



VACCINOLOGY 2016

X International Symposium for Latin American Experts
September 20 - 22 | Brasilia

Actualización en el desarrollo de la Vacuna contra Dengue

Dr. Abiel Mascareñas
Vicepresidente SLIPE
Director Depto. Infectología Pediátrica
Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León

Estado de Registros e Implementación de Dengvaxia®

Sometido en 26 Países

- Registro obtenido en 9 países

Implementación

- 2 Programas Públicos
- 4 Mercados Privados

Primer registro otorgado 8/Dic/15

★ ★ Mexico
★ ★ Guatemala ★ ★ El Salvador
★ Costa Rica
Peru ★ ★ ★ Brazil
★ Paraguay

Programa público en 500.000 niños, adolescentes y adultos

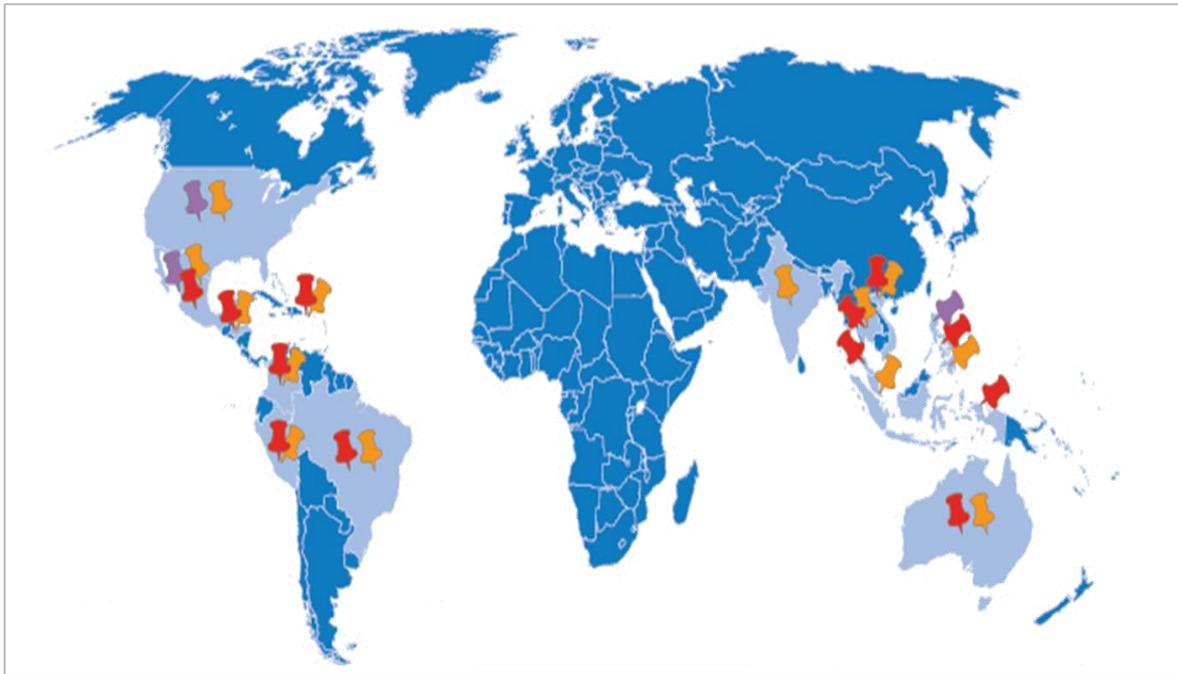
Programa público en 700,000 niños

★ ★ ★ Filipinas
★ Indonesia

