

Estrategia de evaluación clínica de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV7-TT)

Linares Pérez Nivaldo¹
Toledo Romaní María Eugenia²

¹Dirección de Investigaciones Clínicas y Evaluación de Impacto. Instituto Finlay de Vacunas (IFV), Las Habana, Cuba.
Email: nlinares@finlay.edu.cu

²Departamento de Epidemiología. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), La Habana, Cuba.
Email mariaeugenia@ipk.edu.cu

Resumen:

Cuba cuenta con un nuevo candidato vacunal cubano contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV7-TT). Para su introducción, requiere del diseño y desarrollo de una estrategia que combine la investigación clínica, epidemiológica, microbiológica y la evaluación de impacto. Este trabajo describe el marco conceptual y metodológico que sustenta la estrategia de evaluación clínica y de impacto en salud de la nueva vacuna PCV7-T para su introducción en Cuba. Se presenta la estrategia de evaluación de la vacuna cubana en términos de objetivos, procesos clave y componentes esenciales. A partir de la revisión de la evidencia disponible en la literatura, las recomendaciones internacionales y el consenso entre productores y tomadores de decisiones, se definen las fases y enfoques metodológicos para generar la nueva evidencia científica sobre PCV7-TT. Se operacionaliza la estrategia en el contexto cubano, combinando diferentes diseños de estudios y alcanzando como población meta los niños prescolares y los lactantes. Se concluye que el diseño de la estrategia de evaluación de la nueva vacuna cubana contra neumococo enfrenta el reto del cambio de paradigma de las denominadas intervenciones complejas, la combinación de diseños de estudios para reflejar el impacto en diversos indicadores de salud. El cuerpo de evidencias científicas rigurosamente generadas facilitará la toma de decisiones para su introducción y uso en el país y para su comercialización en el contexto internacional en la era de PCV13.

Palabras clave: vacuna conjugada antineumocócica heptavalente, infección por neumococo, programa de inmunización, estudios de evaluación, evaluación de programas. Cuba

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de diseñar nuevos candidatos que mejoren la cobertura en todas las regiones del mundo. Para ello han fijado estándares de registro basados en: 1) criterios inmunológicos de no inferioridad (porcentaje de niños que alcanzan niveles de anticuerpos de 0,35 µg/mL un mes después de la tercera dosis de la serie primaria por el método de ELISA); 2) funcionalidad - actividad opsonofagocítica y evidencia de “efecto booster” o memoria; 3) demostración de seguridad; y 4) confirmación de uso en presencia de otras vacunas administradas al mismo tiempo (3, 1). En la actualidad, los países que utilizan las PCV en sus programas de inmunización eligen entre diferentes esquemas de administración de la vacuna evaluados y aprobados: 3p+0 (tres dosis primarias sin dosis de refuerzo); 2p+1 (dos dosis primarias con una dosis de refuerzo) y 3p+1 (tres dosis primarias con refuerzo). (1)

La nueva vacuna conjugada cubana contiene siete de los serotipos más prevalentes a nivel mundial, por ello, su obtención ha enfrentado una elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de siete antígenos polisacáridos capsulares de neumococo. La composición del candidato vacunal incluye 2 µg de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados a la proteína portadora *Toxoide tetánico* y adyuvada con fosfato de aluminio

En este trabajo se presenta el marco conceptual y metodológico que sustenta la estrategia de investigación clínica, epidemiológica y de evaluación de impacto de PCV7-TT. Se propone la construcción de un riguroso cuerpo de evidencias científicas que soporten la decisión del Sistema de Salud de su introducción en la población infantil a través del PNV y su posterior comercialización tanto el contexto cubano como internacional.

II. DESARROLLO

Justificación:

En Cuba, las infecciones respiratorias agudas se encuentran entre las principales causas de hospitalización y defunción en la infancia. La información sobre los aislamientos en casos hospitalizados confirma la mayor carga de enfermedad entre los menores de 5 años de edad debido a meningitis (63%) y neumonías (37%), Sin embargo, esta información solo se limita a casos de ENI donde se toman muestras para diagnóstico microbiológico. (2). La colonización nasofaríngea, no es hasta muy reciente, a propuesta del Proyecto Neumococos del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), se tienen los primeros resultados de los primeros estudios de prevalencia de colonización realizado Cuba en niños entre 2 y 18 meses de edad y en niños entre 1 y 5 años institucionalizados en círculos infantiles. (3). A la fecha Cuba no ha introducido la vacunación antineumocócica en el Programa Nacional de Vacunación (PNV) debido principalmente a los altos costos en el mercado internacional de las vacunas disponibles. Sin embargo, la dirección política del país, el sistema de salud cubano y la industria biotecnológica cubana, han otorgado máxima prioridad al proyecto de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos. (4)

