

***Primeira vacina
contra a dengue:
da concepção à
implementação***

11 de abril de 2017

SANOFI 

***Audiência Pública – CSSF
Brasília – DF
Dra. Sheila Homsani
Diretora Médica – Sanofi Pasteur - Brasil***

Sanofi Pasteur

Compromisso com a Saúde Pública no Brasil



Apoio ao Ministério da Saúde no combate à epidemia de meningite

Primeira parceria Público Privada com Fiocruz para **vacina contra meningite**

1974-75

Parceria com o Butantan para a **vacina contra raiva humana**

1999

2000

Parceria com a BioManguinhos/Fiocruz para introdução da **vacina Inativada contra pólio**

2010

2016

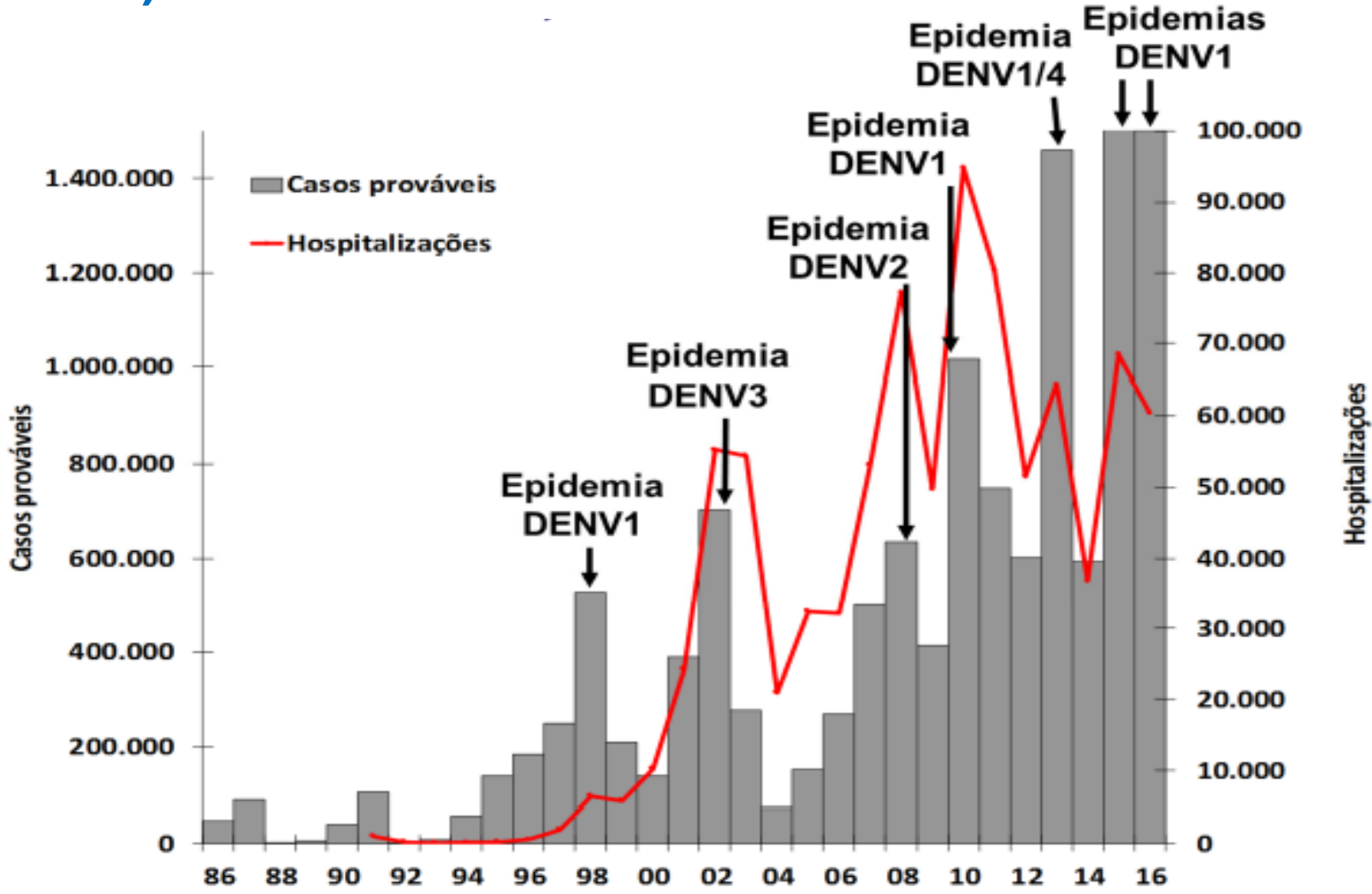
Transferência de tecnologia para Instituto Butantan na instalação da primeira fábrica de **vacina contra influenza** na América do Sul

Apoio ao Ministério da Saúde no enfrentamento da **pandemia de gripe A/H1N1**

Implementação da **primeira campanha de vacinação contra a dengue** das Américas no **Estado do Paraná**

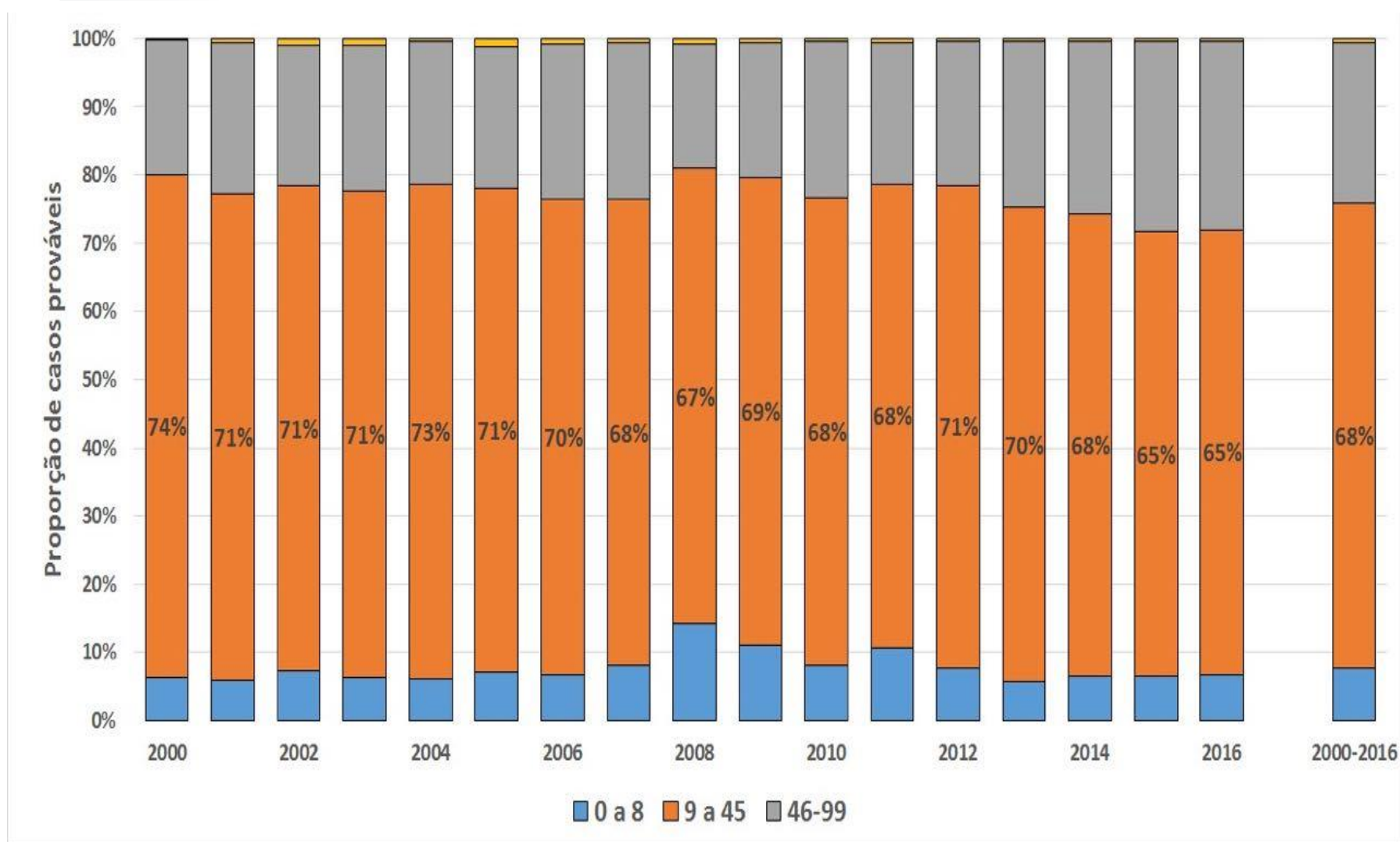
Dengue no Brasil: uma doença crescente e imprevisível

