
Prevenar y PCV13: El Presente y El Futuro de la Prevención Contra Neumococo

Gail L. Rodgers, MD
Directora Senior, Asuntos Científicos
Wyeth



Prevenar (PCV7): Vacuna Conjugada Neumocócica Heptavalente

PREVENAR	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	
-----------------	---	---	----	----	----	-----	-----	-----	--

- Contiene 7 serotipos que causan ~65% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en niños en Latinoamérica
- Contiene una proteína transportadora, CRM₁₉₇ con más de 20 años de experiencia
- La tecnología innovadora de conjugación asegura una adecuada respuesta inmunológica en niños < 2 años
- Prevenar se aprobó en el 2000, basado en **eficacia comprobada** para enfermedades invasoras, neumonía y otitis media
- Más de 280 millones de dosis han sido distribuidas con **efectividad** y **seguridad** comprobada

Prevenir – Programas Nacionales y Regionales

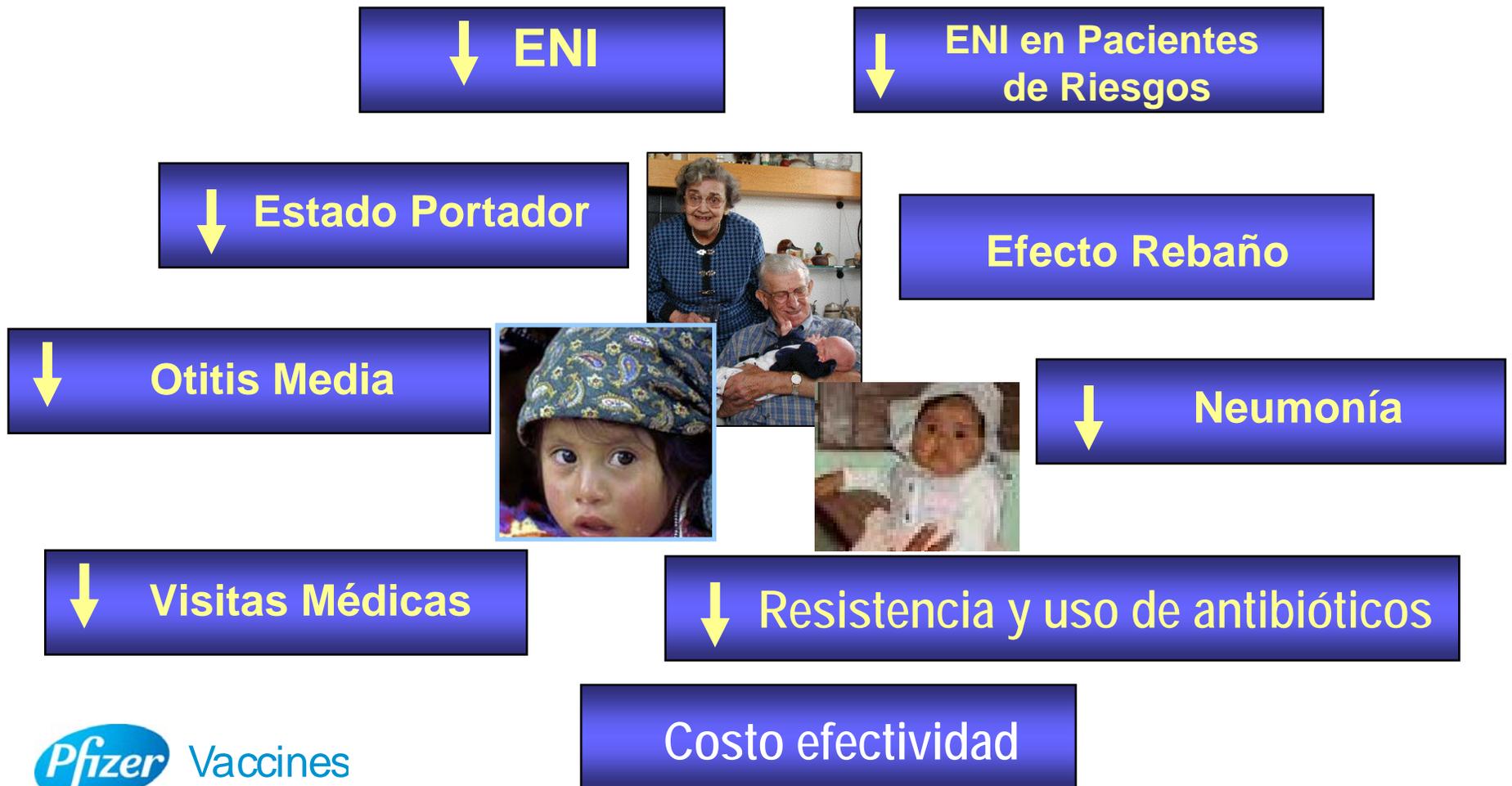
Programas Nacionales

- Alemania
- Arabia Saudita
- Australia
- Bahrein
- **Barbados**
- Bélgica
- **Bermuda**
- Canadá
- Chipre
- **Costa Rica**
- Dinamarca
- Emiratos Árabes Unidos
- Eslovaquia
- España
- Estados Unidos
- Francia
- Gambia
- Grecia
- Holanda
- Hong Kong
- Hungría
- Inglaterra
- Irlanda
- **Islas Caimán**
- Israel
- Italia
- Kuwait
- Liechtenstein
- Luxemburgo
- Macau
- **México**
- Nueva Zelanda
- Noruega
- Omán
- **Perú**
- Qatar
- Ruanda
- Sudáfrica
- Suecia
- Suiza
- Turquía
- **Uruguay**

Programas Regionales o de Alto Riesgo

- **Brasil**
- **Colombia**
- **Panamá**
- Polonia
- Taiwán

Impacto de la Vacunación con Prevenar



Objetivos de PCV13

Inmunogenicidad

Contener 7 serotipos en Prevenar

No-inferioridad a Prevenar

Añadir serotipos

Inmunogenicidad para los serotipos nuevos

Seguridad comparable con Prevenar

Co-administración con las otras vacunas del esquema igual que Prevenar

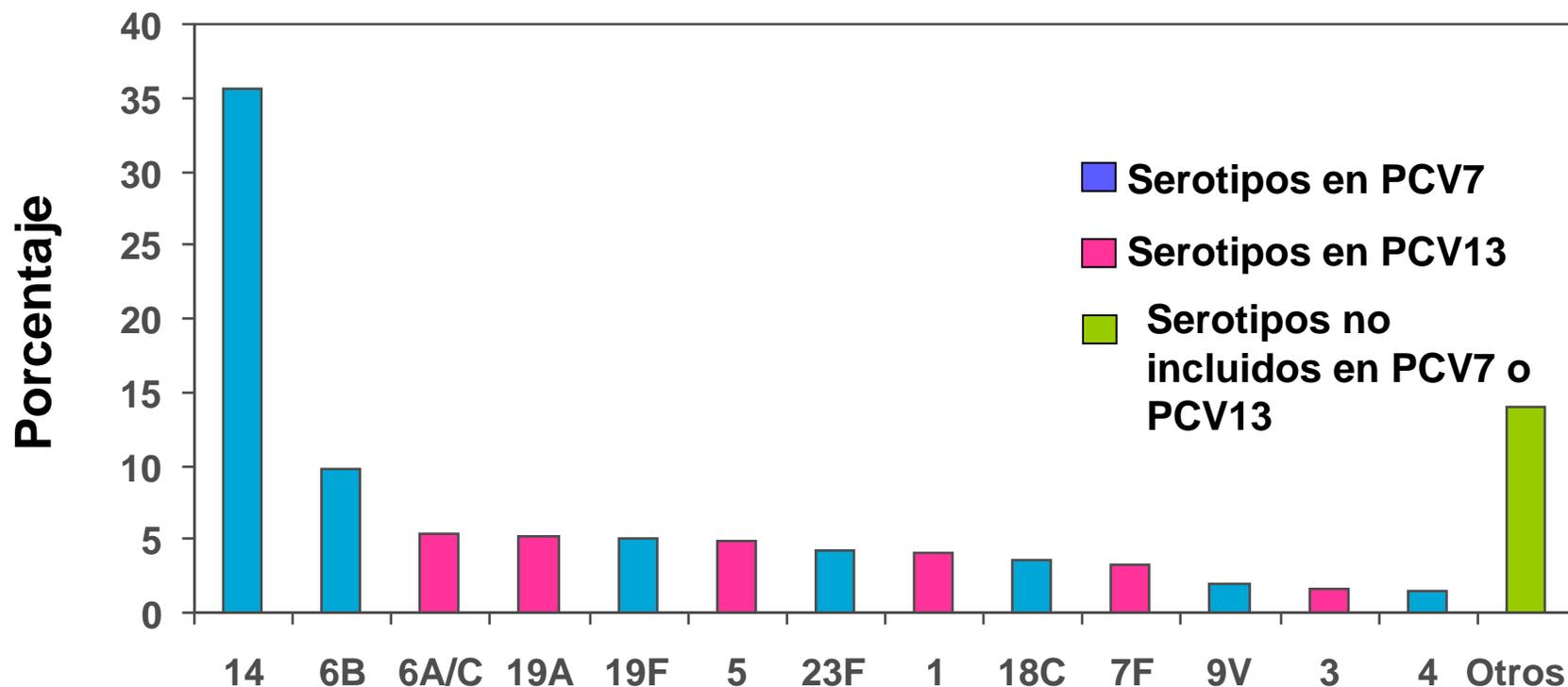
Vacunas Neumocócicas Conjugadas a CRM₁₉₇

PREVENAR	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F							
PCV13	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	

- PCV13 contiene los 7 serotipos de Prevenar y añade los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A
- PCV13 utiliza la misma proteína transportadora que Prevenar, CRM₁₉₇ que tiene mas de 20 años de experiencia y seguridad
- Los 13 serotipos contenidos en PCV13 causan la gran mayoría de la enfermedad neumocócica en niños en Latinoamérica

