



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

# **Vacuna del dengue: Entre grandes expectativas y algunos desafíos**

**Andrea Vicari**

**Inmunización Integral de la Familia**

# Contenido

---

- **Medicamentos**
- **Vacunas**
  - **Estado de desarrollo preclínico y clínico**
  - **Tres desafíos particulares**
  - **Consideraciones finales**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

# Diferentes enfoques en desarrollo de medicamentos contra dengue

---

- Medicamentos contra infecciones crónica por virus de hepatitis B
- Antivirales dirigidos a funciones codificadas por el virus
- Medicamentos dirigidos a funciones del huésped esenciales para la replicación viral
- Medicamentos dirigidos a afectación orgánica asociada al dengue, p.e. permeabilidad vascular
- Anticuerpos monoclonales contra epítopes virales estructurales

# Consideraciones sobre medicamentos específicos contra el dengue

---

- Hasta la fecha, no hay evidencia a favor de la utilización de cualquier agente terapéutico específico contra el dengue (Simmons et al., NEJM 2012, 366:1423–32)
- Mismo si hubiese, como se aplicarían en la practica?



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

NACIONAL

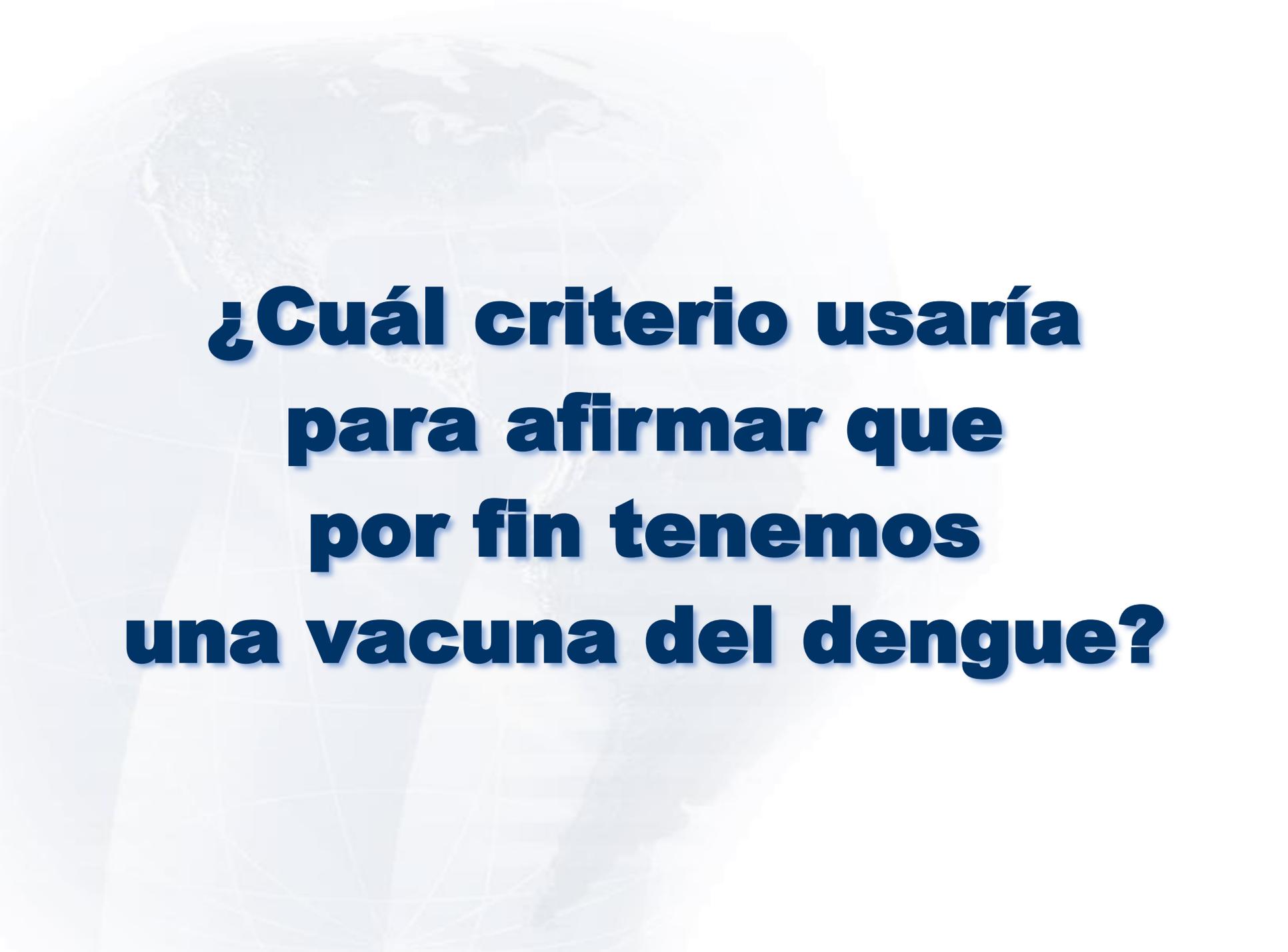
martes 15 de abril de 2014, 09:26

## Salud Pública contaría con vacunas contra el dengue desde el 2015



Salud Pública insiste con la eliminación de criaderos para evitar el dengue. Foto: Archivo.

