

## ACTA REUNIÓN EXTRAORDINARIA COMISIÓN NACIONAL DE INMUNIZACIONES (CoNaIn)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 12 de octubre de 2017

### Miembros del núcleo central de la CoNaIn (por orden alfabético)

- Dr. Pablo Bonvehí (Presidente)
- Dra. Ángela Gentile
- Dra. Silvia González Ayala
- Dr. Eduardo López

**Secretaría:** Dra. Susana Devoto

### Participantes

- Dra. Andrea Uboldi (Representante Región Centro)
- Lic. Marcela González (Representante Región Sur)
- Dra. Florencia Coronel (Representante Región Noroeste)
- Lic. Blanca Duarte (Representante Región Noreste)
- Dra. Iris Aguilar (Región Cuyo)
- Dra. Mirta Magariños (Representante Organización Panamericana de la Salud –OPS)
- Dr. Raúl Forlenza. Dra. Teresa Varela. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación.
- Dra. Carlota Russ. Sociedad Argentina de Pediatría
- Dr. Rivardo Rüttimann Sociedad Argentina de Infectología
- Dra. María Marta Contrini. Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica.
- Dra. Delia Enría. INEVH Dr. Julio I. Maiztegui
- Dr. José Torres Fuenzalida. Dra. Mariana Vila. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

El Dr. Pablo Bonvehí abre la sesión y cede la palabra al señor Secretario de Operaciones y Estrategias de Atención de la Salud, Dr. David Aruachan, que da unas palabras de bienvenida. A continuación, hace lo propio el Dr. Jorge San Juan, Subsecretario de Estrategias de Atención y Salud Comunitaria.

## Vacuna CYD-TDV. Estado del registro

La Dra. Mariana Vila presenta la situación regulatoria de la vacuna CYD-TDV en la República Argentina, evaluada en el marco de la Disposición 705/05 (Certificado 58338) e inscripta en el registro, a partir de los resultados de diferentes estudios clínicos llevados a cabo por la compañía productora. Destaca que la vacuna está inscripta para uso en área endémica (según lo que determine el Ministerio de Salud de la Nación en cuanto a una definición de esta, en personas de edades comprendidas entre 9 y 45 años de edad. Aclara que esta aprobación se realiza bajo condiciones especiales y excepcionales con validez de un año renovable en base a los datos que se obtengan. No está inscripta para uso en viajeros ni para control de brotes de la enfermedad. Del mismo modo, está contraindicada en personas inmunocomprometidas y durante el embarazo. No está precalificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por lo que no puede a la fecha ser adquirida a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Está autorizada bajo condiciones especiales. A la fecha de la presente reunión aún debe completarse la transferencia de métodos analíticos desde el laboratorio productor a la ANMAT para la liberación de lotes.

A continuación, el Dr. José Torres Fuenzalida detalla el mencionado procedimiento de transferencia de tecnología, que se centra en la determinación de titulación de virus a partir de infección de líneas celulares VERO y se evidencia mediante tinción a través de anticuerpos específicos para cada serotipo. El proceso debe efectuarse antes de la liberación de cada lote.

## Situación epidemiológica del dengue

La Dra. Teresa Varela presenta los datos de la vigilancia epidemiológica en relación con el dengue desde su reemergencia en la Argentina en 1998 hasta el 2017. Se trata de un trabajo de relevamiento de las fuentes históricas para poder contar, en un trabajo en conjunto con las jurisdicciones, con una fuente consolidada y fidedigna. La Dra. Varela comenta que 6 provincias enviaron los datos requeridos, aunque en varios casos en forma preliminar. Por lo tanto, los datos del período están completos. Agrega además, que en la medida en que envíen el resto de la información, los datos podrán ser cambiados nuevamente. Un dato saliente es que la actividad de la enfermedad en el año 2017 ha sido drásticamente menor (98% menor) que la registrada en el 2016, año en el que se notificó la mayor cantidad de casos de la serie histórica desde la reemergencia. Del análisis de esta serie, surgen 3 departamentos argentinos con la mayor tasa de incidencia cuando no se discrimina por serotipos (Chacabuco e Independencia en Chaco; Iguazú en Misiones). Cuando se desagrega por serotipos, la mayor cantidad de casos fue por serotipo 1 y coinciden los

departamentos más afectados mencionados anteriormente. Una gran proporción de esta tasa de incidencia está influida por el brote del año 2009. Se evaluó la cantidad de departamentos que superaron los 1000 casos por 100.000 habitantes. De los departamentos evaluados que tuvieron mayor cantidad de casos en 2016, se seleccionaron los que tuvieron casos en los cinco años anteriores, lo que da un número de 34, aunque solo 5 tuvieron casos en tres años del período. El único departamento que tuvo casos en toda la serie fue Orán, en Salta, con bajo número de casos notificados en todo el período. Ningún departamento tuvo transmisión de dengue sostenida, hecho que constituye criterio de endemidad, si se tiene en cuenta la actividad registrada durante la serie histórica, ya que en 2001 y 2005 no se registraron casos de la enfermedad en nuestro país. Se elaboró una clasificación de riesgo ambiental según la presencia del vector en cada localidad del territorio y las temperaturas medias diarias, clasificando como de mayor riesgo los departamentos que registraron alto riesgo ambiental en al menos una localidad de su territorio. De acuerdo con esto, 117 departamentos tuvieron muy alto riesgo, 190 riesgo alto, 89 riesgo medio y 114 riesgo bajo. Se estimó la población entre 10 y 45 años, que es el grupo de personas más afectado en la serie histórica en nuestro país, de esos mismos departamentos lo que representa 23.069.602 habitantes. Resta efectuar en el análisis la desagregación de la población por grupos de edad y relacionarla con esas variables ambientales para poder avanzar en la elaboración de la clasificación de riesgo del dengue en nuestro país.

