

Objetivo OMS: Reducir la carga de enfermedad de dengue

Objetivos para el año 2020:

- Reducir la mortalidad en $\geq 50\%$
- Reducir la morbilidad en $\geq 25\%$

**Diagnóstico y
Manejo de
caso**

**Vigilancia
integrada y
preparación
para brotes.**

**Control
vectorial
sostenido**

**Implementaci
ón futura de la
vacuna**

**Investigación:
Básica.
Operacional
Implantación.**



Dengue



JUNIO 2017 | MAR DEL PLATA | ARGENTINA



Vacuna contra el Dengue

Dr. Héctor Castro

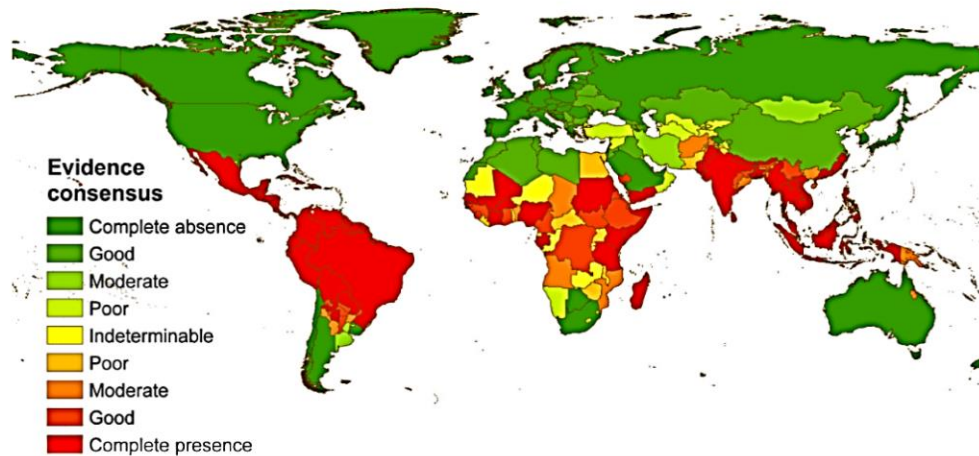
Mar del Plata, junio 2017

Agenda

- ✓ **Justificación de una vacuna**
 - ✓ Generalidades de la vacuna contra el dengue CYD-TDV
 - ✓ Datos eficacia de la vacuna CYD-TDV
 - ✓ Datos de seguridad.
-

Justificación de la vacuna.

Datos mundiales



La mitad de la población mundial esta en riesgo.

La enfermedad transmitida por vectores mas incidente a nivel mundial.

Por año ocurren:

- 293 Millones de infecciones.
- 96 millones de infecciones sintomáticas.
- 500 mil a 2 millones de casos de dengue grave.
- 25 mil muertes anuales.

Retos en el Control Vectorial

- No se ha podido limitar de manera eficiente la circulación del mosquito y por lo tanto la transmisión
- La enfermedad ha aumentado más de 30 veces en los últimos 50 años.

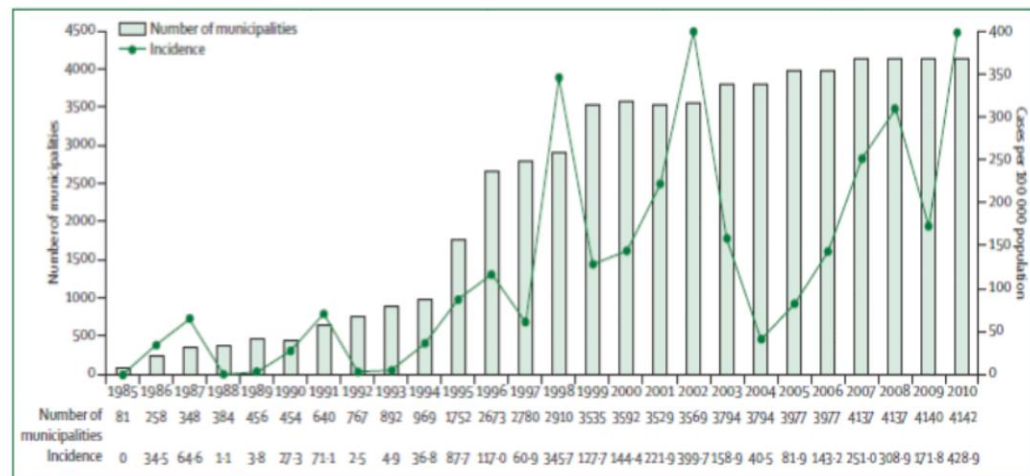
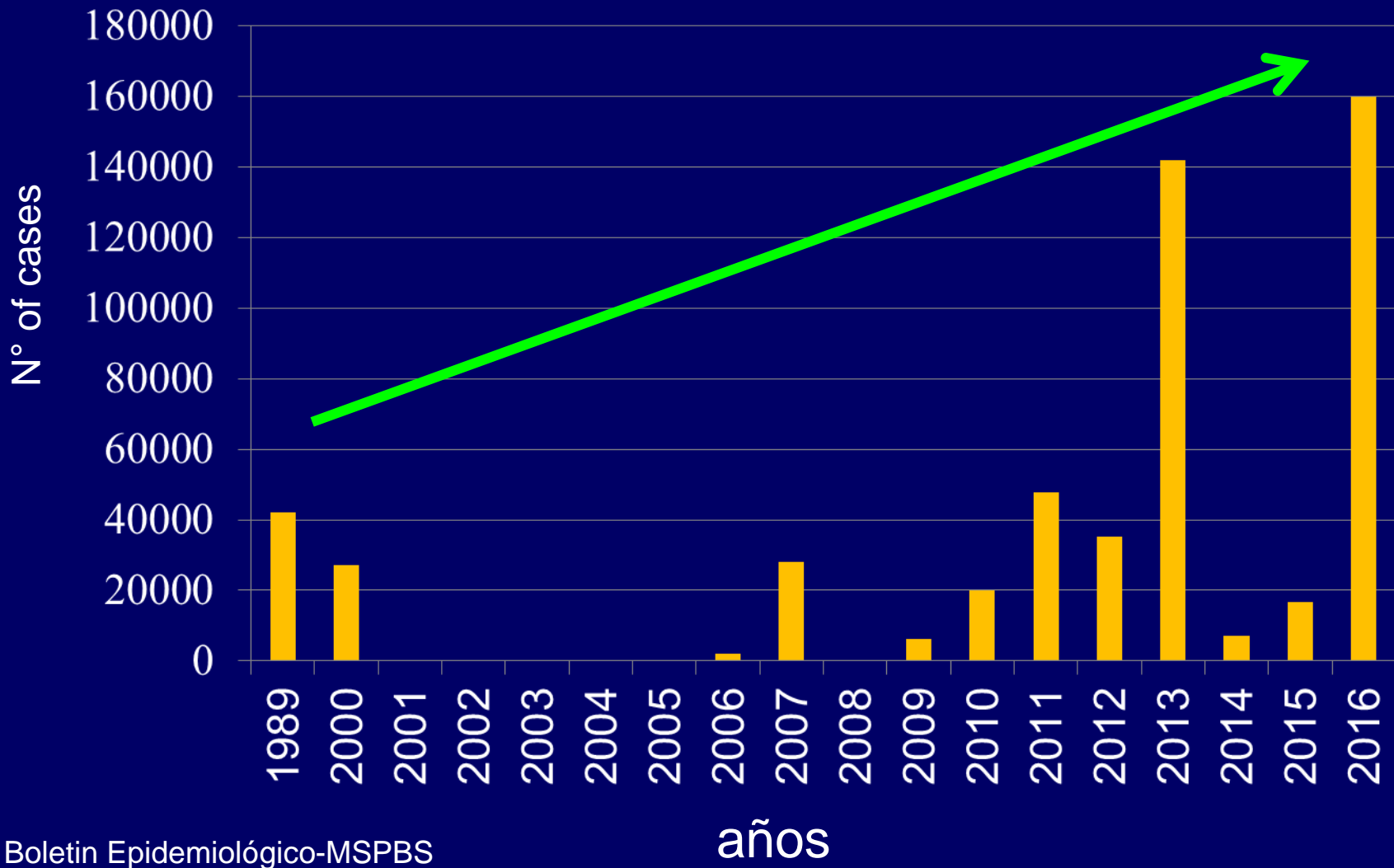


Figure 7: Incidence of dengue fever and number of municipalities with a high density of *Aedes aegypti* mosquitoes, 1985-2010¹⁷

