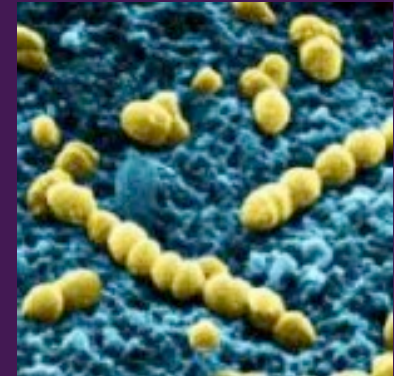
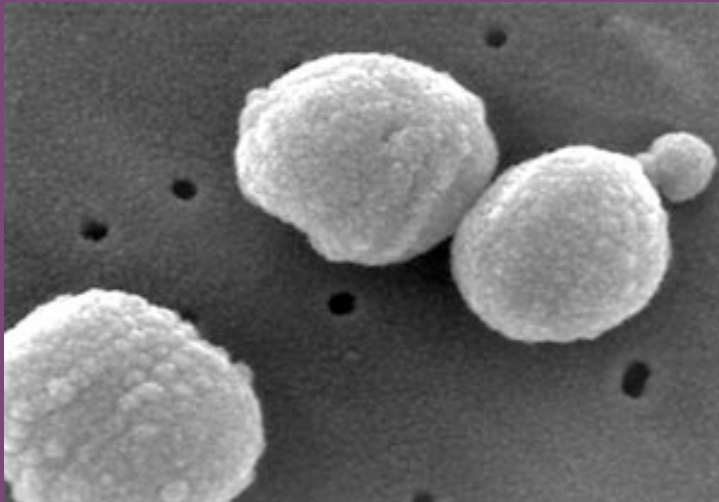


VIII Jornadas de

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

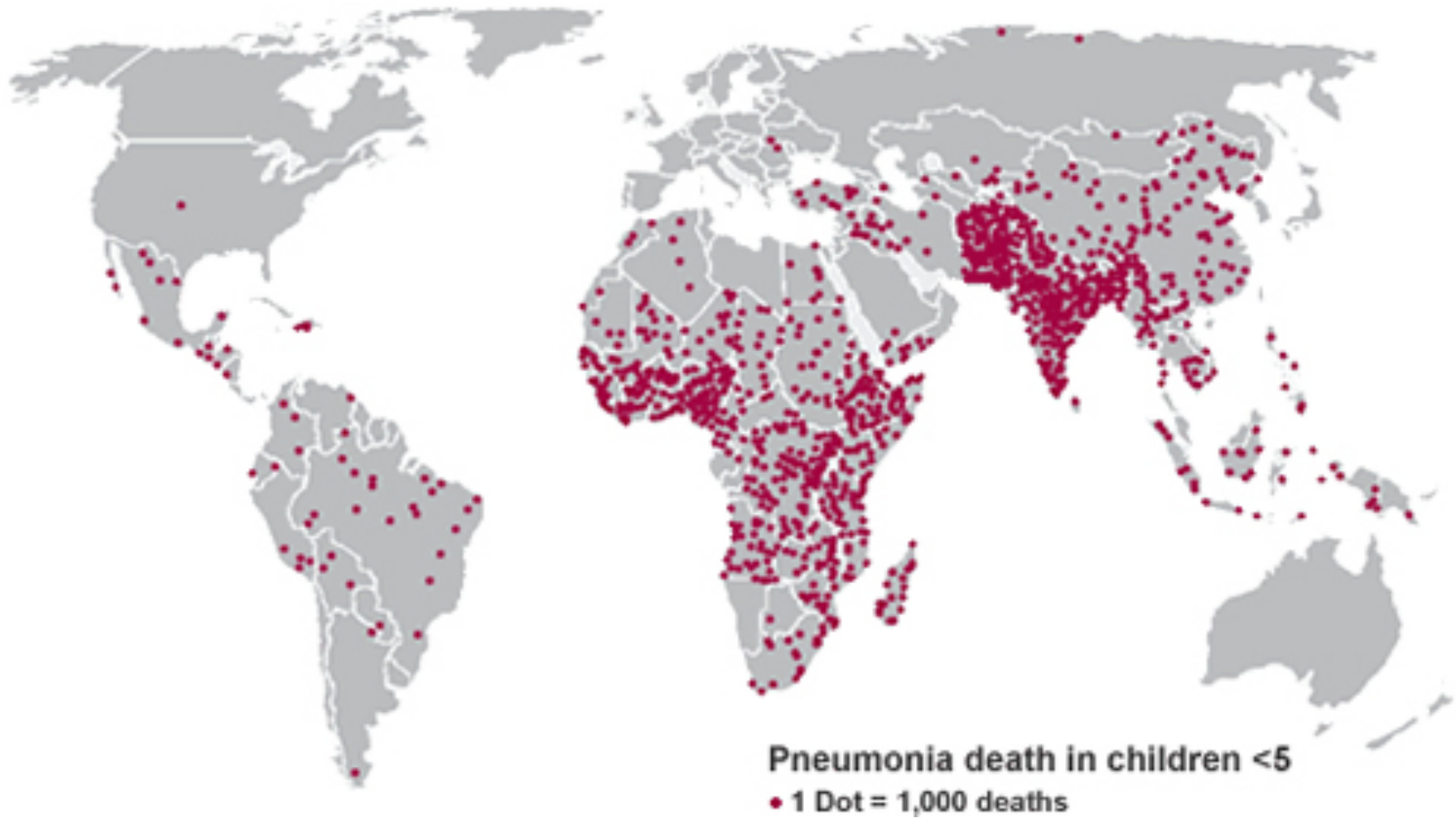
Dra. María Garcés Sánchez
Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA)
CS Nazaret. Valencia



Enfermedad neumocócica

Visión global de conjunto

- ❖ *Grave.* Hasta 1 millón de muertes de niños al año. Los supervivientes de meningitis suelen sufrir discapacidades de por vida (retraso mental, paresia, espasticidad, sordera...).
- ❖ *Común.* La primera causa de mortalidad prevenible con vacunas.
- ❖ *Prevenible.* Vacunas eficaces disponibles en la actualidad.



Credit: PneumoACTION 2010 website.

PneumoACTION is a project of the International Vaccine Access Center
at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health



Teniendo en cuenta la **elevada carga de morbilidad neumocócica en los niños pequeños y la inocuidad y la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en este grupo de edad**, la OMS considera que se debe **conceder prioridad a la inclusión de esta vacuna en los programas nacionales de inmunización**, en particular en los países en los que la mortalidad en los niños de <5 años es superior a 50/1000 nacidos vivos o en los que mueren anualmente más de 50.000 niños.



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

¿Número de dosis?
¿Intervalo entre dosis?
¿Edad de vacunación?
¿Dosis booster?

¿Serotipos circulantes?



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

¿Número de dosis?

Diferentes esquemas de **Vacunación antineumocócica** empleados:

Primovacunación

Booster (≥ 12 meses)