Casos prováveis e internações por dengue no Brasil (1986-2016)



* Dados Preliminares – Novembro / 2016. Fontes: Sinan/SVS/MS e SIH/SAS/MS

70% dos casos de dengue no Brasil estão entre indivíduos de 9-45 anos



A dengue custa aproximadamente 4 bilhões de Reais / ano aos cofres públicos brasileiros

Impacto econômico estimado (anual)

Custo para sociedade** (Set 2012-Ago 2013)

 Casos ambulatoriais*³ R\$ 2,28 B

 Casos hospitalares*³ R\$ 327 M

 Óbitos*³ R\$ 148 M

**R\$ 2,75 B
para o
Brasil³**

 Controle de vetor⁵

R\$ 1,38 B
Média (2010-2014)

**Perspectiva da sociedade inclui custos diretos do SUS e outros custos, como perda de produtividade.

¹US\$ = R\$2.27 (nov2013);

*Fator de correção de subnotificação incluso no cálculo



... mas alguns custos econômicos e sociais adicionais não são levados em conta

Impacto econômico adicional^{2,4}



Impacto em turismo⁶ →

**R\$ 1,33 B
(anual)**



Imagem / Impacto em investimento



Custos para controle de surto



Perda de produtividade - fadiga de longo prazo

Impacto social adicional

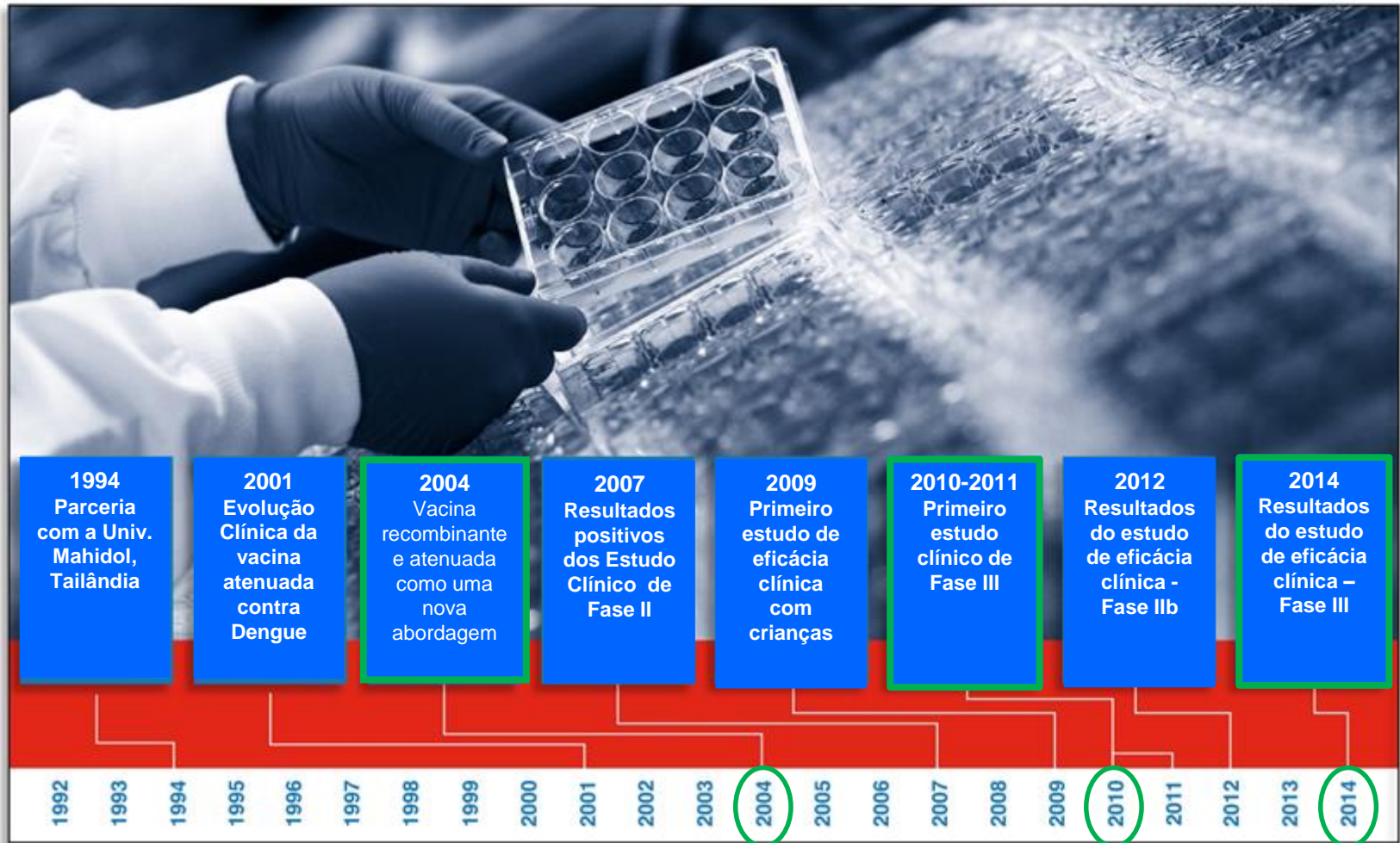


Estresse e ansiedade na população



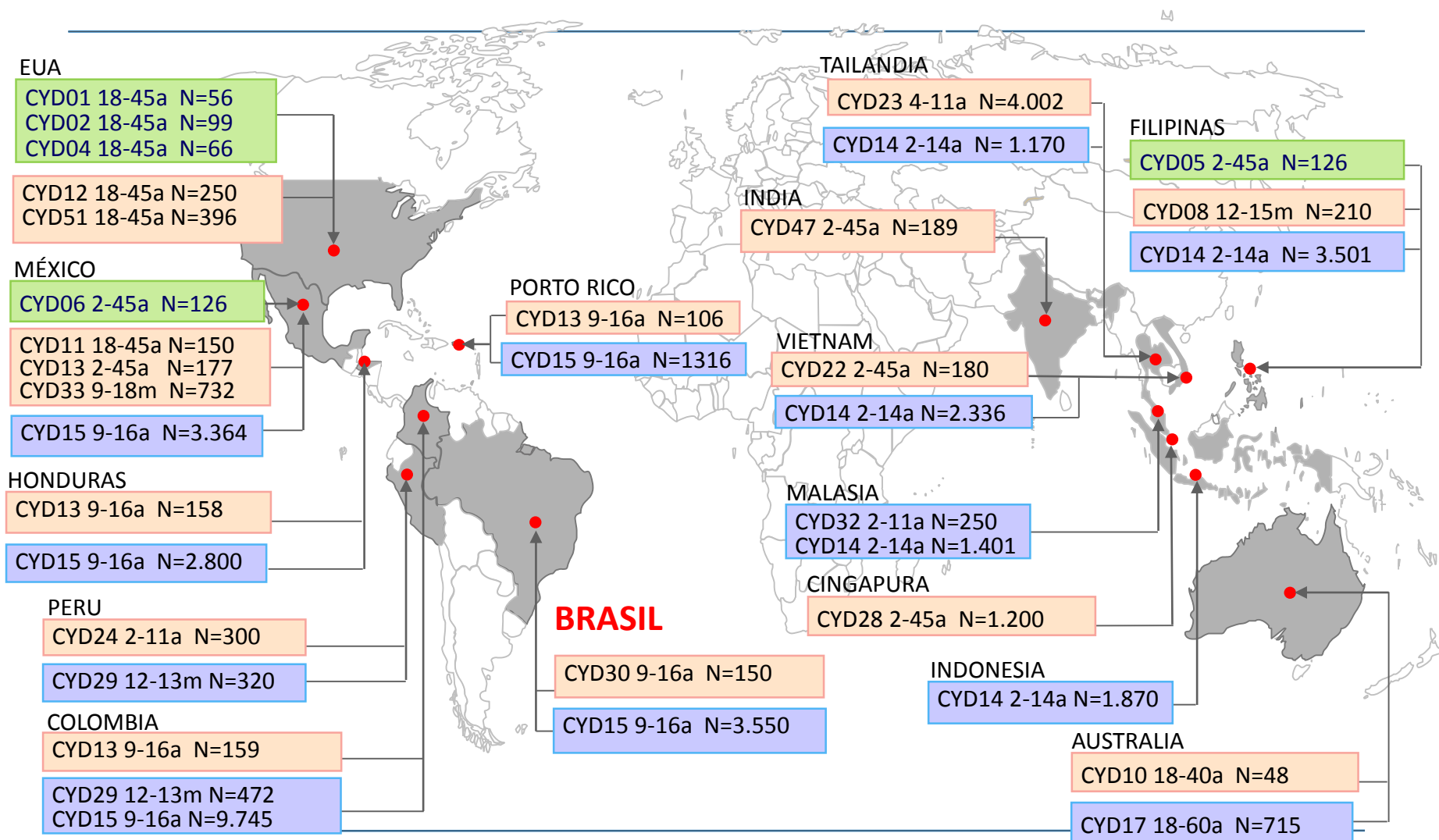
Impacto na infraestrutura de saúde

Sanofi Pasteur comprometida em desenvolver uma vacina contra a dengue há duas décadas



sanofi pasteur, data on file, 2013, Dengue Factsheet.

