

INTRODUCCIÓN DE NUEVAS VACUNAS EN CUBA: CONTRIBUCIONES DE LAS ESTRATEGIAS DE SALUD PÚBLICA EN LA EVALUACIÓN DE LA NUEVA VACUNA CUBANA CONTRA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*.

UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Instituto Finlay de Vacunas (IFV)

AUTORES PRINCIPALES: Nivaldo Linares Pérez¹, María Eugenia Toledo Romani², Dagmar García Rivera¹, Yuri Valdés Balbín¹, Darielys Santana Mederos¹ y Vicente Vérez Bencomo¹.

OTROS AUTORES: Beatriz Paredes Moreno¹, Laura Martha Rodríguez Noda¹, Gilda Torano², María Felicia Casanova³, Mayelín Mirabal¹, Susana Borroto², Anaí García Fariñas⁴, Carlos Dotres Martínez⁵, Rinaldo Puga Gómez⁵ y Adriana Rodríguez Valdez⁶.

AFILIACIÓN DE LOS AUTORES: ¹Instituto Finlay de Vacunas (IFV); ²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) ³ Hospital Pediátrico Universitario “Paquito González Cueto” de Cienfuegos, ⁴Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP), ⁵Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” de La Habana, y ⁶Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba.

COLABORADORES:, Marisel Martínez Pérez¹, Alina Álvarez¹, Meiby C Rodríguez¹, Marlene Armesto del Río¹, Isabel Luis González¹, Iván E. Cuevas Valdespino¹, Amarilis Pérez¹, Yamilka Soroa¹, Yanet Rodríguez¹, Martínez Dayana¹, Garcés Aniurka¹, Mislady Rodríguez², Daniela Suárez Aspaza², Alicia Reyes², Alain Reyes Sebasco³, Mercedes Fonseca³, Martha Montes de Oca³, Kenia Carrandi³, Dunia Chávez³, Mayra Rodríguez³, Antonio Velázquez Águila³, Iliana García Rodríguez³, Cary Tere Llul Tombo³, Juan Yanes Macías³, María Elena Mesa⁴, Niurka Molina Águila⁴, Dania Vega Mendoza⁴, Yariset Ricardo⁴, Carmen Broño⁴, Rafael del Valle Rodríguez⁴, Ernesto Legarreta Peña⁴, Ana María Gálvez⁵, Martha Marrero⁵, Gladys Abreu Suárez⁶, Gladys Fuentes Fernández⁶, Miosotis Pérez Orta⁶, Lidia Teresita Ramos Carpenté⁷, Concepción Sánchez Infante⁷, María Cristina Reyes López⁷, Neyda González⁸, Nordis Caridad Donatién Rojas⁸, Moraima Malfran García⁸, Luis Enrique Rondón Rondón⁸, Bertha Isabel Rondón Peña⁸, Caridad Tamayo⁹, Magdevis González⁹, Mariela Cuza Ferrer⁹, Zamira Yaresma Maceira Soto⁹, Sadis Suarez¹⁰, Alexis Díaz Brito¹⁰, Itciar Áreas¹¹, José Guillén¹¹, Julio C Popa¹¹, Daysi Figueredo¹¹, Laura Galeano¹², Silvia Odriozola Guitart¹² y Lena López¹³.

AFILIACIÓN DE LOS COLABORADORES: ¹Instituto Finlay de Vacunas (IFV); ²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK); ³Hospital Pediátrico Universitario “Paquito González Cueto”, Cienfuegos; ⁴Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana; ⁵Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP); ⁶Hospital

Pediátrico Docente “Centro Habana”, La Habana; ⁷Hospital Pediátrico Docente “William Soler”, La Habana; ⁸ Hospital Infantil Norte “Juan de la Cruz Martínez Maceira”, Santiago de Cuba; ⁹Hospital Infantil Sur “Antonio María Beguez Cesar”, Santiago de Cuba; ¹⁰Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Cienfuegos; ¹¹Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba; ¹²Facultad de Economía y Contabilidad de la Universidad de la Habana; y ¹³Programa Nacional de Vacunación del Ministerio de Salud Pública.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA: Nivaldo Linares-Pérez, Instituto Finlay de Vacunas. Ave 21 #19810 e/198 y 200. Atabey. Playa. P.O. box 16042, La Habana. Cuba. CP: 11600. Tel. +53 72715032. Email: nlinares@finlay.edu.cu