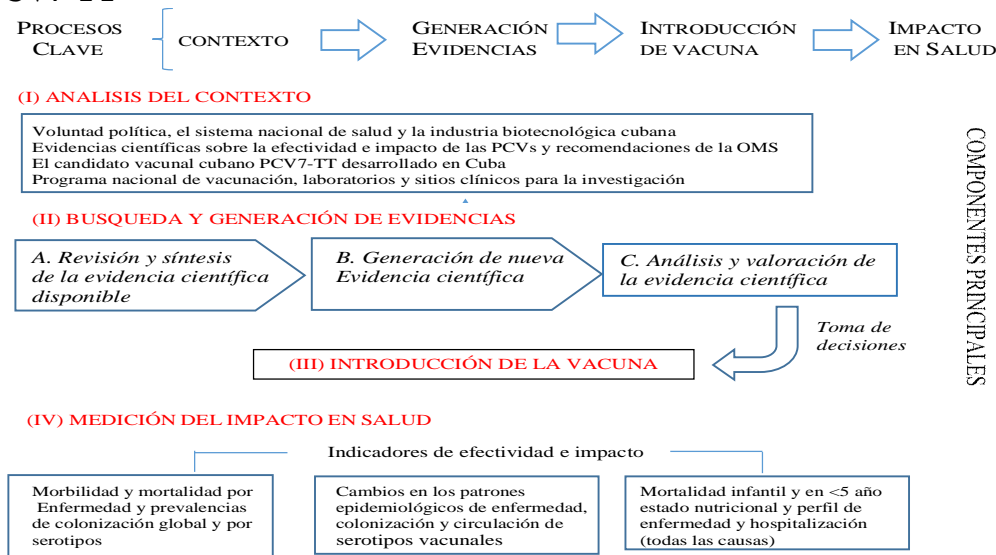
Objetivos:

- 1) Caracterizar la enfermedad neumocócica, la circulación de serotipos y la colonización nasofaríngea por neumococo en niños cubanos
- 2) Identificar factores de riesgo asociados a la prevalencia global y por serotipos de colonización nasofaríngea y la ocurrencia de enfermedad neumocócica
- 3) Estimar los costos para los servicios de salud y el gasto familiar asociado a la atención de la enfermedad neumocócica en la población infantil
- 4) Evaluar la seguridad, la respuesta inmune y la eficacia protectora del candidato vacunal cubano PCV7-T
- 5) Estimar la efectividad en escenarios controlados y de “vida real” de los programas y modelizar el efecto poblacional
- 6) Evaluar el impacto en salud atribuido a la introducción de la nueva vacuna cubana contra neumococos.

Construcción de la estrategia:

La estrategia de evaluación de la nueva vacuna cubana fue conformada siguiendo un proceso secuencial lógico que incluyó: la definición de los objetivos de evaluación, la construcción de los marcos de referencia (contextual, conceptual y metodológico) para la generación de la nueva evidencia sobre PCV7-TT, y la operacionalización en el contexto cubano. Los procesos claves y componentes esenciales de la estrategia de evaluación Incluyen (Figura 1):

Figura 1. Los procesos claves y componentes esenciales de la estrategia de evaluación de PCV7-TT



Fuente: Consenso de expertos

- **ANÁLISIS DEL CONTEXTO:** Se consideraron diversos aspectos de la realidad nacional cubana en términos políticos, científicos-productivos, de servicios de salud y de investigación aplicada, incluyendo: la voluntad política, la capacidad técnica y productiva, la existencia de un sistema de

salud con cobertura universal que incluye todos los niveles de atención, diagnóstico y referencia, los programas de salud pública y la disponibilidad de sitios de estudios para implementar la agenda de investigación .

- REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE: Fue revisada la evidencia científica sobre la evaluación de seguridad, inmunogenicidad, el efecto en el estado de portador y las comparaciones de dosis, esquemas y las covariables que modifican la efectividad, ampliamente sustentada en la literatura y basada en diseños robustos de ensayos clínicos que involucran, largas cohortes de vacunados y de seguimiento en revisiones sistemáticas y metaanálisis. (5-7,8)
- GENERACIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE PCV7-T: En la Etapa I para caracterizar el problema de estudio se utilizan como estrategias metodológicas:
 - a) *Vigilancia centinela de base poblacional* (9): Para el estudio de casos de enfermedad asociada a la infección por neumococo en hospitales y áreas de atención primaria de la salud combinando los enfoques clínico, epidemiológico y microbiológico.
 - b) *Estudios epidemiológicos especiales* (10): Para estimar la magnitud del problema de estudio en términos de enfermedad, colonización nasofaríngea y factores de riesgo.
 - c) *Evaluación económica* (11): Enfocada en la estimación de los costos de enfermedad por atención en los servicios de salud y el gasto de bolsillo familiar.

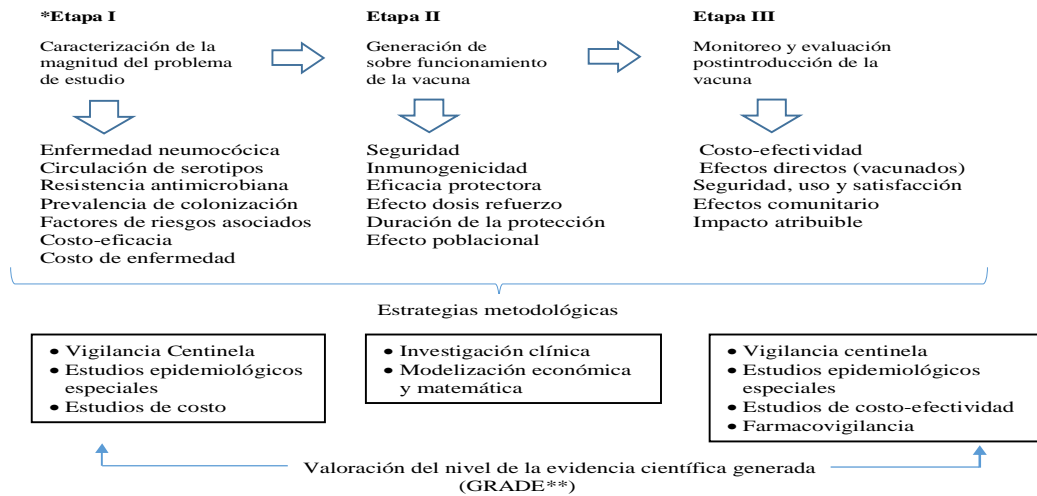
La Etapa II centrada en aportar evidencias sobre seguridad, inmunogenicidad, eficacia, costos y costo-eficacia se sustentó en:

- a) *La investigación clínica*: basada en ensayos clínicos controlados. (12,13) Se incluye además un ensayo comunitario de conglomerados, para medir la los efectos directos e indirectos en la salud poblacional
- b) *La modelización del costo-eficacia y efecto poblacional* usando métodos de modelización económica y matemática. (14)

En la Etapa III (postintroducción de la nueva vacuna) se propone monitorear la efectividad, el costo-efectividad y el impacto en salud de la población, combinando la estrategia de *vigilancia centinela* (9), *los estudios epidemiológicos especiales* (10), y *de evaluación de impacto en salud*. (15)

- INTRODUCCIÓN DE PCV7-T: La estrategia de implementación de la vacunación antineumocócica en Cuba asume la necesidad de maximizar los efectos directos en la población vacunada y los indirectos en la no vacunada (10), la utilización de esquemas de vacunación basados en dosis reducidas en lactante (2,4); evitar el fenómeno de reemplazo y la resistencia antimicrobiana de serotipos vacunales (4); y la oportunidad de alcanzar altas y sostenibles coberturas en la población infantil y en grupos de riesgo. La introducción de PCV7-T se propone por fases (16):
 - a) Alcanzar inicialmente población infantil entre 1 y 5 años, con elevadas coberturas (superiores al 90%) en espacio breve de tiempo (campana de vacunación), para impactar sobre la circulación de serotipos vacunales y generar un efecto poblacional de rebaño en los lactantes. Se emplearán 2 dosis en niños entre 1 y 2 año y 1 dosis entre 2 y 5 años de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos controlados realizados.
 - b) Introducir en el esquema de inmunizaciones la vacunación del lactante proponiendo esquemas de dosis reducidas tipo 2p+1, previa funcionalidad demostrada en ensayos clínicos de eficacia protectora.