Amplo programa de desenvolvimento clínico: 15 países, 25 estudos clínicos e mais de 40.000 Indivíduos envolvidos



Eficácia da vacina contra a dengue

Dengvaxia

Redução de dengue
sintomática

65.6%

(95% CI: 60.7–69.9)

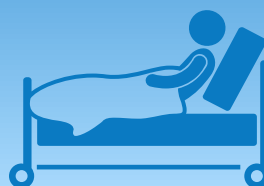


**Ou seja, 2 em cada 3
vacinados!**

Redução de
hospitalizações

80.8%

(95% CI: 70.1–87.7)



**Ou seja, 8 em cada 10
vacinados!**

Redução de casos
graves de dengue †

93.2%

(95% CI: 77.3–98.0)

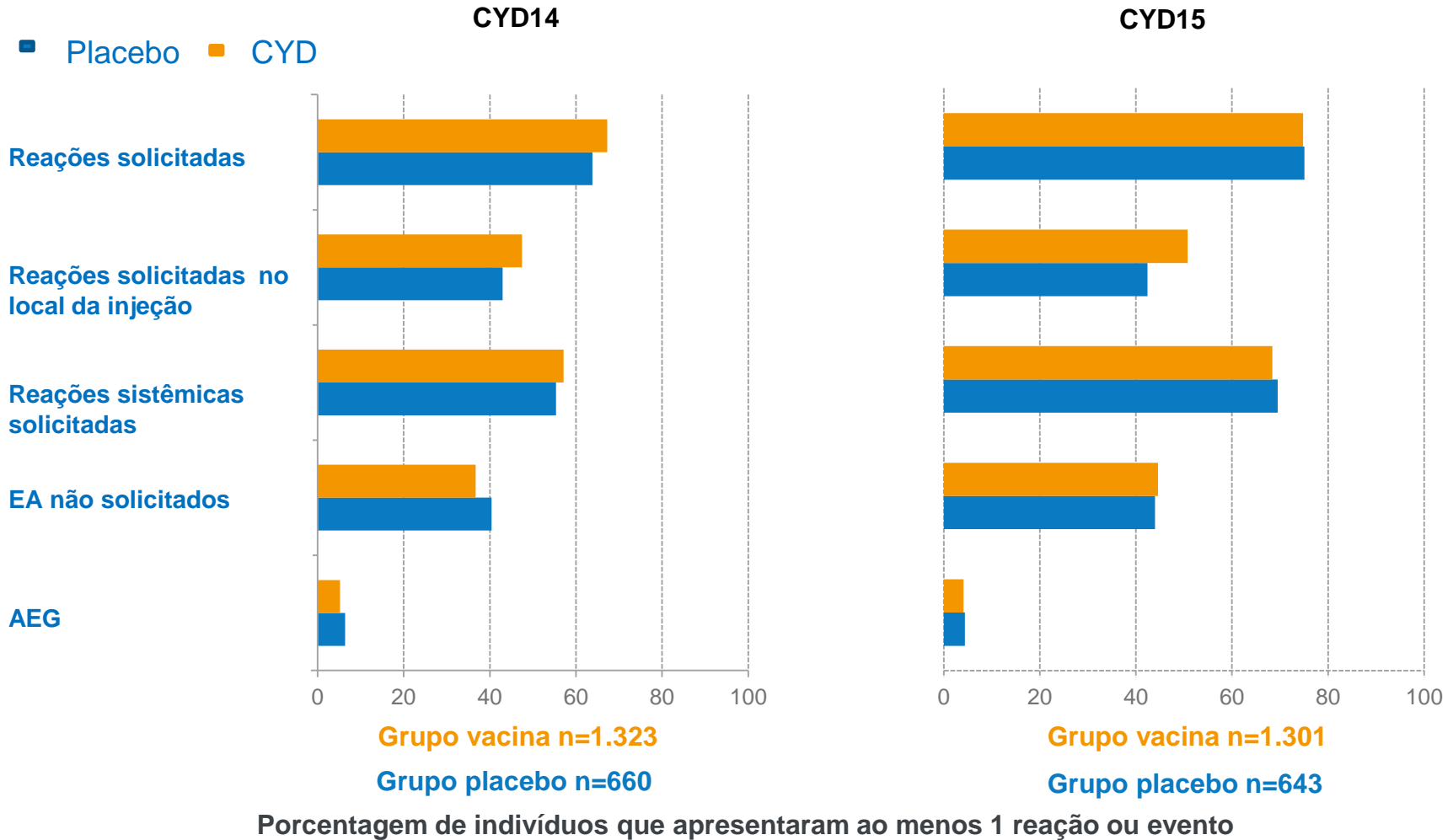


**Ou seja, 9 em cada 10
vacinados!**

*Data come from the 2 pivotal, phase III, large-scale efficacy trials CYD14 and CYD15, which were designed to fully assess efficacy; postdose 1; †Full Analysis Set for Efficacy (FASE): all subjects who received at least one injection. †dengue hemorrhagic fever, World Health Organization 1997 criteria. CI=confidence interval; DENV=dengue virus.

Perfil de segurança comparável ao placebo em estudos e na vida real

31.000 indivíduos nos estudos clínicos
200.000 indivíduos na primeira onda da campanha do Paraná.



OMS recomenda a vacina contra a dengue em áreas endêmicas

- O SAGE* recomenda que os países com taxa elevada de transmissão de dengue considerem a introdução da vacina contra a dengue como parte de uma estratégia abrangente de prevenção que inclui o controle do vetor para reduzir efetivamente a carga da doença.¹