3 dosis

+

1 dosis

2 dosis

+

1 dosis

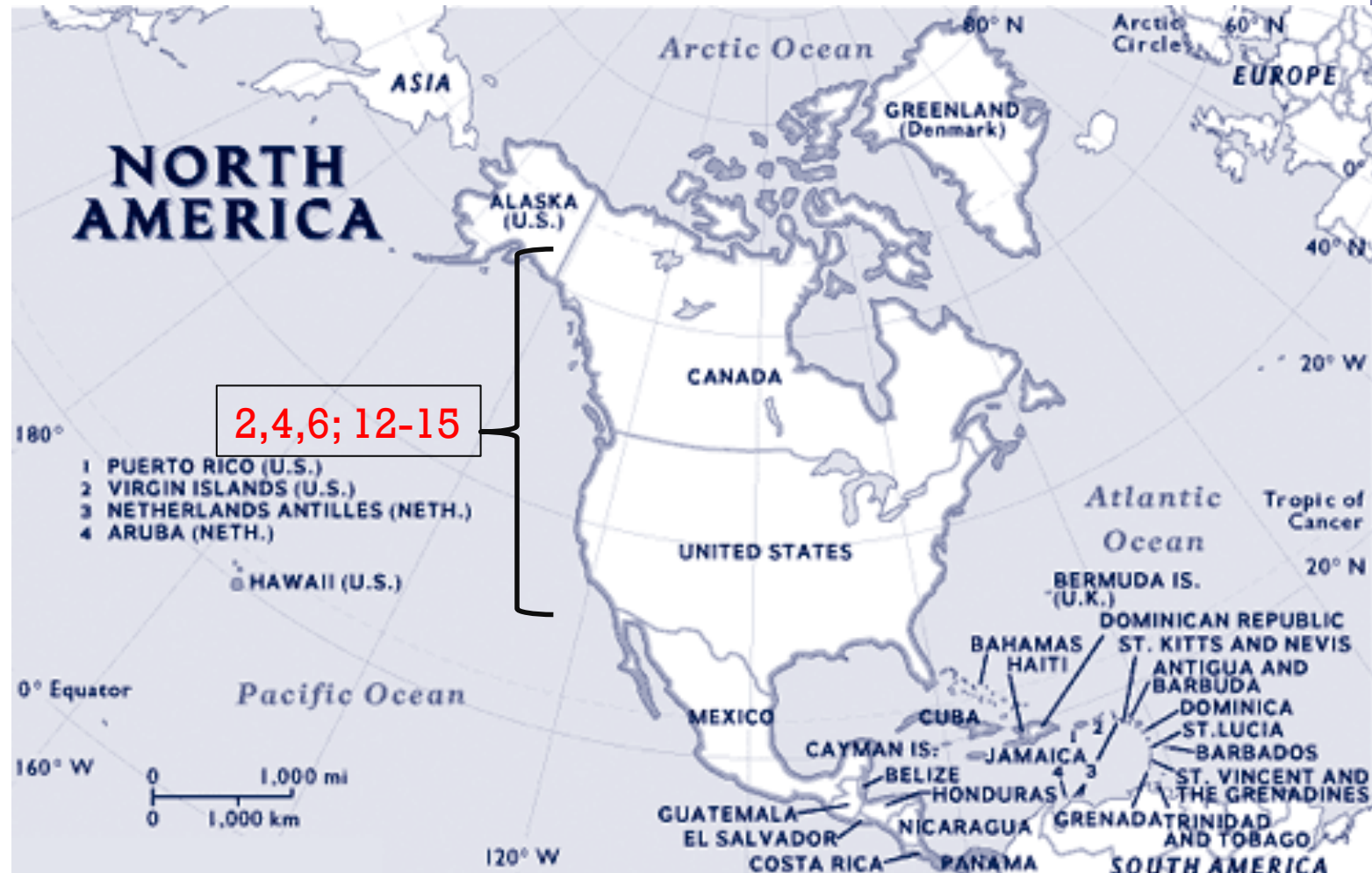
3 dosis

+

0 dosis

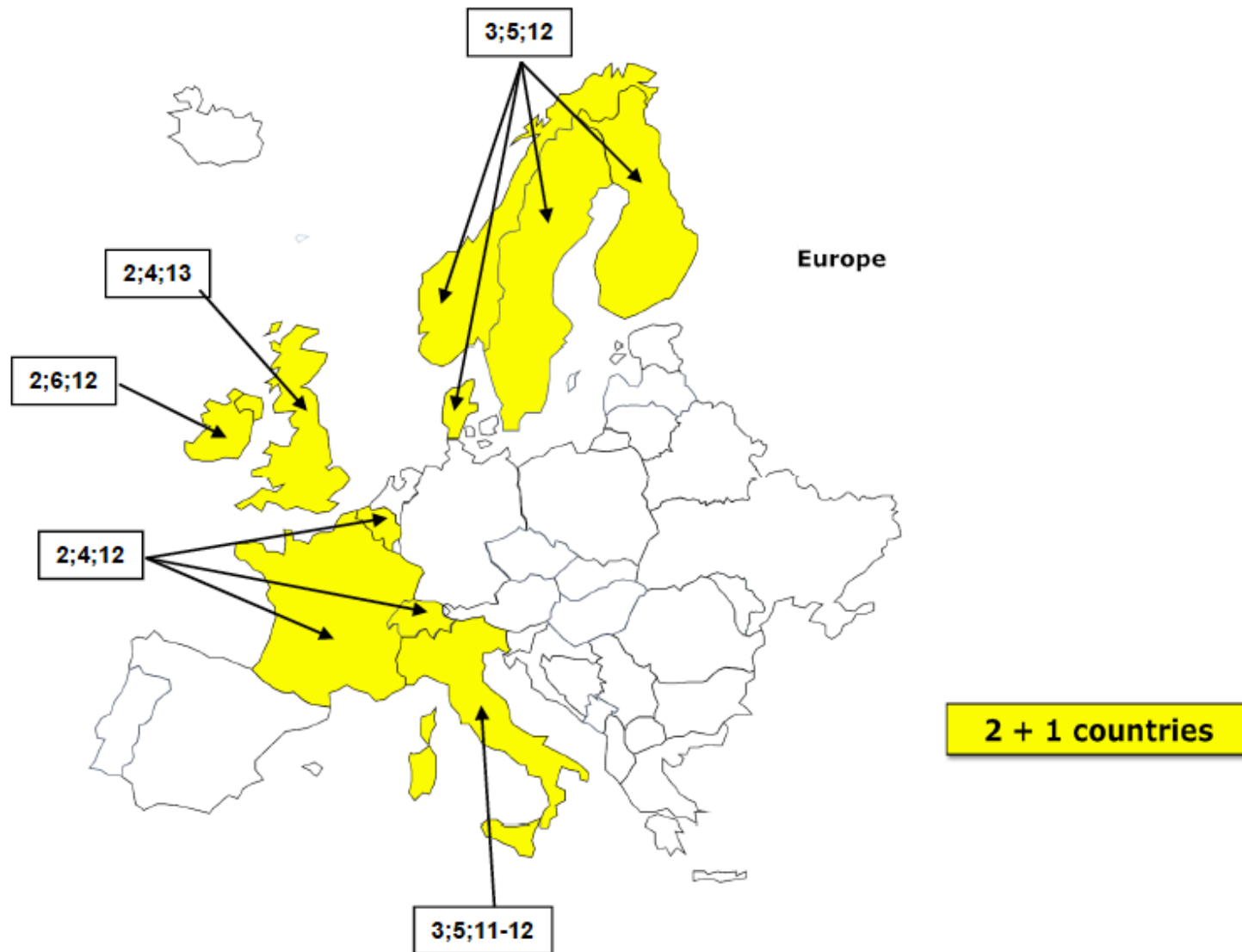
+

Prevenir® en EEUU 3+1



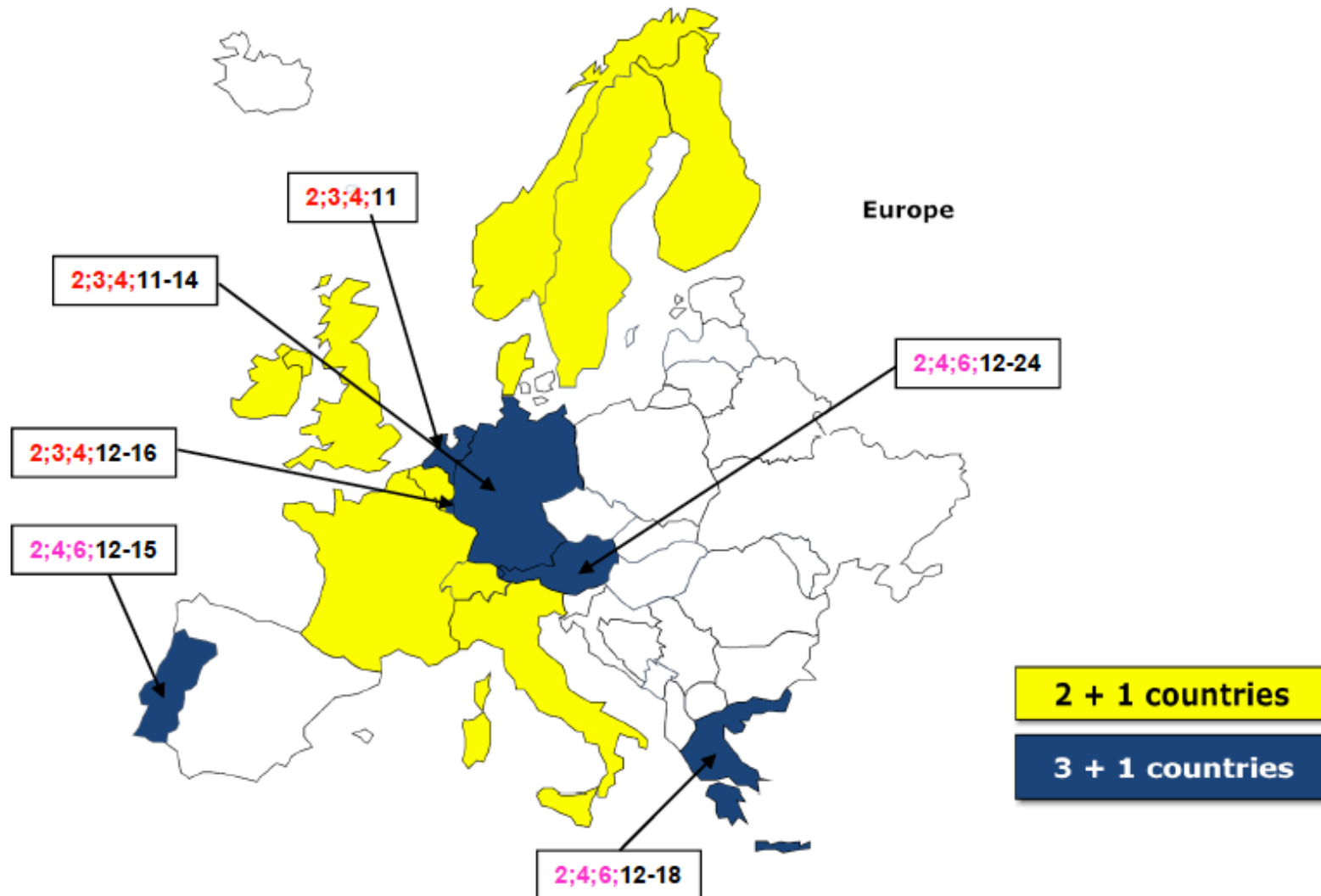


Prevenar® en Europa 2+1



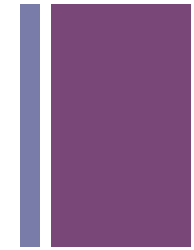


Prevenar® en Europa 3 + 1





Prevenar® en Europa (Global)



EUROPA

1. UK 2+1
2. Irlanda 2+1
3. Francia 2+1
4. Suiza 2+1
5. Alemania 3+1
6. Holanda 3+1
7. Bélgica 2+1
8. Luxemburgo 3+1
9. Liechtenstein 2+1
10. Italia 2+1
11. España 3+1 (Madrid)
12. Suecia 2+1
13. Noruega 2+1
14. Dinamarca 2+1
15. Grecia 3+1
16. Chipre 3+1
17. Eslovaquia 2+1
18. Hungría 3+1
19. Turquía 3+1

Europe

2;4;6;12-18
2;4;15 (Madrid)

**En 11 de los 19 países con vacuna en
calendario, en esquema 2+1**

2 + 1 countries

3 + 1 countries

**Mixed 2+1 &
3 + 1 countries**



**Justificación epidemiológica
de las pautas de vacunación
antineumocócica**

¿Número de dosis?