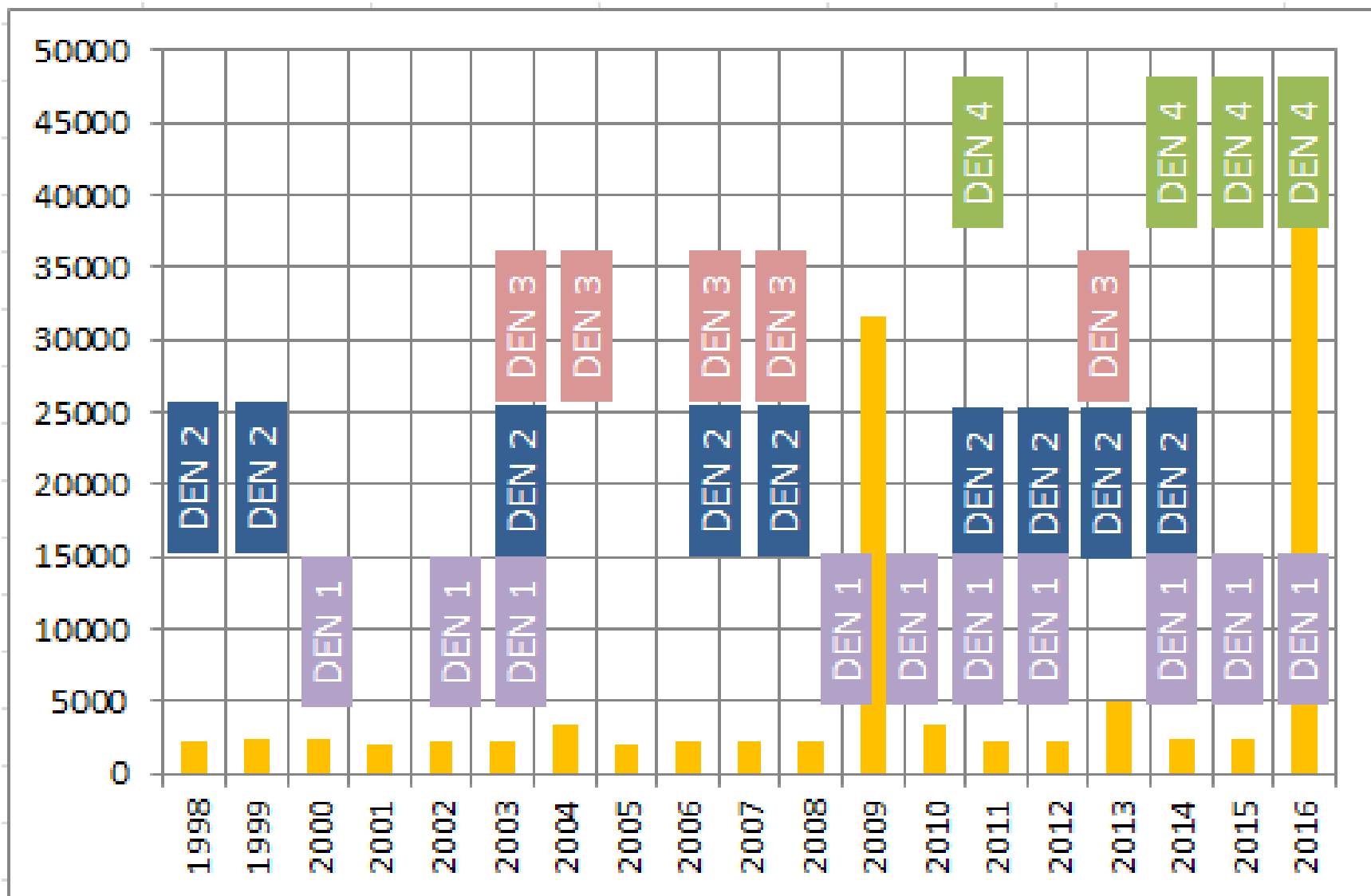
Dengue y su impacto

- Mayor impacto socio-economico
 - Ausentismo laboral
 - Ausentismo escolar
 - Afecta al turismo
 - Actividades sociales

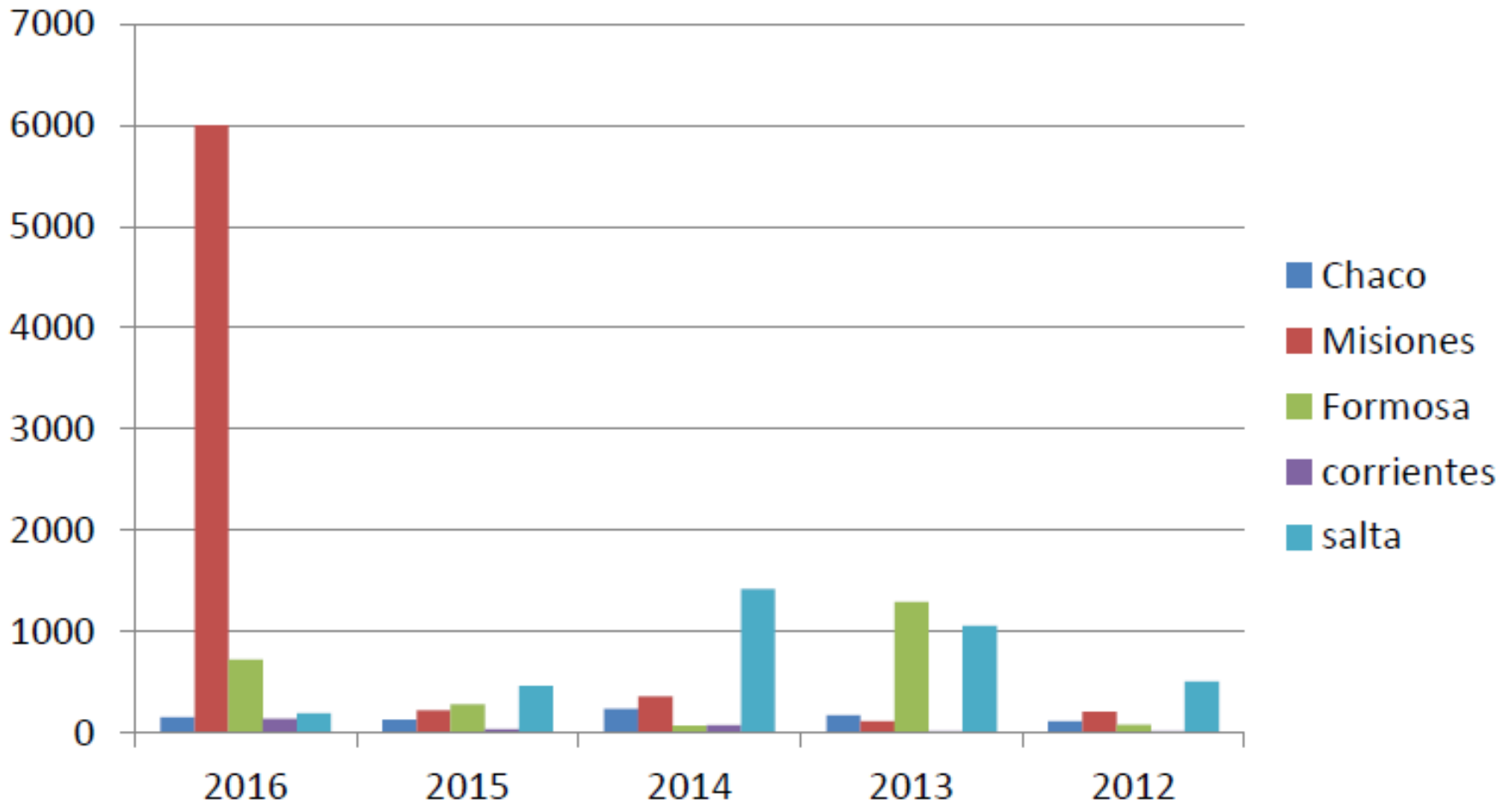
Dengue Casos en Paraguay



ARGENTINA: Casos confirmados acumulados de dengue por año y serotipos identificados.



ARGENTINA: Casos de acuerdo a provincias que reportan todos los años -2012-2016



Agenda

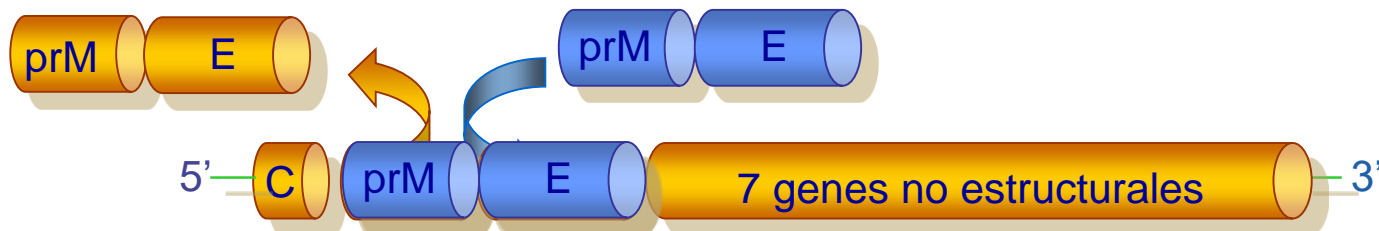
- ✓ Justificación de una vacuna
 - ✓ Generalidades de la vacuna contra el dengue CYD-TDV
 - ✓ Datos eficacia de la vacuna CYD-TDV
 - ✓ Datos de seguridad.
-

Estructura del virus vacuna- CYD- TDV

Genoma del virus Fiebre Amarilla 17 D



Genoma del virus del Dengue



ADNc recombinante

Tropísmo.

Respuesta inmune

Agenda

- ✓ Justificación de una vacuna
 - ✓ Generalidades de la vacuna contra el dengue CYD-TDV
 - ✓ Datos eficacia de la vacuna CYD-TDV
 - ✓ Datos de seguridad.
-

Estudios de evaluación de seguridad – 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 Rosalva Capeding, Ngai-Hwa Tsai, So-Romni S Hadinegoro, Hussein Inassa H Muhammad Samad, Tawee Charoensamran, May-Morren Chia, Chen-Dong Long, Rosand-Rosand, Dinesh Kumar-Wiswan, Rosalya Muliyil, Pravin Pichai, Nee, Doo Thiaporn, Sri-Eun Yoon, Dineshwar Reddy, Kishor Sanghvi, Thiratharan, Vijayarajasingam, Corina Fraga, Muel Beers, Franklynne Andrus, Tomerpeh, Malinee Srichai, Alan Boonkarnongphip and the CYD14 Study Group

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



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

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 Maribel 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>

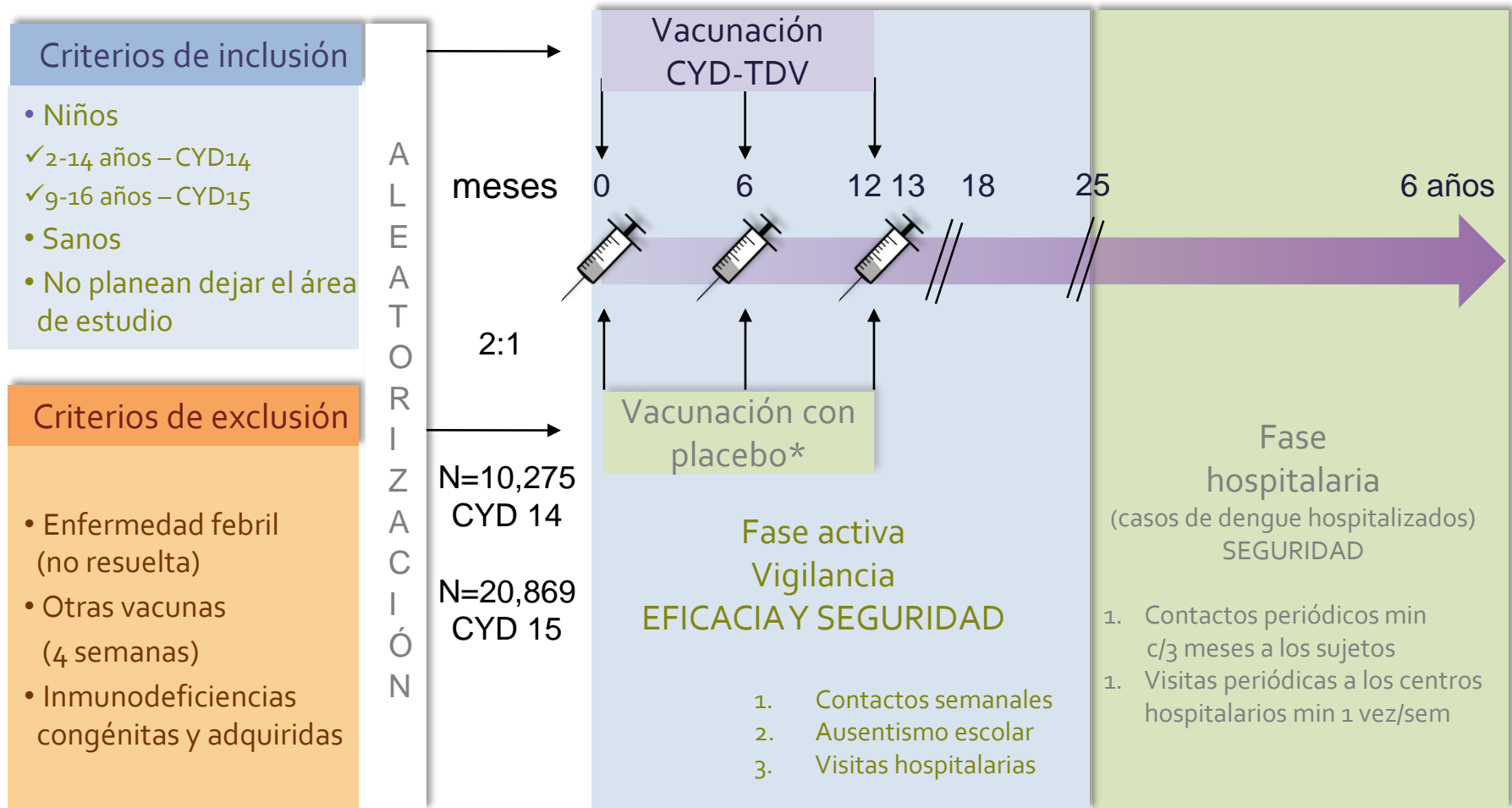
Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna contra el dengue en regiones endémicas³

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

LTFU=long-term follow-up.