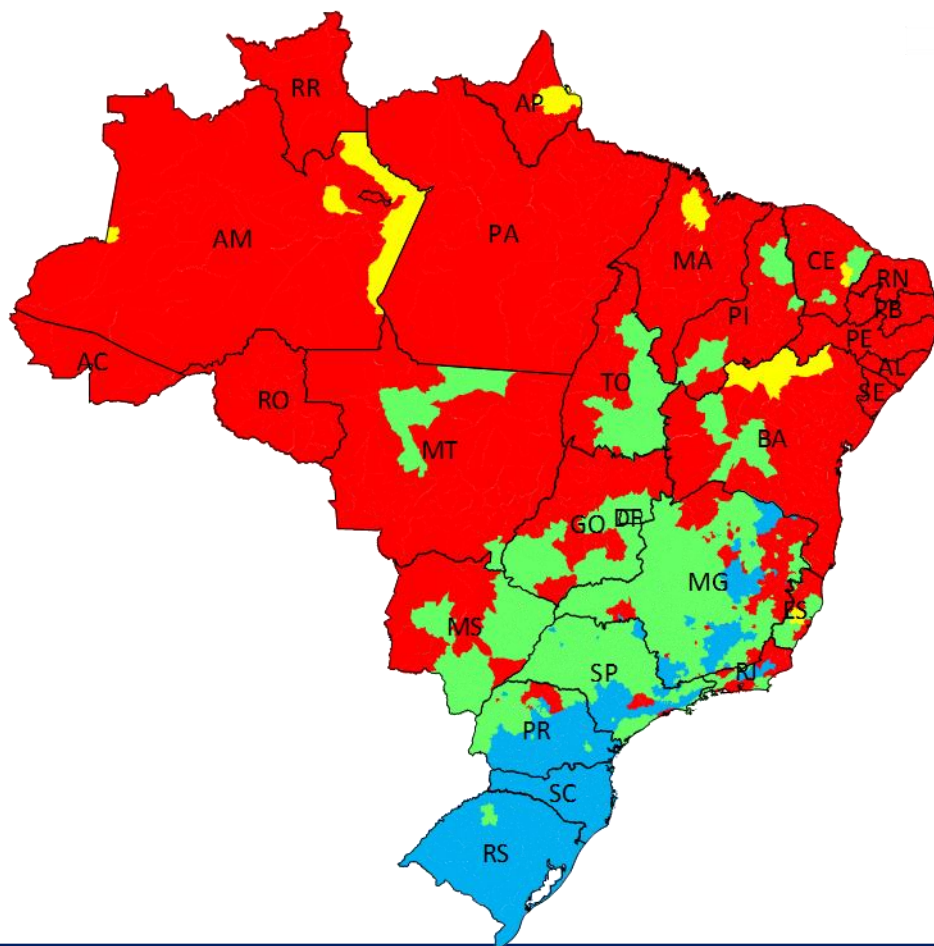
The screenshot shows the WHO website interface. At the top, there is the WHO logo and navigation links: Health topics, Data, Media centre, Publications, Countries, Programmes, Governance, About WHO. A search bar is also present. The main content area features a news article titled "New recommendations for dengue vaccine" dated 16 April 2016. The article text states: "Dengue is the world's most extensively spread mosquito-borne virus – in the last 60 years, global incidence of the disease has increased 30-fold. The WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization has recommended that a vaccine for dengue, called Dengvaxia (CYD-TDV), be considered for use in geographic settings with high endemicity." Below the text is a photo of a healthcare worker in a green uniform administering a vaccine to a young girl. A link to "Read the SAGE recommendations" is provided as a PDF document (66kb). To the right of the article, there are sections for "Outbreaks and emergencies" with links for Ebola, MERS-CoV, Zika virus, and general emergencies, and a "WHO fact sheets" section for "Dengue and severe dengue" dated 15 April 2016.

16 DE ABRIL DE 2016:

O COMITÊ CONSULTOR EM IMUNIZAÇÕES DA OMS RECOMENDA A VACINA CONTRA DENGUE, CHAMADA DENGVAXIA (CYD-TDV) PARA USO EM ÁREAS DE ALTA ENDEMICIDADE

*SAGE: Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas sobre imunização (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) para suporte à OMS

Em grande parte do Brasil, aos 9 anos de idade, metade das pessoas já tiveram dengue



Indicadores de carga da doença (2008-2016)

- Incidência média anual de dengue ≥ 500 / 100.000
 - Incidência média anual de hospitalização ≥ 40 / 100.000
 - No. de surtos de dengue ≥ 3
 - Incidência anual máxima ≥ 1.000 / 100.000
- 1 dos critérios

Indicadores climáticos

- Temperatura mínima anual: 22,7°C
 - Temperatura mínima de mês mais frio: 13,9°C
- 1 dos critérios

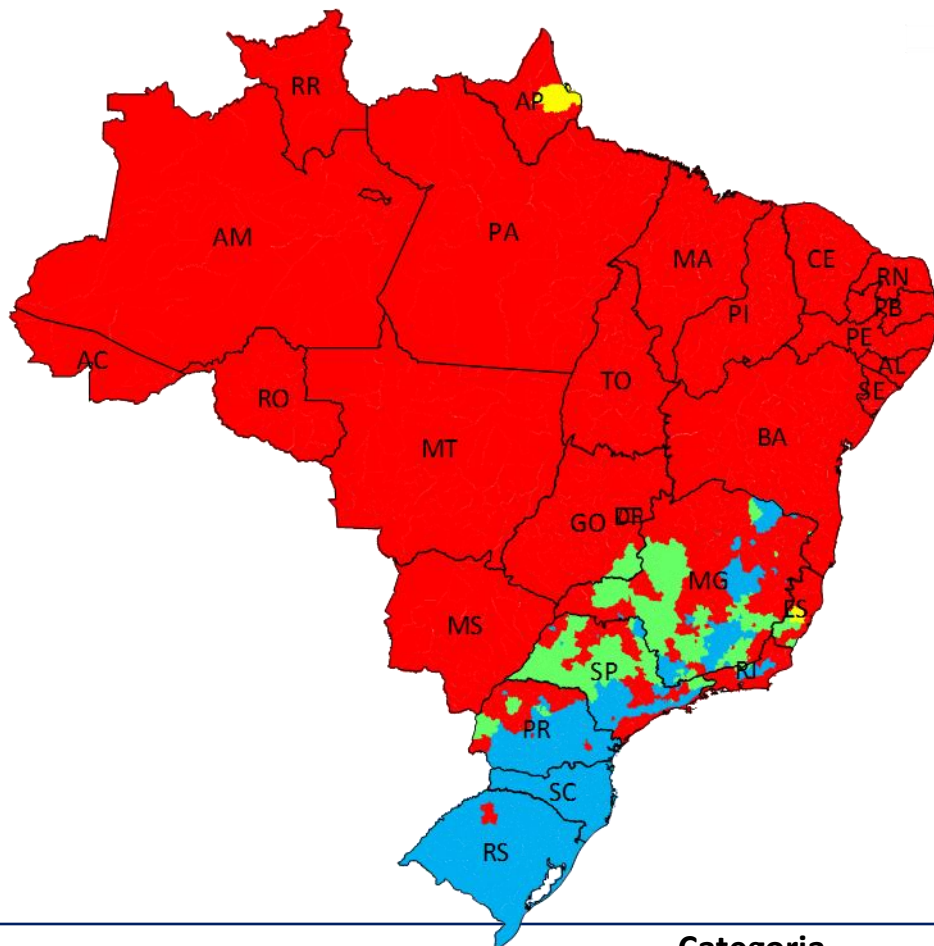
Indicadores de soroprevalência

- Incidência relativa de hospitalizações
- Incidência relativa (casos)
- Incidência de hospitalizações em <15 anos

1 dos critérios + evidência de alta carga da doença ou indicador climático que sugere alta transmissão

Categoria	% População
Soroprevalência estimada ≥ 50 % aos 9 anos	51%
Soroprevalência estimada <50 % , mas com evidência de alta carga da doença	25%
Sem evidência de alta carga da doença, mas com condições climáticas que suportam alta transmissão	< 1%
Sem evidência de alta carga da doença ou condições climáticas que suportam alta transmissão	24%

Já aos 14 anos de idade, o percentual sobe para 70%



Indicadores de carga da doença (2008-2016)

- Incidência média anual de dengue $\geq 500 / 100.000$
 - Incidência média anual de hospitalização $\geq 40 / 100.000$
 - No. de surtos de dengue ≥ 3
 - Incidência anual máxima $\geq 1.000 / 100.000$
- 1 dos critérios*

Indicadores climáticos

- Temperatura mínima anual: $22,7^{\circ}\text{C}$
 - Temperatura mínima de mês mais frio: $13,9^{\circ}\text{C}$
- 1 dos critérios*

Indicadores de soroprevalência

- Incidência relativa de hospitalizações
- Incidência relativa (casos)
- Incidência de hospitalizações em <15 anos

1 dos critérios + evidência de alta carga da doença ou indicador climático que sugere alta transmissão

Categoria	% População
Soroprevalência estimada $\geq 50\%$ aos 14 anos	69%
Soroprevalência estimada $<50\%$, mas com evidência de alta carga da doença	7%
Sem evidência de alta carga da doença, mas com condições climáticas que suportam alta transmissão	$<1\%$
Sem evidência de alta carga da doença ou condições climáticas que suportam alta transmissão	24%

Dengvaxia é recomendada por Sociedades Médicas Latinoamericanas e brasileiras



Mensaje de la Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)
Dra. Carmen Deseda y su junta directiva
En apoyo a la Iniciativa Internacional contra el Dengue

Estimados compañeros de nuestra gran familia de SLIPE,

Nuestra sociedad ha sido pionera en integrar el talento y legado de nuestros profesionales del campo de infectología pediátrica en Latinoamérica y el Caribe, guiados por nuestra comunidad científica, nuestros expertos en diferentes áreas y todos aquellos que han servido a la infancia y a la adolescencia en nuestros países a través de los años.