Distribución de Serotipos en Latinoamérica en Niños <2 Años; SIREVA 2007–2008*

N = 2288

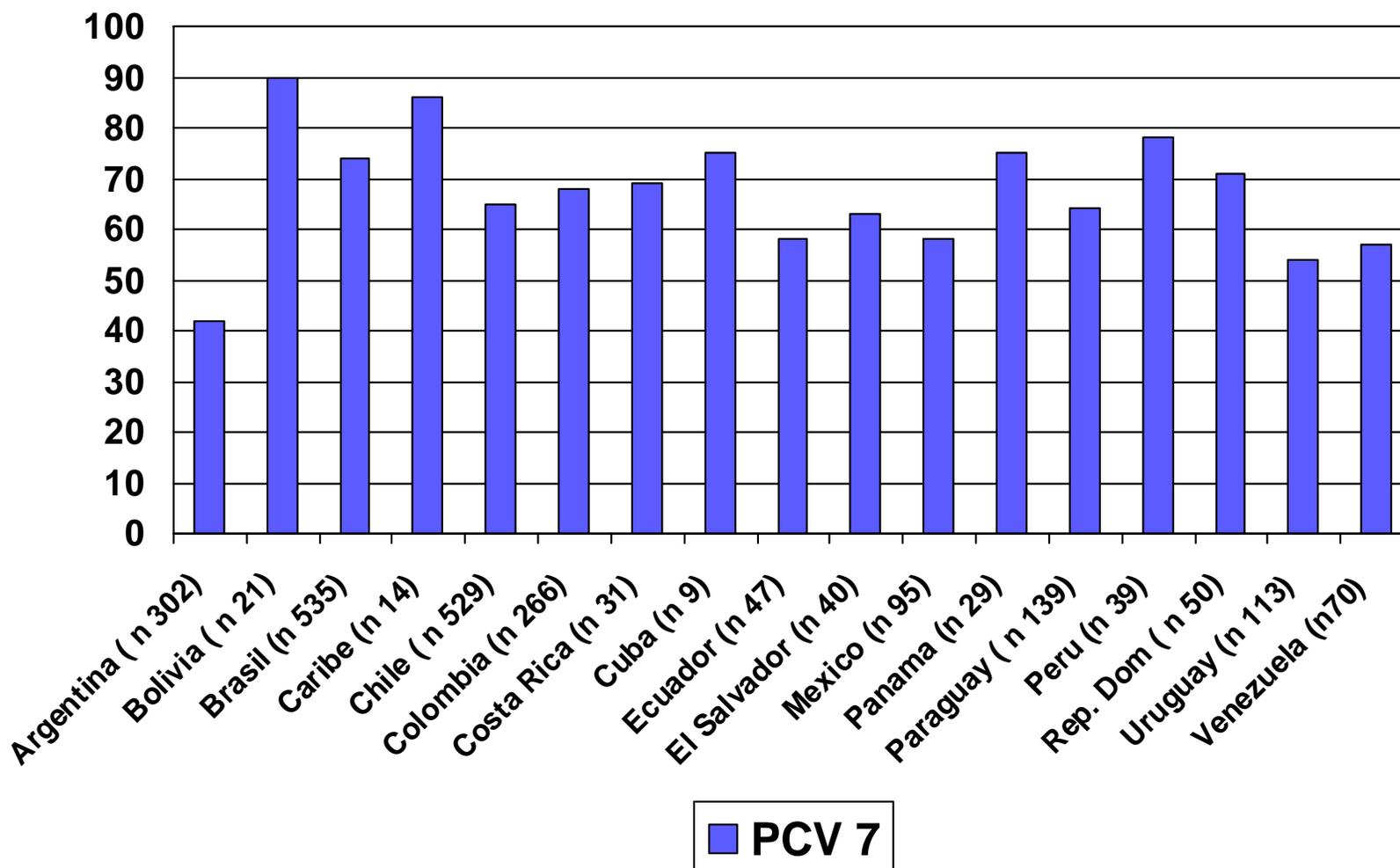


*Países con más de > 30 cepas: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile,, Ecuador, El Salvador, México, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay, Venezuela

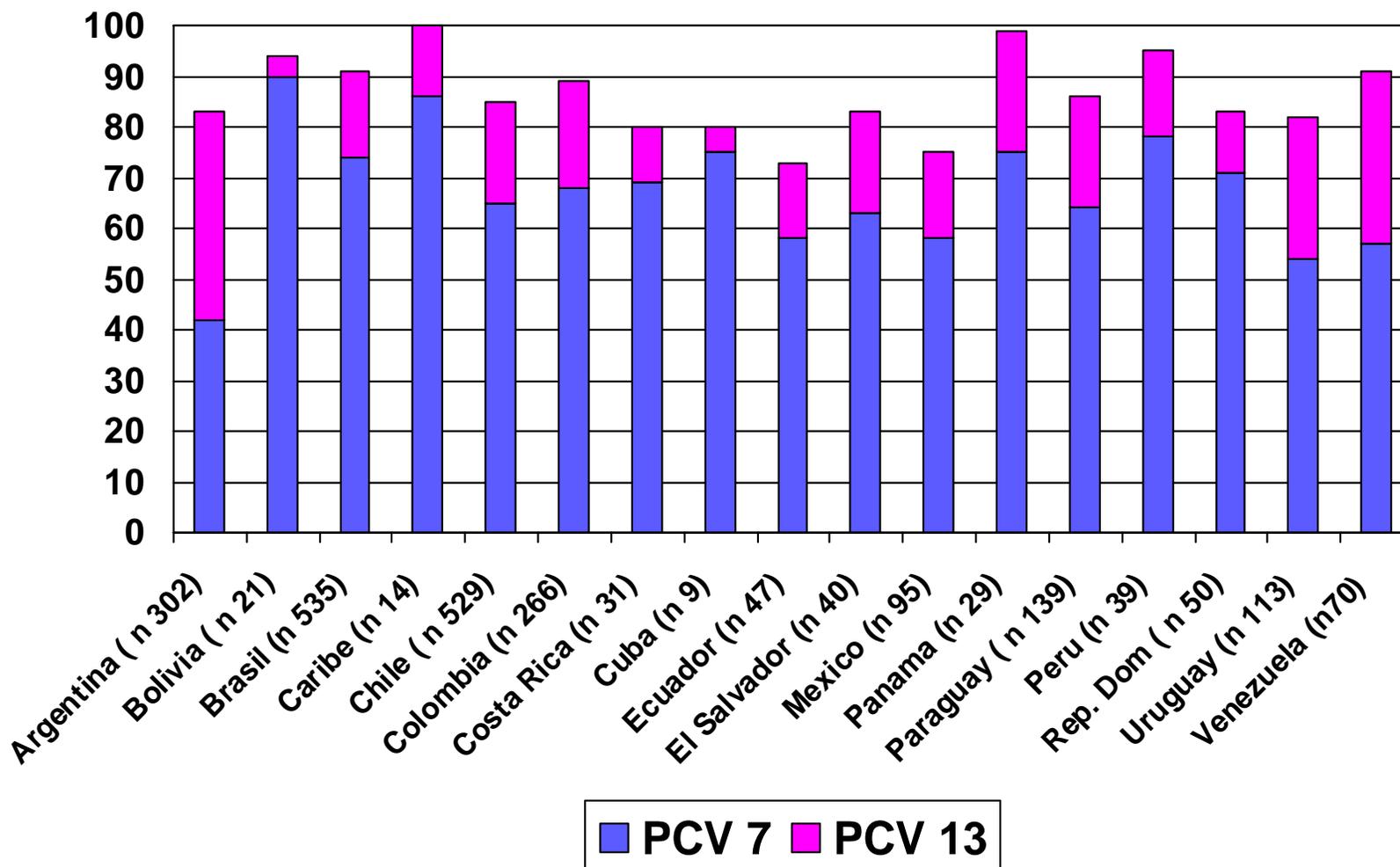
PAHO / WHO Regional Vaccine system (SIREVA)

<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/LABS-Sireva.pdf>

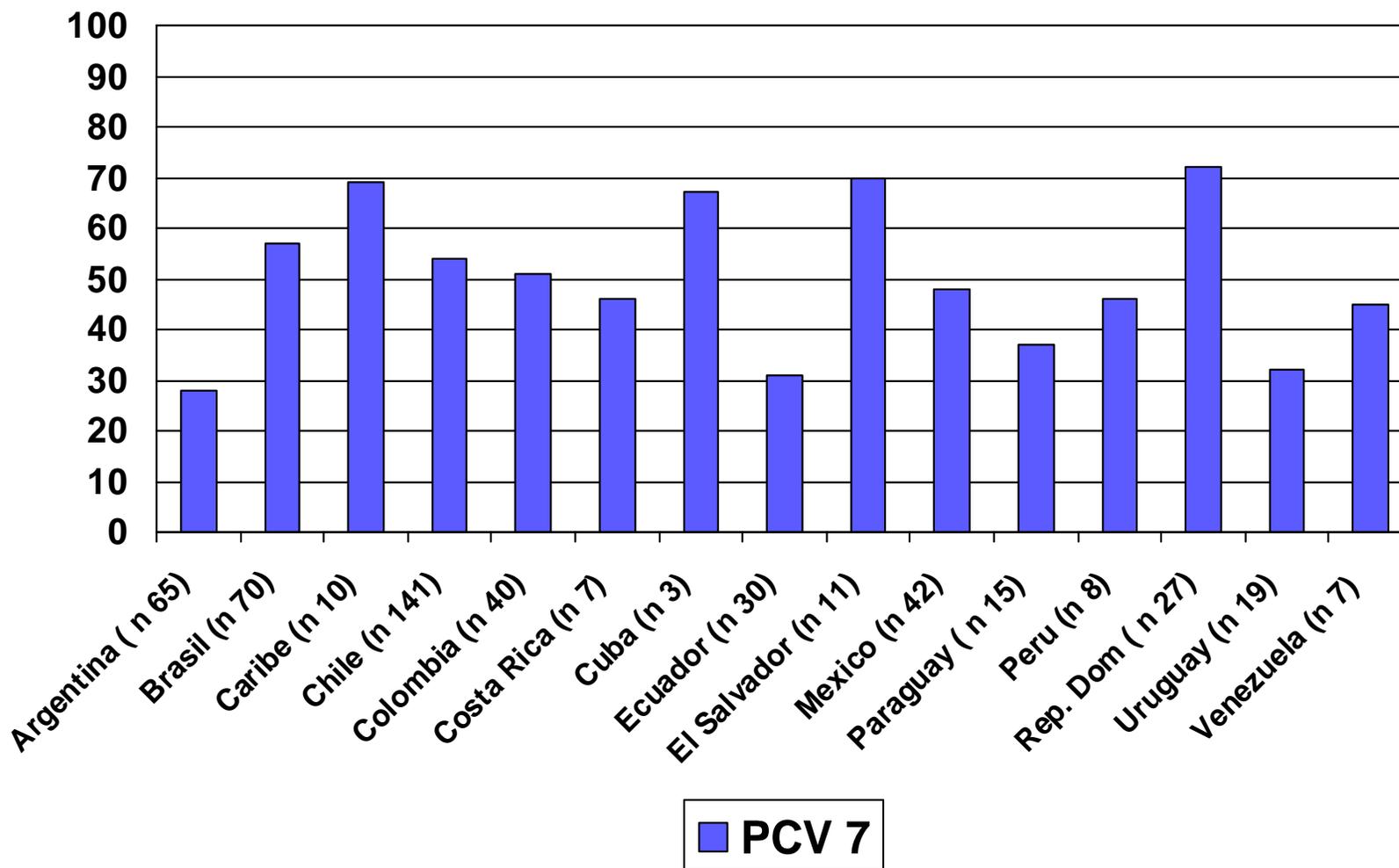
Cobertura de PCV7 en Latinoamérica en Niños < 2 Años; 2007-2008



