VIII Jornades Catalanes de Salut Internacional i Medicina Tropical
Barcelona, 7 y 8 de mayo 2015

VACUNA TETRAVALENTE FRENTE AL DENGUE: UNA REALIDAD

Susana Otero Romero

Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Vall d'Hebron

Contenido

1. **CONCEPTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR DENGUE Y REQUERIMIENTOS DE LA VACUNA.**

2. **DESARROLLO DE LA VACUNA FRENTE AL DENGUE:**

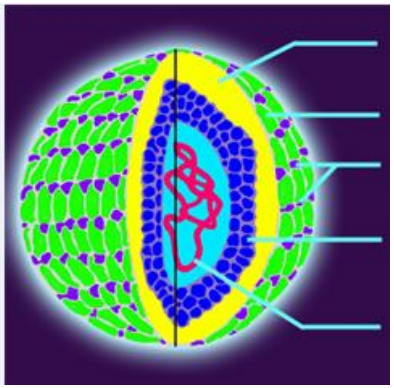
   FASE PRE-CLÍNICA
   FASE CLÍNICA I-II

3. **ENSAYOS FASE III A GRAN ESCALA**

4. **FUTURO**

Dengue

- Virus dengue (genero *flavivirus*). Transmisión: picadura del mosquito *Aedes aegypti (A. albopictus)*



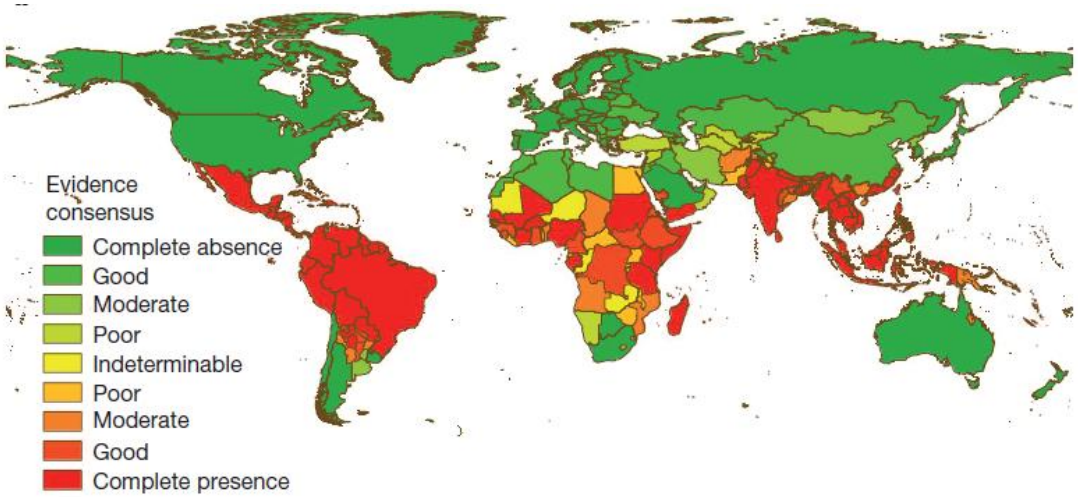
- Cuatro subtipos DEN1, DEN2, DEN3 Y DEN4.

  La infección por un determinado subtipo confiere inmunidad frente a ese subtipo pero existe susceptibilidad frente a los subtipos restantes.

