

Prevenció de la infecció pneumocòccica per vacunació

Javier Garau

Hospital Universitari Mutua de Terrassa

XXI Jornades de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i
Microbiologia Clínica 19 d'octubre de 2012 , Hotel Vall de Núria

Javier Garau

Declaración de conflictos de interés

- He recibido grants de investigación e invitaciones a conferencias de Bayer, GSK, AstraZeneca, Novartis, Vifor Pharma, Pfizer and Astellas
- Consultoría reciente para GSK, Bayer, Pfizer, Novartis, Vifor Pharma, Janssen Cilag, AstraZeneca, Astellas, Theravance and Durata

Infecciones neumocócicas

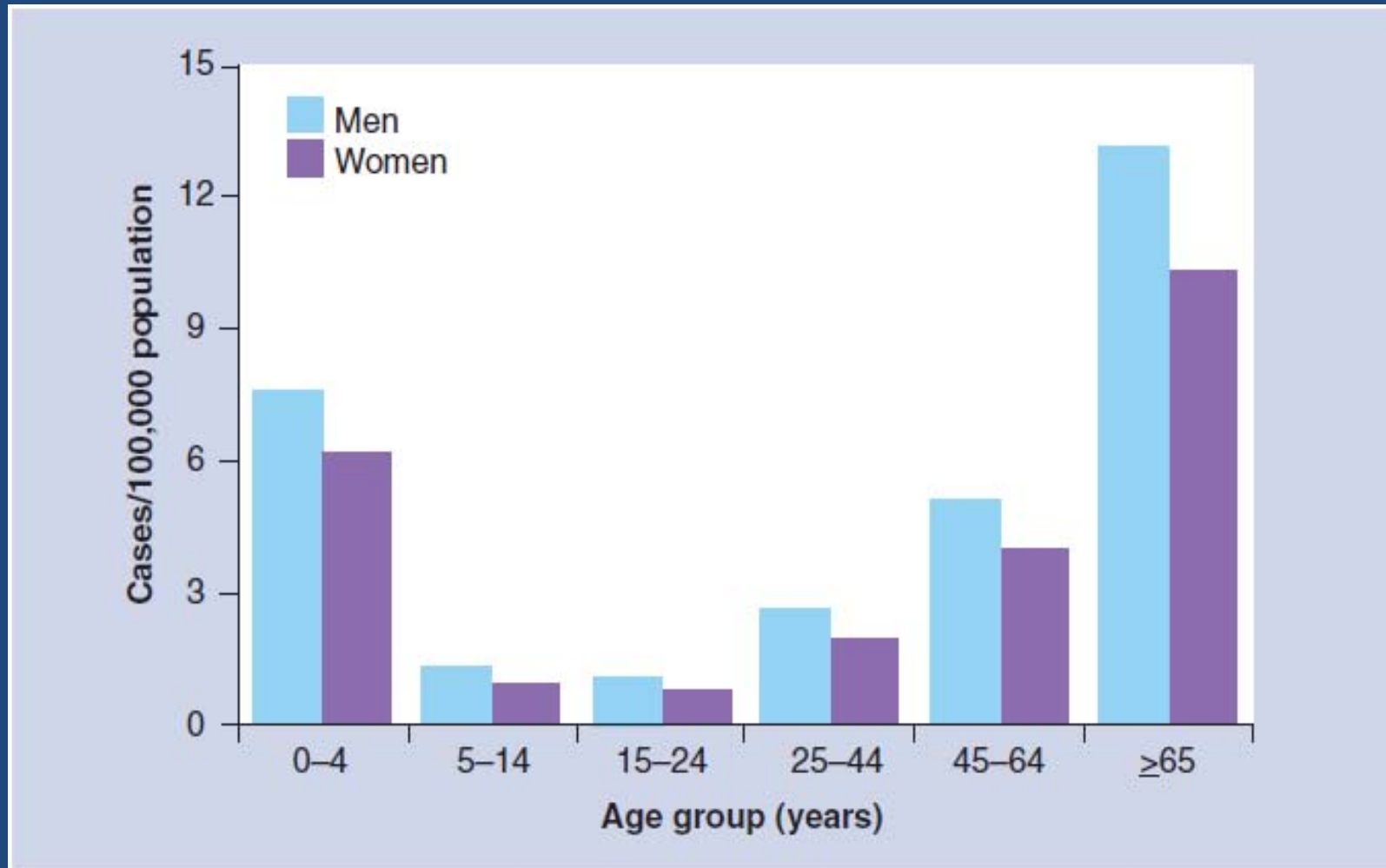
Carga de enfermedad

- Cada año, cerca de **1.6 millones** de personas mueren en el mundo de infección neumocócica. De ellos, **1 millón** son niños <5 años de edad que viven en países en desarrollo (WHO. *Wkly Epidemiol. Rec.* 83 (42), 373–384 2008).
- En los países desarrollados, el riesgo de muerte prematura por ENI es máximo **en el anciano** (Lynch JP et al. *Crit. Care Med.* 30(2), 189–209 (2009); Kyaw MH et al. *J. Infect. Dis.* 192(3), 377–386, 2005); Kellner JD et al. *Clin. Infect. Dis.* 49(2), 205–212, 2009), y **en aquellos con enfermedades crónicas** (Klemets P et al. *BMC Infect. Dis.* 8,96 (2008)).

Cambios en la incidencia de ENI en el tiempo

- En los USA en 2009, 9 años después de la introducción de los programas de vacunación en el niño de la PCV-7, la epidemiología de la enfermedad cambió radicalmente.
- La incidencia anual de ENI se volvió más alta en el adulto ≥ 65 años que en el niño < 5 años, $40/100,000$ y $21/100,000$, respectivamente
- En todos los grupos, la incidencia global de ENI fue de $14.3/100,000$ y la mortalidad de $1.6/100,000$.

Tasas de ENI notificadas por edad y sexo en 17 países Europeos en 2008 (n = 12,427)



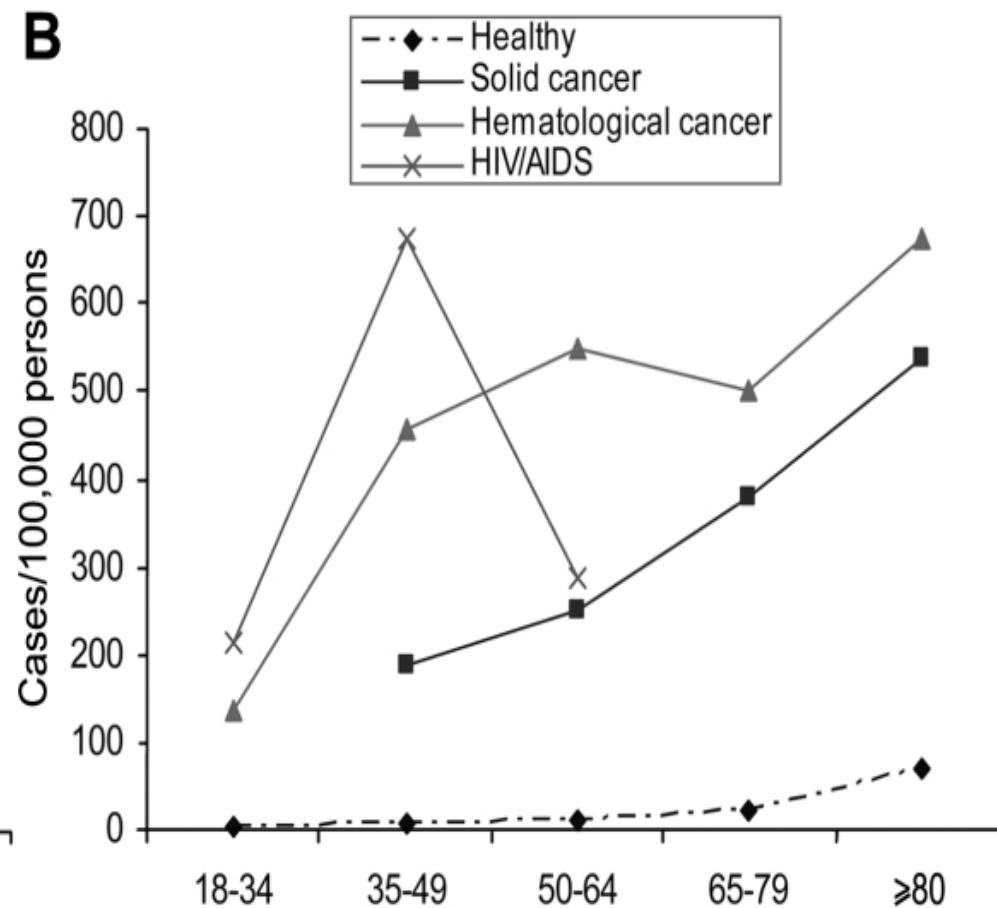
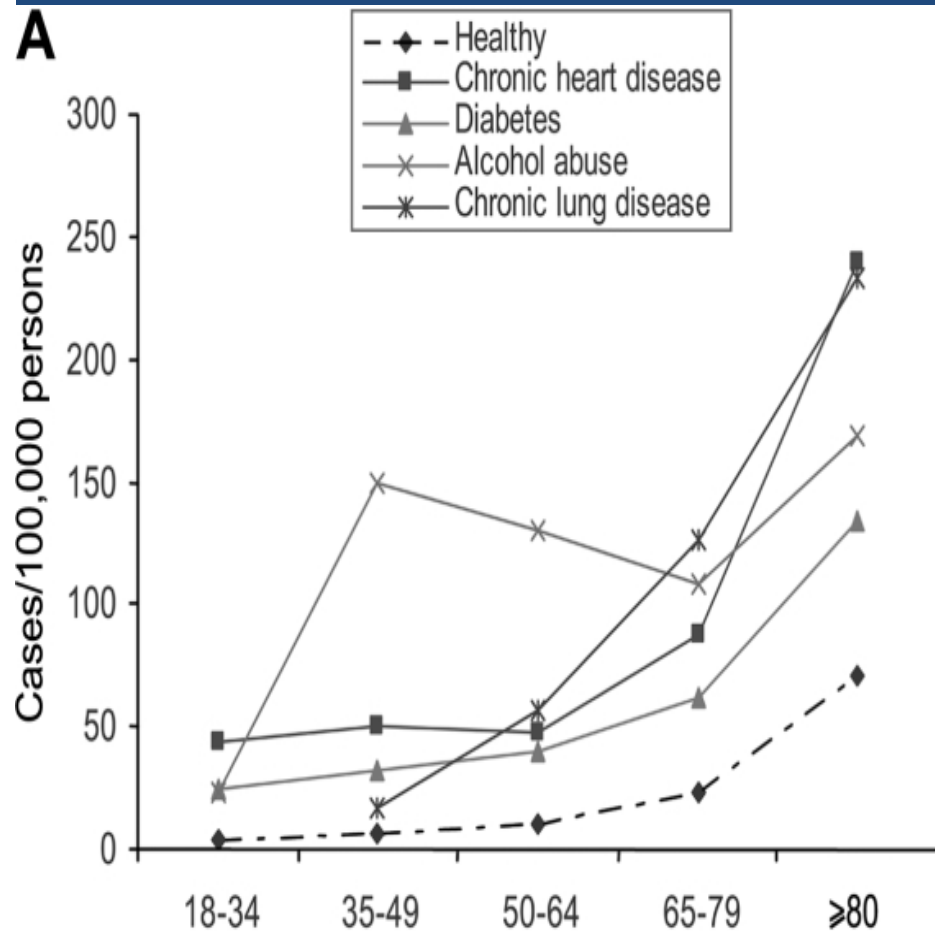
ECDC). Surveillance Report. Annual Epidemiological Report On Communicable Diseases in Europe 2010. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf

- **En Europa**, la distribución por edades de ENI es similar a la de USA.
- En **2008**, las tasas más altas de ENI eran en el niño <5 años y en el adulto ≥65 años (6.96 y 12.10 casos/100,000, respectivamente)
- En 2008, sin embargo, la incidencia global de ENI en 24 países Europeos fue de **5.2 por 100,000 población: mucho más bajos que los de USA.**
- Las notables diferencias entre países Europeos en las cifras de incidencia son debidas a **diferencias en la definición de caso, métodos de declaración y en las prácticas de hemocultivo, así como en los diferentes sistemas de sistemas de vigilancia**

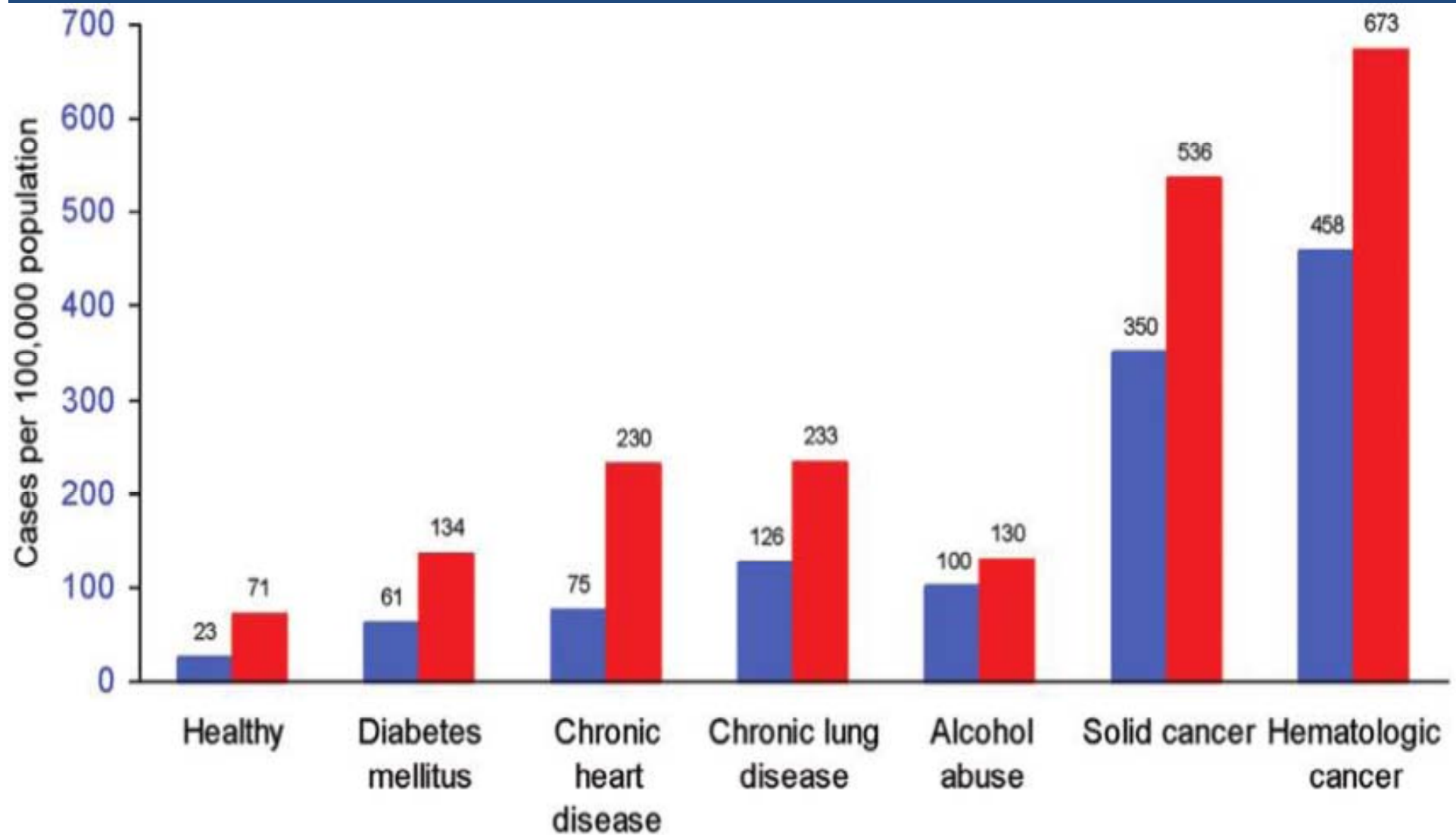
Neumonía. Mortalidad

- En Europa y en USA, la neumonía neumocócica tiene una mortalidad de 10-30% en los adultos ≥ 65 años de edad
- El coste anual del tratamiento de la neumonía en Europa es de ~ 10 billones Euros, en asistencia hospitalaria y en pérdida de días de trabajo

Incidencia por edad de ENI en adultos sanos (≥ 18 años) vs. adultos con enfermedad crónica (A), y en adultos inmunocomprometidos (B). USA, 1999–2000.



Riesgo de ENI en los ancianos por grupo de edad y categoría de enfermedad crónica.



Barras azules, de 65-79 años; barras rojas, de ≥ 80 años

Adapted from Kyaw MH et al. JID 2005

Número observado de casos, OR comparativa entre los pacientes a riesgo y los pacientes sin riesgo, y la incidencia anual estimada de ENI por 100,000 en 2008/2009.