4. Recomendamos la introducción de la vacuna en los programas públicos de vacunación a nivel nacional o subnacional, a niños mayores de 9 años en áreas endémicas.

5. Aún no hay soporte suficiente que respalde la coadministración de la vacuna de dengue con otras vacunas del esquema en la edad donde está indicada. Sin embargo algunos estudios previos de coadministración con vacunas del esquema pediátrico no demostraron interferencia alguna. Desde un punto de vista teórico, no hay posible interacción, por lo tanto la coadministración dependerá de cada programa.

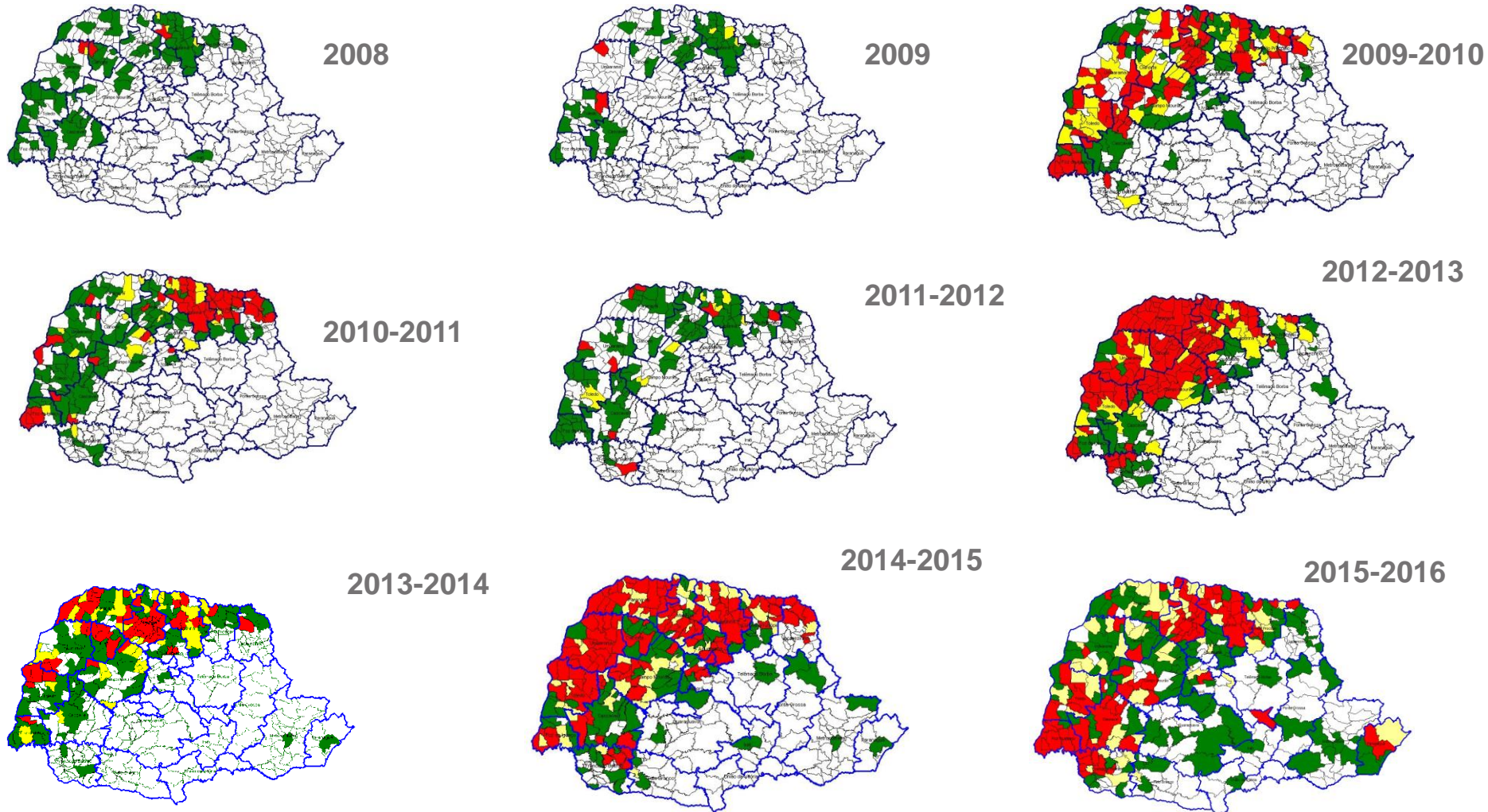
6. Los países deben evaluar sus datos de incidencias históricas, así como el comportamiento en relación a la circulación de serotipos (la circulación de más de dos serotipos se considera relacionada con alta transmisión), la frecuencia e intensidad de los brotes, el comportamiento en relación a la gravedad y si se dispone de datos de seroprevalencia considerar un mínimo de 50% para la introducción de la vacuna.

API – Associação Panamericana de infectologia



http://www.alape.org/documento_%20iniciativa_%20internacional_%20denque_%20completo.pdf
<http://www.slipe.org/publicaciones.asp>

Set/ 2016 - Paraná implementa a primeira campanha de vacinação pública das Américas nos seus 30 municípios mais endêmicos



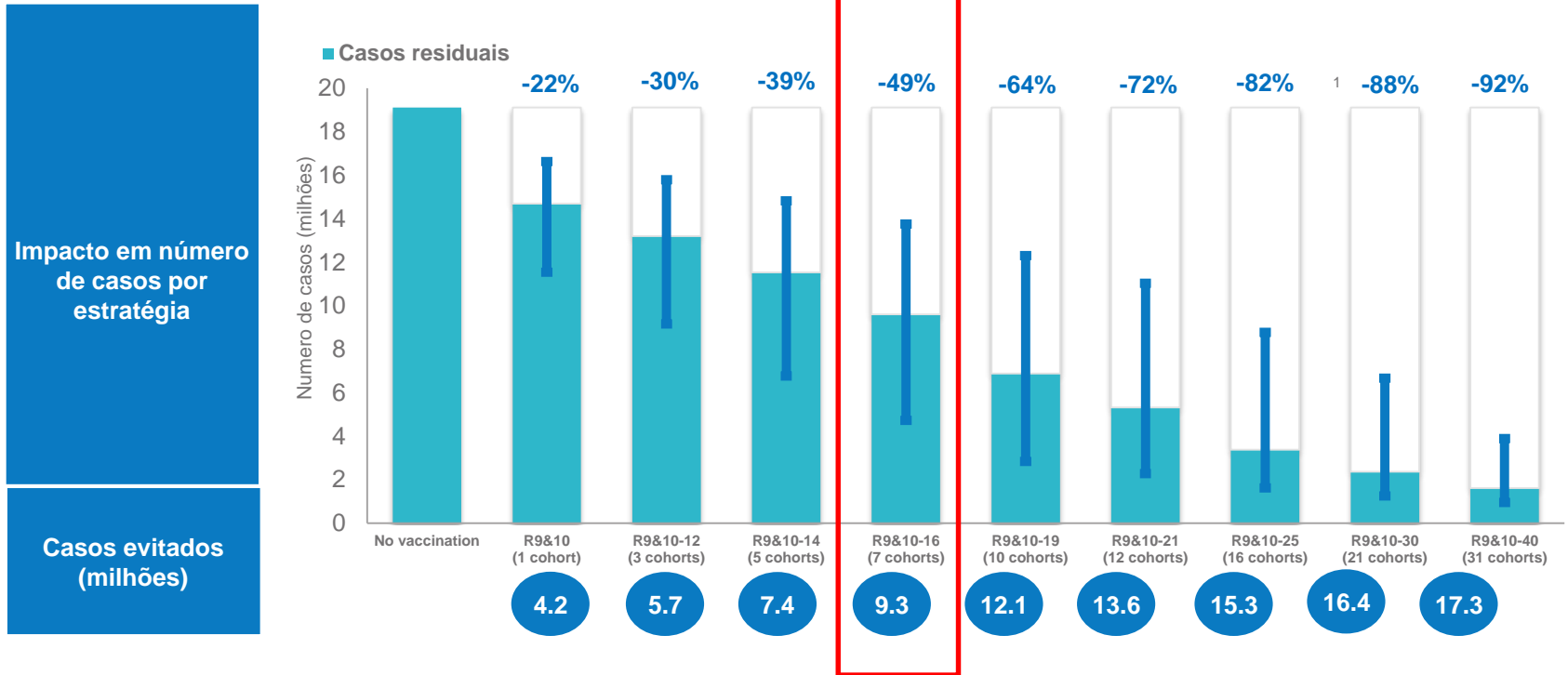
Fonte: Sala de Situação da Dengue/SVS/SESA