RESUMEN

*Antecedentes*¹: La introducción de nuevas vacunas en Cuba constituye una prioridad para el Estado y el Sistema de Salud. Los resultados dependen del esfuerzo conjunto de la industria biotecnológica y las instituciones médicas. Acelerar el proceso de introducción de vacunas ya existentes o de nuevos candidatos vacunales cubanos requiere de la implementación de estrategias de salud pública que permitan: 1) maximizar el efecto poblacional más allá del efecto individual al vacunar individuos aislados; 2) generar datos robustos y confiables basados en la vigilancia centinela de la enfermedad y los riesgos (estado de portador) que permitan monitorear el impacto de las vacunas en el corto, mediano y largo plazo para su actualización; y 3) crear una plataforma de sitios de estudio con capacidad técnica y material para la evaluación clínica, que de manera costo-efectiva y aprovechando las fortalezas del Sistema de Salud cubano, facilite la realización de estudios faseados o paralelos para registro.

La incorporación de vacunas antineumocócica a los programas de inmunización ha representado un dramático decrecimiento de la enfermedad invasiva, pero ha impuesto el reto de la mejora de los productos y el monitoreo sistemático del impacto ante el “fenómeno de la reemergencia”. Por sus elevados precios en el mercado, aun Cuba no cuenta con este beneficio para la población infantil.

Problema que se ha resuelto de acuerdo con los objetivos del trabajo

Este trabajo sustenta: 1) la estrategia cubana de introducción de la vacunación antineumocócica en Cuba, aportando al cambio de paradigma internacional de generar un efecto de protección poblacional (maximizar el efecto indirecto de la vacunación sobre el estado de portador y la circulación de serotipos); 2) la organización de la evaluación clínica y la vigilancia basada en sitios centinelas, para evaluar el impacto

¹ Los autores principales Yuri Valdés Balbín y Vicente Vérez Bencomo, así como los otros autores Dagmar García Rivera, Darielys Santana Mederos, Beatriz Paredes Moreno, Laura Martha Rodríguez Noda, Carlos Dotres Martínez y Rinaldo Puga Gómez, recibieron el premio 2015 de la ACC por el trabajo titulado “Vacuna heptavalente conjugada contra los neumococos: de la hipótesis de investigación a la evaluación clínica Fase-I”.

sobre la enfermedad y la colonización (como *endpoint* principal); y 3) las estimaciones de carga de enfermedad y el costo-efectividad de introducir el candidato vacunal cubano conjugado heptavalente comparado con no vacunar.

Resultados: Se sintetizan 3 ejes de resultados de elevado valor práctico y beneficio social consistentes en: 1) La propuesta y operacionalización de la estrategia de introducción acelerada de la vacunación antineumocócica, priorizando los niños pre-escolares (grupo poblacional que sostiene la mayor carga de colonización), para generar un efecto indirecto sobre los lactantes y la mortalidad infantil; 2) el modelo de evaluación clínica propuesto para la nueva vacuna cubana y el monitoreo sistemático de la efectividad e impacto la vigilancia a través de sitios centinelas, que cierra un ciclo completo de evaluación para brindar evidencias robustas para su uso y comercialización; y 3) la demostración (como parte de un esfuerzo colaborativo con la Organización Panamericana de la Salud utilizando el Modelo PROVAC) que introducir la vacunación antineumocócica en Cuba resulta una alternativa necesaria y costo-efectiva desde la perspectiva del Sistema de Salud y la Sociedad en general.

Valor Científico:

- La estrategia planeada para la introducción de la vacunación antineumocócica en Cuba operacionaliza el reto de cambiar el paradigma de la “protección individual al efecto poblacional”. Publicación de expertos y organismos internacionales avalan su contribución en *International Journal of Infectious Disease*.
- El Modelo de evaluación propuesto para la nueva vacuna cubana antineumocócica resulta novedoso al cerrar un ciclo completo de evaluación de efectividad e impacto que integra la investigación clínica y epidemiológica y combina la medición de efectos directos e indirectos sobre la enfermedad y el estado de portador. Como modelo metodológico puede ser adoptado en la evaluación de nuevos candidatos vacunales.
- Se realizan las primeras estimaciones de carga de enfermedad y de costo-efectividad de la introducción de la vacunación antineumocócica utilizando modelos internacionales y asesorado por el grupo de expertos (JHU) para el Proyecto Global de Estimación de Carga de la OMS.

