

SESION EXTRAORDINARIA 28 JULIO 2015

Evidencia reciente vacuna conjugada antineumocócica 10-valente Synflorix®

Dr. William Hausdorff

ASISTENTES

CAVEI

Dr. Luis Avendaño
Abg. Eduardo Díaz
Dr. Jaime Inostroza
Dr. Miguel O’Ryan
Dr. Gonzalo Valdivia
Dr. Rodrigo Vergara

GlaxoSmithKline

M.V. Marjorie Vásquez
Dr. Alejandro Lepetic
Dr. William Hausdorff

Secretaria

Magdalena Bastías

Hora inicio: 13:10

Hora término: 16:30

Antes de iniciar la presentación, Dr. Hausdorff declara su situación de posibles conflictos de interés en el desarrollo de vacunas antineumocócicas que dice relación con su cargo en GSK.

Presentación evidencia reciente vacuna conjugada antineumocócica 10-valente , PHiD-CV.

1- Principios básicos de evaluación

Es importante considerar los desafíos de los estudios observacionales de infecciones respiratorias de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no-tipificable. En el caso de meningitis

bacterianas, los desafíos emergen a raíz de cambios en la sensibilidad del sistema de vigilancia y hemocultivos, de la introducción de diagnósticos moleculares y de las tendencias seculares de ciertos serotipos. En neumonías, los desafíos tienen origen en los cambios en la probabilidad de estar hospitalizado y en el cambio de temporadas virales. En el caso de la otitis media, los desafíos se hallan en la falta de una definición estricta de caso, entre otros escenarios.

2. Enfermedad Invasora

2.1 Efecto Directo

a. Eficacia PHiD-CV

i. Estudio de Sabin Institute: El impacto de la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) en la morbilidad y mortalidad por neumonía en niños, Chile (*Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) impact against pneumonia morbidity and mortality in children in Chile*). Entre los objetivos principales de este estudio, se encuentran: Entre los objetivos principales de este estudio, se encuentra evaluar el impacto del calendario de vacuna PCV10 completo en serie primaria (3 dosis) más dosis de refuerzo en la reducción de:

- Hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 2 años.
- Mortalidad por todas las causas en niños menores de 2 años.
- ENI confirmado por laboratorio en el menor de 2 años.

Comentarios

- ¿Cómo controlan por el efecto posible de la carga viral invernal, como VRS, por ejemplo? ¿Cómo miden la efectividad de una vacuna en medio de cuadros virales?- *Dr. Avendaño.*

- El tiempo de implementación de este estudio, 1 año, es muy corto para apreciar impacto. Además, es preciso considerar las limitaciones propias de su diseño de tipo observacional- *Dr. Vergara.*

Respuesta: La base de datos de PCV7 demuestra que aún en casos considerados virales se puede medir, dentro del cuadro en un marco de estudio clínico, una disminución en aquellos que reciben la vacuna. Hemos visto gran impacto en menores de 2 años- *Dr. Hausdorff.*

b. Efectividad PHiD-CV: Serotipos vacunales.

- Deceuninck et al, Vaccines 2015. Quebec.
- Domingues, et al. *Lancet Resp Med* 2014; 2: 464–71. Brasil.
- Jokkinen, et al. *PLOSone* 2015. Finlandia.

i. *¿Es posible que una vacuna antineumocócica conjugada ofrezca fuerte protección cruzada?*

→ Ejemplo de PCV7 que contiene 6B y no 6A: Existe protección cruzada 6B-6A. En Estados Unidos, entre los años 2003 y 2006 la incidencia de ENI por 100.000 habitantes desciende desde 2.0 a 0.46 en el grupo de menores de 5 años y desde 0.88 a 0.36 en los mayores de 5 años.

ii. *¿Qué título de anticuerpos se necesita para observar protección cruzada PCV7 6A?*

→ Anti-6A OPA 72% con PHiD-CV y 96% con PCV13.

iii. *¿Cómo es posible que PHiD-CV con 19F provoque mayor actividad de anticuerpos funcionales anti-19A OPA en comparación con PCV7_{CRM}?*

→ Por reacción de cianilación en PHiD-CV versus oxidación más aminoración reductiva en PCV7.

iv. Efectividad post-mercadeo: es preciso apreciar los datos publicados con cautela y en consideración de los porcentajes de cobertura.