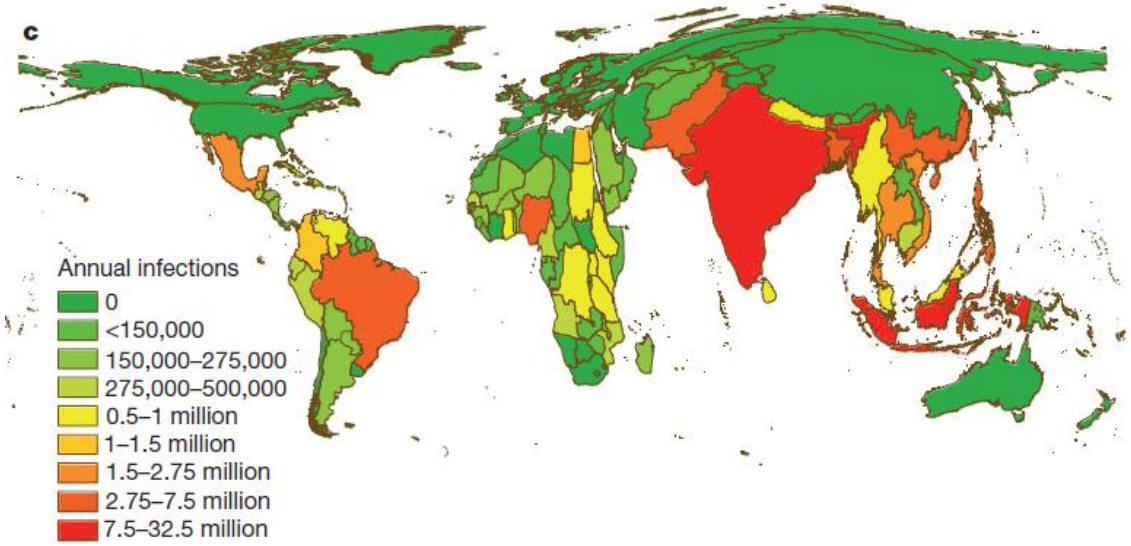
- Dengue hemorrágico: fenómeno de potenciación de la infección *(ADE: Antibody Dependent Enhancement)*.

Distribución

Riesgo de transmisión



Casos anuales



Bhatt Nature, 2013

Vacuna frente al dengue: retos

1. Obtener una vacuna tetravalente que confiera inmunidad **balanceada y duradera** frente a los cuatro subtipos.

2. **Seguridad y riesgo de ADE:**

- *Dengue like-disease* causado por el virus vacunal.
- Potenciación de la infección (respuesta vacunal incompleta o pérdida de inmunidad)

3. Establecer **correlato de protección** :

- ausencia de modelo animal
- conocimiento parcial del mecanismo de inmunidad frente al virus

4. Demostrar la efectividad y seguridad en zonas con distinto patrón epidemiológico

Contenido

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR DENGUE Y REQUERIMIENTOS DE LA VACUNA.

