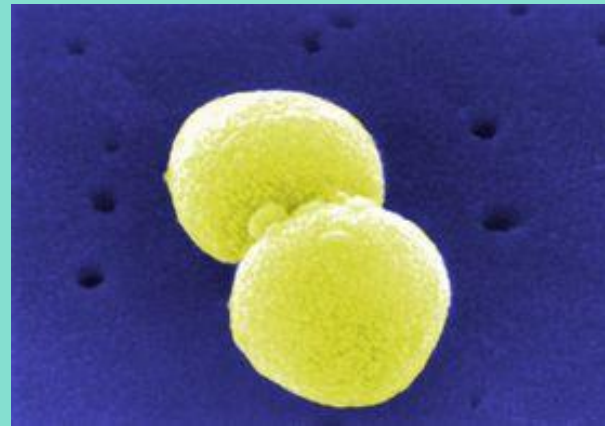


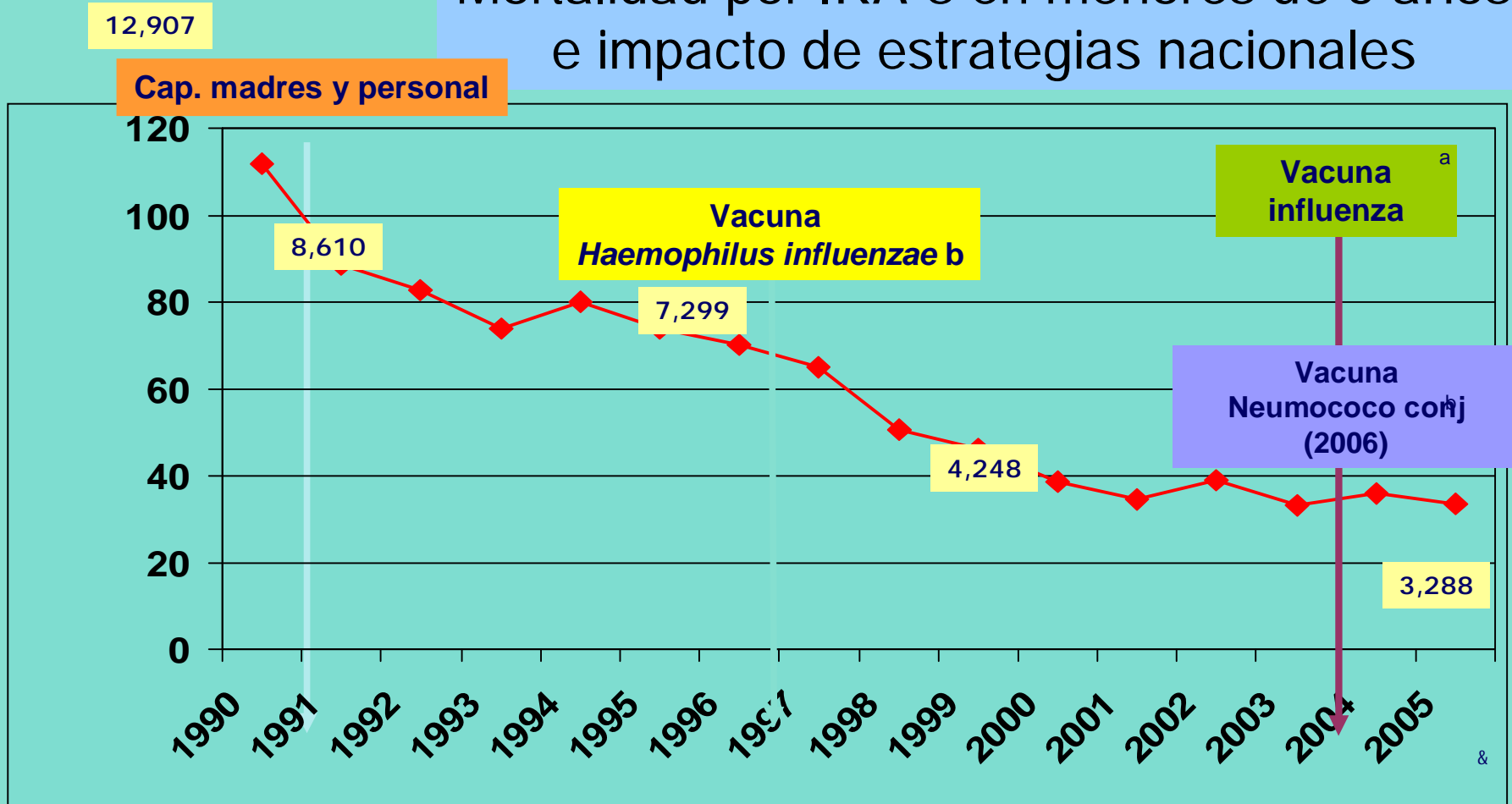
- **En el 2005, la OMS estimo 1.6 millones de muertes en personas por enfermedad neumococica: 0.7-1 millón en niños <5**
- **En Latinoamérica el Neumococo mata a dos niños cada hora.**
- **incremento de neumococos penicilino resistentes de 14.7% en 1993 a 39.8% en 2003.**
- **La Otitis Media y la Enfermedad invasiva por HiNT son un fenómeno clínico en incremento**

## **Nueva alternativa en la prevención de la Otitis Media y la Enfermedad Neumococcica Invasiva:**



**Dr. Javier Ortiz Ibarra**

# Mortalidad por IRA's en menores de 5 años e impacto de estrategias nacionales



Fuente: Secretaría de Salud

\* Tasa por 100 000 personas en ese grupo de edad

& preliminar SEED

a) De 6 a 35 meses y mayores de 50 años

b) Menores de 2 años, mayores de 65 años y grupos en riesgo

## *S. pneumoniae*

### Carga de la Enfermedad en Europa

Estimación anual del número de casos en la UE en niños < 5 años\*

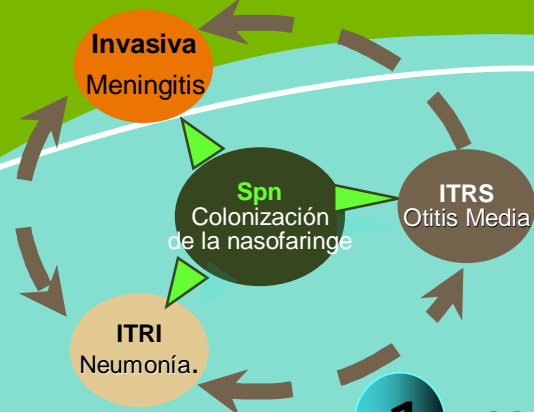
1,837 Meningitis

156  
muertes

4,674 (hospitalizados)

61,684\* (34 821 hospitalizados)

2,107,741\*\* (44,318 hospitalizados)

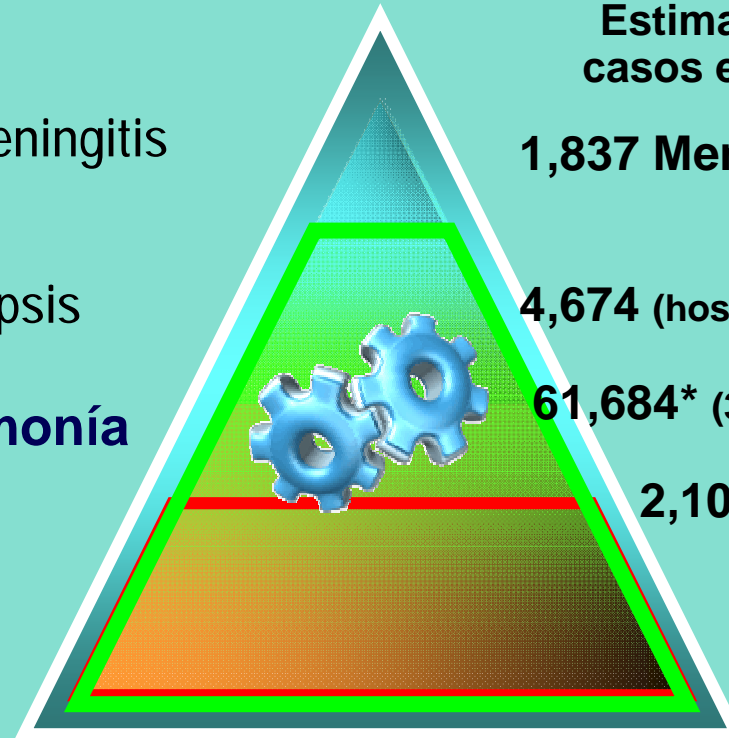


1 Meningitis

2 Sepsis

3 Neumonía

4 Otitis

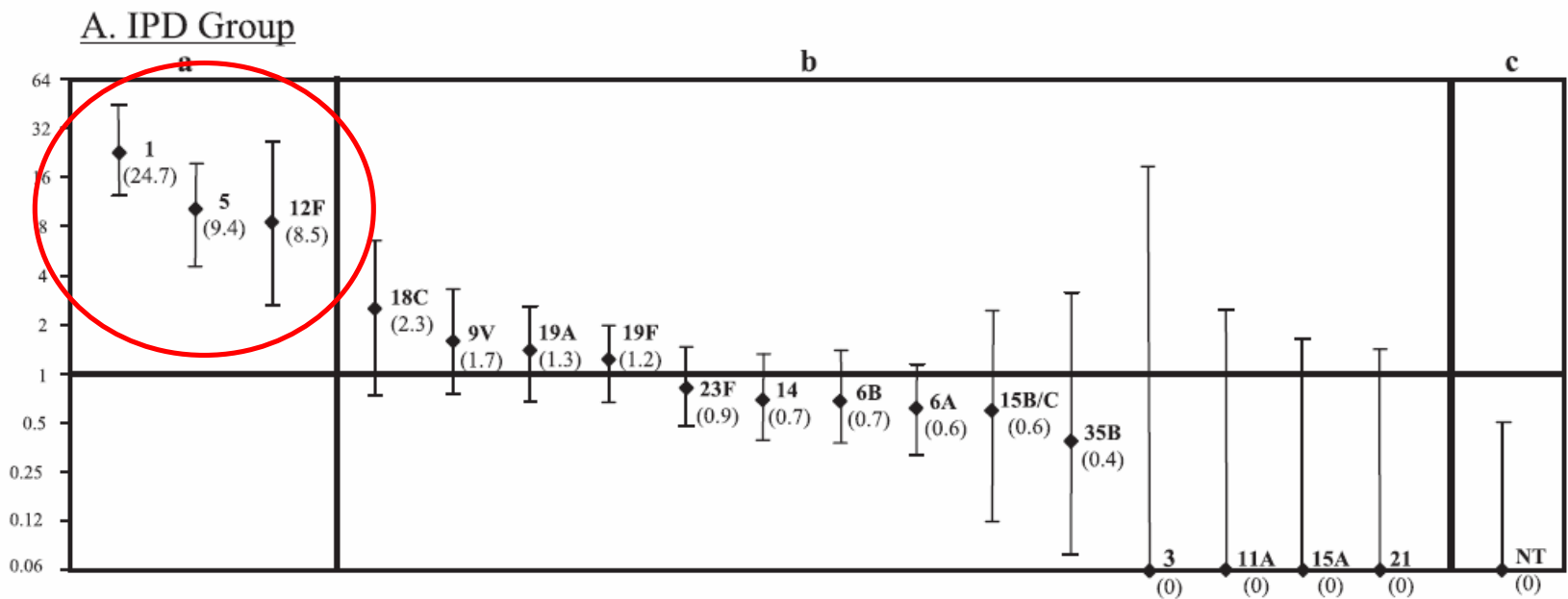


Datos proyectados a la población de la UE a partir de las estimaciones efectuadas en Inglaterra & Gales: Melegaro J. Infection 2006; \*bajo la premisa que el 26% de todas las NACs es por neumococo; \*\*bajo la premisa que el 23% de todas las OMA es por neumococo

# Site-Specific Disease Potential of Individual *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Pediatric Invasive Disease, Acute Otitis Media and Acute Conjunctivitis

Dror S. Shouval, MD, David Greenberg, MD, Noga Givon-Lavi, PhD, Nurith Porat, PhD, and Ron Dagan, MD

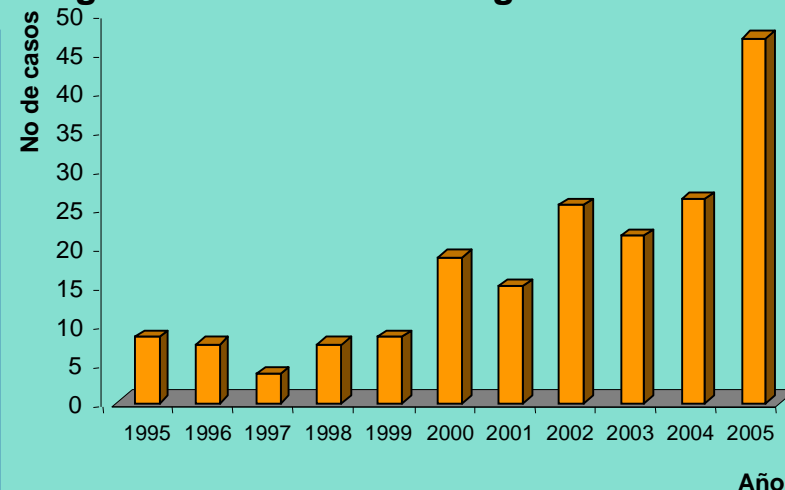
Periodo Estudio: 2000 – 2004  
 AOM: 3200 Children  
 NP: 1763