Figura 2. Proceso de Generación de evidencia científica sobre PCV7-T



Fuente: Elaboración propia

*Adaptado de Campbell y colaboradores ()

**Scientific Working Group GRADE ()

- **MEDICIÓN DEL IMPACTO DE PCV7-TT:** Se incluyeron tres ejes para evaluar el impacto en salud potencialmente atribuible a la introducción de PCV7-TT:
 - a) Impacto en la carga de enfermedad y la colonización nasofaríngea (incidencia de enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva, prevalencia de colonización global y por serotipos, proporción de resistencia antimicrobiana por serotipo)
 - b) Cambios en los patrones epidemiológicos asociados a la introducción y uso de la vacuna (reducción de la incidencia de enfermedad por serotipos vacunales, proporción de reemplazo de serotipos, reducción de la tasa de hospitalización por síndromes meníngeos y neumonías)
 - c) Impacto global en la salud infantil (reducción de la mortalidad infantil y del menor de 5 años, tasa de hospitalización global y por infecciones respiratorias)

Lecciones aprendidas en la construcción de la estrategia

El primero de los retos se refiere al *cambio de paradigma en el marco de evaluación*, que ha impuesto la evaluación de la nueva vacuna contra neumococo es el de tener que asumir el marco metodológico de evaluación de las intervenciones denominadas “complejas”, a diferencia de algunas consideraciones sustentadas hasta la fecha de que las intervenciones basadas en vacunas son consideradas “intervenciones simples” o “unicomponentes”. Esta apreciación se basa en el número y variabilidad de las medidas de efectividad e impacto utilizadas (*outcomes*), el número de grupos poblacionales que pueden ser diana de la intervención (lactantes, prescolares, enfermos crónicos, ancianos) y el número de instituciones de diferentes niveles (hospitales, laboratorios, áreas de atención primaria de la salud, centros de investigación) involucrados en los procesos de investigación y evaluación. El segundo reto trata sobre el *diseño de la estrategia de evaluación* y radica en la necesidad de combinar diferentes diseños de estudios para responder a diferentes preguntas de investigación y explorar las dimensiones de los resultados e impacto,

La necesidad de construir un marco de evidencias científicas robustas, combinando las exigencias de la comunidad científica internacional y de las instituciones reguladoras, constituye el tercero de los retos para la construcción del modelo de evaluación de la vacuna cubana (el *proceso de generación de la evidencia científica*) intenta sustentar la toma de decisiones sobre la introducción, en Cuba y su posterior comercialización. Téngase en cuenta que el registro de nuevas vacunas antineumocócica está bien regulado por estándares y criterios de posicionamiento de organismos internacionales como la OMS y agencias reguladoras nacionales en Cuba y de otras con funciones similares en Estados Unidos y Europa y que Cuba propone la evaluación de una vacuna heptavalente en la era de PCV13.

Desde la perspectiva científica y del conocimiento, resultan elementos novedosos: 1) la demostración de la efectividad de la vacunación antineumocócica en niños entre 1 y 5 años como población meta y el efecto rebaño en el lactante; 2) la contribución al conocimiento sobre la utilidad de los esquemas de inmunización con dosis reducidas; y 3) la evaluación del impacto de una intervención con elevada cobertura en espacio breve de tiempo (campana de vacunación) para reducir la colonización nasofaríngea en vacunados y no vacunados y la carga de enfermedad y hospitalización asociada a la infección por neumococo.

Desde el punto de vista metodológico constituyen fortalezas de la estrategia: la integración de diferentes perspectivas, servicios y niveles: 1) de investigación aplicada (clínica, epidemiológica y evaluativa); 2) los servicios (vigilancia epidemiológica, diagnóstico y referencia); 3) la medición de los efectos directos e indirectos asociados a PCV7-T, empleando diferentes indicadores de enfermedad, hospitalización y cambios en el estado de portador, hasta el momento dispersos en la literatura; 4) el marco para la construcción de la evidencia científica propuesto, que supone el cierre del ciclo completo del producto; 5) los mecanismos previstos de monitoreo y evaluación del rigor científico de la evidencia (validez interna) y la aplicabilidad (validez externa); 6) el monitoreo de la circulación y resistencia de serotipos a través de la vigilancia centinela, y 7) la medición en el mediano y largo plazo del efecto poblacional atribuido a la vacunación antineumocócica en Cuba.

III. CONCLUSIONES

A pesar de la existencia en el mercado desde hace más de una década de las PCVs con formulaciones de diez y trece valencias, la nueva vacuna cubana conformada por siete serotipos, especialmente seleccionados de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad en Cuba y la región, representa una nueva oportunidad para la salud pública nacional si tomamos en cuenta que permitirá el registro sanitario de la vacuna para su introducción en el país en 2018, dando total prioridad a la generación de una inmunidad poblacional como estrategia más costo-efectiva para la práctica preventiva basada en vacunas.