2. **DESARROLLO DE LA VACUNA FRENTE AL DENGUE:**

   FASE PRE-CLÍNICA
   FASE CLÍNICA I-II

3. ENSAYOS FASE III A GRAN ESCALA

4. FUTURO

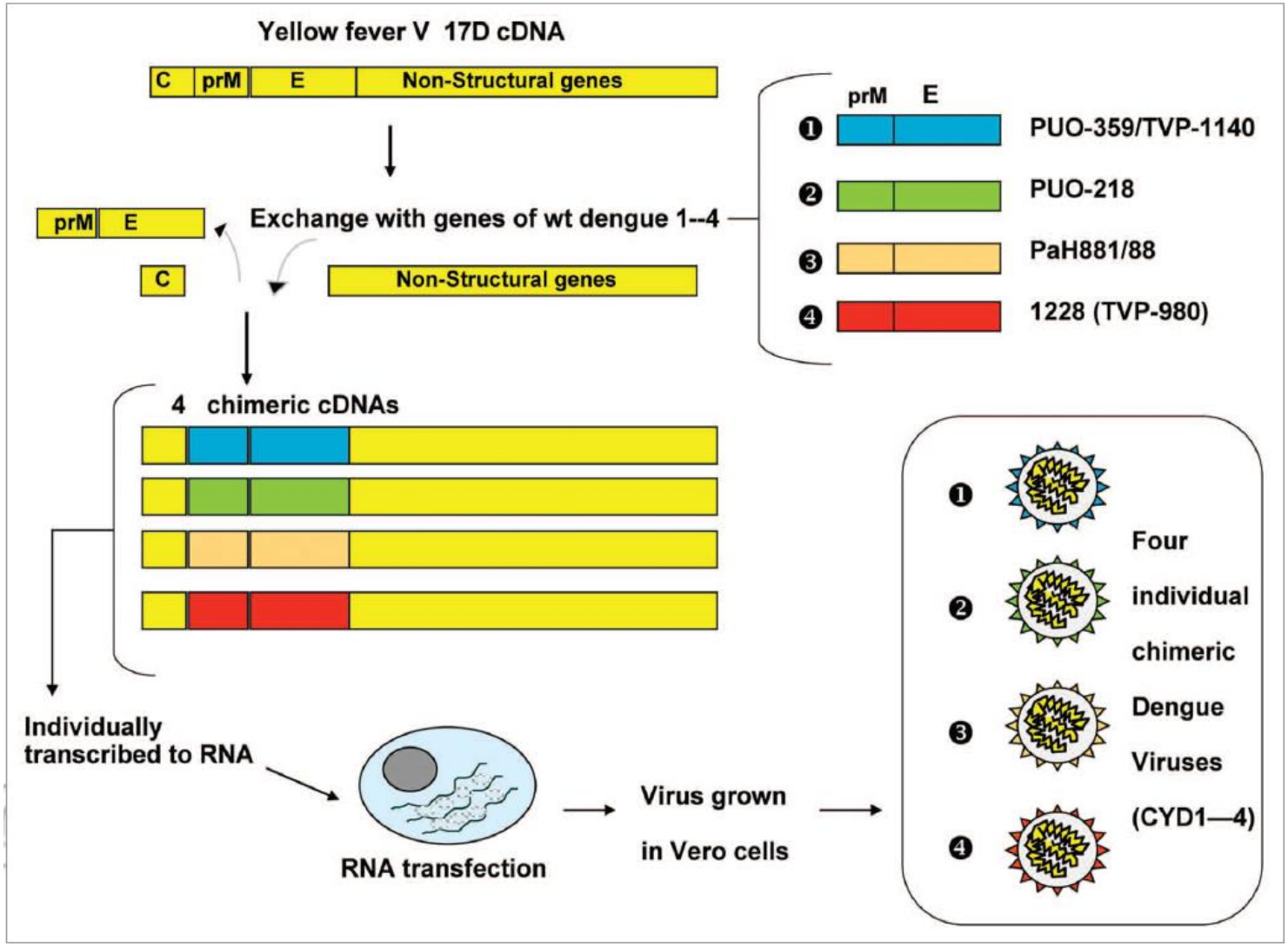
Vacunas en desarrollo

	Description	Clinical trial status
Chimeric live-attenuated vaccine		
YF17D/dengue chimeric vaccine	Recombinant infectious cDNA clone of yellow fever 17D vaccine strain as a backbone, substituting prM and E protein genes with those of the four dengue virus serotypes	Phase 3
Live-attenuated vaccine		
Tetravalent live attenuated virus	Attenuation by serial passage in PDK cells	Phase 1/2
Dengue virus infectious clone live-attenuated vaccine		
Chimeric recombinant attenuated vaccine	Attenuated DENV 2 infectious clone containing prM/M and E of DENV 1, DENV 3, and DENV 4	Phase 2
3′-UTR deletion mutant attenuated vaccine	Attenuating deletion of a 30 nucleotide sequence in 3′-UTR of DENV 1, DENV 3 and DENV 4; production of chimera with DENV 2 prM/M and E in a DENV 4-attenuated backbone	Phase 1/2
DNA		
D1ME	prM and E protein genes	Phase 1
Protein		
r80E	Expression of N-terminal 80% E protein in insect cells	Phase 1
cEDIII	Domain III of E protein gene fused to p64K protein of *Neisseria meningitides* and expressed in *Escherichia coli*	Preclinical
Inactivated		
Purified inactivated dengue virus	Whole purified inactivated virus	Phase 1
Virus-like particle		
EDIII-capsid protein	Chimeric protein comprising domain III of E protein and the capsid protein of DENV 1–4	Preclinical
Virus vector		
Alphavirus VRP	Alphavirus replicon particles expressing two configurations of dengue virus E antigen (subviral particles [prME] and soluble E dimers [E85])	Preclinical
Adenovirus	Tetravalent formulation combining two bivalent adenovirus constructs	Preclinical
Measles virus	Expression of dengue virus antigen by a vector derived from live-attenuated measles vaccine	Preclinical

Guzman M. Lancet 2015

Vacuna CYD TDV: desarrollo

Vacuna tetravalente atenuada quimérica basada en la cepa vacunal de la fiebre amarilla



Guy B. Human Vaccines, 2010

Vacuna CYD TDV: fase pre-clínica

Debido a su condición de atenuada y quimérica (GMO) ha requerido una extensa caracterización pre-clínica:

- **Estabilidad genotípica y fenotípica** (in vitro, in vivo)

- **Seguridad** (adecuado nivel de atenuación)
  - In vitro: interacción entre el virus vacunal con célula dendrítica (vs virus *wt)*
  - In vivo (NHP): usando viremia como marcador indirecto de seguridad (vs viremia con virus *wt*)

- **Inmunogenicidad** (NHP)
  - Niveles de Acs tras 1a y sucesivas dosis
  - Riesgo potencial de interferencia (respuesta inmune dominante frente a un serotipo)

Guy B. Vaccine, 2011

Vacuna CYD TDV: riesgos fase pre-clínica

- **Transmisión**: virus vacunal transmitido por vectores 
  - Mosquito debe infectarse (viremia indetectable)
  - Replicación viral en vector.