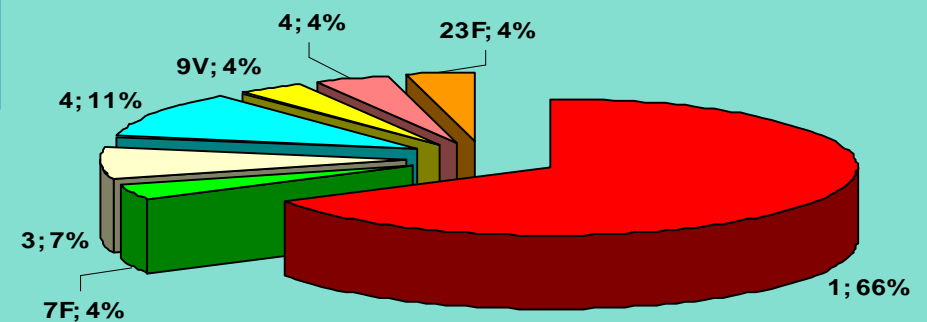
## La Neumonía complicada está en aumento en varios países

Número de casos de empiemas paraneumónicos que requirieron manejo quirúrgico en el Noreste de Inglaterra<sup>1</sup>

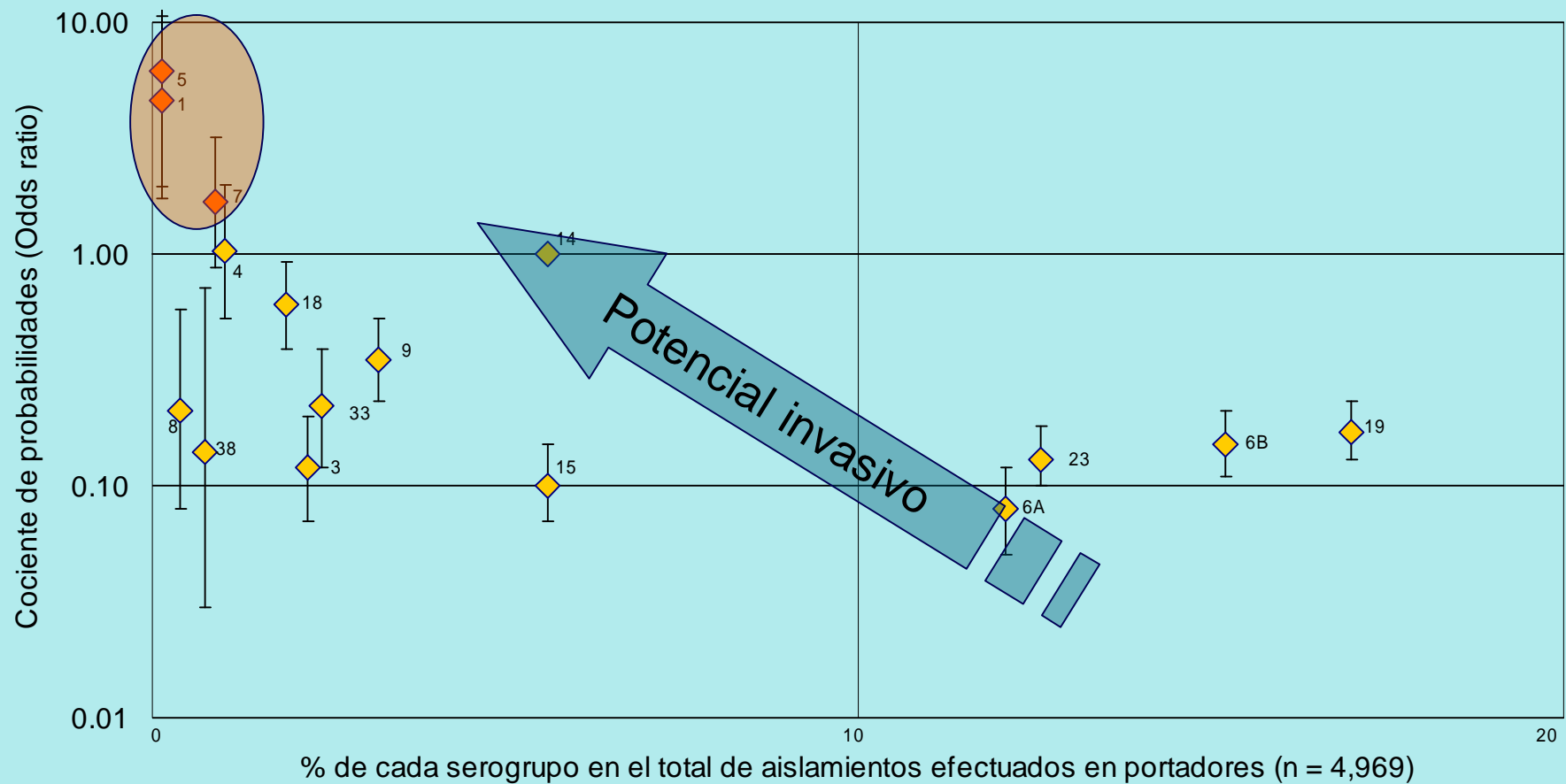
- Parte del incremento de casos atribuidos a los serotipos **1, 5 y 7F** corresponden a neumonías complicadas / empiemas, paraneumónicos que requieren hospitalización prolongada, cirugía, etc.



Distribución de Serotipos en 34 Niños con EPN en Inglaterra (2003-2004)<sup>2</sup>



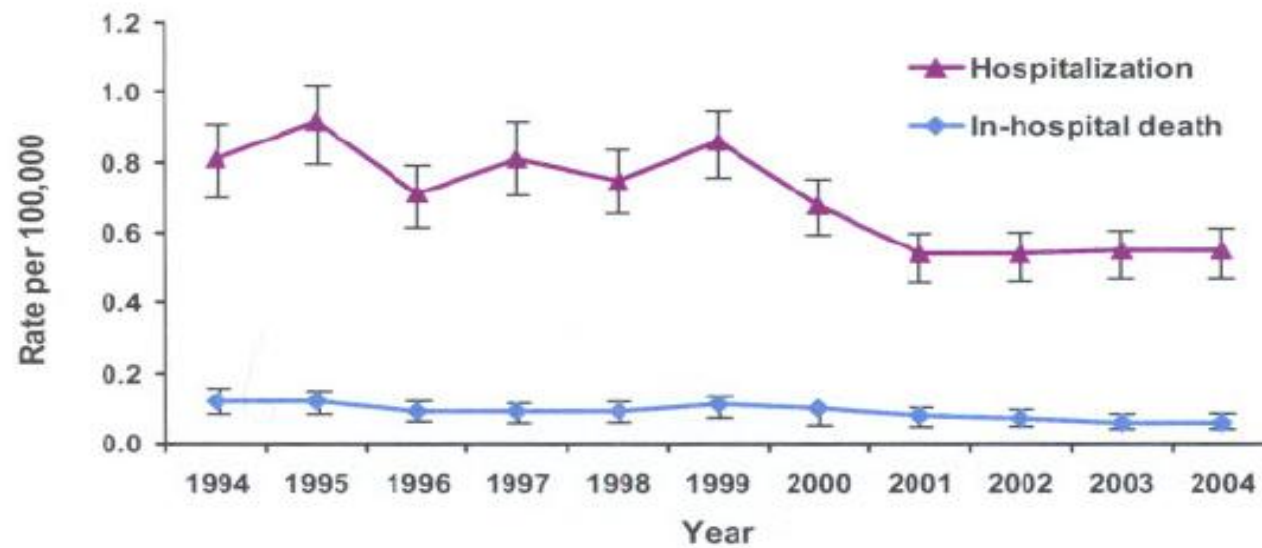
# Los serotipos 1, 5 y 7F son invasivos



Fuente: A. Brueggemann, Pneumococcus Book Chapter, 2007

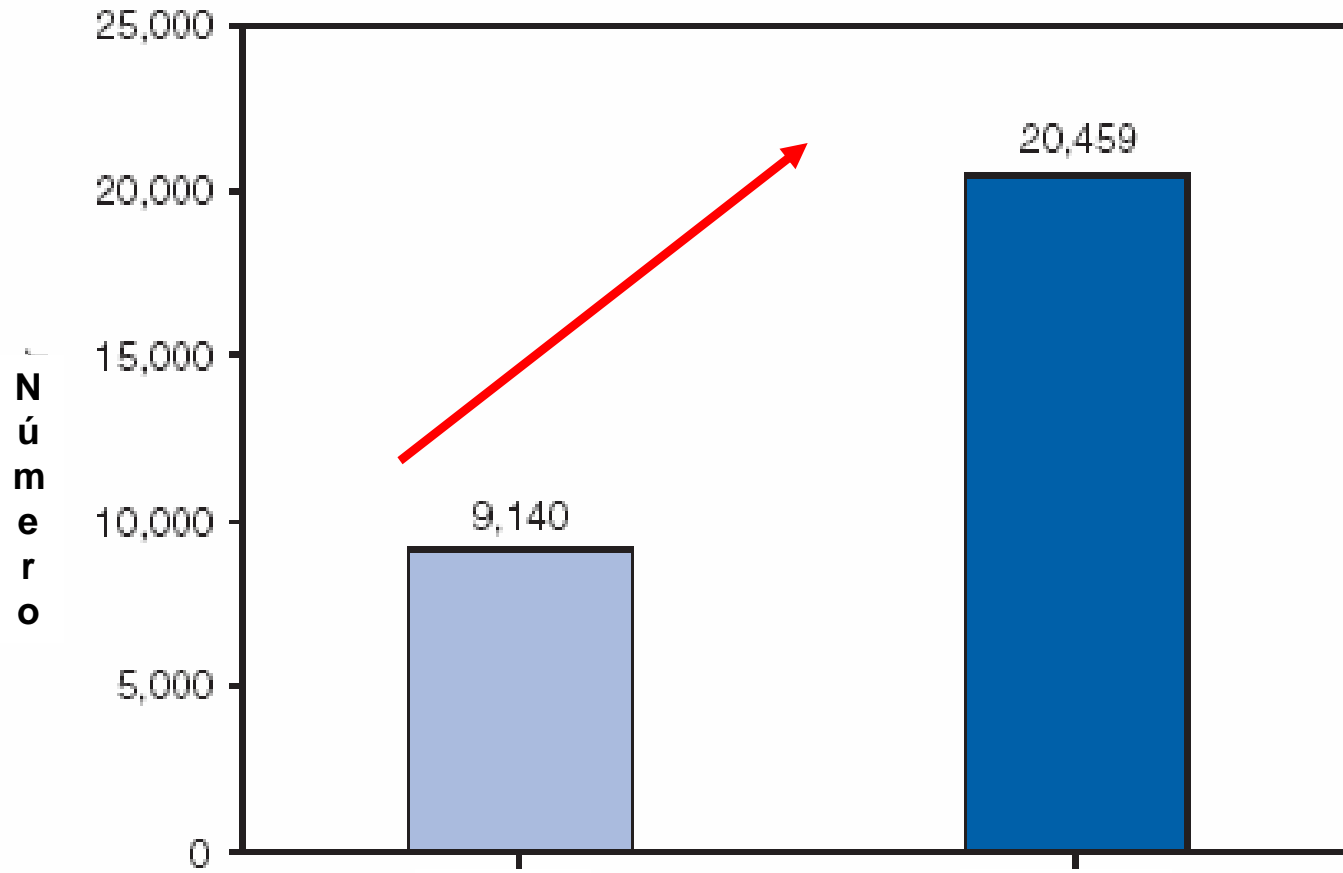
## Efectividad Vacuna PCV7 Efectividad contra Meningitis

Trends in hospitalizations for pneumococcal meningitis, mortality rates, and case-friendly ratios in the United States, 1994 to 2004.