**“El Viceministro de Salud manifestó que a partir del 2015 el país accedería a vacunas contra el dengue.”**



**¿Cuál criterio usaría  
para afirmar que  
por fin tenemos  
una vacuna del dengue?**

# ¿Cuál criterio?

Inicio de desarrollo clínico  
Primer resultados de eficacia  
Resultados de eficacia  
Registro por autoridad en ensayo de fase III  
Introducción de vacuna en un/mi país  
Vacuna asequible  
Cobertura universal alcanzada  
Resultados de efectividad  
...

Tiempo (años)



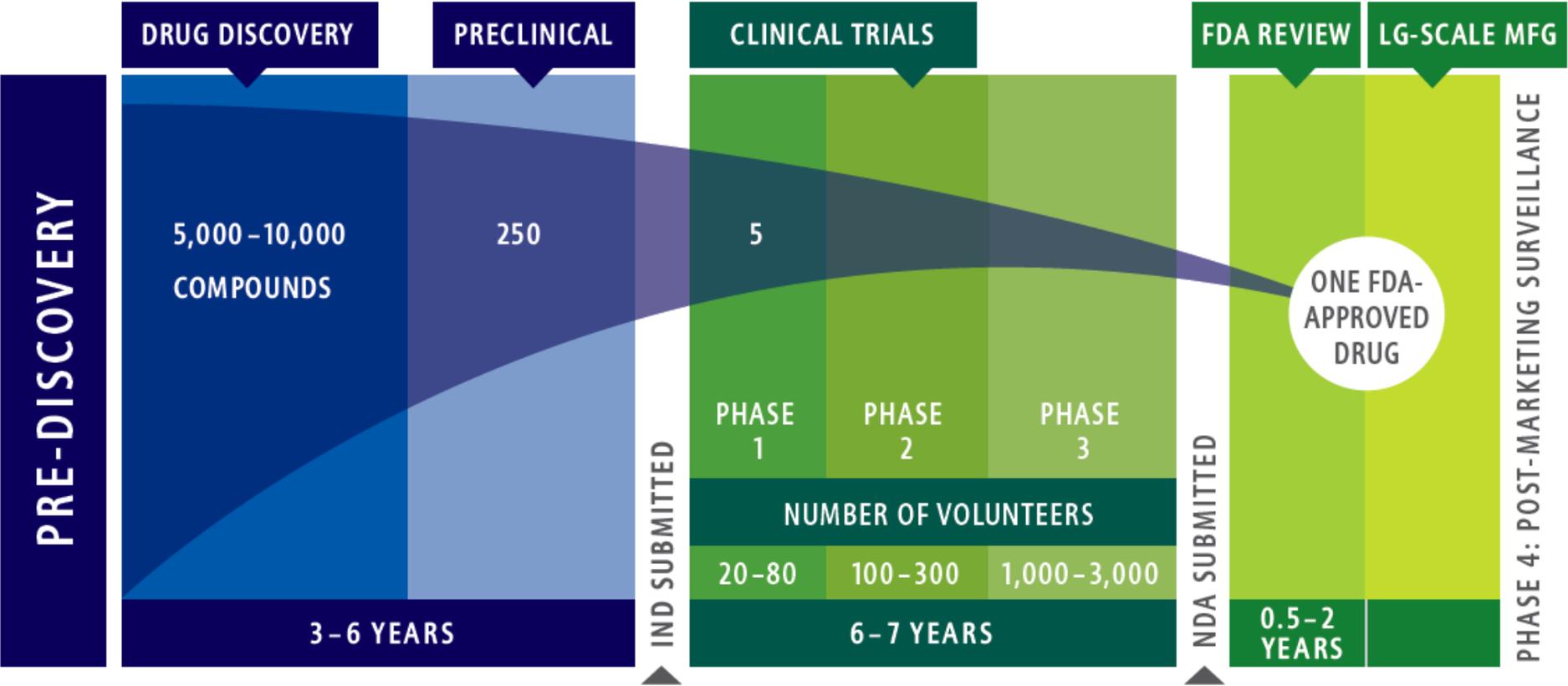
Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

# Drug Discovery and Development: A LONG, RISKY ROAD



PhRMA (America's Biopharmaceutical Research Companies), Medicines in Development: Vaccines, 2013 Report on the Prevention and Treatment of Disease through Vaccines.