Regulatorio: ★ Registro Otorgado

Implementación: ★ Mercado privado/ ★ Programa Público

Programa de desarrollo clínico de la vacuna contra el dengue CYD-TDV



5 Estudios Fase I^{1,2}
en 3 Países
(USA, Mexico, Filipinas)
N=400 Vacuna CTD-TDV
Edad: 2–45 años.

14 Estudios Fase II^{1,2}
en 14 Países
(USA, Australia, Latinoamérica, Asia)
N=5400 Vacunados
Edad: 12 meses–45 años

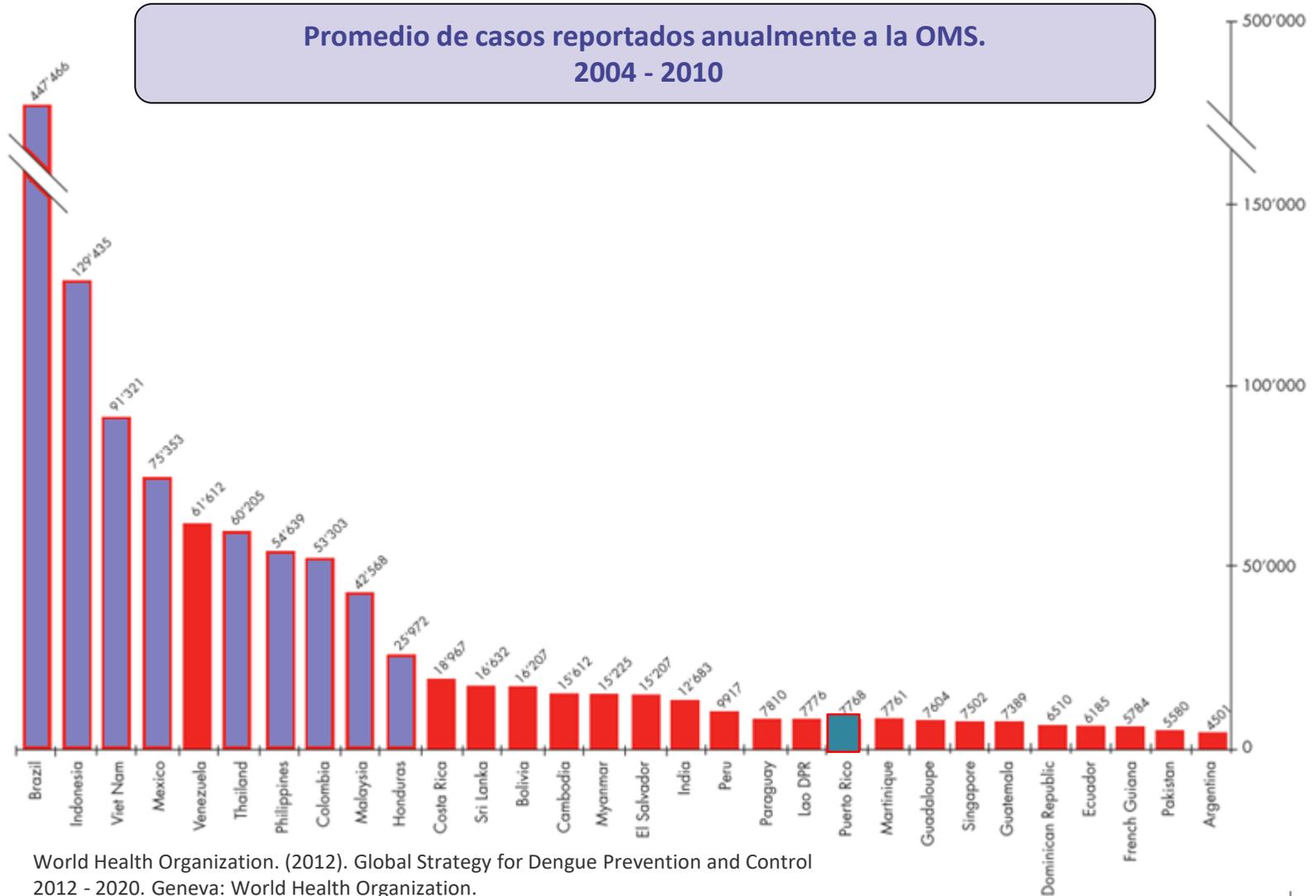
6 Estudios fase III^{1,2}
en 12 países
(Australia, Latinoamérica, Asia)
N=23,000 Vacunados
Edad: 9 meses–60años

**25 Estudios Clínicos en
15 países.**^{1,2}

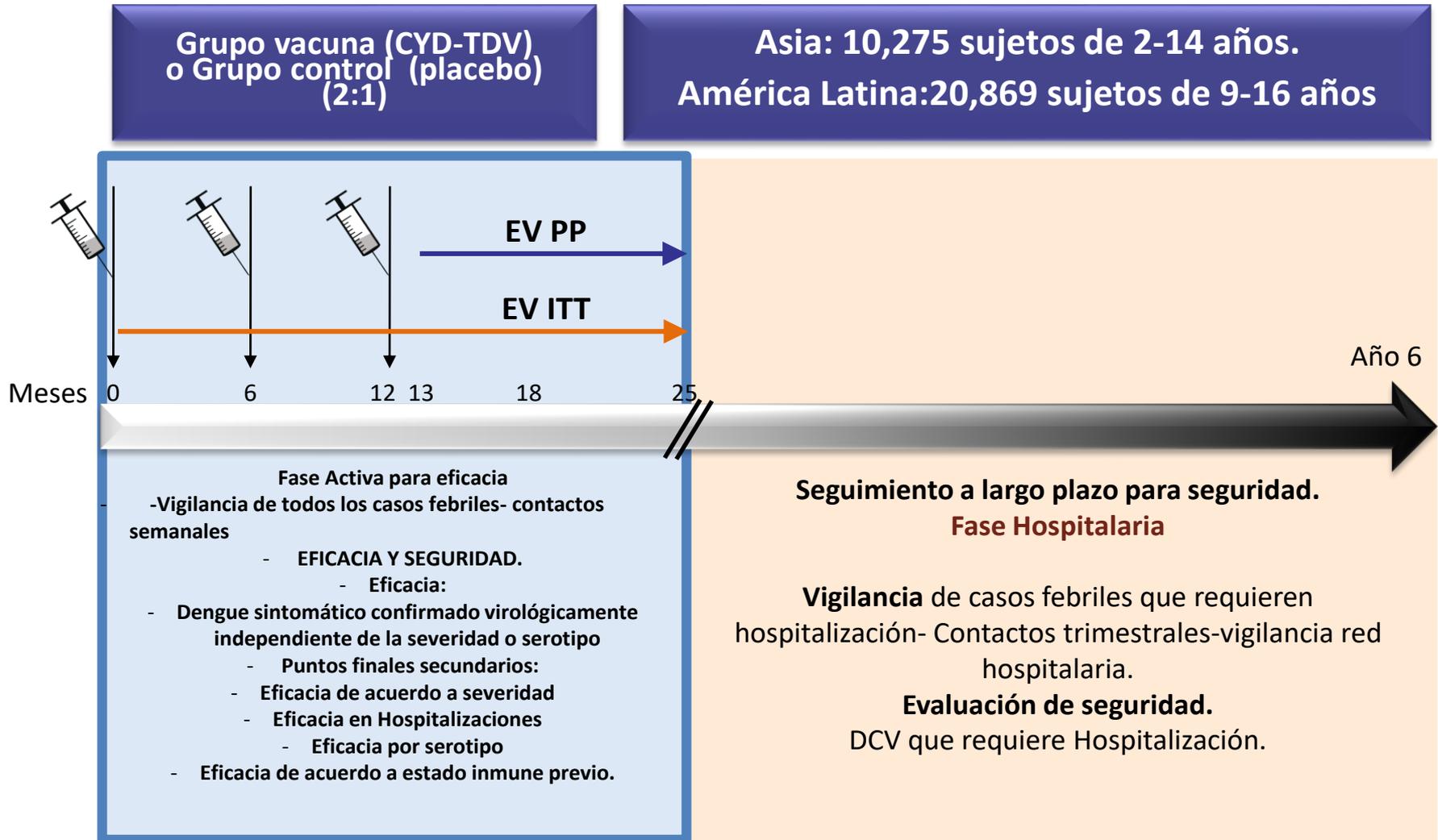
**>40,000 sujetos incluidos
en los estudios**^{1,2}

**>29,000 individuos
vacunados**
9 meses-60 años³

Estudios fase III países participantes.