- **Recombinación** con otros flavivirus 
  - Recombinaciones muy infrecuentes y virus resultantes sin capacidad infectiva.

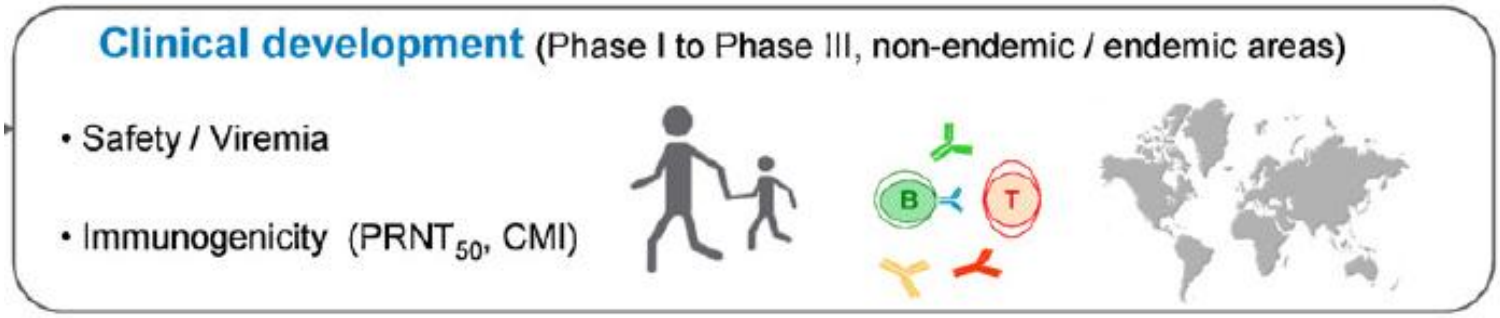
- **Reversión de la virulencia**. 
  - Alta estabilidad genética y atenuación
  - Ausencia de genes proM y E del virus FA

- **ADE** 
  - No en caso de respuesta equilibrada a los 4 serotipos.

- **Falta de protección frente a ciertas cepas**. 