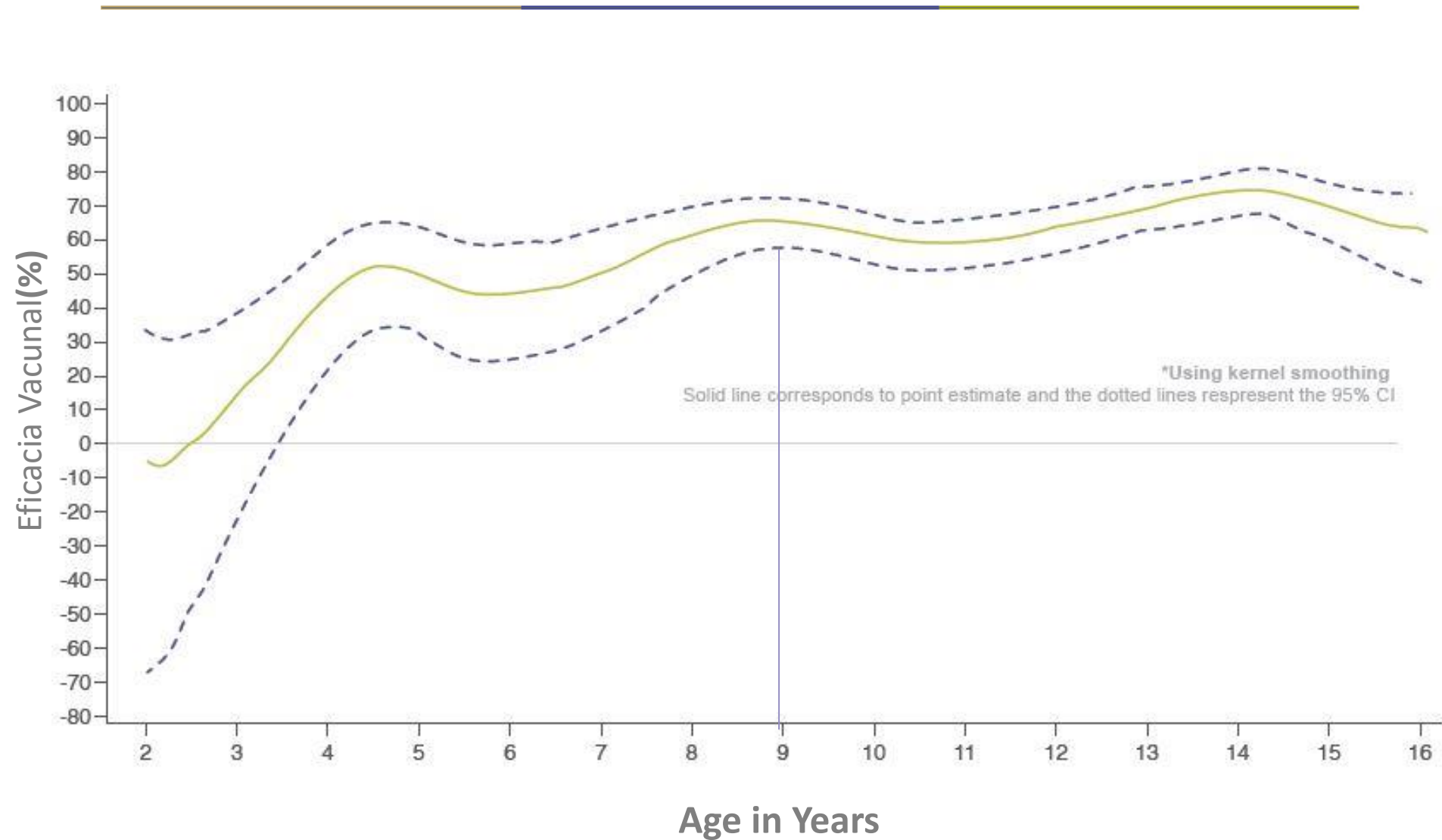
1. Capeding MR, et al. Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1358-65.
2. Villar L, et al. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113-23.
3. Sabchareon A, et al. Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1559-67.
4. Hadinegoro SR, et al. N Engl J Med. 2015 Jul 27

Estudios de seguridad y eficacia CYD 14 y CYD 15: Aleatorizados, controlados con placebo, observador ciego, multicéntricos ^{1,2,3}



1 Capeding, 2014, Lancet.
ClinicalTrials.gov, 2014, NCT01374516.
2 Villar, 2014, N Engl J Med.
3 Villar, 2014, N Engl J Med (Suppl Appendix)

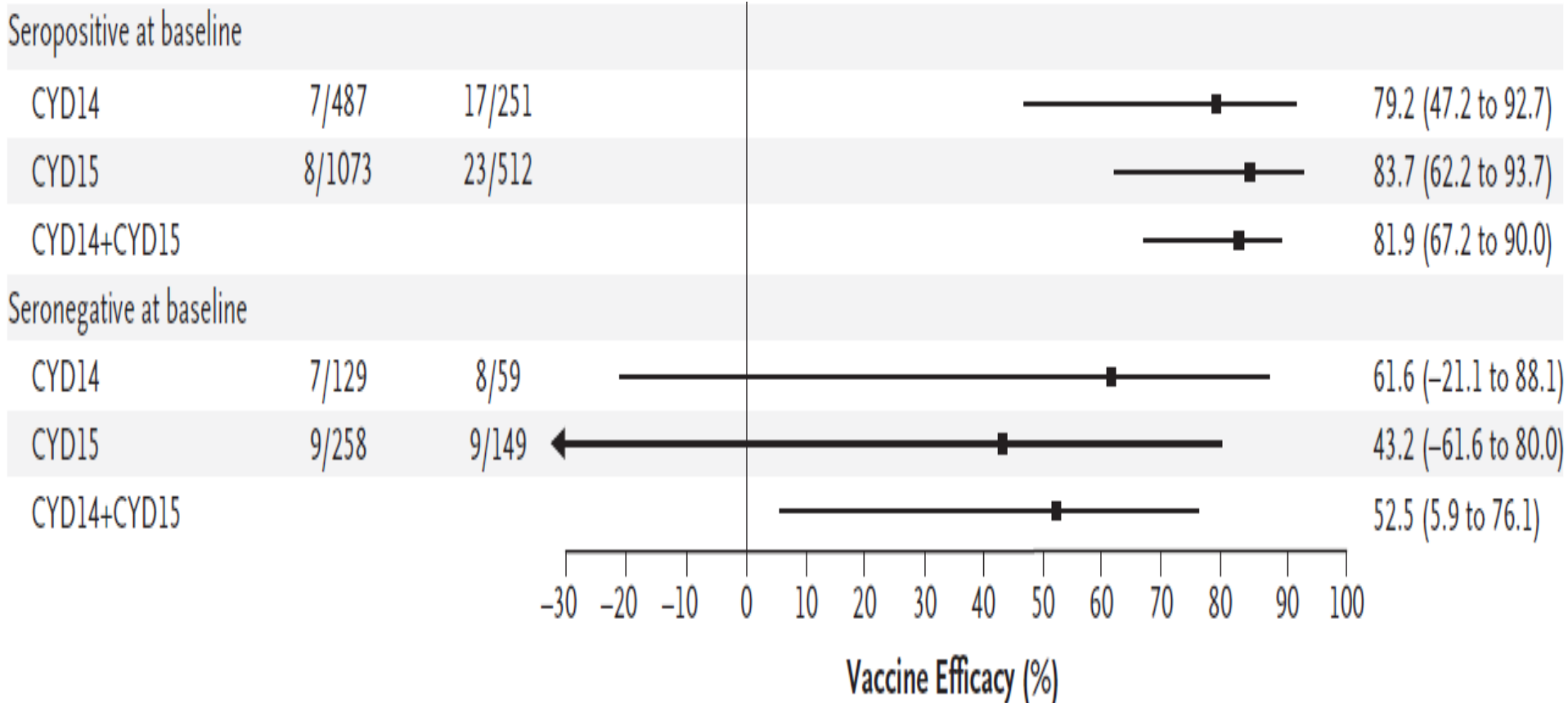
Eficacia de la vacuna contra el dengue confirmado virológicamente de acuerdo a la edad. Estudios CYD 14 y CYD 15



Eficacia de la vacuna contra el Dengue niños >9 años

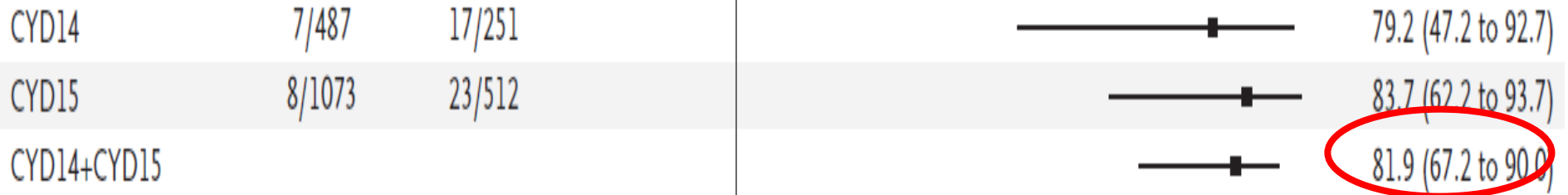
Serotype and Trial	Vaccine Group <i>no. of cases/total no.</i>	Control Group <i>no. of cases/total no.</i>	Vaccine Efficacy (95% CI)
All serotypes			
CYD14	90/3316	136/1656	67.8 (57.7 to 75.6)
CYD15	277/13,914	385/6940	64.7 (58.7 to 69.8)
CYD14+CYD15			65.6 (60.7 to 69.9)
Serotype 1			
CYD14	36/3316	52/1656	65.7 (46.6 to 78.2)
CYD15	99/13,914	109/6940	54.8 (40.2 to 65.9)
CYD14+CYD15			58.4 (47.7 to 66.9)
Serotype 2			
CYD14	33/3316	26/1656	36.8 (−10.1 to 63.3)
CYD15	84/13,914	84/6940	50.2 (31.8 to 63.6)
CYD14+CYD15			47.1 (31.3 to 59.2)
Serotype 3			
CYD14	11/3316	18/1656	69.5 (31.9 to 87.0)
CYD15	55/13,914	106/6940	74.2 (63.9 to 81.7)
CYD14+CYD15			73.6 (64.4 to 80.4)
Serotype 4			
CYD14	10/3316	41/1656	87.9 (75.5 to 94.6)
CYD15	32/13,914	83/6940	80.9 (70.9 to 87.7)
CYD14+CYD15			83.2 (76.2 to 88.2)