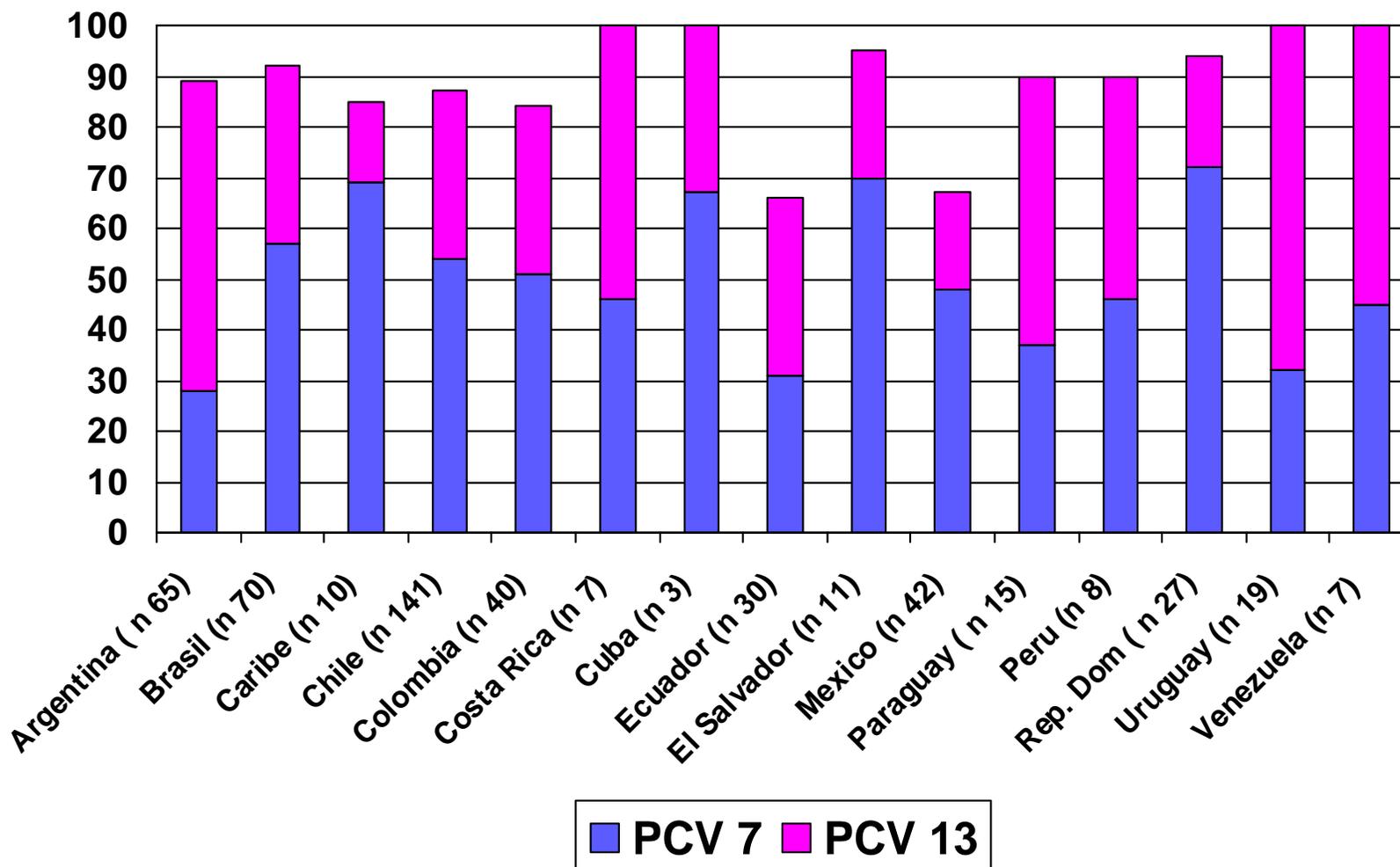
Cobertura de PCV13 en Latinoamérica en Niños < 2 Años; 2007-2008



Cobertura de PCV7 en Latinoamérica en Niños 2- 5 Años; 2007-2008



Cobertura de PCV13 en Latinoamérica en Niños 2-5 Años; 2007-2008



Evaluación de Nuevas Vacunas Conjugadas Neumocócicas

- **Estudios de eficacia para enfermedad neumocócica invasora no se pueden hacer dado que para comparar con la vacuna que tiene eficacia comprobada de >97%, los números de sujetos necesarios serían demasiado grandes**
- **La aprobación de nuevas vacunas conjugadas neumocócicas se basará en:**
 - ▶ Criterios inmunológicos
 - ▶ Demostración de seguridad
 - ▶ Confirmación de uso con vacunas administradas al mismo tiempo

Criterios Inmunológicos

- **Criterio Primario de No-inferioridad:**

- ▶ La OMS ha establecido un estándar basado en estudios de eficacia que correlaciona con protección para enfermedad invasora
- ▶ El estándar de la OMS es: porcentaje de niños que alcanzan niveles de anticuerpos de **0,35 µg/mL** un mes después de la tercera dosis de la serie primaria por el método de ELISA

- **Criterios Secundarios:**

- ▶ Funcionalidad - Actividad opsonofagocítica
- ▶ Evidencia de 'priming' (memoria)

Relevancia para Salud Pública

- El estándar de la OMS, **0,35 µg/ml**, solo aplica a enfermedad invasora
- Se estima que para protección de enfermedades mucosas (neumonía, otitis media y portación nasofaringea, que confiere el efecto rebaño) se requiera niveles de anticuerpos más altos que los necesarios para protección contra enfermedades invasoras
- Para la evaluación de la protección contra enfermedades mucosas es importante analizar:
 - ▶ Niveles totales de anticuerpos (ELISA GMCs)
 - ▶ Niveles totales de anticuerpos con actividad funcional (OPA GMTs)

Ensayos de Inmunogenicidad

Serie Primaria	
ELISA	<ul style="list-style-type: none">• Porcentaje de sujetos alcanzando $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$• Niveles totales de anticuerpos (GMCs)
OPA	<ul style="list-style-type: none">• Porcentaje de sujetos alcanzando OPA $\geq 1:8$• Niveles totales de anticuerpos funcionales (OPA GMTs)

Refuerzo	
ELISA	<ul style="list-style-type: none">• Niveles totales de anticuerpos (GMCs) y “priming
OPA	<ul style="list-style-type: none">• Niveles totales de anticuerpos funcionales (OPA GMTs)

Criterios Inmunológicos

- **Criterio Primario de No-inferioridad:**

- ▶ La OMS ha establecido un estándar basado en estudios de eficacia que correlaciona con protección para enfermedad invasora
- ▶ El estándar de la OMS es: porcentaje de niños que alcanzan niveles de anticuerpos de 0,35 µg/mL un mes después de la tercera dosis de la serie primaria por el método de ELISA

- **Criterios Secundarios:**

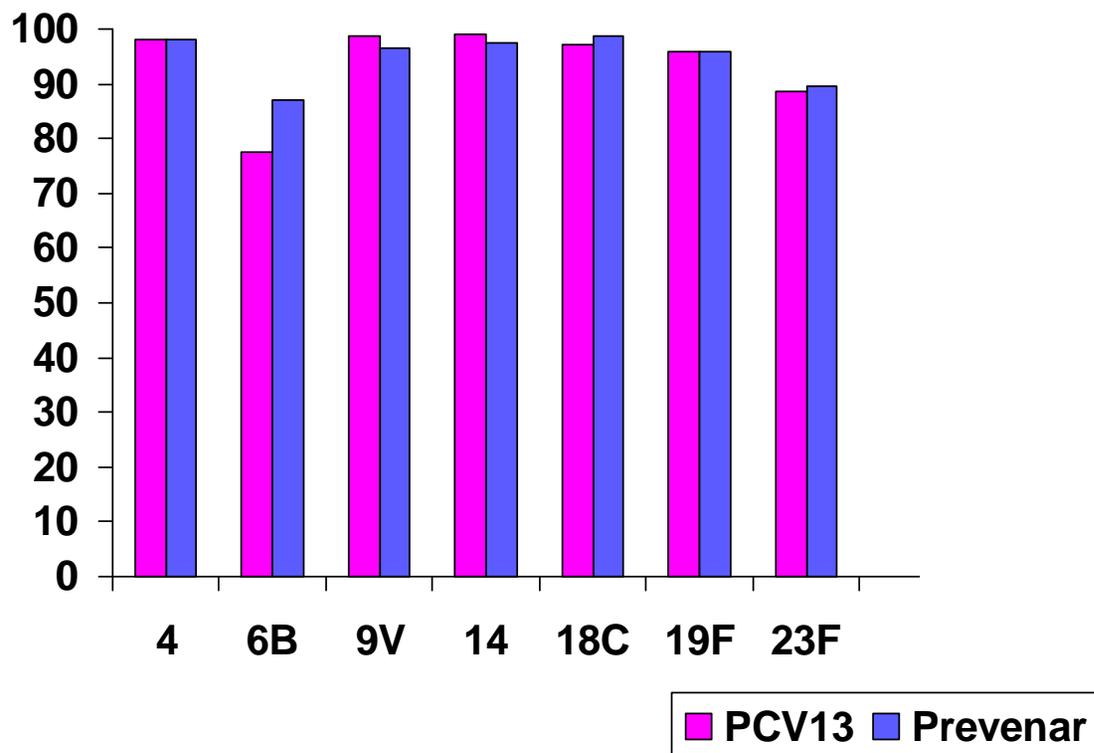
- ▶ Funcionalidad - Actividad opsonofagocítica
- ▶ Evidencia de 'priming' (memoria)

Criterios Inmunológicos

PCV13	Proteína Transportadora: CRM₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
--------------	---	----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------	----------	----------	----------	-----------	-----------	------------

