

---

# **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

<b>PREVENAR</b>	Proteína Transportadora: CRM <sub>197</sub>	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, CRM<sub>197</sub> 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

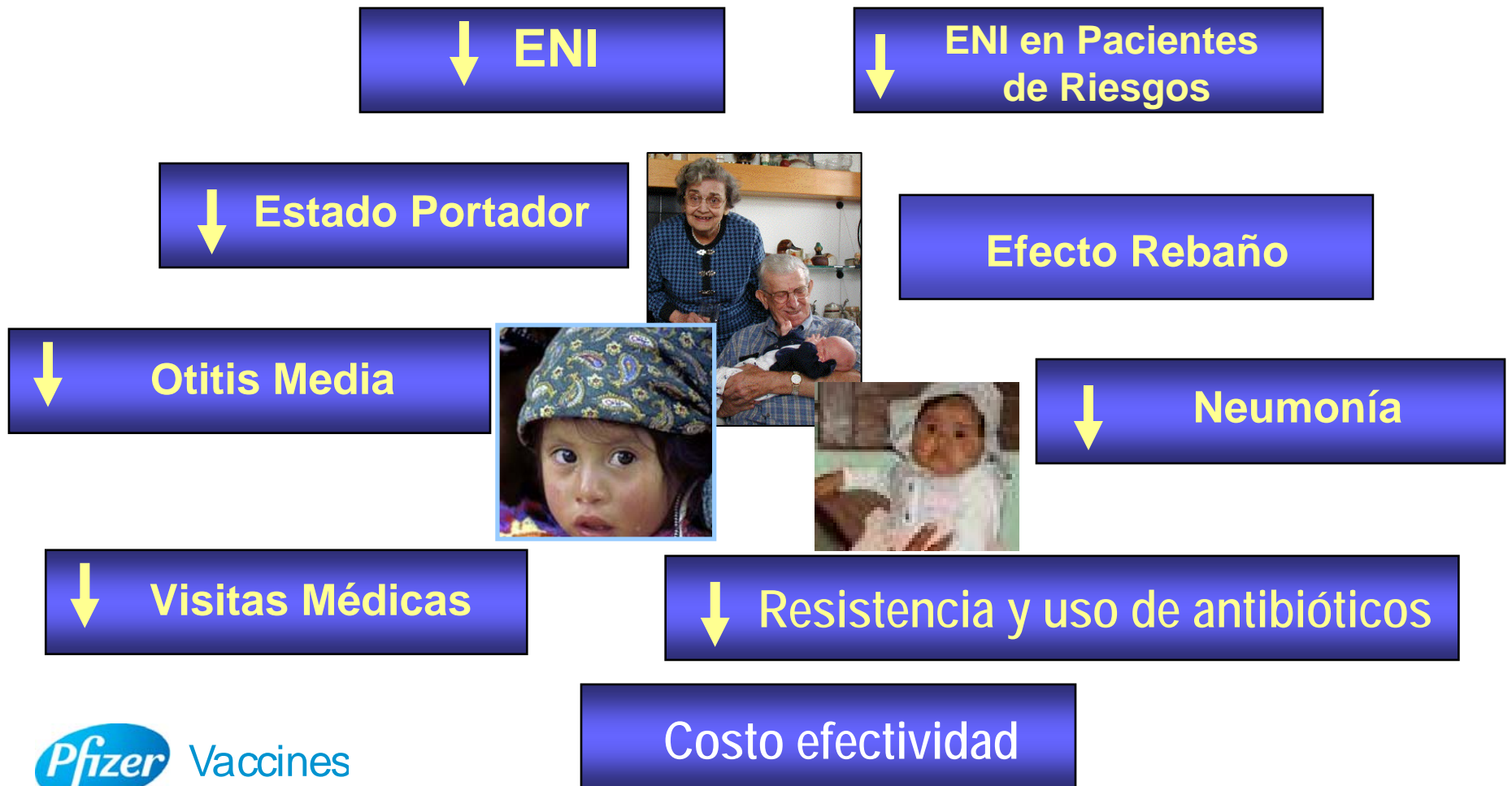
- Alemania
- Arabia Saudita
- Australia
- Bahrein
- **Barbados**
- Bélgica
- **Bermuda**
- Canadá
- Chipre
- **Costa Rica**
- Dinamarca
- Emiratos Árabes Unidos
- Eslovaquia
- España
- Estados Unidos
- Francia
- Gambia
- Grecia
- Holanda
- Hong Kong
- Hungría
- Inglaterra
- Irlanda
- **Islas Caimán**
- 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**

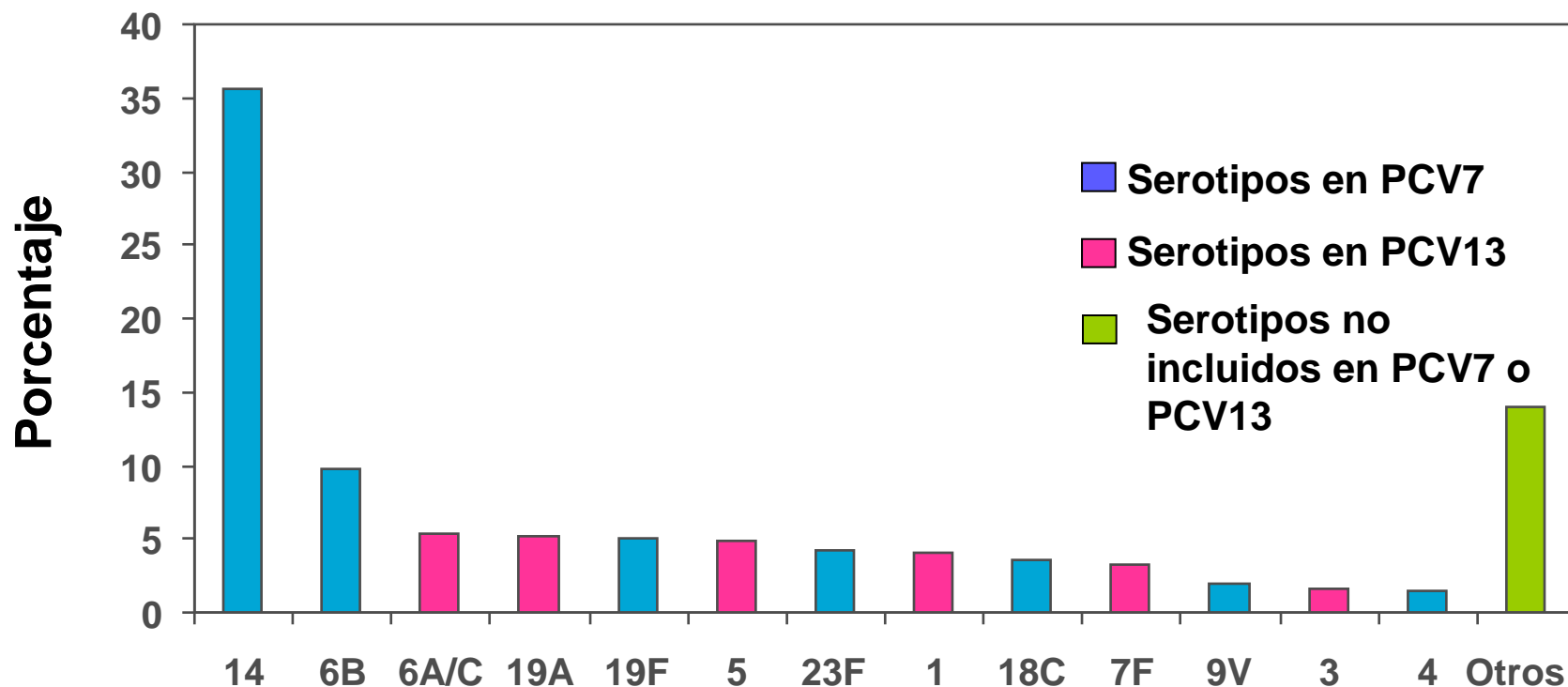
# Vacunas Neumocócicas Conjugadas a CRM<sub>197</sub>

<b>PREVENAR</b>	Proteína Transportadora: CRM <sub>197</sub>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F							
<b>PCV13</b>	Proteína Transportadora: CRM <sub>197</sub>	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, CRM<sub>197</sub> 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