Eficacia de la vacuna contra el Dengue niños >9 años

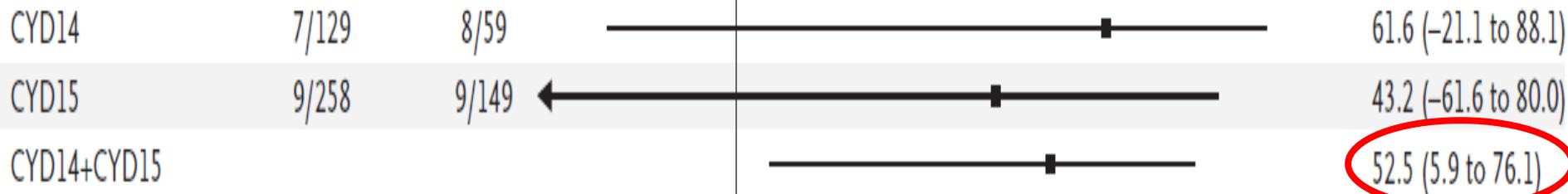


Eficacia de la vacuna contra el Dengue niños >9 años

Seropositive at baseline



Seronegative at baseline



-30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Vaccine Efficacy (%)

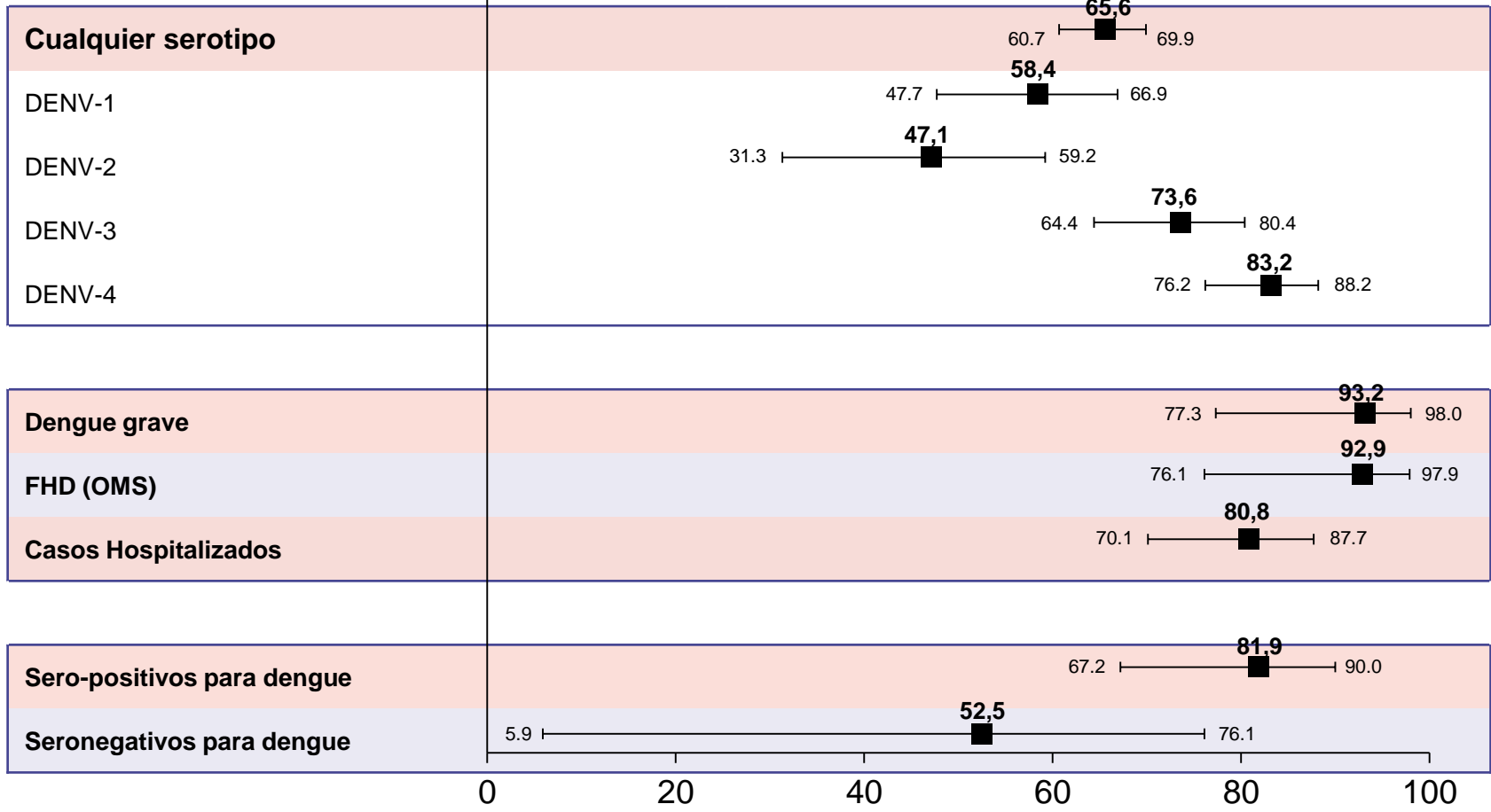
Eficacia de la vacuna contra el Dengue niños >9 años

Criteria and Trial	Vaccine Group <i>no. of cases/total no.</i>	Control Group	Vaccine Efficacy (95% CI)
All severity hospitalized			
CYD14	10/3316	27/1656	81.6 (60.7 to 92.0)
CYD15	17/13,914	43/6940	80.3 (64.7 to 89.5)
CYD14+CYD15			80.8 (70.1 to 87.7)
Severe (IDMC) hospitalized			
CYD14	2/3316	11/1656	90.9 (58.4 to 99.0)
CYD15	1/13,914	11/6940	95.5 (68.8 to 99.9)
CYD14+CYD15			93.2 (77.3 to 98.0)
DHF (WHO 1997) hospitalized			
CYD14	2/3316	11/1656	90.9 (58.4 to 99.0)
CYD15	1/13,914	11/6940	95.5 (64.9 to 99.9)
CYD14+CYD15			92.9 (76.1 to 97.9)

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.

LOS DOS ESTUDIOS DE EFICACIA DE FASE III DEMOSTRARON UN PERFIL DE EFICACIA CONSISTENTE DURANTE LOS 25 MESES DE FASE ACTIVA

Estimaciones de la OMS³

3.9 mil millones de personas viven en países endémicos (cerca de la mitad de la población mundial).

390 millones de personas infectadas cada año

96 millones de infecciones sintomáticas cada año.

500,000 personas con dengue severo requieren hospitalización cada año.

2.5% con dengue severo mueren.

Resultados Clave

Resultados integrados en la edad blanco de indicación (9-16 años)³

Eficacia contra dengue sintomático*

65.6%

(95% CI: 60.7-69.9)

Eficacia contra dengue severo^{† ‡}

93.2%

(95% CI: 77.3-98.0)

Reducción en dengue hospitalizado[‡]

80.8%

(95% CI: 70.1-87.7)

*Per protocol, 12 months post-dose 3 ; †Dengue hemorrhagic fever, World Health Organization (WHO) 1997 criteria, intent to treat; ‡Intent to treat, 25 months postdose 1.

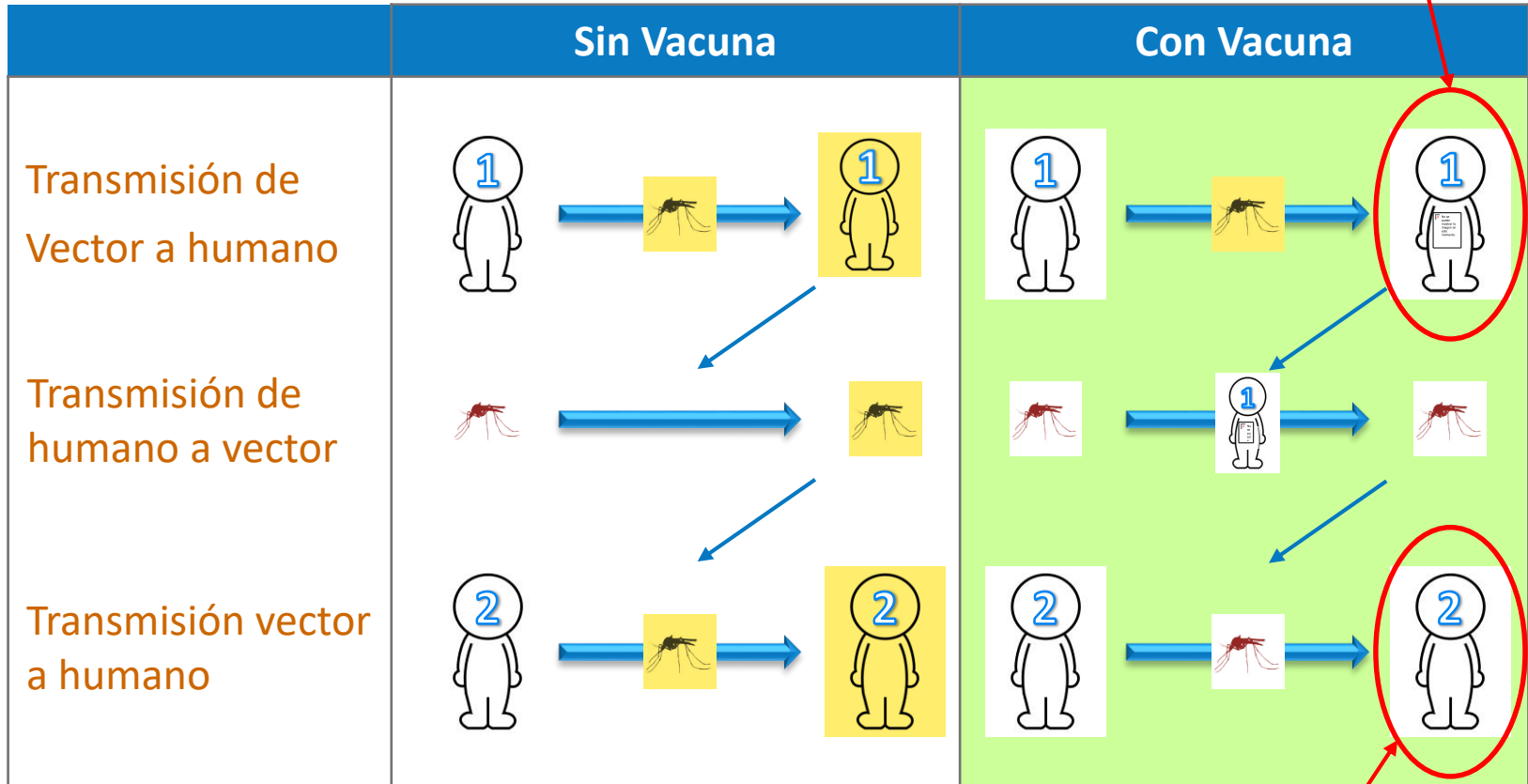
1. Capeding, 2014, Lancet
2. Villar, 2015, N Engl J Med.
3. World Health Organization, 2015, Dengue fact sheet.
4. sanofi pasteur, 2015, data on file.