**¿ Dos o Tres dosis
en
Primovacunación ?**

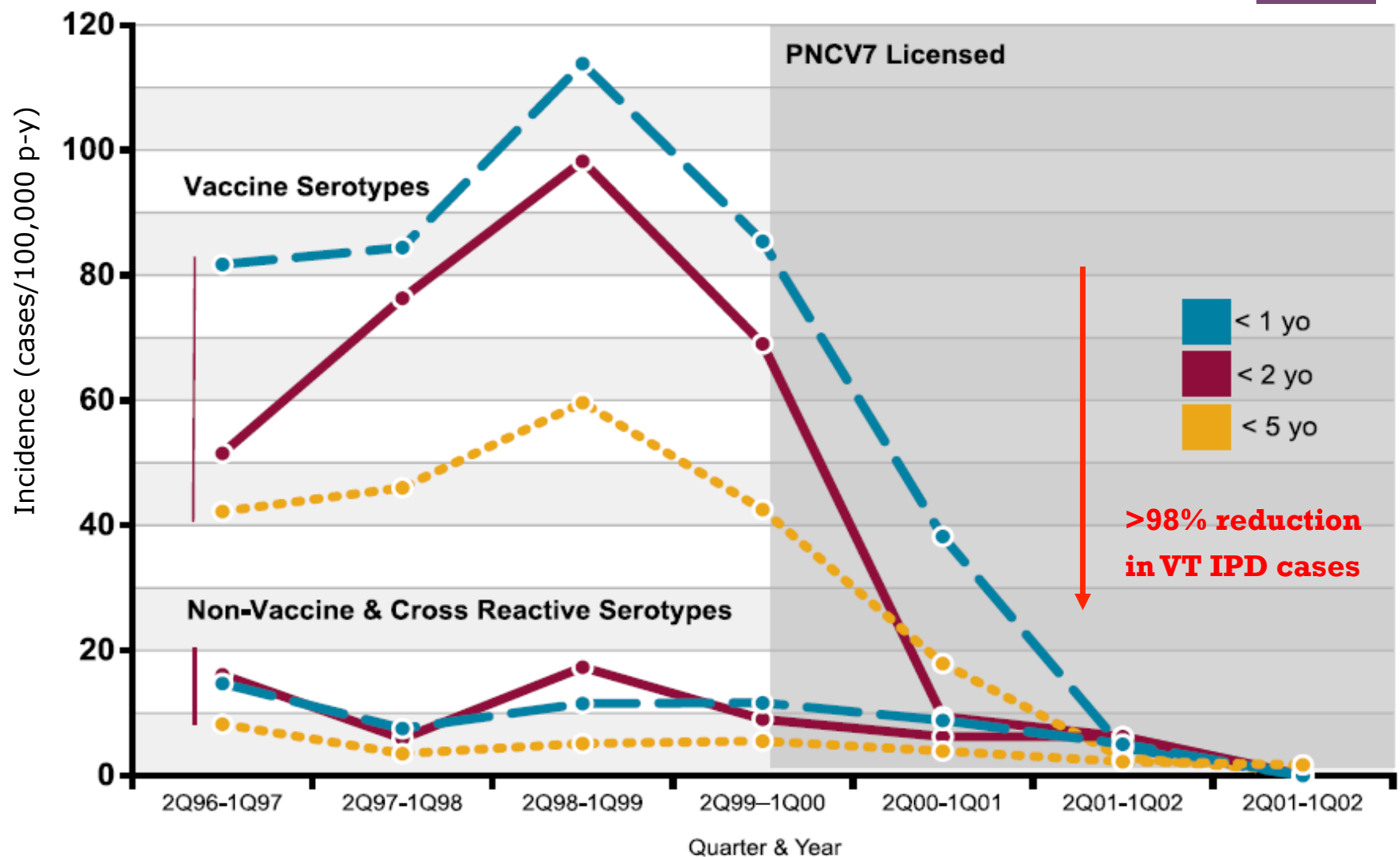


Vacuna PC-7val

3 + 1

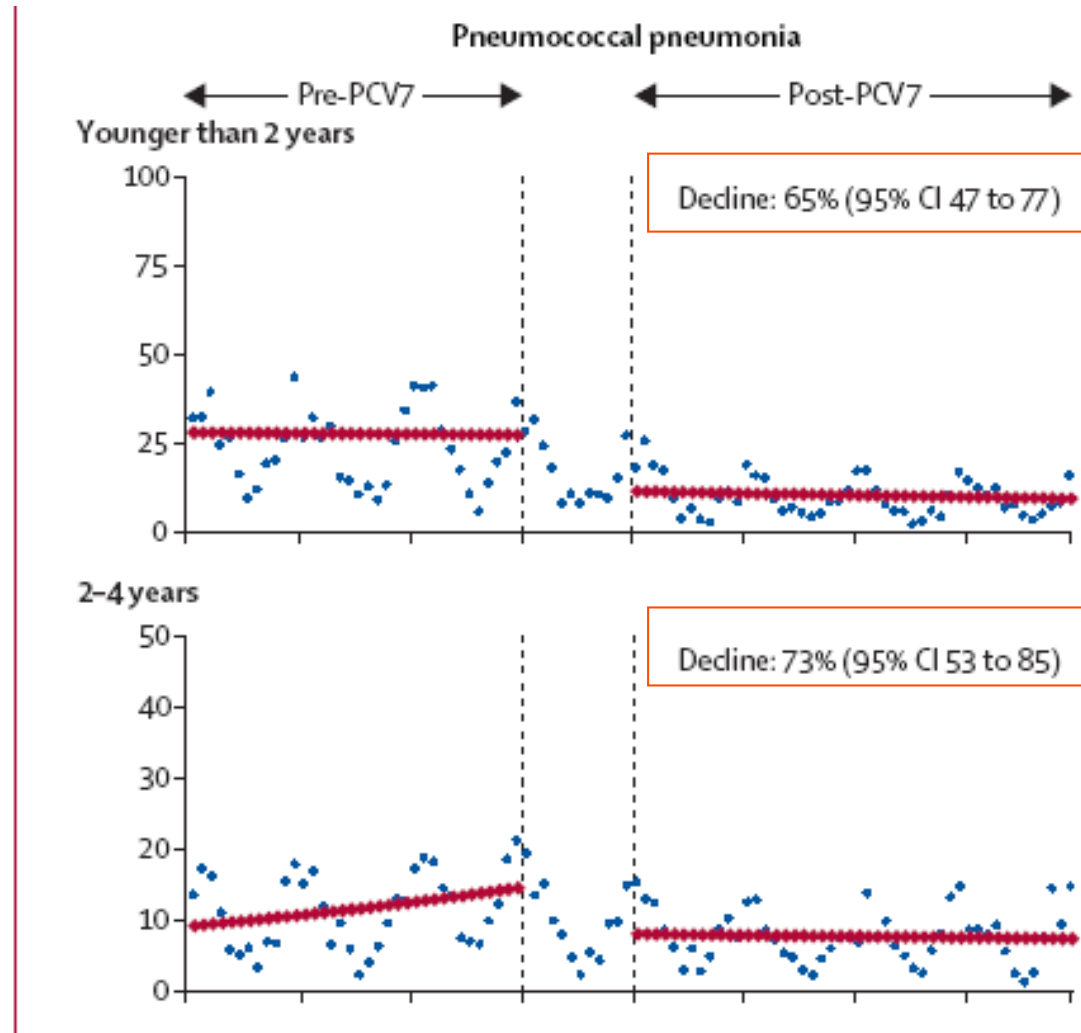
La Experiencia Americana

+ PCV-7 disminución drástica de la incidencia de serotipos incluidos en vacuna (<5 años)

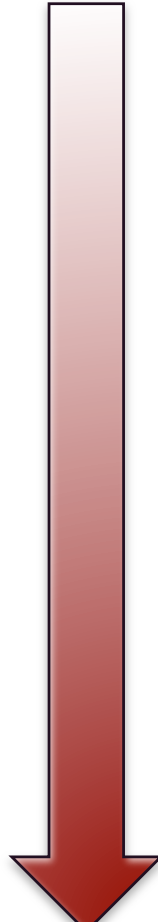


Adapted from Black S, Shinefield H, et al. PIDJ 2004; 23(6): 485-9.

+ Reducción en la tasa de ingresos hospitalarios por neumonía neumocócica en < 5 años (1997-2004)

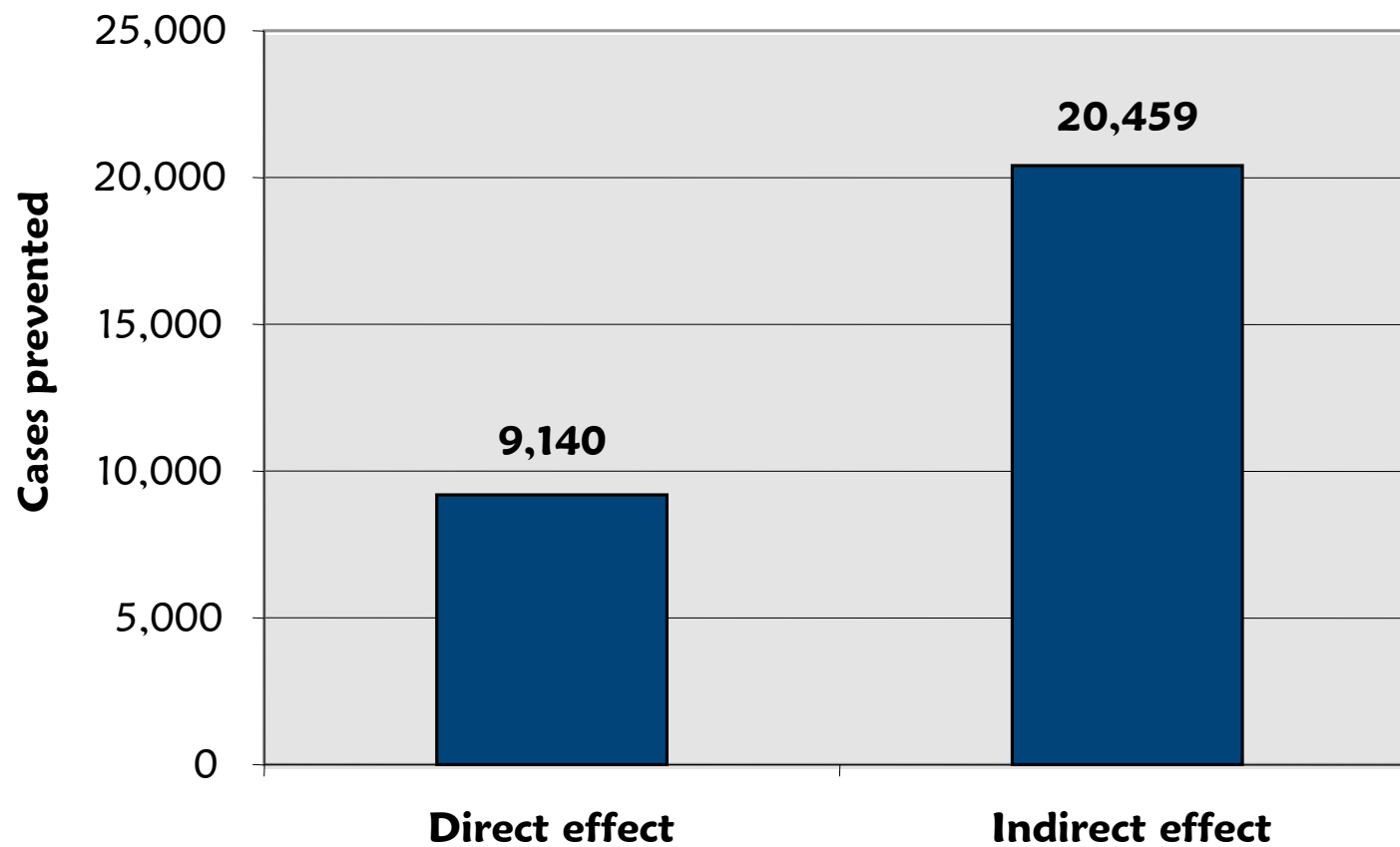


Impact of the 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in on IPD Older Children and Adults (Northern California Kaiser Permanente)



Age Group (yrs)	Rate Prior to Prevenar Introduction April 95- Mar 00 Cases/100,000 person-years	Rate After Prevenar Introduction April 02-Mar 03 Cases/100,000 person-years	Percent Reduction (95% CI)	P-value
5-19	2.60	1.57	39% (-12, 71)	0.14
20-39	5.72	2.72	52% (28, 70)	0.0009
40-59	10.20	8.60	16% (-7, 34)	0.16
60+	35.39	25.65	27% (13, 40)	0.0006
All > 5 yo	11.37	8.54	25% (14, 34)	<0.0001

Black S, et al. Pediatr Infect Dis J 2004;23:485-489



Estimated annual cases of vaccine-type IPD prevented in the US, 2003

CDC. MMWR 2005; 54: 893-7.