Technological approach	Vaccine developer	Details	Development stage
Recombinant subunit vaccines	IPK/CIGB	EDIII-p64k fusion proteins and EDIII-capsid fusion proteins expressed in <i>E. coli</i> [58,62–64]	Monovalent candidates evaluated in NHPs
	VaxInnate	Bivalent EDIII-STF2D fusion proteins expressed in <i>E. coli</i>	Bivalent candidate evaluated in mice
	ICGEB	Tetravalent chimeric EDIII expressed in <i>P. pastoris</i> [59]	Tetravalent candidate evaluated in mice
	NHRI	Tetravalent consensus EDIII-Ag473 fusion protein expressed in <i>E. coli</i> [60,61,94]	Tetravalent candidate evaluated in mice
DNA vaccines	Inovio Pharmaceuticals	Tetravalent chimeric EDIII with inbuilt cleavage sites expressed from plasmid vector [80]	Tetravalent candidate evaluated in NHPs
	Kobe University	prM/E expressed from plasmid vector [78]	Tetravalent candidate evaluated in mice
	CDC	prM/E expressed from plasmid vector [72,75]	Tetravalent candidate evaluated in NHPs
	NMRC	Tetravalent "shuffled" prM/E expressed from plasmid vector [76]	Tetravalent candidates evaluated in NHPs
VLP vaccines	UNC	EDIII, E85 or prM/E expressed from single-cycle VEE virus vector [86]	Monovalent candidates evaluated in NHPs
	UTMB	prM/E expressed from single-cycle West Nile virus vector [87]	Monovalent candidate evaluated in mice
	Themis Bioscience/Institut Pasteur	Tetravalent EDIII and DENV-1 ectoM expressed from live attenuated measles virus vector [88]	Tetravalent candidate evaluated in NHPs
Purified inactivated virus vaccines	NMRC	Psoralen-inactivated DENV [56]	Monovalent candidate evaluated in NHPs
	GSK/WRAIR/FIOCRUZ	Purified inactivated DENV [55]	Tetravalent candidate evaluated in NHPs
Live attenuated virus vaccines	FIOCRUZ	DENV prM/E expressed from live attenuated chimeric YF 17D/DEN virus [48–50]	Monovalent candidates evaluated in NHPs
	Chiang Mai University/Mahidol University/NSTDA/BioNet-Asia	DEN/DEN chimeric viruses [51,52]	Monovalent candidates evaluated in mice
Heterologous prime-boost approaches	NMRC	prM/E expressed from plasmid vector (prime) and from single cycle VEE virus vector (boost) [89]	Monovalent candidates evaluated in NHPs
	NMRC/WRAIR	Purified inactivated DENV or plasmid vector expressing prM/E (prime) and live attenuated DENV (boost) [90]	Tetravalent candidates evaluated in NHPs

## Dos docenas de vacunas en desarrollo preclínico

# Diferentes fases de ensayos clínicos para evaluar vacunas en desarrollo

Fase	Meta principal	Tamaño muestra	Diseño de ensayo, comentarios
I	Seguridad	15–50 adultos sanos	Con o sin control; en población sin exposición
II	Inmunogenicidad	30–100 en población y edad objeto	Con o sin control; en población objeto
IIb	Eficacia (con amplio rango de confianza estadística)	Varias centenas, hasta 4.000	Ensayo aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo o vacuna de control; en población objeto; <i>proof of concept</i>
III	Eficacia estadística	Varios miles, hasta 10.000 y más	Normalmente considerado crítico para registro
<b>← REGISTRO DE VACUNA →</b>			
IIIb	Eficacia estadística con vacuna de producción	>10.000	Introducción escalonada en un área o país; “proyecto demostrativo”
IV	Efectividad y seguridad para eventos raros	Variable	Ensayo controlado (aleatorizado o no) o estudio observacional, toda una región o país; puede medir inmunidad de rebaño