Age group	2–15 years			16–64 years			65+ years		
	n	Odds ratio	Incidence	n	Odds ratio	Incidence	n	Odds ratio	Incidence
No risk group	1246	1	3.9	5971	1	5.2	3542	1	17.9
One or more risk factors	261	11.7 (10.2–13.3)	46 (40–52)	3612	7.6 (7.3–7.9)	39 (38–41)	7672	2.7 (2.6–2.8)	48 (47–50)
Asplenia/splenic dysfunction	11	4.7 (2.6–8.5)	19 (10–34)	57	2.3 (1.8–3.0)	12 (9–15)	25	0.7 (0.5–1.0)	13 (9–18)
Chronic respiratory disease	19	12.7 (8.1–20.0)	50 (32–79)	938	16.8 (15.7–18.0)	91 (81–93)	2364	5.1 (4.8–5.4)	91 (86–97)
Chronic heart disease	48	4.1 (3.1–5.5)	16 (12–22)	1213	6.9 (6.5–7.4)	36 (34–38)	4841	3.0 (2.9–3.1)	54 (52–55)
Chronic kidney disease	33	11.7 (8.3–16.6)	46 (33–65)	417	6.5 (5.9–7.2)	34 (30–37)	971	0.9 (0.8–0.9)	16 (14–16)
Chronic liver disease	9	29.6 (15.3–57.2)	117 (60–226)	652	33.3 (30.7–36.1)	172 (158–186)	199	7.2 (6.2–8.3)	129 (111–149)
Diabetes	9	3.8 (2.0–7.3)	15 (8–29)	703	4.6 (4.2–5.0)	24 (22–26)	1495	2.3 (2.2–2.5)	41 (39–45)
Immunosuppression	174	41.0 (35.0–48.0)	162 (138–189)	1011	17.1 (16.0–18.3)	88 (82–94)	1728	11.7 (11.0–12.4)	209 (197–222)
HIV infection	6	100.8 (44.7–227.2)	398 (176–896)	130	61.2 (51.3–72.9)	316 (264–376)	2	5.3 (1.3–21.3)	95 (23–381)

- Aunque existen mas de **>90 serotipos** capsulares polisacáridos capsulares diferentes de *Streptococcus pneumoniae*, solo unos **20** son los causantes de **>70%** de los casos de ENI en todos los grupos de edad

Prevalencia de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*

- La frecuencia de los serotipos varía:
 - Según la región
 - Fecha de observación
- Factores que influyen a la distribución de serotipos:
 - Edad
 - Enfermedad crónica subyacente
 - Estado de inmunosupresión
 - Condiciones socioeconómicas
 - Sistema de vigilancia (por ej., prácticas de hemocultivo)
 - Utilización de antimicrobianos
 - Programas de vacunación neumocócica

Vacunación neumocócica del adulto

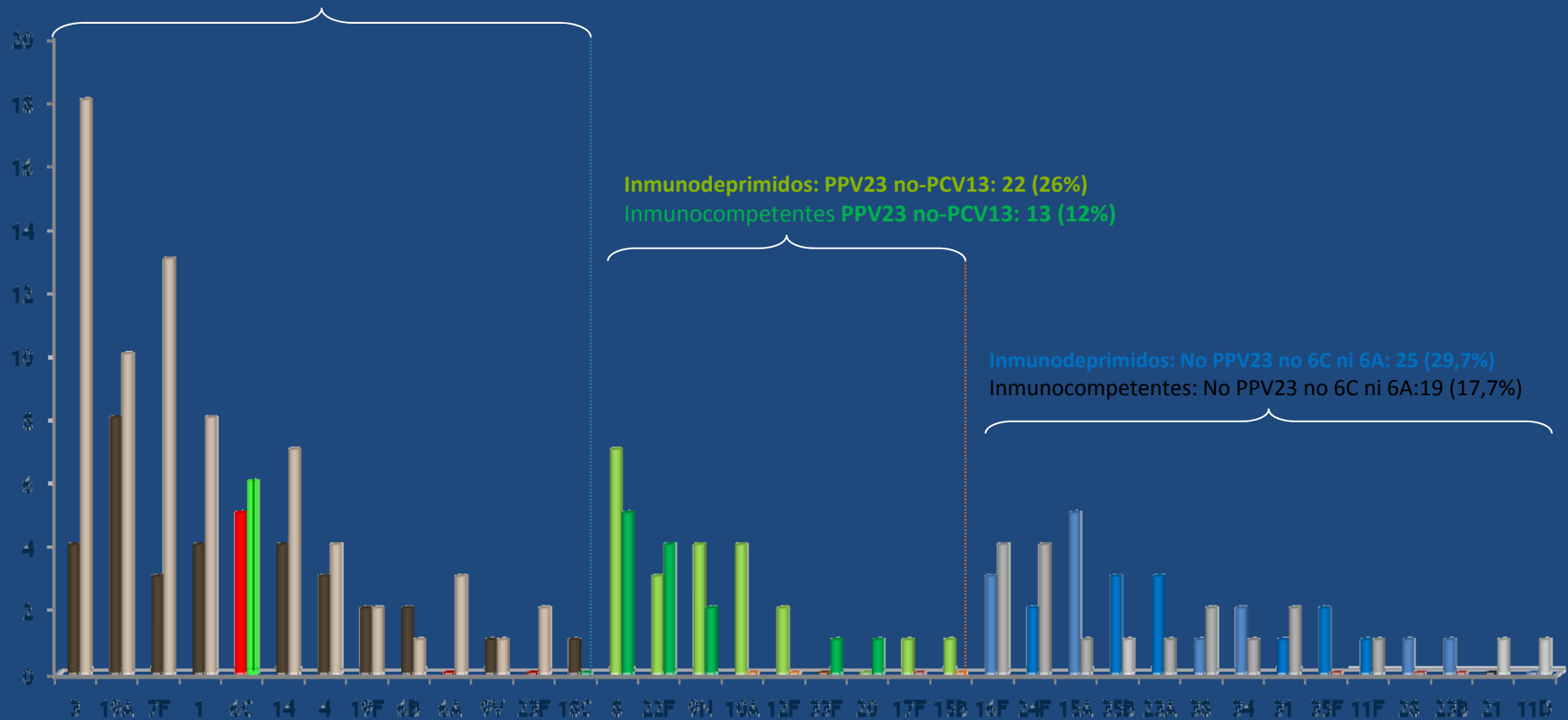
Cobertura de serotipos circulantes con PPV23

- La vacuna polisacárida neumocócica de 23 valencias contiene 25 µg de cada uno de los 23 antígenos polisacáridos capsulares (tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F)
- En USA, PPV23 cubre actualmente solo al 65% de serotipos que causan ENI (Pilishvili T et al. J Infect Dis 2010)
- En Europa, PPV23 incluye 81–91% de los serotipos que causan ENI. En cambio, la PCV-13 en Europe, incluye 65–77% de los serotipos causantes de ENI

Distribución de serotipos

Inmunodeprimidos (n=84) versus inmunocompetentes (n=107)

Inmunodeprimidos: PCV13-ST & 6C: 32 (38%) + 5 (6%): 37 (44%)
 Inmunocompetentes: PCV13-ST & 6C: 69 (64,4%) + 6 (5,7%): 75 (70%)



1. Vacuna neumocócica polisacárida
2. Las nuevas vacunas conjugadas
3. Conclusiones

Vacunación neumocócica del adulto

Cobertura de serotipos circulantes con PPV23

- La vacuna polisacárida neumocócica de 23 valencias contiene 25 µg de cada uno de los 23 antígenos polisacáridos capsulares (tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F)
- En USA, PPV23 cubre actualmente solo al 65% de serotipos que causan ENI (Pilishvili T et al. J Infect Dis 2010)
- En Europa, PPV23 incluye 81–91% de los serotipos que causan ENI. En cambio, la PCV-13 en Europe, incluye 65–77% de los serotipos causantes de ENI

Eficacia y efectividad de la vacunación de PPV23 en la prevención de ENI y neumonía

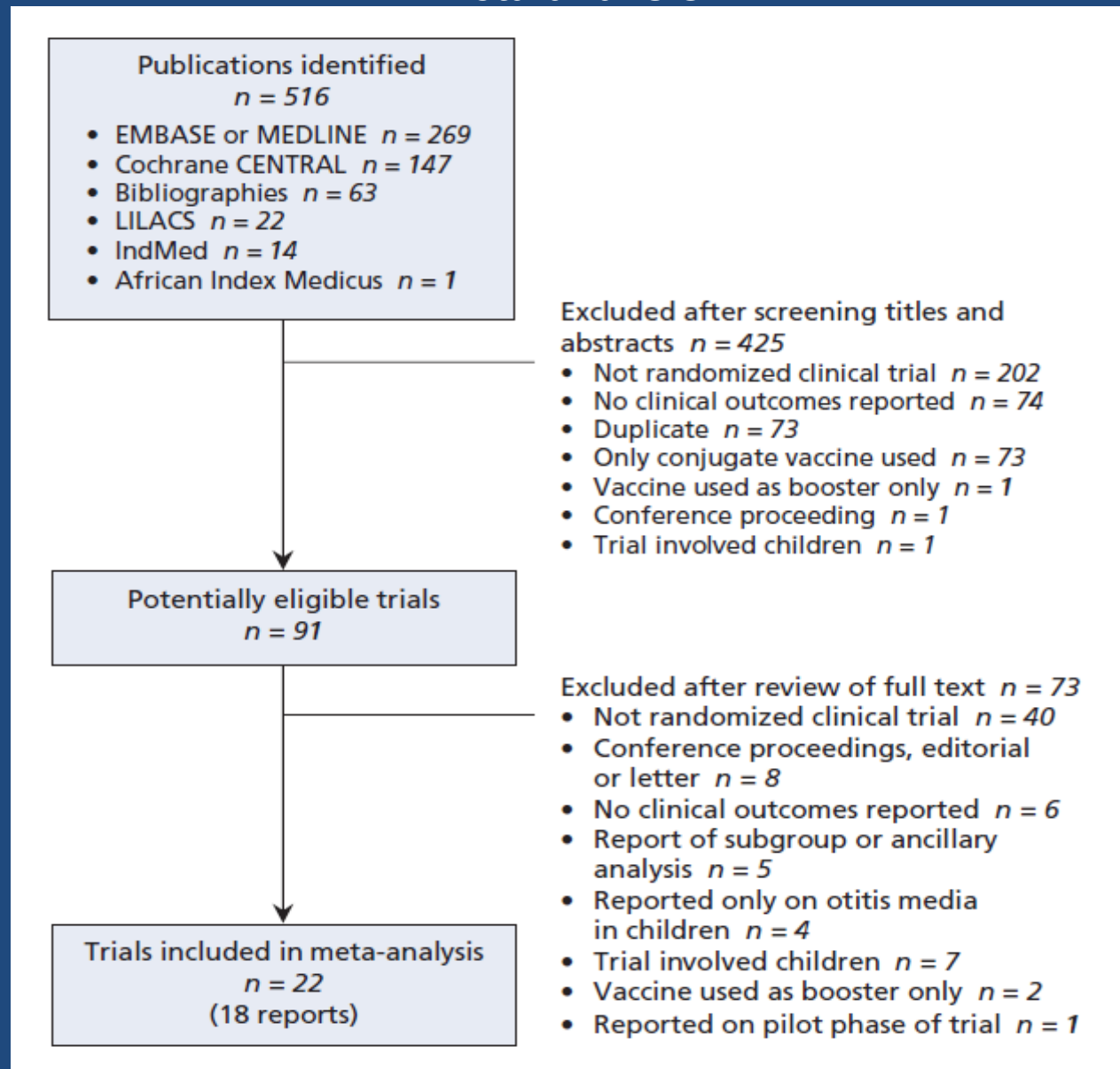
- Una revisión sistemática reciente de la Cochrane Collaboration determinó que la vacunación con PPV23 era **significativamente efectiva en la prevención de ENI en el adulto** (Moberley SA et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 23(1), CD000422, 2008).
- **En 10 estudios prospectivos** que incluyeron un total de 35,483 patients, el cálculo global de eficacia de la vacuna fue de 74% (odds ratio [OR]: 0.26; 95% CI: 0.15–0.46).
- **En 5 estudios observacionales incluyendo** 59,748 adultos y ancianos, el cálculo global de efectividad en la prevención de ENI fue del 68% (OR: 0.32; 95% CI: 0.22–0.47).

Sin embargo...

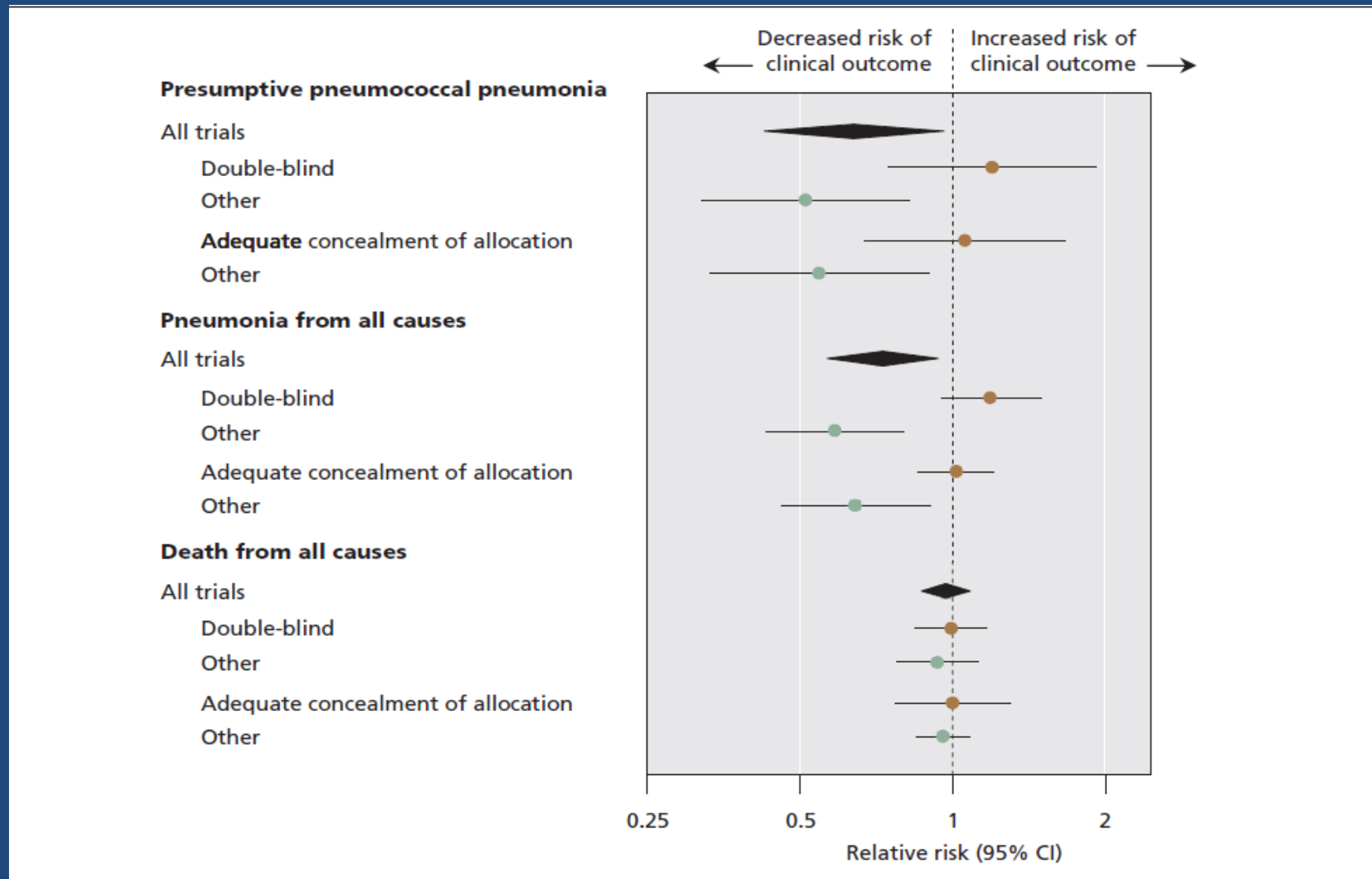
EFICACIA DE LA VACUNACIÓN NEUMOCÓCICA EN EL ADULTO: META-ANÁLISIS

- Los meta-análisis realizados de los estudios clínicos controlados han generado resultados conflictivos sobre la eficacia de la PPV-23
- Ninguno de los análisis previos comparó formalmente los efectos del tamaño muestral en los estudios de alta calidad metodológica con los efectos del tamaño muestral de los estudios de inferior calidad.
- Los autores realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de los estudios clínicos realizados examinando la eficacia de PPV-23 en los resultados, tomando en consideración **la calidad de cada uno de ellos.**

Identificación y selección de los estudios disponibles para su inclusión en el meta-análisis



Meta-análisis de los estudios clínicos de PPV-23

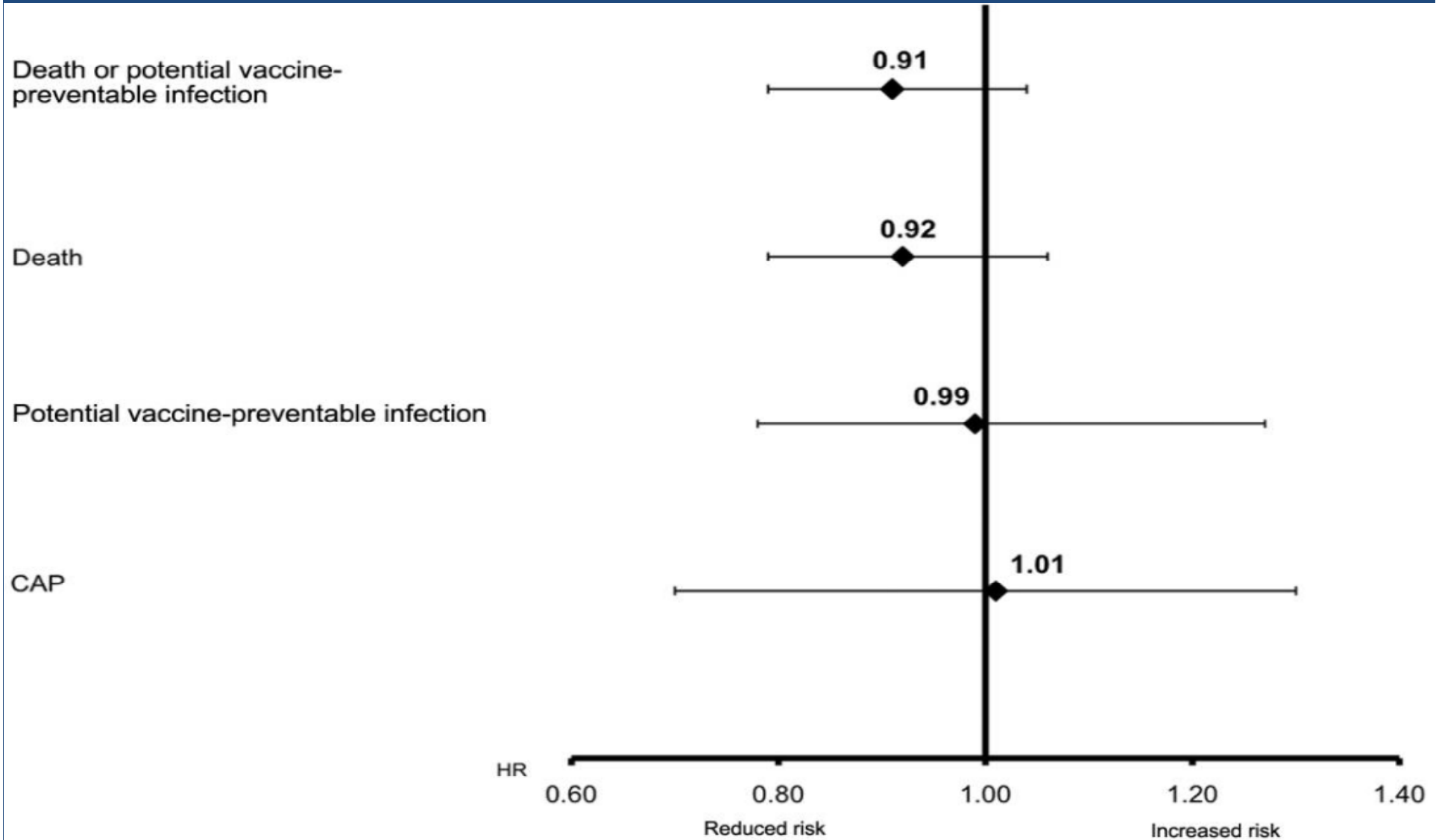


Los círculos marrones muestran estimados de estudios de mejor calidad metodológica