Valor Práctico y Metodológico

- La organización y fortalecimiento técnico y material de una red de vigilancia centinela (tres sitios y 6 hospitales representativos de las tres regiones del país) aporta hoy más del 70% de los aislamientos de neumococos que se caracterizan en el Laboratorio Nacional de Referencia de Cuba. Una vez introducida la vacuna permitirá monitorear el impacto y el fenómeno de la reemergencia.
- Hoy Cuba cuenta con estudios de línea de base sobre la enfermedad neumocócica y la colonización nasofaríngea en tres provincias del país que soportan la necesidad de la introducción acelerada de la vacunación antineumocócica.
- La formación técnica del personal vinculado a la investigación clínica y de impacto de la nueva vacuna antineumocócica cubana permitirá su participación en los ensayos clínicos de nuevos candidatos vacunales
- Cada una de los problemas de investigación relacionados con la enfermedad neumocócica y la colonización nasofaríngea han sido incorporados a los trabajos de

terminación de tesis de residencia y maestría en los sitios centinela. Ello establece un vínculo permanente entre la industria, la academia y el sistema de salud

Valor Social

- La introducción de la vacunación antineumocócica en la provincia Cienfuegos como parte de la evaluación de efectividad representa el beneficio de más de 27000 niños preescolares protegidos contra esta enfermedad y una forma de planear estrategias aceleradas con amplio beneficio social
- La evaluación del costo-efectividad de la vacunación utilizando modelos internacionales (PROVAC) avala el beneficio social de la nueva vacuna cubana contra los neumococos

Avala: El trabajo se encuentra avalado por la Oficina Cubana de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los Programas Nacionales de Vacunación y Materno Infantil del MINSAP, la Sociedad Cubana de Pediatría, el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP) y el Consejo de Dirección del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana, y “Paquito González Cueto” de Cienfuegos y los Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Cienfuegos y Santiago de Cuba.

Avala de expertos internacionales a propósito de la publicación de la estrategia cubana: 1) Gail L. Rodgers and Keith P. Klugman. A new paradigm in pneumococcal conjugate vaccination: moving from individual to herd protection. *International Journal of Infectious Diseases* Volume 60, July 2017, Pages 96-97; 2) Brian Wahl and Katherine L O’Brien. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Report of Cuban estimates, 2017.

Publicaciones:

- Nivaldo Linares-Pérez, María E. Toledo-Romaní, Darielys Santana-Mederos, Anaí García-Fariñas, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín and Vicente Vérez-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
- Suplemento especial de la Revista Cubana de Pediatría (18 artículos) *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(sup) <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7> / <http://www.sld.cu/anuncio/2017/02/27/publicado-suplemento-especial-de-la-revista-cubana-de-pediatria-sobre-el-neumococ> (18 artículos)

Tesis y presentaciones en eventos científicos: 4 tesis de residencia de la Especialidad de Pediatría y 2 tesis de Licenciatura en Economía, todas terminadas; y 5 de la Especialidad de Higiene y Epidemiología, 1 tesis de Maestría en Salud Pública y 1 Doctorado en Ciencias Médicas, todas actualmente en curso. Los resultados se han presentado en 2 eventos nacionales (VI Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos y VII Congreso Nacional “Higiene y Epidemiología, ambos en La Habana, 2016) e internacionales (*VACCIPHARMA*, Varadero 2015 y 2017 y *10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases*, Glasgow, Scotland, 2016).

COMUNICACIÓN CORTA

Introducción

La decisión de introducir nuevas vacunas en los programas de inmunización pasa por considerar estrategias de salud pública agrupadas en 3 áreas fundamentales para: 1) la demostración de eficacia sobre la carga de enfermedad a nivel poblacional, 2) la evaluación sistemática de la seguridad y el desempeño de la vacuna, y 3) la garantía de un suministro confiable para la administración en el largo plazo (costo, asequibilidad y costo-efectividad) (OMS, 2014). Se necesita además generar datos robustos y confiables basados en la vigilancia de la enfermedad y los riesgos, que permitan monitorear el impacto de las vacunas y para su actualización. Así como, crear una plataforma de sitios de estudio con capacidad técnica y material para la evaluación clínica que de manera costo-efectiva permita la realización de estudios faseados o paralelos, aprovechando las fortalezas de los sistemas de salud.