Guy B. Vaccine, 2011

Vacuna TDV-CYD: fase clínica

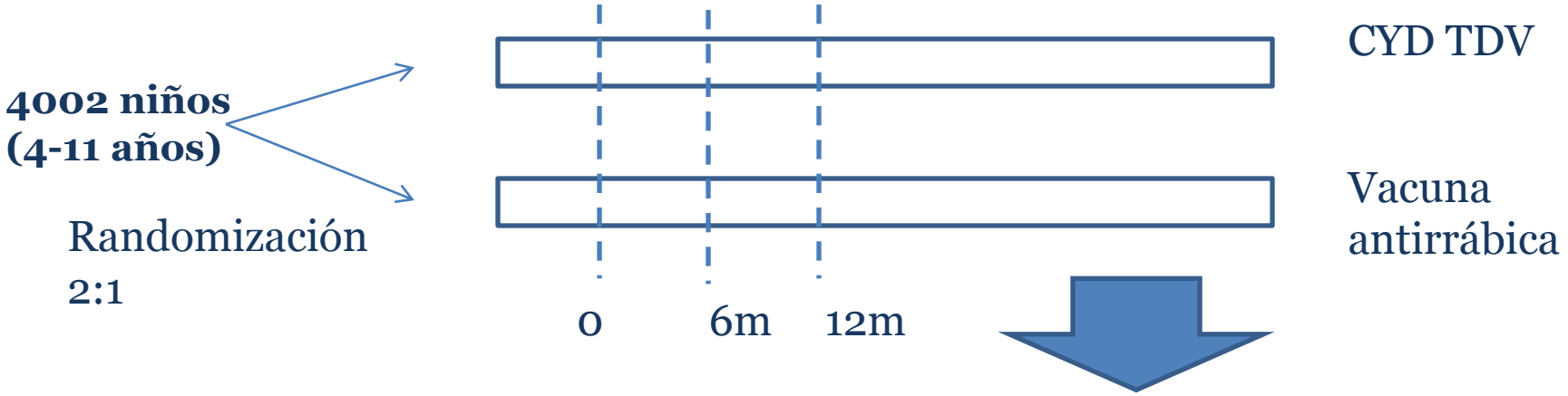


Fase I /II

- Niveles bajos de viremia tras la 1a dosis, indetectables tras sucesivas.
- Niveles altos y equilibrados de Acs tras 2,3 dosis
- Niveles mayores de Acs cuanta más separación entre dosis y si inmunidad previa a flavivirus.
- No sensibilización frente a 2as dosis por respuesta incompleta a la 1a.
- Buen perfil de seguridad.

Vacuna CYD TDV: ensayo IIB (*proof of concept*)

Ensayo IIB realizado en Tailandia (alta intensidad de transmisión, co-circulación de los 4 serotipos).



Objetivo principal: eficacia vacunal frente a episodios clínicos de dengue (confirmados en laboratorio: PCR o ELISA)

Objetivos secundarios:

- Seguridad vacunal
- Inmunogenicidad (primeros 300 reclutados)

Sabchareon, A. Plos One 2012; Sabchareon, A. Lancet 2012

Vacuna CYD TDV: ensayo IIB (*proof of concept*)

Eficacia global (por protocolo): 30,2% (IC95 95% -13,4 - 56,6)