+

USA 3 + 1: OK



- Descenso drástico de la ENI por serotipos incluidos en la población vacunada
- Descenso de la ENI en todos los grupos de edad debido a la inmunidad de grupo
- Descenso de neumonía y otitis media aguda
- Pequeño incremento de la ENI por serotipos no incluidos frente a elevado impacto sobre la enfermedad global



Vacuna PC-7val

La Experiencia
europea

Esquemas

2+1 y 3+1

+ La experiencia europea



- 19 países con vacuna en calendario

- En **11 de ellos en esquema 2+1**

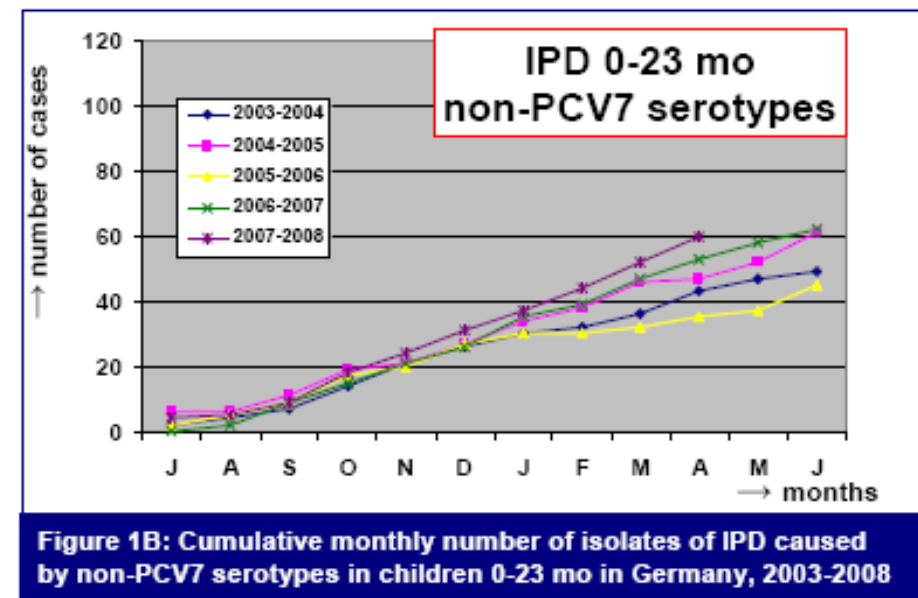
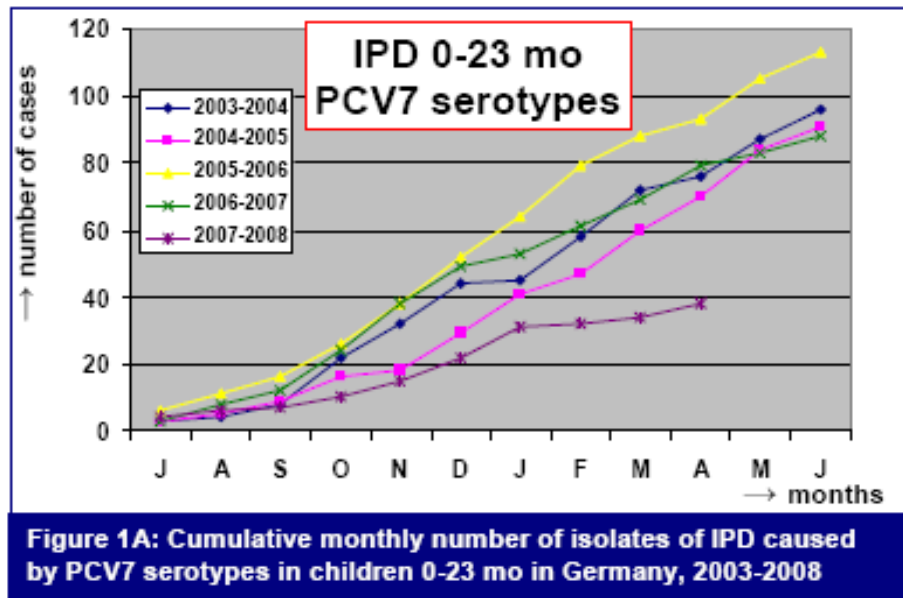
- UK (2,4; 13)
 - Noruega (3,5; 12)
 - Liguria, Italia (3,5; 11-12)

- **Esquema 3+1**

- Alemania (2,4,6; 12-24)
 - España:
 - Madrid (HERACLES) (2,4,6; 12-18)

+ Alemania (3+1) : Evolución casos de ENI en menores de 2 años (2003- 2008)

- Introducción vacuna en calendario: Julio 2006 (cobertura 1ª dosis: 84%)
- Reducción del 50% en el número de casos de ENI debida a serotipos vacunales en niños menores de 2 años



+ Alemania (3+1) : Evolución casos de ENI en menores de 5 años (2003- 2008)

- Introducción vacuna en calendario: Julio 2006
- Reducción en el número de casos de ENI por serotipos vacunales

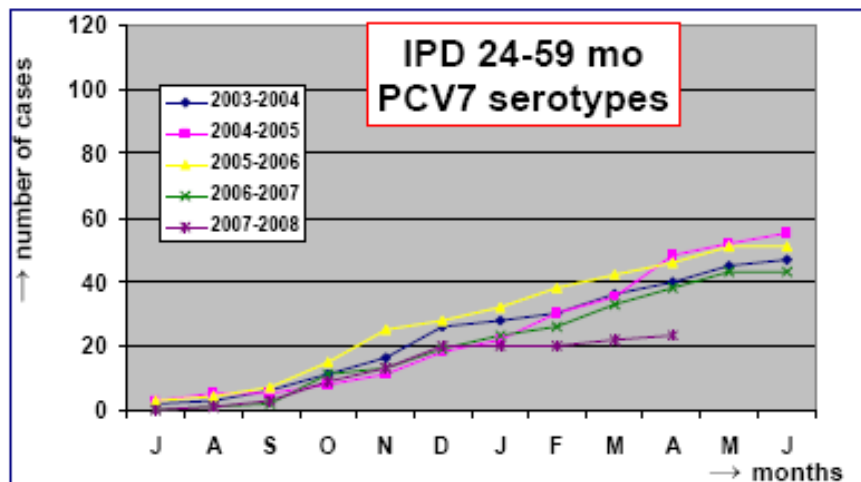


Figure 2A: Cumulative monthly number of isolates of IPD caused by PCV7 serotypes in children 24-59 mo in Germany, 2003-2008

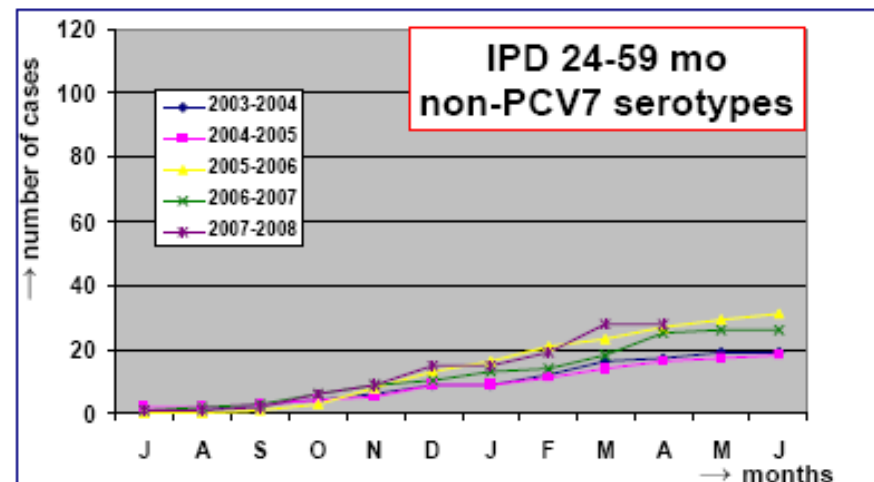
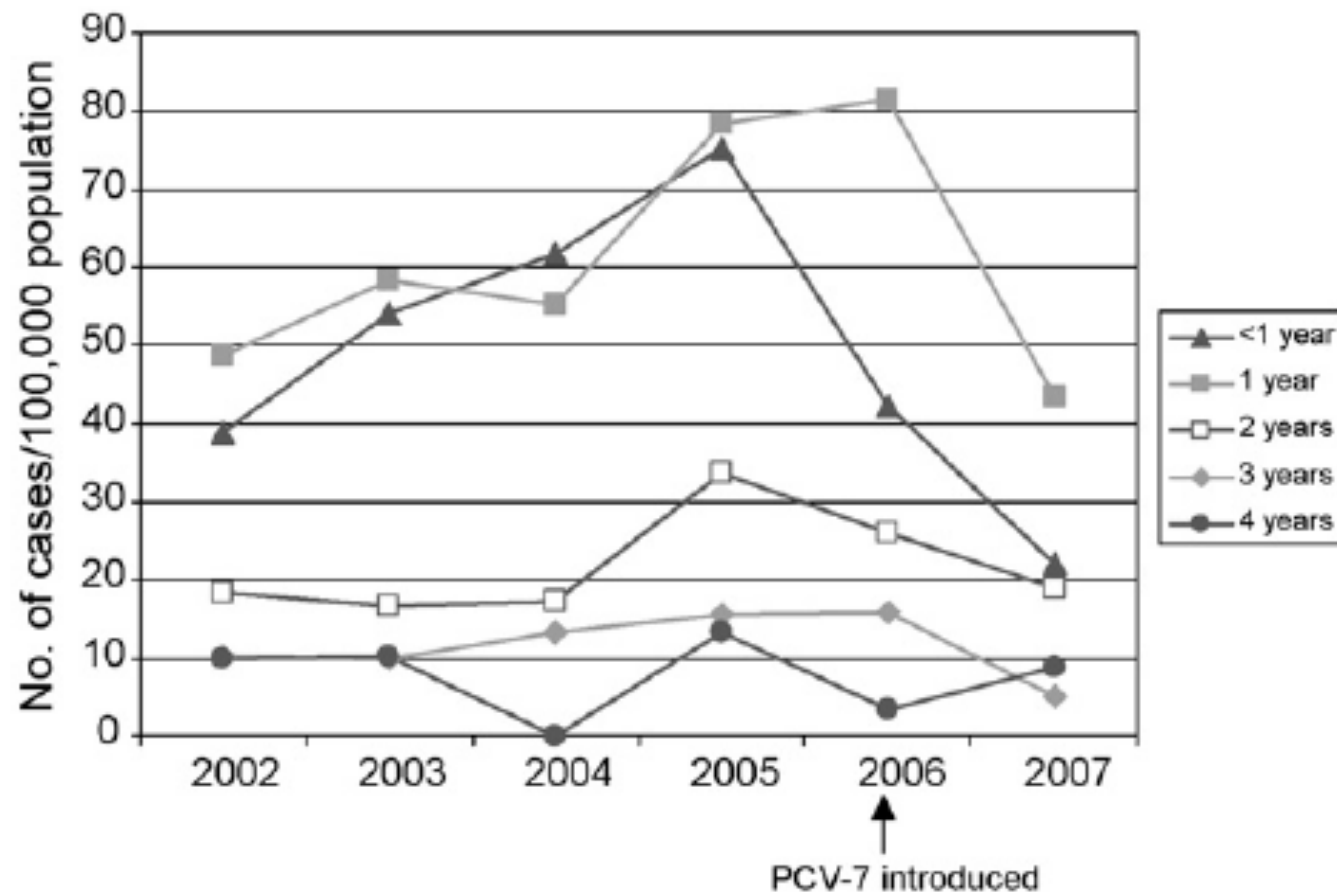