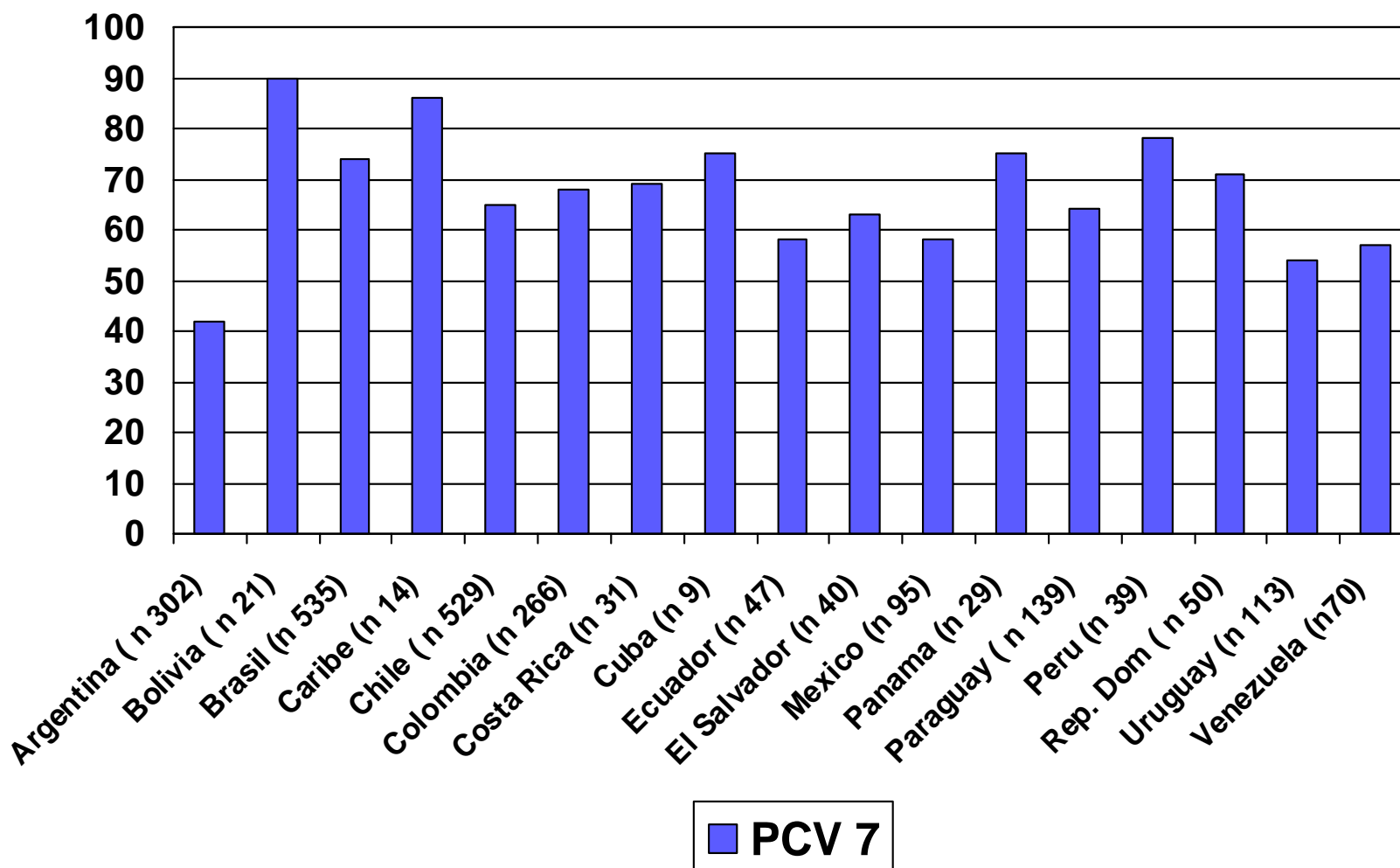


\*Países con más de > 30 cepas: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile,, Ecuador, El Salvador, México, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay, Venezuela

PAHO / WHO Regional Vaccine system (SIREVA)

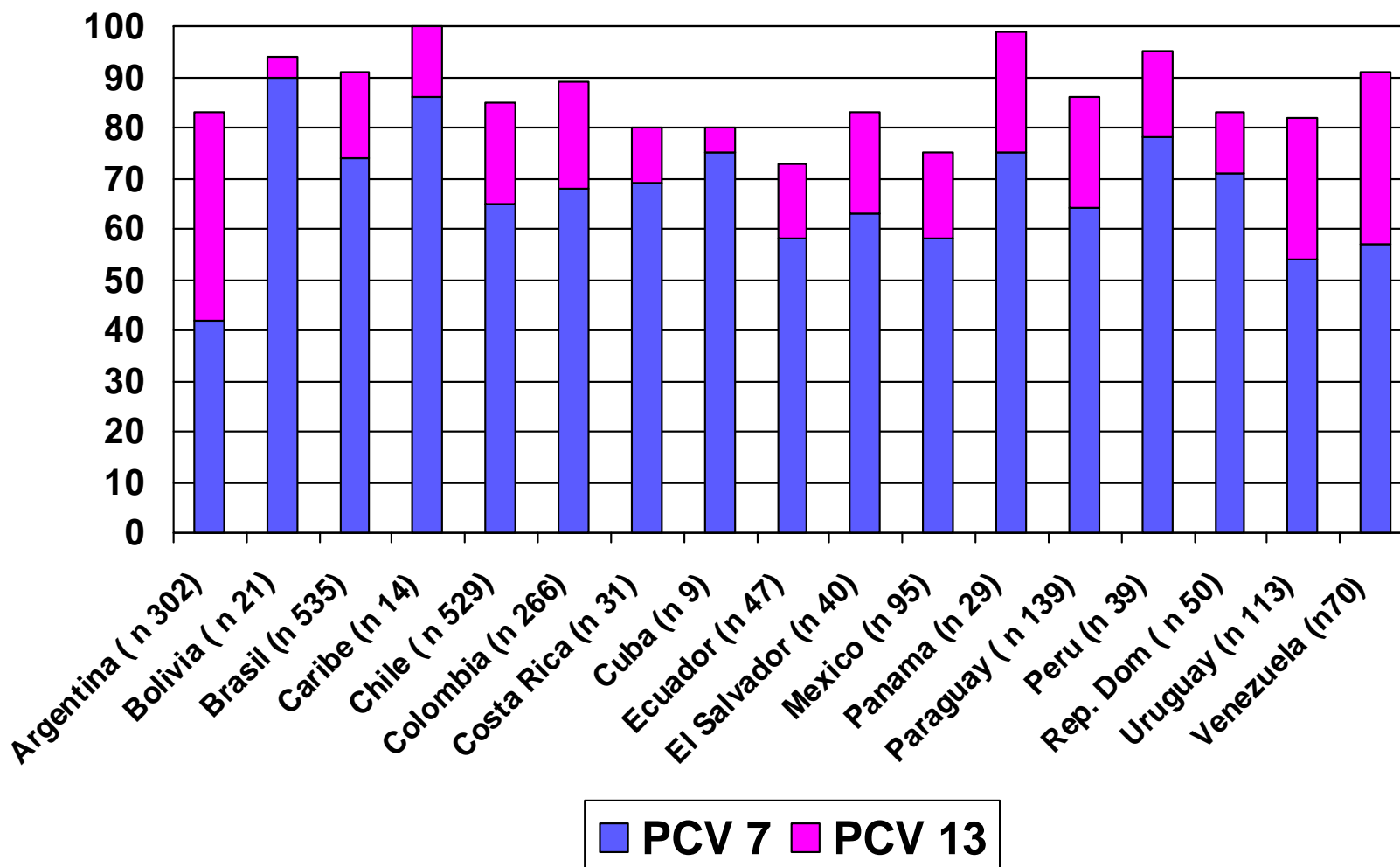
<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/LABS-Sireva.pdf>