Diseño de los estudios de eficacia de acuerdo a las guías publicadas por la OMS

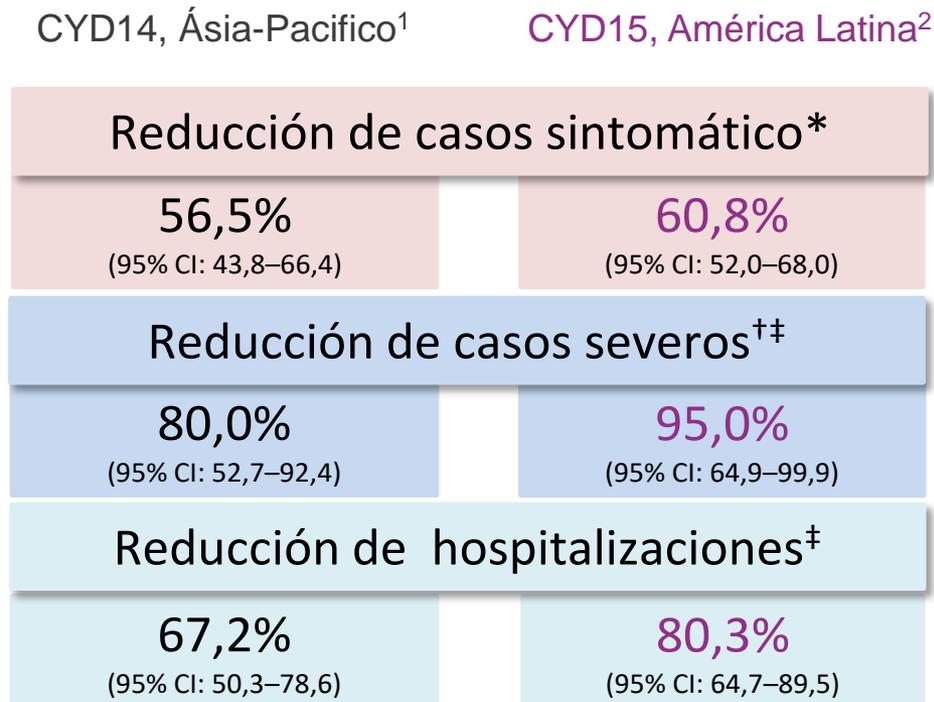


ITT= Intención de tratar; PP=por protocolo; DCV=Dengue Confirmado Virologicamente. EV: Eficacia Vacunal.

1. Capeding, 2014, Lancet
2. Villar, 2015, N Engl J Med
3. Hadinegoro, 2015, N Engl J Med, Submitted.

Resumen resultados de eficacia estudios Asia y América Latina. Fase activa

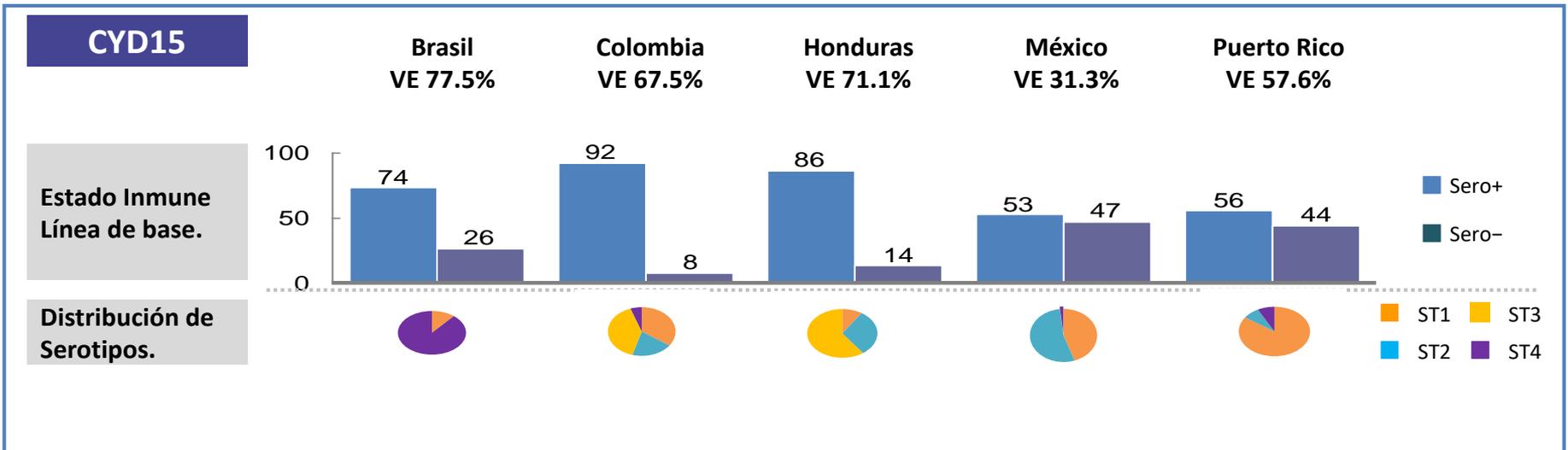
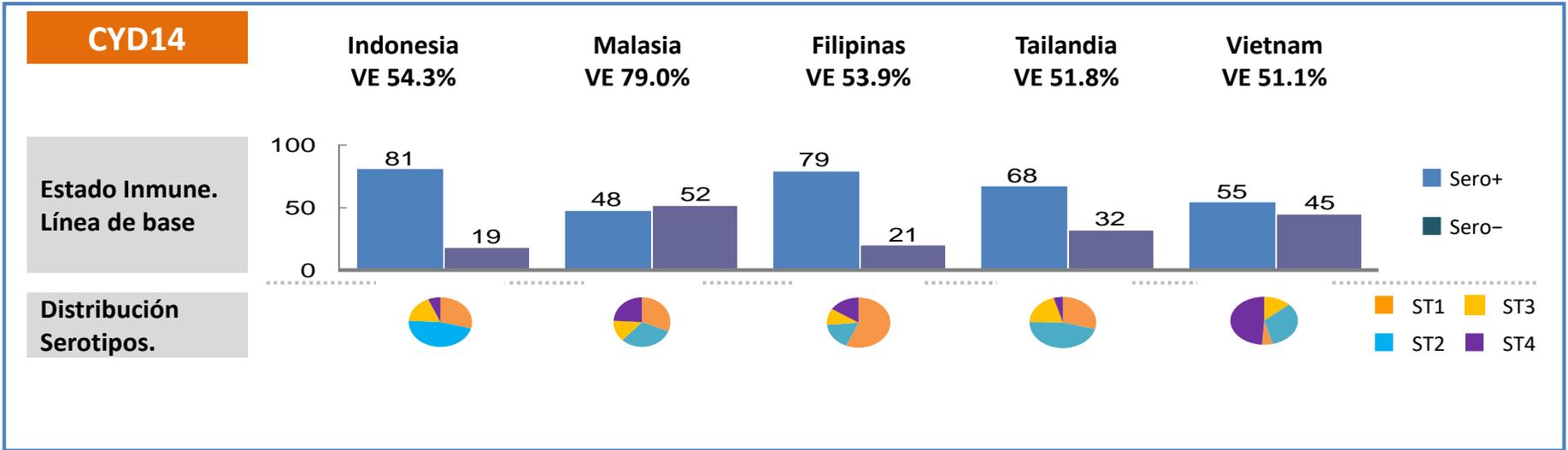
Resultados de Eficacia