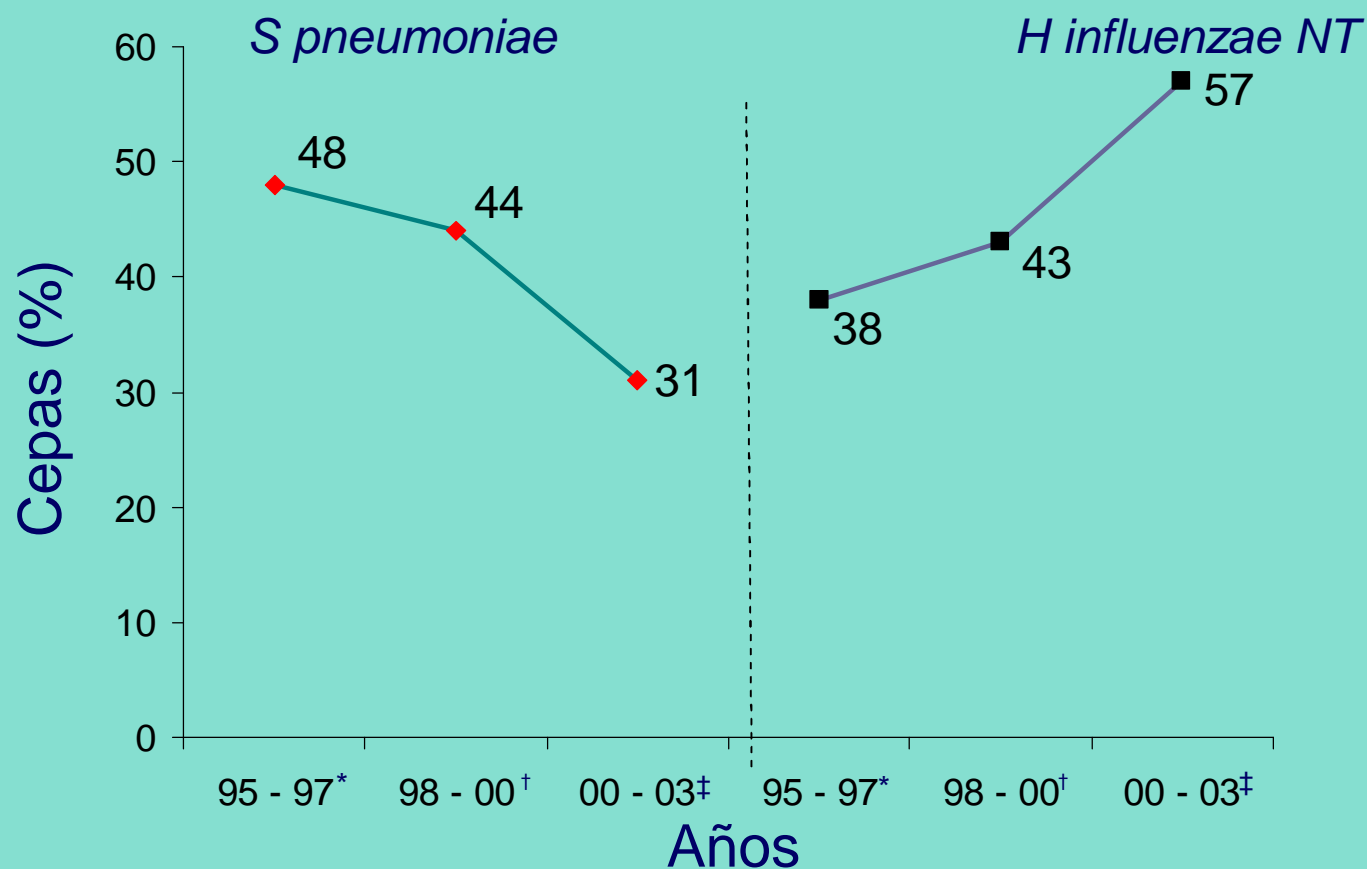
Bars represent 95% CIs

## Efectividad Vacuna VCP7 Enf Neumocócica Invasora-Impacto Indirecto



1 vacunado = 2.2 proteccion

## Introducción de la PCV-7 Cambios en la frecuencia de patógenos bacterianos en la OMA en EU.

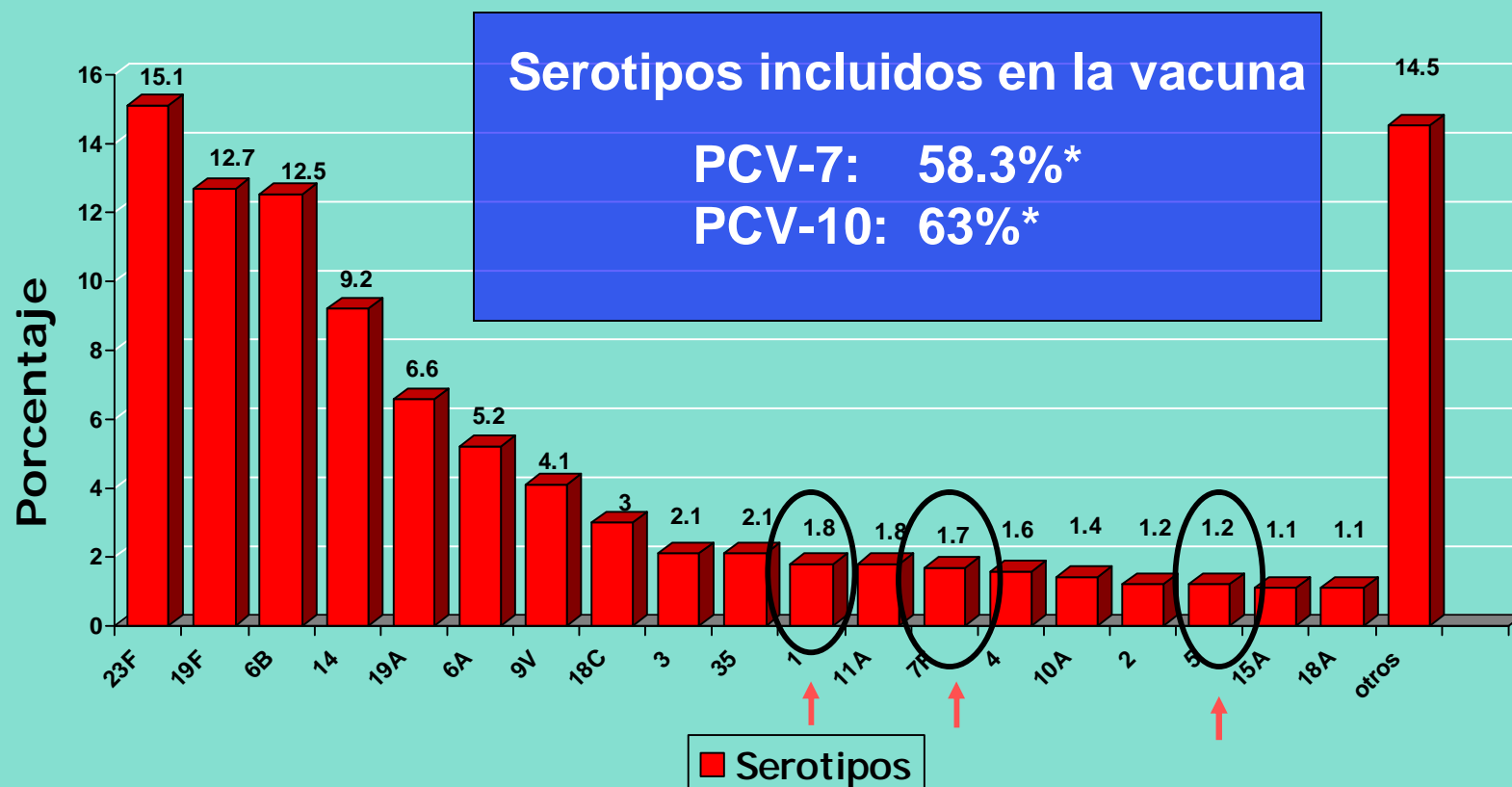


\*1995-1997: N=195. †1998-2000: N=204. ‡2000-2003: N=152.

Adaptado de Casey JR, Pichichero ME. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:824-828.

# Distribución de serotipos de *S. pneumoniae* en México 1996-2005

n = 1,248



\*sin incluir 6A

SIREVA II, 1996-2005  
Gabriela Echaniz  
Instituto Nacional de Salud Pública

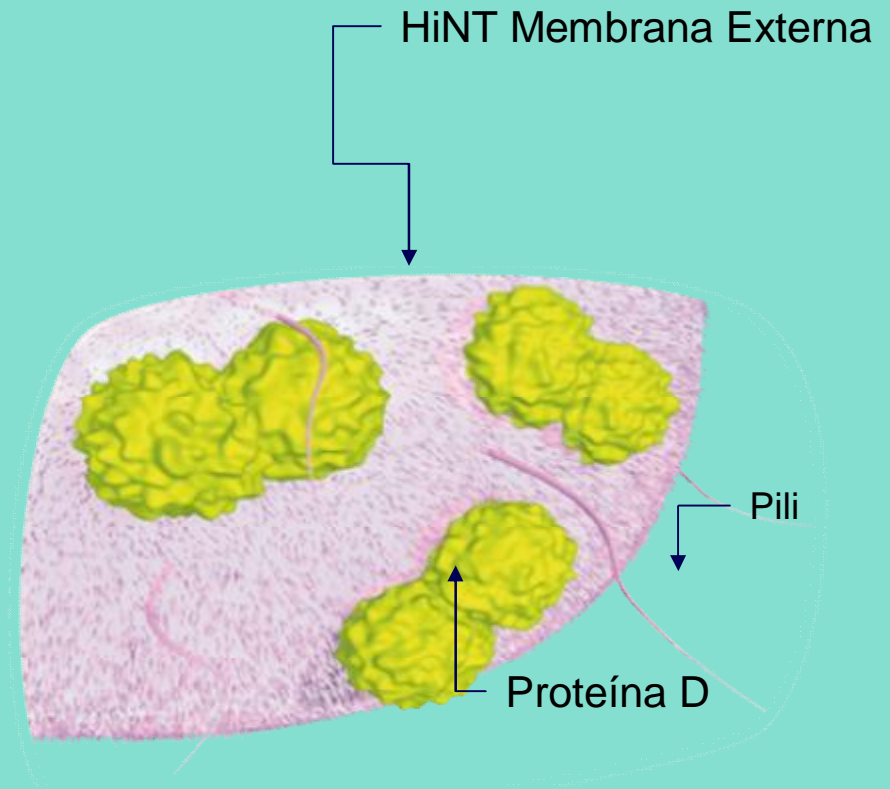
# Vacunas conceptos actuales



- Vacunas de polisacáridos: estos por sí solos no son inmunogénicos en los niños menores de 2 años.
- Conjugar los polisacáridos a una proteína portadora los hace inmunogénicos en los niños menores de 2 años.

# Proteína D derivada del *H. influenzae* No Tipificable

- La Proteína D está expuesta en la superficie<sup>1</sup>.
- Expresada en todas las cepas examinadas de *H. influenzae* No Tipificables<sup>2</sup>
  - También en cepas de Hi encapsuladas
- La Proteína D desempeña un papel importante en la patogénesis de las infecciones por HiNT<sup>1,3,4,5</sup>.



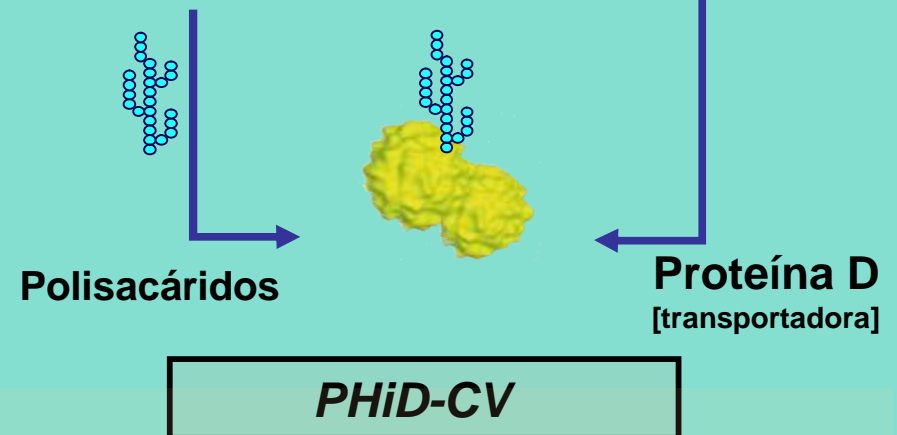
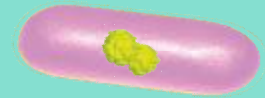
## Diseño de PHiD-CV

- 10 serotipos de *S. pneumoniae*  
**1**, 4, **5**, 6B, **7F**, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- 8 serotipos conjugados a **Proteína D** (proteína de membrana externa de *H. influenzae*)
- 2 serotipos conjugados TD(**19F**) y TT (**18C**)
- Cumple criterios OMS/SAGE (contiene **1, 5, 14** y cubre >60% de ENI en <5 a de edad)<sup>1,2</sup>

*S. pneumoniae*



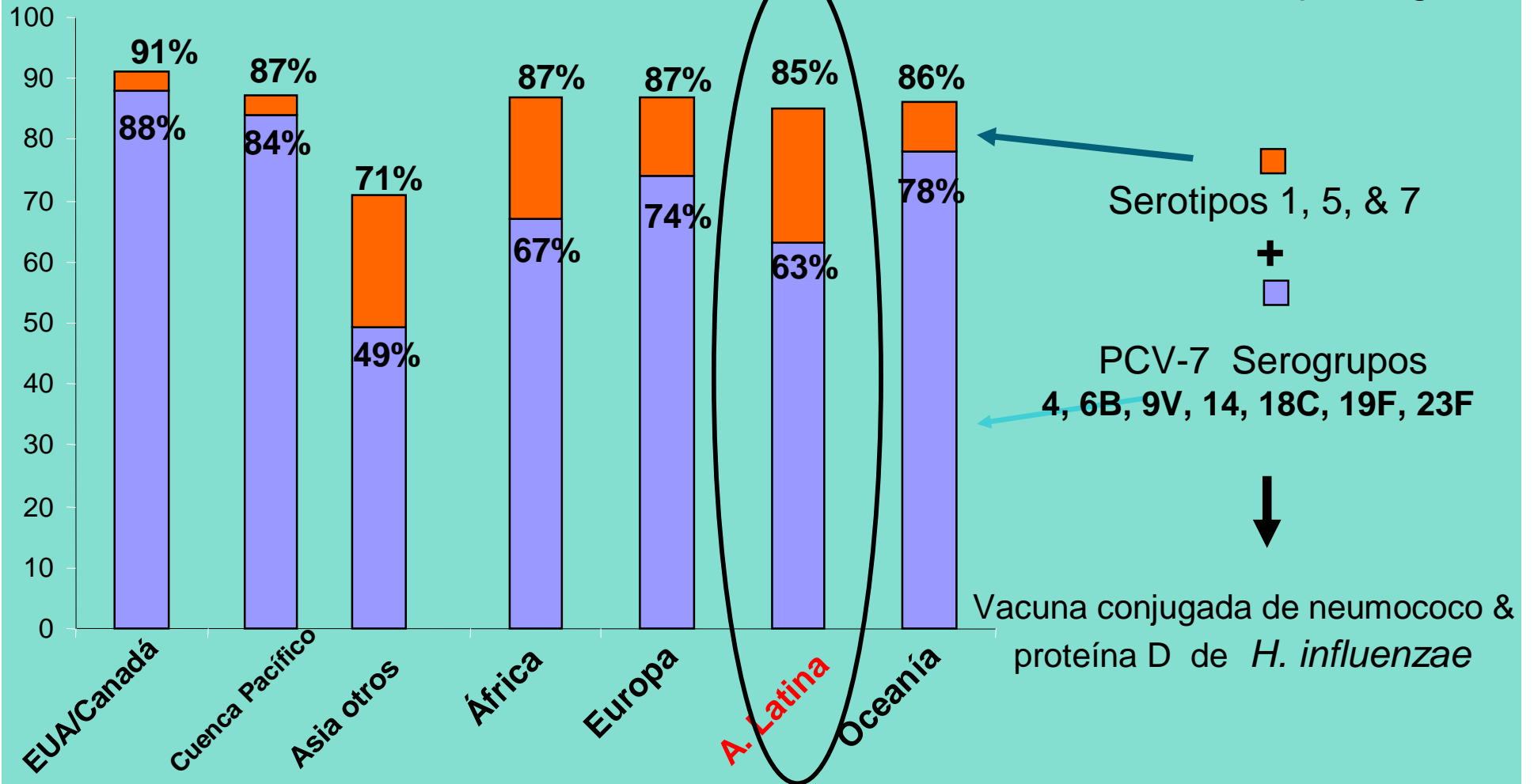
*H. influenzae*  
No tipificable



**Diseñada para :**

• proteger contra *S. pneumoniae* e infección por HiNT  
• minimizar el riesgo de interferencia con vacunas co-administradas.<sup>3-5</sup>