LEGENDA - TAXA DE INCIDÊNCIA por 100.000 hab

	Sem Ocorrência		< 100		100 a < 300		≥ 300
---	----------------	---	-------	---	-------------	---	-------

Campanha de vacinação com rotina e 6 faixas etárias pode reduzir pela metade todos os casos de dengue em 10 anos.

Casos de dengue prevenidos em um período de 10 anos (análise prospectiva 2016-2025)



Primeira Vacina contra Dengue com eficácia e segurança comprovadas – a partir de 9 anos de idade

- 1ª vacina contra a dengue aprovada no mundo, já registrada em 14 países
- Reduz dois terços de todos os casos, 93% dos casos graves e 81% de hospitalizações
- Perfil de segurança comprovado nos estudos clínicos e vida real
- Primeiro programa de vacinação contra a dengue em curso no Paraná
- A vacinação de 20% da população brasileira pode proporcionar redução de 50% dos casos em 10 anos

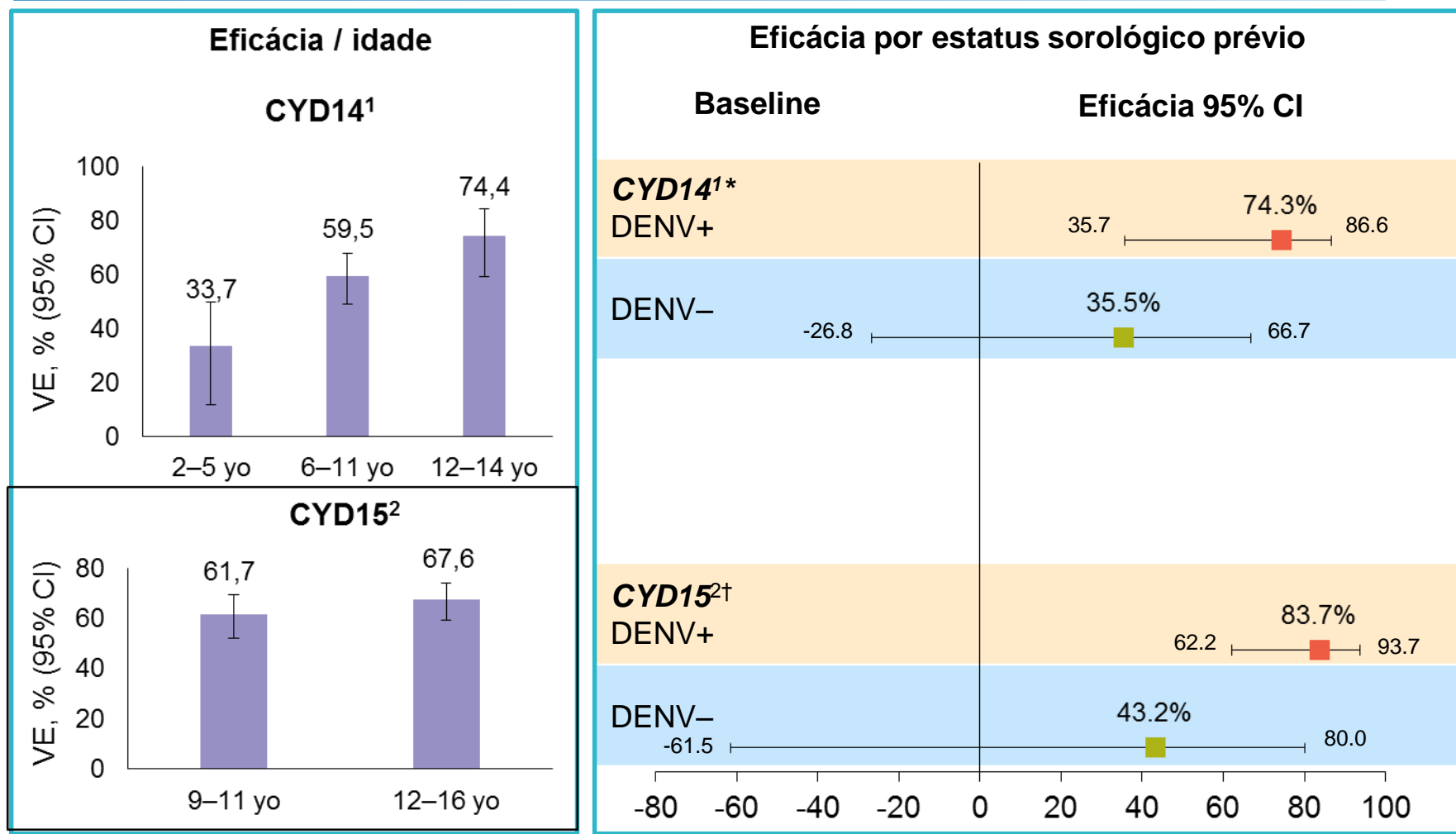


Back up

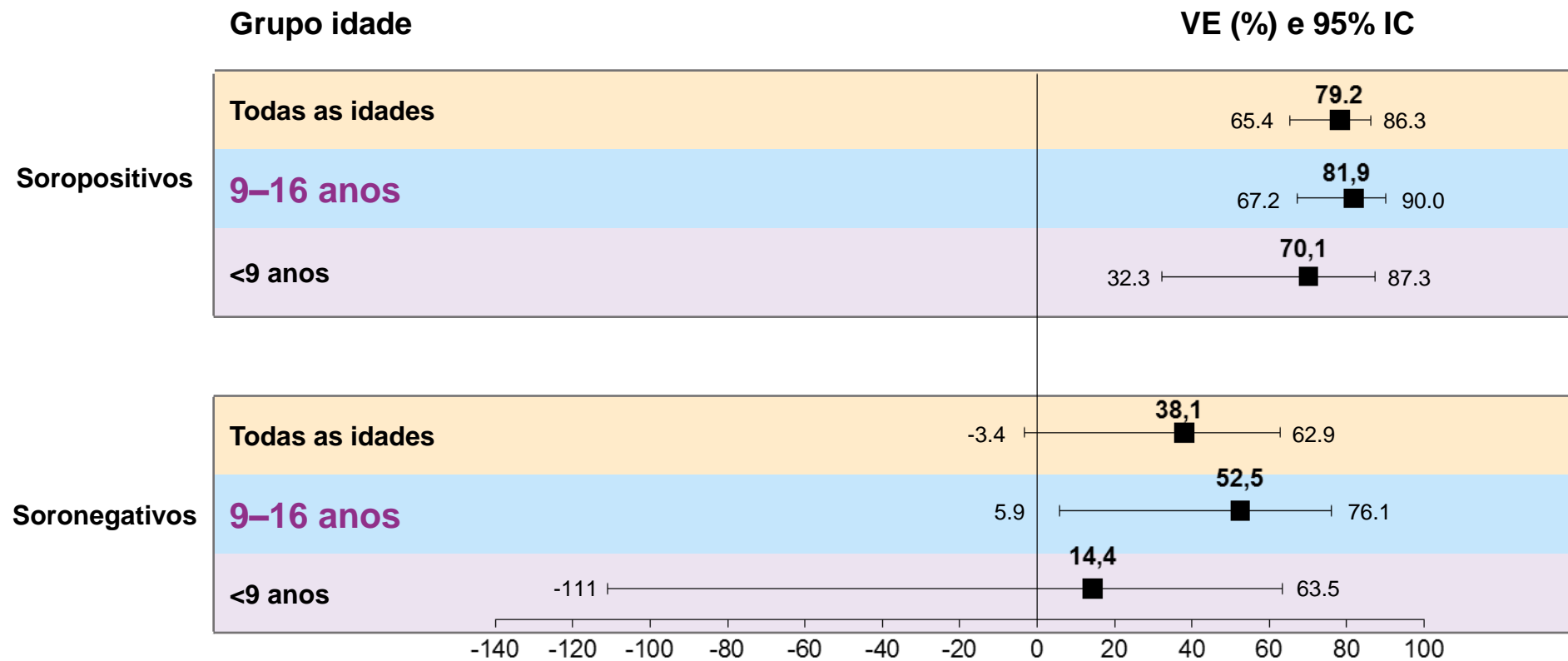
Desafios no desenvolvimento de vacinas contra dengue