→ PCV13 en uso en Finlandia y Alemania se aprecia un aumento en el número de casos por 19A en los años seguidos a la introducción de la PCV13.

→ En Chile, casos por 19A aumentan tanto en el menor de 2 años como en el menor de 5 años. El serotipo 6A presenta caída. El serotipo 3 aumenta entre los años 2011-2013 y cae luego el 2014 en ambos grupos. Contextualizar estos datos es mirar el escenario epidemiológico a partir del año 2010, previa introducción de la vacuna. Así, se observa una caída del número de casos de aproximadamente 50% en el menor de 2 años, y un comportamiento similar en el < de 5 años.

2.2 Efecto Indirecto

a. Protección de rebaño

i. Definición efecto rebaño para PCVs: cuando la enfermedad causada específicamente por serotipos vacunales en grupos no vacunados se disminuye después de la introducción de la vacuna.

ii. Efecto rebaño en Brasil: efectividad contra serotipos vacunales es de 85% en menores de 2 años; de 50% en niños de 2 a 5 años; de 40% en la población de 5 a 49 años 40%; y de 47% en el grupo 50-64 años.

Respecto de la población mayor de 64 años, se aprecia una caída posterior a la publicación de los datos aquí comentados, apreciado un comportamiento similar también en Inglaterra y EEUU. El efecto rebaño depende de los catch-up que se implementen en las estrategias vacunales.

La clave de la protección de rebaño es el impacto sobre los serotipos vacunales (STV) de *S.pneumoniae* en nasofaringe. En un estudio en lactantes menores de 7 meses en Finlandia entrega evidencia sobre la reducción de la portación de *S.pneumoniae* en vacunados con PHiD-CV. La dosis de refuerzo es fundamental y probablemente afecta la protección de rebaño.

iii. En Chile se observa efecto sobre serotipos vacunales (Rev chil infect 2014; 31(6):763-764). Sobre el efecto total, es más complicado, y el efecto neto no se aprecia en el país por el momento.

Comentarios

- Por serotipo, hasta Mayo 2014, no se aprecia efecto sobre serotipo 6B. Una de las inquietudes del CAVEI era el tiempo de observación del fenómeno, sólo 3 años, que quizás no sería suficiente para apreciar el comportamiento de la protección de rebaño- *Dr. O’Ryan*.

b. Reemplazo

i. El reemplazo corresponde a un aumento de los serotipos no-vacunales (SNV). En general, el comportamiento observado es un aumento de ENI por SNV con todas las vacunas PCV, tanto en niños como en adultos. El efecto neto en niños es notable y justifica el uso de estas vacunas. El caso de Quebec, que comenzó con PCV7, seguido del cambio a PHiD-CV y posteriormente a PCV13, permite apreciar la efectividad de cada PCV, medida por medio de estudios caso-control en cada uno de los tres escenarios. Así, se observó que contra los serotipos vacunales presentes en PCV13, PHiD-CV tuvo una efectividad de 84% (IC 65% - 93%) y PCV13 de 86% (IC 62% - 95%). En particular, la efectividad sobre el serotipo 19A fue de 71% (24% - 89%) con PHiD-CV y de 74% (11% - 92%) con PCV13. En conclusión, no hay diferencia entre la efectividad PHiD-CV y de PCV13.

ii. Existe diferencia en reemplazo entre PHiD-CV y PCV13, de acuerdo a la evidencia entregada por Birgitta Henriques-Normark y equipo el año 2013. El estudio se basó en la vigilancia de ENI en Suecia en los menores de 2 años entre Abril 2011 y Abril 2013. La vacuna PHiD-CV presenta menos casos no-vacunales (8) que PCV13 (21), con un total de 20 y 30 casos, respectivamente. Para el serotipo 19A, PHiD-CV presenta 6 casos vs 3 de PCV13; para el serotipo 3, la relación fue 6 vs 3, respectivamente. La severidad de los casos fue similar, y el mismo tamaño muestral de las cohortes.