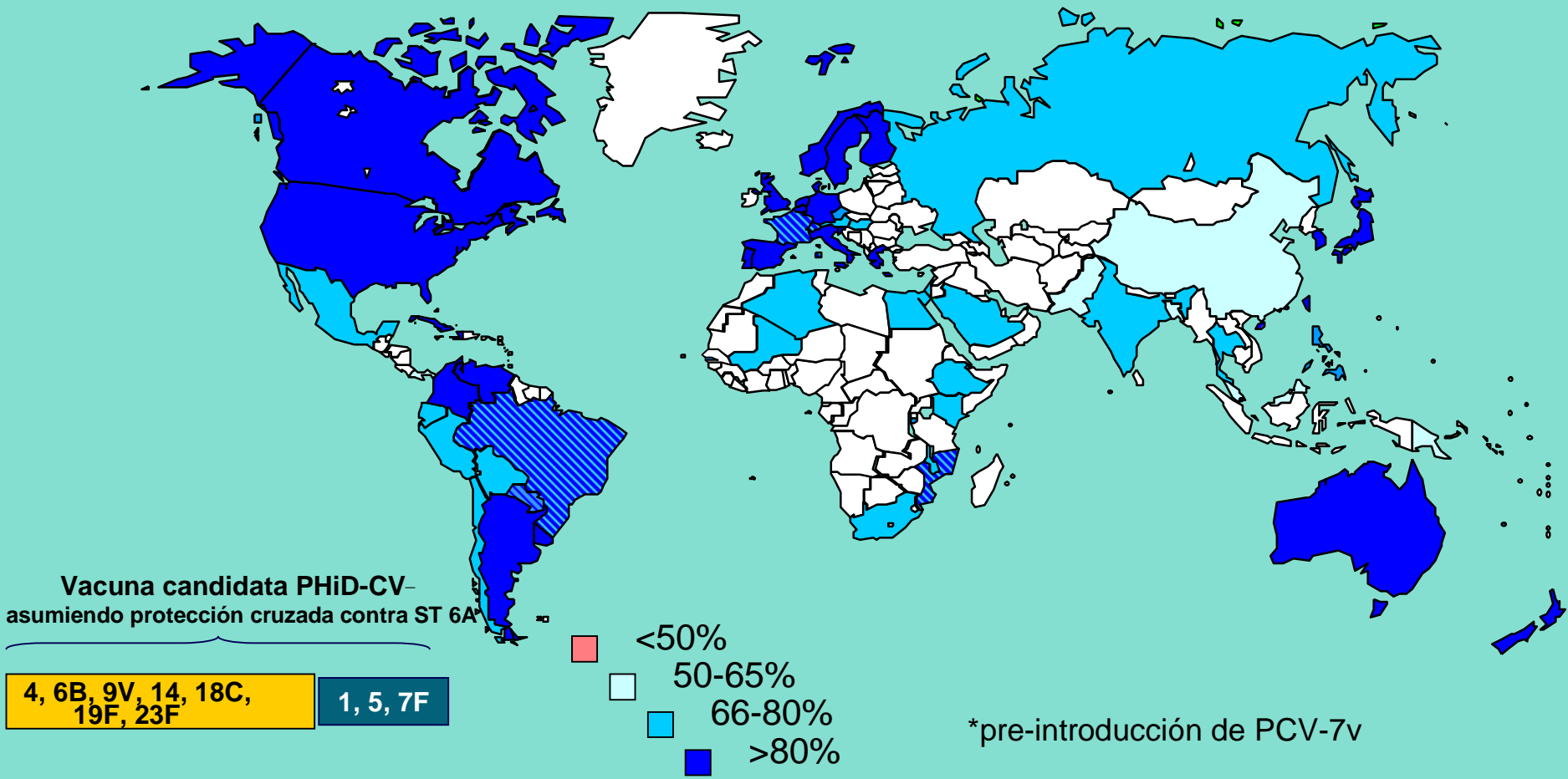
## Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en niños, por región



Cuenca del Pacífico: China, Hong Kong, Japón, Corea, Singapur, Taiwán

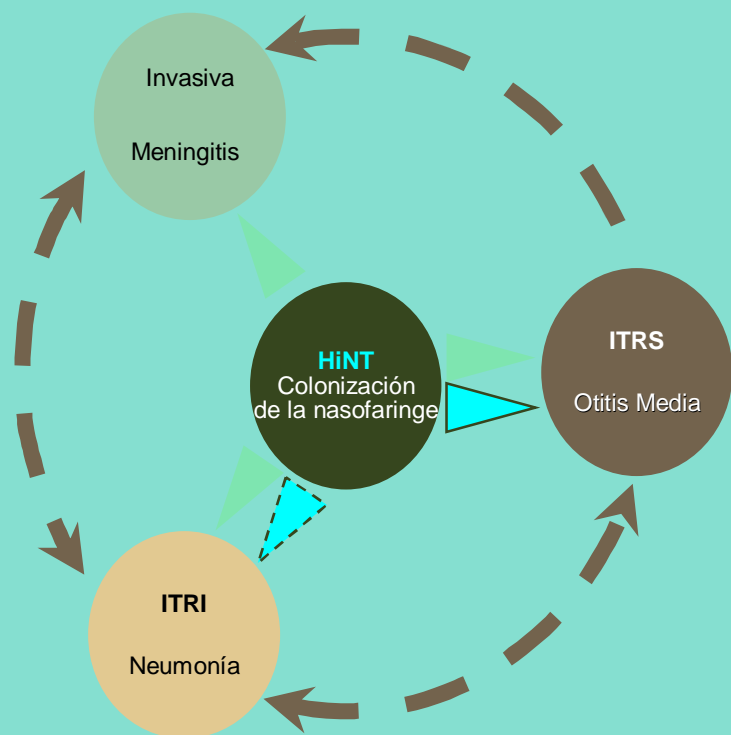
Asia otros: Bangladesh, India, Israel, Malasia, Pakistán, Filipinas, Arabia Saudita, Tailandia

# Cobertura global estimada de la vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y Proteína D HiNT



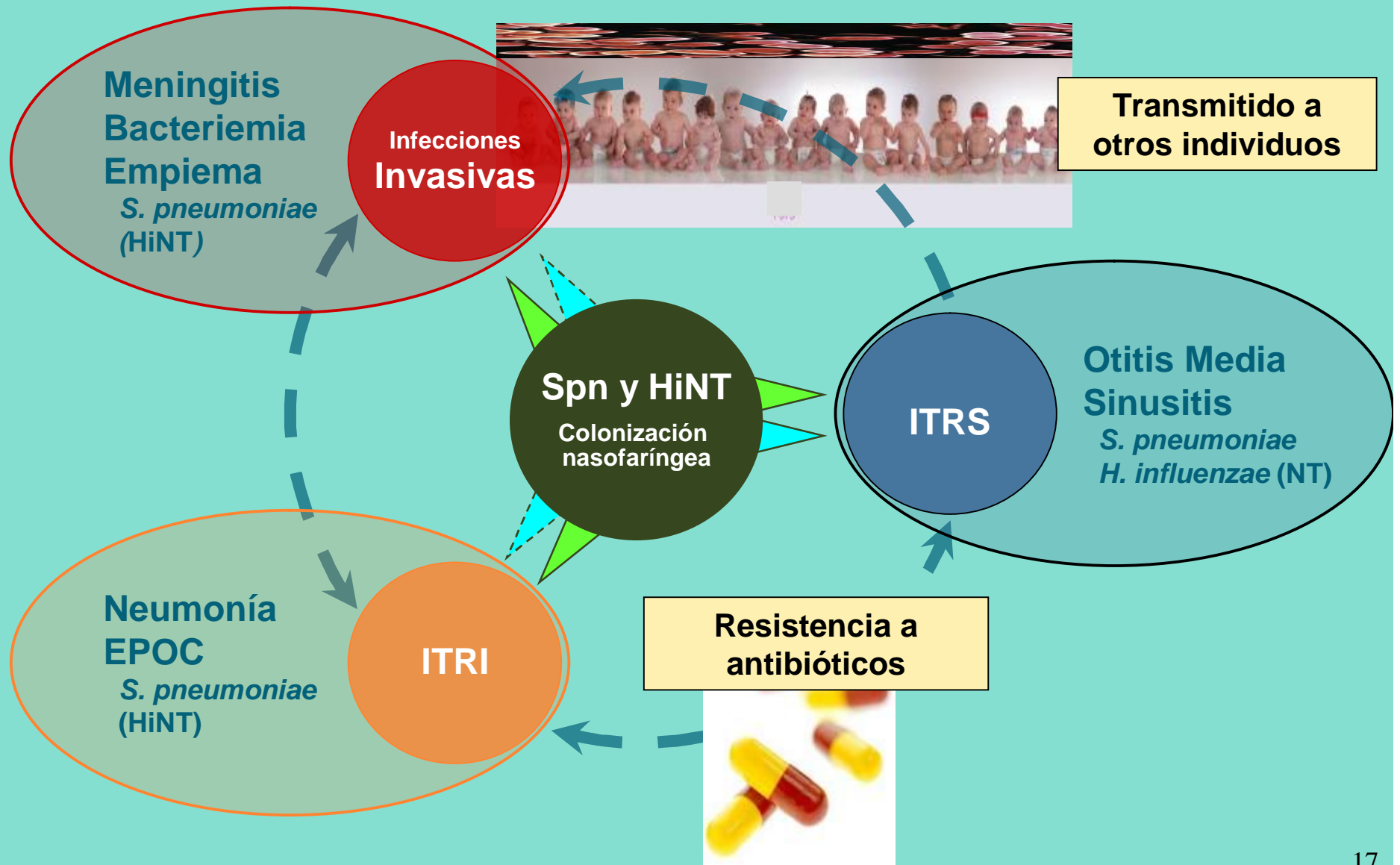
Adaptado de Hausdorff et al en "PNEUMOCOCCAL VACCINES: THE IMPACT OF CONJUGATE VACCINES" (ASM Press, 2008).

## *Haemophilus influenzae* No Tipificable Carga de la Enfermedad



- La enfermedad por *H. influenzae* No Tipificable (HiNT) es altamente prevalente.<sup>1</sup>
- El HiNT causa hasta el 40% de los casos de Otitis Media, y es una de las causas más importantes de sinusitis y de una parte probable de neumonías en los niños.<sup>3</sup>
- El HiNT es la causa más común de exacerbaciones de EPOC e infecciones en personas con fibrosis quística.<sup>5</sup>

*S. pneumoniae* y HiNT  
causan un espectro de enfermedades superpuestas



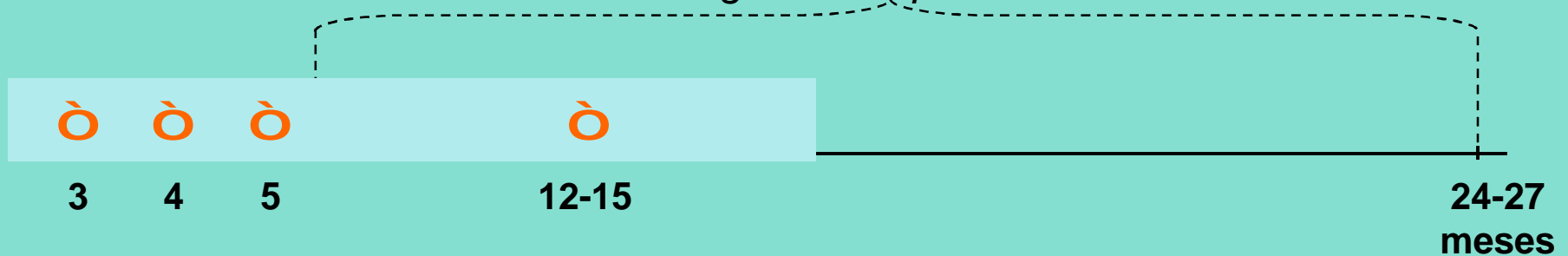
Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study

Roman Prymula, Pascal Preeters, Viktor Chrobok, Pavla Kriz, Elena Novakova, Eva Koliskova, Igor Kohl, Patricia Lommel, Jan Poolman, Jean-Paul Prieds, Lode Schuerman

Lancet. 2006; 367:740-8.