Impact of the Pneumococcal Vaccine on Long-Term Morbidity and Mortality of Adults at High Risk for Pneumonia

- 2000 a 2002, adultos hospitalizados con NAC, enrolados en una cohorte de base poblacional. Se analizaron los resultados durante los 5 años siguientes al alta utilizando las bases de datos administrativas. El outcome fue un compuesto de mortalidad por cualquier causa u hospitalización adicional por infección neumocócica.
- Se enrolaron 2950 pacientes que fueron seguidos durante 3.8 años (mediana). Le edad media fue de 68 años; 52% eran varones. Un tercio (956) recibieron PPV-23: 667 (70%) antes y 289 (30%) duante la hospitalización.
- Despues del alta, 1404 pacientes (48%) murieron, 504 (17%) fueron ingresados por otras causas, y 1626 (55%) alcanzaron el compuesto de muerte o infección.
- PPV no se asoció con una reducción del riesgo del outcome predefinido (589 [62%] vs 1037 [52%] para los no vacunados; adjusted hazard ratio [HR], 0.91; 95% CI, 0.79–1.04)

Adjusted hazard ratios representing the risk of morbidity and mortality in vaccinated individuals compared with nonvaccinated individuals (5 years of follow-up)



Incidence and reduction of primary end points in Japanese nursing home residents assigned to 23-valent PPV or placebo

End point	Incidence (per 1000 person years)		% reduction in incidence (95% CI)	P value
	Vaccine group (n=502)	Placebo group (n=504)		
Pneumococcal pneumonia	12	32	63.8 (32.1 to 80.7)	0.0015
Non-pneumococcal pneumonia	43	59	29.4 (-4.3 to 52.3)	0.0805
All cause pneumonia	55	91	44.8 (22.4 to 60.8)	0.0006

LIMITACIONES DE LA PPV-23

- Los antígenos polisacáridos provocan una respuesta inmune Células T independiente y son, por consiguiente, **inductores pobres de memoria inmunológica**; estén el niño (Stein KE. JID 1995).
- Los títulos de anticuerpo generados por la vacuna pueden no ser suficientes y, aunque se mantengan durante 1-2 años, prácticamente **desaparecen a los 5 años** (Konradsen HB. Clin Infect Dis 1995), al igual que la eficacia clínica de la vacuna (Shapiro ED et al. NEJM 1991)
- Esto es así tanto en el caso de los anticuerpos anti-polisacárido como en los anticuerpos con títulos de opsonofagocitosis (Rubins JB et al. J Infect Dis 1998; Konradsen HB. Clin Infect Dis 1995).
- Meta-análisis de los estudios controlados han generado **resultados conflictivos** sobre la efectividad de la vacuna (Huss A et al. CMAJ 2009)
- **La reinmunización no se recomienda por temor a una hiperreactogenicidad y a una hiporespuesta tras la revacunación** (Torling J, et al. Vaccine **2003**; Jackson LA et al. JAMA 1999)

1. Vacuna neumocócica polisacárida
2. Las nuevas vacunas conjugadas
3. Conclusiones

Características y especificidades de las vacunas conjugadas

- La conjugación (unión covalente) del polisacárido con una proteína de transporte convierte la respuesta inmune en una respuesta linfocito T dependiente con las siguientes ventajas (1,2):
 - Anticuerpos funcionales
 - Memoria inmunológica
 - Responsividad a dosis ulteriores de la vacuna
- La introducción de la vacuna conjugada en el niño ha reducido (3,4):
 - El estado de portador NF
 - La incidencia de ENI y de ENI por neumococo resistente

1. de Roux A *et al. Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1015-23;

2. Artz AS *et al. Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):308-18;

3. Mäkelä PH *et al. Expert Rev Vaccines* 2002;1(3):399-410;

4. Kyaw MH *et al. N Engl J Med.* 2006;354:1455-1463.

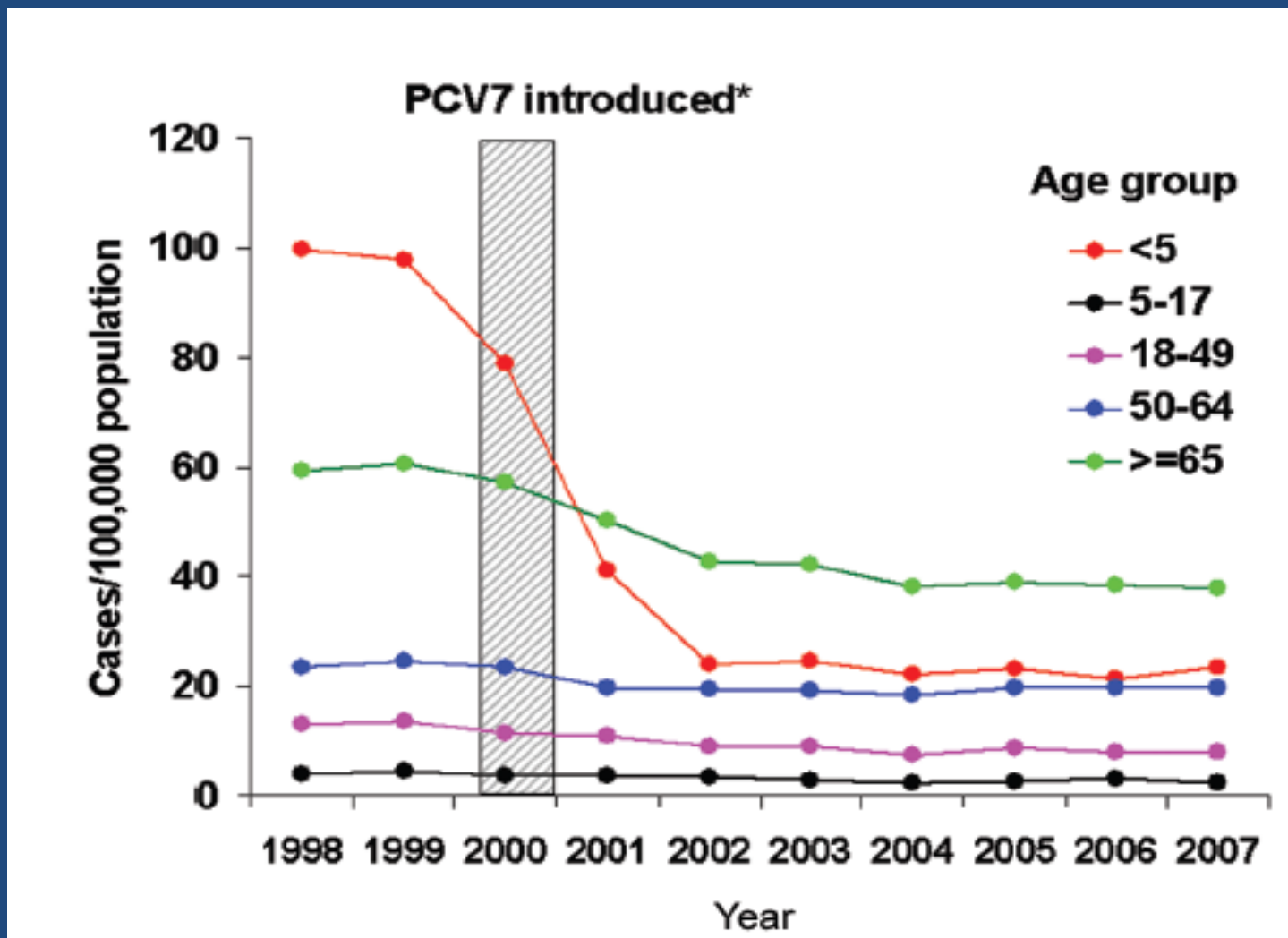
Vacunas neumocócicas conjugadas

- PCV7(Prevenar7™) contains serotypes
- **4 6B 9V 14 18C 19F 23F**
- PCV10 (Synflorix™) contains serotypes
- **1 4 5 6B 7F 9V 14 18C 19F 23F**
- PCV13 (Prevenar13™) contains serotypes
- **1 3 4 5 6A 6B 7F 9V 14 18C 19A 19F 23F**

Impacto de la vacunación con PCV-7

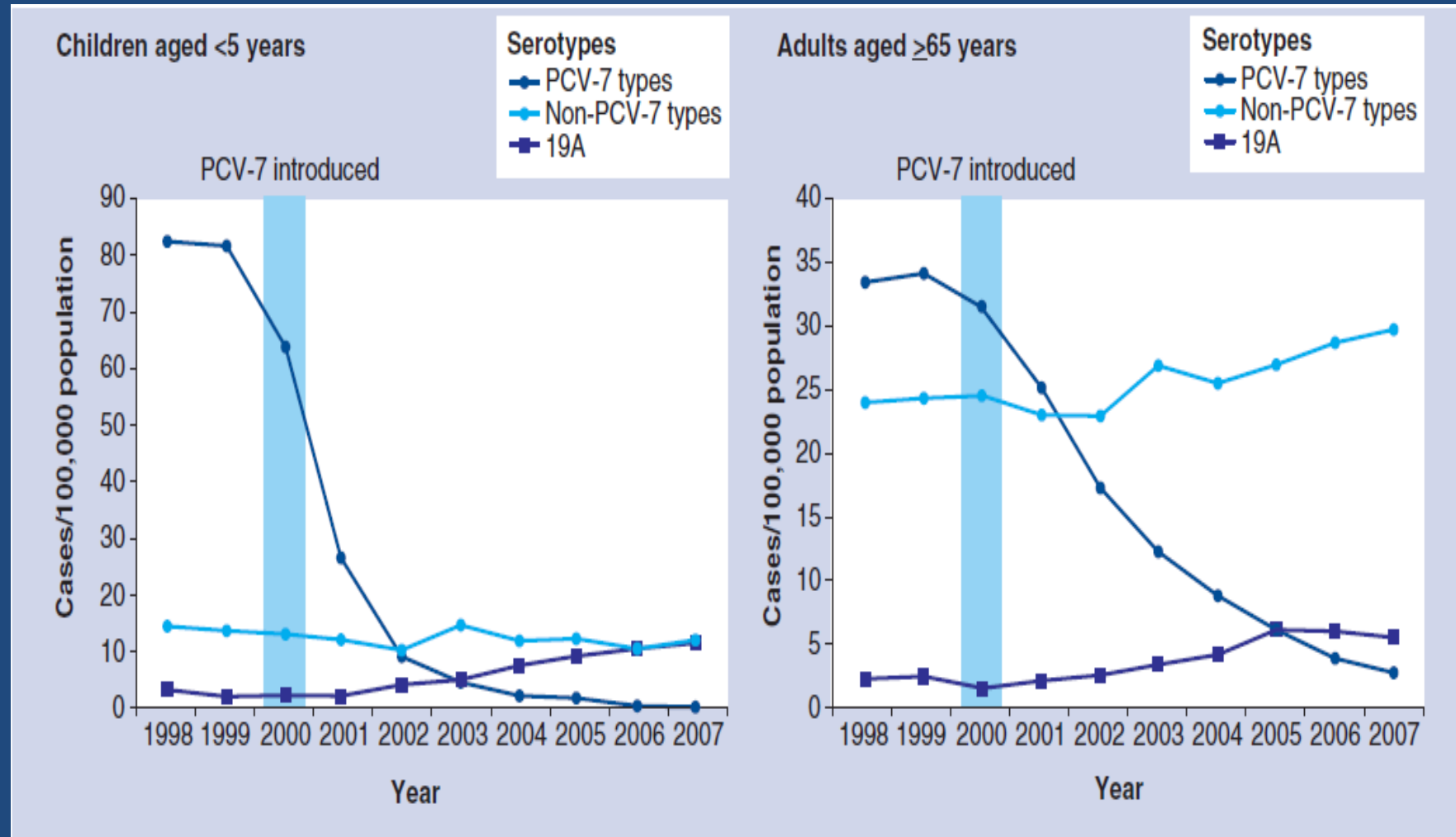
- La reducción en la incidencia de ENI se ha objetivado no solo en niños vacunados sino también **en la población infantil no vacunada y en los adultos, incluyendo a los ancianos.**
- Esta protección indirecta es el resultado de **la reducción en la colonización NF de los serotipos vacunales** en los niños y a **una disminución en la transmisión** de estos serotipos a la población adulta no vacunada
- Esta reducción se ha acompañado de un **aumento** en la proporción de adultos colonizados con **serotipos no incluidos en la vacuna.**
- No es, pues, sorprendente que la prevalencia de colonización global por neumococo no haya cambiado

Cambios en la incidencia de ENI por grupos de edad. USA, 1998–2007



*PCV7 se introdujo en USA para utilización de rutina en niños en la segunda mitad de 2000

Evolución de la incidencia de ENI por serotipos en niños <5 años y adultos ≥65 años en USA, 1998–2007



Pilishvili T et al. J Infect Dis 2010

Sustitución (reemplazamiento) de serotipos

- Un aumento en la incidencia de ENI causada por serotipos no vacunales ha sido descrita en muchos países
- Las razones de este cambio incluyen
 1. la sustitución de los serotipos vacunales por serotipos no vacunales (no afectados por la inmunidad inducida por la vacuna)
 2. Desenmascaramiento de cepas con ventaja selectiva tras la eradicación de los serotipos PCV-7
 3. Serotipos con cambio (switching) capsular (que pueden evadir la inmunidad del huésped)
- Esta sustitución de serotipos explica en buena medida el aumento de ENI debida a cepas no vacunales (*Wkly Epidemiol.Rec.2010*).
- El aumento e impacto de la vacunación con PCV-7 en la sustitución de serotipos es diferente en cada país

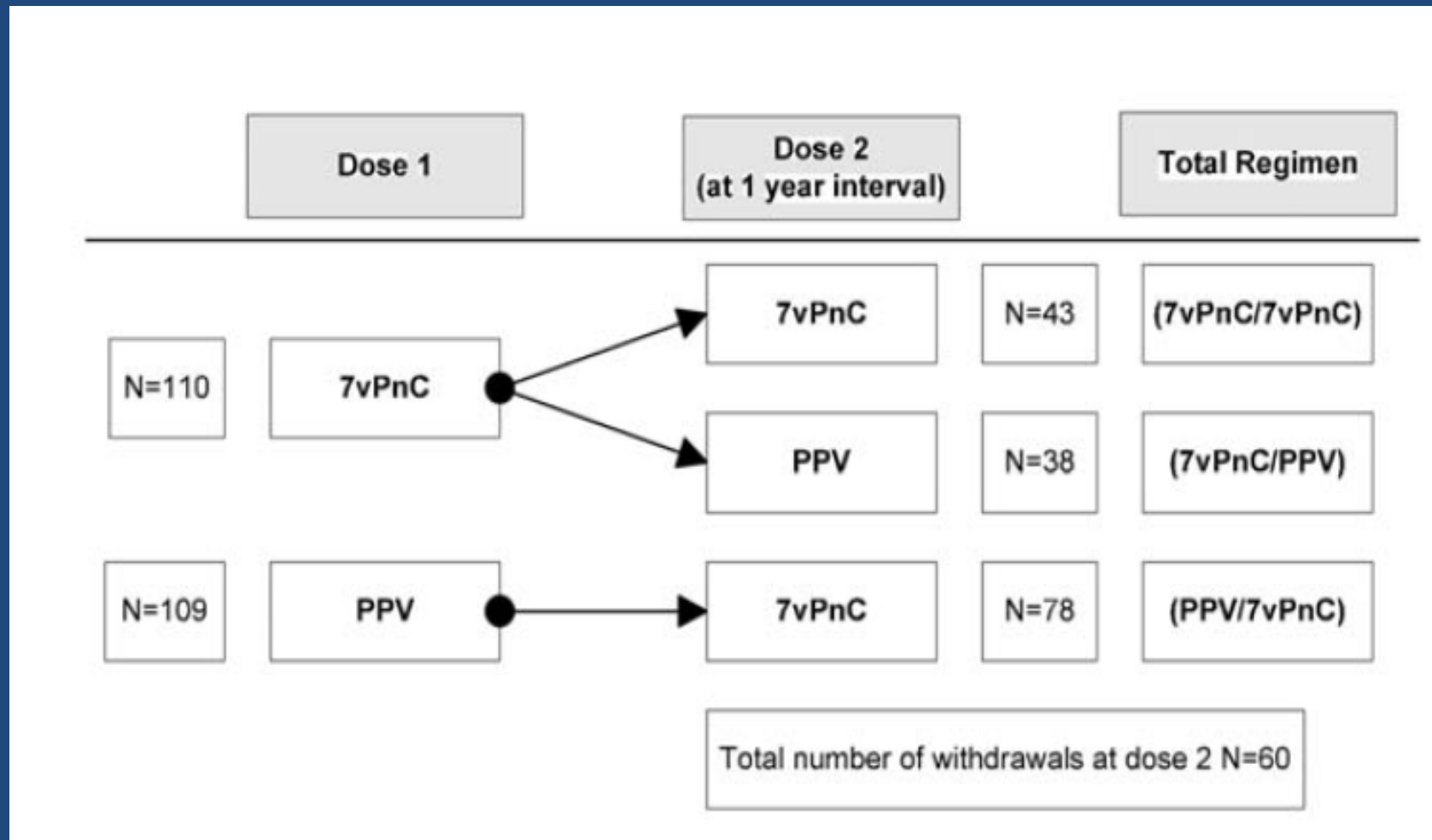
Como determinar la eficacia de la vacuna

- Resultados clínicos
 - Estudios comparativos aleatorizados a doble ciego
 - Estudios observacionales
- Producción de anticuerpos*
 - IgGs antipolisacárido
- Actividad de los anticuerpos*
 - Opsonofagocitosis

(La correlación con eficacia solo demostrada en animales)

* Necesario para el Registro por la AR

Inmunogenicidad y seguridad de PCV-7 comparadas con las de PPV-23 en adultos de 70 años no vacunados previamente



7vPnC, 7-valent conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine
PPV, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

Títulos (media geomérica) de los anticuerpos opsonofagocíticos tras la primera y segunda dosis de vacuna

Vaccine	No. of subjects	Serotype-specific postimmunization OPA titers, GMT (95% CI)						
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F
First dose, by initial vaccine								
7vPnC	110	1457 ^{a,b} (997–2130)	1351 ^b (938–1946)	2915 ^{a,b} (2142–3967)	2397 ^{a,b} (1606–3579)	1318 ^{a,b} (919–1889)	182 (121–273)	1309 ^{a,b} (862–1990)
PPV	104–107	663 ^a (454–971)	809 (553–1184)	985 ^a (710–1366)	1011 ^a (639–1598)	465 ^a (314–688)	203 (136–302)	302 ^a (206–444)
Second dose, by vaccine combination ^c								
7vPnC/7vPnC	43	1391 (958–2020)	2184 (1156–4127)	2567 (1590–4142)	2827 (1898–4212)	900 (545–1487)	264 (149–469)	4096 ^d (2217–7569)
7vPnC/PPV	38	1505 ^e (863–2625)	1172 (578–2375)	2255 ^e (1187–4285)	2436 ^e (1355–4378)	985 ^e (619–1569)	522 ^e (308–884)	1476 ^e (771–2828)
PPV/7vPnC	78	456 ^b (306–680)	353 ^b (204–610)	1129 ^b (721–1769)	1006 ^b (661–1532)	282 ^b (179–446)	87 (52–144)	396 ^b (202–775)

NOTE. 7vPnC, 7-valent conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine; OPA, opsonophagocytic; PPV, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

^a GMT after 7vPnC vaccination is significantly higher than GMT after PPV vaccination ($P < .01$). For serotype 6B, $P = .06$.