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

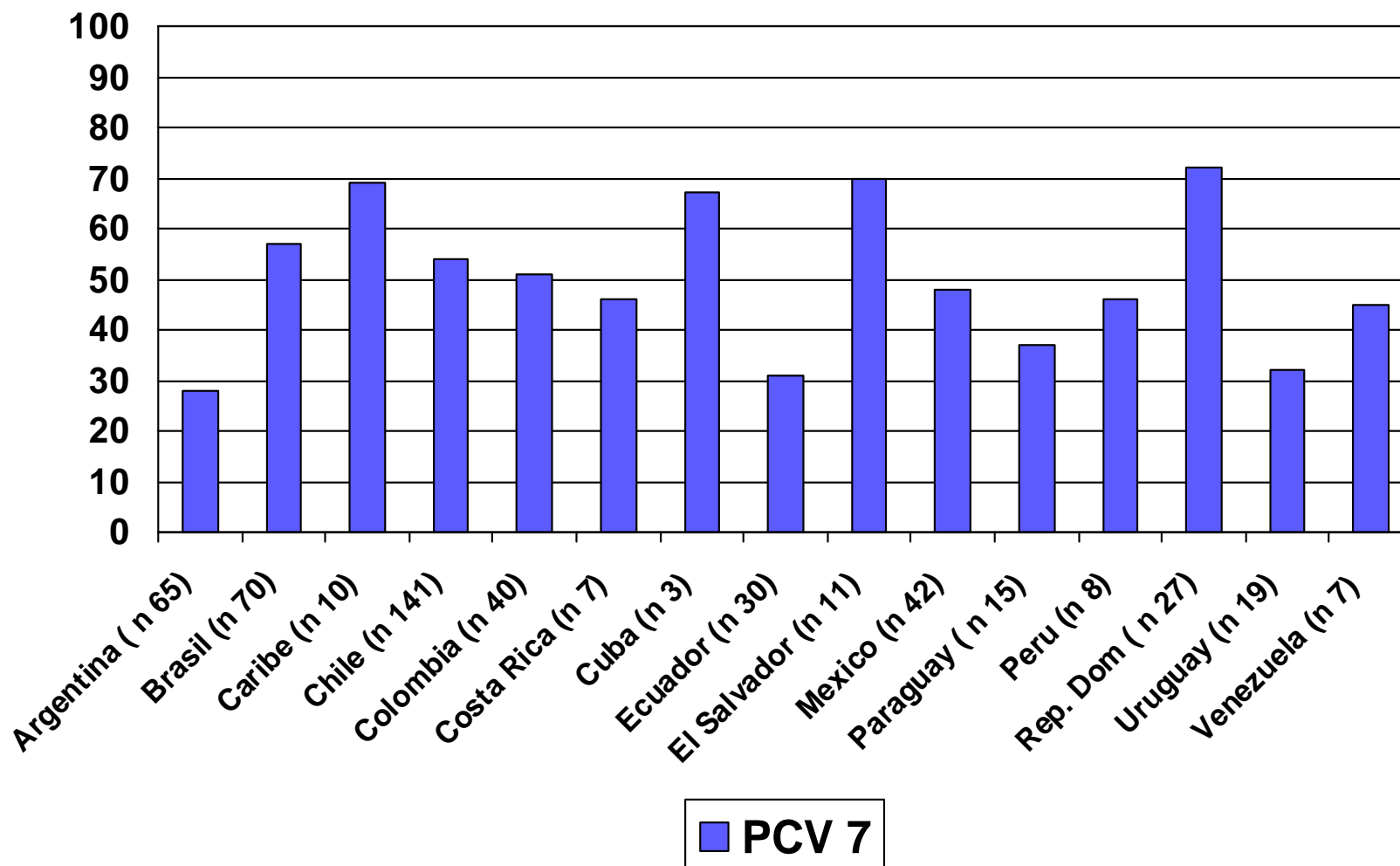




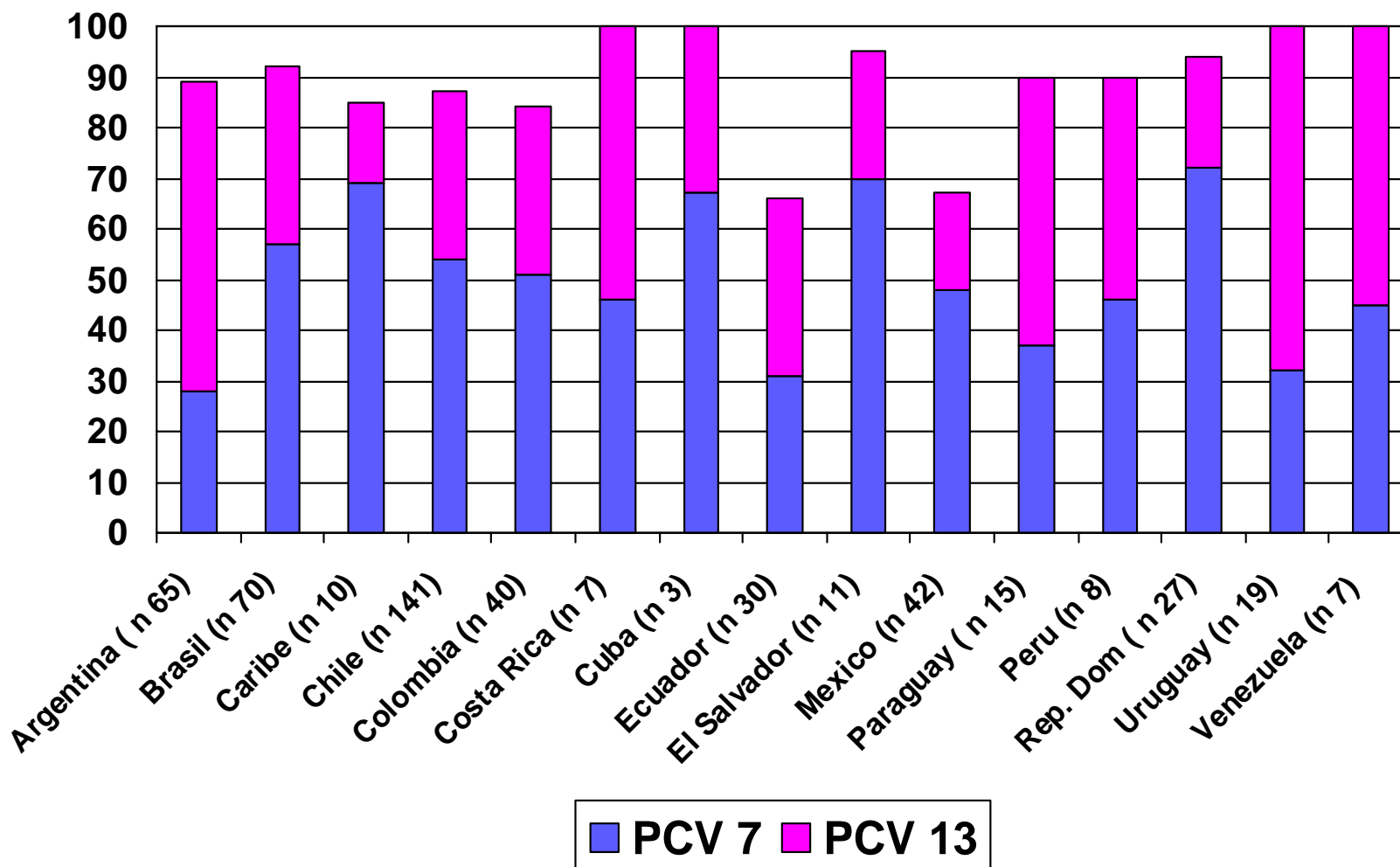
# Cobertura de PCV13 en Latinoamérica en Niños < 2 Años; 2007-2008