- Repúblicas Checa y Eslovaca
- Estudio doble ciego, aleatorizado (1:1) controlado (5,000 sujetos)
- Vacuna conjugada PD 11 valente (**11Pn-PD**) contra *Havrix*<sup>TM</sup> (Hep.A—vacuna control)
- Co-administrada con una vacuna combinada con componente pertussis acelular (*Infanrix hexa*<sup>TM</sup>)

*Período de seguimiento para evaluar eficacia*



# Perfil de la Vacuna

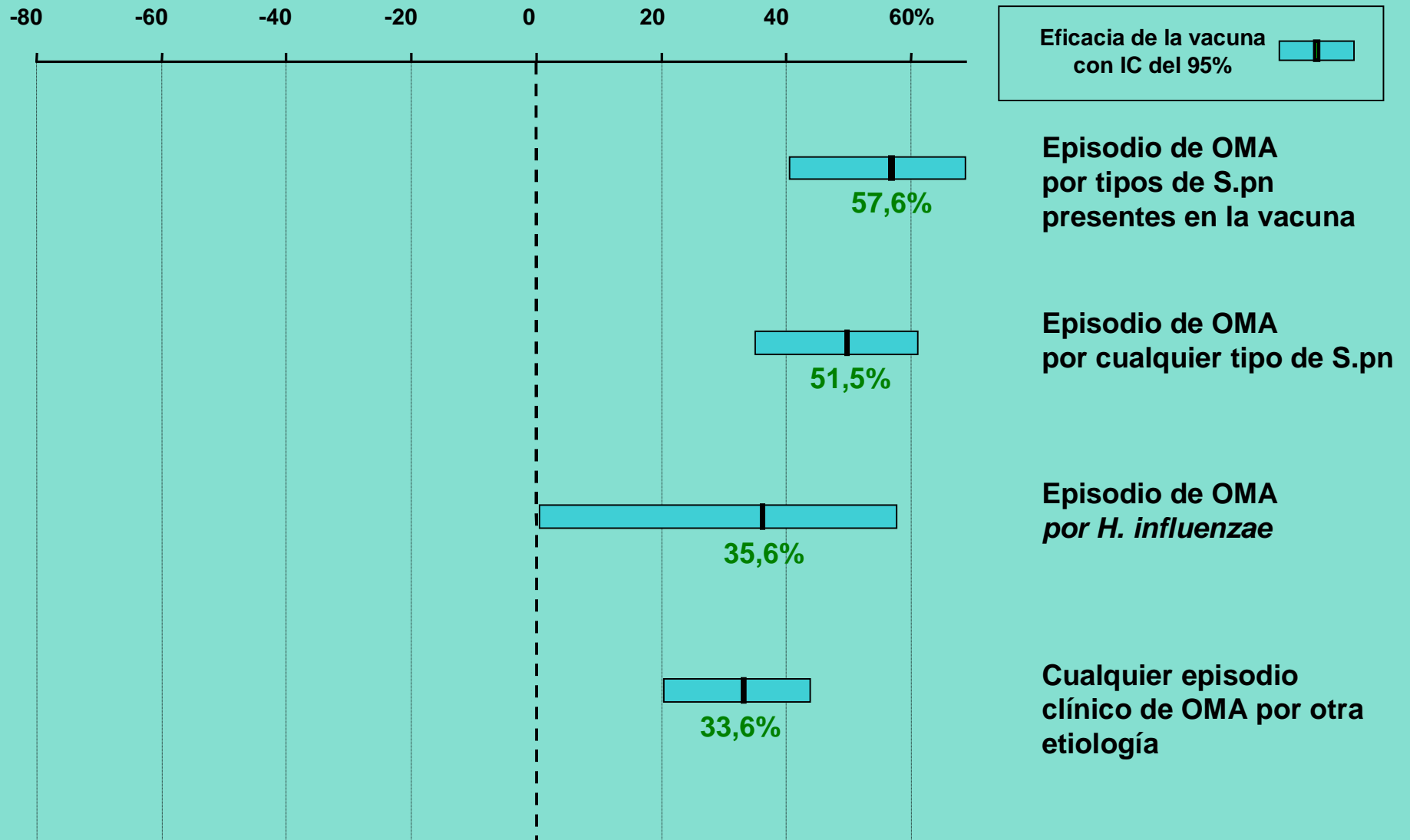
- Prototipo de vacuna conjugada con Proteína D (PHiD-cv)
  - 11 serotipos neumocócicos  
**1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F\***
  - 1 µg de cada serotipo conjugado individualmente a proteína D.
- Vacuna Control
  - Vacuna contra Hepatitis A (*Havrix*<sup>TM</sup> -720 unidades ELISA) de antígenos de virus inactivados.
  - Vacuna EPI concomitante
  - DTPa-HBV-Hib/IPV<sup>o</sup> (*Infanrix hexa*<sup>TM</sup>) administrada en ambos grupos a los 3, 4 y 5 meses de edad. Refuerzo a los 15-18 meses de edad.

\* **Serotipos 1,3,5,7:** serotipos no cubiertos por la vacuna PCV7 – *Prevenar*<sup>TM</sup> (Wyeth-Lederle)

<sup>o</sup> Vacuna Hexavalente de difteria-tétanos-3-componentes de pertusis acelular -hepatitis B-poliovirus inactivado tipos 1, 2, y 3-*H influenzae* tipo b

*Havrix* e *Infanrix hexa* son marcas registradas de GlaxoSmithKline

# Eficacia de la Vacuna

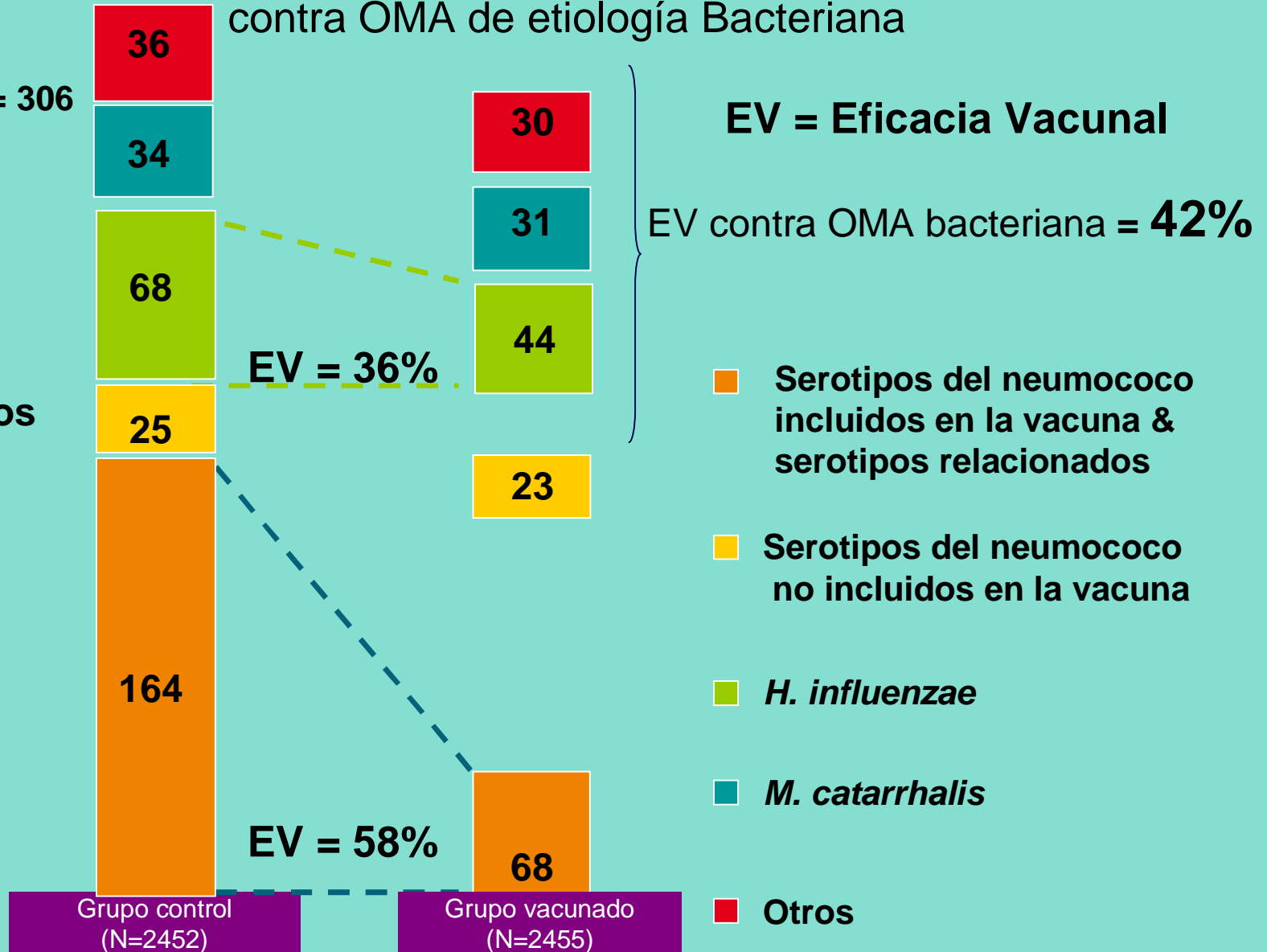


# Eficacia de la Vacuna

contra OMA de etiología Bacteriana

Total = 306

N de casos de OMA de etiología bacteriana



## Conclusión del estudio POET

- El estudio POET aportó la evidencia que soporta el concepto innovador de utilizar la proteína D como portador.
- Doble protección: contra los 2 principales otopatógenos.
- Se previene un tercio del total de episodios clínicos de OMA, por cualquier causa.

# Desarrollo Clínico de PHiD-CV

- Inmunogenicidad comparada con PCV-7
- Respuesta de anticuerpos funcionales (OPA)
- Respuesta de memoria inmunológica (refuerzo)
- Co-administración con vacunas de rutina
  - DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-HBV-IPV y DTPa-IPV/Hib<sup>1,2,4</sup>
  - MenC-CRM, MenC-TT y HibMenC<sup>1,4</sup>
  - DTPw-HBV/Hib y Polio Oral<sup>3</sup>
  - MMRV (con dosis de refuerzo)<sup>5</sup>
  - Vacuna de rotavirus
- Seguridad y tolerabilidad<sup>6</sup>
- Esquemas de inmunización
  - 2-3-4m; 3-4-5m; 2-4-6m; 3-5-11m; 6-10-14 sem

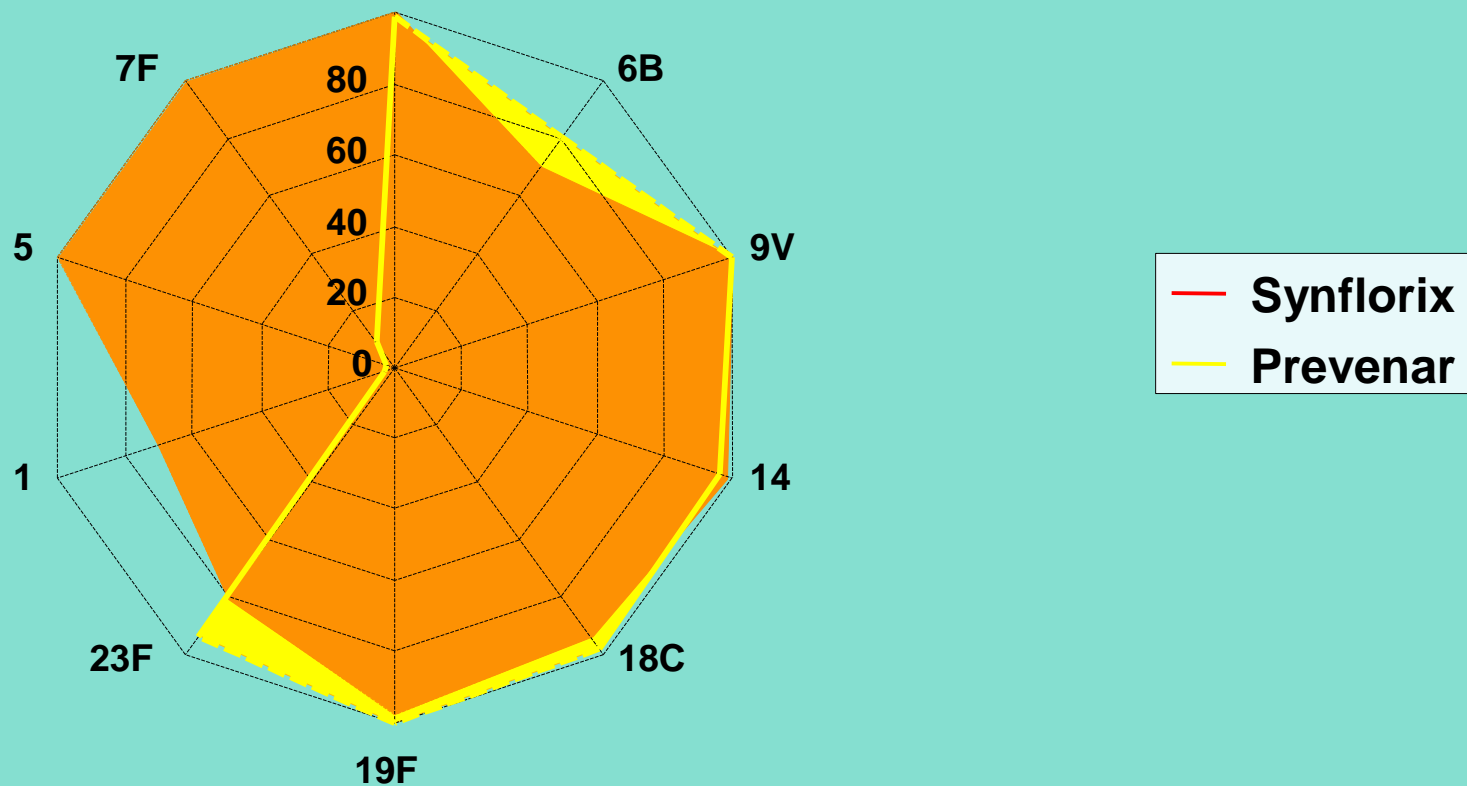
## CRITERIOS DE APROBACION OMS

- No inferioridad inmunogénica ( ELISA) comparada contra Prevenar
- Funcionalidad de anticuerpos (OPA)
- Inducción de memoria inmunologica ( seguimiento de la primera inmunización)
- Cumple criterios OMS/SAGE