Impacto más allá de la eficacia

- El impacto más allá de la eficacia es una visión mas amplia que evalúa la capacidad del programa de vacunación en la reducción:
 - Transmisibilidad.
 - Inequidad en salud.
 - Carga de enfermedad.
 - Impacto en el sistema de salud.

La vacuna reduce no solo el riesgo de adquirir la enfermedad, sino también tiene el potencial de reducir el riesgo de exponerse a la enfermedad.

Caso Vacunado



Susceptible/Not infected

Infected

Vaccinated

Caso prevenido a través de efecto indirecto

El nivel de subregistro del dengue

Casos reportados

Casos sintomáticos no reportados pero que consultan

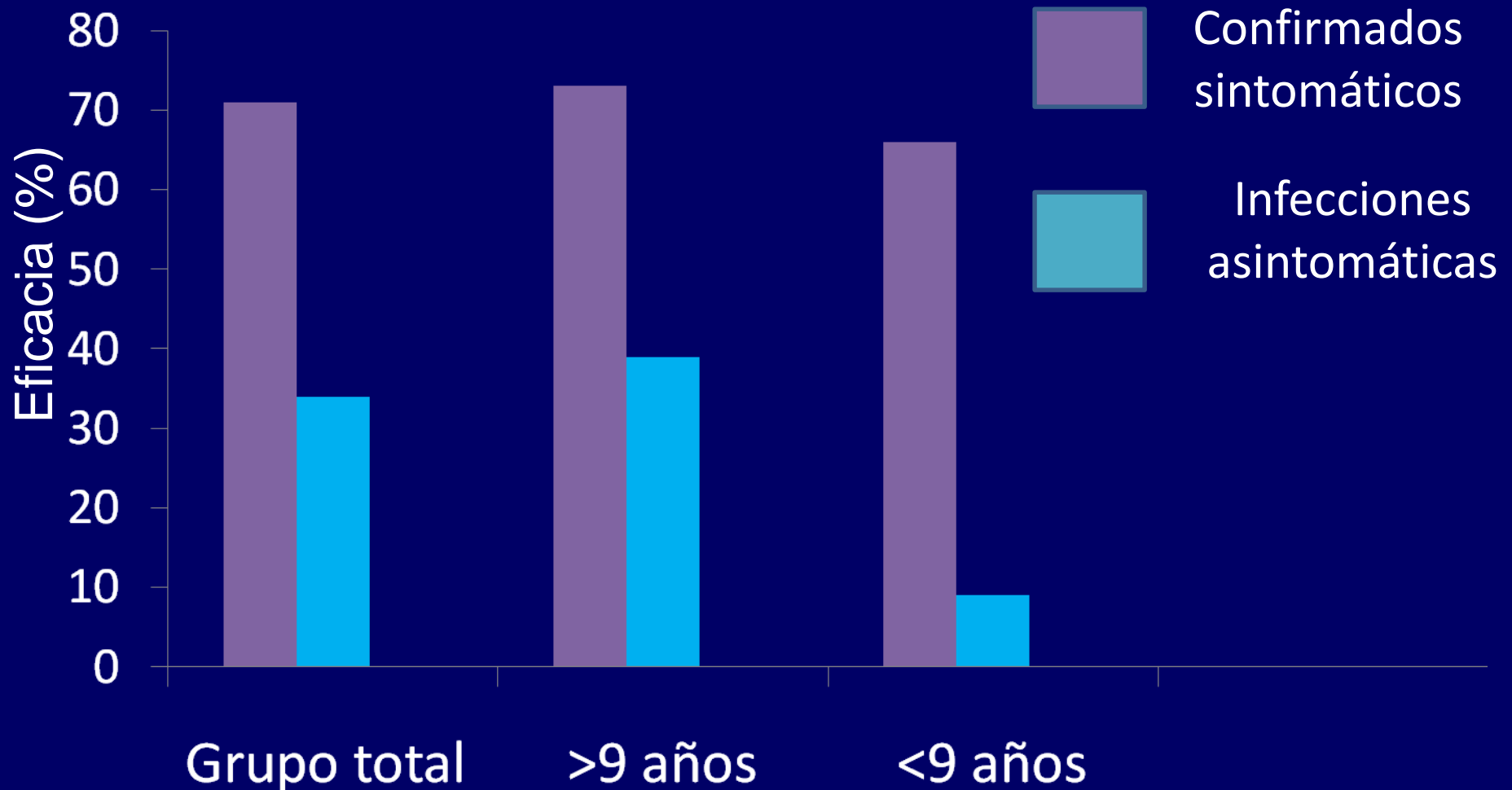
Casos sintomáticos no reportados y que no consultan²

Infecciones asintomáticas²

Actividad epidémica del dengue.
No tiene el alcance para evaluar la carga de la enfermedad^{1,2}

País	Factores de sub-reporte ⁴
Brasil	19,4
Colombia	3,5
México	8,4
Global	10,0

Eficacia de la vacuna contra el dengue frente a casos asintomáticos

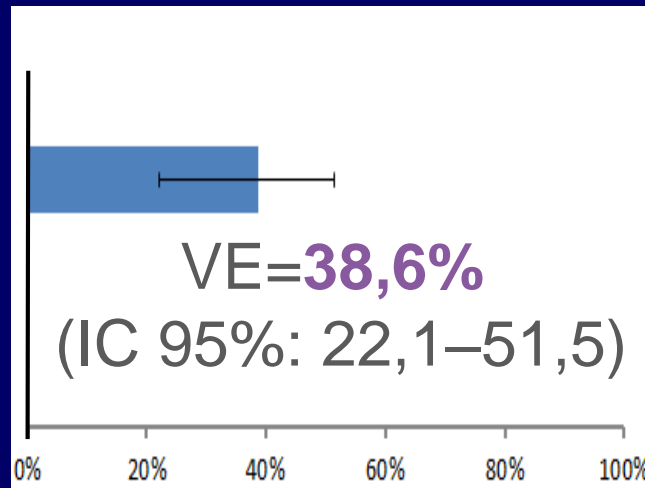
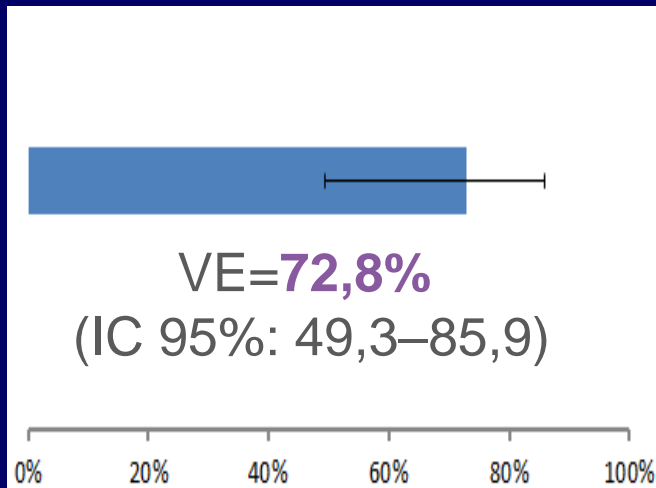


Eficacia de la vacuna contra el dengue frente a casos asintomáticos

80%

Infecciones sintomáticas
N=2727

Infecciones asintomáticas
N=2699



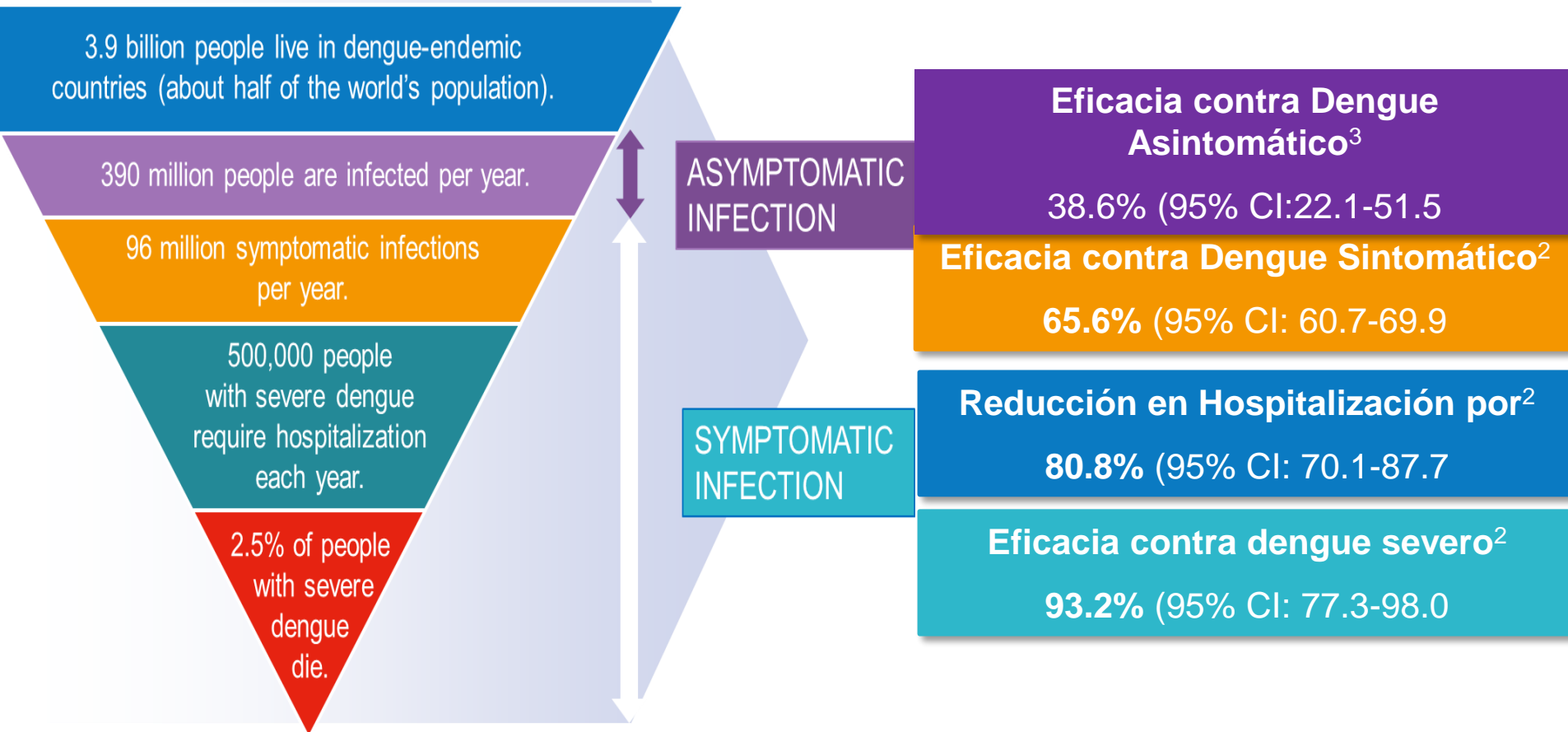
Si se vacuna un N° suficiente de individuos en zonas endémicas, se espera que la eficacia vacunal observada contra las infecciones asintomáticas contribuya a reducir la transmisión del dengue