^b GMT after PPV/7vPnC vaccination is significantly lower than GMT after vaccination with a single dose of 7vPnC ($P < .01$).

^c Vaccine combination is expressed as initial vaccine administered/second vaccine administered.

^d GMT after 7vPnC/7vPnC vaccination is significantly higher than GMT after vaccination with a single dose of 7vPnC ($P < .01$).

^e GMT after vaccination with 7vPnC/PPV is significantly higher than GMT after vaccination with a single dose of PPV ($P < .05$).

- En adultos, una dosis inicial de PCV-7 produce unos niveles más elevados y potencialmente mas efectivos de anticuerpos que la PPV-23.
- En contraste con la PPV-23, en la que se ha constatado una hiporespuesta, la PCV-7 provoca un estado inmunológico que permite la administración subsecuente de PCV-7 o de PPV-23 para mantener niveles funcionales de anticuerpos anti polisacárido

La vacuna PCV-7 en adultos VIH+

- Estudio a doble ciego, aleatorizado controlado con placebo de la eficacia de la CPV-7 en adultos de Malawi VIH+ que se han recuperado de un episodio documentado de ENI.
- La vacuna se administró en dos dosis separadas por cuatro semanas.
- El end-point primario fue la ocurrencia de otro episodio de ENI causado por un serotipo vacunal o por el serotipo 6A.
- Los end-points secundarios fueron ENI por serogrupos vacunales, todos los episodios de ENI, muertes y neumonía (sin precisar la causa)

End-points primario y secundarios y pérdida de seguimiento de 437 participantes VIH+

End-point	Number of participants (events)		First event		Recurrent events	
	Vaccine	Placebo	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR ¹	Unadjusted IRR	Adjusted IRR
Primary end-point						
Vaccine serotype or 6A	5 (5)	19 (19)	0.26 (0.10-0.70)	0.31 (0.11-0.84) ²	-	-
CD4 _≤ 200	2(2)	16 (16)				
200<CD4 _≤ 500	3 (3)	1 (1)				
>500	0 (0)	1 (1)				
CD4 missing	0 (0)	1 (1)				
<i>Vaccine serotype or 6A (Per protocol analysis)</i>	4 (4)	18 (18)	0.22 (0.08-0.66)	0.26 (0.08-0.78)	-	-
Secondary end-point						
Vaccine serogroup	7 (7)	19 (20)	0.37 (0.15-0.87)	0.41 (0.17-1.02)	0.19 (0.06-0.66)	0.30 (0.09-1.02)
Any IPD	22 (29) ³	30 (38)	0.72 (0.42-1.25)	0.80 (0.45-1.44)	0.35 (0.12-1.01)	0.34 (0.11-1.02)
All cause pneumonia	32 (44)	41 (58)	0.75 (0.47-1.19)	0.71 (0.43-1.17)	0.54 (0.26-1.14)	0.49 (0.20-1.21)
Minor adverse events	27 (41)	9 (13)	P=0.003 ⁴	-	-	-
Serious adverse events	3 (3) ⁵	17 (17) ⁶	P=0.002	-	-	-
	Number of participants (Number on ART)					
Death	73 (11)	63 (14)	1.18 (0.84-1.66)	1.24 (0.88-1.75)	-	-
Definite, probable and possible pneumococcal related death ⁷	35 (6)	35 (7)	1.02 (0.64-1.63)	1.14 (0.71-1.85)	-	-
Loss to follow-up	26	38	-	-	-	-

¹Ajustados por edad, sexo, carga viral en el momento de la inclusión, estado clínico y CD4

Estudio de eficacia aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de la vacuna PCV-7 pacientes de Malawi VIH+ con un episodio de ENI previa documentado

- Hubo 67 episodios de ENI en 52 pacientes, todos en el sugrupo de pacientes VIH+.
- Hubo 24 episodios de ENI por serotipos vacunales/6A (19 STV, 56^a) en 24 participantes, 5 en el grupo vacunado y 19 en el grupo placebo, con una eficacia vacunal del 74% (95% CI, 30 to 90).
- La vacuna previno la ENI también en sujetos con CD4s por debajo de 200 cels/ μ l.

La PCV-7 protegió a los adultos infectados con VIH de ENI recurrente causada por serotipos vacunales

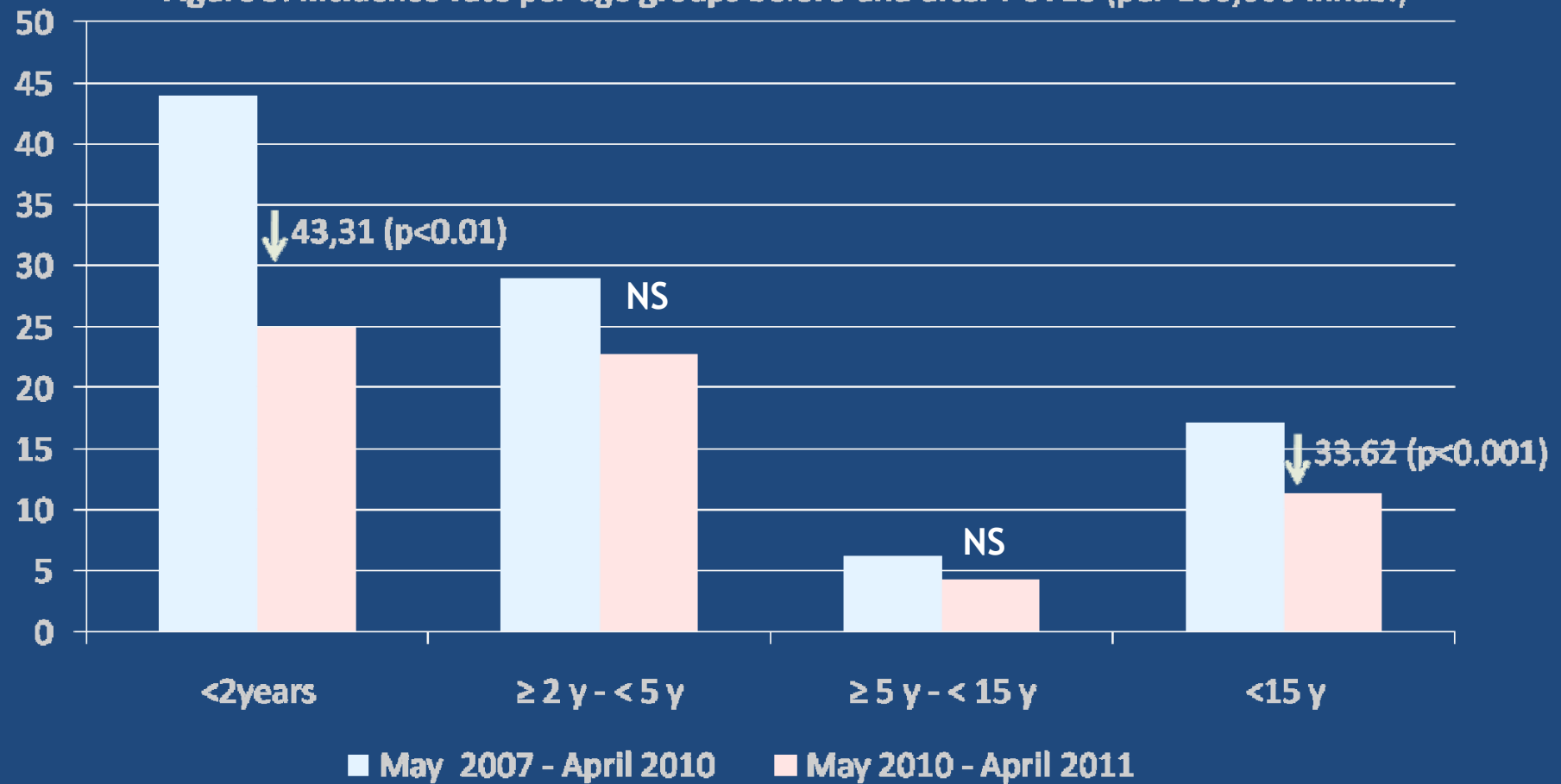
Buscando la mejor estrategia de vacunación del adulto frente a la infección neumocócica: papel de las vacunas conjugadas

- Las vacunas conjugadas neumocócicas establecen un estado inmunitario y una memoria inmunológica que consiguen en una mejora substancial en la respuesta de producción de anticuerpo en el booster.
- Esto ha sido demostrado en los adultos mayores (de Roux A et al. CID 2008) y en el inmunosuprimido VIH+ (French N et al. N Engl J Med 2010)
- Estos estudios sugieren que las vacunas conjugadas podrían ser de utilidad en un programa mas amplio de inmunización en el adulto.
- La administración previa de PPV23 podría disminuir la respuesta a la vacuna conjugada; así, la utilización de PPV23 podría reducir el beneficio de la administración subsecuente de la PCV

**La nueva vacuna neumocócica conjugada de
13 serotipos**

Impacto post-PCV13 en las hospitalizaciones por ENI en Madrid (2010-2011) vs pre-PCV13 (2007-2010)

Figure 3: Incidence rate per age groups before and after PCV13 (per 100,000 inhab.)



Nasopharyngeal Carriage, Serotypes Distribution, and Penicillin Resistance According to Vaccination Status

	PCV7 Vaccinated Only (Non PCV13 Vaccinated) n (%) [95% CI] n = 285	PCV13 Recipients					
		Adequately PCV13 Vaccinated n (%) [95% CI] n = 486	<i>P</i> [*]	Partially PCV13 Vaccinated n (%) [95% CI] n = 165	<i>P</i> [†]	PCV13 Vaccinated (≥1 Dose) n (%) [95% CI] n = 651	<i>P</i> [‡]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	184 (64.6) [59.0–70.1]	266 (54.9) [50.5–59.4]	0.008	84 (50.9) [43.2–58.6]	0.004	351 (53.9) [50.1–57.8]	0.002
PCV7 serotypes	4 (1.4) [0.3–2.8]	12 (2.5) [1.1–3.9]	0.3	3 (1.8) [0–3.9]	0.7	15 (2.3) [1.1–3.5]	0.4
6 additional serotypes in PCV13	59 (20.7) [16.0–25.4]	48 (9.9) [7.4–12.8]	<0.001	14 (8.5) [4.2–12.8]	<0.001	62 (9.5) [7.3–11.8]	<0.001
19A	44 (15.4) [11.2–19.7]	39 (8.2) [5.8–10.7]	0.001	10 (6.1) [2.4–9.7]	0.003	49 (7.5) [5.5–9.6]	<0.001
7F	8 (2.8) [0.9–4.7]	2 (0.4) [0–1.0]	0.005	1 (0.6) [0–1.8]	0.1	3 (0.5) [0–1.0]	0.002
6A	0	2 (0.4) [0–1.0]	0.3	1 (0.6) [0–1.8]	0.2	3 (0.5) [0–1.0]	0.3
3	7 (2.5) [0.6–4.3]	5 (1.0) [0.1–1.9]	0.1	2 (1.2) [0–2.9]	0.4	7 (1.1) [0.3–1.9]	0.1
1	0	0		0		0	
5	0	0		0		0	
6C	24 (8.4) [5.2–11.7]	17 (3.5) [1.9–5.1]	0.003	7 (4.2) [1.1–7.4]	0.009	24 (3.7) [2.2–5.1]	0.003
Non-PCV13 serotypes (excluding 6C)	97 (34.0) [28.8–39.7]	189 (38.9) [34.7–43.3]	0.1	60 (36.4) [29.4–43.9]	0.4	250 (38.4) [34.7–42.2]	0.1
Predominant non-PCV13 serotypes [§]							
35B	12 (4.2) [1.9–6.6]	24 (4.9) [3.0–6.9]	0.6	3 (1.8) [0–3.9]	0.2	27 (4.2) [2.6–5.7]	0.08
15A	12 (4.2) [1.9–6.6]	30 (6.2) [4.0–8.3]	0.2	5 (3.0) [0.4–5.7]	0.5	35 (5.5) [3.8–7.3]	0.4
15B/C	13 (4.6) [2.1–7.0]	24 (4.9) [3.0–6.9]	0.8	6 (3.6) [0.8–6.5]	0.6	30 (4.6) [3.0–6.2]	0.9
11A	11 (3.9) [1.6–6.1]	22 (4.5) [2.7–6.4]	0.7	4 (2.4) [0.5–4.8]	0.4	26 (4.0) [2.5–5.5]	0.9
Penicillin nonsusceptible							
Intermediate	79 (27.7) [22.5–32.9]	103 (21.2) [17.5–24.8]	0.04	28 (17.0) [11.2–22.8]	0.01	131 (20.1) [17.0–23.2]	0.01
Resistant	6 (2.1) [0.4–3.8]	8 (1.7) [0.5–2.8]	0.6	4 (2.4) [0.5–4.8]	0.8	12 (1.8) [0.8–2.9]	0.8

**P* compares PCV7 vaccinated only versus adequately PCV13 vaccinated.

†*P* compares PCV7 vaccinated only versus partially PCV13 vaccinated.

‡*P* compares PCV7 vaccinated only versus PCV13 vaccinated.

§Carried by more than 3% of infants.

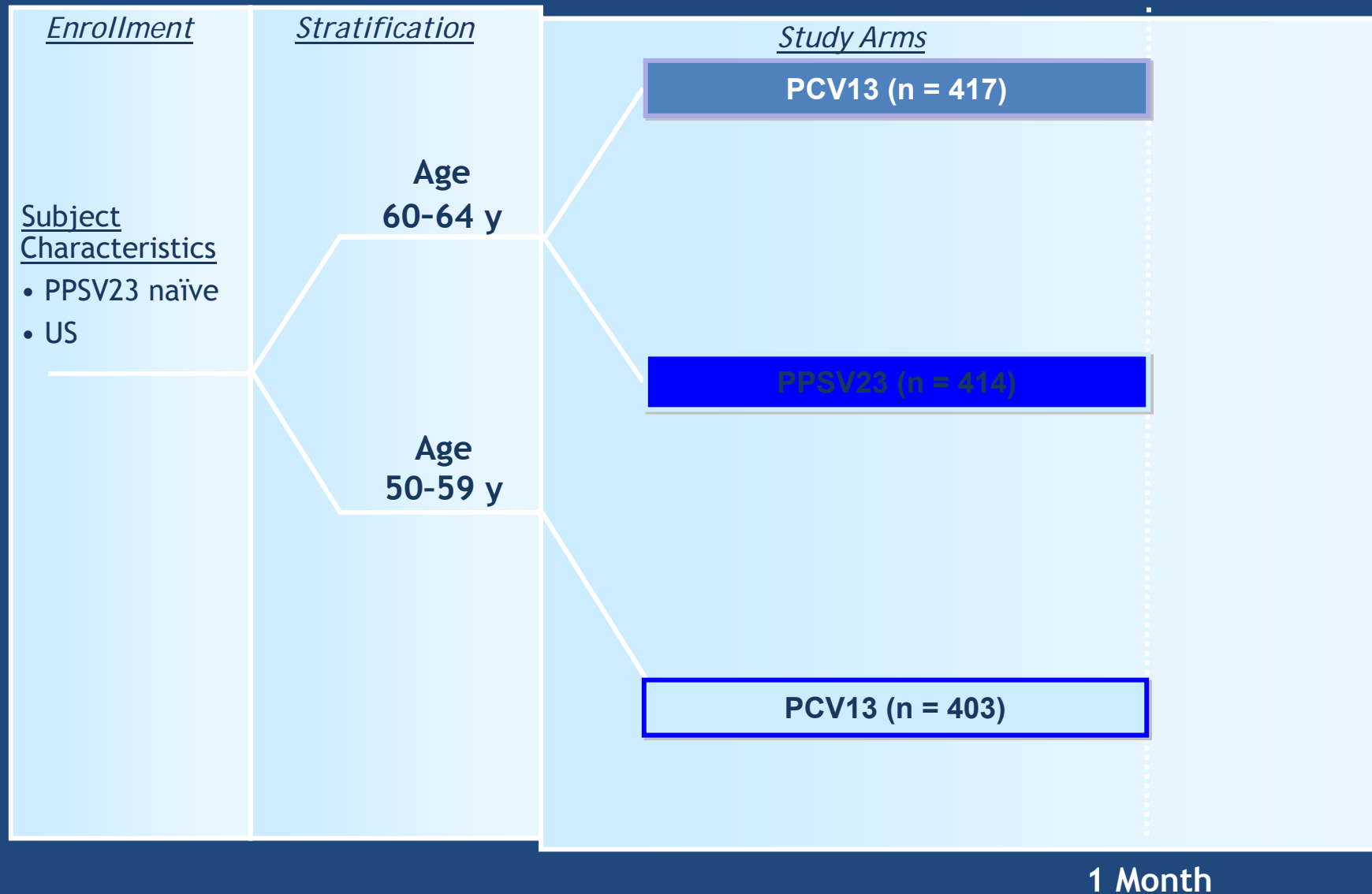
- The first observation indicating the impact of PCV13 on NP flora and the first one describing the biologic effect of PCV13 on serotype 6C.
- The induced antibodies against 6B and 6A are biologically active “in vivo,” as manifested by the reduction of NP of 6C.
- This observation is reassuring because such an effect on nasopharyngeal carriage is likely to mean protection against pneumococcal disease in vaccinated children and reduction in the circulation of vaccine serotypes within the community through the indirect (herd) protection.
- This illustrates the potential interest in the use of PNP carriage as an end point to assess the efficacy of new pneumococcal vaccines