Figure 2B: Cumulative monthly number of isolates of IPD caused by non-PCV7 serotypes in children 24-59 mo in Germany, 2003-2008

+ NORUEGA (2+1): 3,5; 12 meses
Evolución casos de ENI todos serotipos en
menores de 5 años 2002- 2007





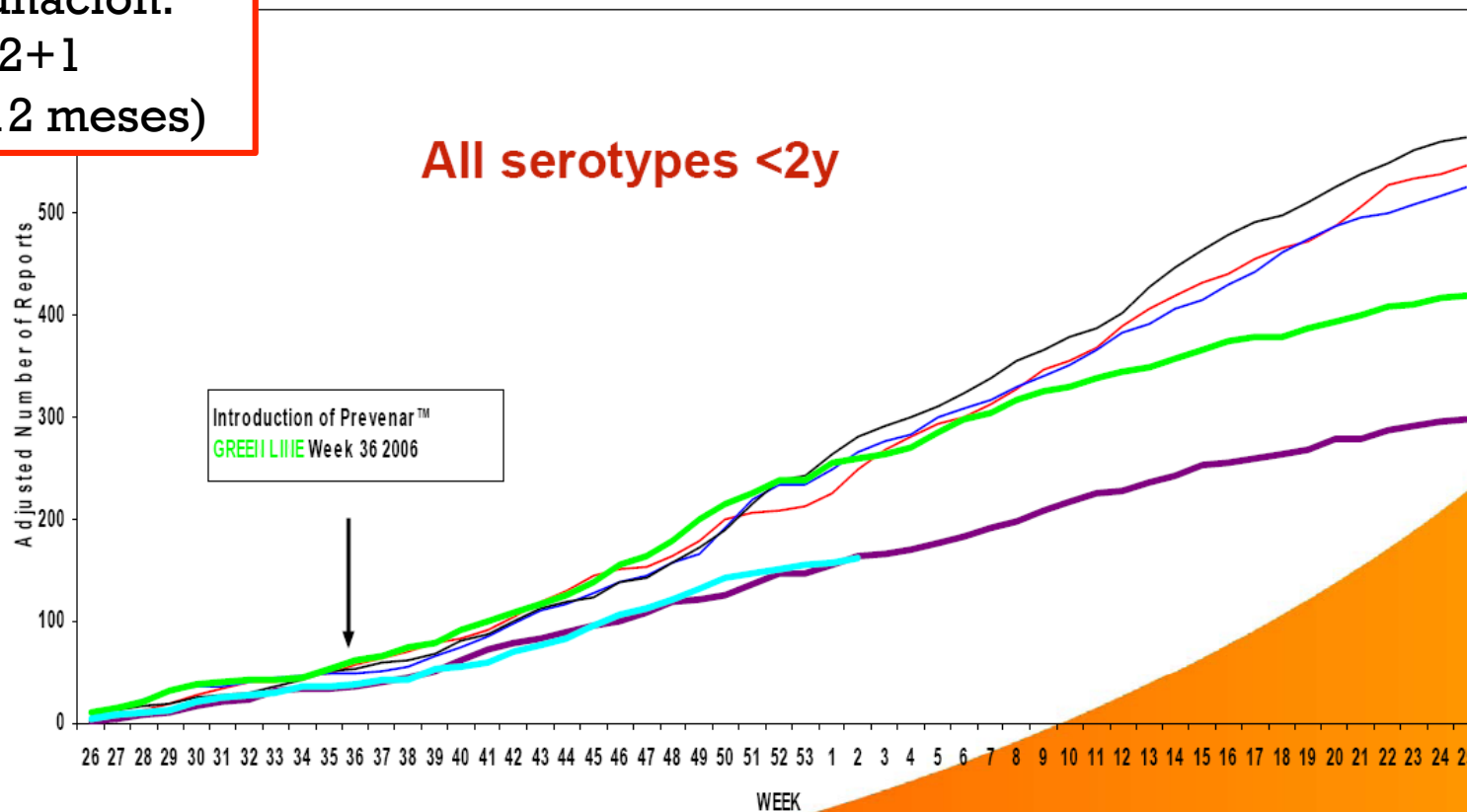
UK (2+1): Evolución casos de ENI todos serotipos en menores de 2 años (2003-enero 2009)

Cumulative weekly number of reports of Invasive Pneumococcal Disease : Children aged < 2 Years in England and Wales by Epidemiological Year: July-June (2003- To Date)



Pauta de
vacunación:
2+1
(2,4; 12 meses)

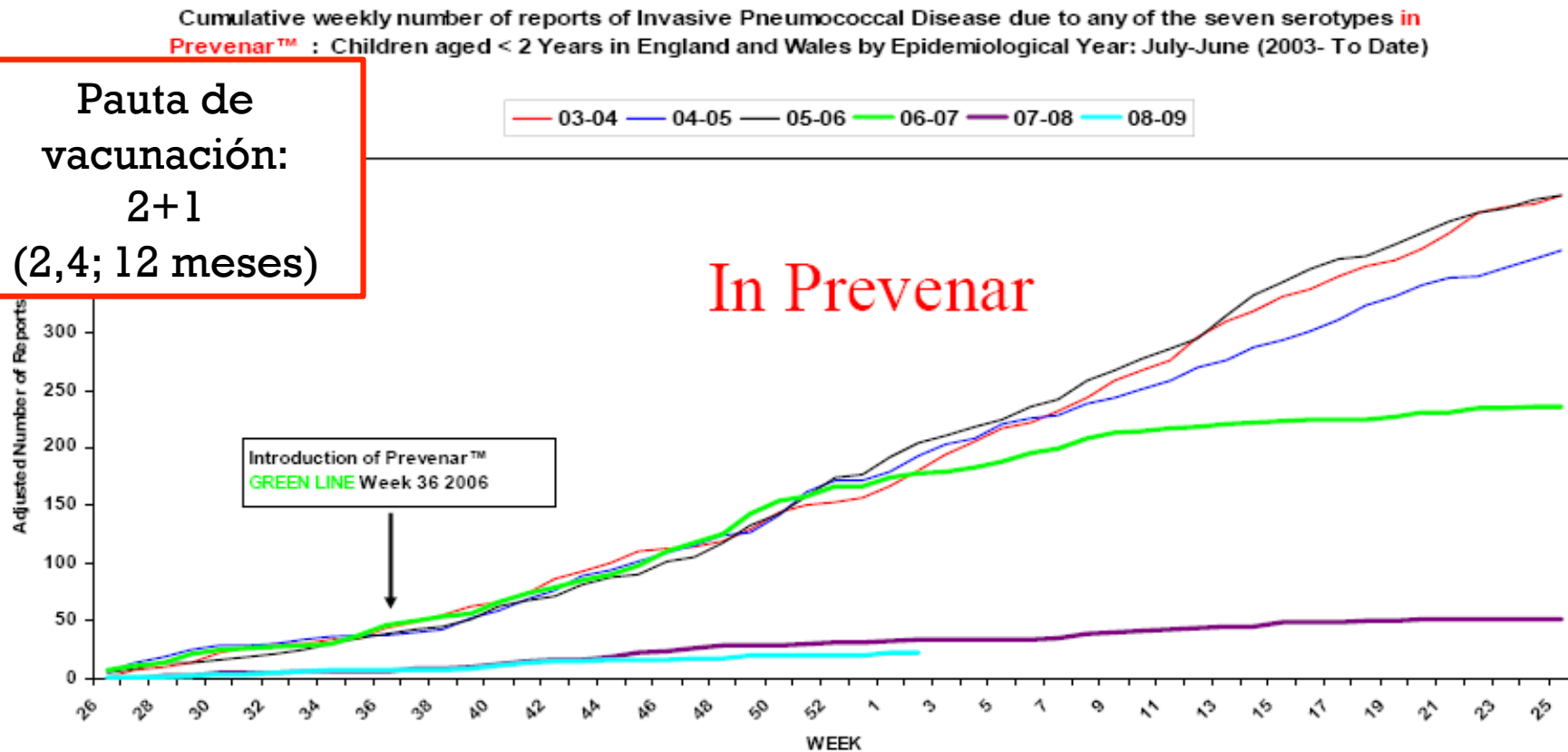
— 03-04 — 04-05 — 05-06 — 06-07 — 07-08 — 08-09





UK (2+1): Evolución casos de ENI por ST vacunales en menores de 2 años (2003-enero 2009)