Adaptado de: Letson et al. 2010, Human Vaccines 6:802–809



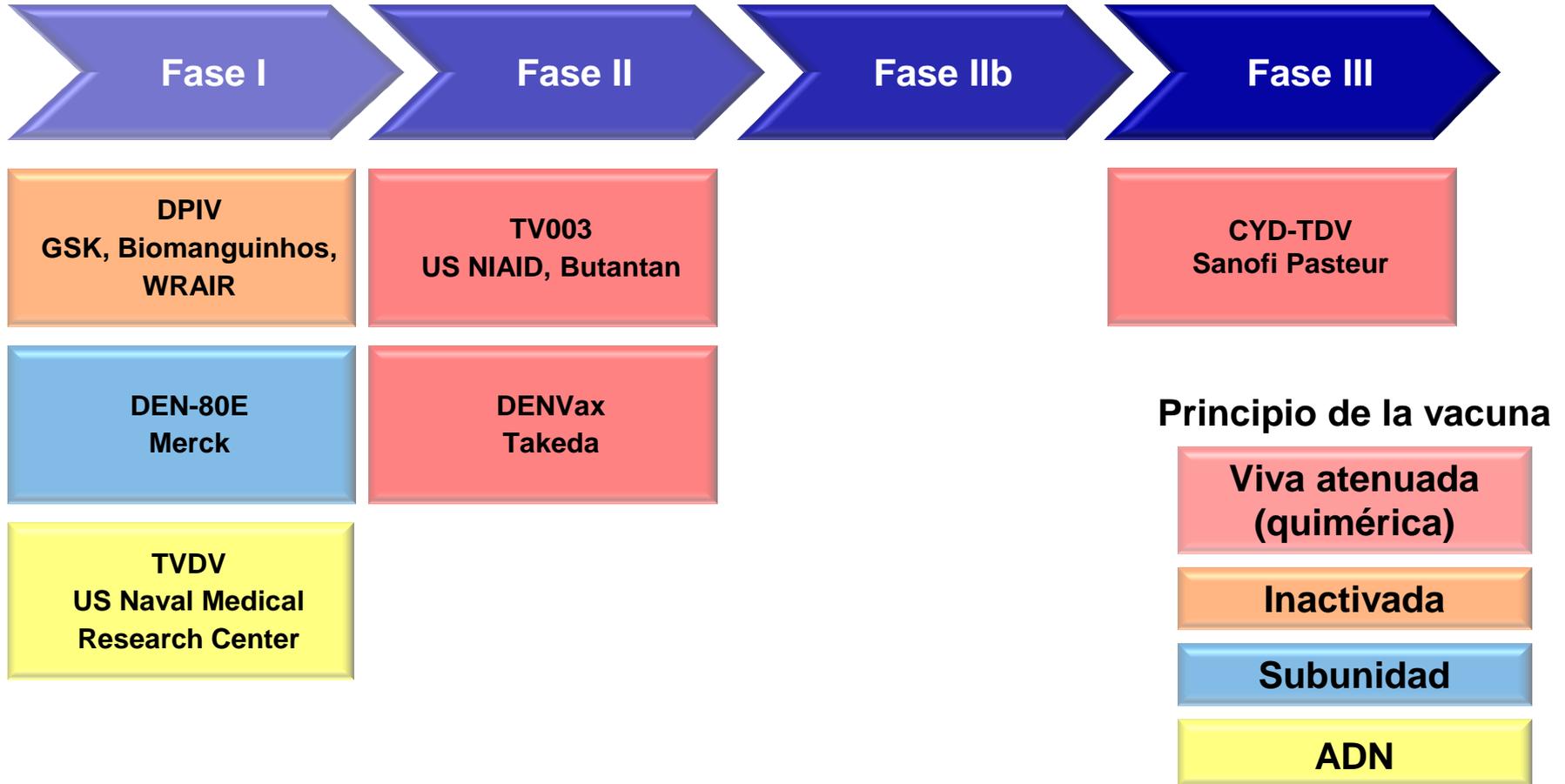
Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

# Fases del desarrollo clínico de las vacunas del dengue, a mayo de 2014



Lamina cortesía de Dr. Kirsten Vannice, WHO/IVR



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

# Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial

*Arune Sabchareon, Derek Wallace, Chukiat Sirivichayakul, Kriengsak Limkittikul, Pornthep Chanthavanich, Saravudh Suvannadabba, Vithaya Jiwariyavej, Wut Dulyachai, Krisana Pengsaa, T Anh Wartel, Annick Moureau, Melanie Saville, Alain Bouckennooghe, Simonetta Viviani, Nadia G Tornieporth, Jean Lang*

Lancet 2012, 380:1559–67

- **Ensayo de fase IIb, enmascarado por observador, aleatorizado, controlado con placebo o vacuna antirrábica**
- **Escolares sanos de 4–11 años de edad de un distrito a 100km a oeste de Bangkok, Tailandia**
- **4.002 participantes (2.669 asignados a CYD-TDV, 1.333 a control) — 3.673 incluidos en análisis (2.452, 1.221)**
- **Se investigaron todas enfermedades febriles agudas**
- **Viremia por dengue confirmada si RT-PCR específico por serotipo y ELISA de proteína no-estructural 1**

# Eficacia de CYD-TDV contra dengue confirmado por virología a 28 días después de tercera dosis\*

Serotipo	<u>Vacuna CYD</u> Casos / Años-persona a riesgo	<u>Control</u> Casos / Años-persona a riesgo	Eficacia (IC95%)
1	9 / 2.536	10 / 1.251	55,6% (-21,6–84,0%)
2	31 / 2.510	17 / 1.250	9,2% (-75,0–51,3%)
3	1 / 2.541	2 / 1.257	75,3% (-375,0–99,6)
4	0 / 2.542	4 / 1.263	100,0% (24,8–100,0%)
<b>Total</b>	<b>45 / 2.522</b>	<b>32 / 1.251</b>	<b>30,2 (-13,4–56,6%)</b>

\* Análisis por protocolo.