La vacunación antineumocócica es la herramienta de salud pública más eficaz para prevenir la enfermedades invasivas y no invasivas (Vujicic M, 2016). Sin embargo, desde principios de los años 2000 hasta la actualidad, se ha comprobado que su precio es uno de los factores determinantes de la viabilidad de los programas de vacunación (Mo X, 2016). Por ello, existe consenso entre los expertos internacionales sobre la necesidad de comprender mejor el número y esquemas de dosis a administrar para potenciar el efecto poblacional sobre la enfermedad y el estado de portador (Vujicic, 2016; Hombach, 2005).

A pesar de que la incorporación de nuevas vacunas en Cuba constituye una prioridad para el Estado y el Sistema de Salud, el país no ha introducido hasta la fecha la vacunación antineumocócica por sus altos costos en el mercado. En la última década se ha dado gran prioridad al desarrollo de un nuevo candidato vacunal conjugado heptavalente cubano (PCV7-T), no solo considerado de alta complejidad tecnológica sino también complejo en su evaluación clínica, al tener que demostrar el efecto en múltiples *endpoint*, en diferentes grupos metas y lo que es más importante, el impacto poblacional. La vacuna contiene siete serotipos, prevalentes en todo el mundo, que representan más del 70% de los serotipos aislados (Castaneda E, 2005; Johnson HL, 2010). Su composición incluye 2 µg de PS de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados con toxoide tetánico y adsorbidos sobre fosfato de aluminio (Dotres, 2014).

Este trabajo presenta el abordaje de los retos científicos, metodológicos y prácticos en la evaluación del candidato vacunal conjugado heptavalente cubano contra los *Streptococcus pneumoniae* a partir del diseño e implementación de estrategias de salud pública en un esfuerzo conjunto de la industria biotecnológica cubana y las instituciones médicas del Sistema Nacional de Salud.

- El reto científico principal para la introducción y comercialización de esta vacuna en la era de PCV13 estuvo basado en diseñar una estrategia de vacunación basada en menores precios del producto, menor número de dosis y una efectividad comparable con las vacunas comerciales registradas. Esto resulta posible a partir de una estrategia que abarca los grupos metas que concentran la mayor carga de colonización y no solo los de mayor riesgo de enfermar. Su adopción, podría representar el camino para garantizar la sostenibilidad en los programas de vacunación en Cuba, los países de bajos ingresos y grupos poblacionales desfavorecidos.
- Otro de los retos consistía en diseñar e implementar la estrategia de evaluación clínica del producto combinando ensayos clínicos y estudios observacionales basados en la vigilancia centinela, de manera que se garantizara no solo el registro del producto, sino también el monitoreo en el corto, mediano y largo plazo del impacto poblacional, la inmunidad de rebaño y la reemergencia de nuevos serotipos.
- Demostrar la necesidad de vacunar a partir de estudios de carga de enfermedad y el costo- efectividad de la vacunación desde la perspectiva del sistema de salud y la sociedad en general, es el tercero de los retos abordados en este trabajo

La contribución al conocimiento internacional de estas estrategias ha sido avalada por expertos y publicaciones en revistas de impacto (Linares-Pérez, 2017). Las evaluaciones asesoradas por organismos e instituciones internacionales como la OPS para los estudios de costo- efectividad (Clark, 2013) y la Universidad John Hopkins (O' Brien, 2009) para de carga de enfermedad, permiten la comparabilidad de los datos de Cuba con los realizados en otros países que ya han introducido la vacunación antineumocócica (ver información complementaria en anexos).