**(Contiene 1, 5, 14 y cubre >60% de ENI en <5 a de edad)<sup>1,2</sup>**

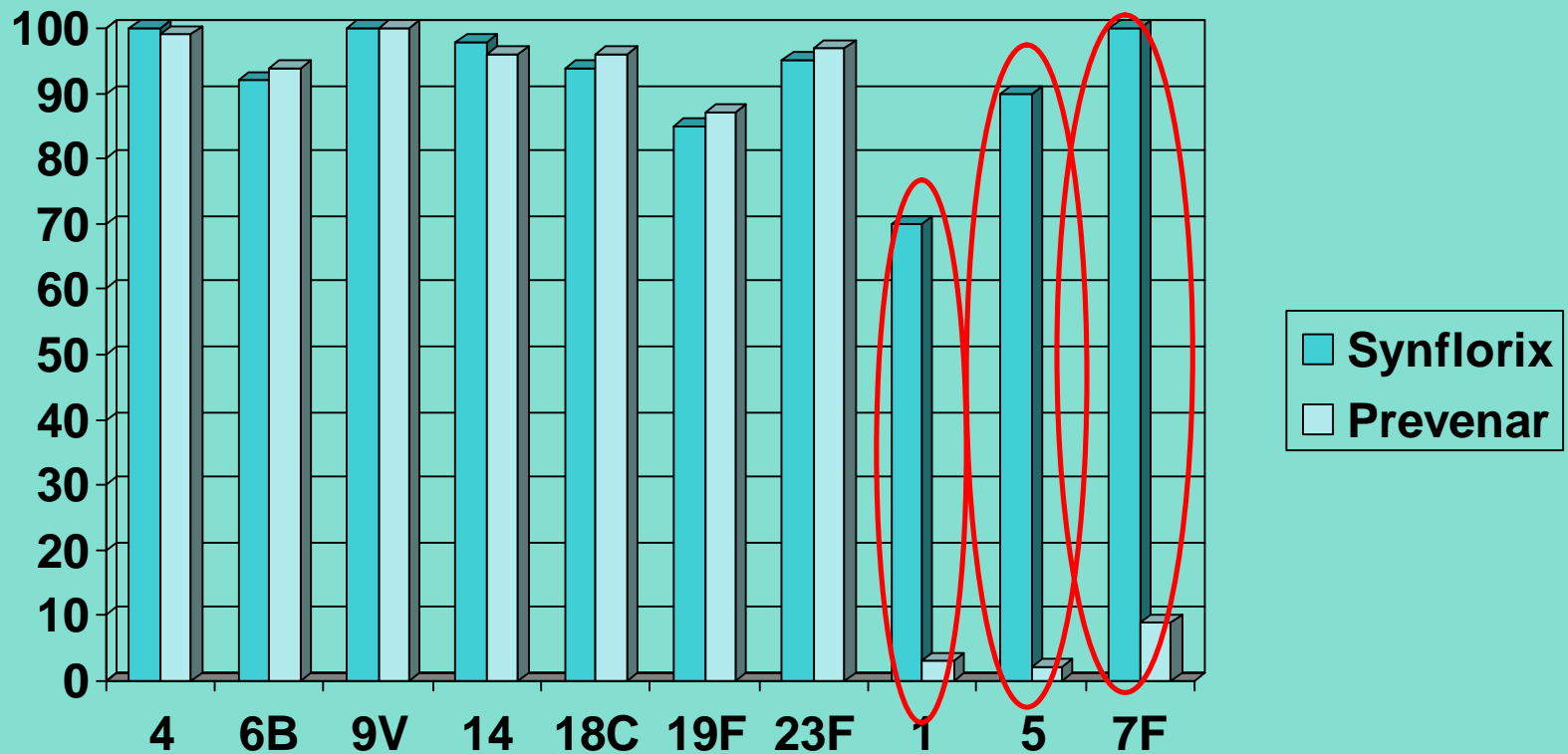
## CRITERIOS DE APROBACION OMS

Inmunogénicidad en todos los serotipos-  
ELISA  $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ , un mes post dosis 3 (2,4,6 meses) +DTPa co-administración



## CRITERIOS DE APROBACION OMS

Porcentaje de OPA  $\geq 1:8$ , en sujetos un mes postdosis 3 (2,4,6 meses



# SEGURIDAD Y REACTOGENICIDAD

- 5 estudios clinicos controlados PHiD-CV vs PCV7
  - Infanrix Penta / Infanrix Hexa
  - Infanrix IPV Hib
  - MenC / HibMenC
  - DTPw HepB Hib
  - MMRV (con dosis de refuerzo)
  - Rotarix
  - OPV

Estudios

**Seguridad y reactogénicidad**  
**Resultados - Eventos adversos**

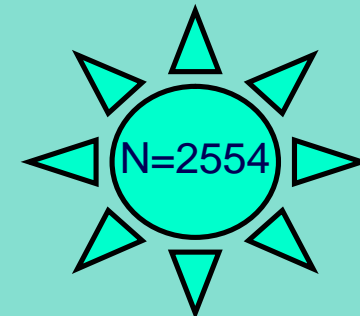
Esquema inicial

A.	PHiD-CV 1235 vs PCV/	415
B.	PHiD-CV + MenC-CRM	385
	PHiD-CV + MenC-TT	387
	PHiD-CV +Hib+ MenC-CRM	388
	PCV7+Hib+ MenC-CRM	390
C.	PHiD-CV + OPV	300
	PHiD-CV + IPV	303
	PCV7 + OPV	100
	PCV7 + IPV	103

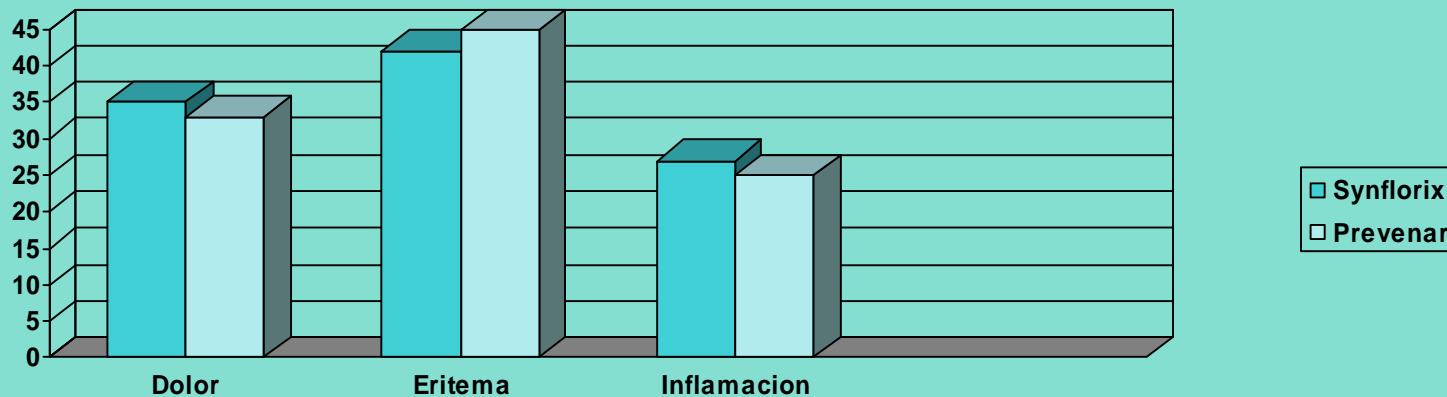
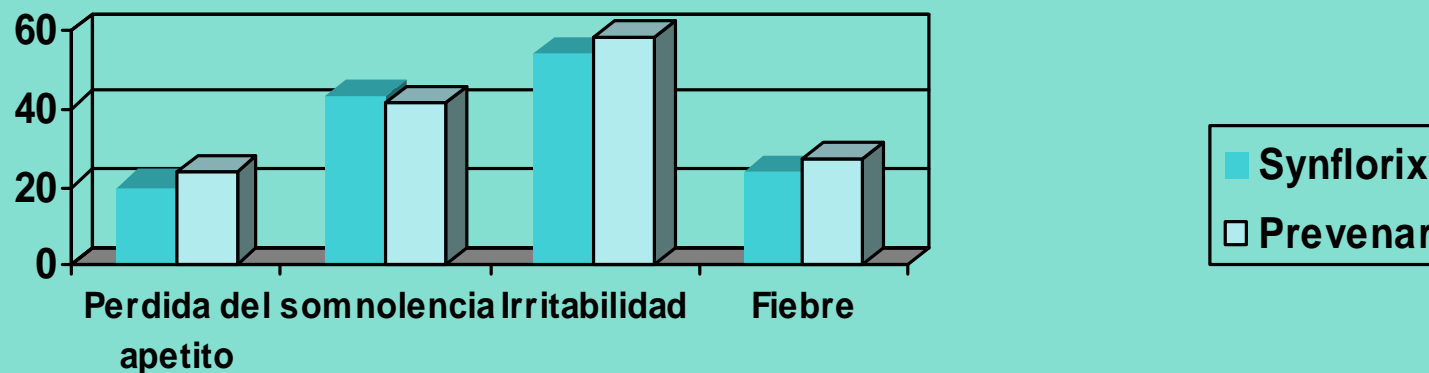


Esquema Refuerzo

D.	PHiD-CV	737
	PCV7 → PHiD-CV	253
	PCV7	92
E.	PHiD-CV + MenC-CRM	385
	PHiD-CV + MenC-TT	387
	PHiD-CV +Hib+ MenC-CRM	388
	PCV7+Hib+ MenC-CRM	390



## Seguridad y reactogénicidad Resultados - Eventos adversos



# Synflorix y vacunas co-administradas

- Se puede administrar PHiD-CV con otras vacunas pediátricas con seguridad y sin interferencia
- Existe información disponible para:
  - Infanrix Penta / Infanrix Hexa<sup>1</sup>
  - Infanrix IPV Hib
  - MenC / HibMenC<sup>1</sup>
  - DTPw HepB Hib<sup>2</sup>
  - MMRV (con dosis de refuerzo)<sup>3</sup>
  - Rotarix
  - OPV

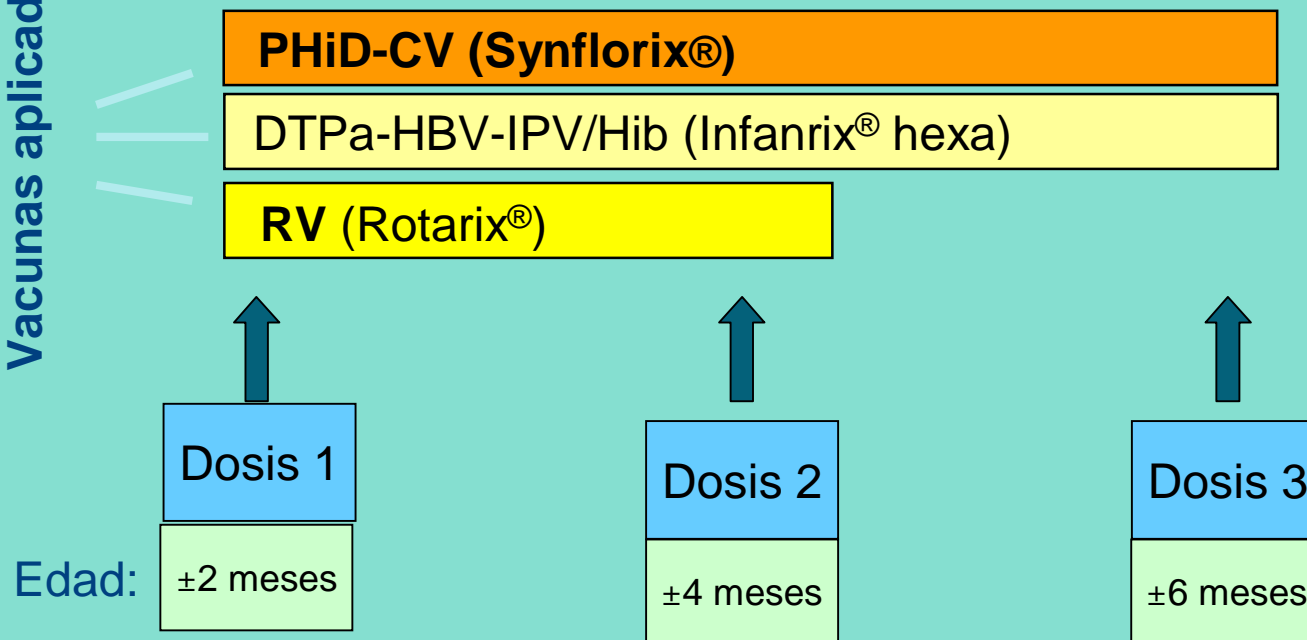
1. Knuf et al., ISPPD6, Reykjavik, Iceland 2008
2. Bermol et al. ICID 2008, Kuala Lumpur, Malaysia
3. Vesikari et al. ESPID 2008, Graz, Austria
4. Chevallier B y cols. Pediatr Infect Dis J 2009;28:S109



## Inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de la nueva vacuna conjugada 10 valente contra neumococo y *H. influenzae* NT en México