iii. También en Finlandia, un estudio del National Institute for Health and Welfare demostró efectividad de PHiD-CV contra los serotipos 6A y 19A tanto en menores como en mayores de 2 años.

iv. En Holanda, el estudio de los esquemas PHiD-CV (3+1) en los años 2011-2012 y luego (2+1) en los años 2012-2013 muestra una caída en los serotipos vacunales. En niños siempre hay efecto neto, hasta aproximadamente los 5 años.

v. Reemplazo por serotipos no-vacunales en adultos. Se observa aumento de ENI por SNV en todas las vacunas. En Finlandia, bajo el uso de PHiD-CV en esquema 2+1 hay caída de serotipos vacunales en adultos menores de 64 años y se aprecia reemplazo. No se observa efecto neto.

En Inglaterra, con el uso de PCV13 se observa caída del 50-50% de serotipos vacunales en el mayor de 65 años. En los serotipo no-vacunales se observa aumento. A

pesar de muy buen efecto rebaño con 19A, el efecto neto se reduce a raíz de el reemplazo. En Estocolmo con PCV13 tampoco se observa efecto neto en mayores de 65 años.

Con PHiD-CV no se sabe ciertamente si hay efecto neto en adultos ni qué pasa con la protección de rebaño.

3. Neumonía

i. En estudios aleatorizados controlados doble ciego con PHiD-CV en esquema (3+1) se observó eficacia vacunal de 22% en Latinoamérica y de 45% en Finlandia con esquema (3+1) en neumonía con condensación en lactantes confirmada por definición OMS.

ii. En Brasil, Andrade ALS y cols. 2015 en su estudio de la reducción de hospitalización por neumonía observan caída en los casos en todos los grupos etarios, excepto los mayores de 65 años.

iii. Mortalidad infantil en Latinoamérica: en un estudio realizado en Argentina (Tregnaghi), la vacuna PHiD-CV tuvo una eficacia de 22% (-32-60) en reducción de mortalidad por todas las causas. Se encontró diferencia entre grupos control y vacunados sólo en el primer año cuando infecciones neumocócicas que amenazan la vida son más probables. En Brasil, se encontró reducción de la mortalidad por neumonía de 16.9% en niños de 2 a 23 meses en comparación a otras causas respiratorias.

Comentarios

- Sobre el estudio en Brasil, es importante tener presente que el tiempo de observación de estudio fue corto, desde el año 2011 al 2013. Sería difícil esbozar conclusiones- *Dr. Vergara.*

4. Otitis Media Aguda

i. Eficacia PCV frente a episodios de OMA. Estudios controlados, aleatorizados, doble ciego. Cuando se observan las causas de OMA se aprecia eficacia similar en serotipos vacunales. Serotipos no-vacunales no se observa evidencia de reemplazo.

ii. El estudio de Jokinen J y cols. (2012) sobre reemplazo y recurrencia de AOM en Finlandia concluye que para AOM en general, la vacuna PncCRM7 tendría menor impacto en sujetos con más de 2 episodios de OMA que en aquellos con ≤ 2 episodios. Esto sugiere que habría un subgrupo de niños propensos a OMA que caen en ciclos viciosos de recurrencia a pesar de la vacunación y de la prevención de OMA de serotipo vacunal.

5. Incidencia de ENI prevenible con vacuna

i. El estudio controlado aleatorizado de Palmu A y cols. 2013 proporciona evidencia sobre la eficacia de PHiD-CV frente a ENI: 100% (IC₉₅ 83 - 100) en el grupo bajo esquema 3+1 y de 92% (IC₉₅ 58 - 100) en el grupo bajo esquema 2+1

6. Conclusiones

- Los estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, son el *gold* estándar para la evaluación de vacunas. Las discusiones sobre los productos vacunales deben comenzar en base a ellos.
- El impacto global de la vacuna es lo más importante.
 - Efecto marcado sobre ENI serotipos vacunales
 - Evidencia robusta impacto sobre ENI por 6Aa y especialmente 19Aa
 - Efecto rebaño en todos los rangos edad serotipo vacunal
 - Disminución clínicamente significativa neumonía y OMA
 - Indicios efecto sobre mortalidad
- Existe evidencia de lo anterior en Chile