No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

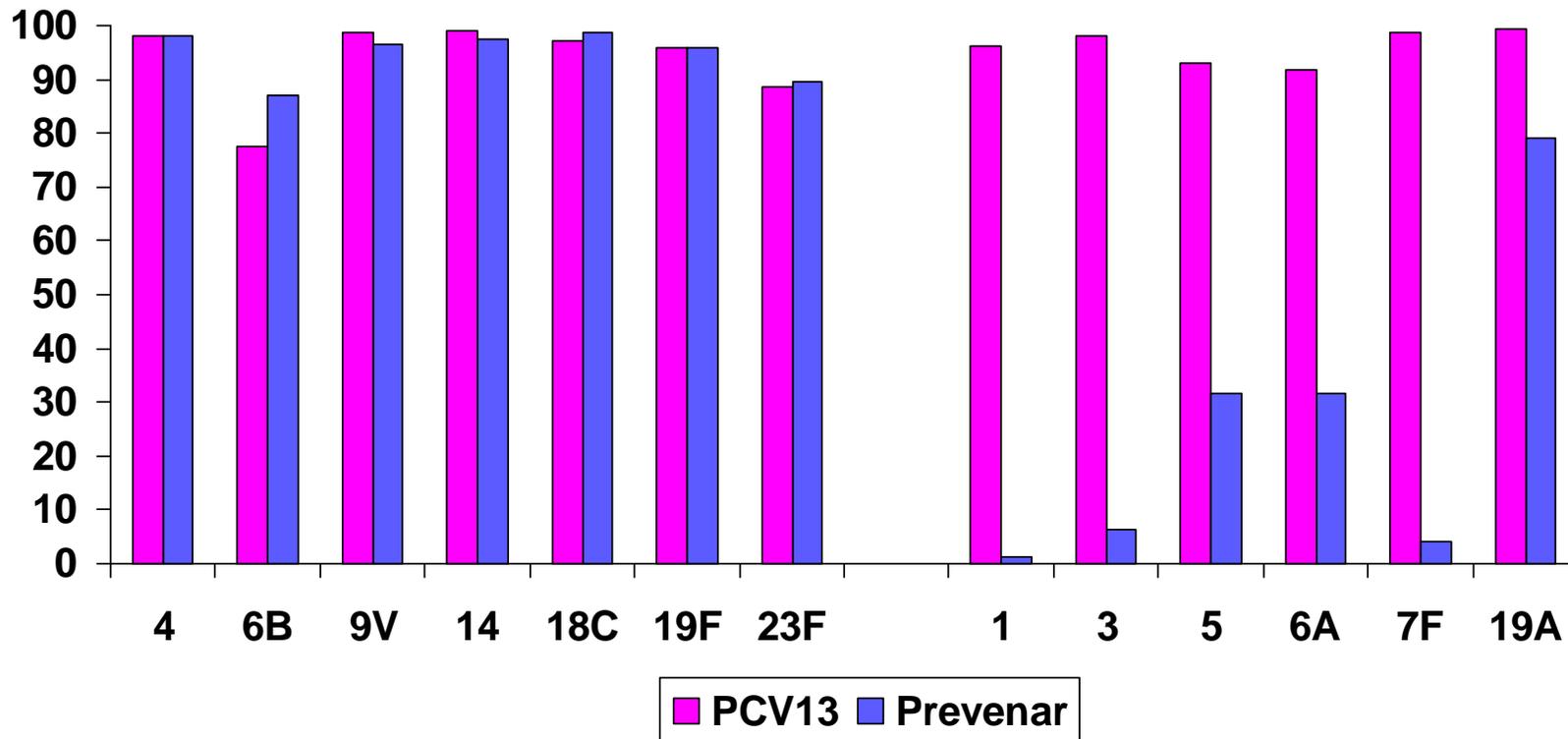
Esquema 2, 3, 4 meses



El criterio de no inferioridad se consigue si el límite inferior del IC al 95% para la diferencia de la proporción (PCV13-Prevenar) es menor al 10%

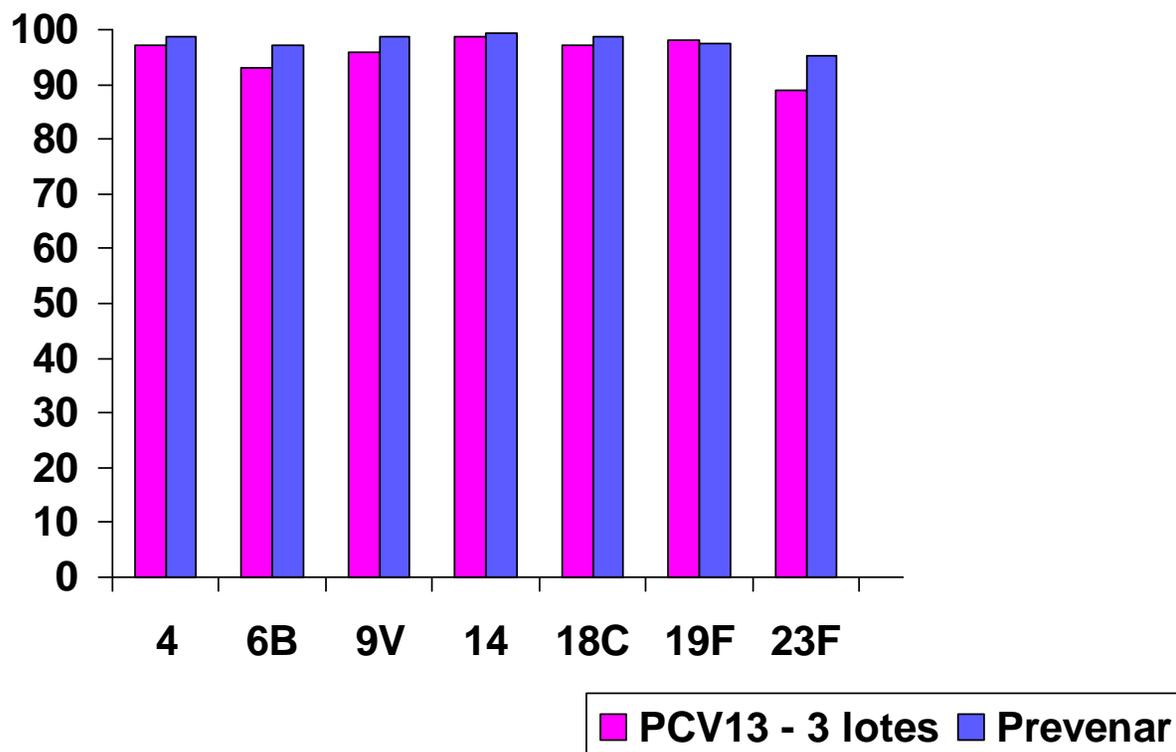
No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

Esquema 2, 3, 4 meses



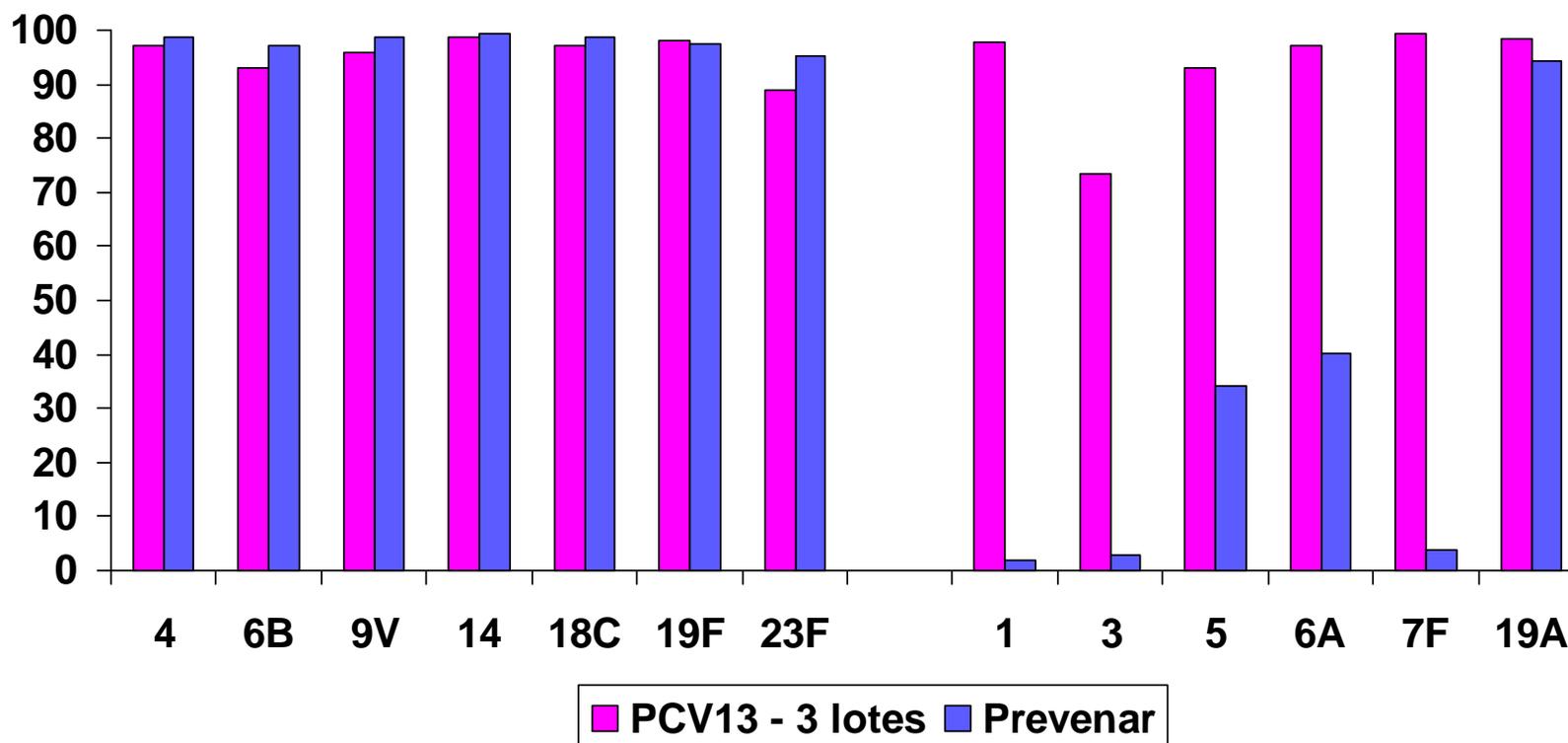
No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