Datos de los 2 grandes estudios de eficacia de fase III (CYD14 e CYD15).

1. Capeding MR, et al. Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1358-65.
2. Villar L, et al. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113-23.
3. Sabchareon A, et al. Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1559-67.

Los estudios fase III son una suma de diferentes escenarios epidemiológicos en áreas endémicas.^{1,2,3}

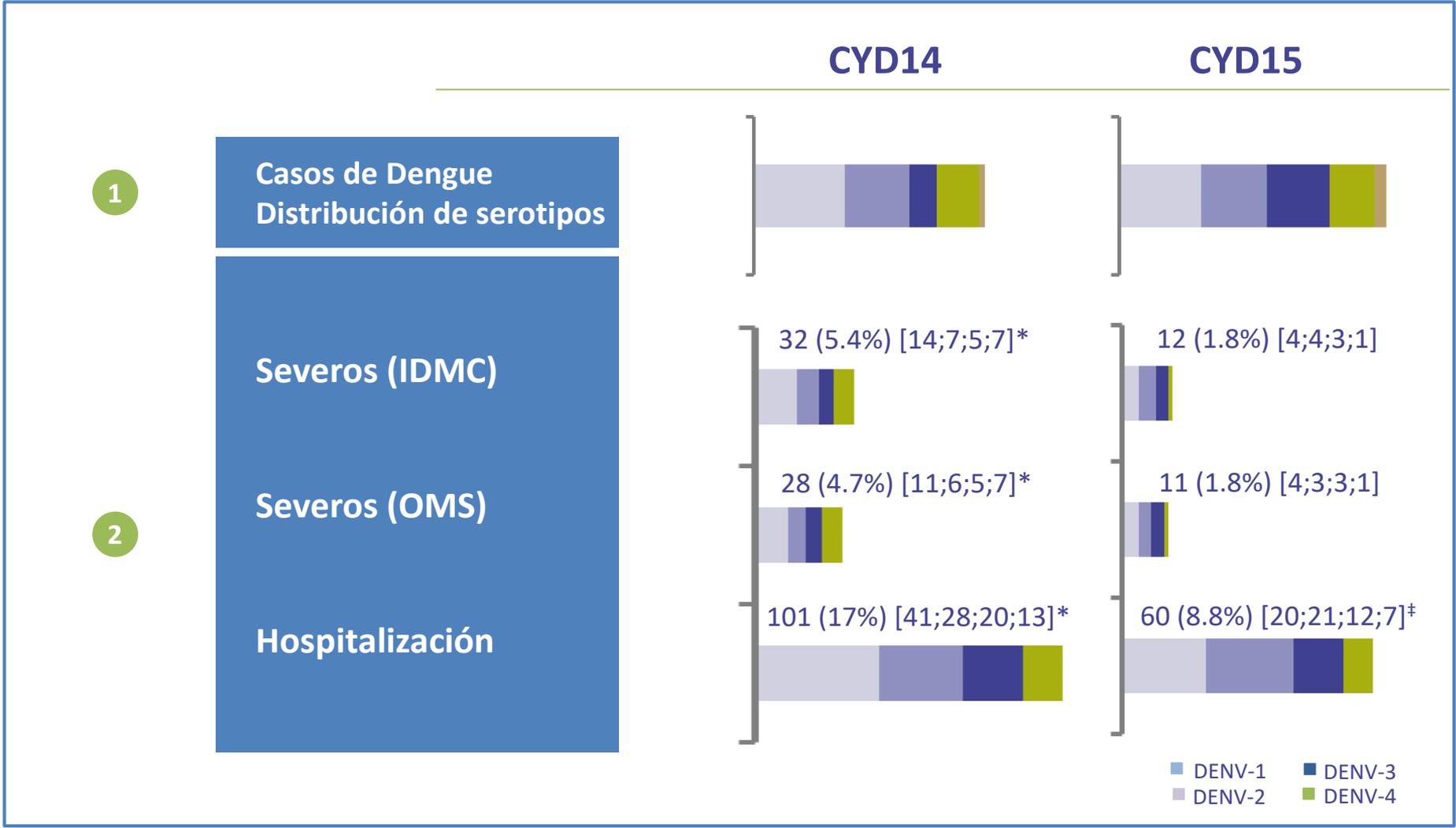


1 Capeding, 2014, Lancet.

2 Villar, 2014, N Engl J Med.

3 Villar, 2014, N Engl J Med (Suppl Appendix).

Estudios de fase III- Distribución de serotipos.

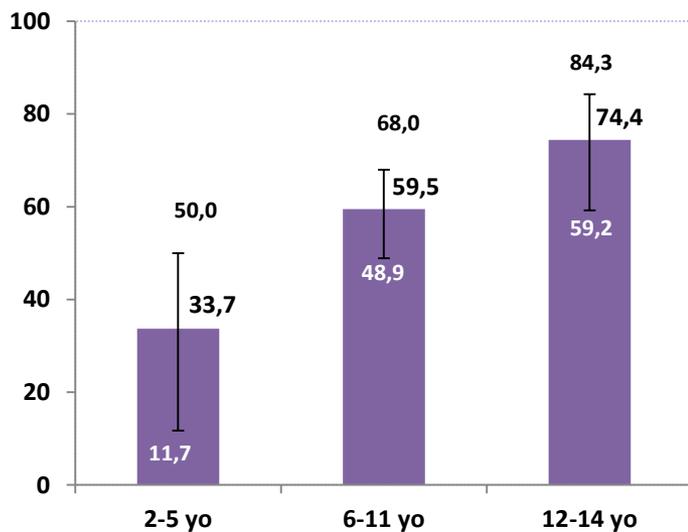


1 Capeding, 2014, Lancet.
 2 Villar, 2014, N Engl J Med.
 3 Villar, 2014, N Engl J Med (Suppl Appendix).

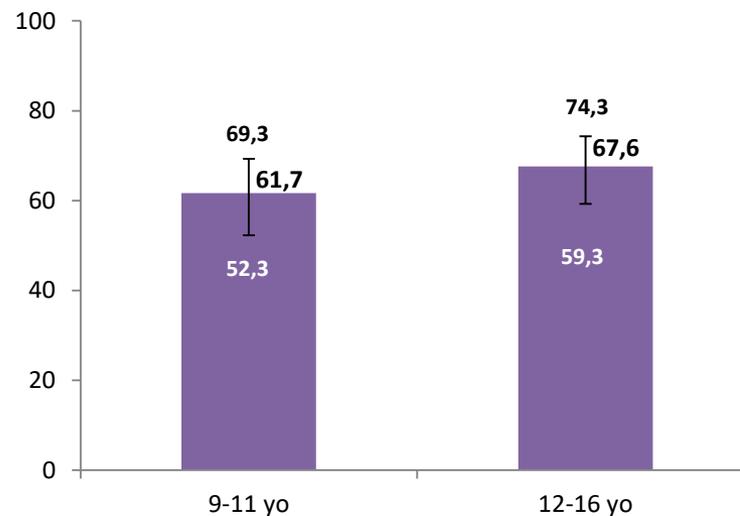
Eficacia vs. VCD de acuerdo a la edad vs. VCD en CYD14 y CYD15

Análisis de Intención de tratamiento (seguimiento desde los meses 0–25)

CYD14: eficacia vs VCD por edad (Fase activa)



CYD15: eficacia vs VCD por edad (Fase activa)



1 Capeding, 2014, Lancet.

2 Villar, 2014, N Engl J Med.

3 Villar, 2014, N Engl J Med (Suppl Appendix).

Estudios de evaluación de eficacia y de seguimiento a largo plazo

Estudio fundamental de eficacia fase III CYD14 Asia¹
2–14 años (N=10,275)



THE LANCET
Articles

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial

Maria Rosales Capeding, Ngan Hoa Tran, So Khanh T. Hadinegoro, Horacio Torres H. Muhammed Jamal, Tawee Chitaphonrasamee, Mary Rosales Ochoa, Chen George Long, Rosalind Russell, Diana Navarro-Flores, Rosalya Maksum, Priscilla Pineda, Day Thompson, Sri Sri Yanti, Doreen de Wit, A. Philip Angkor, Thirathorn Saeng-nguan, Linnat Pong, Mark B. Roth, Foundation for Microbiology, Technology, and Health, Alan Buchsenschutz and the CYD14 Study Group*

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614610606>

Estudio fundamental de eficacia fase III CYD15 América Latina y el Caribe.²
9–16 años. (N=20,869)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Manibel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., ...