Immunogenicidad y seguridad de la vacuna PCV13 en adultos naïve de 50–64 años de edad

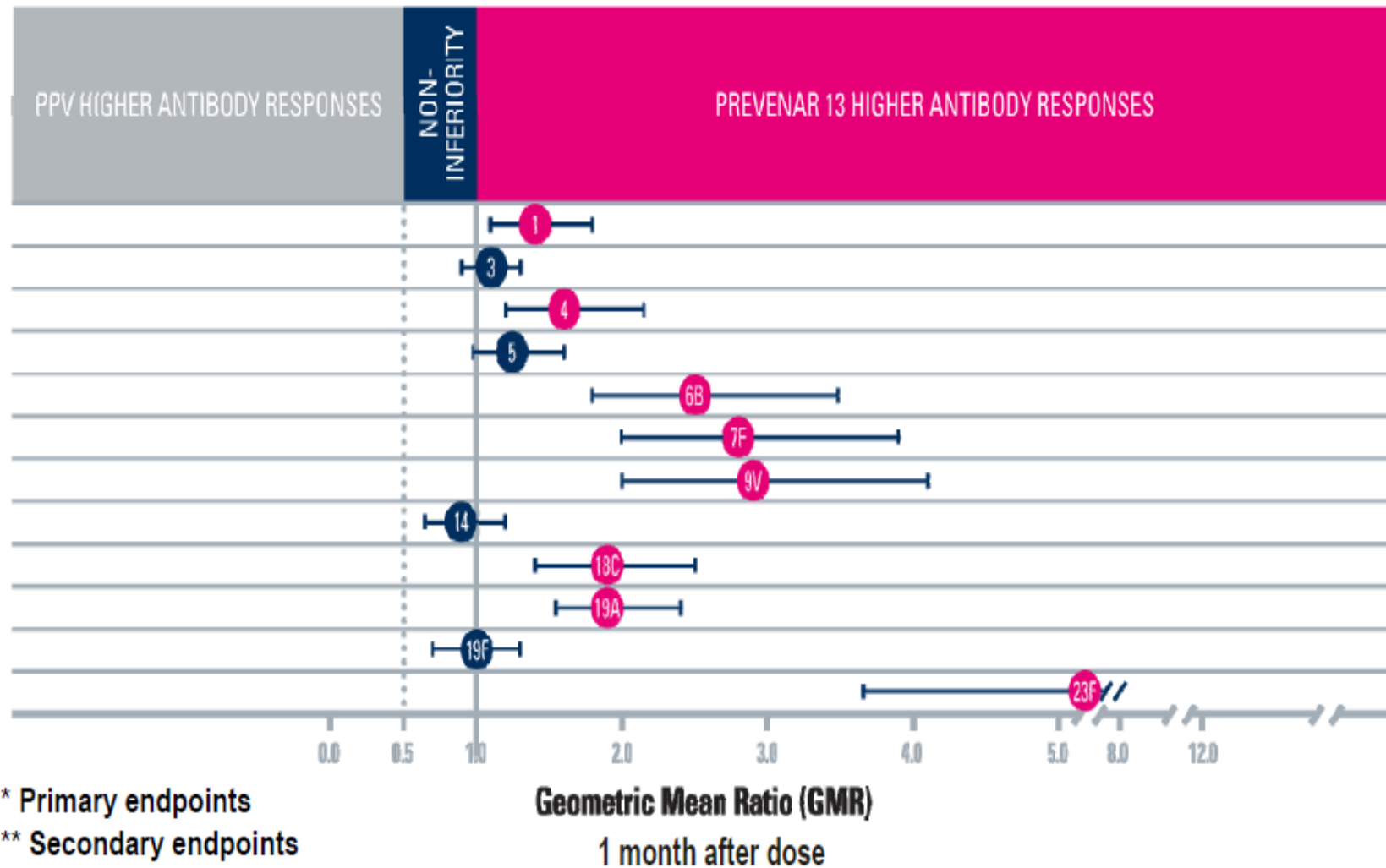
- Estudio aleatorizado, a doble ciego, comparativo de PCV13 vs. PPSV23 en 835 adultos naïve de 60–64 años.
- Un grupo adicional de 404 adultos de 50–59 años recibieron PCV13 en un estudio abierto
- En todos los sujetos se midieron anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) serotipo específicos basalmente, al mes y al año despues de la vacunación

Estudio 004: PCV13 vs PPV23 en sujetos naïve entre 60 y 64 años

Diseño del estudio

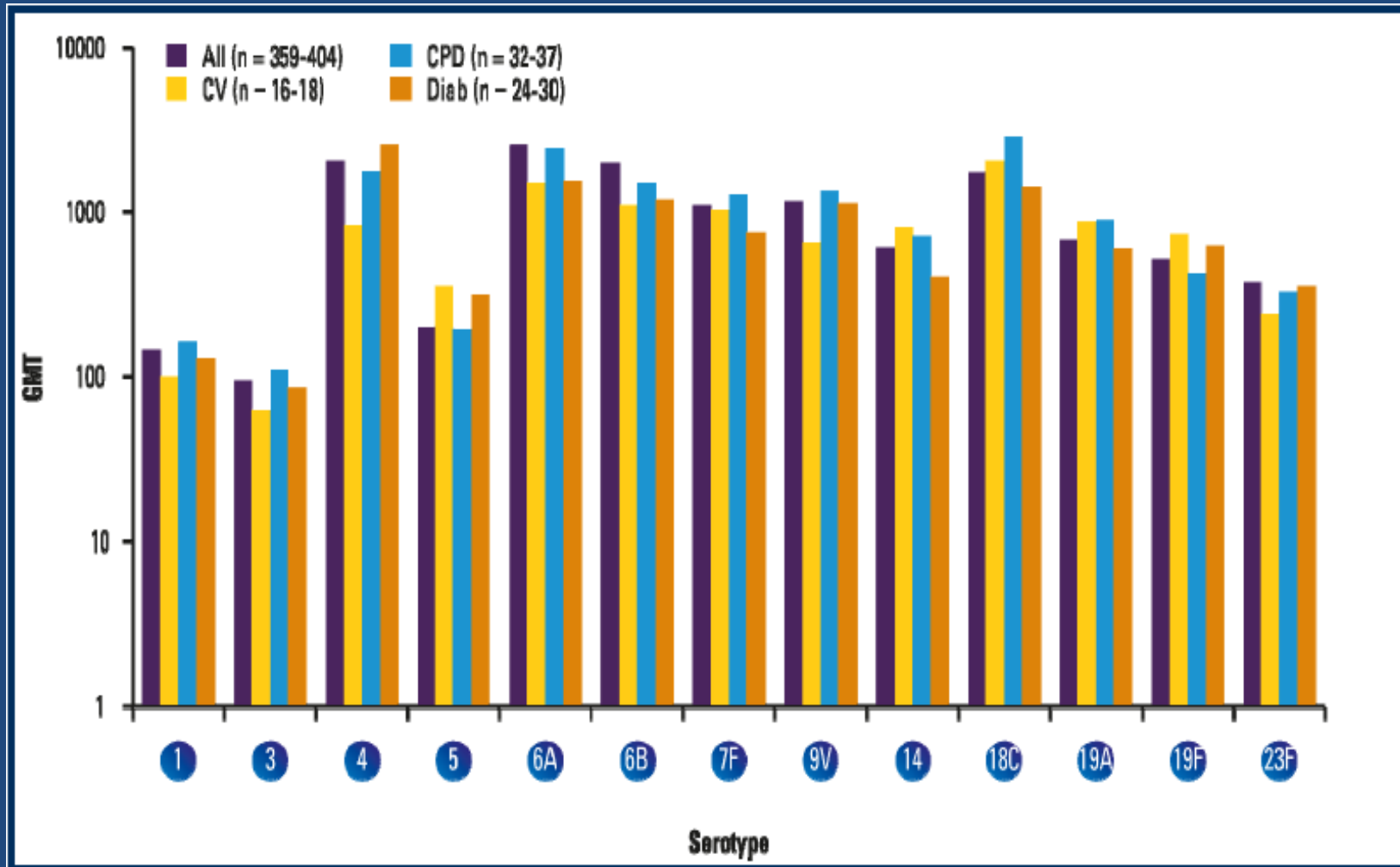


Comparación de los títulos de un mes postvacunación con PCV13 y PPS23 en sujetos de 60-64 años de edad



Antibody responses elicited by Prevenar 13 were non-inferior to PPV among shared serotypes*
 Prevenar 13 induced superior antibody responses for 8 common serotypes** and for serotype 6A*

Respuesta de anticuerpos a PCV-13 en PPV naive adultos de 50-64 años con comorbilidades



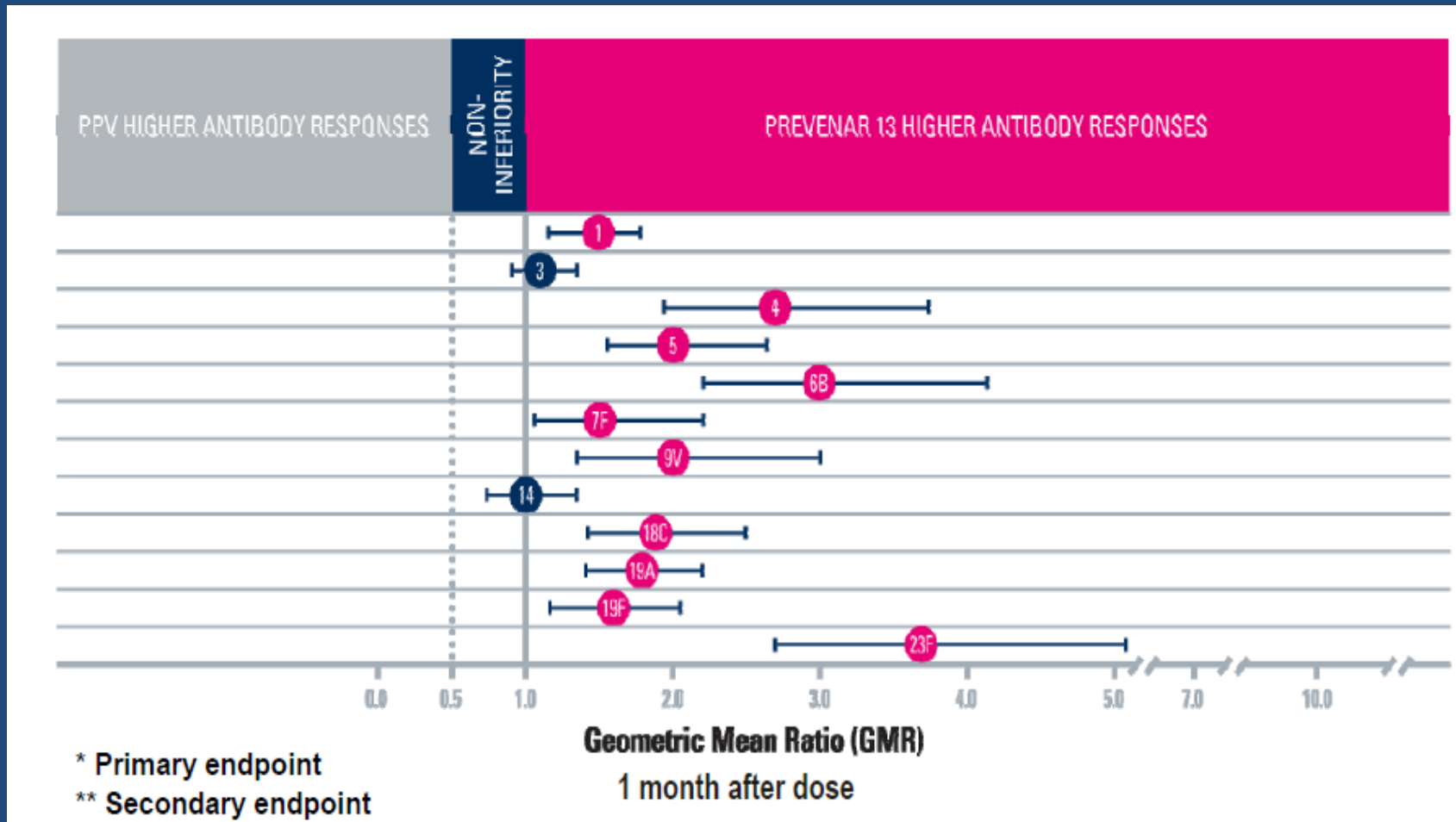
CV, cardiovascular diseases; CPD, chronic pulmonary diseases; Diab, diabetes mellitus; GMT, geometric mean titre.

Immunogenicidad y seguridad de la vacuna PCV13 en adultos de >70 años de edad previamente vacunados con PPV-23

- Estudio comparativo, aleatorizado, a doble ciego de PCV13 vs. PPSV23 en 938 adultos ≥ 70 años previamente vacunados con PPSV23.
- Al año tras la vacunación (PCV13 o PPSV23), todos los sujetos recibieron una dosis de PCV13.
- En todos los sujetos se midieron anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) serotipo específicos al mes de la vacunación

Comparación de OPA GMTs, PCV13 relativos a PPV23 En sujetos previamente inmunizados con PPV23

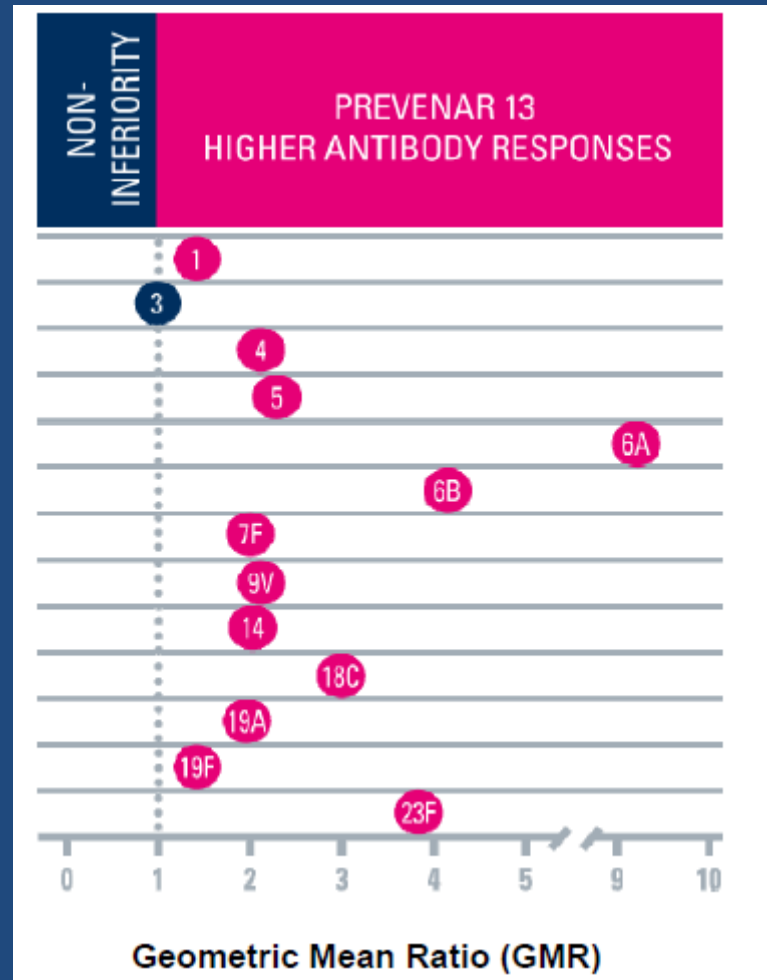
OPA GMT Ratio (1 mes después de la dosis 1)



Antibody responses elicited by Prevenar 13 were non-inferior to PPV among shared serotypes*

Prevenar 13 induced superior antibody responses for 10 common serotypes** and for serotype 6A*

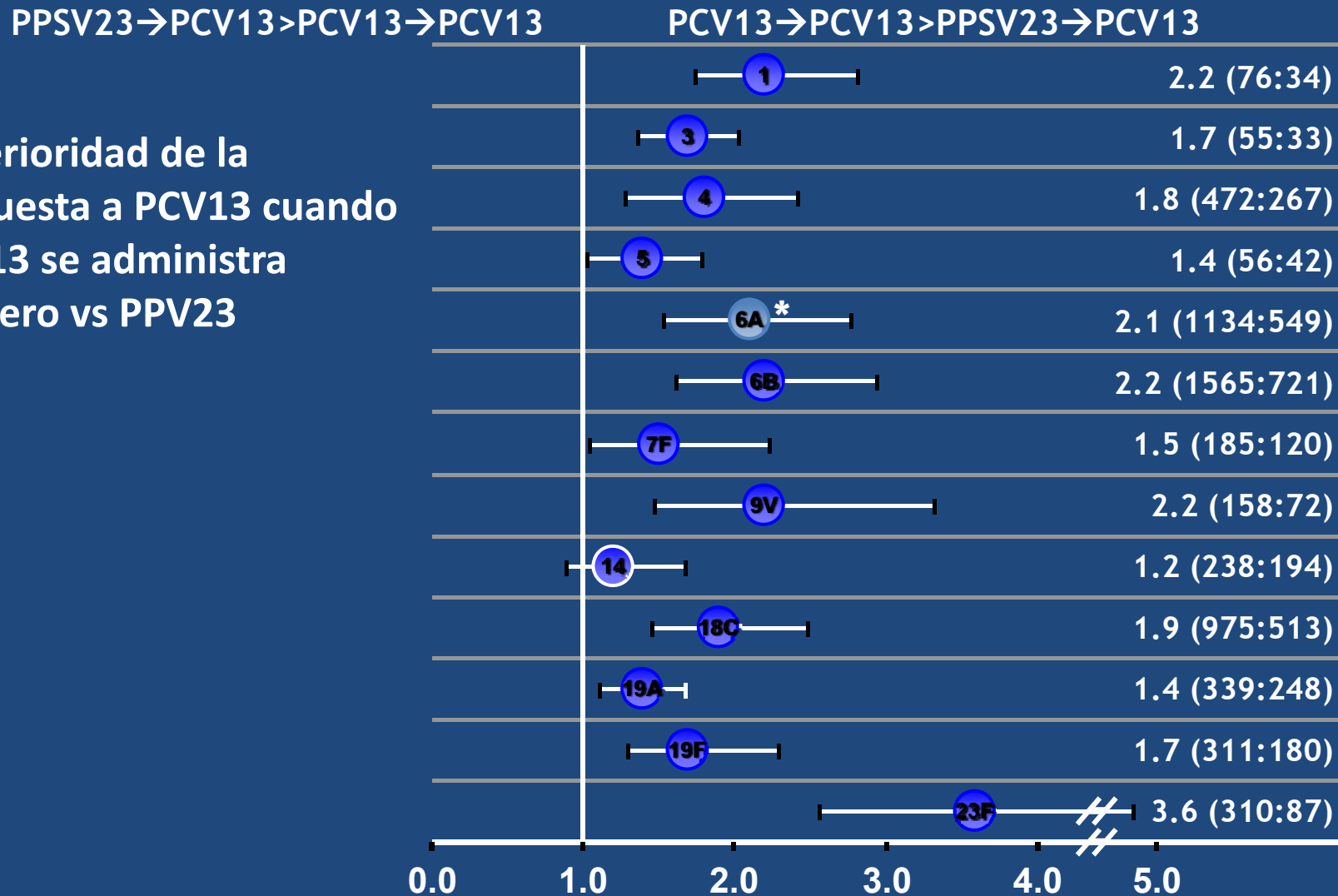
Adultos previamente vacunados de ≥ 80 años de edad



Estudio 3005: sujetos ≥ 70 años vacunados con PPV23 ≥ 5 años antes

Evaluación de la respuesta a 1 dosis adicional de PCV13 1 año después de PCV13 o de PPV23

- Superioridad de la respuesta a PCV13 cuando PCV13 se administra primero vs PPV23



For specific GMT ratio and values, click on a serotype.