Esquema 2, 4, 6 meses

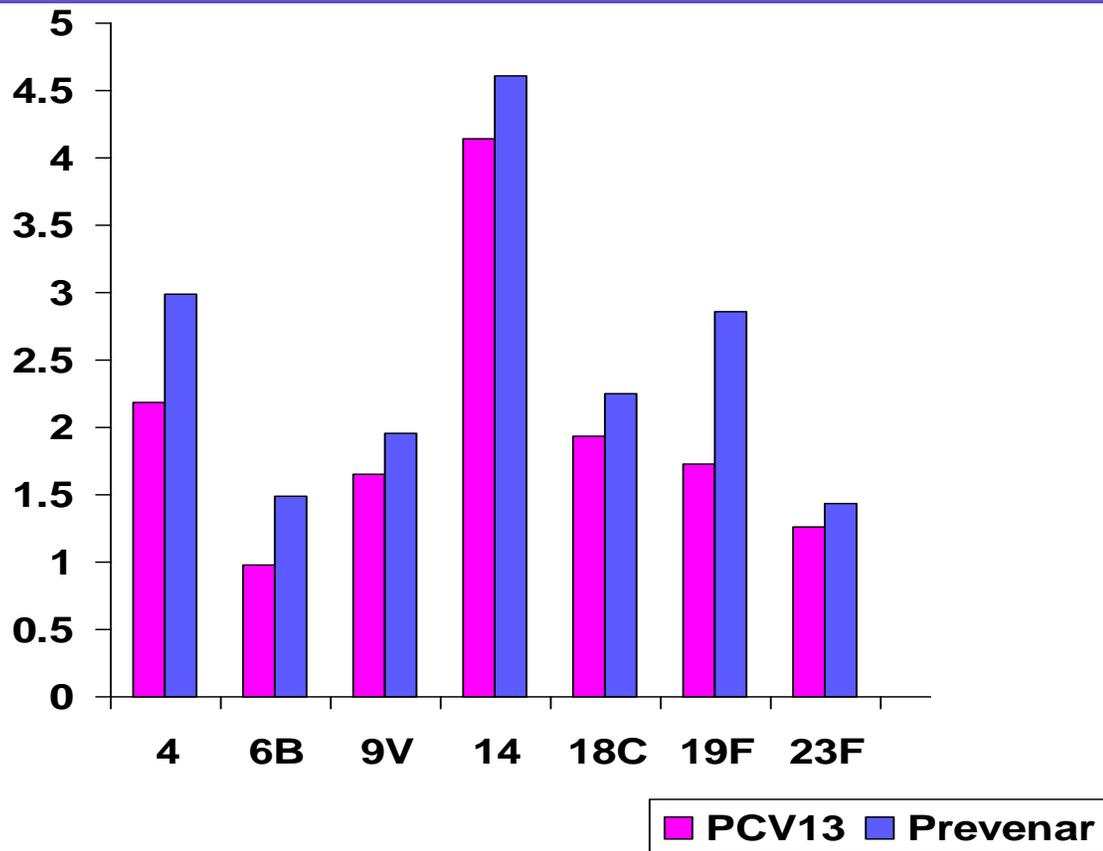


No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

Esquema 2, 4, 6 meses

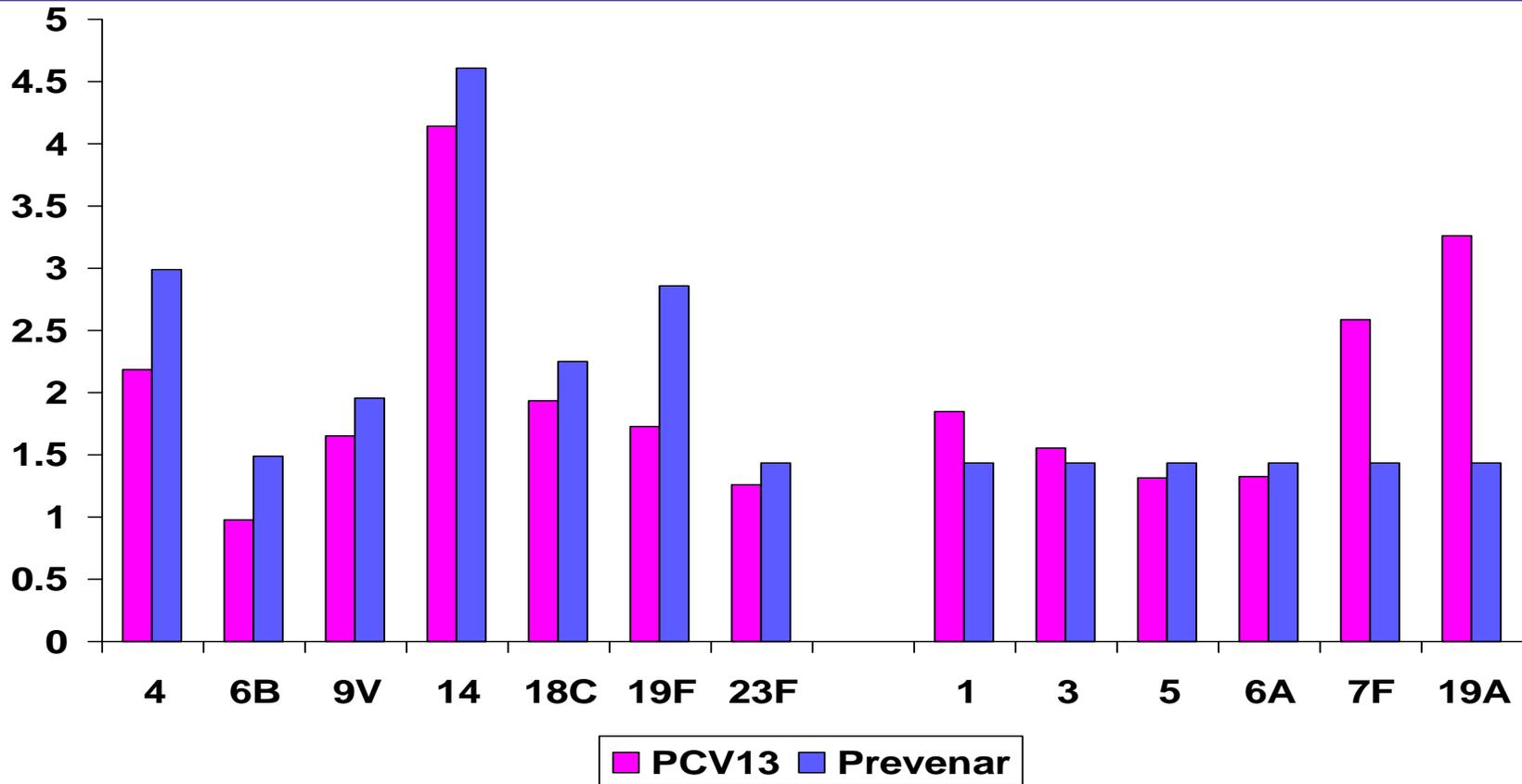


GMCs Post Serie Primaria



El criterio de no inferioridad se consigue si el limite inferior del IC al 95% para la razón GMC PCV13/PCV7 es mayor de 0,5

GMCs Post Serie Primaria



El criterio de no inferioridad se consigue si el limite inferior del IC al 95% para la razón GMC PCV13/PCV7 es mayor de 0,5

Los GMCs para los serotipos adicionales se comparan con el GMC generado por el mas bajo de los serotipos en Prevenar (23F)

Criterios Inmunológicos

- **Criterio Primario de No-inferioridad:**

- ▶ La OMS ha establecido un estándar basado en estudios de eficacia que correlaciona con protección para enfermedad invasora
- ▶ El estándar de la OMS es: porcentaje de niños que alcanzan niveles de anticuerpos de 0,35 µg/mL un mes después de la tercera dosis de la serie primaria por el método de ELISA

- **Criterios Secundarios:**

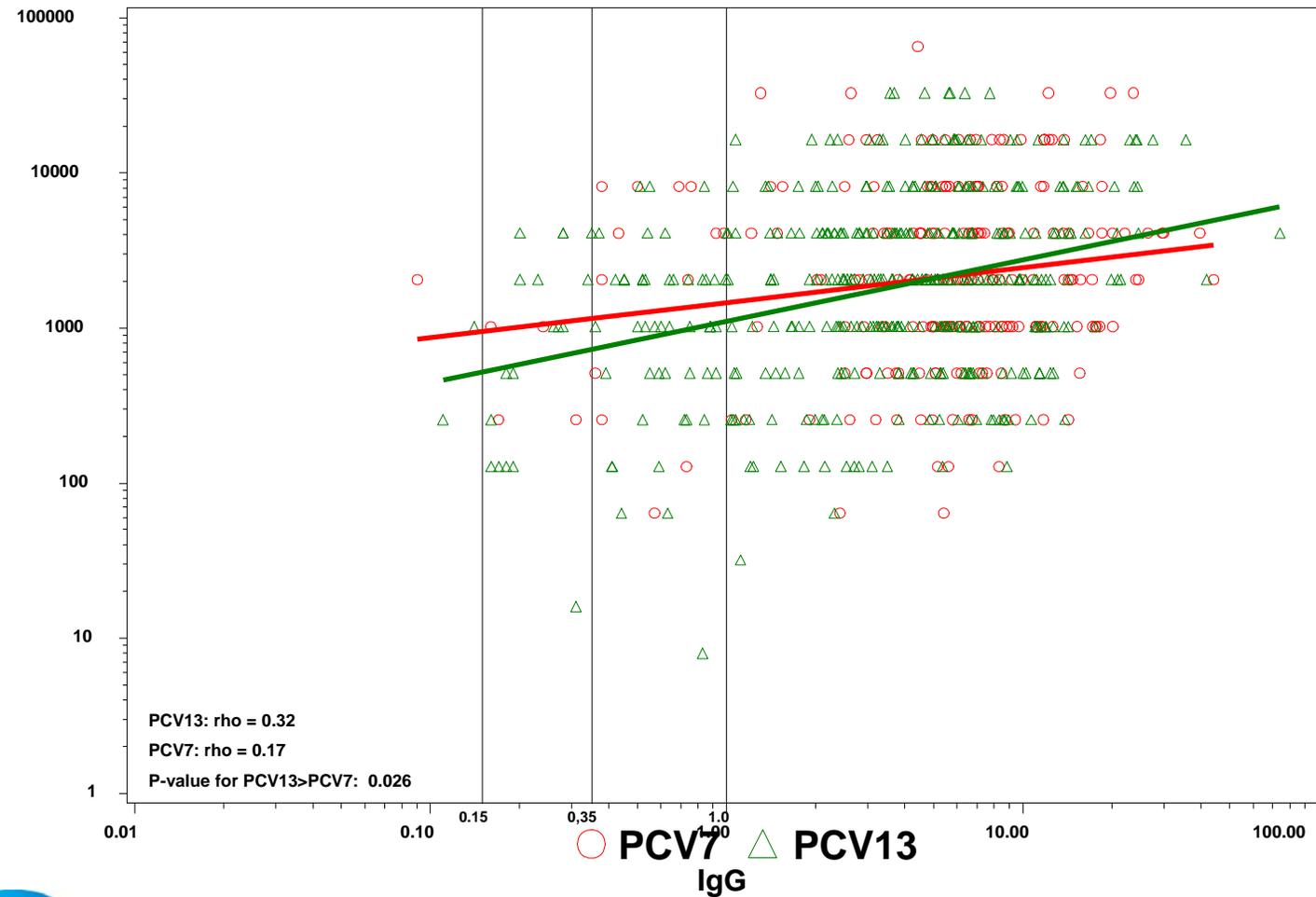
- ▶ Funcionalidad - Actividad opsonofagocítica
- ▶ Evidencia de 'priming' (memoria)

