honored_at_2011_prix_galien_award_ceremony. Accessed September 22, 2016.

[72]Data on File. Pfizer Inc., New York, NY.