### **Actualización de datos del laboratorio productor**

El Dr. César Mascareñas, representante del laboratorio Sanofi Pasteur, presenta una actualización de datos de la vacuna CYD-TDV, así como los datos disponibles acerca de los programas de implementación de la vacuna en Filipinas y Brasil (municipios del Estado de Paraná). Dado que se trata de datos confidenciales presentados a pedido de la CoNaln, los mismos no figurarán en esta acta.

### **Consideraciones sobre la utilización de la vacuna CYD-TDV en salud pública. Aspectos de seguridad, eficacia y programáticos.**

El Dr. Cristian Biscayart explicita que en los últimos tiempos la Dirección se encargó de estudiar diferentes fases de ensayos clínicos para evaluar las vacunas en desarrollo contra el dengue. Durante la presentación se abordaron las consideraciones sobre eficacia, seguridad, vigilancia post-licencia, aspectos programáticos y las consecuencias globales en relación con la vacuna CYD-TDV

En cuanto a la eficacia global, resalta que ésta alcanzó el 65,6% en niños mayores de 9 años (dengue sintomático virológicamente confirmado). Se ha verificado eficacia parcial y heterogénea según el grupo etario (menor para los < 9 años) status serológico (menor para los seronegativos) y serotipo (menor para DENV 2). El Dr. Biscayart resalta que la vacuna genera una respuesta homotípica a DENV4 y heterotípica para los otros virus. La falta de correlato de protección dificulta definir el nivel de inmunidad protectora y también es importante considerar que la falta de proteínas no estructurales en la vacuna no estimula completamente a la respuesta T (otorgada por la infección natural) y esto provocaría una respuesta inmune incompleta. Además, no hay estudios en gran escala sobre eficacia en > 16 años.

A modo de recordatorio, el Dr. Biscayart comenta la asociación de gravedad del dengue según el serotipo infectante, citando que la infección primaria con DEN1 y DEN3 resulta en enfermedad grave más frecuentemente que la infección primaria con DENV 2 Y DENV 4. La infección secundaria con DENV 2 se asocia con enfermedad más grave (aprox. el doble de fiebre hemorrágica por dengue –FHD–) que para DENV 4);. La infección secundaria se asocia con enfermedad más severa (aproximadamente el doble de FHD que con DENV 4) y que para DENV4 es a la que menos asociada está. Resalta que la infección por DENV2 en Asia y en América puede causar enfermedad grave con mayor frecuencia.

En cuando a inmunidad, el Dr. Biscayart agrega que no hay datos de seguridad en nuestro continente por debajo de los 9 años, y que los estudios mostraron un mayor riesgo de internación en la población vacunada seronegativa.

En la vigilancia post licencia idealmente debe determinarse el estatus serológico de la población que se vacunará, pero en países de medianos ingresos eso requiere una gran infraestructura de salud pública. El SAGE no dejó claro qué debe hacerse en poblaciones con endemicidad entre 50 y 69%.

En cuanto a los aspectos programáticos, es elemental la definición de poblaciones objetivo, tener equidad de la intervención, mantener un esquema de 3 dosis en 12 meses, sostener un intervalo entre dosis. El Dr. Biscayart considera que la baja eficacia puede ser una amenaza para el compromiso político y financiero y un desafío para la comunicación a la comunidad sobre eficacia y riesgo. Resulta indispensable realizar una vigilancia post licencia.

Para las consecuencias globales, el Dr. Biscayart comenta que posiblemente la vacuna CYD-TDV contra el dengue podría dificultar la estrategia de vacunación, ya que resulta muy difícil explicar a la población por qué se vacunan ciertas comunidades y otras no, si para la decisión debe

tenerse en cuenta el riesgo y no la existencia de casos; porque podría llevar a la postergación de otras medidas de control.

Los miembros del core plantean las dificultades logísticas que implicaría la implementación de la vacuna contra dengue. Por su parte la representante PAI del NEA destaca que en la región existe una importante expectativa para su uso como herramienta preventiva.

Finalmente, la CoNaIn decide solicitarle a la Dirección de Epidemiología datos más precisos para poder definir si existen criterios de endemidad que justifiquen la incorporación de la vacuna en determinadas regiones del país. También consideró necesario, continuar analizando esta vacuna como se está haciendo actualmente, fuera del brote, ya que llegado el mismo la vacuna no será útil

Se decide analizar dichos datos y formular la recomendación final en la próxima reunión de la comisión que se realizará el 14 de noviembre de 2017