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

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

# 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)



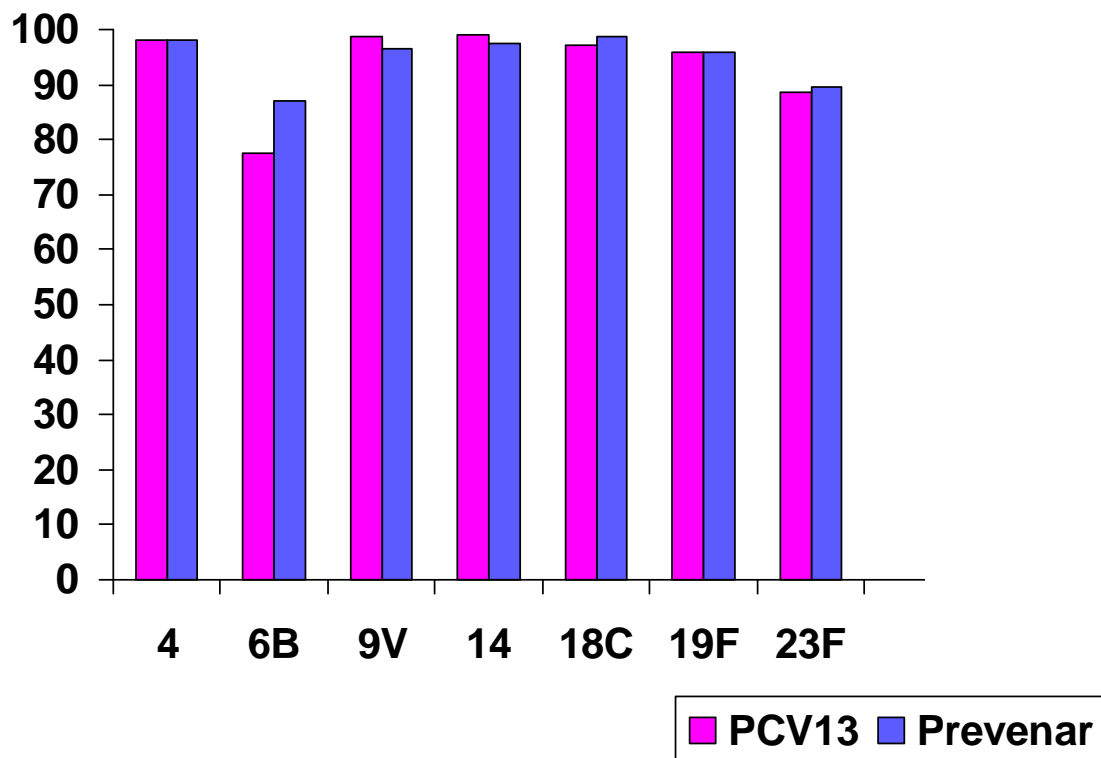
# Criterios Inmunológicos

---

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

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

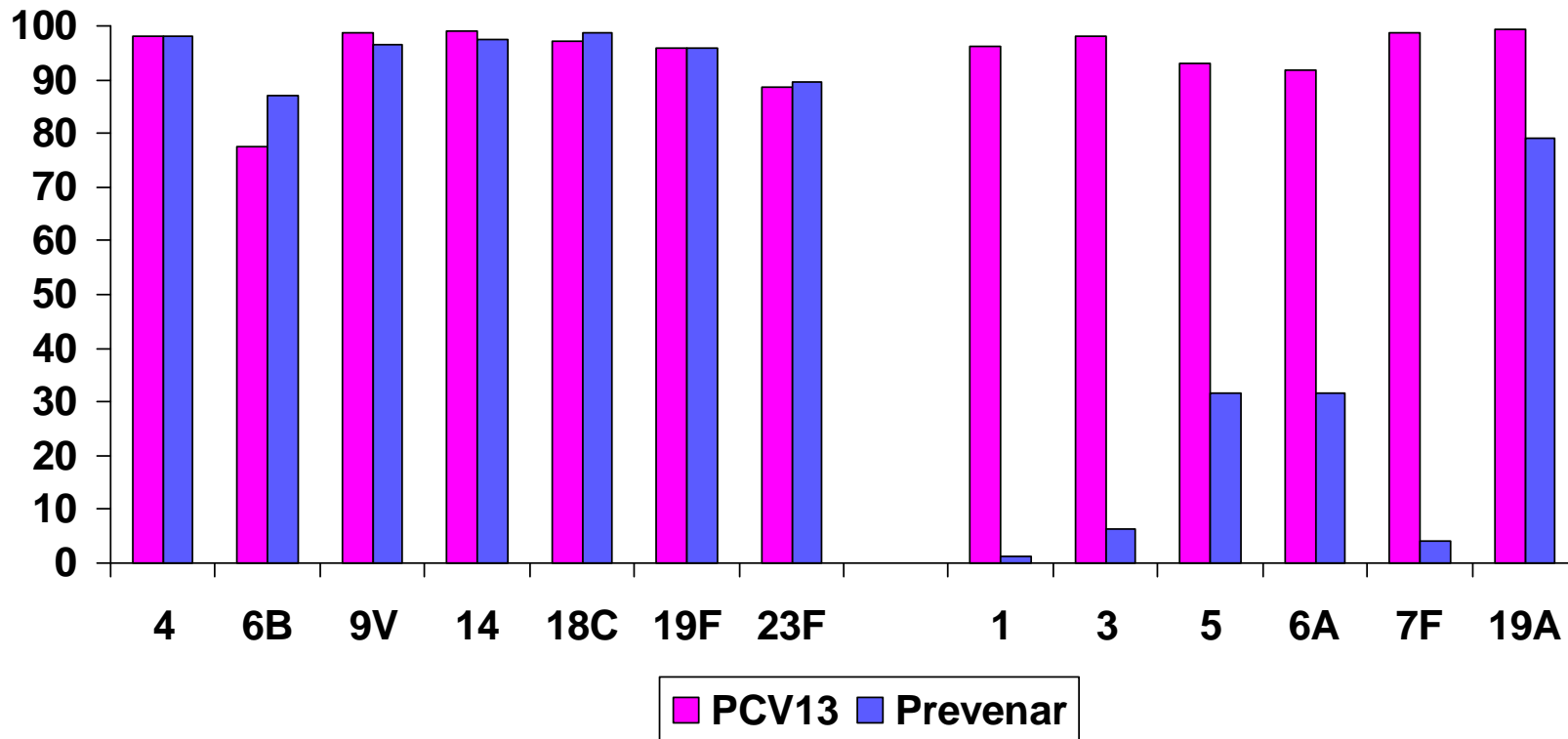
## Esquema 2, 3, 4 meses



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%

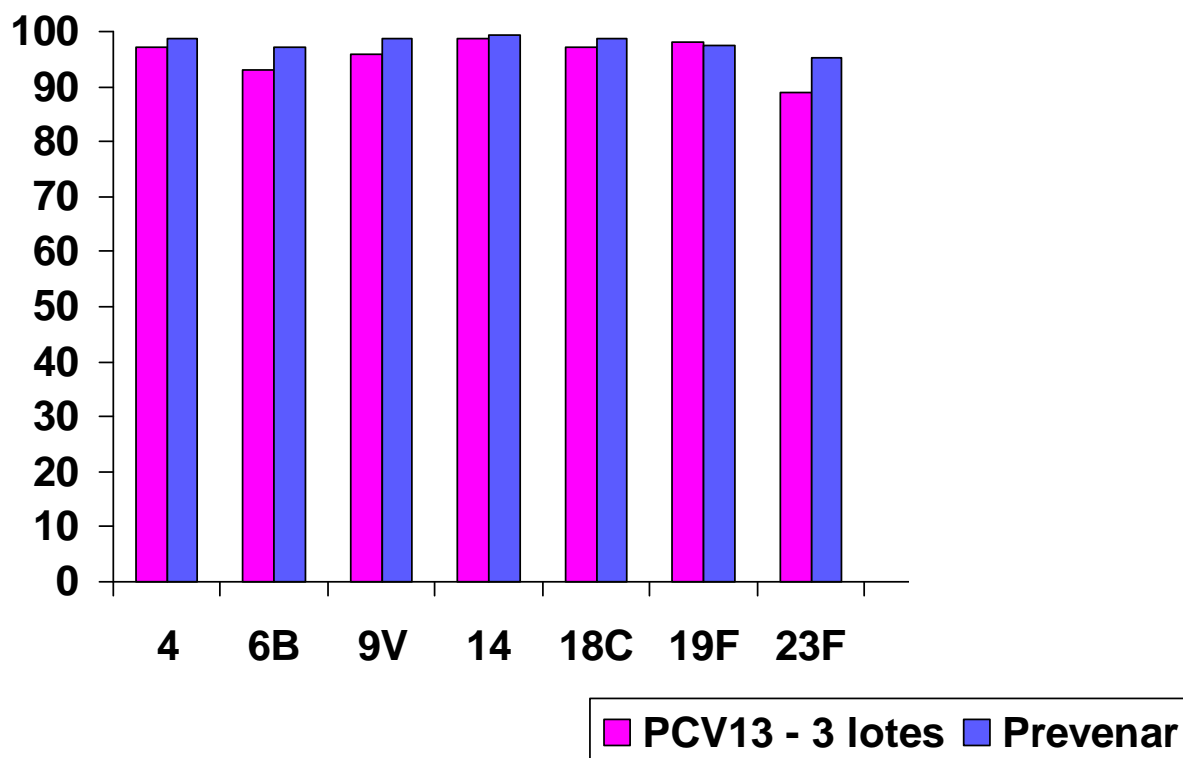
# No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

## Esquema 2, 3, 4 meses



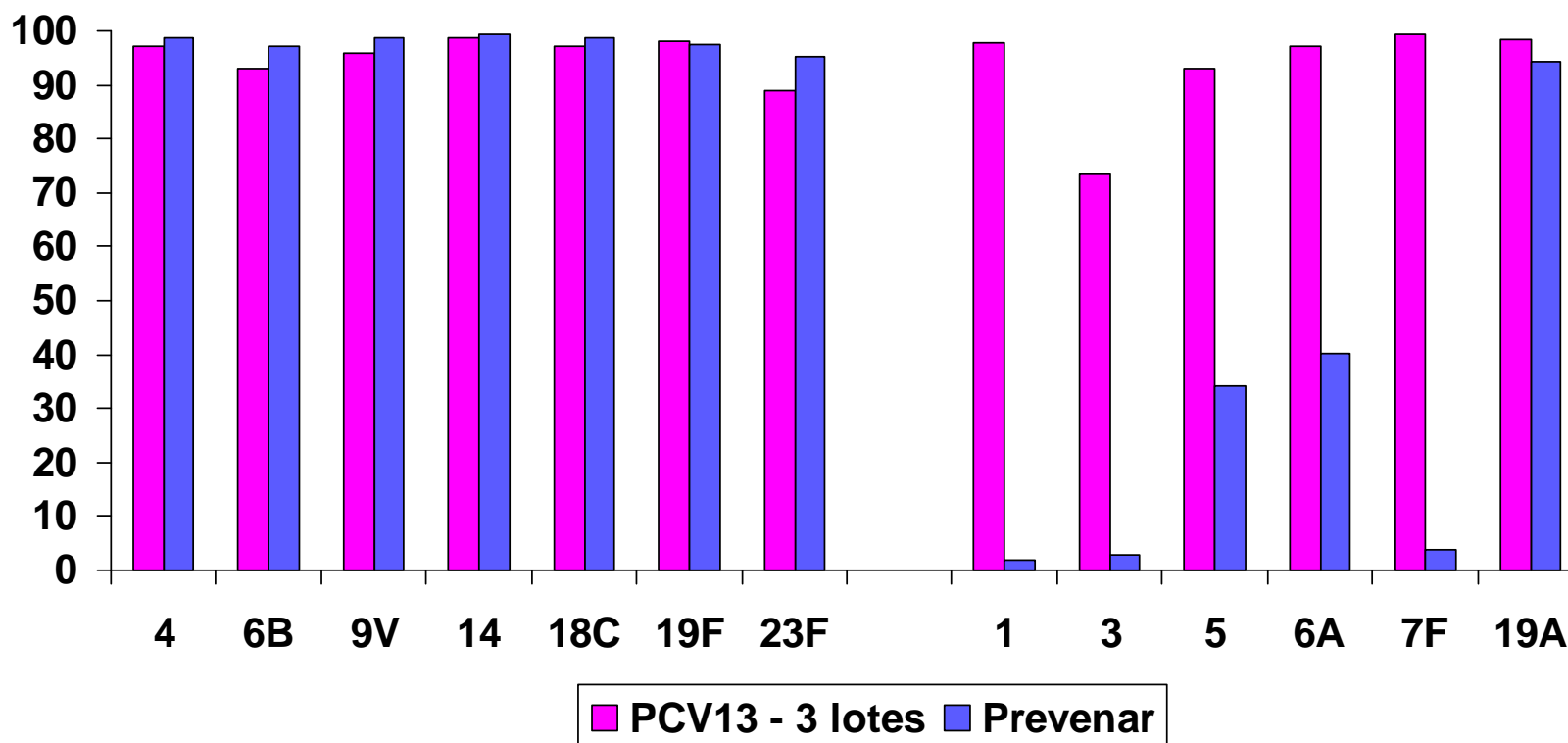
# No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