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411037>

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna contra el dengue en regiones endémicas³

www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506223

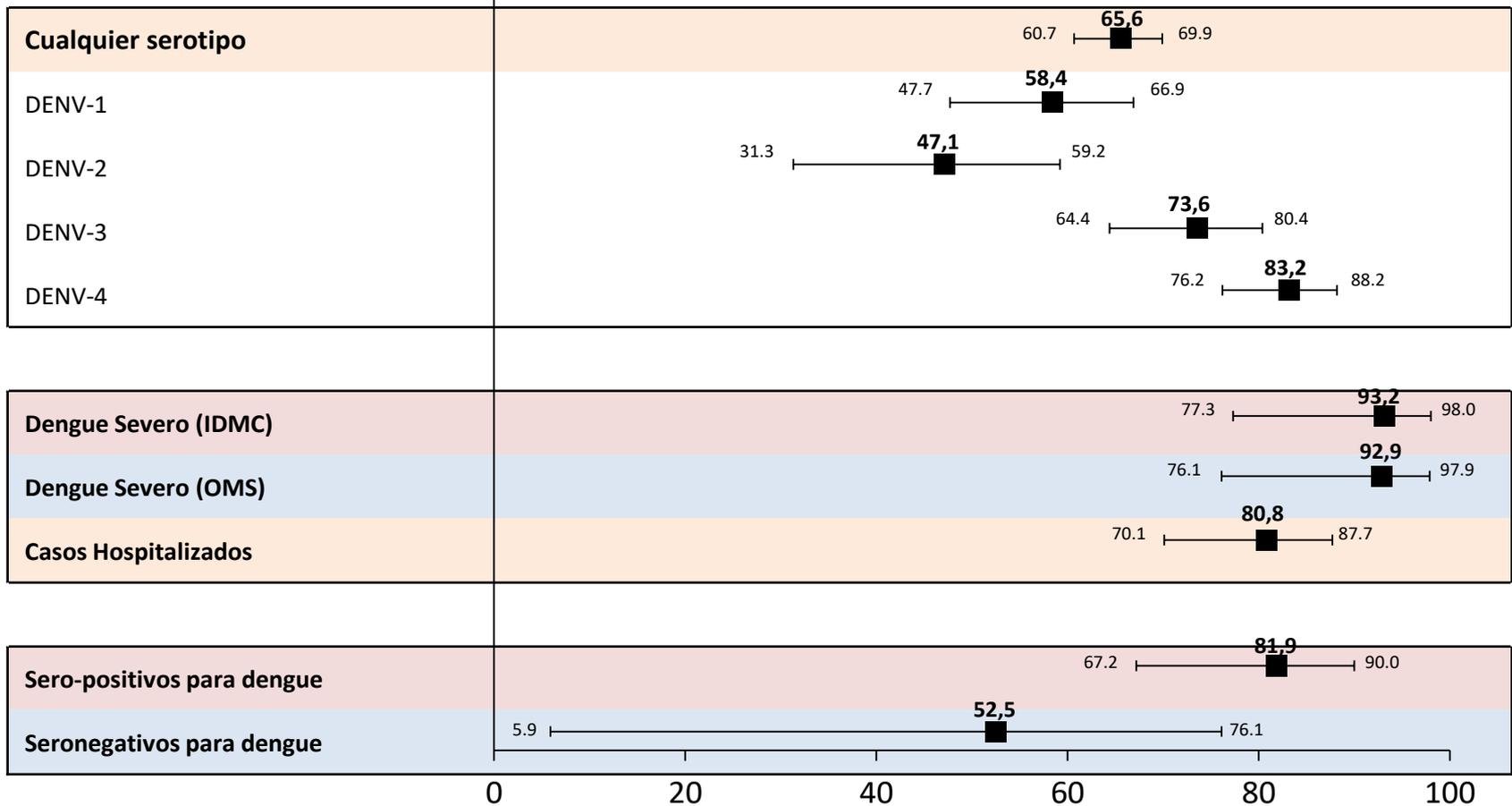
LTFU=long-term follow-up.

1. Capeding MR, et al. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1358-65.
2. Villar L, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):113-23.
3. Sabchareon A, et al. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1559-67.
4. Hadinegoro SR, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jul 27

Resumen resultados de eficacia en población > 9 años

Resultados combinados (CYD14+CYD15;ITT)