**Pauta de
vacunación:
2+1
(2,4; 12 meses)**

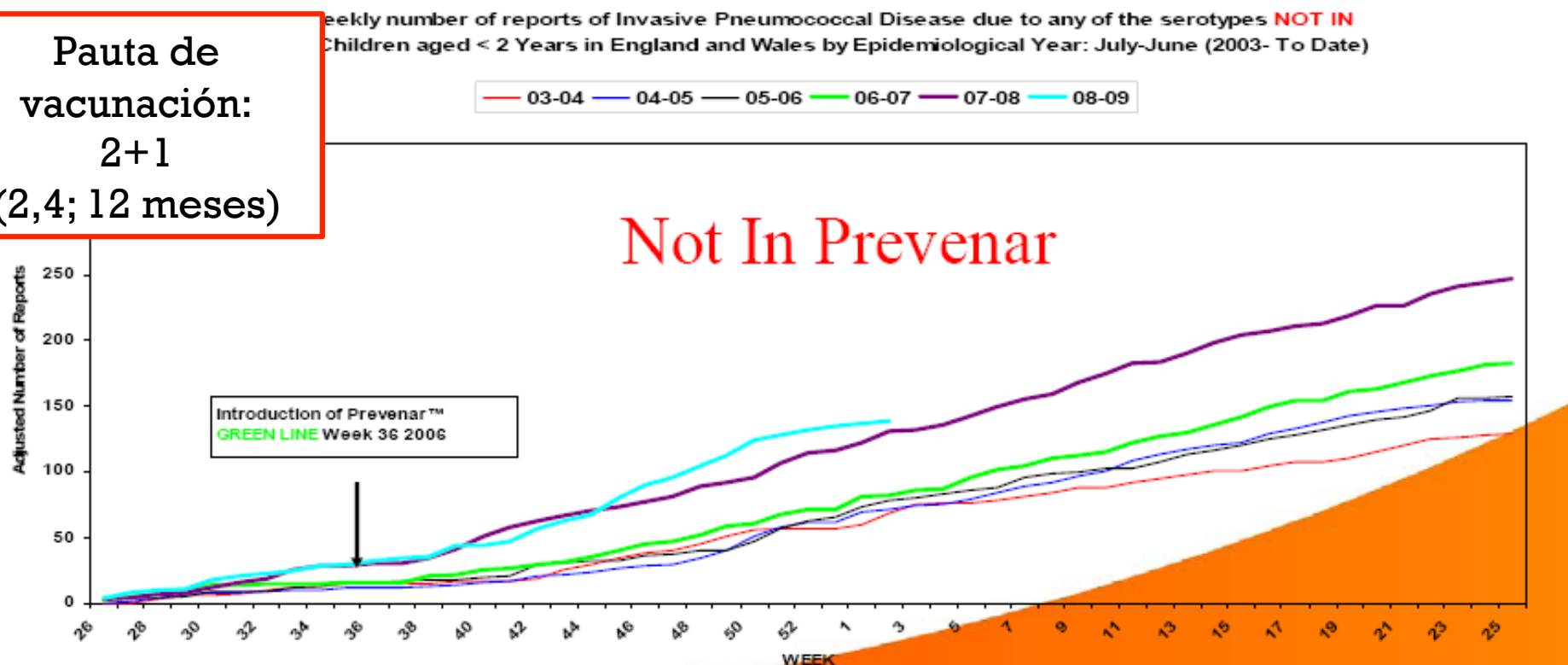




UK (2+1): Evolución casos de ENI por ST NO vacunales en menores de 2 años (2003-enero 2009)



Pauta de
vacunación:
2+1
(2,4; 12 meses)



+ UK (2+1): FALLOS VACUNALES (hasta enero 2009)

- 38 fallos vacunales

- Casos de ENI por ST incluidos en Prevenar®¹

COHORT	14	18C	19F	23F	6B	9V	TOTAL
Toddler Single Dose Catch UP			3	5	8	2	18
Two Dose Infant	1	1	8		9	1	20
TOTAL	1	1	11	5	17	3	38

+ Evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna PnC7-v en lactantes (UK) con esquema reducido (2+1)

- Pacientes randomizados con esquema **de 2+1** para recibir **7PnC** a los:
 - 2, 3; 12-13 meses ó
 - 2,4; 12-13 meses

Inmunogenicidad medida mediante ELISA: títulos Acs IgG específicos por serotipo tras las dosis de primovacunación , prebooster y posbooster.

➡ Los lactantes que recibieron la pauta de primovacunación a los 2,3 meses mostraron una muy baja respuesta de Ac, por lo que se suspendió los brazos de ensayo que los contenían.



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

¿Intervalo entre dosis?
¿Edad de vacunación?

- ✓ Evidencia de menor respuesta con la pauta de primovacunación 2, 3 meses, que con la 2,4 meses, en la pauta 2+1
- ✓ *Importante observar el intervalo entre dosis de ≥ 8 semanas (2 meses) en la primovacunación*

+ Concentración de Acs y eficacia vacunal



Table 1 Estimated antibody concentration threshold using immunogenicity and vaccine efficacy (VE) data from 3 clinical trials (18).

Study	Patients (per protocol)		VE observed	Estimated threshold	
	Control	PCV		µg/ml	95% CI
NCKP	10,995 (MnCC)*	10,940 (7vPCV)	97.4%	0.20	(0.03, 0.67)
American Indian	2,818 (MnCC)	2,974 (7vPCV)	76.8%	1.00	(0.25 > 50.00)
South Africa	18,550 (Placebo)	18,557 (9vPCV)	90%	0.68	(0.03, 6.00)
Pooled (unweighted)			93%	0.35	(0.09, 0.89)
Pooled (weighted)			93%	0.35	(0.11, 0.85)

*MnCC = Meningococcal group C conjugate vaccine

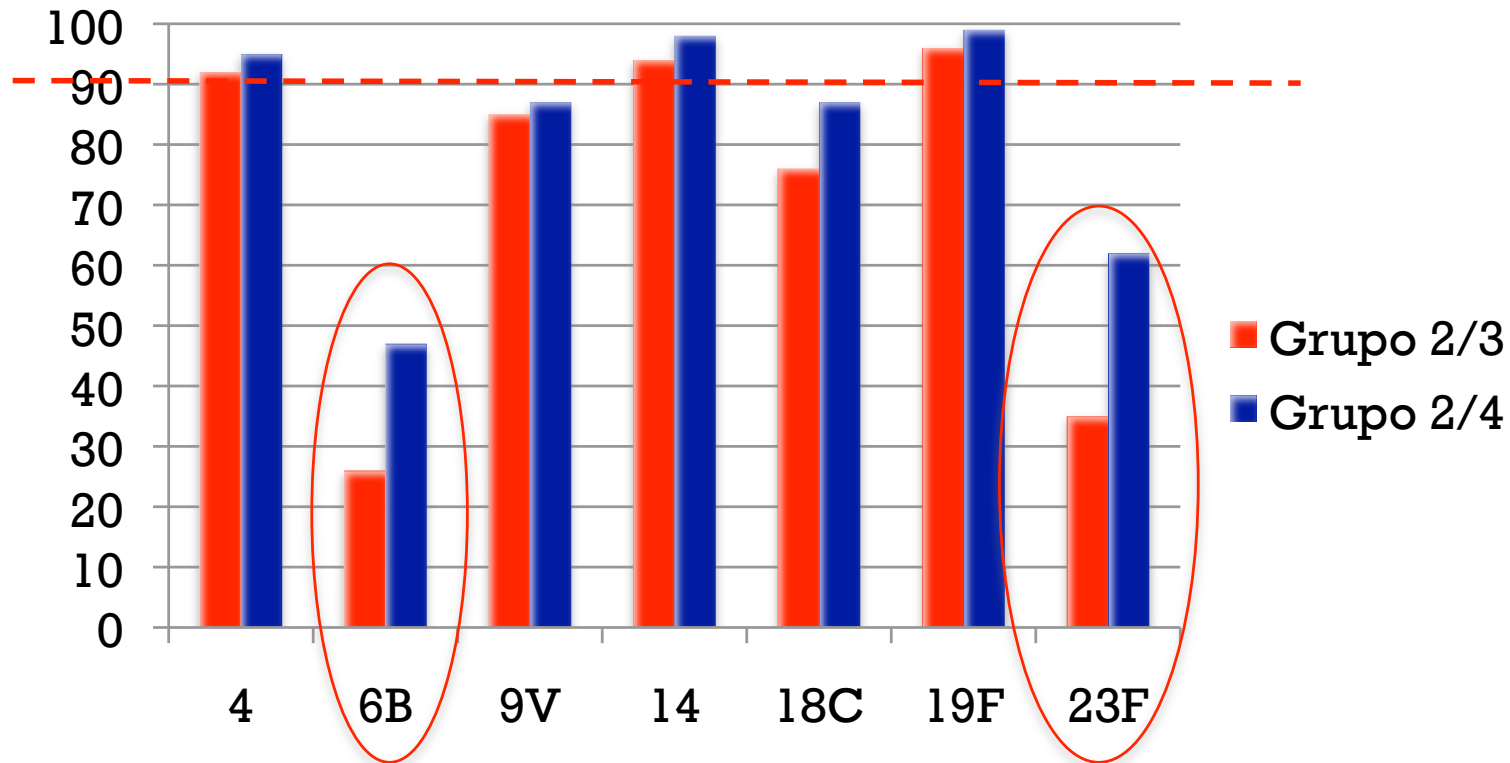
EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION

Geneva, 19 to 23 October 2009

Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines © World Health Organization 2009

+ Evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna PnC7-v en lactantes (UK) con esquema reducido (2+1)

Respuesta vacunal: % sujetos IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ al mes pos-primovacunación

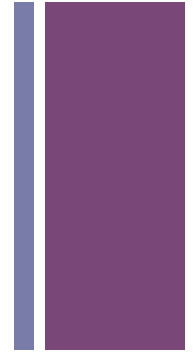




UK (2+1): pauta a los 2, 4; 12 meses



- Respuesta por debajo de la concentración protectora para ENI en 4 de los 7 serotipos incluidos en la vacuna
 - *Se confirma que una menor inmunogenicidad se correlaciona con una menor protección (UK)*
- Muy importante la vacunación catch-up al resto de niños hasta los 5 años para evitar fallos vacunales en los lactantes parcialmente desprotegidos
- Fundamental la administración precoz de la dosis de recuerdo para disminuir el periodo ventana en el esquema 2+1. La dosis booster recupera niveles de $\bar{A}c$ protectores en todos los serotipos.



+ ESQUEMA 2+1

- Menos inmunógeno post dosis 2 frente a los serotipos 6B y 23F, que sugiere una menor protección tras la serie primaria de vacunación hasta la administración de la dosis de recuerdo
 - Tanto en población general como de riesgo
- La inclusión de programas de catch-up disminuye el riesgo por disminución de la exposición (efecto indirecto)
- En ficha técnica sólo se recomienda su uso, *cuando se administra Prevenar como parte de un programa de vacunación rutinario en niños (Apdo. 4.2. Posología y forma de presentación)*



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

¿Dosis booster?