## Esquema 2, 4, 6 meses

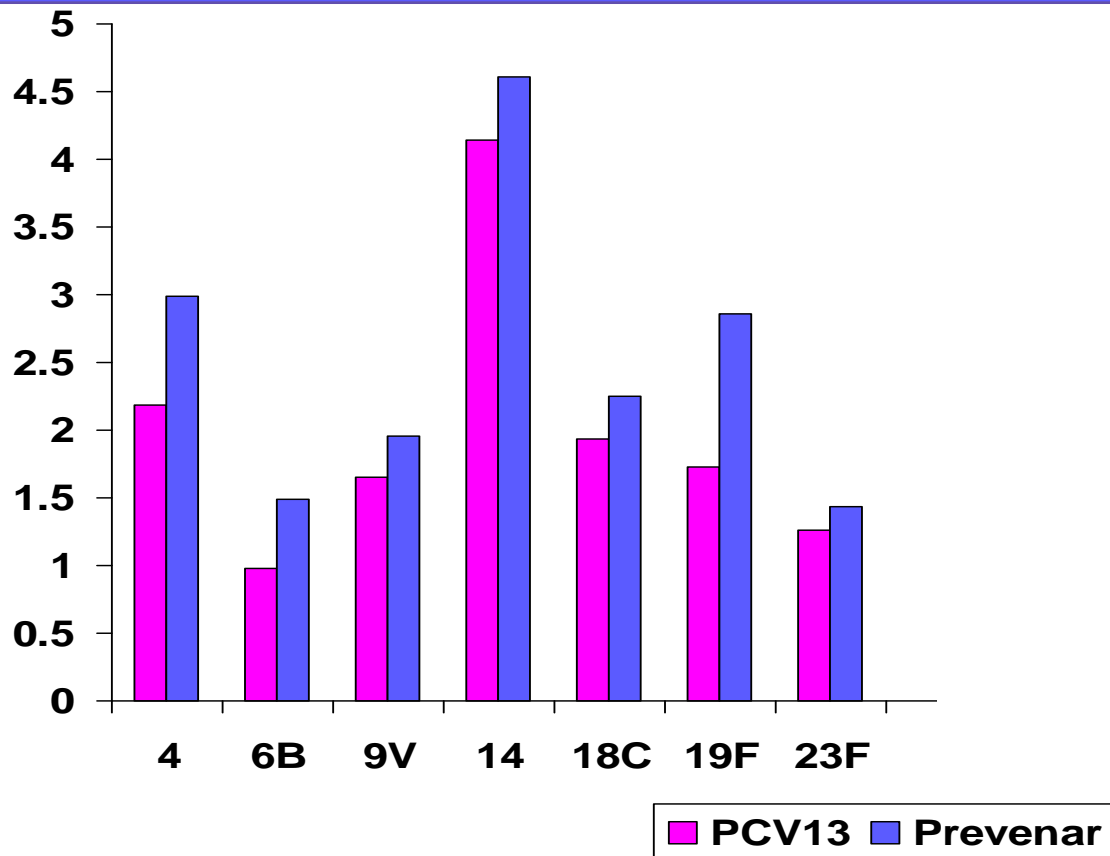


# No inferioridad: % Alcanzando $>0,35\mu\text{g/mL}$ Serie Primaria

## Esquema 2, 4, 6 meses

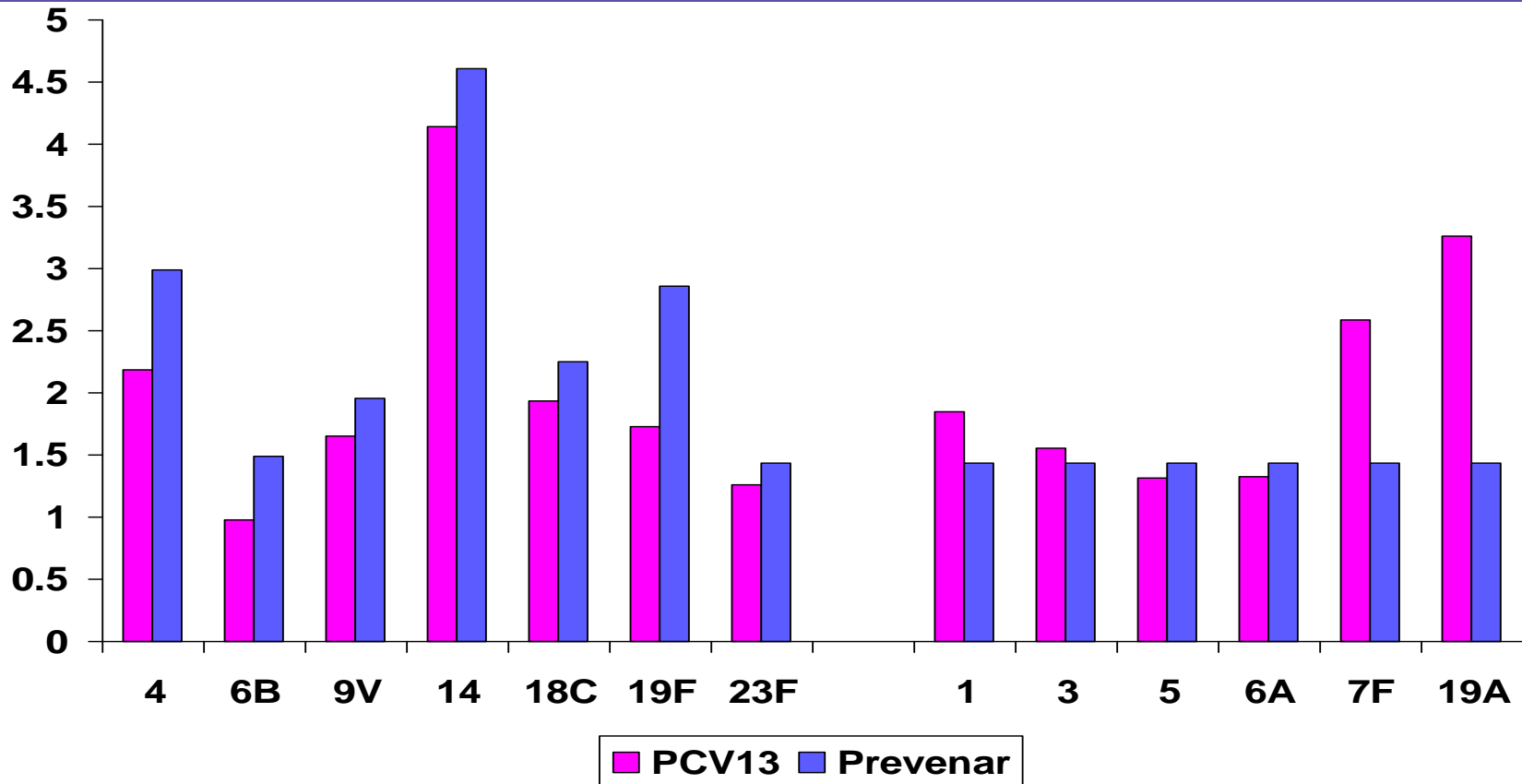


# GMCs Post Serie Primaria



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)

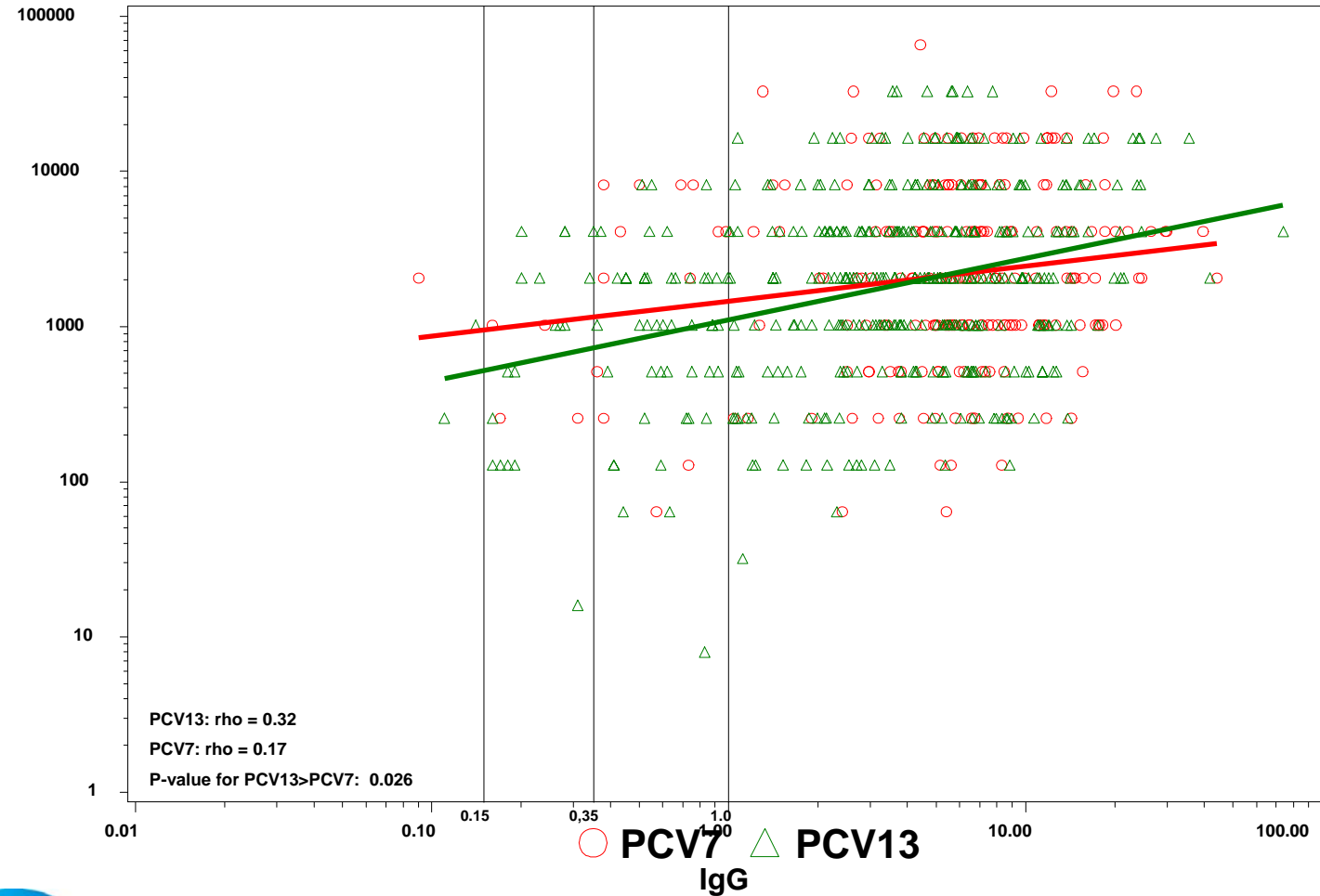
WHO 2005. WHO Technical Report Series No. 927