- Não existe modelo animal para a doença
 - Não se conhece correlato de proteção
 - Quatro sorotipos diferentes com pouca proteção cruzada
 - Risco teórico de ADE (*antibody-dependent enhancement*) secundário a infecções com sorotipos diferentes
 - Carga epidemiológica variável regional e ao longo do tempo
 - Dengue acomete pessoas de todas as idades
-
- Necessidade de estudos clínicos
 - Necessidade de estudos de eficácia para avaliar proteção
 - Necessidade de uma vacina tetravalente
 - Necessidade de estudos de segurança com grande número de indivíduos e seguimento prolongado – investimentos na produção e no desenvolvimento de centros de pesquisa para estudos de fase III
 - Estudos devem ser realizados em diferentes faixas etárias e contextos epidemiológicos

Estudos combinados de eficácia e segurança de fase III – 2 a 16 anos de fase ativa

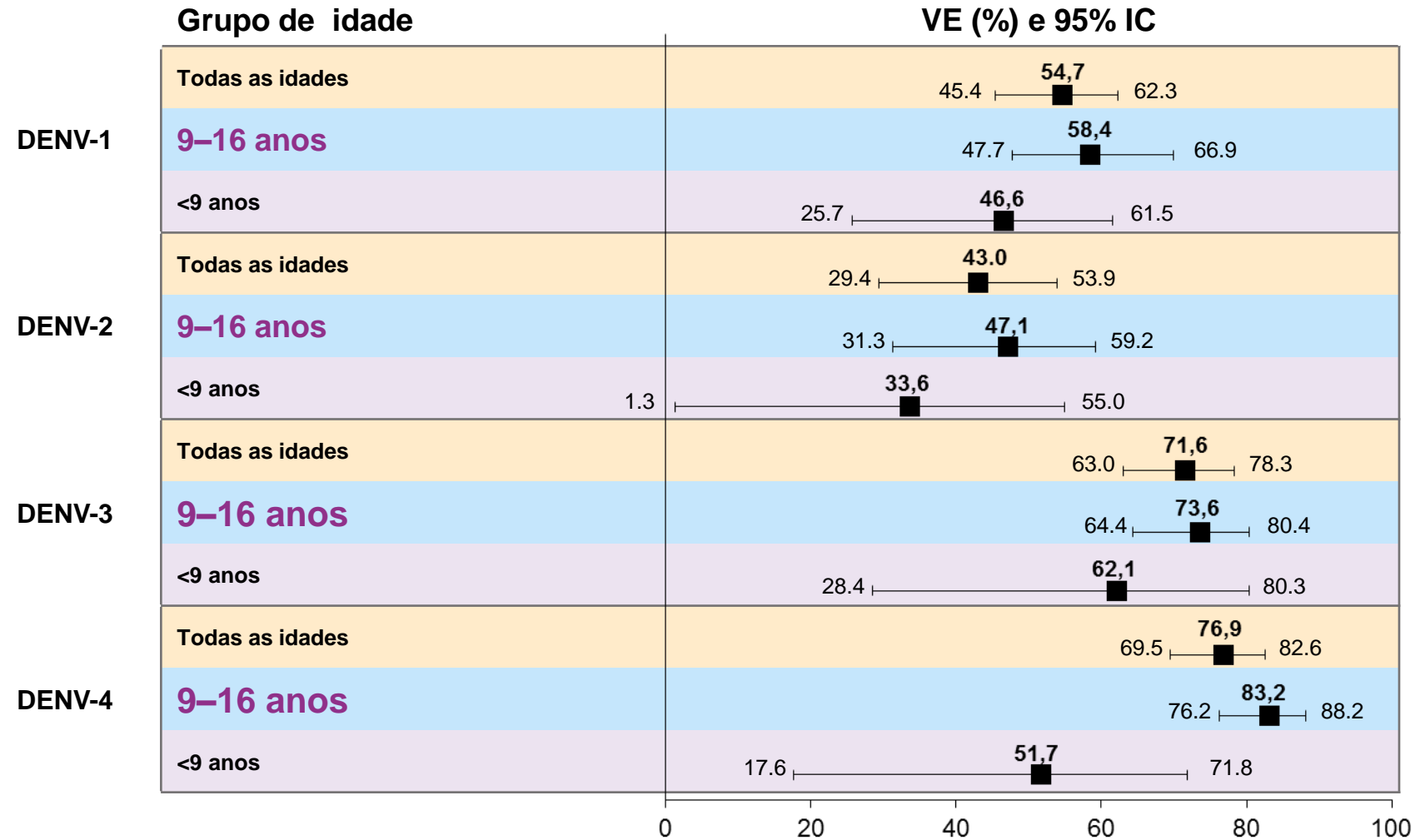


Eficácia para VCD por faixa etária e soropositividade no início do estudo durante os 25 meses da fase ativa (análise de eficácia agrupada CYD14/15 - ITT)^{1*}



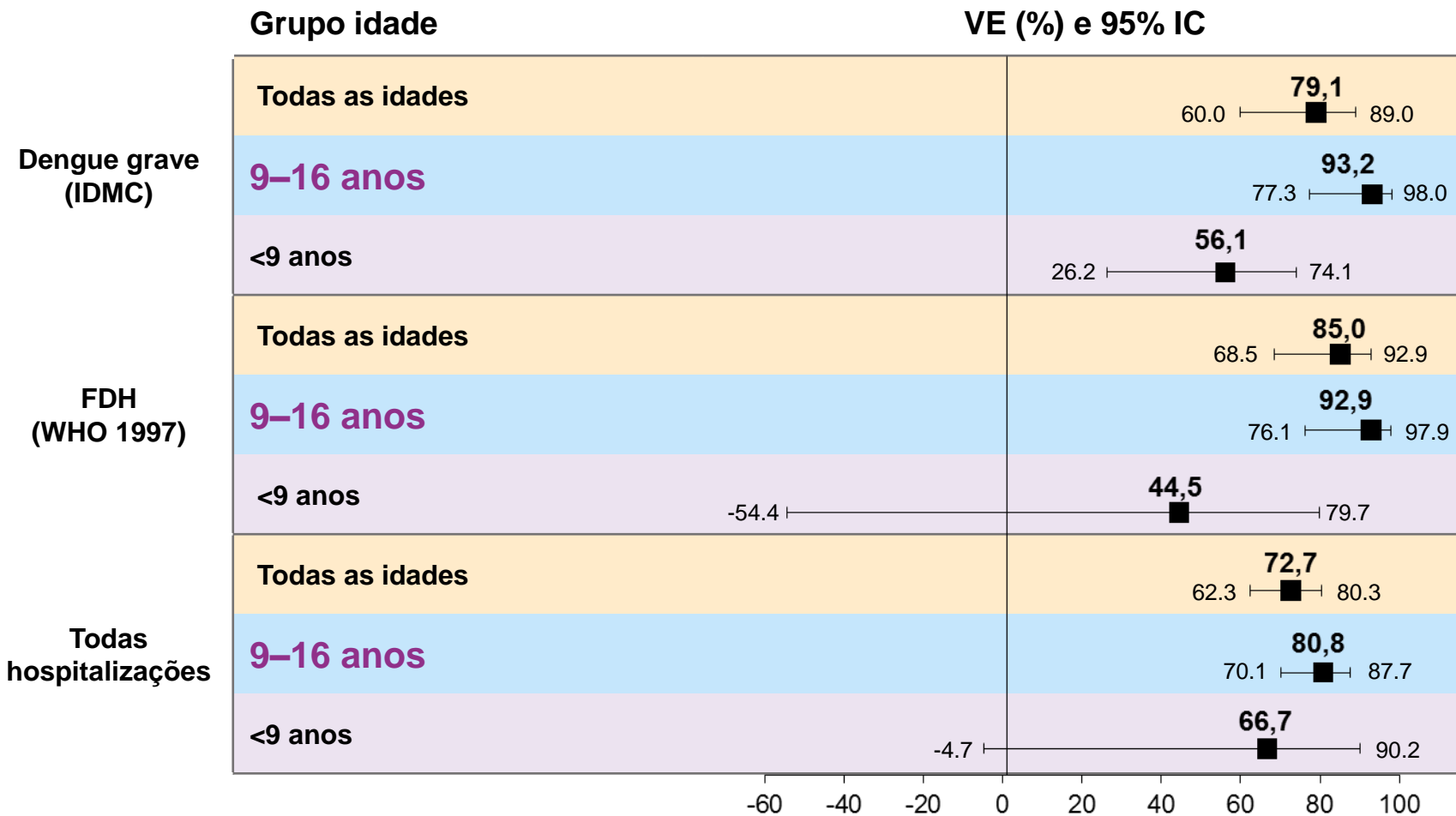
*Includes VCD from day 0 to month 25 after ≥1 injection.
 ITT=intent to treat; VCD=virologically confirmed dengue; VE=vaccine efficacy.