WHO 2005. WHO Technical Report Series No. 927

Correlación ELISA – OPA

OPA

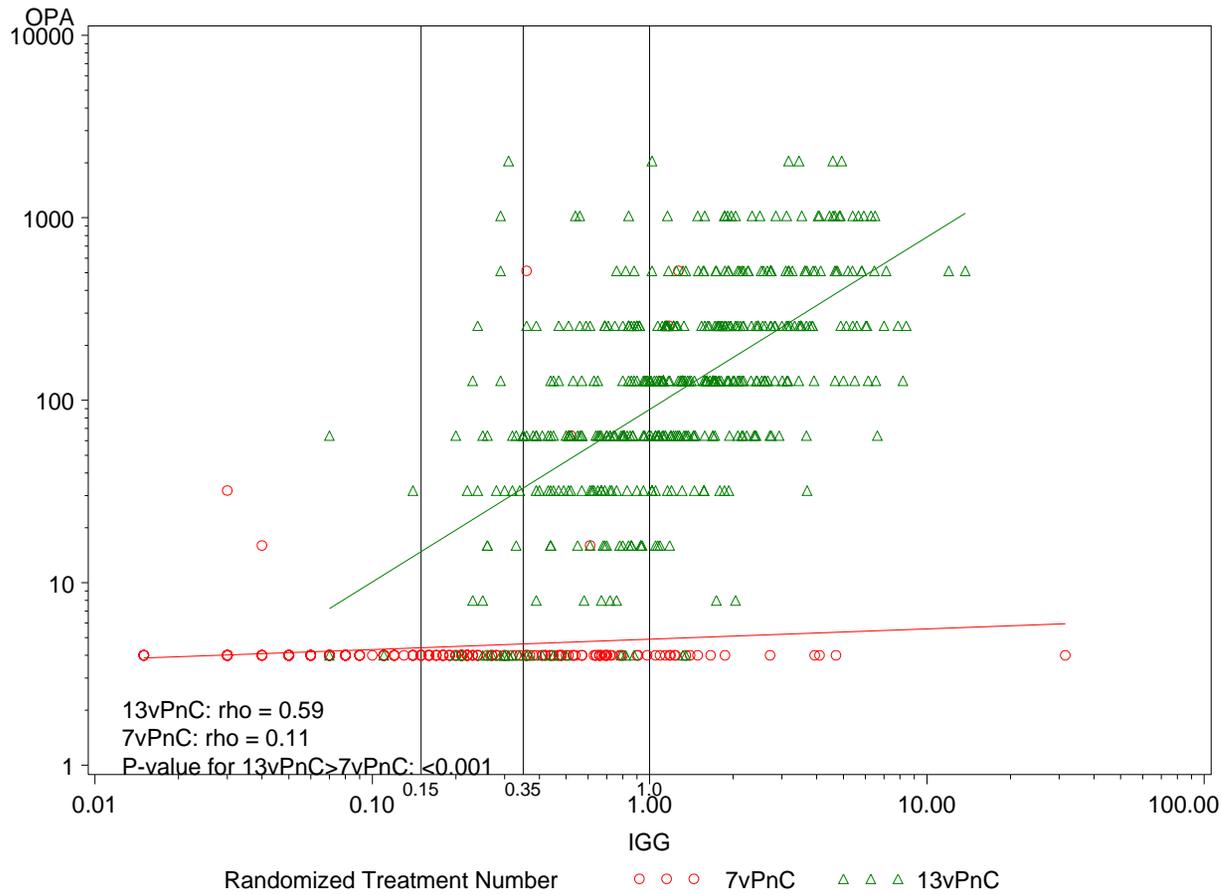
Serotipo 14



Correlación ELISA – OPA

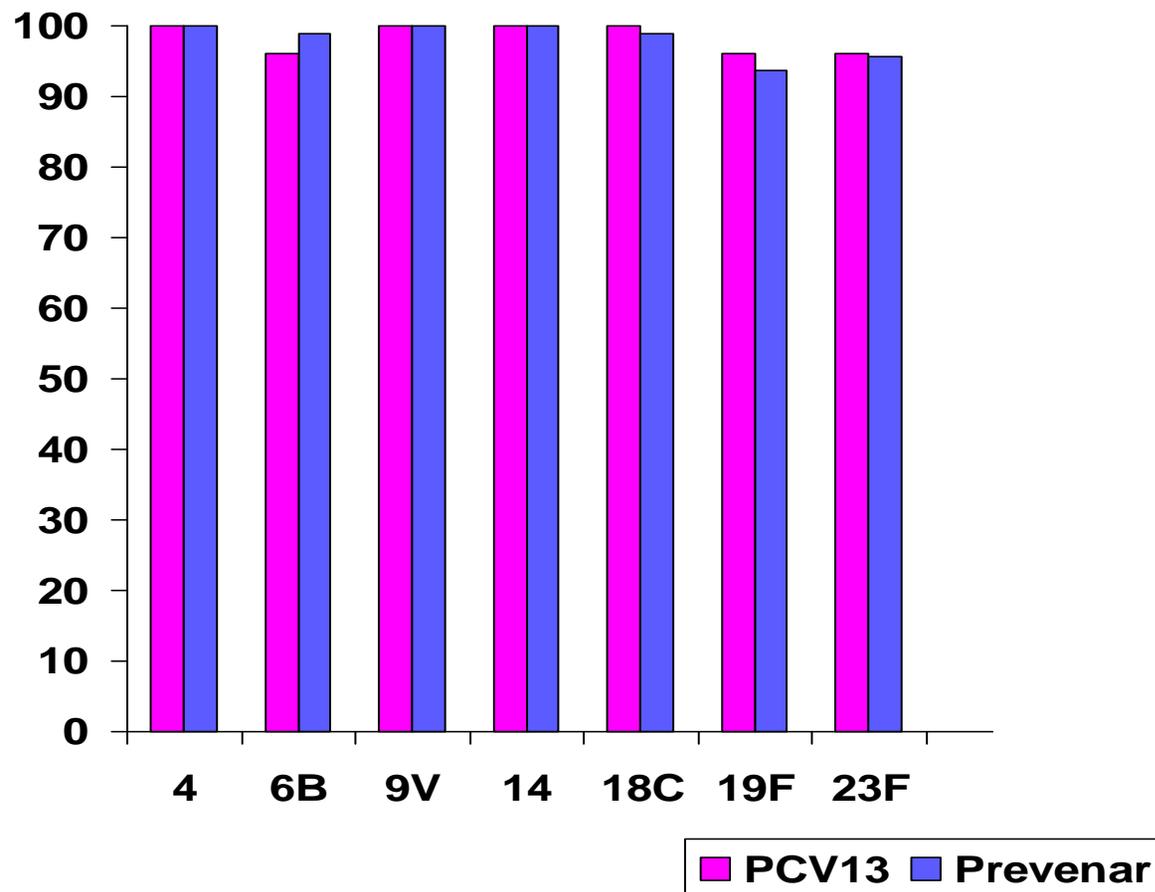
Serotipo 5

ISI - Plot of IgG vs OPA Assay Data by Treatment - Serotype 5 - After Infant Series



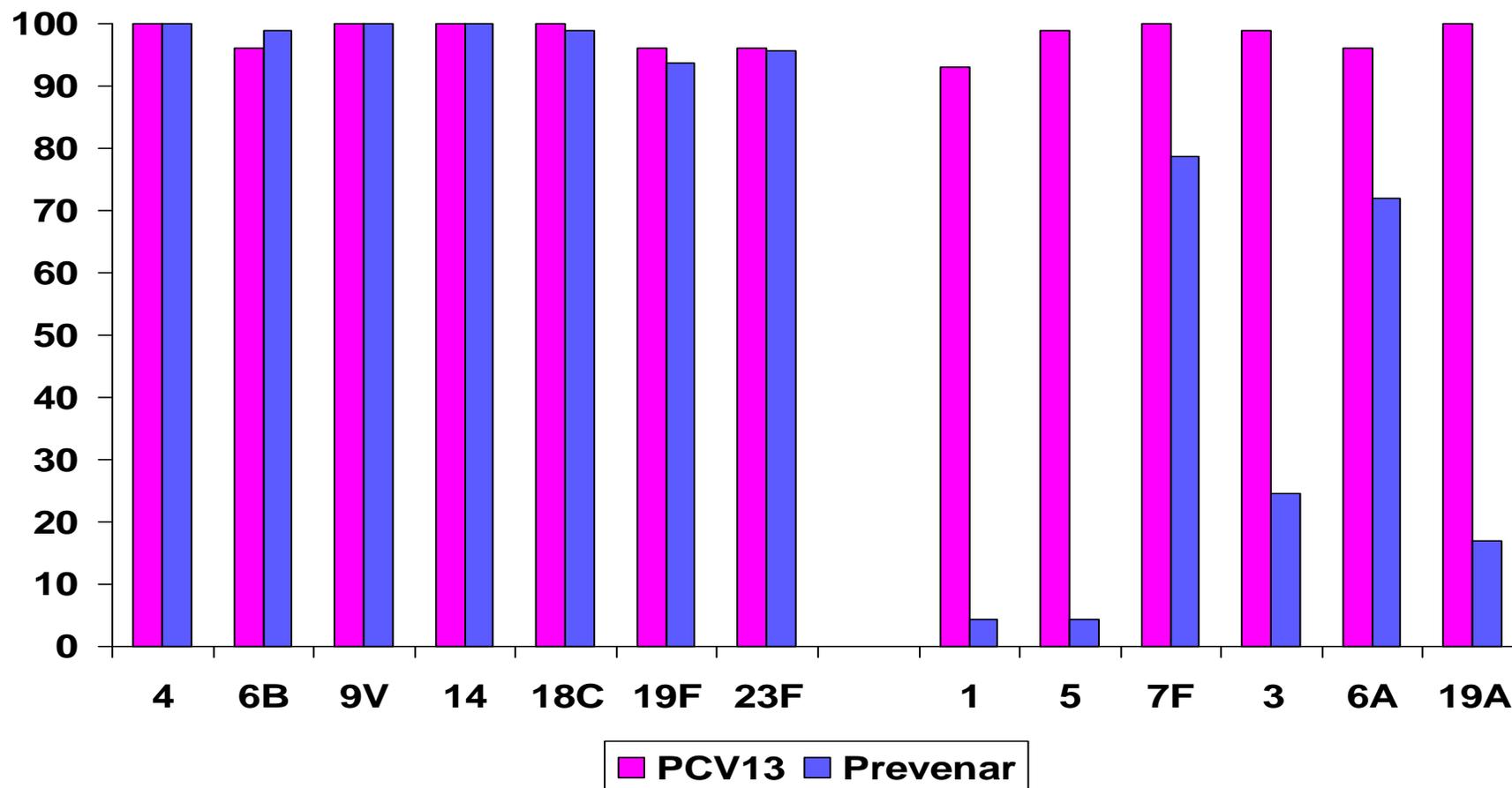
OPA Post Serie Primaria

% Alcanzando OPA \geq 1:8



OPA Post Serie Primaria

% Alcanzando OPA \geq 1:8



OPA- GMTs Post Serie Primaria – Serotipos Nuevos

Concentraciones de OPA (GMTs)			
Serotipo	PCV13	Prevenar	Ratio
1	50.21	4.15	12.09
3	250.73	6.13	40.87
5	162.02	4.64	34.95
6A	1228.45	122.40	10.04
7F	11544.75	115.45	100.0
19A	442.48	6.70	66.02