- Esto representa una VE global de 43,9% (IC 95%:30,2–54,9) contra todas las infecciones por dengue (tanto sintomáticas como asintomáticas) en individuos de 9 a 16 años

VE, eficacia de la vacuna.

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):

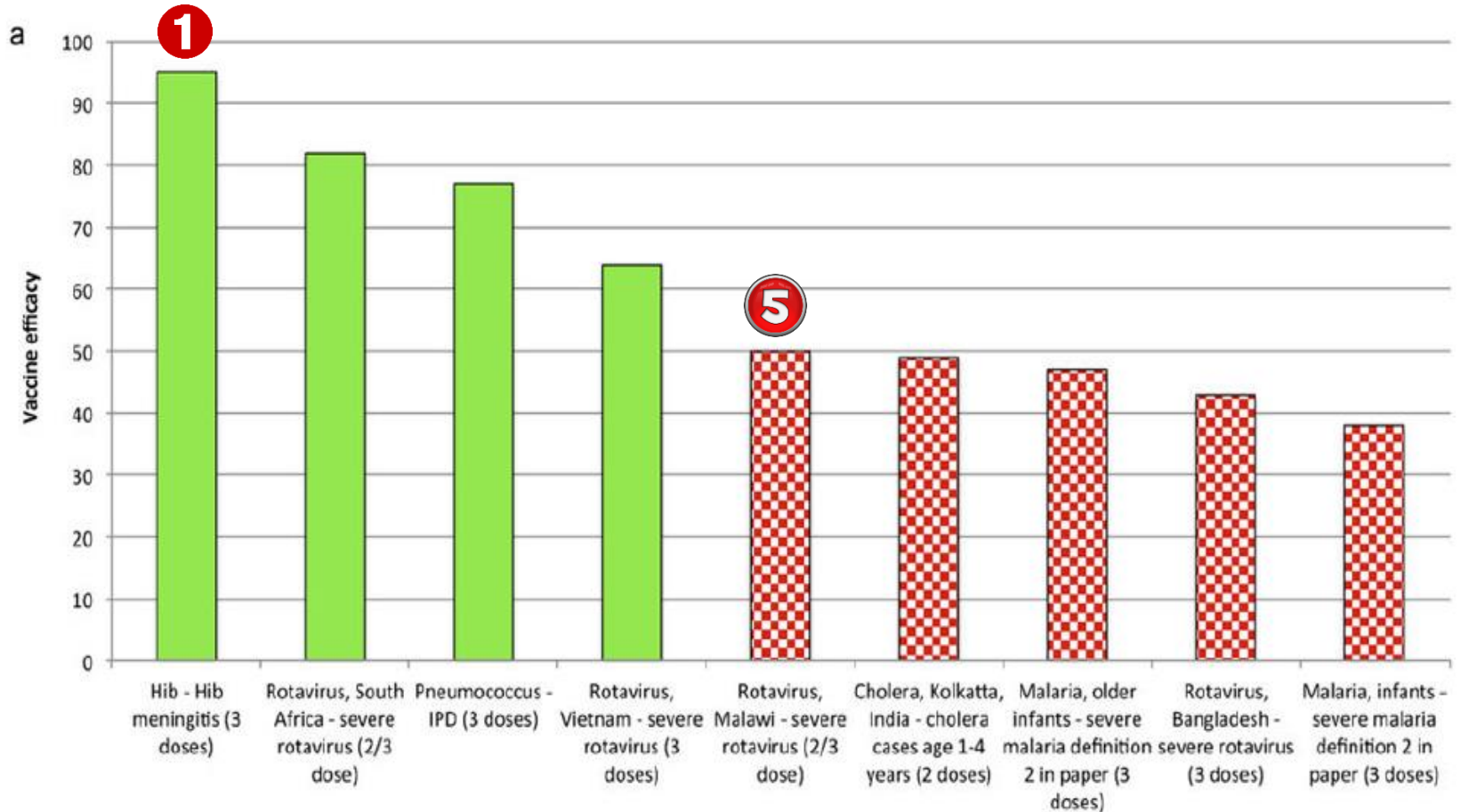


1: WHO, 2015, Dengue Fact Sheet

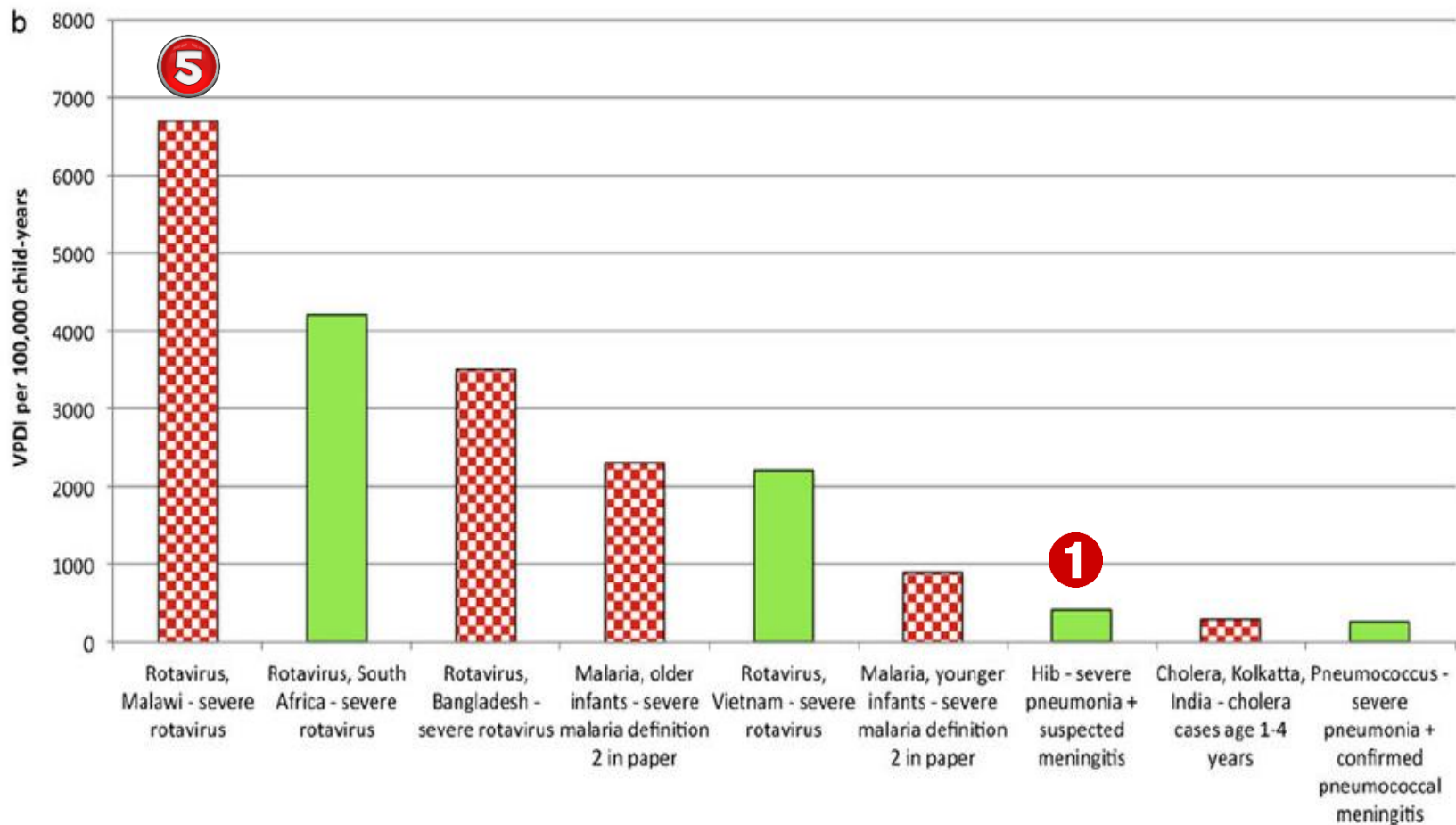
2. Hadinegoro, 2015, N Engl J Med

3. Oivera-Botello 2016 J. Infect. Diseases