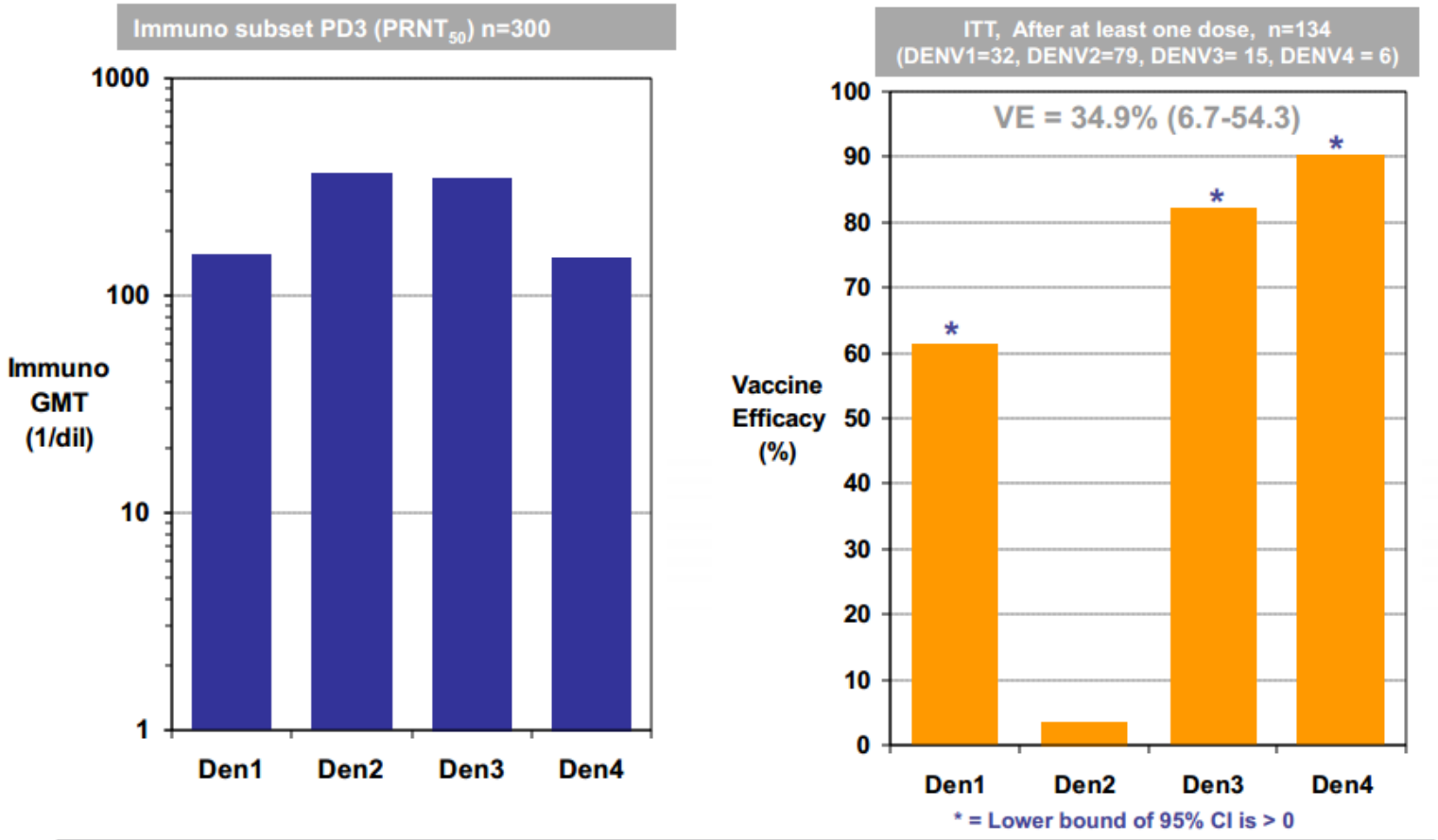
	Dengue vaccine		Control		Efficacy
	Person-years at risk	Cases or episodes*	Person-years at risk	Cases or episodes*	% (95% CI)
>28 days after three injections (per-protocol analysis)					
Cases	2522	45	1251	32	30·2% (−13·4 to 56·6)
Serotype 1 episodes	2536	9	1251	10	55·6% (−21·6 to 84·0)
Serotype 2 episodes	2510	31	1250	17	9·2% (−75·0 to 51·3)
Serotype 3 episodes	2541	1	1257	2	75·3% (−375·0 to 99·6)
Serotype 4 episodes	2542	0	1263	4	100·0% (24·8 to 100·0)
NS1-antigen positive only episodes	2542	4	1265	0	ND
After at least one injection (intention-to-treat analysis)					
Cases	5292	76	2630	58	34·9% (6·7 to 54·3)
Serotype 1 episodes	5343	14	2666	18	61·2% (17·4 to 82·1)
Serotype 2 episodes	5312	52	2662	27	3·5% (−59·8 to 40·5)
Serotype 3 episodes	5348	4	2667	11	81·9% (38·8 to 95·8)
Serotype 4 episodes	5353	1	2679	5	90·0% (10·6 to 99·8)
NS1-antigen positive only episodes	5351	5	2681	1	−150·5% (−11748·3 to 72·0)