Sabchareon et al. 2012, Lancet 380:1559–67

# Hipótesis para la disonancia entre inmunogenicidad y eficacia

---

- Interferencia entre virus contenidos en la vacuna
- Protección inmunitaria incompleta
  - Monotípica
  - Heterotípica
  - Multitípica

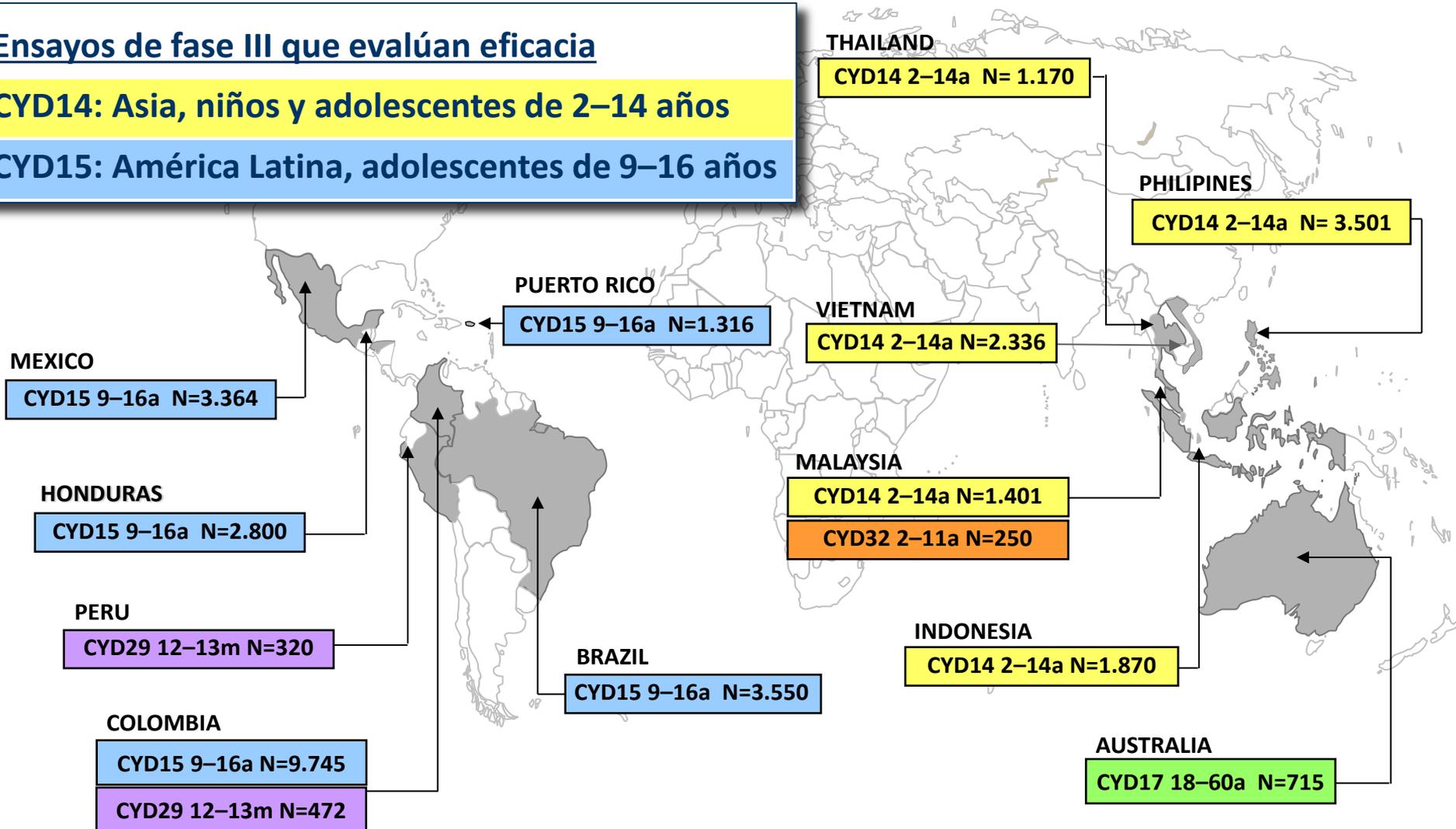


# CYD-TDV: Ensayos de fase III

## Ensayos de fase III que evalúan eficacia

CYD14: Asia, niños y adolescentes de 2–14 años

CYD15: América Latina, adolescentes de 9–16 años



## Sanofi Pasteur's Dengue Vaccine in Final Stage of Clinical Development

- Fil

Lyon, France – Nov... (EURONEXT: SAN and development. Sanofi P candidate<sup>1,2</sup>, entered its

This study is part of a novel vaccine for the p treatment available for priority in many countri

Phase 3 studies are th regulatory authorities fo is the first to reach pha

"To address the glo unprecedented dengue production," said Wayn entering the final laps o committed to introduc

The study in Australia

The study is aimed at demonstrating that produc consistency criteria required for market authorization study in Australia as well as results of already con conference of ASTMH (American Society of Tropical United States), November 3-7.

**Sanofi Pasteur's global dengue vaccine clinical at**  
Sanofi Pasteur's candidate dengue vaccine—which b In clinical studies (Phase 1, 2) in adults and childre balanced immune response against all four serotype The vaccine is well tolerated with a similar safety prof

Clinical studies in adults and children are ongoing in the Philippines, Vietnam, Singapore, Australia, and Th

### Únicos datos específicos:

- Eficacia significativa global del 56% [ningún dato específico por serotipo]
- En grupo control, incidencia anual del 4,7%

28 abril 2014

The vaccine generated antibody response for all fo demonstrated against three of the four virus sero understand the lack of protection for the fourth sero

"Results of this first efficacy trial with Sanofi Pasteur In the quest to develop a safe and efficacious huma Executive Vice President, Research & Develop development for global public health, since there dengue. We are fully committed to making dengue effective vaccine to people living in endemic regions

Importantly, the results confirm the excellent safety from this first efficacy trial are currently under revi health officials. Detailed results of this study will be the scientific community later this year.