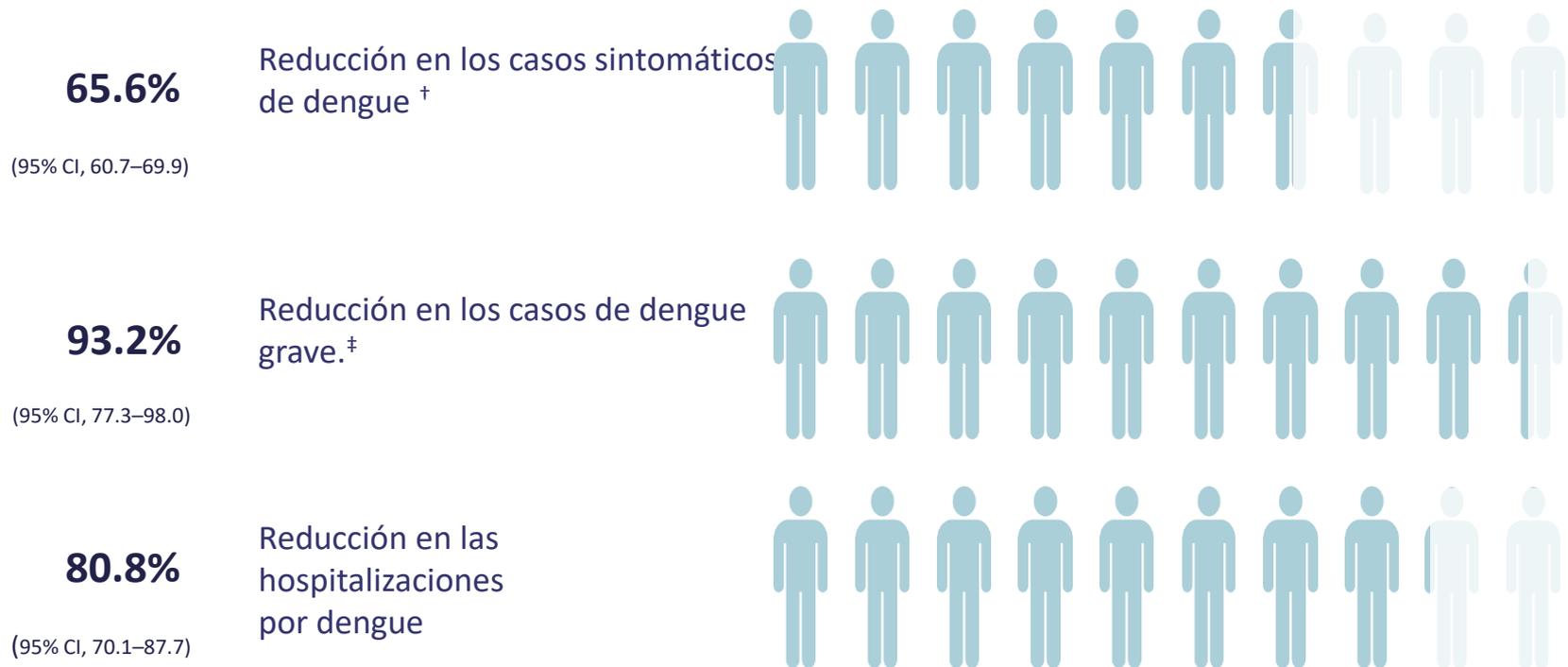
EV (%) IC 95%



DENV=dengue virus; DHF=dengue hemorrhagic fever; ITT=intent to treat; VE=vaccine efficacy; WHO=World Health Organization.

Resumen datos de eficacia de la vacuna CYD-TDV en población de 9-16 años.

■ De acuerdo a los datos de eficacia de al rededor de 30 mil sujetos de 9–16 años en 10 países en América Latina y el Sureste Asiatico.*



Eficacia de la vacuna entre dosis.

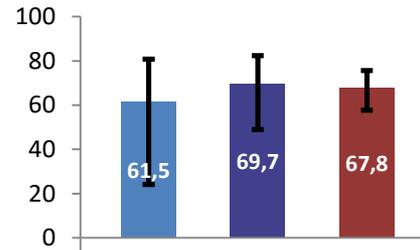
EV contra