Novedad y principales resultados

1. La estrategia de implementación de la vacunación antineumocócica en Cuba

Propone un enfoque novedoso al proteger a los niños preescolares como primera línea de población meta, para generar un efecto indirecto en los lactantes (inmunidad de rebaño) e impactar en la transmisión a nivel poblacional. Ha sido diseñada tomando en consideración la necesidad de maximizar los efectos directos e indirectos (Linares-Pérez, 2017)

Resulta completamente diferente a los enfoques hasta el momento utilizados, al plantear la vacunación en niños preescolares previo a su uso en lactantes. Incluye entre los resultados esperados de una campaña masiva con altas coberturas, un significativo impacto sobre la colonización nasofaríngea no solo entre los vacunados, sino entre la población general. Reducción de entre 25% y 60%, partiendo de los resultados de estudios de línea de base que estiman una prevalencia en población infantil entre 22 y 31.1% (Toledo-Romaní, 2017a; Toledo-Romaní, 2017b)

El número de dosis necesarias para reducir un portador entre niños de 3 a 5 años es de 9 como promedio, y de 26 entre los niños de 1 a 2 años. De manera que se necesitarían 17 dosis para reducir un portador en niños preescolares vs. 39 dosis para reducir un portador al vacunar solamente los lactantes (Linares-Pérez, 2017)

La contribución de la estrategia cubana soporta el cambio de paradigma de pasar de la protección individual al efecto poblacional basado en un riguroso cuerpo de evidencias y permite responder a preguntas científicas hoy no respondidas a nivel internacional sobre: 1) cuál es la importancia de los niños preescolares como reservorio de *Streptococcus pneumoniae*?, 2) cuáles son los efectos directos e indirectos de dirigir la vacunación a este nuevo grupo meta?, 3) qué efecto de rebaño se produce en la población lactante? , 4) cuál es el efecto en la colonización nasofaríngea en vacunados y no vacunados? y 5) cuál es la duración de dicho efecto?. (Linares-Pérez, 2017)

Cuba cuenta con una oportunidad única para demostrar la efectividad de la vacuna (efectos directos e indirectos) en una cohorte poblacional de más de 27000 niños preescolares y de evaluar la duración del efecto 5 años posterior a su utilización (Estudio clínico en curso en la provincia de Cienfuegos) (ver información complementaria en anexos).

2. El modelo de evaluación de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae*

La evaluación de la nueva vacuna requiere de una estrategia que combine la investigación clínica, epidemiológica y la evaluación del impacto en salud.

El modelo metodológico diseñado e implementado, combina la revisión de la evidencia disponible en la literatura y las recomendaciones internacionales con el consenso de productores, tomadores de decisiones e investigadores nacionales e internacionales.

Se proponen las fases, enfoques metodológicos y diseños de estudios, para generar la evidencia científica sobre PCV7-T. alcanzando como población meta los niños preescolares y los lactantes. Se presenta y operacionaliza la estrategia de evaluación en el contexto cubano en términos de objetivos, procesos clave y componentes principales.

Estudios planeados en la estrategia y ya concluidos, demuestran la carga de enfermedad neumocócica y la prevalencia de colonización nasofaríngea que justifica la vacunación en la población infantil -*Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(sup)². Se muestran evidencias de la seguridad, inmunogenicidad y efecto de PCV7-T en el estado de

² Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7>

portador, a partir de ensayos clínicos controlados (González, 2015 y Dotres, 2014; CQB, 2015).

La implementación de la vigilancia basada en sitios centinelas en 6 hospitales pediátricos de tres provincias del país (La Habana, Cienfuegos y Santiago de Cuba) aporta hoy más del 70% de los aislamientos de neumococos que se caracterizan en el Laboratorio Nacional de Referencia de Cuba y más del 90% de los de casos de neumonía (Toledo-Romaní, 2017). Una vez introducida la vacuna permitirá monitorear el impacto y el fenómeno del reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae*.

Se concluye que el cuerpo de evidencias científicas rigurosamente generadas sobre PCV7-T facilitará la toma de decisiones para su introducción, uso a través del Programa Nacional de Vacunación y su posterior comercialización por el Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

Como modelo metodológico puede ser adoptado y modificado para la evaluación de otros candidatos vacunales

3. Las estimaciones de carga de enfermedad y el costo-efectividad de la introducción utilizando modelos internacionales

Como parte de un esfuerzo colaborativo con el Proyecto de Estimación de Carga Global de Enfermedad de la OMS coordinador desde la Universidad John Hopkins (O'Brien, 2009), se realizaron las primeras estimaciones en Cuba de la carga de morbilidad y mortalidad atribuible a neumococo para 3 de los principales síndromes atribuibles a este patógeno: neumonía, meningitis y enfermedad invasiva no neumonía/no meningitis. Un Comité independiente de la OMS reviso y apporto los *inputs* del enfoque conceptual y del modelo para las estimaciones con datos de países de varias regiones del mundo, incluido Cuba, (ver información complementaria en anexos).