Nuevos retos tendrán que afrontar los productos de la biotecnología cubana para su posicionamiento en el mercado internacional, por lo que nuevas investigaciones serán necesarias en esta dirección. Sin embargo, como parte de la estrategia mundial de reducir las enfermedades prevenibles por vacunas para los próximos lustros, toca ahora sustentado en la generación continua de rigurosas evidencias científicas, demostrar que la vacuna cubana es una alternativa para los pueblos del sur.

REFERENCIAS

1. G.L. Rodgers and K.P. Klugman, A new paradigm in pneumococcal conjugate vaccination: moving from individual to herd protection, *Int J Infect Dis* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.015> [consultada 15.11.2017].
2. Organización Panamericana de la Salud. Fundamentos de los sistemas de salud y salud pública: Introducción a las Funciones Esenciales de Salud Pública - FESP. OPS Washington DC, 2010.
3. OPS. Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía Práctica. Publicación Científica y Técnica No. 633. Washington DC, 2009.
4. MINSAP. Dirección Nacional de Epidemiología. Programas Nacionales de Prevención y Control de Enfermedades: Compendio. La Habana, 2013.
5. Toraño-Peraza G, Pías-Solis L, Abreu-Capote M, Rodríguez-Ortega M, Dickinson-Meneses F, Varcárcel-Sánchez M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012. *Vaccinmonitor*. 2014;23(3):117-23.
6. Dickinson FO and Toraño G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal*. 2015;2015. doi: 10.5171/2015.596251. p. 1-11.
7. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2017; published online June 7. [http://dx.doi.org/10.1016/S14733099\(17\)30321-3](http://dx.doi.org/10.1016/S14733099(17)30321-3) [consultada 21.11.2017].
8. Centro de Química Biomolecular. Estudio de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva en poblaciones pediátricas de Cuba. Protocolo de investigación para Vigilancia Centinela Hospitalaria CQB/NEU/14/EV/01. Centro de Química Biomolecular. La Habana, Julio de 2014.
9. Toraño G, Suárez D, Abreu M, Barreto B, Toledo ME y Linares-Pérez N. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos, 2013-2015. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(sup). Disponible en: URL:<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7> [consultada 18.10.2017].
10. Dickinson FO y Rodríguez M. *Epidemiología* de la meningitis neumocócica en niños cubanos menores de 6 años. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(sup). Hallado en: URL:<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7> [consultada 18.10.2017].
11. Borroto SM, Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Mirabal M, Reyes A, Abreu G, Molina N, Tamayo MC, González Ny Ramos-Carpente LT. Carga hospitalaria y poblacional de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños menores de 5 años. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(sup). Hallado en: URL:<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7> [consultada 18.10.2017].
12. Toledo ME, Casanova MF, Linares-Pérez N, García-Rivera D, Toraño Peraza G, Barcos Pina I, Montes de Oca M, Rodríguez-Noda LM, Mirabal M, Paredes B, Chávez Amaro DM, Santana Mederos D, Valdés-Balbín Y, Verez-Bencomo V, and Finlay Vaccine Institute Laboratory-Pneumococci Group and Cienfuegos Local Research Team Pneumococci Project Prevalence of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Among Children 2-18 Months of Age: Baseline Study Pre Introduction of Pneumococcal Vaccination in Cuba. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jan;36(1):e22-e28.
13. Toledo-Romaní ME, Chávez D, Casanova MF, Toraño G y Linares-Pérez N. Colonización nasofaríngea por neumococos en la población infantil cubana, evidencias basadas en estudios de prevalencia. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(sup). Hallado en: URL:<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7> [consultada 18.10.2017].
14. Instituto Finlay de Vacunas. Prevalencia de colonización nasofaríngea por neumococo y gasto familiar por enfermedad respiratoria en la población preescolar y convivientes del municipio Santiago de Cuba previo a la introducción de la vacuna antineumocócica en Cuba. Protocolo de Investigación IFV/NEU/15/EC/03. Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Julio de 2015.
15. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
16. Nivaldo Linares-Pérez, María E. Toledo-Romaní, Darielys Santana-Mederos, Anaí García-Fariñas, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín and Vicente Verez-Bencomo. From individual to herd protection with pneumococcal vaccines: the contribution of the Cuban pneumococcal conjugate vaccine implementation strategy. *International Journal of Infectious Diseases* 60 (2017) 98–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.011> [consultada 01.10.2017].