# Correlación ELISA – OPA

OPA

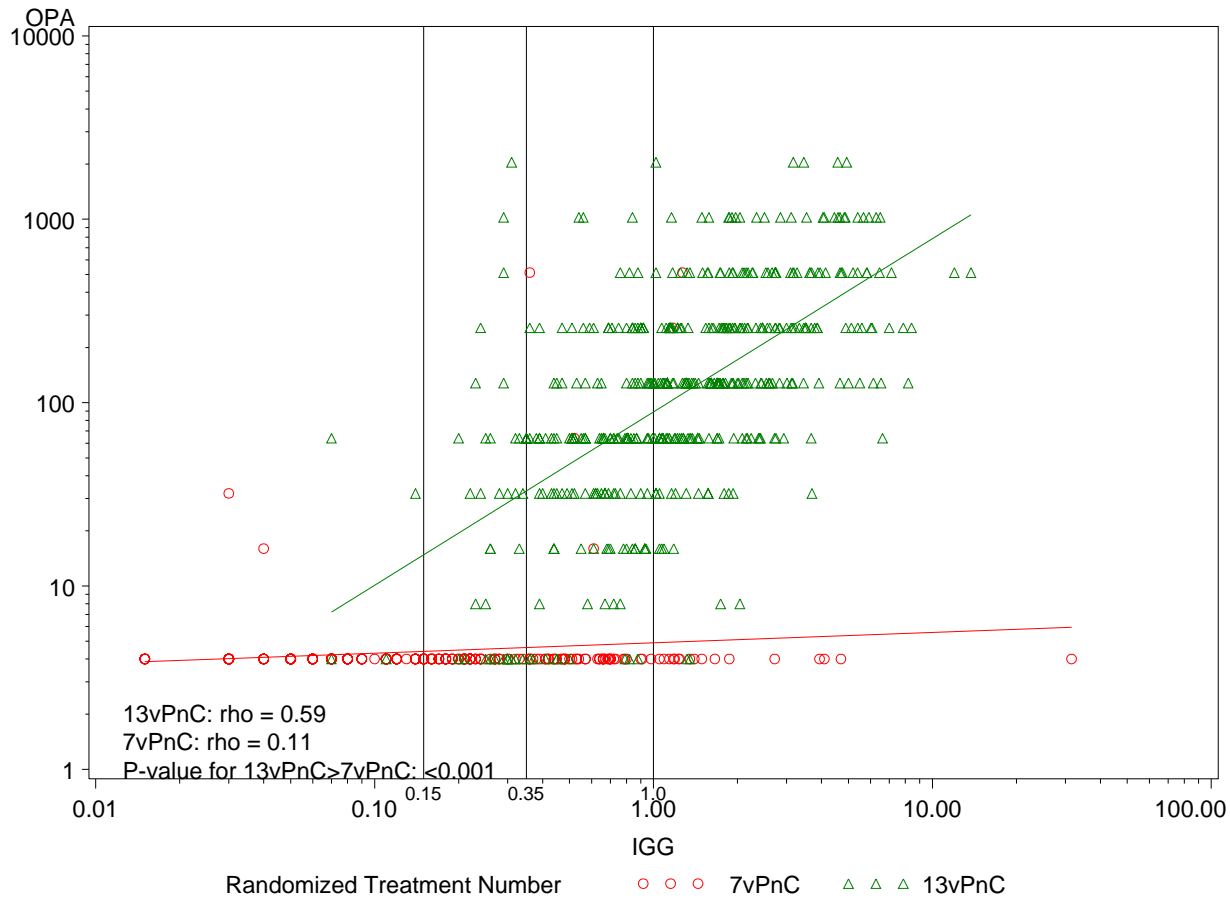
Serotipo 14



# Correlación ELISA – OPA

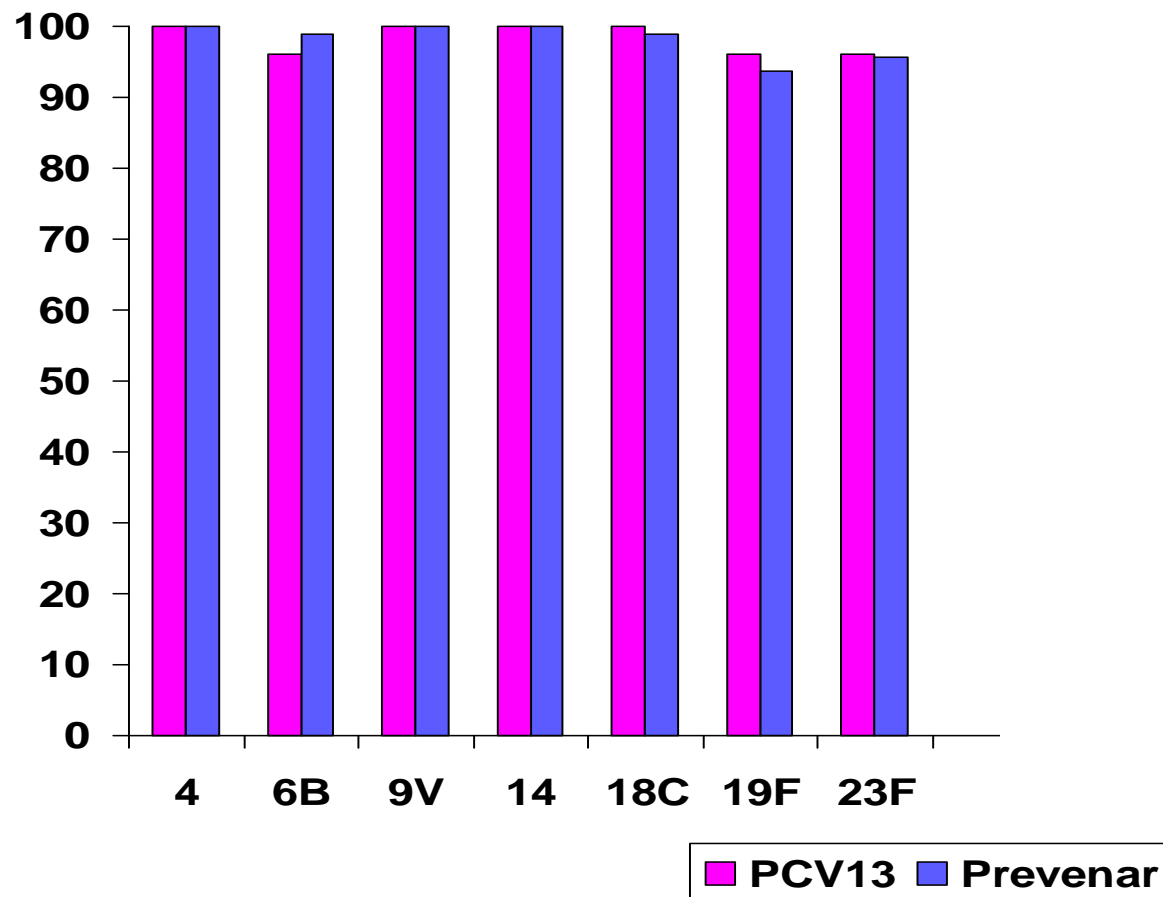
## Serotipo 5

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



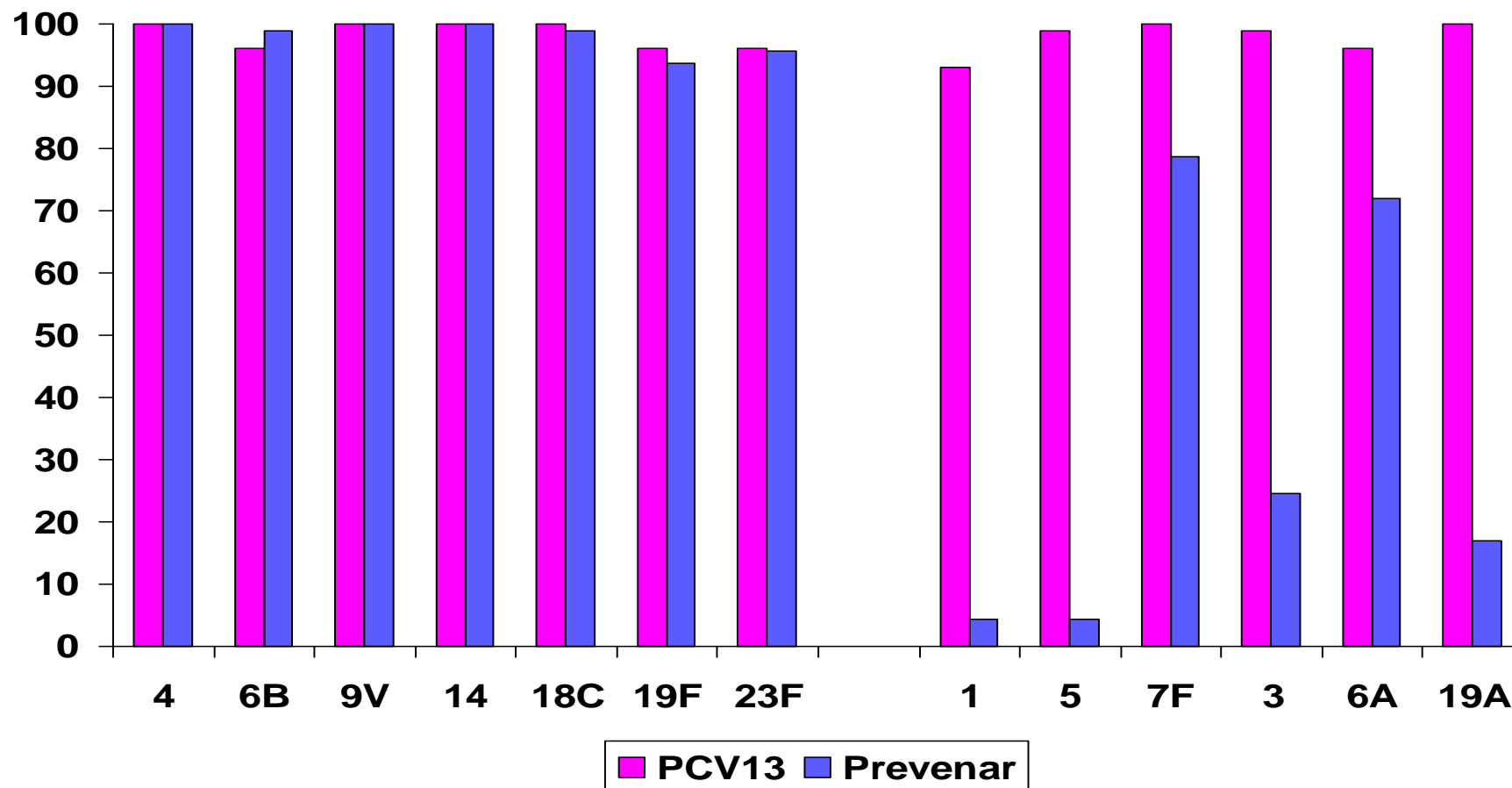
# OPA Post Serie Primaria

% Alcanzando OPA  $\geq$ 1:8



# OPA Post Serie Primaria

% Alcanzando OPA  $\geq$ 1:8



# OPA- GMTs Post Serie Primaria – Serotipos Nuevos

---

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

# 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

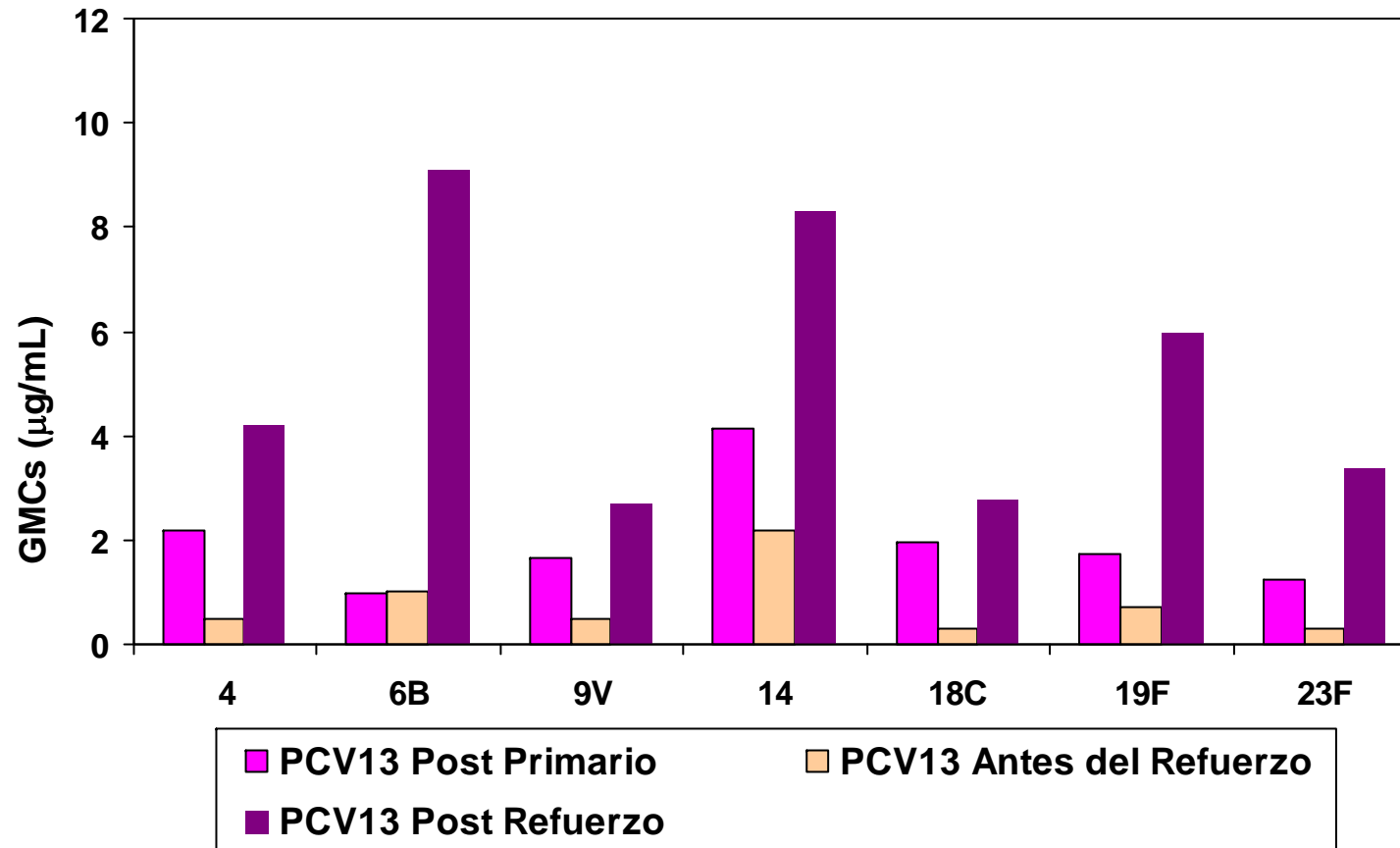
- **Criterios Secundarios:**

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

WHO 2005. WHO Technical Report Series No. 927

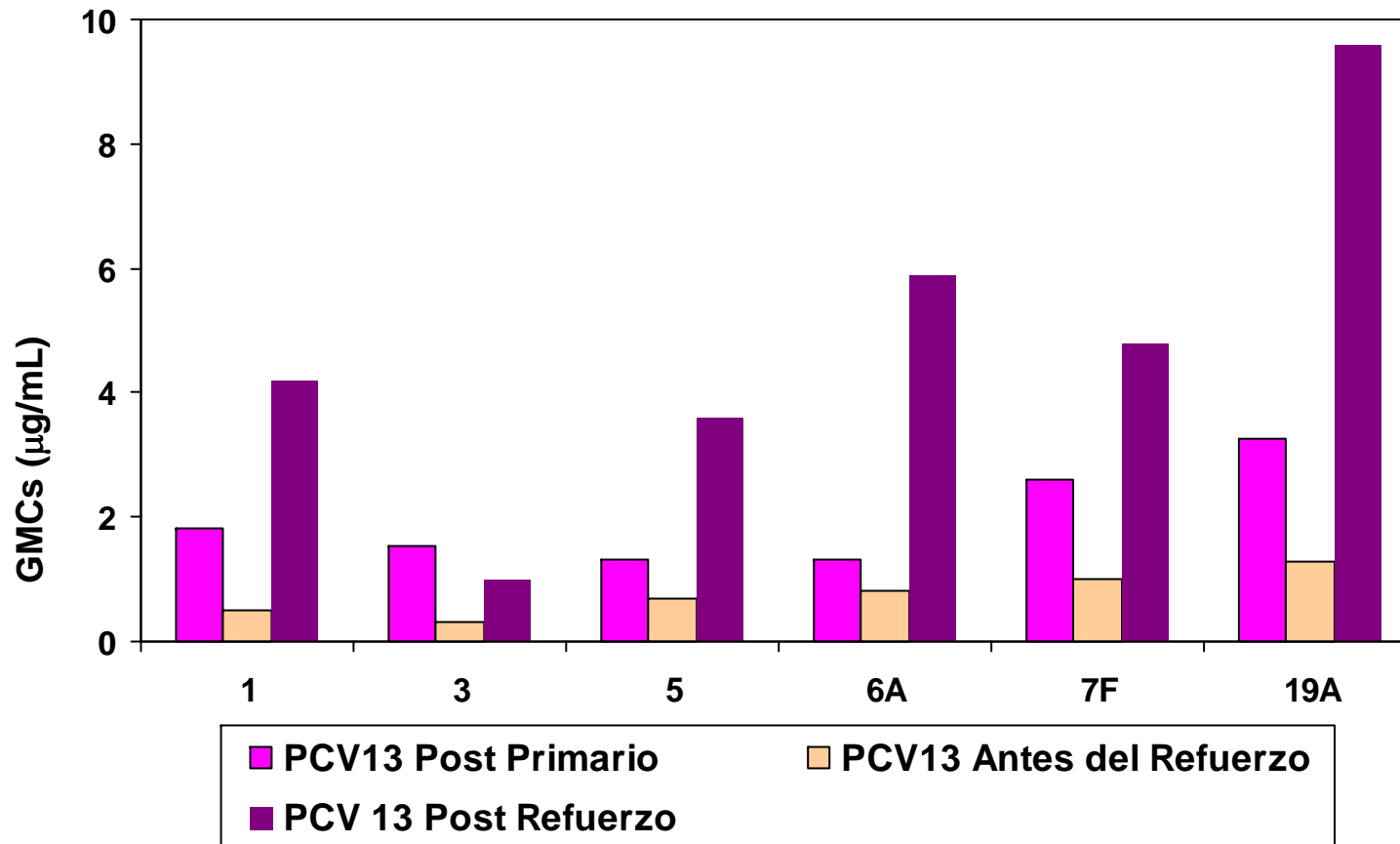