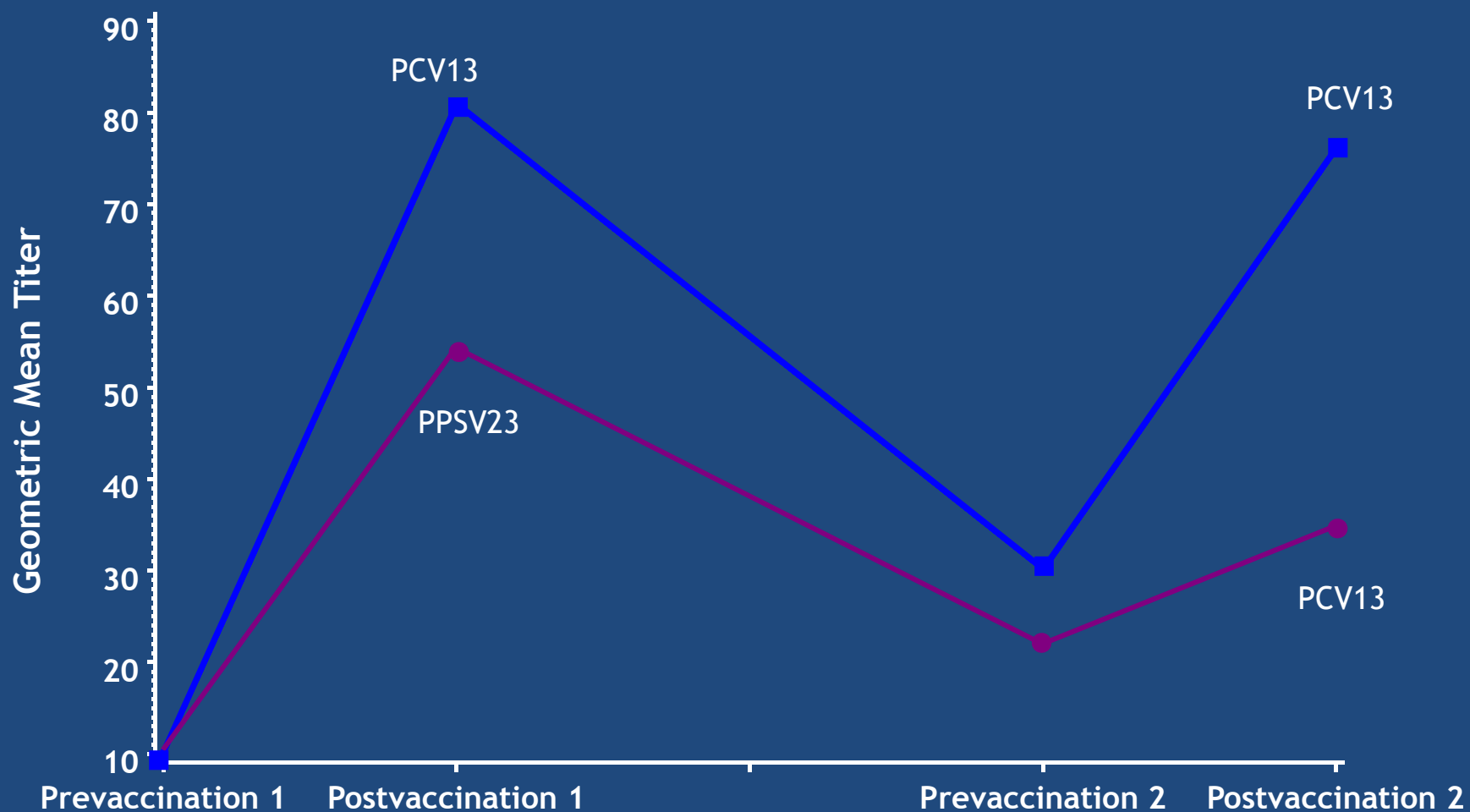
*Serotype 6A is not contained in PPSV23.

GMT, geometric mean titer; OPA, opsonophagocytosis assay.

Estudio 3005: sujetos ≥ 70 años vacunados con PPV23 ≥ 5 años antes

Evaluación de la respuesta a 1 dosis adicional de PCV13 1 año después de PCV13 o de PPV23.

Serotipo 1

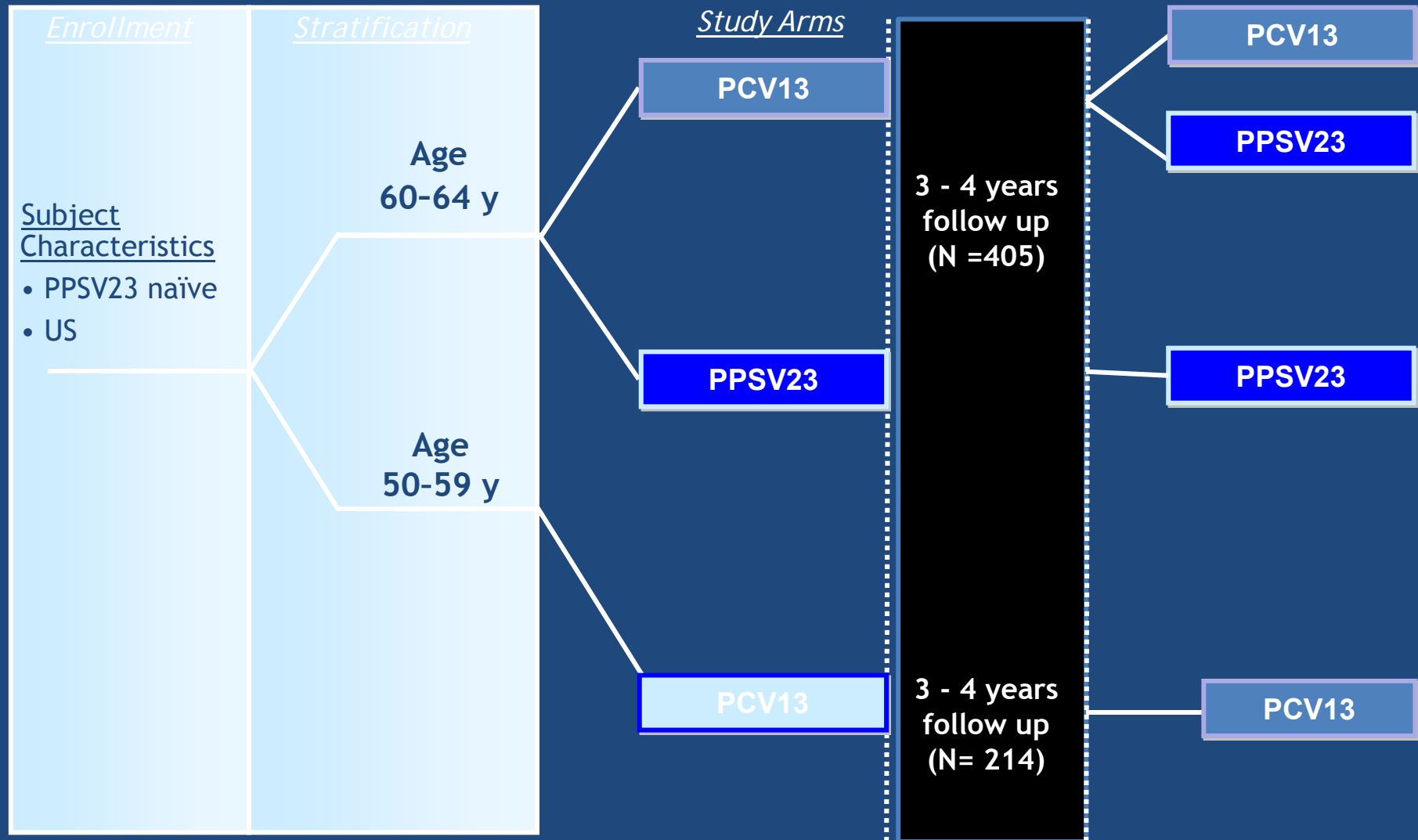


- En adultos de ≥ 70 años previamente vacunados con PPSV23, PCV13 fue al menos tan inmunogénica para los serotipos más comunes y significativamente más inmunogénica que PPSV23 para 10 de estos 12 serotipos.
- Los OPA GMTs tras la dosis de recuerdo de PCV13 al año indican que la dosis previa de PPSV23, pero no de PCV13, disminuye la respuesta inmunológica a una dosis subsecuente de PCV13

Estudio de extensión 004: PCV13 en sujetos naïve entre 60 y 64 años

OPA GMT Ratio (1 mes después de la dosis 1)

Evaluación de la respuesta 3 o 4 años después



Ensayo de extensión 004: Evaluación de la inmunogenicidad de la revacunación con PCV13 vs PPV23, 3-4 años después

Serotype	PCV13/PCV13 (n ^a =92-102) GMT ^b	PCV13 (n ^a =92 -102) GMT ^b	GMT Ratio ^c (95% CI)
1	334	155	2.2 (1.59-2.92)
3	87	102	0.9 (0.68-1.08)
4	1194	1626	0.7 (0.53-1.01)
5	277	180	1.5 (1.09-2.16)
6A ^d	2126	2411	0.9 (0.64-1.21)
6B	4357	2312	1.9 (1.42-2.50)
7F	1226	928	1.3 (0.89-1.95)
9V	855	1163	0.7 (0.46-1.17)
14	1040	746	1.4 (1.01-1.93)
18C	1837	1529	1.2 (0.93-1.55)
19A	791	591	1.3 (1.06-1.68)
19F	989	467	2.1 (1.48-3.04)
23F	918	448	2.1 (1.40-3.01)

- Los que recibieron una 2^a dosis de PCV13 (PCV13/PCV13), presentaron una respuesta significativamente superior para 7 de los 13 serotipos y no inferior para los 6 restantes vs. 1^a dosis PCV13: demostración de memoria inmunológica

a: Adults with determinate antibody titer for the specified serotype.

b: GMTs calculated using all evaluable subjects with data for a given blood draw.

c: Ratio of GMTs calculated by back transformation of the mean difference between

vaccine groups on the logarithmic scale.

d: Serotype 6A is not included in PPV.

Jackson L et al IDSA 2011

Ensayo de extensión 004: Evaluación de la inmunogenicidad de la revacunación con PCV13 vs PPV23, 3-4 años después

Serotype	PCV13/PPV (n ^a =99-107) GMT ^b	PPV (n ^a =167-184) GMT ^b	GMT Ratio ^c (95% CI)
1	398	116	3.4 (2.32-5.09)
3	164	105	1.6 (1.13-2.16)
4	1875	1420	1.3 (0.88-1.98)
5	476	149	3.2 (2.04-4.97)
6A ^d	832	274	3.0 (1.61-5.73)
6B	2670	1088	2.5 (1.50-4.00)
7F	1895	403	4.7 (2.76-7.99)
9V	1,089	654	1.7 (0.93-2.97)
14	1,268	824	1.5 (0.99-2.39)
18C	2,489	1,135	2.2 (1.37-3.50)
19A	966	377	2.6 (1.78-3.68)
19F	1653	621	2.7 (1.77-4.01)
23F	299	86	3.5 (1.99-6.13)

a: Adults with determinate antibody titer for the specified serotype.

b: GMTs calculated using all evaluable subjects with data for a given blood draw.

c: Ratio of GMTs calculated by back transformation of the mean difference between vaccine groups on the logarithmic scale.

d: Serotype 6A is not included in PPV.

Jackson L *et al* IDSA 2011

- Los que recibieron PCV13 seguida de PPV23 (PCV13/PPV23) tuvieron una respuesta significativamente superior para 9 de los 12 serotipos en común respecto a los que recibieron 1 sola dosis de PPV23: *demonstración de memoria inmunológica*

Evaluación de la calidad de la respuesta

Conclusión:

- PCV13 ha demostrado inducir una respuesta típicamente asociada a las vacunas conjugadas (inducción de memoria inmunológica)
 - Se confirma el efecto negativo de PPV23 sobre la respuesta posterior a una 2ª dosis de vacuna (polisacárida o conjugada)
- Si se considera apropiada la administración de PPV23 y de PCV13, Prevenar13 debe administrarse en primer lugar

Study 3008: Comparison of IgG GMCs ($\mu\text{g/mL}$) post-dose 1 for Prevenar 13 +TIV/Placebo and post-dose 2 for Placebo+TIV/Prevenar 13

Serotype	PCV13+TIV GMC	PCV13 GMT	Ratio	(95% CI)
1	2.52	3.20	0.79	(0.60, 1.04)
3	1.08	1.15	0.94	(0.78, 1.13)
4	2.15	3.24	0.66	(0.51, 0.87)
5	4.74	6.90	0.69	(0.55, 0.86)
6A	4.61	6.10	0.76	(0.61, 0.94)
6B	6.24	6.43	0.97	(0.75, 1.25)
7F	7.63	9.04	0.84	(0.67, 1.07)
9V	4.97	6.21	0.80	(0.63, 1.02)
14	8.95	12.44	0.72	(0.53, 0.97)
18C	8.88	11.07	0.80	(0.64, 1.01)
19A	11.93	17.10	0.70	(0.56, 0.87)
19F	4.78	7.39	0.65	(0.49, 0.85)
23F	5.82	6.11	0.95	(0.71, 1.27)

Non-inferiority criterion met for all serotypes except 19F

PCV-13 puede ser administrada de forma concomitante con la vacuna trivalente de influenza

Perfil de seguridad y reactogenicidad de Prevenar 13

- Buen perfil de seguridad y reactogenicidad
- Comparable a PPV 23 en sujetos no vacunados
- No se observó aumento de reactogenicidad local o sistémica en sujetos prevacunados con Prevenar 13 o PPV 23

“ No se observaron diferencias significativas de reacciones adversas en adultos que recibieron Prevenar 13 y estaban vacunados con PPV 23

- Buen perfil de seguridad y reactogenicidad en uso concomitante con TIV

Conclusiones

- La vacuna es la única intervención de salud pública que puede reducir la carga de enfermedad neumocócica
- Meta-análisis de los estudios controlados arrojan resultados conflictivos sobre la eficacia de PPV23 en la prevención de CAP
- Cuando se administra PCV-13 a adultos ≥ 50 años por primera vez, esta vacuna proporciona ventajas inmunológicas claras respecto a la administración de vacunas polisacáridas
- Prevenar 13 ofrece una nueva opción para aquellos adultos que ya hayan sido vacunados previamente con PPV23
- Se puede recomendar su administración a los adultos ≥ 50 años de edad, sin tener en cuenta su status de vacunación previo con PPV23
 - Adultos naïve a la PPV-23
 - Adultos previamente vacunados con PPV-23
 - Adultos con historia de vacunación desconocida

Prevenar 13 representa una nueva herramienta para la prevención de la enfermedad neumococcica en el adulto

-
- On February 24, 2010, the FDA approved PCV13 for use in children.
 - A randomized trial of a 13-valent conjugated pneumococcal vaccine against PPV to prevent vaccine-type pneumococcal pneumonia is under way in 85,000 older adults in the Netherlands (CAPITA).
 - Licenced in Europe-EMEA, Dec 2011 for people ≥ 50 years of age

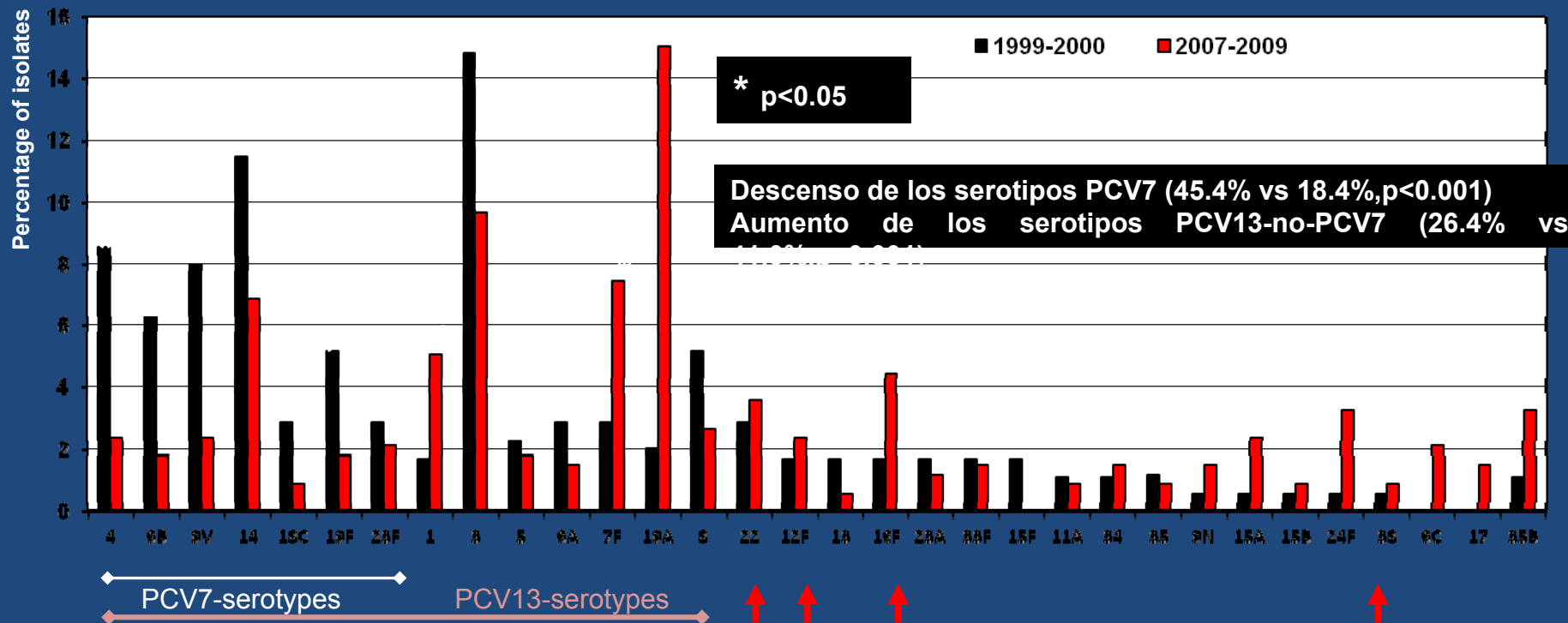
Prevención de la enfermedad invasiva neumocócica en adultos de 50 años o mayores en España

Inmunodeficiencia/inmunosupresión: Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH.