Cualquier
serotipo

CYD14

Densidad de incidencia*

EV entre dosis**

CYD 1.2%	CYD 1.9%	CYD 1.4%
Pla 3.2%	Pla 6.1%	Pla 4.2%

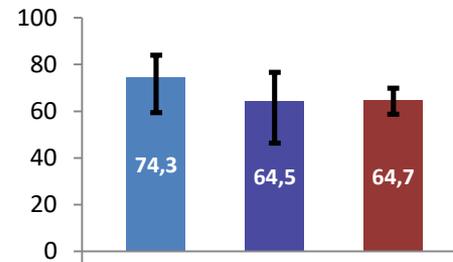


CYD15

Densidad de incidencia*

EV entre dosis**

CYD 0.5%	CYD 0.7%	CYD 1.0%
Pla 2.1%	Pla 2.1%	Pla 2.9%



■ PD1-PD2 ■ PD2-PD3 ■ PD3

* Density incidence: data are cases per 100 person-years at risk.

** Full Analysis Set for Efficacy

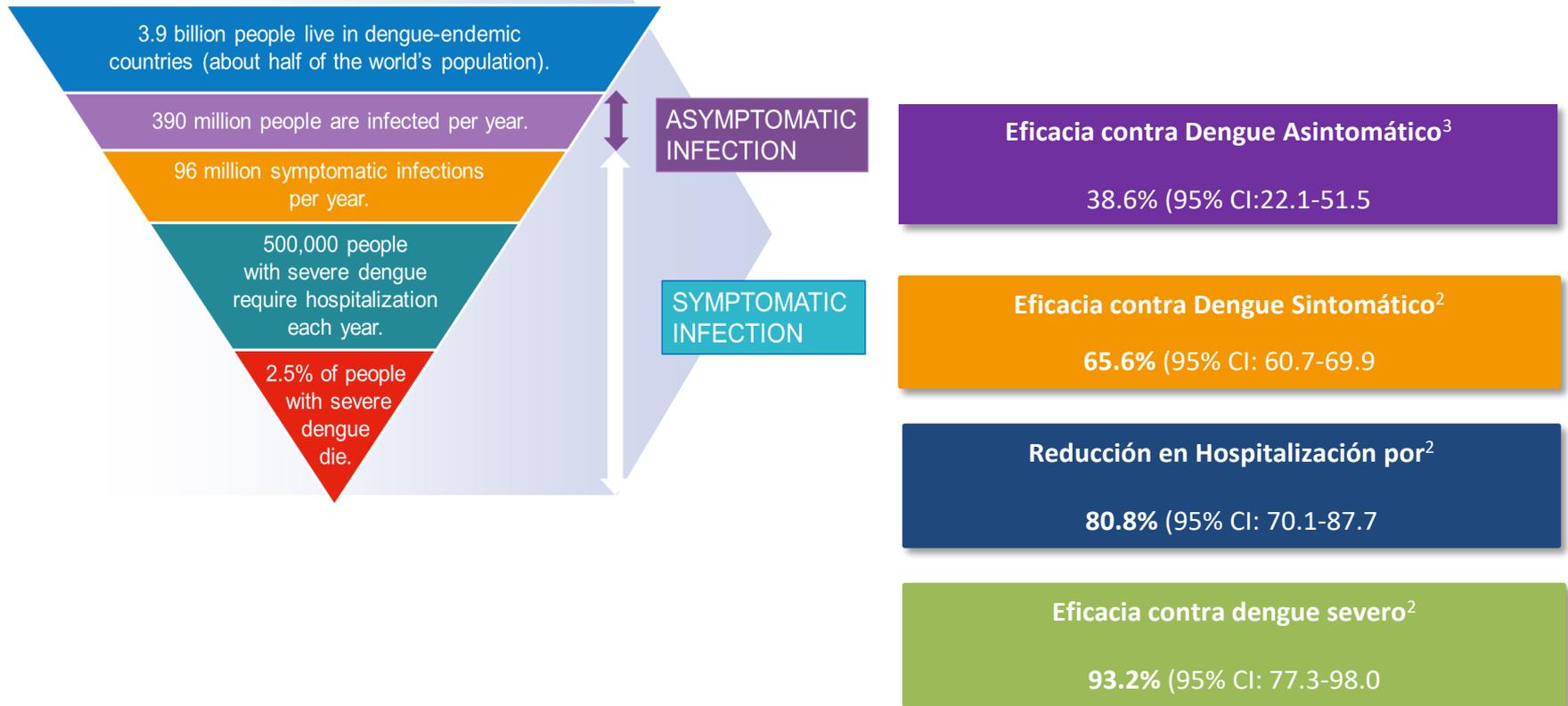
Sources: module 5 tables 3.6.5.7 and 3.6.5.16