Criterios Inmunológicos

- **Criterio Primario de No-inferioridad:**

- ▶ La OMS ha establecido un estándar basado en estudios de eficacia que correlaciona con protección para enfermedad invasora
- ▶ El estándar de la OMS es: porcentaje de niños que alcanzan niveles de anticuerpos de 0,35 µg/mL un mes después de la tercera dosis de la serie primaria por el método de ELISA

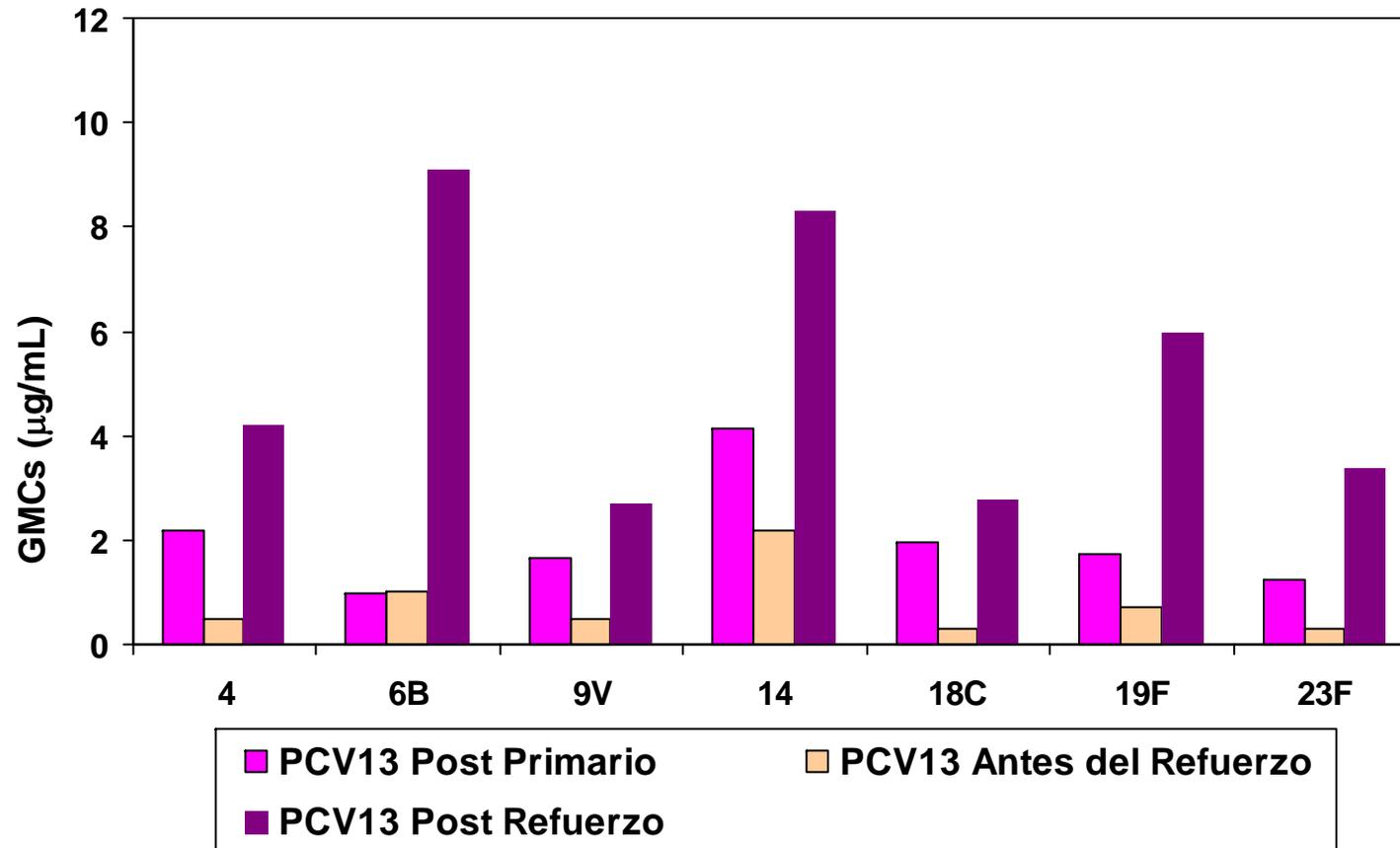
- **Criterios Secundarios:**

- ▶ Funcionalidad - Actividad opsonofagocítica
- ▶ Evidencia de 'priming' (memoria)

WHO 2005. WHO Technical Report Series No. 927

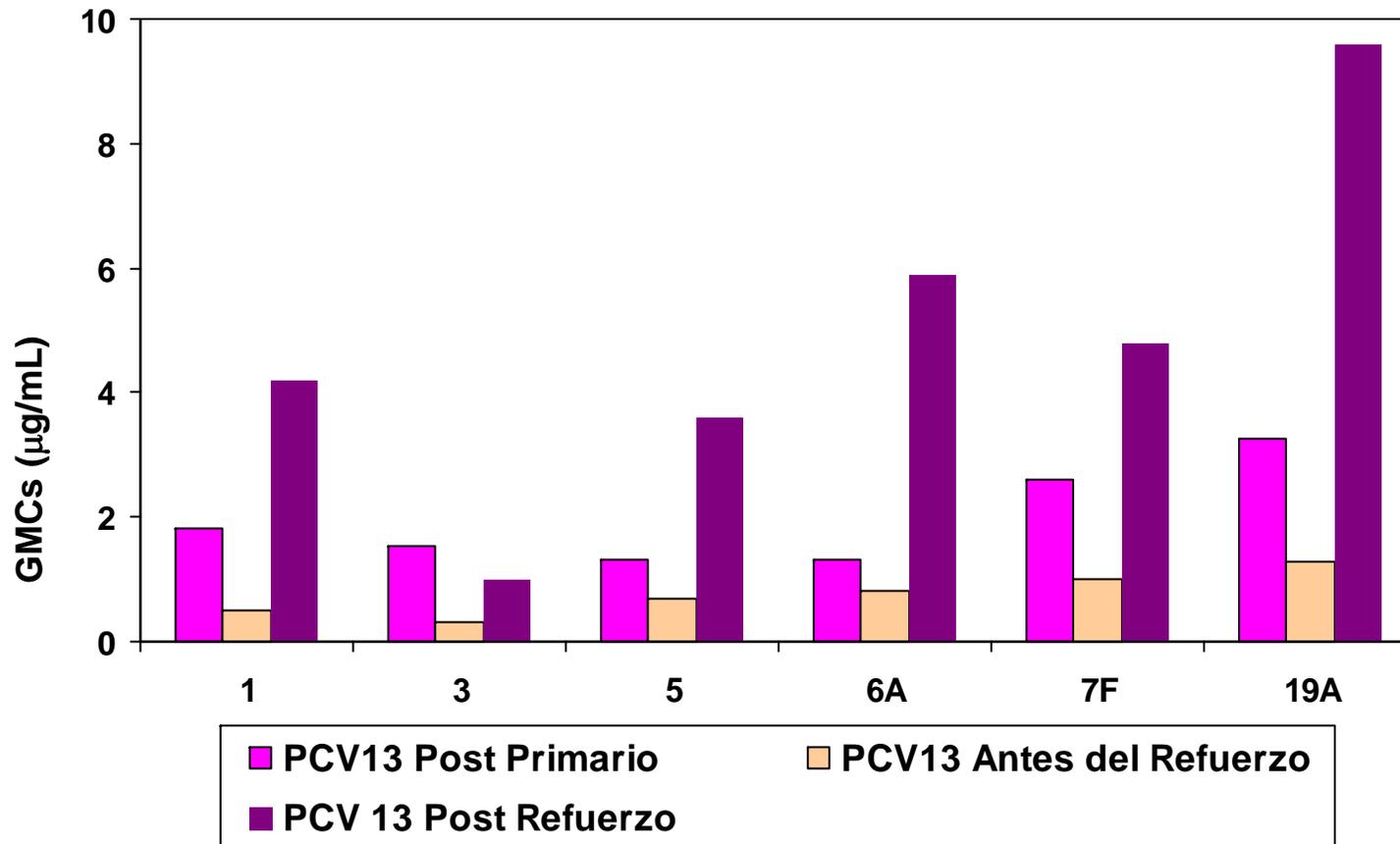
Priming- Memoria

Niveles de Anticuerpos Después de la Serie Primaria, Antes del Refuerzo y Después del Refuerzo