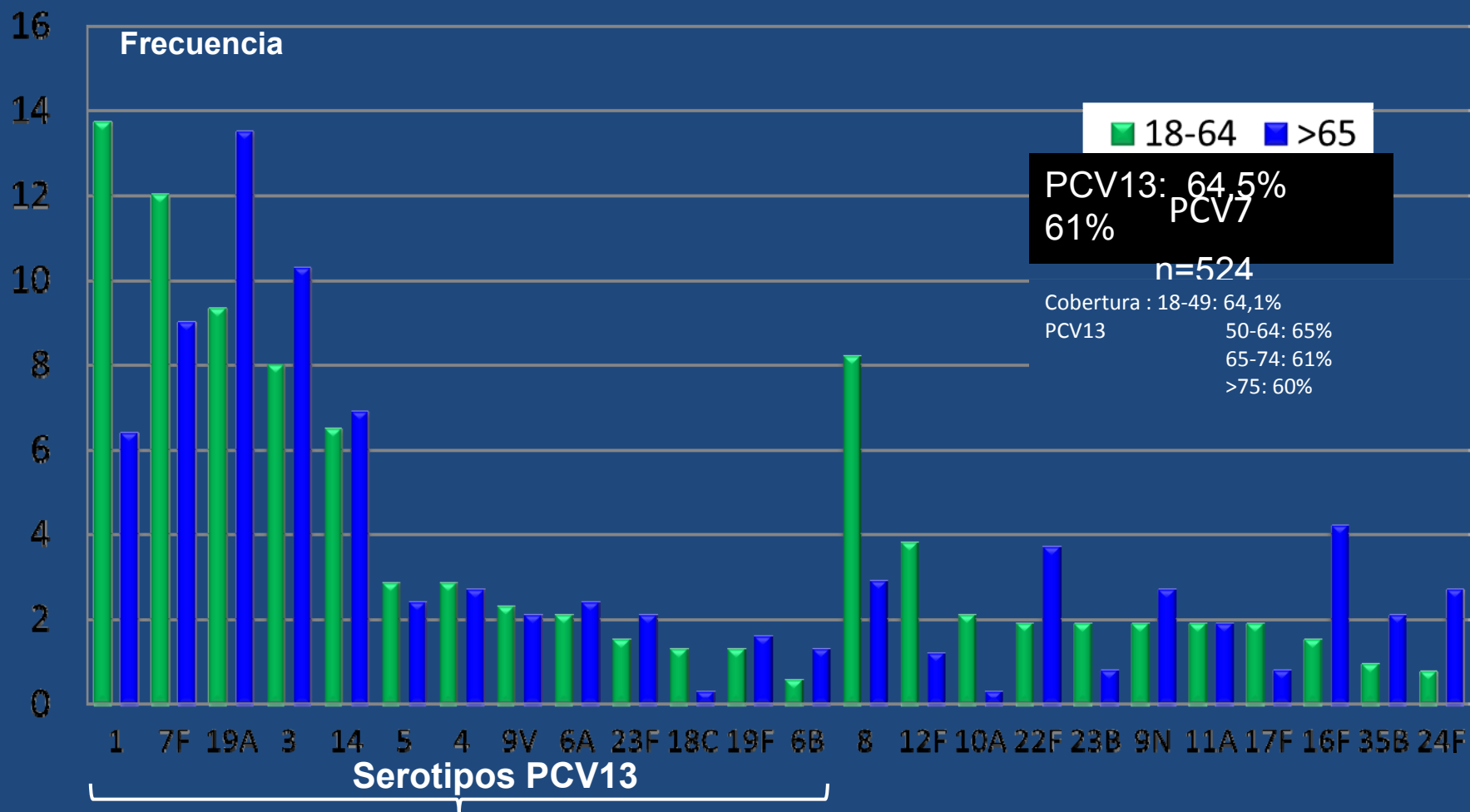
Incluido en la prestación farmacéutica del SNS, Madrid Septiembre 2012

BACK UP SLIDES

Cambios recientes en la ENI en adultos mayores de 65 años.

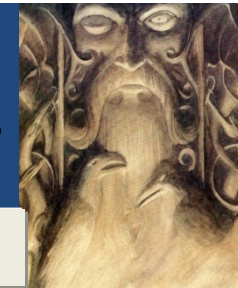


ENI en el adulto. Distribución de serotipos 2008-2009.



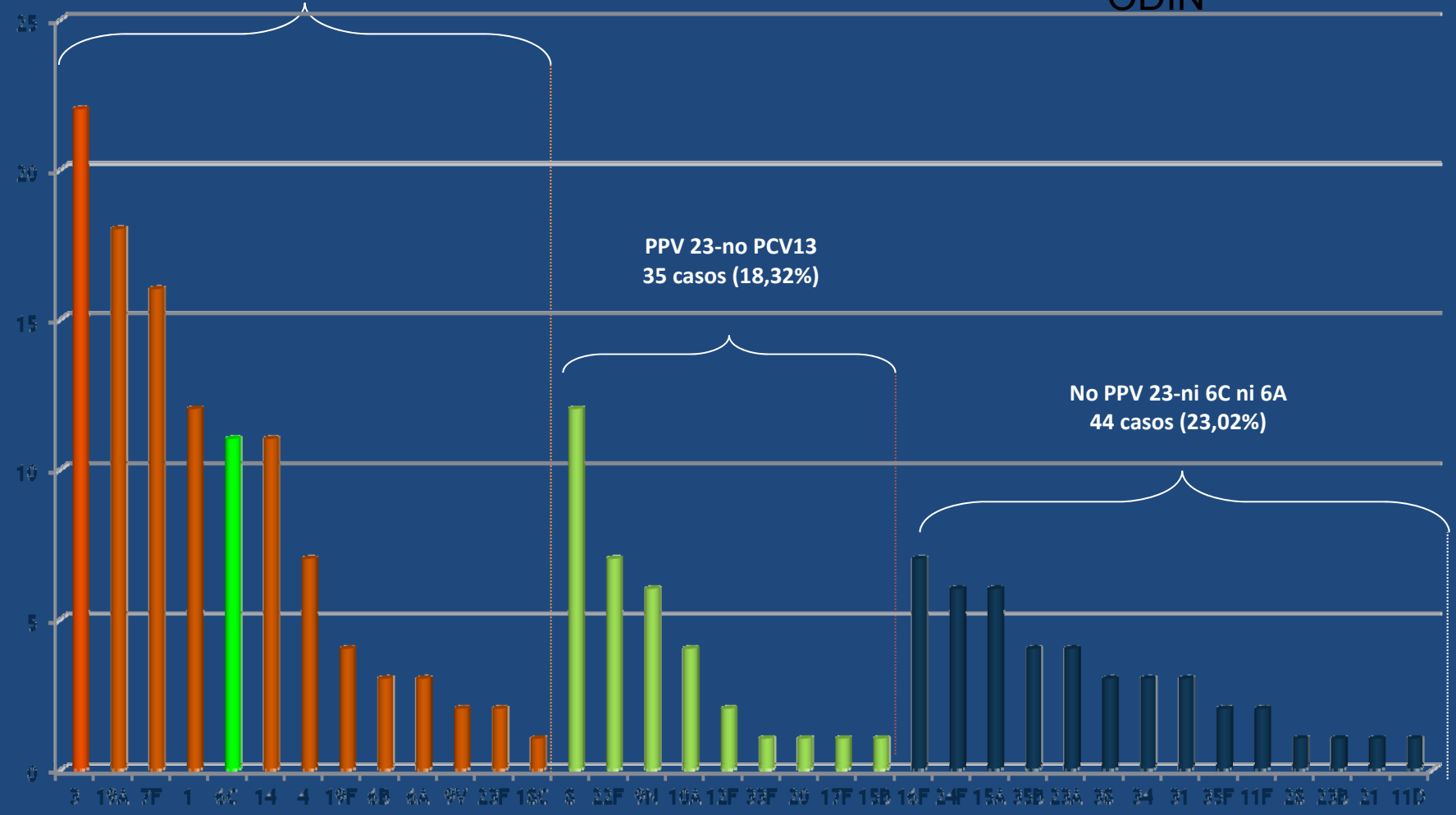
- El serotipo 1 es el más frecuente en jóvenes y el 19A en mayores
- La mayoría de los serotipo 8 son multirresistentes y del área de Madrid
- El serotipo 12F podría ser emergente en población joven mientras que el 22F y 16F en adultos mayores de 65

DISTRIBUCIÓN GENERAL DE SEROTIPOS, N=191 ENI

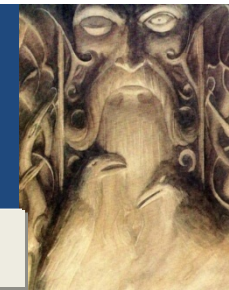


PCV13-ST (101 casos, 52,87%) + 6C (11 casos, 5,75%)
112 casos (58,63%)

Estudio
ODIN

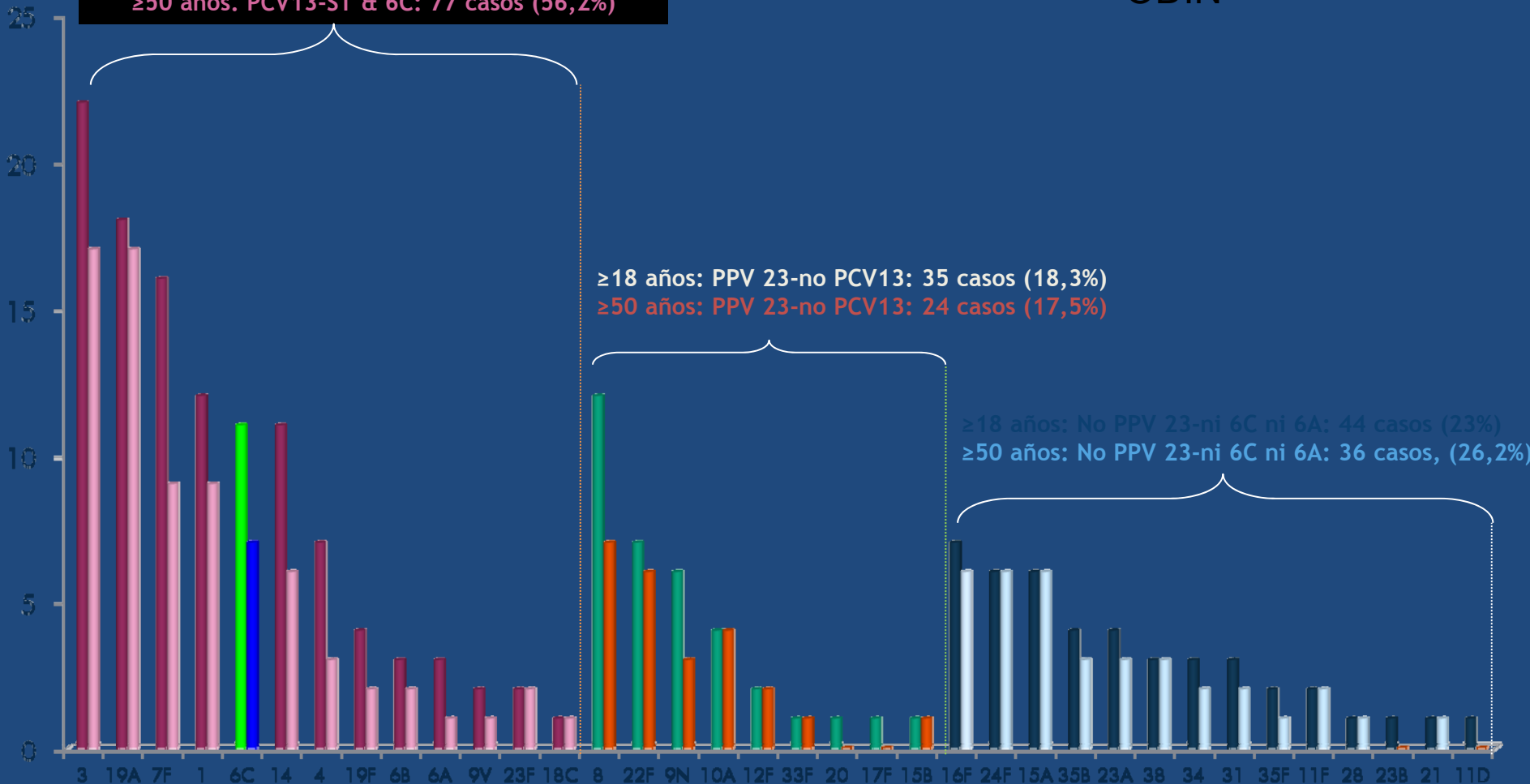


DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS: ≥ 18 (N=191) VS ≥ 50 AÑOS (N=137)



Estudio
ODIN

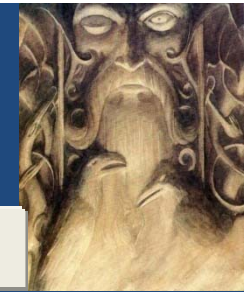
≥18 años: PCV13-ST & 6C: 112 casos (58,6%)
≥50 años. PCV13-ST & 6C: 77 casos (56,2%)



≥18 años: PPV 23-no PCV13: 35 casos (18,3%)
≥50 años: PPV 23-no PCV13: 24 casos (17,5%)

≥18 años: No PPV 23-ni 6C ni 6A: 44 casos (23%)
≥50 años: No PPV 23-ni 6C ni 6A: 36 casos, (26,2%)

DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS POR GRUPOS DE EDAD

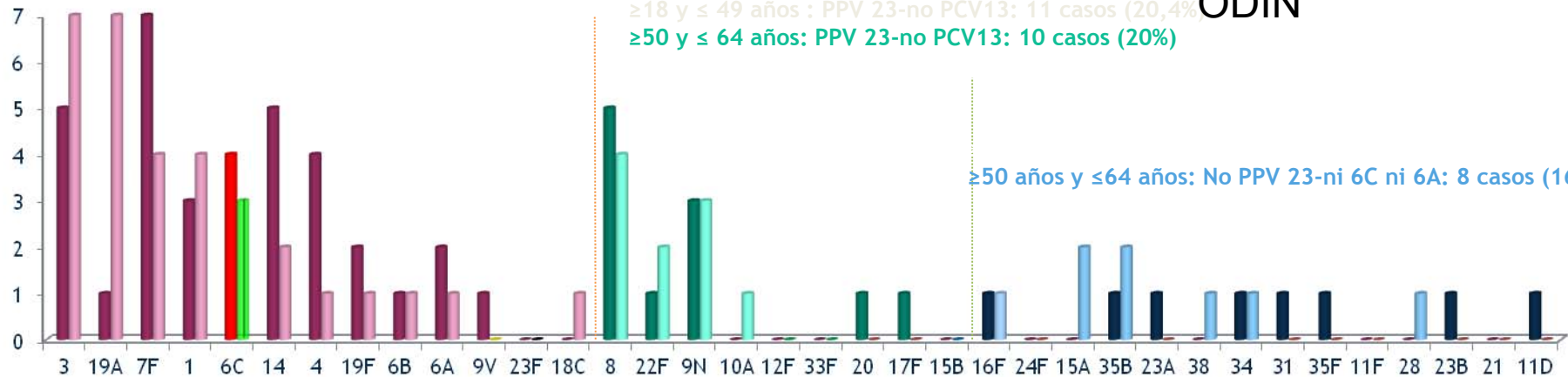


Estudio
ODIN

≥18 y ≤ 49 años: PCV13-ST & 6C: 35 casos (64,8%)
≥50 y ≤ 64 años. PCV13-ST & 6C: 32 casos (64%)

≥18 y ≤ 49 años : PPV 23-no PCV13: 11 casos (20,4%)
≥50 y ≤ 64 años: PPV 23-no PCV13: 10 casos (20%)

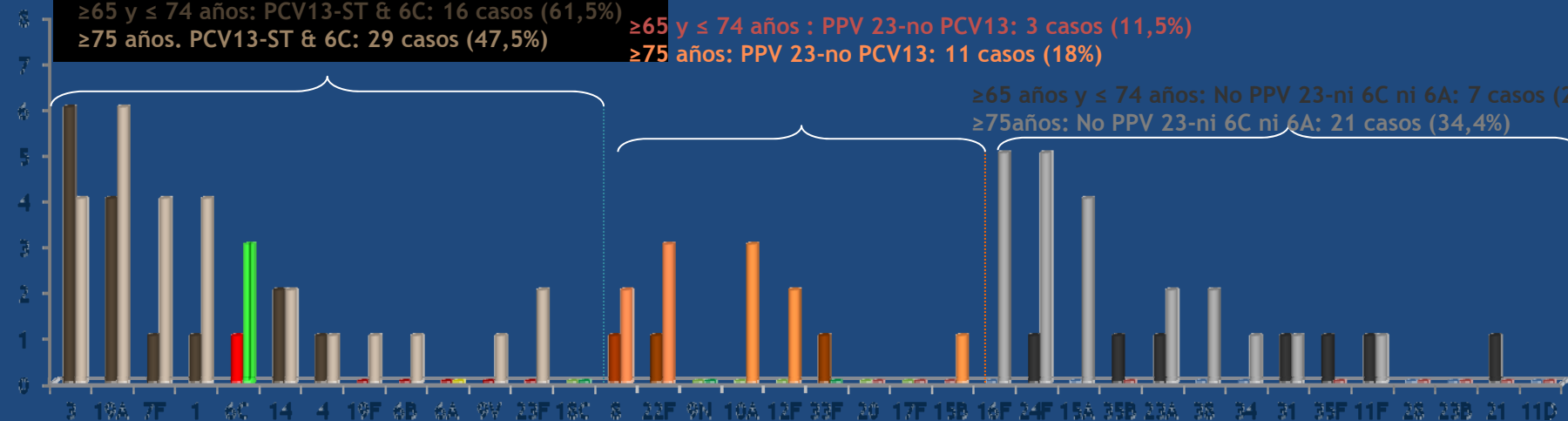
≥50 años y ≤64 años: No PPV 23-ni 6C ni 6A: 8 casos (16%)