Se estimó que en ausencia de la vacunación la proporción de casos severos por enfermedad neumocócica es de 970 por cada 1000 nacidos vivos y la mortalidad de 39. La tasa de incidencia de neumonía de posible etiología neumocócica fue de 230.08 (RI 198.52 - 273.5). La tasa de incidencia de casos severos fue de 149.16 (RI 111.75 - 170.03) y la letalidad del 2%.

Por primera vez se tienen datos de carga de enfermedad invasiva (no meningitis/ no neumonía) que reflejan una elevada letalidad (14%)y una incidencia de casos severos de 9.97 (RI: 4.48 - 20.72)

También en colaboración con la OPS y utilizando el modelo TRIVAC (Clark, 2013) de la Iniciativa PROVAC (Andrus, 2007), se realizaron las estimaciones del costo efectividad de introducir el candidato vacunal cubano conjugado heptavalente contra los neumococos comparado con la alternativa de no vacunar (García, 2017).

Se demostró que la introducción de la vacuna cubano podría representar ahorros para el sistema de salud por concepto de manejo de casos y hospitalizaciones de aproximadamente USD -374.222.571.

Se constató que la reducción de los años de vida perdidos por discapacidad asociada a la vacunación sería de -14.640.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Dávila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Reports*. 2007;122(6):811.C19-C29.

Clark A, Jauregui B, Griffiths U, Janusz CB, Bolanos-Sierra B, Hajjeh R, et al. TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b, pneumococcal and rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2013;31:C19-C29.

Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, de Cunto Brandileone MC, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of Streptococcus pneumoniae invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(9):e265-e70.

Centro de Química Biomolecular. Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la Vacuna Conjugada Heptavalente Contra Neumococos en niños y lactantes sanos. Fase I. Informe Final de Ensayo Clínico (CQB/NEU/12/EC-I/02). Centro de Química Biomolecular. La Habana; 2015.

Dotres CP, Puga R, Ricardo Y, Brono CR, Paredes B, Echemendía V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine* 2014;32(41):5266–70.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

García A, Linares N, Toledo ME, Marrero A, Reyes A, Bess C, Clark AD. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine introduction in Cuba. VACCIPHARMA 2017 Pneumococcal Symposium. Varadero, Cuba, 2017.

González N, Paredes B, Pérez S, Mirabal M, Rivero I, González C, et al. Safety and immunogenicity of Cuban antipneumococcal conjugate vaccine PCV7-TT in healthy adults. MEDICC Review. 2015;17(4):32-7.

Hombach J, Solomon T, Kurane I, Jacobson J, Wood D. Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2–3 September, 2004. Vaccine 2005;23(45):5205–11.

Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS medicine 2010;7(10):e100034.

Mo X, Gai Tobe R, Liu X, Mori R. Cost-effectiveness and Health Benefits of Pediatric 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Forecasting 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in China. Pediatr Infect Dis J 2016;35:e353–61.

Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Santana-Mederos D, García-Fariñas A, García-Rivera A, Valdés-Balbín Y and Vérez-Bencomo V. 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.

O'Brien K, Wolfson L, Watt J, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine O, Cherian T, for the Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374: 893–902.

Organización Mundial de la Salud (2014). Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización: de la decisión a la implementación y el monitoreo. Ediciones de la OMS. Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Toledo-Romaní ME, Linares-Pérez N, Toraño G, Borroto S, Rodríguez M, Luis I, Mirabal M, Armesto M, Rodríguez LM, Garcés A, Martínez D, Soroa Y, Castellanos D,

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

Dotres CP, Fonceca M, Montes de Oca M, Infante C, Abreu A, González N, Tamayo C, Guillen JR, Arias I, Rodríguez A, and Sentinel Surveillance Team of Pneumococcal Project. Population-based surveillance of pneumococcal disease and nasopharyngeal colonization. the strategy for monitoring the impact of the new pneumococcal vaccine in Cuba. VACCIPHARMA 2017Pneumococcal Symposium. Varadero, Cuba, 2017.

Vujicic M, Weber SE, Nikolic IA, Atun R, Kumar R. An analysis of GAVI, the Global Fund and World Bank support for human resources for health in developing countries. Health policy and planning 2016;2012:czs012.