Diferentes esquemas de **Vacunación antineumocócica** empleados:

Primovacunación

Booster (≥ 12 meses)

3 dosis

+

1 dosis

2 dosis

+

1 dosis

3 dosis

+

0 dosis



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

23 MARCH 2007, No. 12, 2007, 82, 93–104

WORLD HEALTH ORGANIZATION

Pneumococcal conjugate vaccine for childhood
immunization – WHO position Paper

D
P Los **ensayos** realizados en varios países en desarrollo han
demostrado la **eficacia de un calendario de tres dosis**
para los lactantes, **sin una dosis posterior de refuerzo**.
Este calendario es compatible con los de los programas
nacionales de inmunización de numerosos países en
desarrollo. Hay que seguir investigando en dichos países
las ventajas de la administración de una dosis adicional
en el segundo año de vida.

eados:

3 dosis

+

0 dosis

+ Inmunogenicidad de Regímenes Alternativos de la Vacuna 7-val

■ 543 niños randomizados en tres brazos:

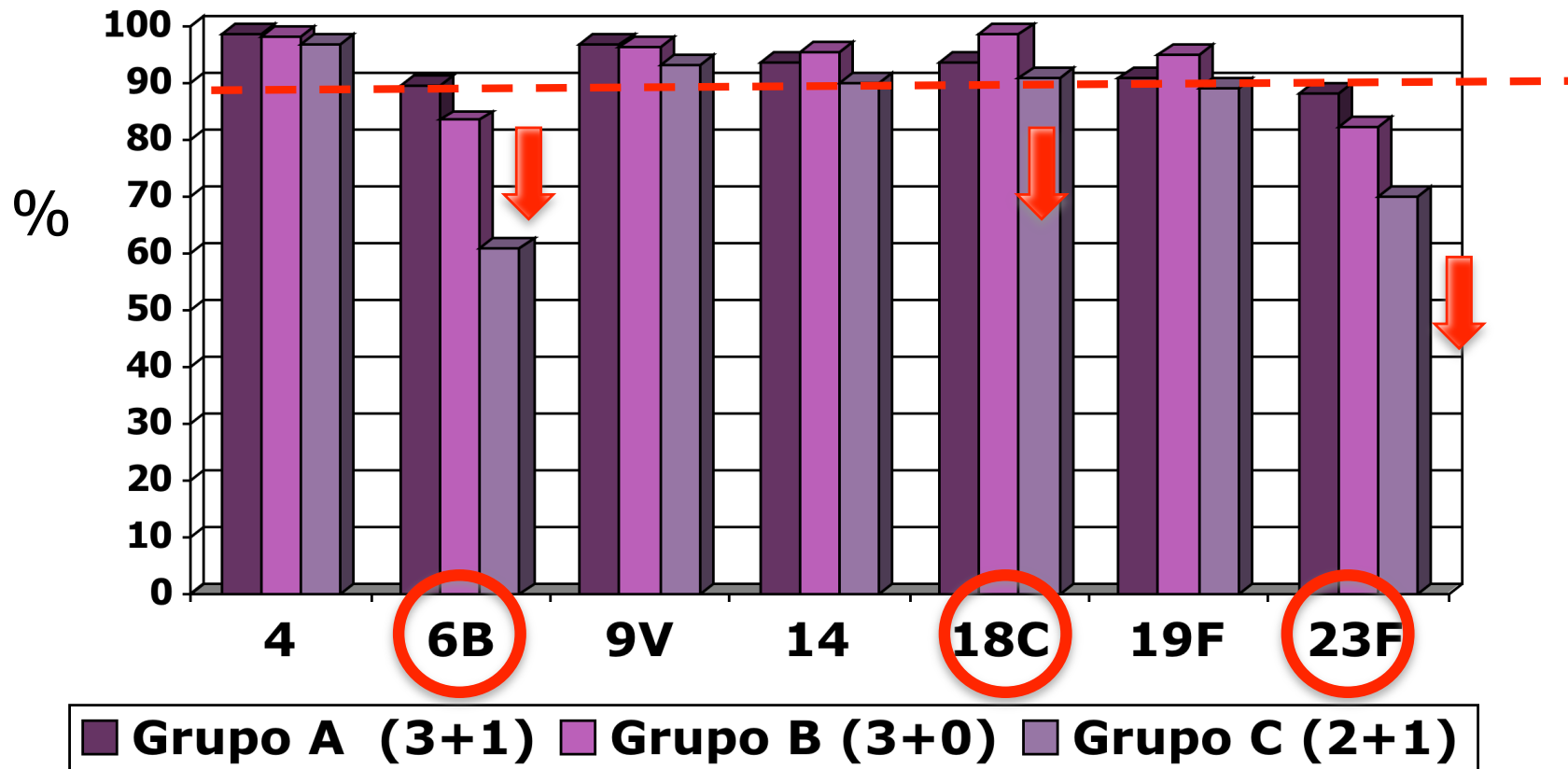
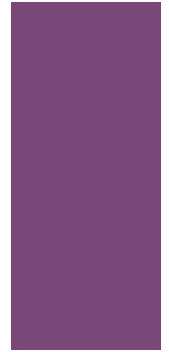
- VPC7 a los 2,4,6 y 12 meses (3+1)
- VPC7 a los 4,6 y 12 meses (2+1)
- VPC7 a los 2,4,6 meses (3+0)

Serología: Concentraciones de IgG serotipo-específica (Elisa) pos serie primaria, posbooster y a los 19 meses.



Inmunogenicidad post primovacunación

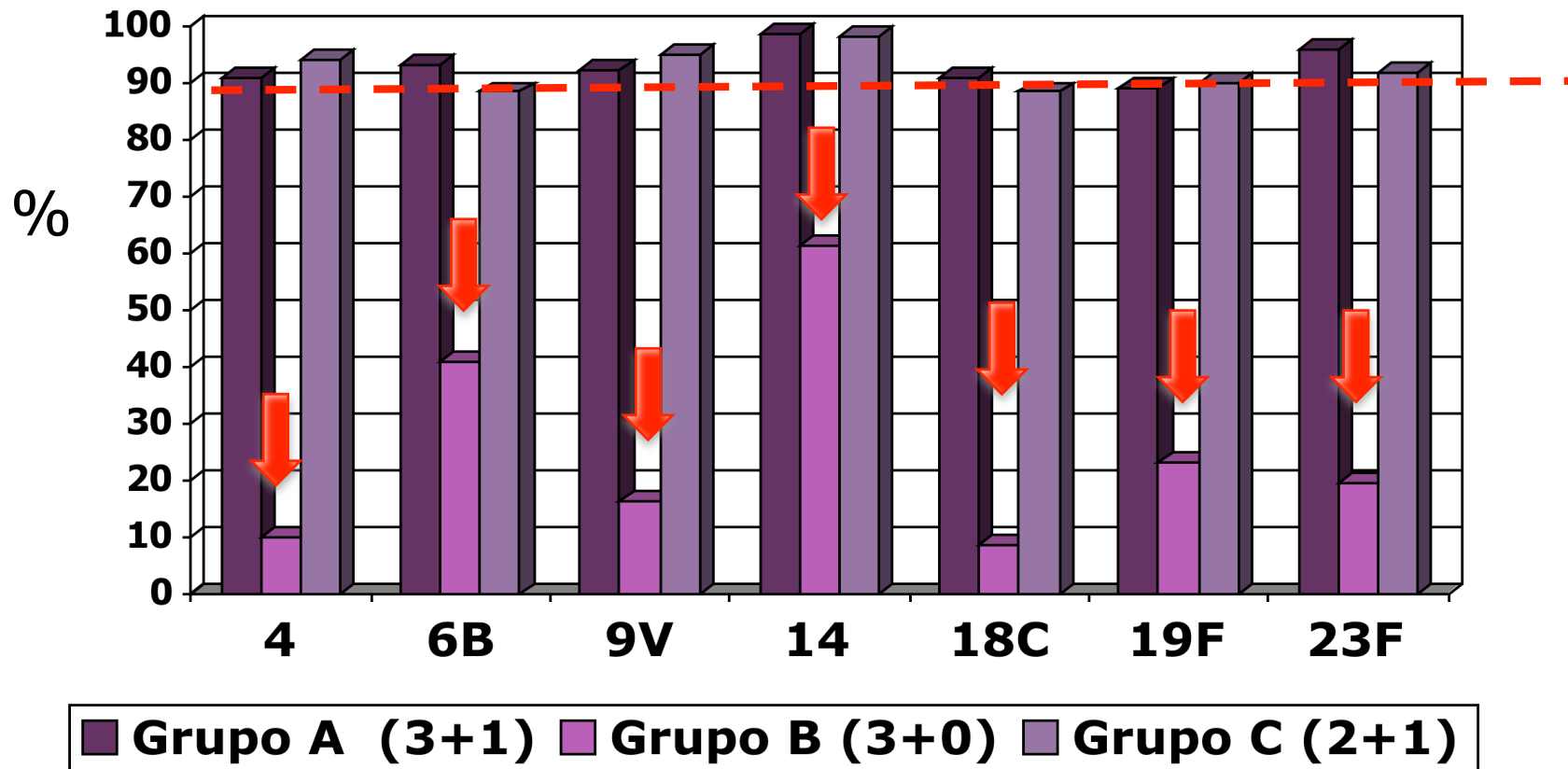
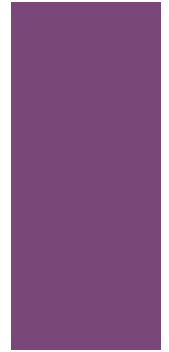
Respuesta vacunal: % sujetos IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ al mes 7