≥65 y ≤ 74 años: PCV13-ST & 6C: 16 casos (61,5%)
≥75 años. PCV13-ST & 6C: 29 casos (47,5%)

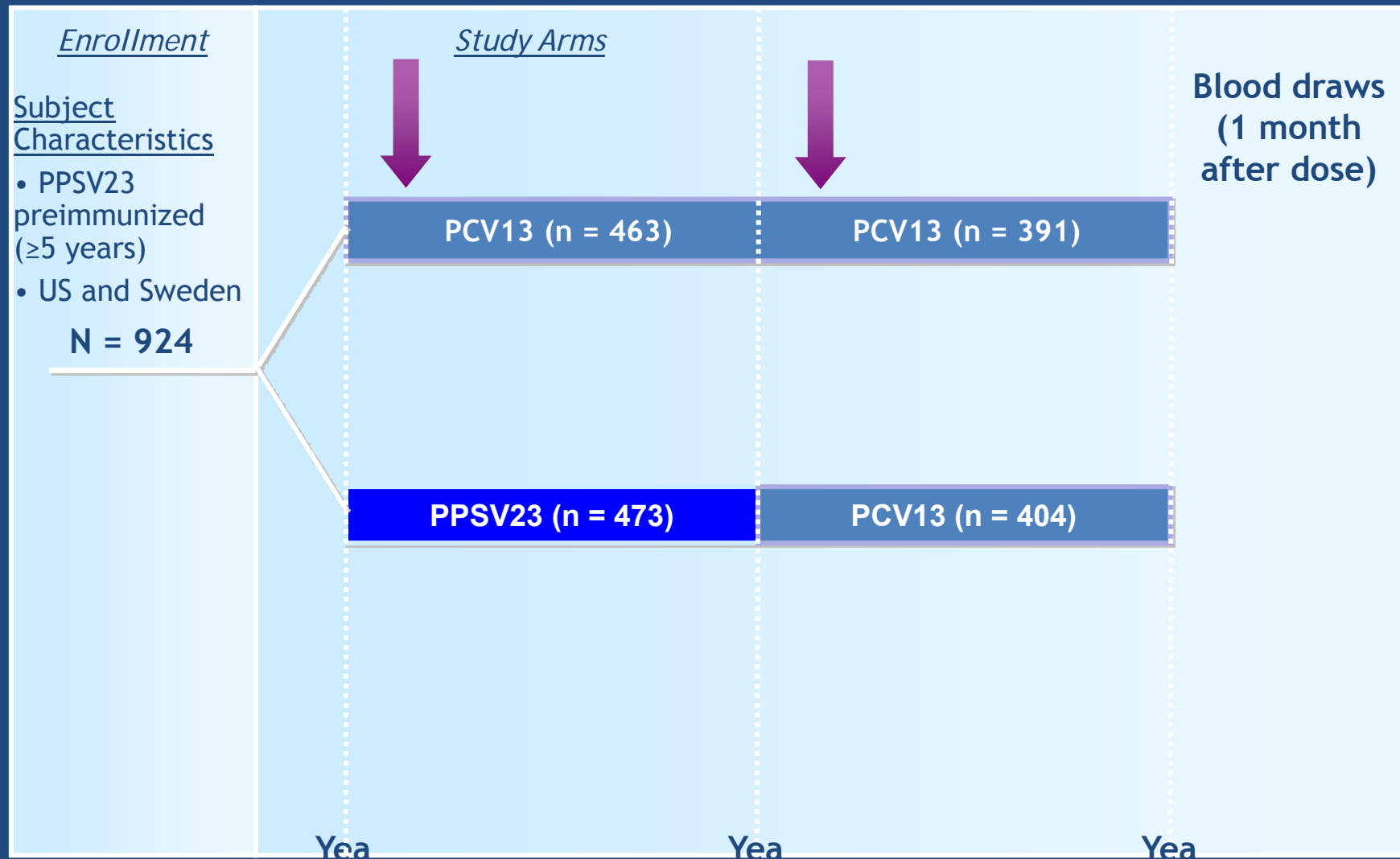
≥65 y ≤ 74 años : PPV 23-no PCV13: 3 casos (11,5%)
≥75 años: PPV 23-no PCV13: 11 casos (18%)

≥65 años y ≤ 74 años: No PPV 23-ni 6C ni 6A: 7 casos (26,9%)
≥75 años: No PPV 23-ni 6C ni 6A: 21 casos (34,4%)

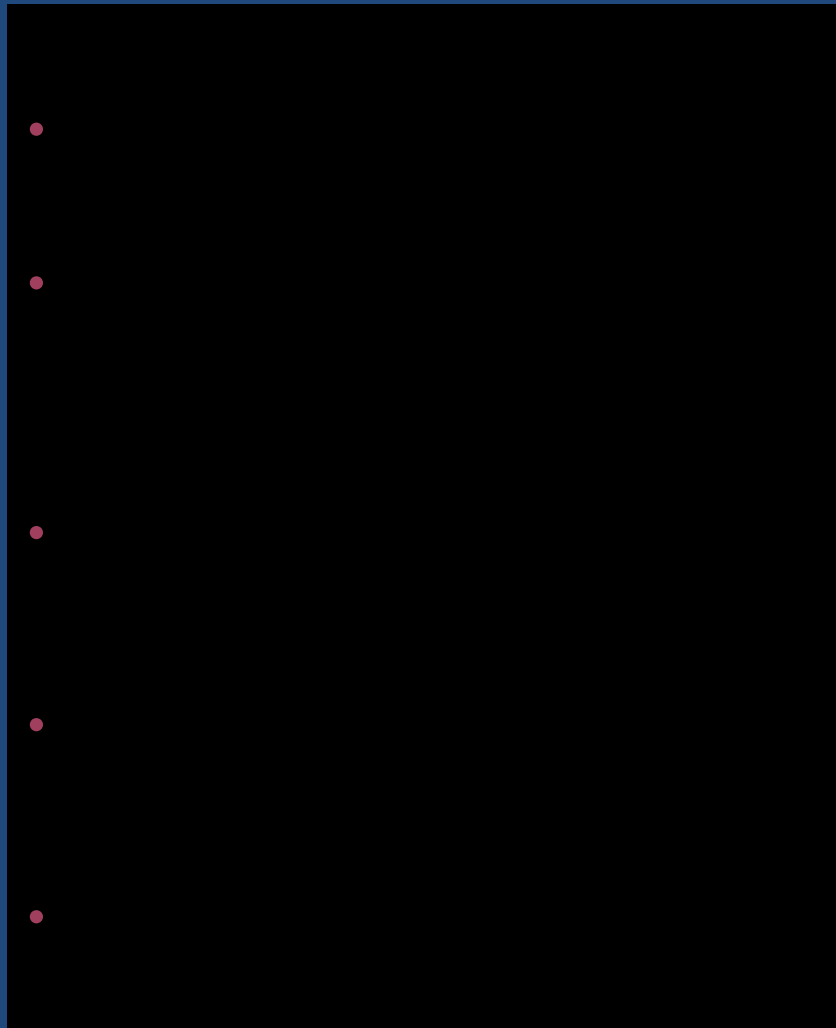


Estudio 3005: sujetos ≥ 70 años vacunados con PPV23 ≥ 5 años antes

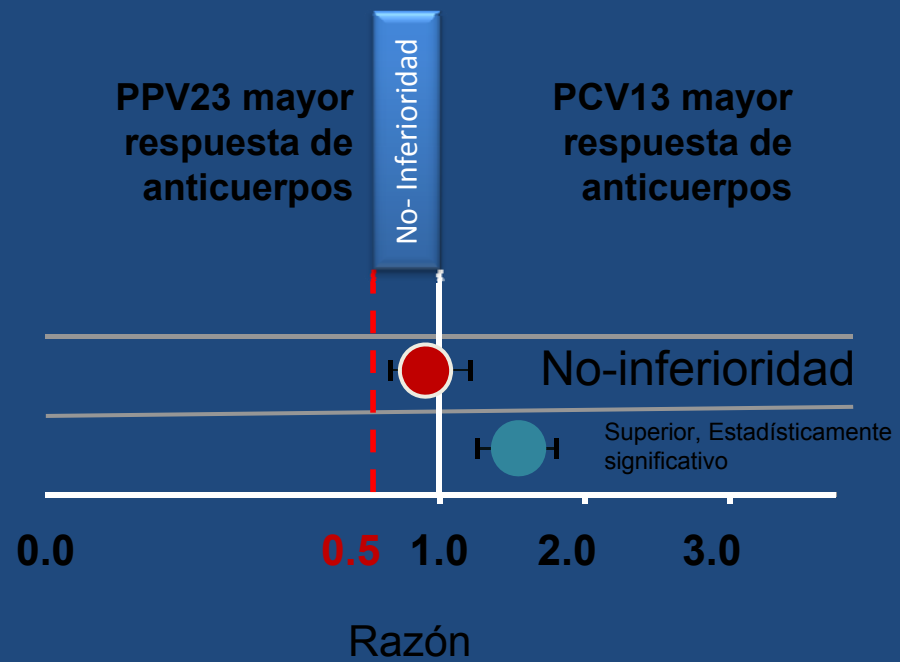
Evaluación de la respuesta a 1 dosis adicional de PCV13 1 año después de PCV13 o de PPV23



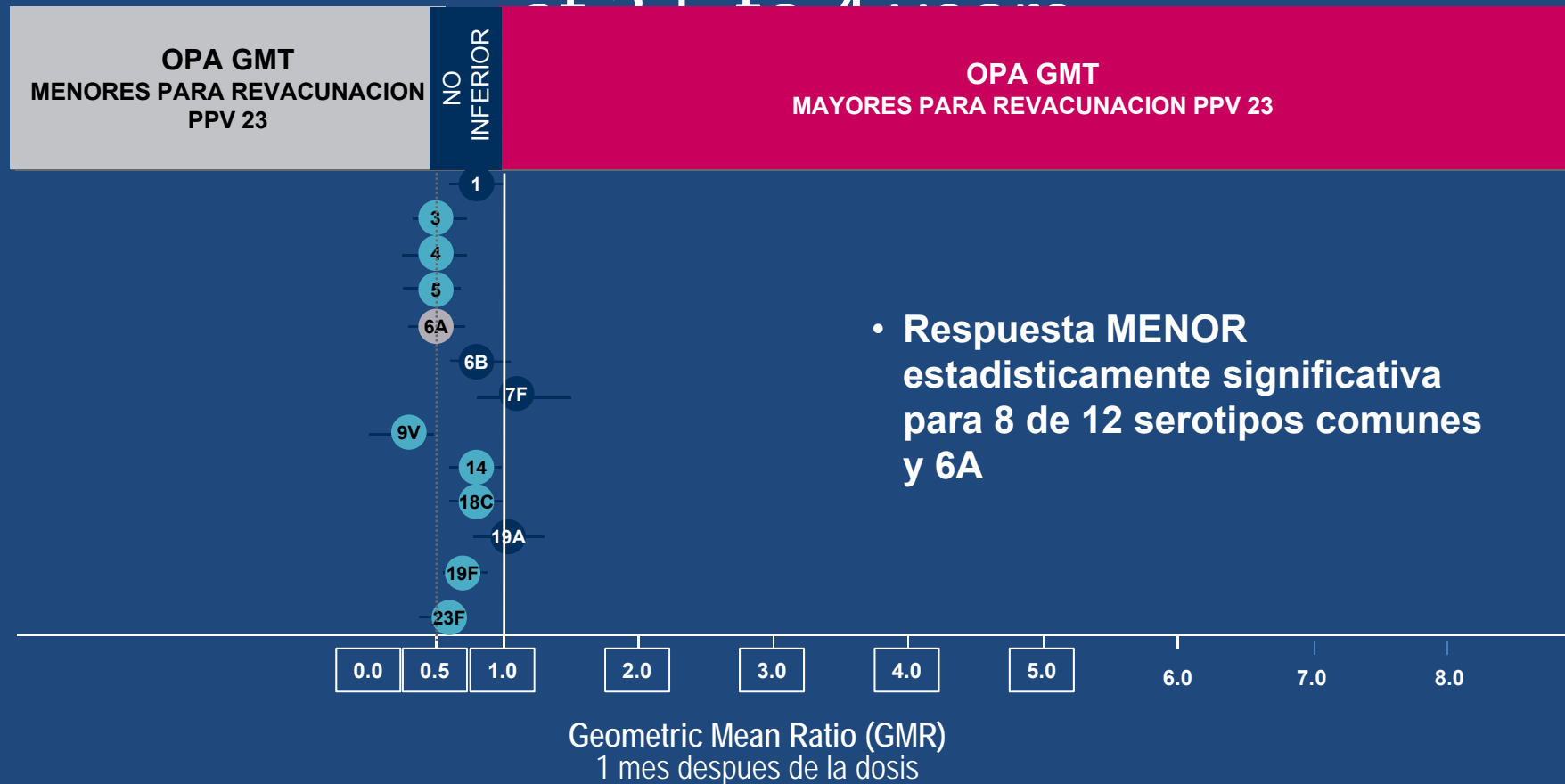
¿Como se Interpretan los Resultados de Inmunogenicidad?



95% es superior a 1



PPV 23 → PPV 23 vs PPV 23 Revacunacion



Jackson L, et al. IDSA 2011; Poster LB-3.

Prevenar 13 EPAR: CHMP variation assessment report, Dec 2011 [available at <http://www.ema.europa.eu>]

Coverage of invasive pneumococcal disease serotypes by 23-valent pneumococcal Polysaccharide vaccine versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Study (year)	Country and year of PCV-7 introduction	Time period	Age (years)	Isolates (n)	Serotype coverage		
					PPV23 (%)	PCV-13 (%)	Difference PPV23-PCV-13 (%)
Pilishvili <i>et al.</i> (2010)	USA Late 2000	2006–2007	≥65	1432	64.7	49.9	14.8 [†]
Kellner <i>et al.</i> (2009)	Canada End of 2002	2007	≥16	175	83.4 [†]	66.7 [†]	17.4 [†]
Varon <i>et al.</i> (2009)	France 2003	2008	≥16	786	80.8	65.4	15.4 [†]
Imöhl <i>et al.</i> (2009)	Germany 2002	2003–2006	≥16	519	91.1	76.7	14.4 [†]
Imöhl <i>et al.</i> (2010)	Germany 2002	2002–2006	≥16	1659	88.7	76.3	12.4 [†]
Trotter <i>et al.</i> (2010)	UK 2003	1996–2006	All ages	52,579	91.6	NA	NA

[†]% difference between PPV23 serotypes coverage and PCV-13 serotypes coverage.

NA: Not applicable; PCV-7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV-13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

The rate of IPD due to non-PCV7 serotypes increased among adults, especially for serotypes 1, 7F, 12F, 19A, 22F, and 24, an observation also made among children in our geographical area.

- Among people aged 65 years, the rate of IPD due to PCV7-serotypes decreased in the late PCV7 period, suggesting a herd immunity, which has been described in other countries

- It was assumed that 1-time vaccination of immunocompetent adults 65 years of age is associated with a vaccine effectiveness against IPD of 75% in the 5 years after vaccination, 37% in the next 5 years, 18% in the 5 years after that, and 0% thereafter.
- In addition, 85% of IPD in older adults was assumed to be due to PPV serotypes, and vaccine effectiveness was assumed to be 0% for immunocompromised persons.

- Hyporesponsiveness may occur after administration of PPV in adults.
- In a longitudinal study involving 61 elderly individuals who received a second PPV dose an average of 5 years after a first dose, the serotype-specific antibody concentrations were consistently lower after the second vaccination, compared with after the first vaccination (figure 5) [43]. Moreover, in a recent clinical trial of PCV7 in elderly individuals, those who received PCV7 1 year after receiving PPV had lower postvaccination ELISA geometric mean concentrations and functional opsonophagocytic activity geometric mean titers than did PPV naive older adults who were given PCV7 as their first pneumococcal vaccination [18].
- The results from that trial suggest that administration of PPV blunted the immune response to PCV7 administered 1 year later.
- Whether the hyporesponsiveness induced by PPV may decrease with time after vaccination is not well defined.

- Antipolysaccharide ELISA antibody concentrations and OPA assay titers to the initial dose of 7vPnC were significantly greater than those to the initial dose of PPV for 6 and 5 of 7 serotypes, respectively ($P < .01$ and $P < .05$, respectively).
- 7vPnC/7vPnC induced antibody responses that were similar to those after the first 7vPnC inoculation, and 7vPnC/PPV induced antibody responses that were similar to or greater than antibody responses after administration of PPV alone
- PPV/7vPnC induced significantly lower antibacterial responses, compared with those induced by 7vPnC alone, for all serotypes ($P < .05$).

Pneumococcal serotypes and IPD

- Pneumococcal serotypes differ in their potential for colonization, invasiveness and virulence.
- While the **least commonly carried** serotypes **are the most invasive**, the most frequently carried serotypes are least likely to cause invasive disease
- Thus, serotypes with low invasive potential (**types 3, 6A, 6B, 8, 19F and 23F**) behave as opportunistic pathogens in at-risk individuals, whereas serotypes with high invasive potential (**types 1, 7F**) can act as primary pathogens in previously healthy individuals.
- Some serotypes with low invasive potential can, however, be associated with high case–fatality rates once they become invasive
-
- For example, in a large population-based cohort study of patients with IPD aged ≥ 5 years of age in Denmark, serotypes 3, 10A, 11A, 15B, 16F, 17F, 19F, 31 and 35F were associated with high mortality

USA (Ohio): Evolución en el número de casos de ENI por ST (19A, PCV7 y otros ST)