# Priming- Memoria

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



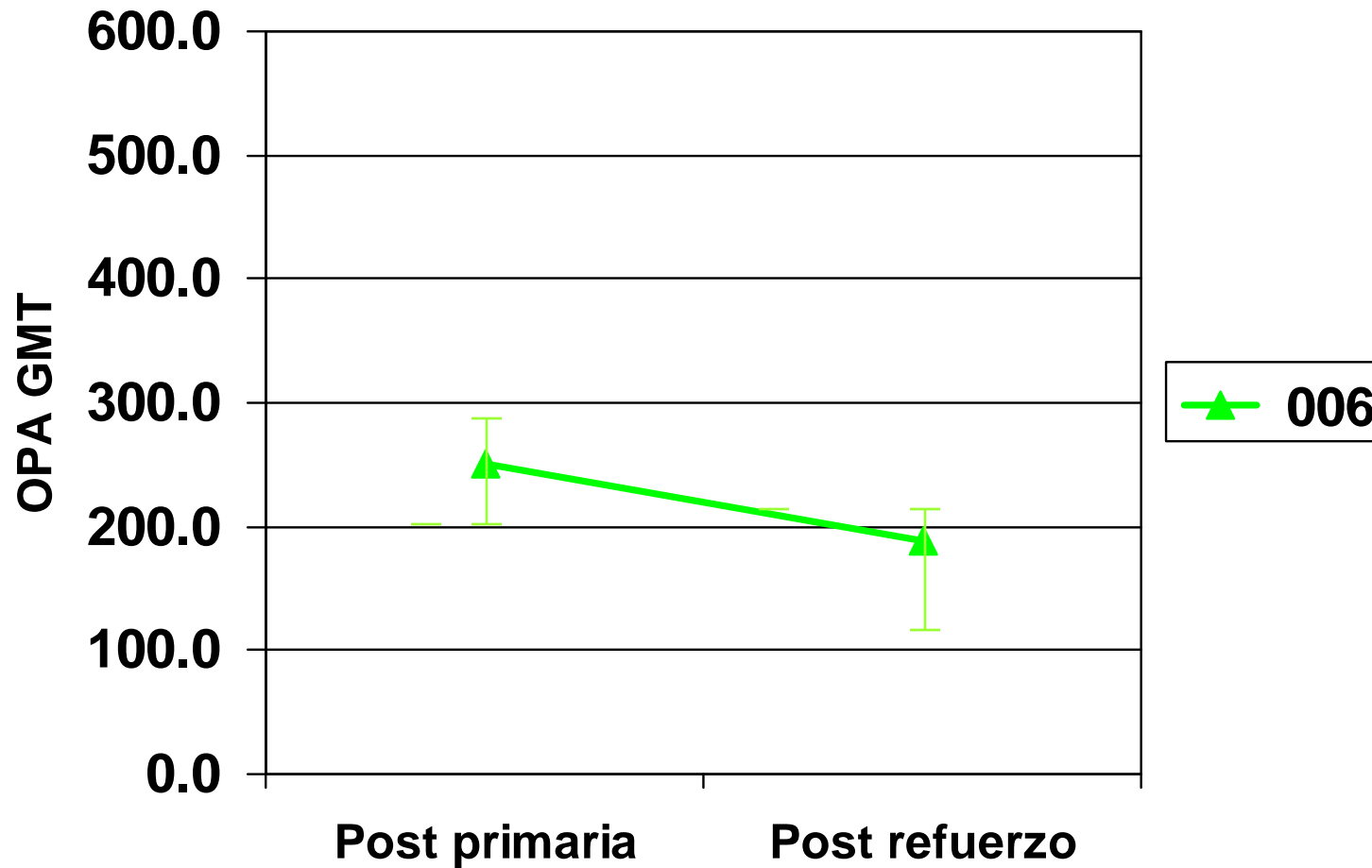
# Priming - Memoria

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

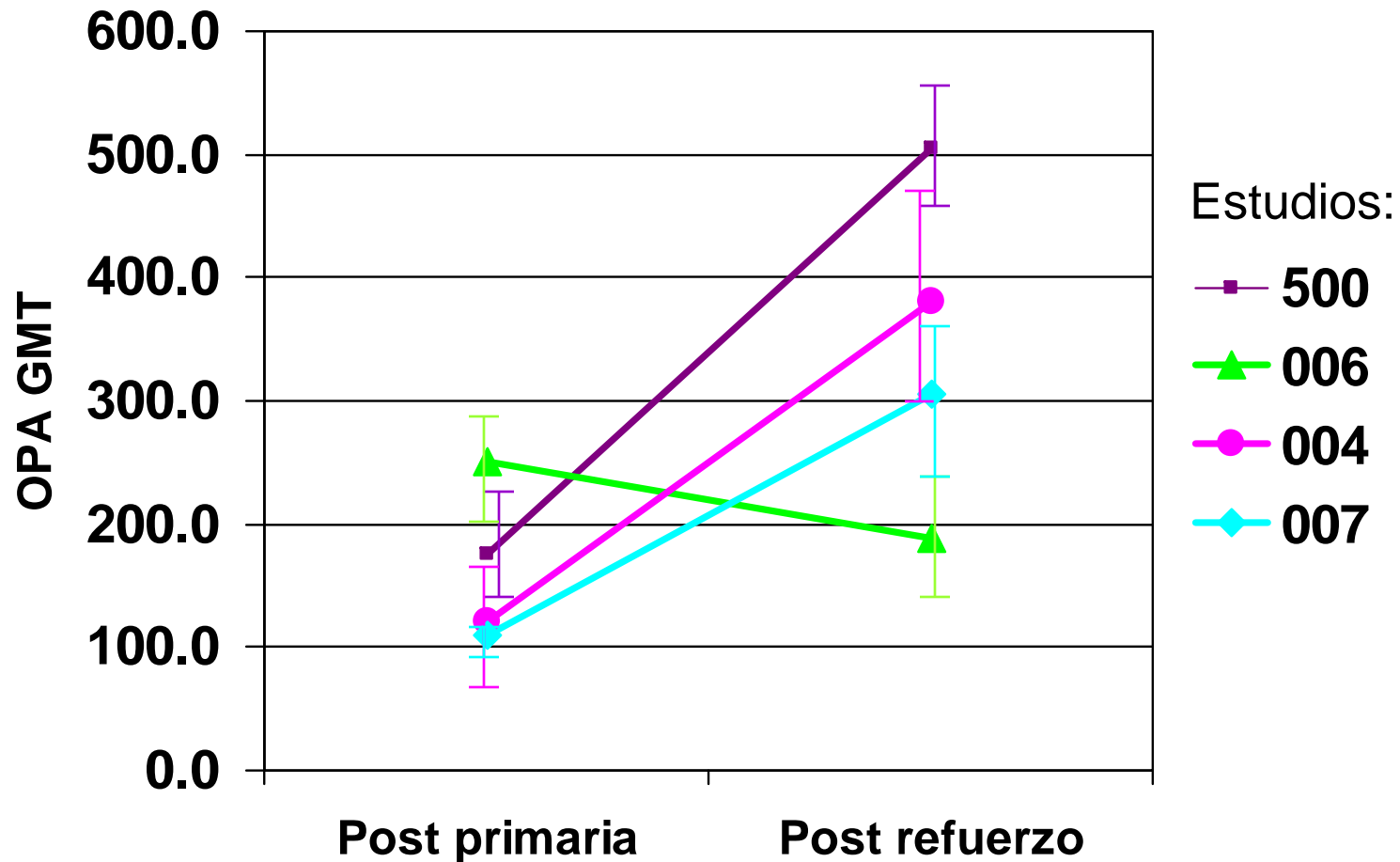




# PCV13 Serotipo 3: OPA GMTs Post Serie Primaria y Post Refuerzo



# 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

<b>PCV13</b>	Proteína Transportadora: CRM <sub>197</sub>	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
<b>TOTAL PCV13 safety database in infants</b>	<b>4429</b>	<b>1712</b>	<b>859</b>	<b>6886</b>
Naïve subjects study (toddlers) – Poland	354			354
<b>TOTAL PCV13 safety database</b>	<b>4783</b>			<b>7240</b>

**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><b>PCV13 no afectó la inmunogenicidad o seguridad de las vacunas administradas al mismo tiempo</b></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 CRM<sub>197</sub>

---

<b>Prevenar</b>	<b>Proteína Transportadora: CRM<sub>197</sub></b>	<b>4</b>	<b>6B</b>	<b>9V</b>	<b>14</b>	<b>18C</b>	<b>19F</b>	<b>23F</b>	
-----------------	---	----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------	--

<b>PCV13</b>	<b>PREVENAR</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6A</b>	<b>7F</b>	<b>19A</b>
--------------	-----------------	----------	----------	----------	-----------	-----------	------------



# 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, CRM<sub>197</sub>
- 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**