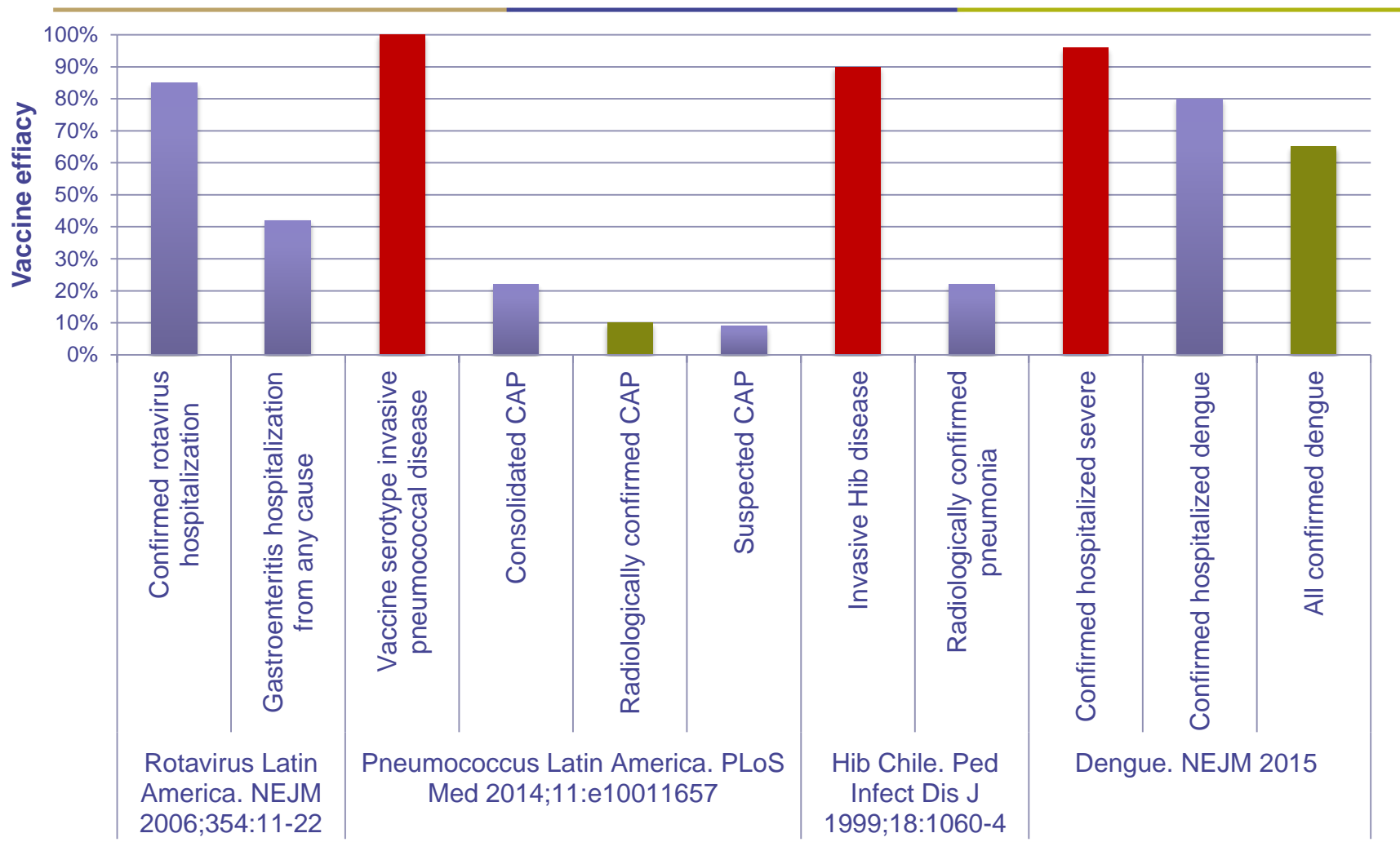
Eficacia comparativa



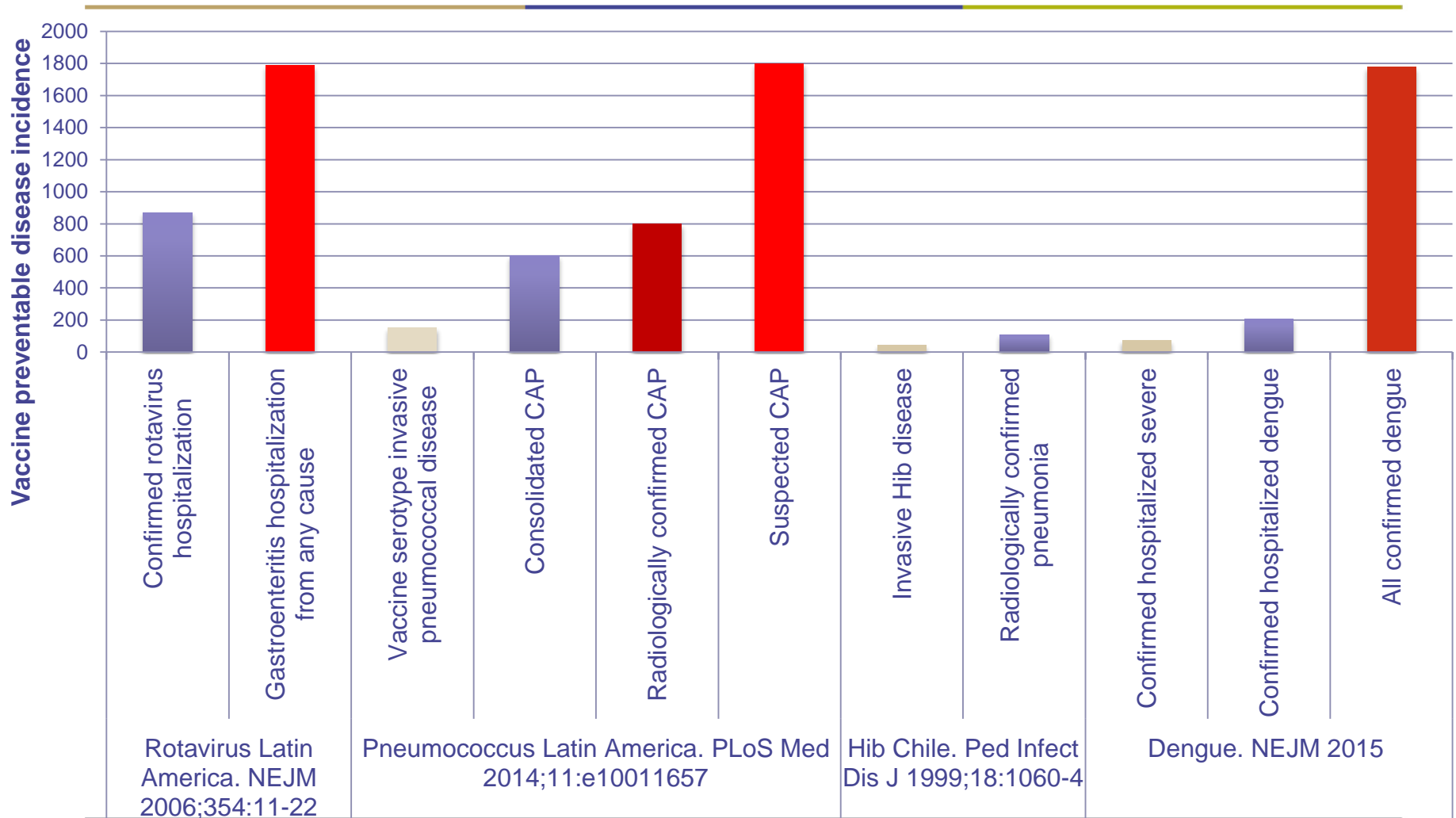
Incidencia comparativa



Comparación de eficacia de vacuna contra el dengue y otras vacunas



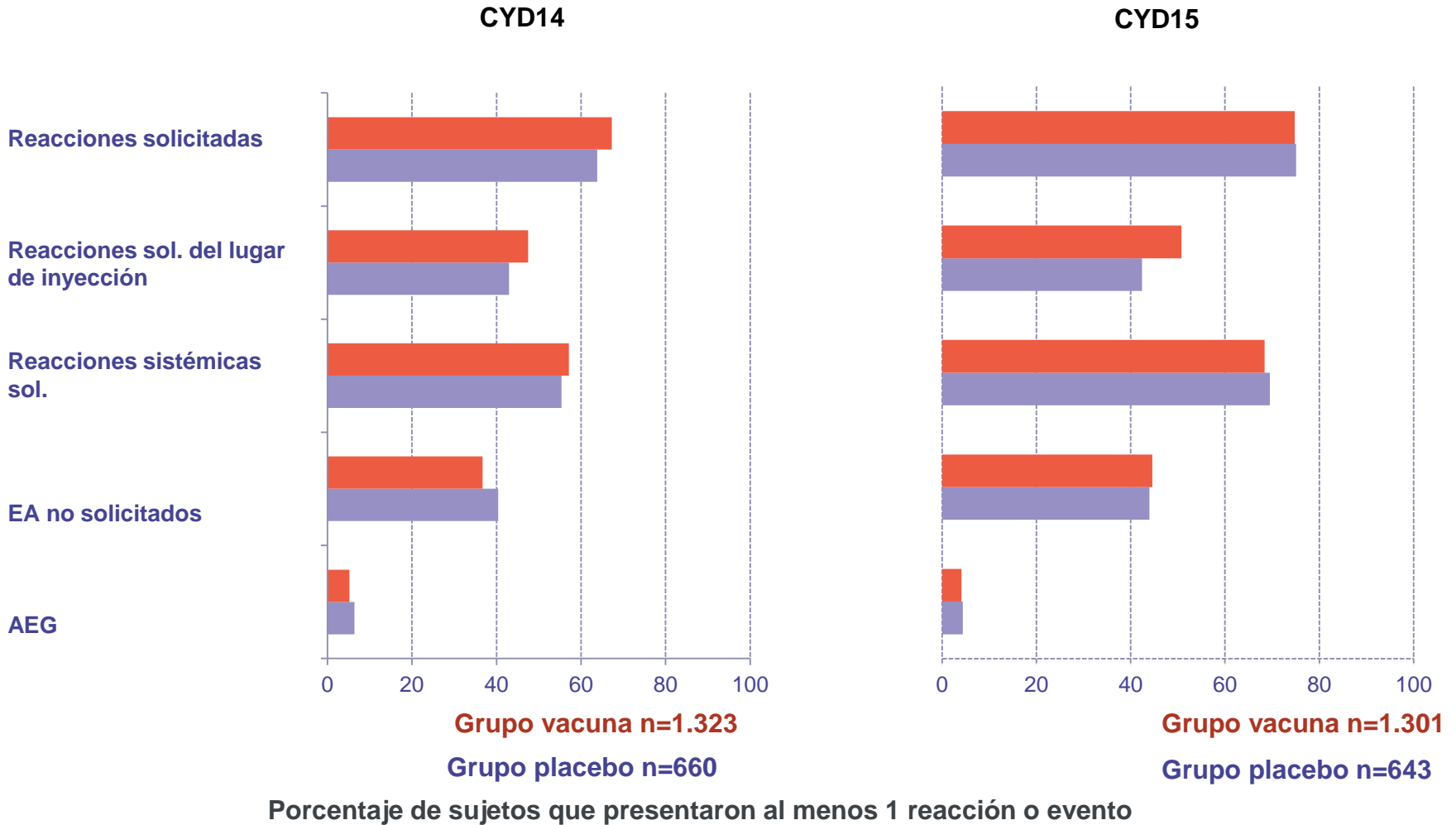
Enfermedad prevenida por vacuna, comparación entre dengue y otras vacunas



Agenda

- ✓ Justificación de una vacuna
 - ✓ Generalidades de la vacuna contra el dengue CYD-TDV
 - ✓ Datos eficacia de la vacuna CYD-TDV
 - ✓ Datos de seguridad.
-