Sabchareon, A. Lancet 2012

Vacuna CYD TDV: ensayo IIB (*proof of concept*)

Phase IIb results – 0, 6, 12 month regimen

Immunogenicity vs vaccine efficacy- intention to treat (ITT)



SANOFI PASTEUR

Vacuna CYD TDV: ensayo IIB (*proof of concept*)

- Falta de eficacia frente a DEN 2, pese a niveles adecuado de Acs:
  - Falta de concordancia antigénica entre el virus vacunal CYD2 y el virus DEN 2 circulante.
  - Interferencia en la respuesta inmune, predominio DEN 4 (los títulos de Acs elevados frente a DEN 2 serían una reacción cruzada con Acs DEN4 heterotípicos)

- Buen perfil de seguridad sin evidenciarse un riesgo de ADE en el grupo vacunado.

Sabchareon, A. Lancet 2012

Swaminathan, S. Lancet 2013

Contenido

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR DENGUE Y REQUERIMIENTOS DE LA VACUNA.

2. DESARROLLO DE LA VACUNA FRENTE AL DENGUE:

   FASE PRE-CLÍNICA
   FASE CLÍNICA I-II

3. **ENSAYOS FASE III A GRAN ESCALA**

4. FUTURO

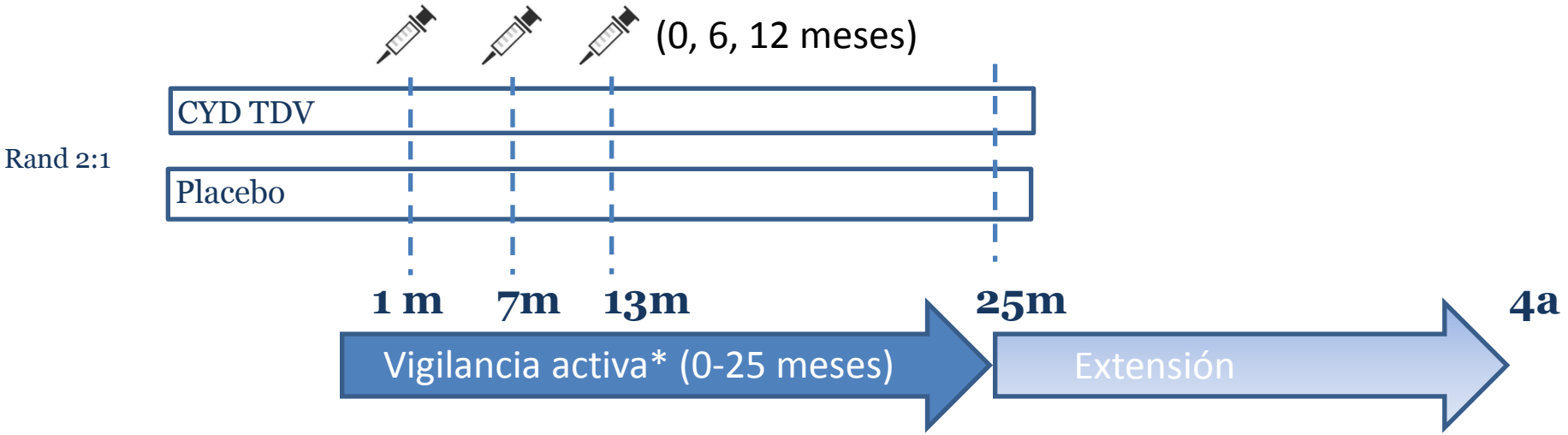
Vacuna CYD TDV: ensayos fase III-diseño

Phase III Efficacy Latin America

- Countries: Colombia, Mexico, Honduras, Puerto Rico, and Brazil
- Age group: 9-16 years
- Sample Size: 20,875

Phase III Efficacy Asian

- Countries: Thailand, Indonesia, Malaysia, Viet Nam, Philippines
- Age group: 2-14 years
- Sample Size: 10,278



Primario: prevención de episodios de dengue confirmado** (EDC) entre el mes 13 y el 25 en la población PP

Secundarios: - prevención de EDC en la población IT

- prevención de episodios de dengue severo (DH) y hospitalización por dengue.

*Si ≥ 38ºC ≥ 2 días consecutivos

** Si PCR ó ELISA +

Villar L. NEJM 2015; Capeding MR, Lancet 2014

Vacuna CYD TDV: ensayos fase III- resultados

Eficacia de la vacuna frente a EDC por cualquier serotipo

Asia

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Primary analysis (per-protocol)§	117	6526	1·8 (1·5–2·1)	133	3227	4·1 (3·5–4·9)	56·5% (43·8–66·4)
Intention-to-treat analysis¶	286	13 571	2·1 (1·9–2·4)	309	6623	4·7 (4·2–5·2)	54·8% (46·8–61·7)

Eficacia 88.5% (95% CI 58.2 – 97.9) frente a DH

Latino America

Analysis	Vaccine Group			Control Group			Vaccine Efficacy (95% CI)
	Cases/ Events*	Person-Yr at Risk†	Incidence Density (95% CI)‡	Cases/ Events*	Person-Yr at Risk†	Incidence Density (95% CI)‡	
	no.		*no./100 person-yr*	*no.*		*no./100 person-yr*	%
Per-protocol analysis	176/176	11,793	1.5 (1.3–1.7)	221/221	5,809	3.8 (3.3–4.3)	60.8 (52.0–68.0)
Intention-to-treat analysis	277/280§	26,883	1.0 (0.9–1.2)	385/388§	13,204	2.9 (2.6–3.2)	64.7 (58.7–69.8)