- Estudio de grupo único, multicéntrico, abierto
- n=230

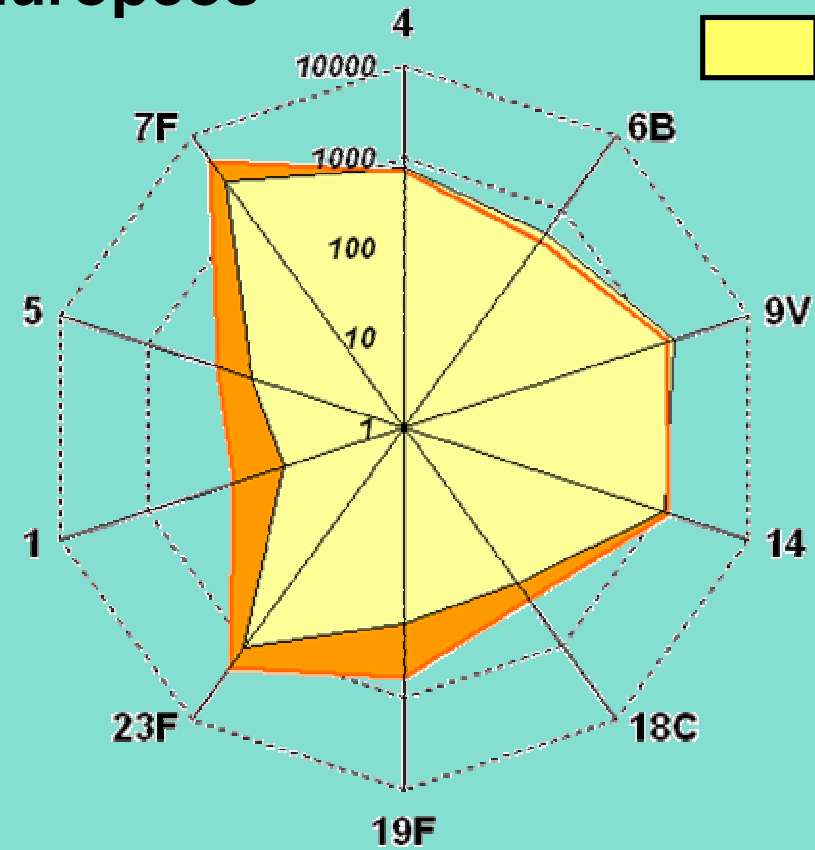
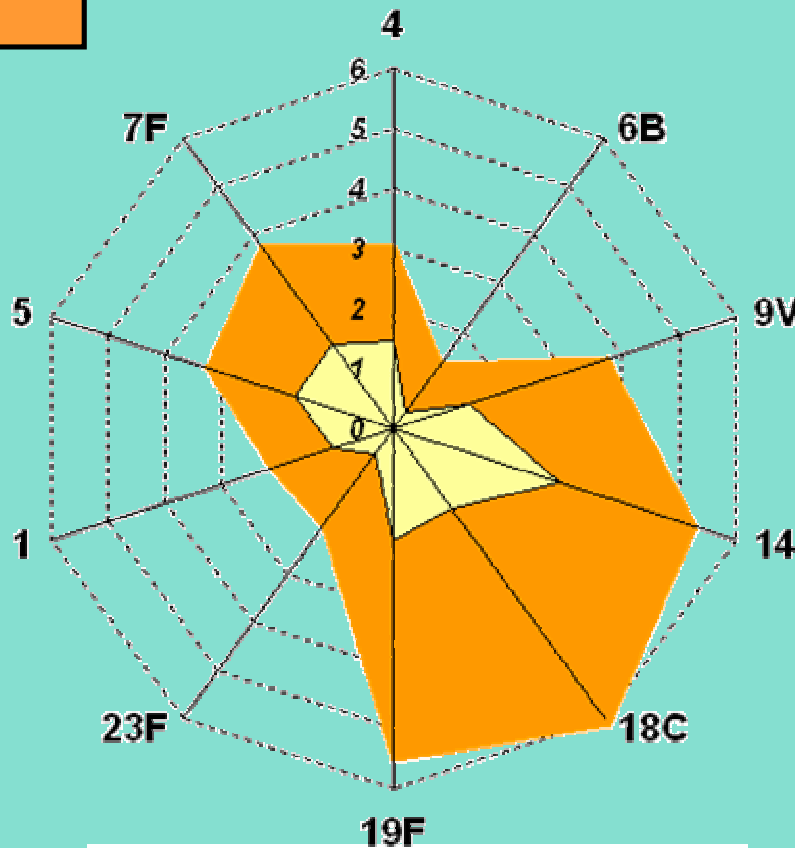
Vacunas aplicadas



SLIPE; Guayaquil, 2009::Ruiz Palacios G, Guerrero M L, Hernández Delgado L, Lavallo Villalobos A, Casas Muñoz A, Cervantes Apolinar Y, Moreira M, Schuerman L.



# Inmunogenicidad en niños Mexicanos vs Europeos



■ GMC µg/mL (5mo) 10Pn-PD-DIT-029  
■ GMC µg/mL (5mo) 10Pn-PD-DIT-001

México  
 Europa

■ OPA GMT (5mo) 10Pn-PD-DIT-029  
■ OPA GMT (5mo) 10Pn-PD-DIT-001

SLIPE; Guayaquil, 2009::Ruiz Palacios G, Guerrero M L, Hernández Delgado L, Lavallo Villalobos A, Casas Muñoz A, Cervantes Apolinar Y, Moreira M, Schuerman L. Vesikari et al. Ped Infect Dis J 2009;28: S66-S76



## Conclusiones del estudio en México

- PHiD-CV es inmunogénica contra los 10 serotipos de Neumococo en niños Mexicanos: ELISA y OPA
- La respuesta fue mejor en niños mexicanos que en niños europeos
- Seroconversión de 100% contra proteína D de *Haemophilus influenzae* No Tipificable en México
- Vacuna segura y bien tolerada

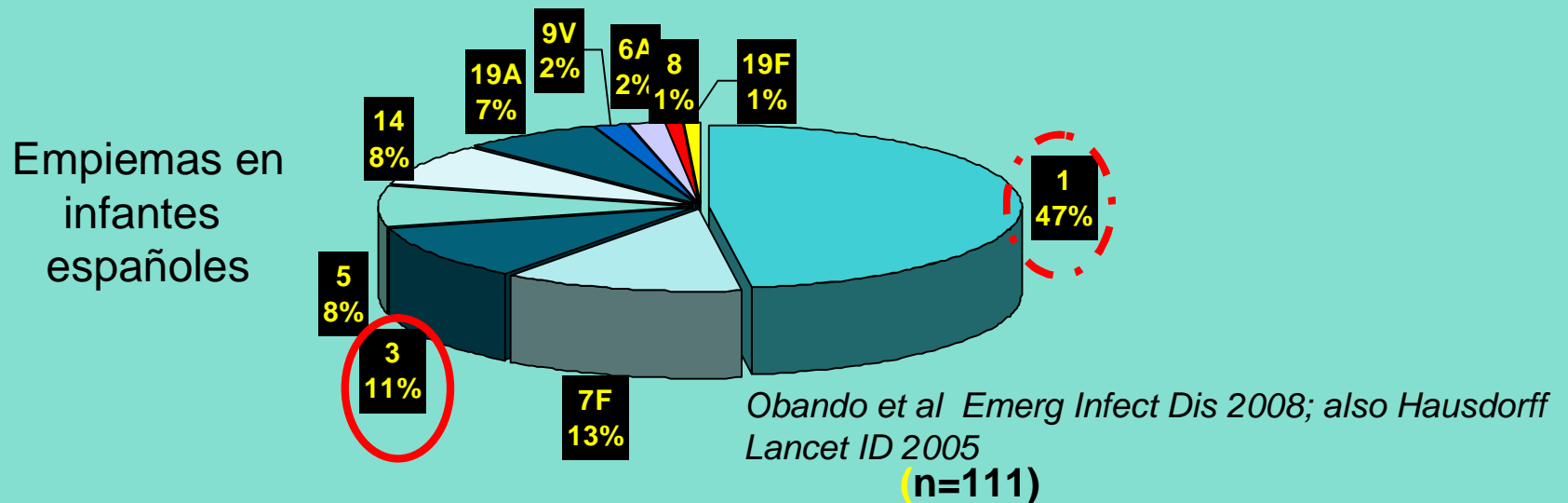
# ¿Qué sucede con los serotipos 3, 19A y 6A?

1. ¿Importancia relativa en ENI pediátrica?
2. ¿La protección basada en cápsulas es factible para el serotipo 3?
3. ¿Las vacunas que contienen 6B y 19F dan interprotección contra 6A y 19A, respectivamente?
  - Por definición, los miembros del mismo serogrupo están inmunológicamente relacionados.
  - Los datos preclínicos indican que podría haber interprotección, incluso con 19F/19A Robbins JID 1983; Jakobsen Inf Imm 2003

# Importancia epidemiológica del serotipo 3

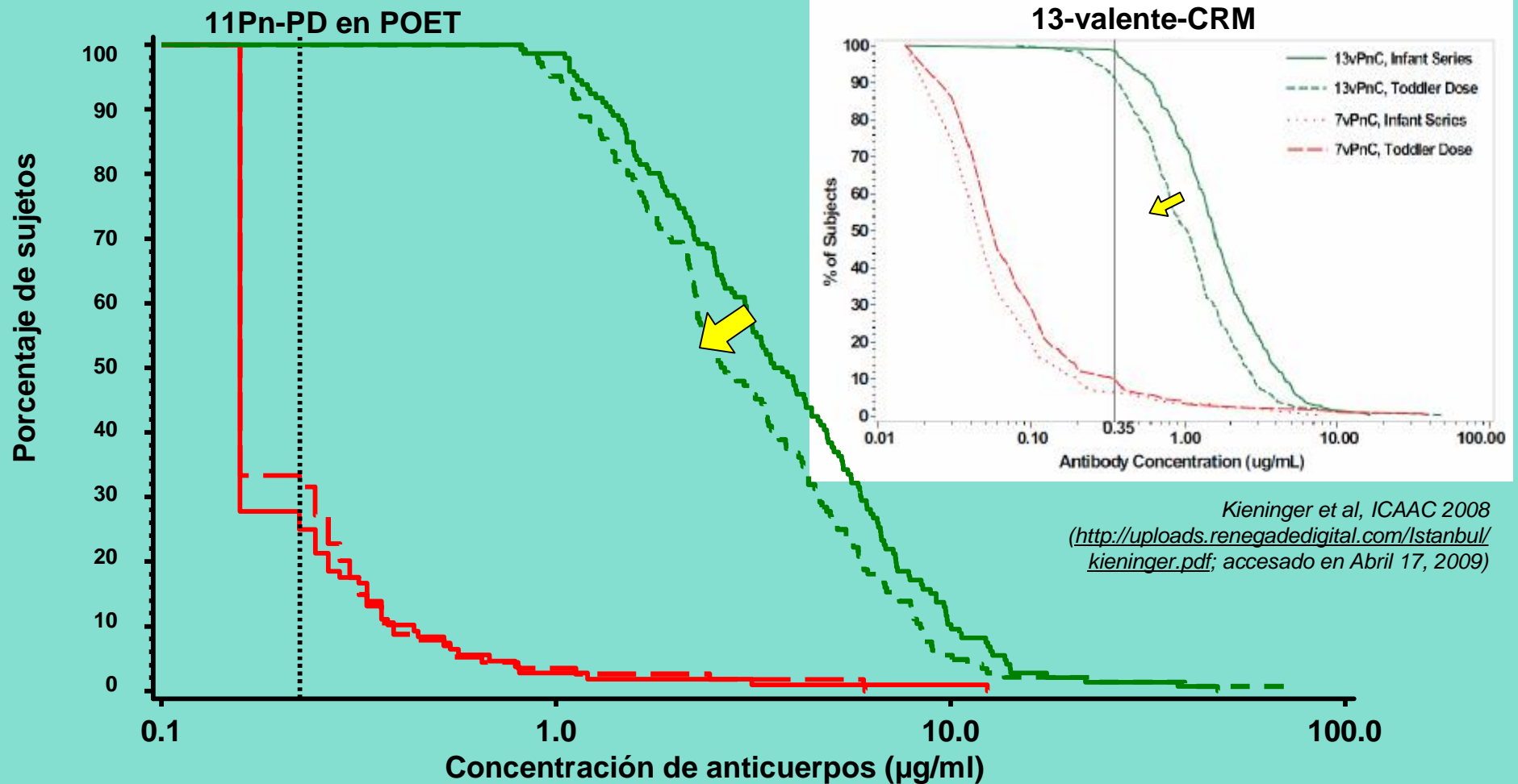
- Causa consistentemente menos ENI en infantes
  - En adultos ya es una cuestión muy distinta\*

Sin embargo, está desproporcionadamente asociado con neumonías complicadas, aunque < serotipo 1



\*Hausdorff *CID* 2000, Alanee *CID* 2007

# No hay protección contra OMA serotipo 3 en POET: ¿Por qué?



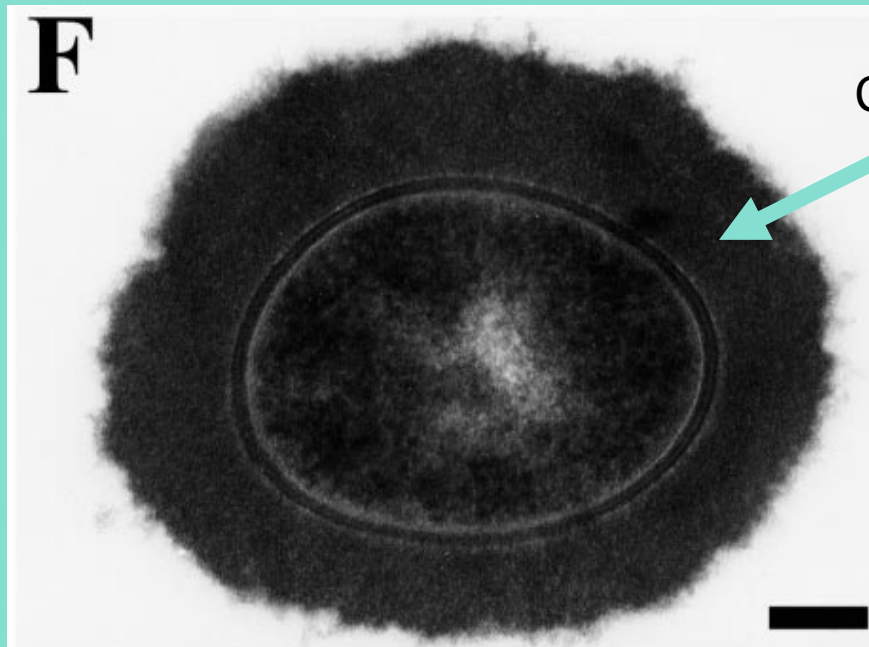
Kieninger et al, ICAAC 2008  
(<http://uploads.renegadedigital.com/Istanbul/kieninger.pdf>; accesado en Abril 17, 2009)