Discusión abierta

1. ¿Existe evidencia directa que muestre el impacto en portación entendiéndose que PHiD-CV y PCV13 son buenas vacunas?- *Dr. O’Ryan*

→ Primero, aclarar el supuesto de que más es mejor, ¿cuál tiene que ser el impacto en portación para tener impacto de rebaño? Aproximadamente, un 15% puede tener impacto en ENI; con 25 a 50% son casi iguales en cantidad de tiempo que se necesita

para tener efecto. ¿Qué ha pasado en realidad? Sólo un estudio de campo PCV7 vs PHiD-CV en Holanda, en un contexto de uso de PCV7 que produce que no hubiese mucho serotipo vacunal circulando. Actualmente, se conduce un estudio PHiD-CV vs PCV13 en ambiente en Gambia, país que ha utilizado PCV7 y PCV13. Otro estudio se está desarrollando en Vietnam, donde no hay historia de PCV7. A la fecha, no hay datos con serotipos vacunales circulando. Si miramos qué ha pasado en niños o adultos no vacunados, vemos caída en serotipos vacunales; es una discusión casi teológica lo de la importancia de la portación. Dentro del rango de anticuerpos que se manejan, no importa tanto. Considero que los estudios de portación están sobrevalorados- *Dr. Hausdorff*.

→ En un comienzo, esta comparación se hacía en base a inmunogenicidad, que se demostraba mayor para PCV13. En enfermedad mucosa, OMA, no hay correlación entre títulos anticuerpos y eficacia clínica. Lo anterior no aplica para neumonías ni ENI- *Dr. Lepetic*.

2. La importancia de entender por qué no se ve efecto neto es conocer la razón, que es el reemplazo. ¿Hay que aumentar los serotipos vacunales?- *Dr. O’Ryan*.

→ Una proteína común- *Dr. Inostroza*.

→ Hay que evaluar impacto neto acelerado versus impacto neto lento, fenómeno que tiene que ver con el nivel de inmunogenicidad de la vacuna en cuestión: mayor inmunogenicidad, mayor velocidad de efecto neto cero

Algunos de los nuevos serotipos asociados a reemplazo en ENI, considerando aquellos que constituyen $\geq 5\%$ de todos los serotipos no-vacunales después del uso de PCV13 o PHiD-CV en niños pequeños en EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, son: 15B, 22F, 3. El comportamiento del reemplazo es diferente en Europa, observándose, por ejemplo, alza en serotipo 24F. En niños mayores y adultos, serotipos asociados a reemplazo en el primer grupo de países son, entre otros, el 3, 6C, y 22F - *Dr. Hausdorff*.

3. En un ambiente en que 19A se mantienen en aumento en el menor de 5 años durante los años 2014 y 2015, ¿Cuál es su recomendación sobre qué vacuna utilizar?- *Dr. O’Ryan*.

→ El efecto neto en menores de 5 años es distinto. Si el efecto de 19 A destruye el efecto neto, es importante. Pero si el efecto neto se mantiene, no hay diferencia. No hay diferencia en la virulencia, hay diferencia en la capacidad de causar la

enfermedad. Respecto del serotipo 6B, una dosis sirve, quizás 19A requiere 2 dosis o más. Más que esto es relevante conocer qué pasa con la mortalidad en Chile.- *Dr. Hausdroff.*

→ Es importante considerar que el tiempo de observación del estudio de mortalidad fue breve, lo que es una limitación. Por otro lado, hasta un mes atrás, el 33% de los aislados de menores de 2 años correspondían a niños cuyo estado vacunal se desconoce- *Dr. Vergara.*

→ En el grupo menor de 5 años en Chile, un tercio de los casos por 19A y un quinto de casos por 6A eran niños sin vacuna.

En Quebec, en el escenario presión epidemiológica con 19A, introdujeron PHiD-CV en esquema 2+1 y la caída de 19A fue drástica. ¿Puede haber diferencia en el comportamiento de 19A según etnia?- *Dr. Lepetic.*

Fin de la sesión