Large scale phase III dengue vaccine clinical studie of Asia and Latin America. These studies will genv and in a variety of epidemiological settings to de dengue virus serotypes.

#### About the Study

The study was conducted in 4,002 children aged 4 under the patronage of the Thai Ministry of Public Sanofi Pasteur dengue vaccine candidate is a live a given 6 months apart (at 0, 6 and 12 months).

#### About Dengue

Dengue is a threat to nearly 3 billion people and a As a global epidemic occurs, there is no specific tr

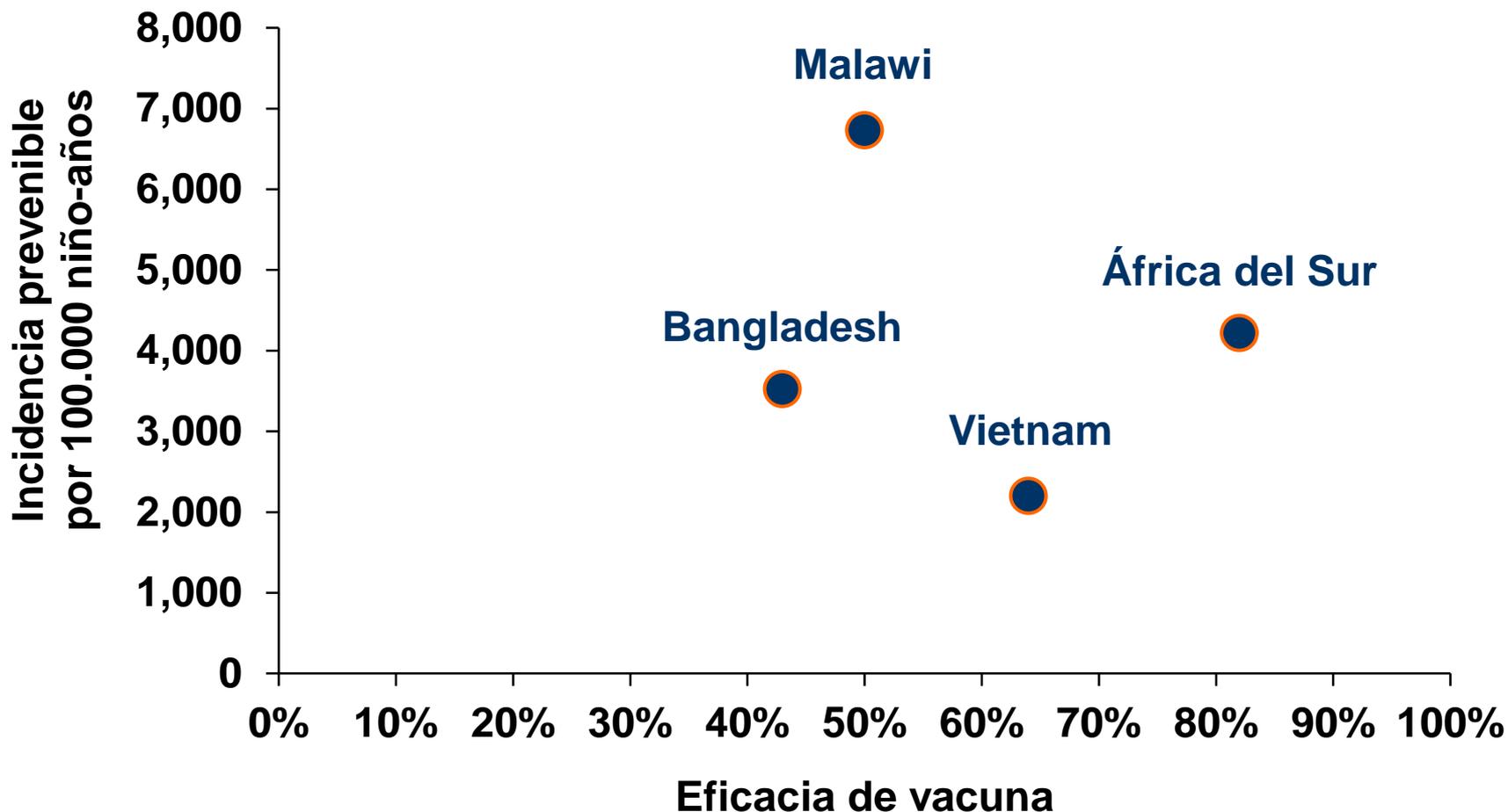


### The World's First, Large-Scale Dengue Vaccine Efficacy Study Successfully Achieved Its Primary Clinical Endpoint

- First available data demonstrated a 56% reduction of dengue disease cases in a study of more than 10,000 volunteers from Asia
- Initial safety data are consistent with the good safety profile observed in previous studies

Lyon, France - April 28, 2014 - Sanofi Pasteur, the vaccines division of Sanofi (EURONEXT: SAN and NYSE: SNY), today announced that the first of two pivotal Phase III efficacy studies with its dengue vaccine candidate has achieved its primary clinical endpoint. The efficacy study showed a significant reduction of 56% of dengue disease cases. Initial safety data are consistent with the good safety profile observed in previous studies. Full analysis of the data will be undertaken in the coming weeks and reviewed by external experts prior to disclosure at an upcoming international scientific congress and publication in a peer-reviewed journal later this year.