Villar 2014 NEJM

Nuevas Publicaciones

LOS ESTUDIOS DE EFICACIA DE FASE III DEMOSTRARON UNA CONSISTENTE EFICACIA CONTRA DENGUE SINTOMÁTICO Y ASINTOMÁTICO EN LA FASE ACTIVA

Carga de Enfermedad Dengue (Estimaciones OMS¹):



1: WHO, 2015, Dengue Fact Sheet

2. Hadinegoro, 2015, N Engl J Med

3. Oivera-Botello 2016 J. Infect. Diseases

Recientes Recomendaciones



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

27 MAY 2016, 91th YEAR / 27 MAI 2016, 91^e ANNÉE

No 21, 2016, 91, 265-284

<http://www.who.int/wer>

Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2016– conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization¹ met on 12–14 April 2016. This report summarizes the discussions, conclusions and recommendations.²

¹ See <http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html>; accessed May 2016.

² Presentations and background materials used for the SAGE meeting together with the list of SAGE members and summarized declarations of interests are available at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/en/index.html>; accessed May 2016.

Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2016 – conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination¹ s'est réuni du 12 au 14 avril 2016. Le présent rapport résume les discussions, conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.²

¹ Voir <http://www.who.int/immunization/sage/fr/index.html>; consulté en mai 2016.

² Les communications et les documents de travail utilisés pour la réunion du SAGE, ainsi que la liste des membres du SAGE et une synthèse de leurs déclarations d'intérêts sont disponibles à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/en/index.html>; consulté en mai 2016.



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

29 JULY 2016, 91th YEAR / 29 JUILLET 2016, 91^e ANNÉE

No 30, 2016, 91, 349–364

<http://www.who.int/wer>

Contents

349 Dengue vaccine: WHO
position paper – July 2016

Sommaire

349 Note de synthèse de l'OMS
sur le vaccin contre la dengue
– juillet 2016

Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are

Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont une incidence sur la santé publique internationale. Ces

RECOMENDACIONES CONAVA, MEXICO

(Consejo Nacional de Vacunación)

- A. Se recomienda la introducción de la vacuna tetravalente contra Dengue CYD-TDV (Dengvaxia®) al esquema de vacunación del país, en población de 9-16 años de edad, como una nueva herramienta que coadyuve a la estrategia integral para la prevención y control del dengue.

- B. Los siguientes criterios epidemiológicos deberán ser considerados para la inclusión de la vacuna en los estados / municipios que cuenten con 4 de los 6 siguientes criterios:
 1. Incidencia acumulada superior a la media nacional por lo menos en uno de los últimos 5 años
 2. Notificación de casos confirmados de infección con DENV durante al menos 20 semanas continuas del año previo
 3. Proporción anual de casos graves mayor o igual al 1% con relación al total de casos de fiebre con signos de alarma y casos graves notificados
 4. Defunciones por Dengue en al menos uno de los últimos 5 años
 5. Co-circulación de al menos 2 serotipos y/o circulación del 3 y/o 4
 6. Seroprevalencia deseablemente igual o mayor de 60% en la población

Recomendaciones SLIPE

Resumen

- La vacuna CYD-TDV cumple con un perfil de seguridad adecuado y es eficaz para **prevenir el dengue en todas sus formas clínicas** incluyendo la infección asintomática y la enfermedad causada por todos los serotipos.
- Entre sus mayores fortalezas está la **alta eficacia vacunal** para prevenir el espectro más grave de la enfermedad y las hospitalizaciones.
- La vacuna contra el dengue ha demostrado un **perfil de seguridad amplio** sin eventos adversos importantes y se puede aplicar sin restricción en la población seleccionada.

Recomendaciones SLIPE

Resumen

- Recomendamos la introducción de la vacuna en los programas públicos de vacunación a nivel nacional o subnacional, a niños **mayores de 9 años en áreas endémicas.**
- Desde un punto de vista teórico, no hay posible interacción con otras vacunas, por lo tanto la **coadministración** dependerá de cada programa.
- Si se dispone de datos de seroprevalencia considerar un **mínimo de 50%** para la introducción de la vacuna.
- El no tener estudios de seroprevalencia, no debe ser una razón para **demorar o diferir** la aplicación de la vacuna a poblaciones que la necesitan de manera urgente.

Recomendaciones SLIPE

Resumen

- El esquema regular se debe establecer en los **grupos etarios de más alta incidencia** y programáticamente más factible de acuerdo a experiencias previas en campañas de vacunación.
- Se deben **considerar cohortes extendidas** de vacunación que pueden implementarse de manera escalonada de acuerdo a los estudios de costo-efectividad locales.
- El beneficio de la vacuna contra el dengue es su **efecto en la reducción de la dinámica de transmisión**, y ésta dependerá de las cohortes extendidas como de las coberturas vacúnales, que son factores que deben considerarse en la logística de implementación de la vacuna.

Gracias