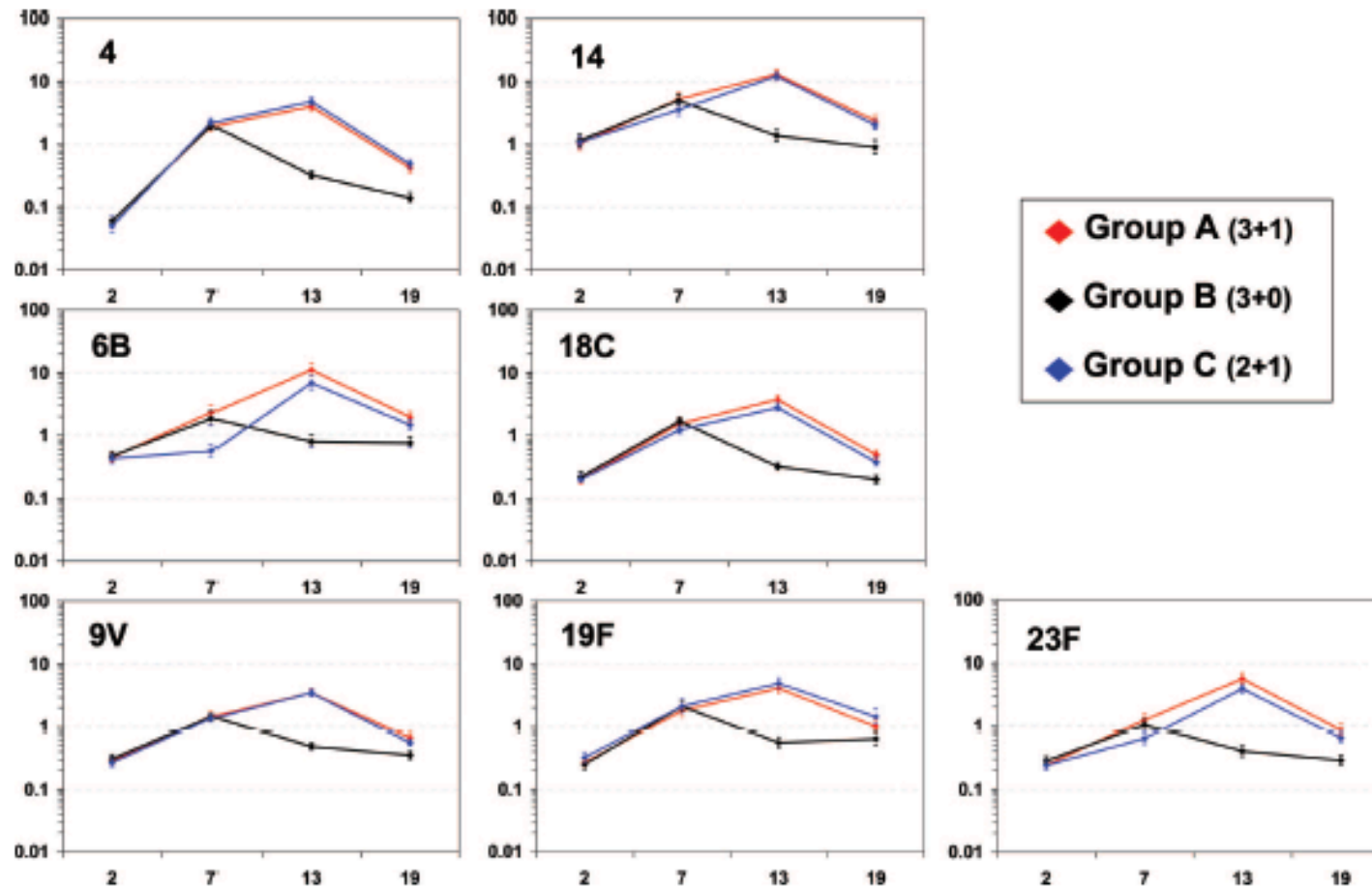


Inmunogenicidad post primovacunación

Respuesta vacunal: % sujetos IgG ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ al mes 13
Pos-booster en grupos A y C



+ Inmunogenicidad de Regímenes Alternativos de la Vacuna 7-val





Inmunogenicidad de Regímenes Alternativos de la Vacuna 7-val

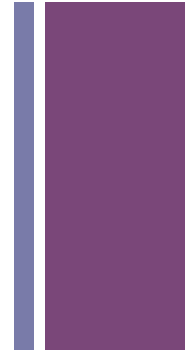


- VPC7 a los 2,4,6 y 12 meses (3+1)
- VPC7 a los 4,6 y 12 meses (2+1)
- VPC7 a los 2,4,6 meses (3+0)

- ✓ La pauta 2+1 muestra, tras la primovacunación, una respuesta de Acs significativamente más baja, para 4 de los 7 serotipos que la pautas 3+1
- ✓ La pauta (3+0) muestra un rápido descenso de la concentración de Acs entre los 7 y 13 meses de vida (Australia pob.indígena 3+0, con catch-up hasta los 2 años, con reducción de ENI y OMA. ¿Duración de protección?)
- ✓ Protección indirecta: inmunidad de grupo. Importancia de los niveles de Acs (protección mucosal). ¿Necesidad de booster?



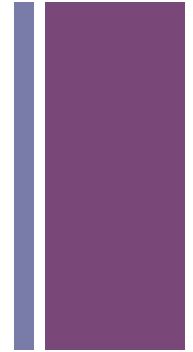
Lecciones aprendidas: Vacuna 7v



- La **mejor pauta de vacunación** para la protección individual (**en ausencia de vacunación sistemática**) es la administración de **3 dosis** e iniciada de manera **precoz (a los 2 meses de vida)** con un **booster** o dosis de recuerdo durante el **segundo año** de vida.



Lecciones aprendidas: Vacuna 7v



- La pauta de **vacunación 2+1** debe reservarse **sólo** para la aplicación mediante **programas vacunales** que aseguren **elevadas coberturas**.
- La menor respuesta para algunos de los serotipos durante el primer año de vida parece ser suplida con la **protección indirecta (disminución del estado de portador nasofaríngeo)** del resto de población vacunada hasta los 2 años.



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica

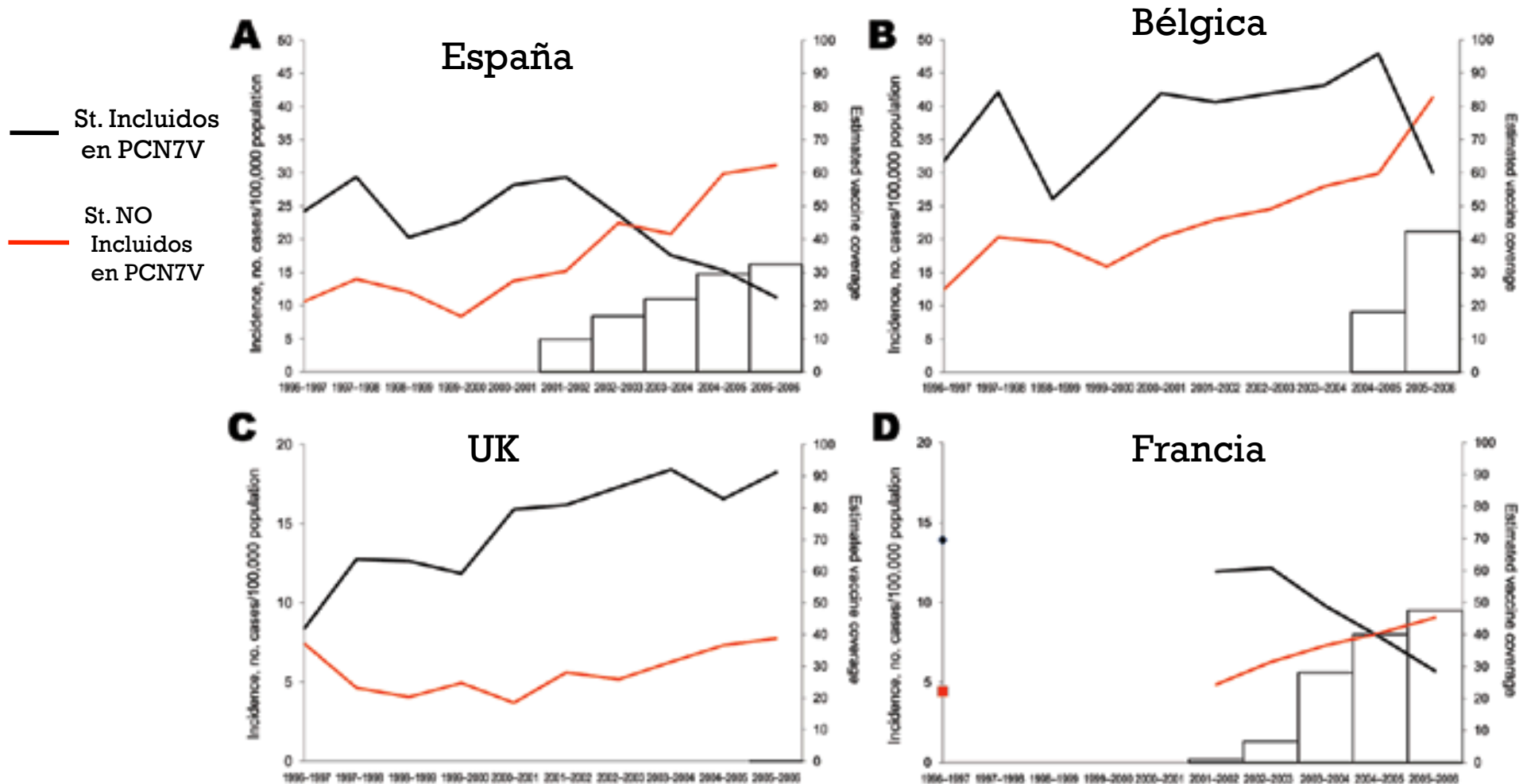
¿Serotipos circulantes?

Incidencia de ENI en < 5 años (1996-2006). España

Country/serotypes		Incidence rate		Incidence rate ratio (95% CI)	p value
		Prevaccine (1999–2002)	Postmarketing (2005–2006)		
Spain					
	PCV7 types	26.8	11.3	0.4 (0.4–0.5)	<0.001
	Non-PCV7 types	12.5	31.1	2.5 (2.2–2.8)	<0.001
	1	2.7	8.1	3.0 (2.4– 3.7)	<0.001
	7F	0.2	3.0	16.9 (8.6–37.)	<0.001
	19A	1.9	7.2	3.7 (2.9–4.8)	<0.001

Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2010 Sep [date cited]. <http://www.cdc.gov/EID/content/16/9/1428.htm>

Incidencia de ENI en 4 países europeos, pre y pos introducción de la vacuna 7val en menores de 5 años (1996-2006)



Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2010 Sep [date cited]. <http://www.cdc.gov/EID/content/16/9/1428.htm>



4	6B	9V	14	18C	19F	23F
1	5	7F				

4	6B	9V	14	18C	19F	23F
1	5	7F	3	6A	19A	

Decavalente

Pauta 2+1

Pauta de primovacunación de dos dosis

En cambio, cuando Synflorix se administra como parte de un programa rutinario de inmunización infantil, se puede seguir una pauta de inmunización de tres dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis se puede administrar a partir de los dos meses de edad y la segunda dosis dos meses más tarde. Se recomienda una dosis de recuerdo al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación.

Ficha Técnica Synflorix

Trecevalente

Serie primaria de dos dosis

Como alternativa, si se administra Prevenar 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver sección 5.1).

Ficha Técnica Prevenar 13

Vacunación hasta los 5 años

Trecevalente

4.1 Indicaciones terapéuticas

Immunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad. Ver secciones 4.4 y 5.1 para la información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

Ficha Técnica Prevenar 13

Serie primaria			Booster	Catch-up
2 meses	4 meses	6 meses	≥12 meses	24-59 meses
7v	13v	13v	13v	--
7v	7v	13v	13v* (1ó2)	--
7v	7v	7v	13v* (1ó2)	--
7v	7v	7v	7v	13v



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica.

Conclusiones.

- La pauta 3+1 ha demostrado efectividad vacunal tanto en su aplicación individual como parte de un programa de vacunación universal
- La pauta 2+1 muestra en la primovacunación niveles de Ac bajos para algunos serotipos, por lo que SOLO debe utilizarse para vacunación sistemática y en presencia de un catch-up del resto de niños no vacunados hasta la edad mínima de 2 años
- Cuando se administran dos dosis de primovacunación hay que observar al menos 2 meses entre las dosis para asegurar una mejor respuesta inmune



Justificación epidemiológica de las pautas de vacunación antineumocócica. Conclusiones.

- Es FUNDAMENTAL continuar con una estrecha vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica.
- Los datos de efectividad vacunal obtenidos mediante la vigilancia epidemiológica permitirán evaluar las implicaciones clínicas de la diferente inmunogenicidad obtenida al evaluar las diferentes pautas vacunales utilizadas.