# Diarrea severa por rotavirus: Eficacia de vacuna **versus** incidencia prevenible por vacunación

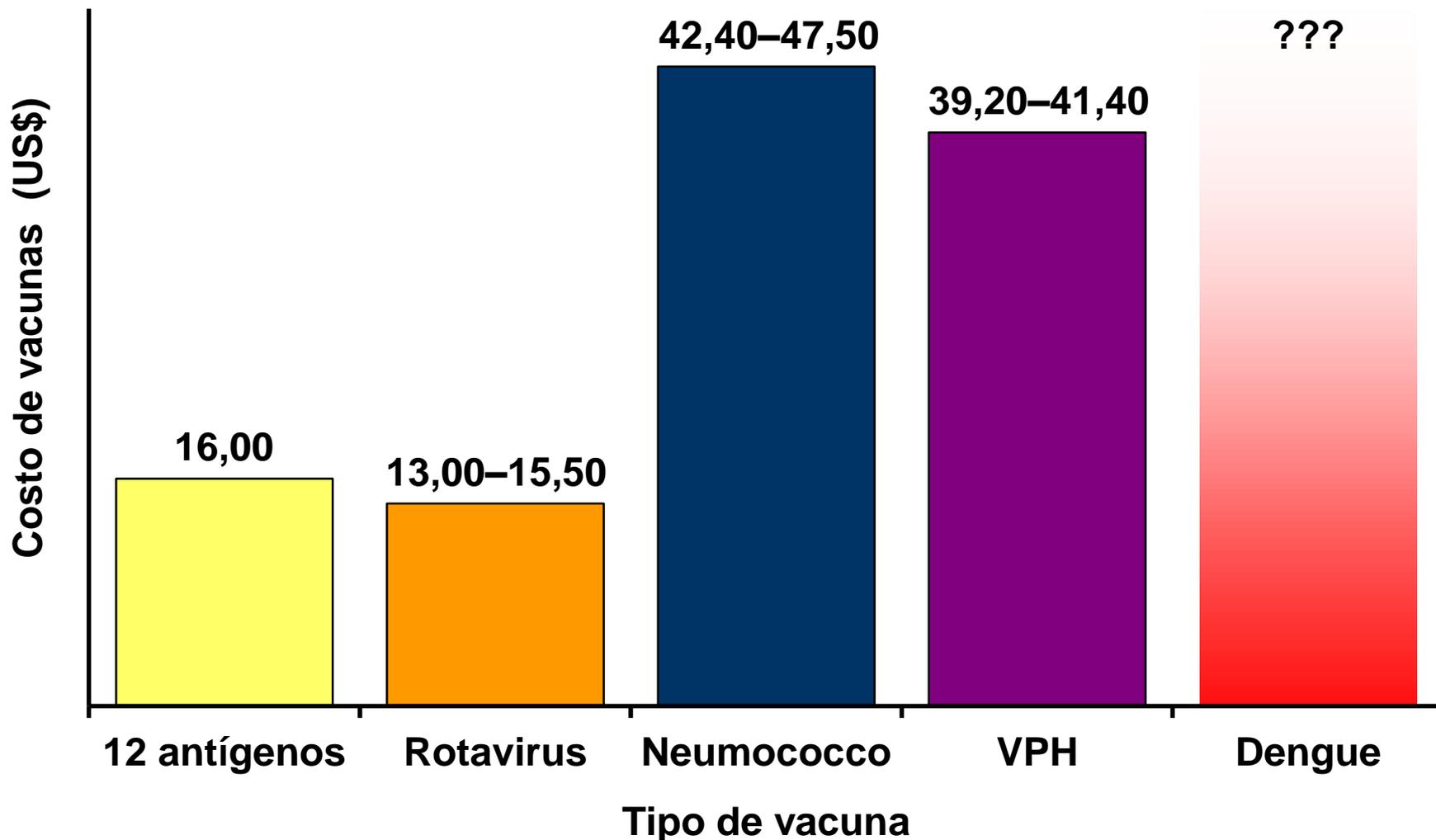




**Registro de una vacuna  
será un paso importante.**

**Sin embargo, quedarán  
unos desafíos ulteriores,  
tres en particular...**

# Costo para la adquisición de las vacunas incluidas en un esquema de inmunización\*



\* En base a precio del Fondo Rotatorio de OPS para el año 2013.