Eficácia da vacina para VCD por sorotipo e faixa etária durante os 25 meses da fase ativa (análise agrupada dos resultados do CYD14/15 - ITT*)¹



*Includes VCD from day 0 to month 25 after ≥1 injection.
 DENV=dengue virus; ITT=intent to treat; VCD=virologically confirmed dengue; VE=vaccine efficacy.

Eficácia contra hospitalização e casos graves por faixa etária durante os 25 meses da fase ativa (análise agrupada de eficácia CYD14/15 - ITT) ^{1*}



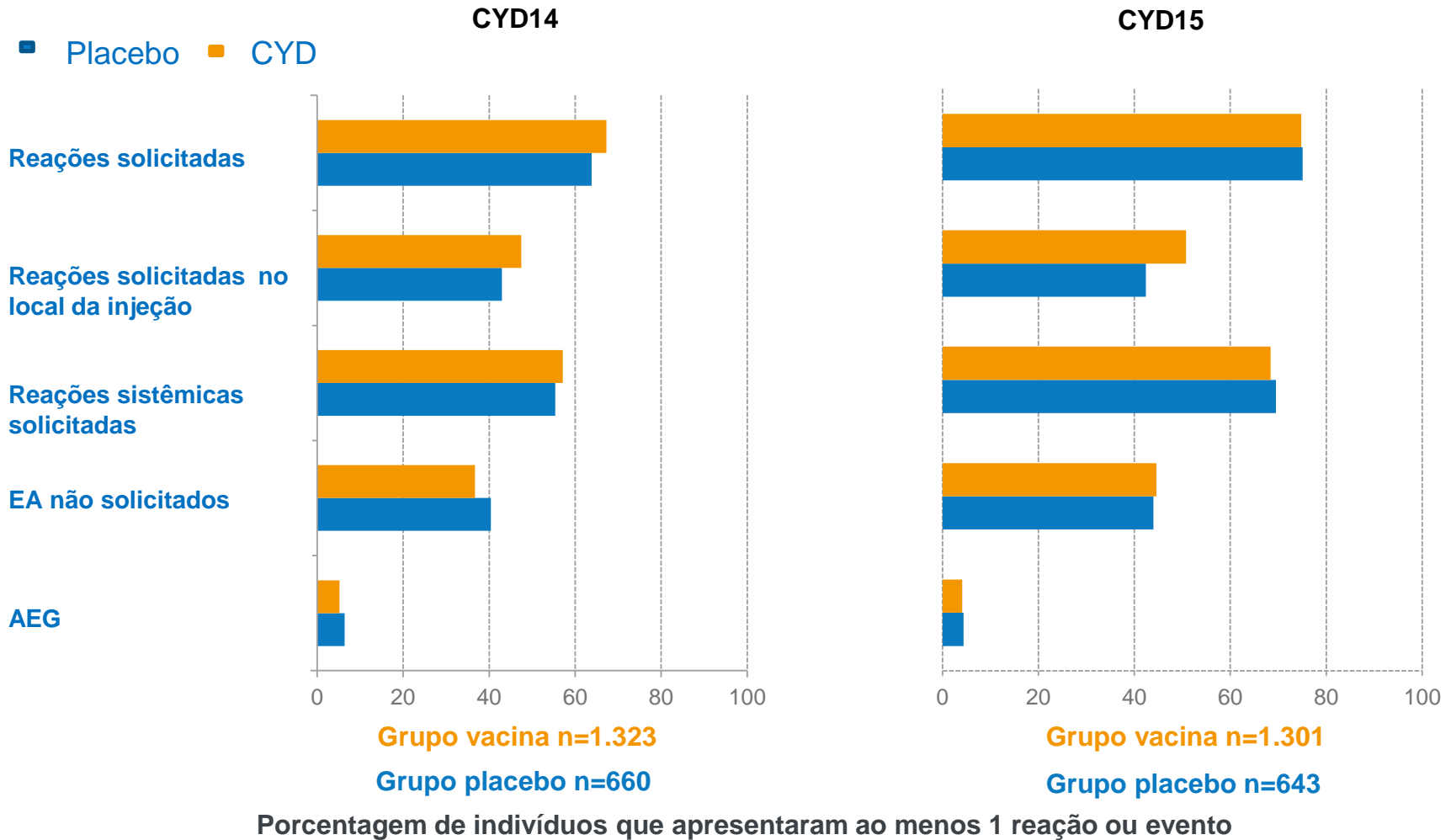
*From day 0 to month 25 after ≥1 injection.

DHF=dengue hemorrhagic fever; IDMC=independent data monitoring committee; ITT=intent to treat; VE=vaccine efficacy;

WHO=World Health Organization.



PERFIL DE SEGURANÇA SEMELHANTE EM AMBOS OS ESTUDOS DE EFICÁCIA CYD 14 E CYD 15 – COMPARADO COM PLACEBO NOS 25 MESES DE FASE ATIVA



Hospitalizações: Não foram observadas diferenças nos sinais e sintomas durante fase ativa e LTFU em ambos os grupos ¹

Duração da hospitalização

- Similar para eficácia na fase ativa (25-meses) e LTFU no CYD14, CYD15 e CYD23/57.

Duração da febre e sintomas clínicos

- Similar para eficácia na fase ativa (25-meses) e LTFU CYD14, CYD15 e CYD23/57.

Frequência de sinais e sintomas

- Nenhuma diferença significativa na frequência dos diversos sinais e sintomas nos 25 meses da fase de eficácia e LTFU no CYD14, CYD15 e CYD23/57.

Viremia

- Semelhante nos grupos vacinado e controle (CYD14 e CYD15).

Esses resultados sugerem que não houve mudanças no perfil clínico dos casos hospitalizados na fase de seguimento em longo prazo

Eventos adversos

Tabela 4: Reações adversas de estudos clínicos – Indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade

Classificação sistema/órgão	Muito comum ($\geq 10\%$)	Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Incomum ($\geq 0.1\%$ e $< 1\%$)
Infecções e infestações			Infecção do trato respiratório superior
Desordens do sangue e sistema linfático			Linfadenopatia
Desordens do sistema nervoso	Dor de cabeça		Tontura, enxaqueca
Desordens respiratória, torácica e mediastinal			Dor orofaríngea, tosse, rinorreia
Desordens gastrointestinais			Náusea
Desordens da pele e tecido subcutâneo			<i>Rash</i> (exantema), urticaria
Desordens músculo-esqueléticos e do tecido conectivo	Mialgia		Dor no pescoço, artralgia
Desordens gerais e no local de administração	Dor no local da injeção, mal-estar, astenia, febre	Reações no local da injeção (eritema, hematoma, inchaço, prurido)	Endurecimento no local da injeção, doença semelhante à gripe