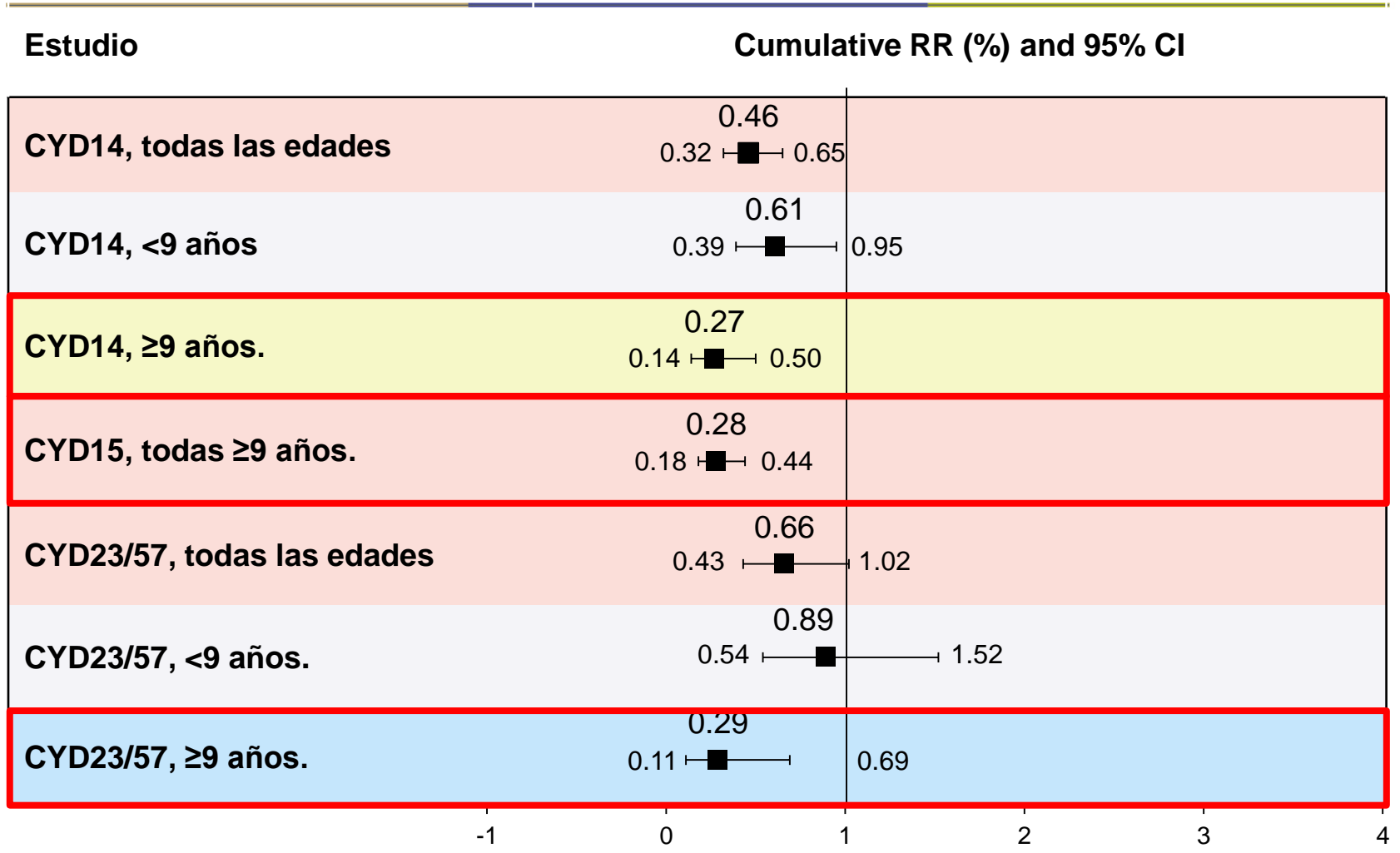
Perfil de seguridad semejante en ambos estudios de eficacia en fase activa.



(1) Capeding, 2014, Lancet

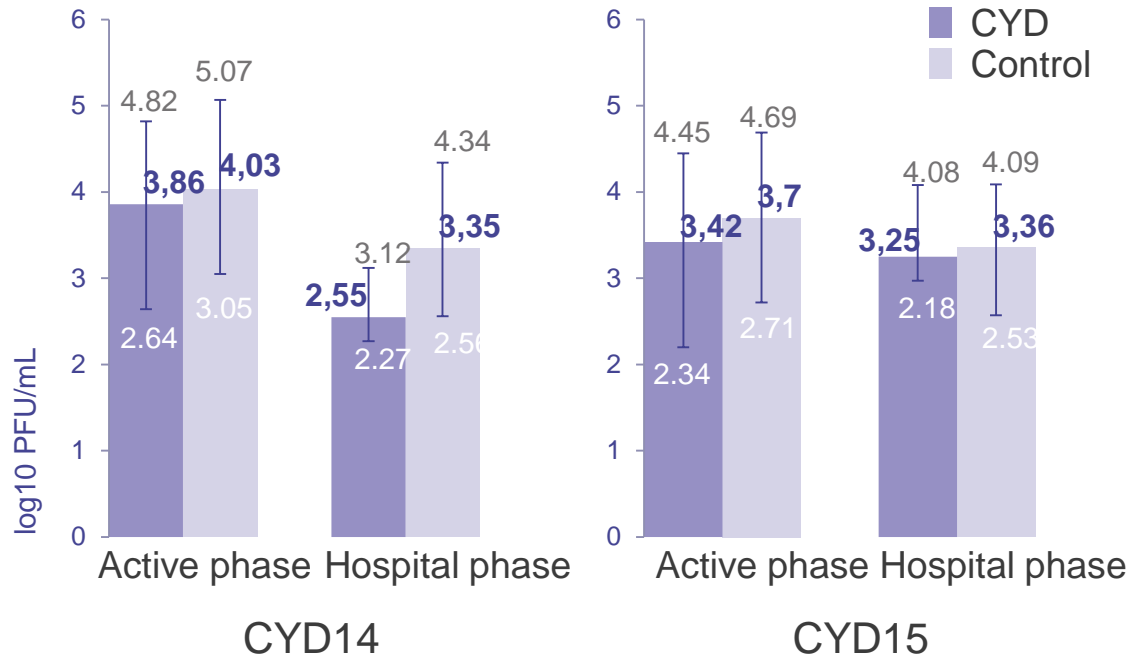
(2) Villar and al., 2014, NEJM

Resumen riesgos acumulados de hospitalización acumulado fase activa y fase hospitalaria.



RR=relative risk; VCD=virologically confirmed dengue.

Niveles comparativos de viremia en sujetos hospitalizados




Quantified viremia \geq LLOQ (log₁₀ PFU/mL) based on pan-Dengue qRT-PCR ; median (Q1, Q3)

Sampling between 0-5 days post onset of symptoms

Dengvaxia®

registros, recomendaciones y lanzamientos

	DEC 2015	FEB 2016	APR 2016	MAY 2016	JUN 2016	JUL 2016	AUG 2016	SEPT 2016	OCT 2016	NOV 2016	DEC 2016	JAN 2017	FEB 2017	MAR 2017	
REGISTRATION APPROVED	 MX ¹ 9-45 y/o  PHI ¹ 9-45 y/o	 BZL ¹ 9-45 y/o	 ESA ¹ 9-45 y/o		 C.RICA ¹ 9-45 y/o	 PRY ¹ 9-60 y/o	 IND ¹ 9-16 y/o	 GUAT ¹ 9-45 y/o	 PER ¹ 9-45 y/o	 SGP ¹ 12-45 y/o	 THA ¹ 9-45 y/o		 VEN ¹ 9-45 y/o	 ARG ¹ 9-45 y/o	 MAL ¹ 9-45 y/o
GLOBAL & NATIONAL RECOMMENDATIONS		 SAGE ²	 PIDSP ³	 CONAVA ⁴	 WHO POSITION PAPER ⁶	 SLIPE ⁹	 SBI ⁸	 SBIm ⁹	 SBP ⁸	 IDAI ¹	 PSMID ⁷	 API ¹⁰	 ALAPE ¹¹	 PIDST	
LAUNCHES		 PHI ¹ (Private)	 PHI ¹ (Public)		 BZL ¹ (Public & Private)	 MX ¹ (Private)	 ESA ¹ (Private)	 C.RICA ¹ (Private)	 IND ¹ (Private)	 PER ¹ (Private)	 GUAT ¹ (Private)	 THA ² (Private)			

1. Dengue.Info. Press releases. Available from: <http://www.dengue.info/#overlay=content/all-press-releases>. Accessed January 2017; 2. Summary of the April 2016 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE). Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/SAGE_April_2016_Meeting_Web_summary.pdf Accessed January 2017; 3. Statement On The Use Of The Dengue Vaccine. Committee on Immunization. Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines. Available at: <http://pidsphil.org/download/RECOMMENDATION-DENGUE-VACCINE-MAY2016.pdf> Accessed January 2017; 4. CONAVA Analizará Aplicación De Vacuna Contra El Dengue <http://saludcolima.gob.mx/noticia.php?id=2504>. Accessed January 2017; 5. La Sociedad Mexicana de Salud Pública se enorgullece de haber participado en la integración de una nueva política pública: la introducción de la vacuna de dengue en México. Available at: http://www.smsp.org.mx/docs/vacuna_dengue.pdf Accessed January 2017; 6. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper. 29-7-2016; 7. PSMID Statement On Dengue Vaccination In Adults. <http://www.pcp.org.ph/announcement/606-psmid-statement-on-dengue-vaccination-in-adults> Accessed January 2017; 8. <http://vejario.abril.com.br/materia/esporte/associacoes-medicas-recomendam-vacina-contra-a-dengue> Accessed January 2017; 9. http://www.slipe.org/DENGUE_PositionPaper_Revision_References.pdf Accessed January 2017; 10. <http://www.apinfectologia.com/una-mirada-al-dengue-en-la-region/> Accessed February 2017; 11. <http://www.alape.org/editorial.php> Accessed February 2017.

Perfil de la vacuna contra el dengue

- Grupo etario: 9-45 años
- No es necesario conocer el status serológico antes de la vacunación
- Tres inyecciones de una dosis reconstituida (0,5 mL), administrada con 6 meses de intervalo (0, 6 y 12 meses)
- Inyección subcutánea en la región del deltoides

Vacuna contra el Dengue

Contraindicaciones

- Edad menor 9 años y mayor de 45 años
- Antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna
- Individuos que padecen de enfermedades febriles o agudas de moderadas a graves
- Mujeres embarazadas o en lactancia[†]
- Individuos inmunosuprimidos (quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos)
- Infección sintomática o asintomática del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada con evidencias de función inmunológica deficiente

GRACIAS