## **Población estimada de edad 1–49 años que vivirá en países endémicos por dengue en 2015, por edad y nivel de ingreso de país**

<b>Nivel de ingresos</b>	<b>Edad (años)</b>		<b>Total</b>
	<b>1–14</b>	<b>15–49</b>	
<b>Alto (4 países)</b>	<b>1,4</b>	<b>2,8</b>	<b>4,2</b>
<b>Mediano alto (10)</b>	<b>122</b>	<b>272</b>	<b>394</b>
<b>Mediano bajo (9)</b>	<b>22</b>	<b>39</b>	<b>61</b>
<b>Bajo (1)</b>	<b>3,3</b>	<b>5,3</b>	<b>8,6</b>
<b>Subtotal América Latina y Caribe</b>	<b>149</b>	<b>319</b>	<b>468</b>
<b>Subtotal Asia</b>	<b>577</b>	<b>1.195</b>	<b>1.773</b>
<b>Total</b>	<b>726</b>	<b>1.514</b>	<b>2.240</b>

En millones de personas.

Amarasinghe et al. 2010, Human Vaccines 6:745–53

## Luque

# Más de 5.000 personas luchan por ser inmunizadas

Tres días consecutivos y Emilia Decoud una vez más desistió y salió de la fila para la vacunación, que ayer tuvo lugar en el local de la Cooperativa de Luque, donde más de 5.000 personas formadas en cuatro filas a lo largo de un kilómetro esperaban turno.

Dos días antes, la mujer lo intentó en el Hospital Regional de la ciudad donde tampoco resistió. "Es una falta de respeto que le tengan así al pueblo", expresó mientras pasaba la vista a la interminable fila de madres con niños en brazos en medio de llantos e impaciencia. "No puede ser que permitan que tanta gente sufra tanto por una vacuna y mientras las autoridades permiten que los baldíos sigan siendo criaderos de mosquito. Es una vergüenza", manifestó la mujer que a pesar de su insistencia sigue sin ser inmunizada contra la fiebre amarilla.

A las 11 de la mañana las 3.000 dosis disponibles se agotaron y luego de una hora llegaron otras 2.000. A medida que avanzaba la mañana las personas que se encontraban desde la madrugada ya no entendían de razones y exigían ser vacunadas "como sea".

Un funcionario trepó la muralla y escoltado por los cascos azules —en un intento por agi-

que se encontraban ya cerca del acceso y expresaban su malestar. "¿Y nosotros que?", era la pregunta masculina.

Durante la mañana el local de la Cooperativa fue un ir y venir constante de funcionarios y directivos de la entidad que desde temprano pasaban agua fresca y jugo a todos además de acercar sillas para las personas que caían desvanecidas a causa del cansancio, la rabia y el intenso calor. En tanto, los policías sin hacer honor a la denominación de efectivos del orden, en varios episodios fueron rebasados por la avalancha de personas y antes que actuar como mediadores repartieron empujones e insultos sin tener en cuenta la gran cantidad de niños y personas mayores que se encontraban en medio del gentío. Acto seguido, los gritos de susto de los bebés reforzaron aún más lo denso del ambiente. "Es triste lo que tiene que sufrir esta gente", expresó un directivo de la cooperativa. Adaró que cedieron el lugar al Ministerio en un intento por facilitar el trabajo, pero lamentó la total desorganización de Salud Pública.

El sofocante calor de los días anteriores no tuvo variación ayer hasta cerca de las 14, cuan-



**Enfrentados.** En Luque, los pacientes y cascos azules repartieron improperios y empujones durante toda la jornada.



## Poco personal

Los vacunadores y funcionarios de Salud Pública reclamaron que llevan una semana de continuo trabajo sin descanso en los puestos. "Por segundo abrimos las vacunas y ya tenemos todos los dedos dañados", expresó Teresa Centurión mostrando sus manos. El relevo de personal no es posible en las jornadas

**Salud** Algunos piensan que les ponen el *signo de la bestia*

# Temen vacunarse

**PROVINCIA**

**PORE. SÁENZ Y A. TAX**

Algunos inconvenientes han tenido las brigadas de vacunación contra la rubeola y el sarampión en algunas comunidades alejadas del área urbana, debido a la poca información que tienen sobre la jornada salubrista.

Heber Jamin Poz, trabajador social del Área de Salud, dijo que el personal que administra la inyección se ha quejado de que la población no quiere vacunarse porque tienen la idea de que es para ya no tener familia.

“En otras comunidades les han hecho creer que, al poco tiempo después de vacunarse, aparecerán tatuados con el número 666 de la bestia”, relató Poz.



# Consideraciones finales

---

- Hay muchas (demasiadas?) expectativas para una vacuna → Entre todos, tenemos la responsabilidad de ponerlas en perspectiva
- Hay varias vacunas en desarrollo clínico y una seria posibilidad de tener una vacuna durante esta década
- Para vacuna CYD-TDV, disociación entre inmunogenicidad y eficacia en ensayo de fase IIb de Tailandia → Esperamos publicación de resultados de fase III
- Eficacia/impacto, costo/asequibilidad y número de dosis disponible por país son datos críticos para definir estrategias de vacunación

# Muchas gracias



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**