**Inmunogenicidad ELISA serotipo 3:  
mayor respuesta post-primaria que post-refuerzo**

# No hay protección contra OMA serotipo 3 en POET: ¿Por qué?

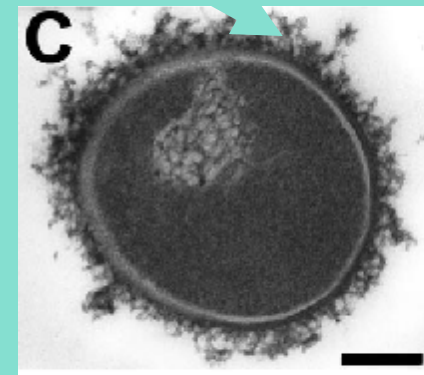
Se sabe que las cápsulas polisacáridas protegen a las bacterias contra el sistema inmunológico

Los neumococos serotipo 3 están abundantemente encapsulados



Serotipo 3

Cápsula polisacárida



Serotipo 19F

Hammerschmidt et al. IAI 2005; 73:4653

El desarrollo de un OPA (ensayo de exterminio) en GSK requería una cepa de laboratorio de serotipo 3 con cápsula muy reducida

## Tanto PHiD-CV como PCV-7 presentan alta interreactividad inmunológica contra serotipo 6A

Serotipo 6A		ELISA			OPA		
		N	% <sup>3</sup> 0.2 mg/ml	MGC	N	% <sup>3</sup> 8	MGT
PHiD-CV	Instante						
	Post-primaria <sup>1</sup>	285	<b>63.2</b>	0.30	127	<b>71.7</b>	93.1
	Post-refuerzo <sup>2</sup>	136	<b>93.4</b>	4.07	133	<b>95.5</b>	882.8
PCV-7	Post-primaria <sup>1</sup>	95	<b>56.8</b>	0.23	43	<b>79.1</b>	137.3
	Post-refuerzo <sup>2</sup>	43	<b>97.7</b>	4.57	43	<b>100</b>	2563.8

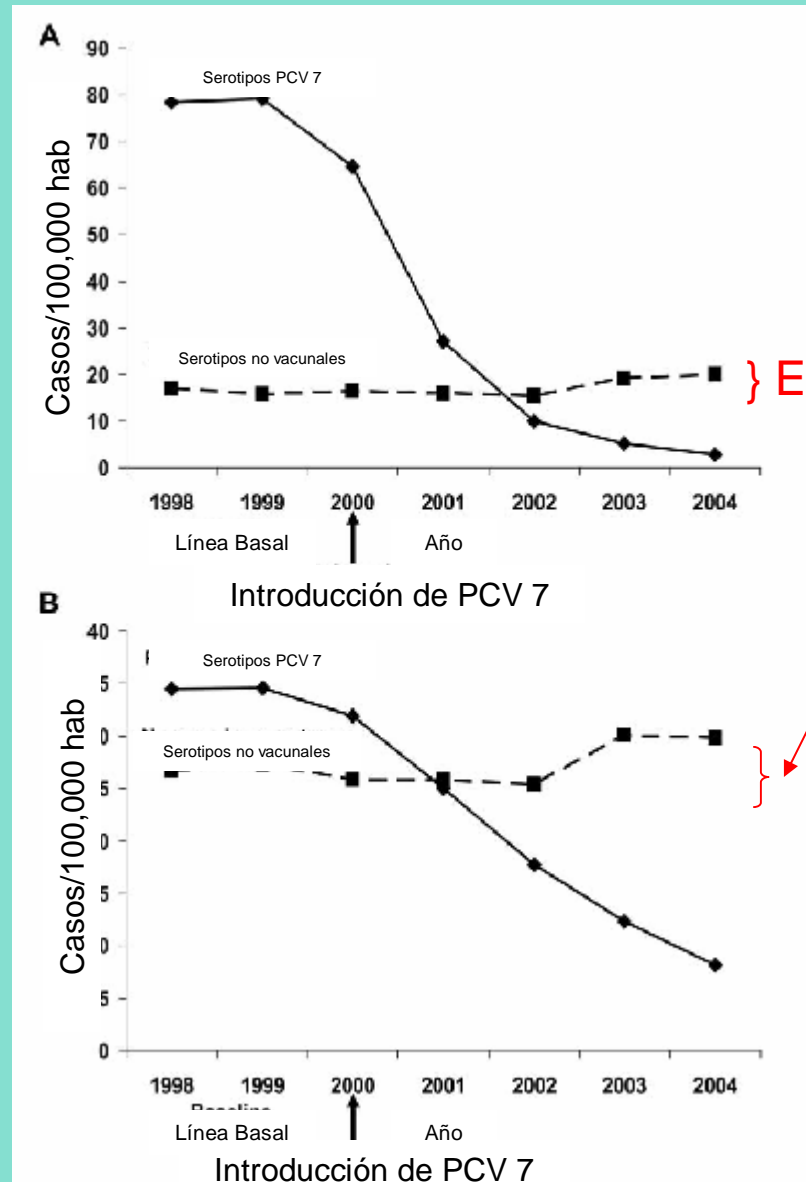
Los resultados de inmunogenicidad 6A con PHiD-CV son compatibles con los resultados de eficacia apreciados en el estudio POET con la formulación 11-valente predecesora

## Reemplazo Serotipos

- Fenómeno natural
  - Fluctuación de serotipos
- Clones emergentes por mayor virulencia
  - Resistencia antibióticos
  - Switch capsular
- Presión antibióticos
- Poca efectividad vacunas VPC7

## Tasas de ENI, 1998/99-2005 en EEUU (CDC)

Niños <5 a



Gran impacto tanto directo como indirecto.

El incremento de 19A está aquí

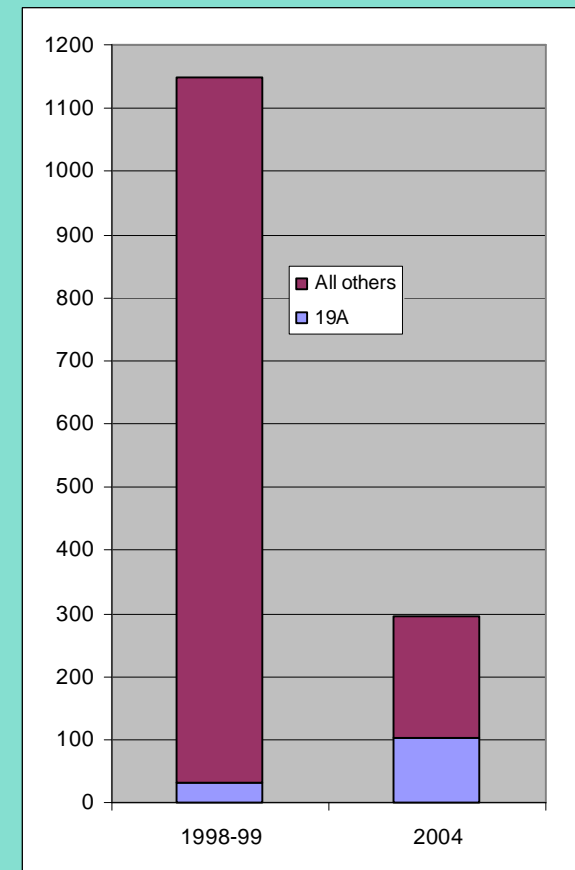
Adultos >65 a

# ¿Qué sucede con 19A en la era post-prevenar?

**En niños <5 de EE.UU., 19A se elevó de 2.6% de ENI en 1998-99  
¡A 34.7% de ENI en 2004!**

**Explicación: si bien hubo un aumento real de 19A en EE.UU., el mayor cambio fue la DISMINUCIÓN en ENI total debida a Prevenar**

**Sean cuidadosos con % de serotipos, especialmente en la era post-PCV7**



# Si PCV-7 ofrece protección parcial contra ENI 19A, entonces...

...¿Por qué aumentó ENI 19A en EE.UU.?

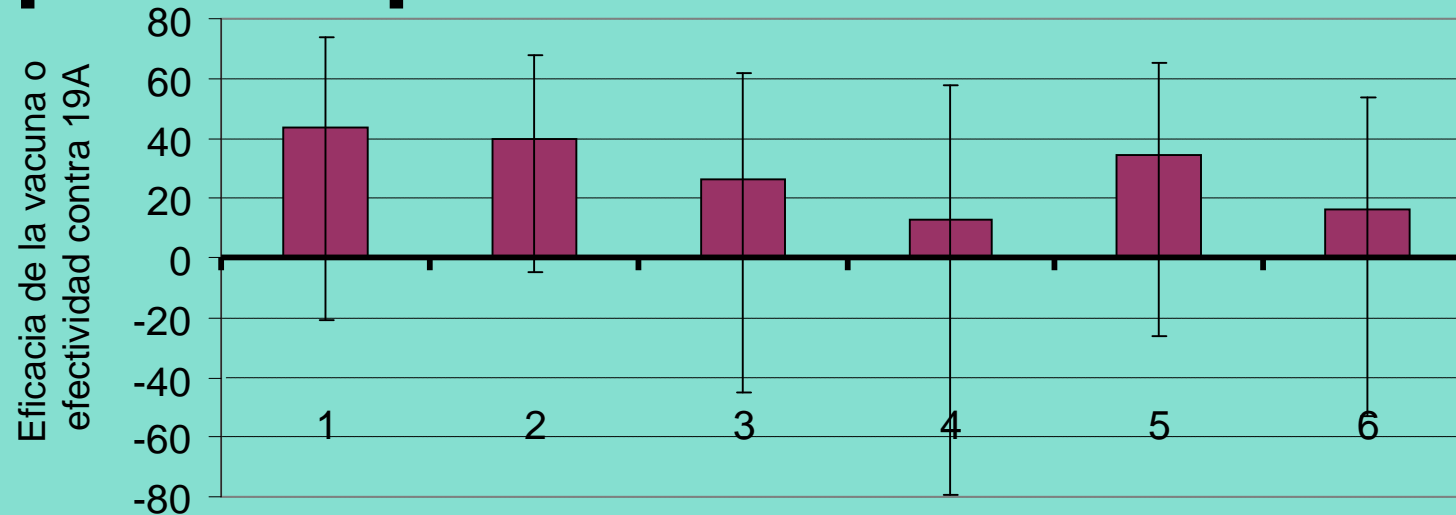
No se sabe. Aunque probablemente están funcionando fuerzas en competencia

1. La presión antimicrobiana favorece aumentos en tipos no susceptibles, incluyendo 19A (*Moore CID 2008; van-Effelterre ICAAC 2008*)
2. Decrementos del tipo PCV7 inducidos por vacunas, e incrementos en colonización nasofaríngea de tipos no PCV7 (incluyendo 19A) (*Kayhty Exp Rev Vacc 2008*)
3. Protección modesta PCV-7 contra enfermedad 19A una vez colonizada, aunque no la colonización en sí (?)



- Tal vez tasas muy elevadas de colonización 19A en EE.UU. abrumaron al reducido efecto protector de PCV-7

# ¿Las vacunas que contienen 19F pueden prevenir enfermedades 19A?



## Estudios

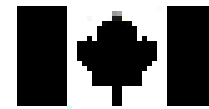
- |     |   |   |
|-----|---|---|
| ENI | { | 1. 14 v PS: Análisis indirecto de cohortes EE.UU. (1993) (con 19F pero sin 19A) (Butler 1995)         |
|     |   | 2. 7vCRM: Vigilancia post-comercialización EE.UU. (evaluación 2º año post-lanzamiento) (Whitney 2003) |
|     |   | 3. 7vCRM: Control de casos CDC EE.UU. (Whitney 2006)  |
| OMA | { | 4. 7vCRM & 9vCRM: Meta-análisis de 4 estudios de eficacia en EE.UU., Gambia, Sudáfrica (Klugman 2008) |
|     |   | 5. 7vCRM: Finlandia: FinOM (Eskola 2001)  |
|     |   | 6. 7vOMP: Finlandia: FinOM (Eskola 2001)  |

**No se detectó protección clínica estadísticamente significativa, aunque las estimaciones de puntos fueron consistentemente positivas**

## Protección contra 6A, 19A y 3: Conclusiones

- En las vacunas conjugadas ya hay potencial para inter-protección significativa por serotipos asociados
  - Serotipo 6A: ENI, OMA, protección de rebaño
  - Serotipo 19A: ¿ENI? ¿OMA?
- Es probable que no pueda haber protección utilizando la tecnología de conjugación actual
  - Serotipo 3
  - Afortunadamente, éste es un tipo relativamente menor en población pediátrica.

# Aceptada Internacionalmente



Health  
Canada

Santé  
Canada

Febrero 13, 2009

Notice of decision: Synflorix, the  
market authorization



European Medicines Agency  
*Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 22 January 2009  
Doc.Ref: EMEA/CHMP/13120/2009

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
SUMMARY OF POSITIVE OPINION\***

for  
**SYNFLORIX**

Common Name: *pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)*

On 22 January 2009 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending to grant a marketing authorisation for the medicinal product Synflorix, suspension for injection, intended for the "active immunisation against invasive disease and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants and children from 6 weeks up to 2 years of age".

The applicant for this medicinal product is GlaxoSmithKline Biologicals S. A.

**COFEPRIS  
MEXICO**