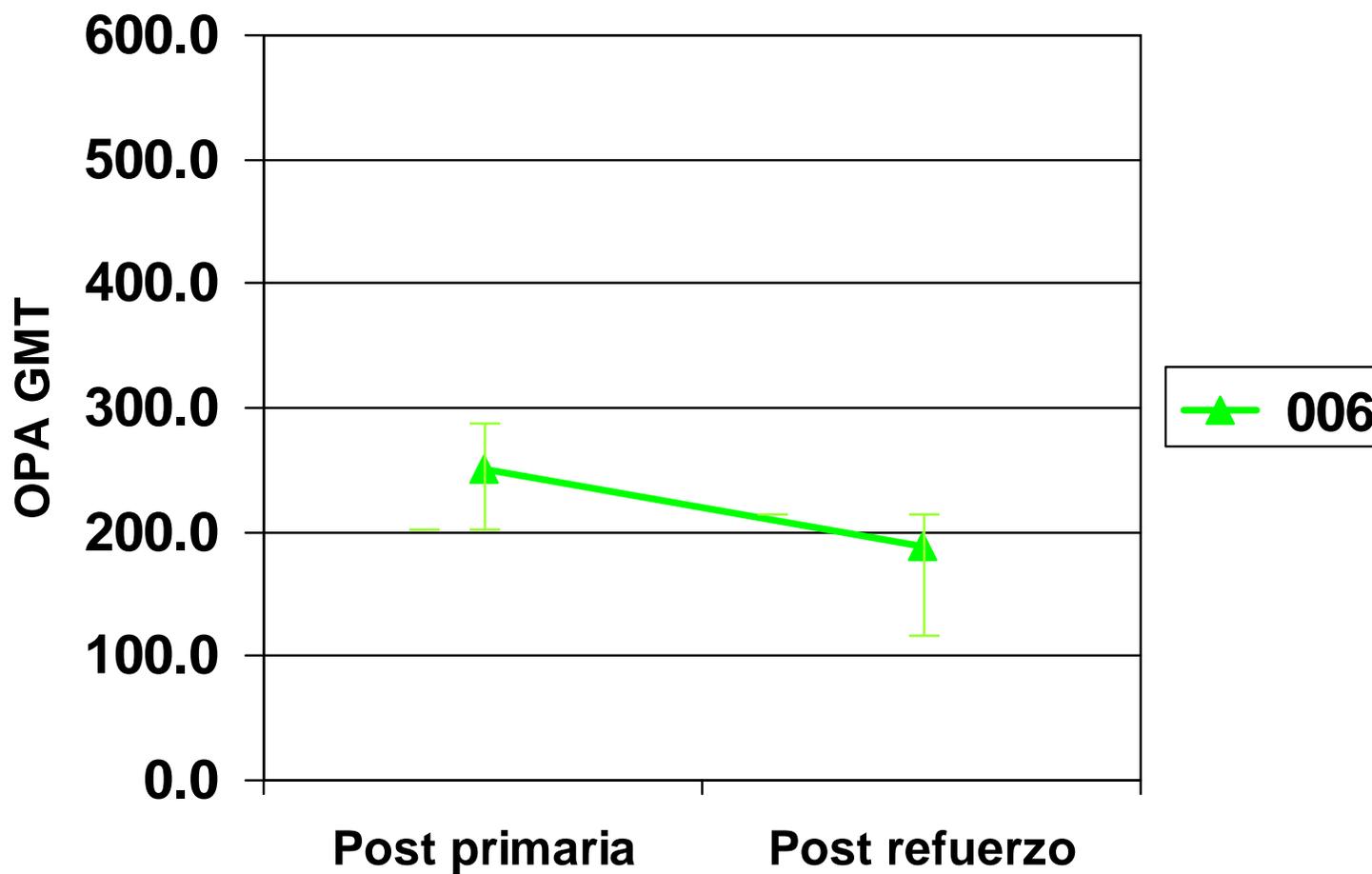


Priming - Memoria

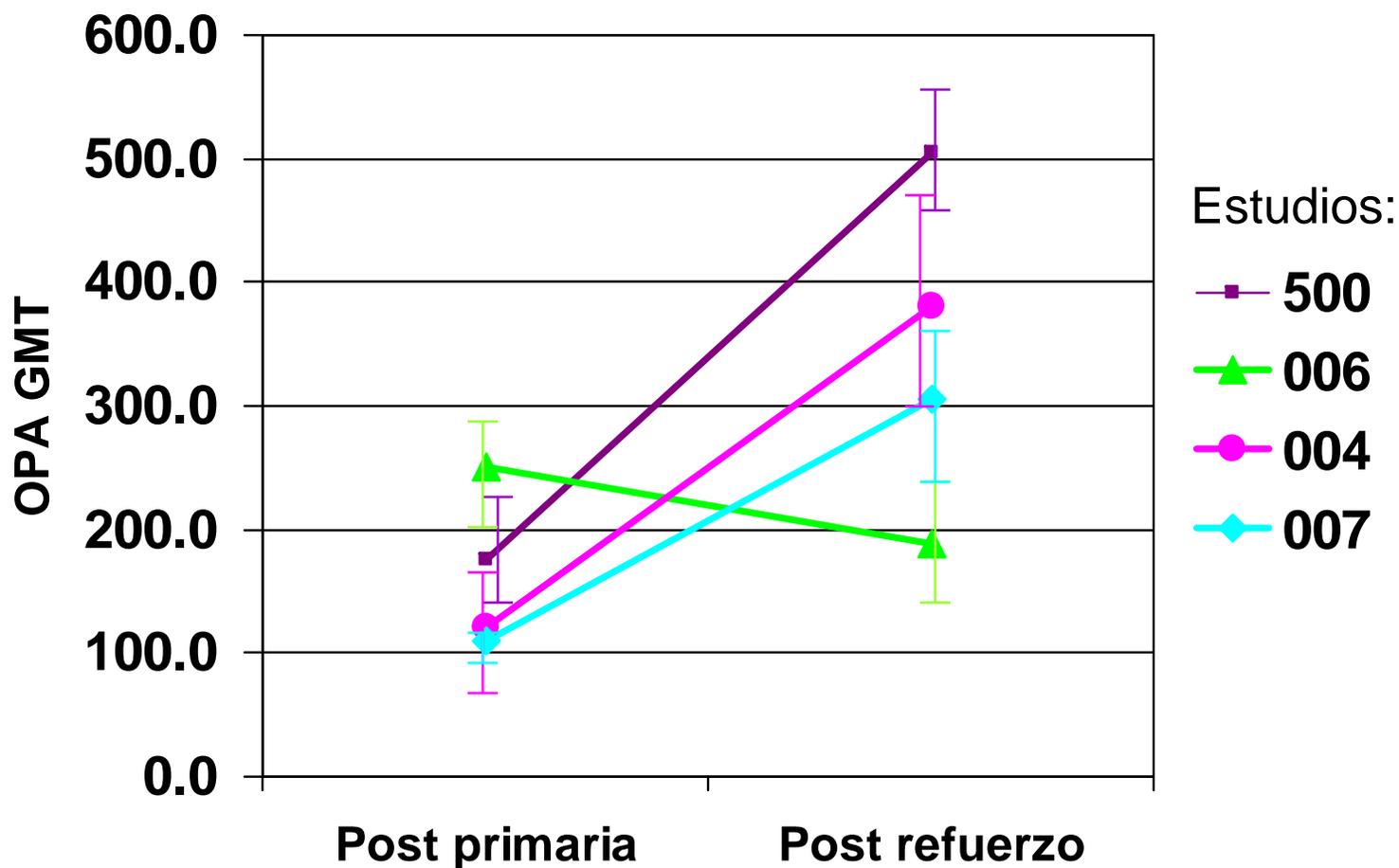
Niveles de Anticuerpos Después de la Serie Primaria, Antes del Refuerzo y Después del Refuerzo



PCV13 Serotipo 3: OPA GMTs Post Serie Primaria y Post Refuerzo



PCV13 Serotipo 3: OPA GMTs Post Serie Primaria y Post Refuerzo



Kieninger DM y col. Presentado en ICAAC 2008, Washington,DC (006)
Esposito S y col. Presentado en ESPID 2009, Bruselas, Bélgica (500)
Klinger CL y col. Presentado en ESPID 2009, Bruselas, Bélgica (007)
Datos no publicados (004)

Evaluación de Criterios Inmunologicos

PCV13	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
--------------	---	---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----

- Se cumplió el criterio de **no- inferioridad** para los 13 serotipos
- Se demostró **actividad funcional** comparable con Prevenar para los 7 serotipos en comun y se demostró actividad funcional para todos los serotipos nuevos
- Se demostró **priming** para los 13 serotipos (incluyendo el serotipo 3 en 3 de 4 estudios)

Se cumplieron los criterios de aprobación establecidos por la OMS

PCV13: Esquema 2+1

- **En los estudios en Italia, España y Reino Unido se demostró que la inmunogenicidad de PCV13 en el esquema 2+1 es comparable a la Prevenar**
- **Dada la alta inmunogenicidad Prevenar se ha demostrado el impacto en ENI, neumonías y otitis media en países que utilizan el esquema 2+1**
- **Los países que actualmente estén utilizando el esquema 2+1 podrán pasar directamente al uso de PCV13**

PCV13: Intercambiabilidad

- **Se puede intercambiar con PCV13 en cualquier punto del esquema**
- **Una sola dosis de PCV13 en niños previamente vacunados con Prevenar genera una respuesta inmune:**
 - ▶ Los serotipos en común
 - ▶ Los 6 serotipos adicionales
- **El esquema de PCV13 se basará en recomendaciones oficiales de cada país**

PCV13: Base de Datos de Seguridad

Clinical trials	PCV13 Infant series	PCV13 toddler dose	PCV13 6-month F/U	Total
Phase 1–2 (003) – US	121	86	90	247
Pivotal Non-inferiority (006) – Germany	300	290		603
Pivotal Non-inferiority (004) – US	332	272	282	663
Safety, immuno & Convax (501) – Spain	314	293		616
Safety, immuno & Convax (3007) – Spain	218			444
Safety, immuno & Convax (008) – France	302			611
Safety, immuno & Convax (500) – Italy	302	287		604
Safety, immuno & Convax (007) – UK	139			278
Safety, immuno & Convax (011) – India	178			353
Polysorbate 80 Non-inferiority (009) – Poland	500	484	487	500
Manufacturing scale trial (3000) – Poland	268		N/A	268
Clinical consistency (3005) – US	1455			1699
TOTAL PCV13 safety database in infants	4429	1712	859	6886
Naïve subjects study (toddlers) – Poland	354			354
TOTAL PCV13 safety database	4783			7240

Perfil de seguridad similar al de Prevenar

Interacción Con Otras Vacunas Administradas Al Mismo Tiempo

Clinical Trials	Vaccines	Pert	Hib	Polio	Hep B	Dip	Tet	MnC	MMR Var	Rota Virus†	Hep A
U.S.	Pediarix, ActHIB/PedvaxHIB, ProQuad, Vaqta	S & I	S & I	S	S	S & I	S		S & I	S	S
U.S.	Pediarix, ActHIB/PedvaxHIB, ProQuad/Varivax, Havrix	S	S	S & I	S & I	S	S & I		S	S	S
Germany	<div style="border: 2px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>PCV13 no afectó la inmunogenicidad o seguridad de las vacunas administradas al mismo tiempo</p> </div>										
Spain											
Italy											
France											
UK											
Spain	Infanrix hexa/IPV-Hib, NeisVac-C	S	S	S	S	S & I	S	S & I (Tet)			
Poland	Pentaxim, Engerix B, Priorix	S	S	S	S	S	S		S		
India	Easy5, Biopolio	S & I (wP)									

GSK vaccines	Sanofi-Pasteur vaccines	Meningitis C	MMR-varicella	S=Safety I=Immunogenicity
--------------	-------------------------	--------------	---------------	------------------------------



Gimenez-Sanchez F y col. Presentado en IDSA 2009, Filadelfia, PA
 Bryant KA y col. Presentado en IDSA 2009, Filadelfia, PA

Vacunas Neumocócicas Conjugadas a CRM₁₉₇

Prevenar	Proteína Transportadora: CRM₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	
-----------------	---	----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------	--

PCV13	PREVENAR	1	3	5	6A	7F	19A
--------------	-----------------	----------	----------	----------	-----------	-----------	------------

PCV13: Registros

**Sometida Para Aprobación en > 60 Países
Incluyendo Estados Unidos**

Aprobada en Chile, México y Mauritius

Opinión Positiva en Europa

**Comité Asesor de la FDA Encuentra que
los Datos Respaldan la Seguridad y
Efectividad de PCV13**

Conclusiones

- El desarrollo de PCV13 se basa en los fundamentos científicos de Prevenar utilizando la misma proteína transportadora, CRM₁₉₇
- PCV13 cumple todos los requisitos de aprobación recomendados por la OMS (no-inferioridad, seguridad y uso con vacunas administradas al mismo tiempo)
- PCV13 ofrecerá la cobertura más amplia con una excelente respuesta inmunológica contra el neumococo y flexibilidad en los esquemas
- PCV13 está diseñada para ser intercambiable con Prevenar en cualquier punto del esquema



Gracias