Eficacia 90.0% (95% CI 10.7 – 99.8) frente a DH

Villar L. NEJM 2015; Capeding MR, Lancet 2014

Vacuna CYD TDV: ensayos fase III- resultados

Eficacia de la vacuna frente a EDC según serotipos

Asia

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Efficacy against VCD, more than 28 days after third injection in all participants who had received three injections							
Serotype 1	51	6548	0·8 (0·6 to 1·0)	50	3210	1·6 (1·2 to 2·0)	50·0% (24·6 to 66·8)
Serotype 2	38	6561	0·6 (0·4 to 0·8)	29	3253	0·9 (0·6 to 1·3)	35·0% (−9·2 to 61·0)
Serotype 3	10	6613	0·2 (0·1 to 0·3)	23	3281	0·7 (0·4 to 1·1)	78·4% (52·9 to 90·8)
Serotype 4	17	6605	0·3 (0·2 to 0·4)	34	3265	1·0 (0·7 to 1·5)	75·3% (54·5 to 87·0)
Unserotyped	2	6634	<0·1 (0·0 to 0·1)	3	3309	<0·1 (0·0 to 0·3)	66·7% (−190·3 to 97·2)

Latino America

	Vaccine Group			Control Group			Vaccine Efficacy (95% CI)
	Cases	Person-Yr at Risk	Incidence Density (95% CI)	Cases	Person-Yr at Risk	Incidence Density (95% CI)	
	no.		*no./100 person-yr*	*no.*		*no./100 person-yr*	%
Modified per-protocol analysis*							
Serotype 1	66	12,478	0.5 (0.4–0.7)	66	6,196	1.1 (0.8–1.4)	50.3 (29.1–65.2)
Serotype 2	58	12,495	0.5 (0.4–0.6)	50	6,219	0.8 (0.6–1.1)	42.3 (14.0–61.1)
Serotype 3	43	12,514	0.3 (0.2–0.5)	82	6,213	1.3 (1.1–1.6)	74.0 (61.9–82.4)
Serotype 4	18	12,522	0.1 (0.1–0.2)	40	6,206	0.6 (0.5–0.9)	77.7 (60.2–88.0)
Unknown	6	12,540	<0.1 (0.0–0.1)	3	6,268	<0.1 (0.0–0.1)	0.0 (−517.8–78.6)

Vacuna CYD TDV: ensayos fase III- resultados

Eficacia según edad y pre-inmunidad

	Vaccine group			Control group			
	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	Vaccine efficacy % (95% CI)
Age strata							
9 to 11 years	150	12,172	1.2 (1.0–1.4)	192	5,967	3.2 (2.8–3.7)	61.7 (52.3–69.3)
12 to 16 years	127	14,711	0.9 (0.7–1.0)	193	7,237	2.7 (2.3–3.1)	67.6 (59.3–74.3)
Dengue serostatus at baseline							
Seropositive[1]	8	2,116	0.4 (0.2–0.7)	23	994	2.3 (1.5–3.5)	83.7 (62.2–93.7)
Seronegative	9	500	1.8 (0.8–3.4)	9	284	3.2 (1.5–5.9)	43.2 (-61.5–80.0)

Inmunogenicidad según serotipos y pre-inmunidad

	Vaccine group			Control group
	Dengue seropositive at baseline (N=1048*)	Dengue seronegative at baseline (N=251*)	All (N=1301)	All (N=643)
28 days after third injection (Month 13)				
Serotype 1	703 (634–781)	35.3 (29.8–41.9)	395 (353–441)	121 (101–145)
Serotype 2	860 (796–930)	105 (89.3–125)	574 (528–624)	129 (109–152)
Serotype 3	762 (699–830)	93.6 (80.3–109)	508 (465–555)	124 (105–147)
Serotype 4	306 (286–328)	89.5 (76.1–105)	241 (226–258)	44.3 (39–51)

Villar L. NEJM 2015;

Vacuna CYD TDV: ensayos fase III-conclusiones

- Eficacia del 60,8% en niños de 9 a 16 años (Latino América) y del 56,5% en niños de 2 a 14 años (Asia) frente a dengue confirmado, después de tres dosis.
- Además, protección del 90,0% y 88,5% frente a DH, respectivamente.
- Eficacia frente al serotipo DEN 2 menor en ambos estudios, pese a niveles similares de Acs.
- Mayor eficacia e inmunogenicidad en casos de pre-inmunidad frente al dengue
- Buen perfil de seguridad (sin casos de enf. viscerotrópica)

Villar L. NEJM 2015; Capeding MR, Lancet 2014

Contenido

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR DENGUE Y REQUERIMIENTOS DE LA VACUNA.

2. DESARROLLO DE LA VACUNA FRENTE AL DENGUE:

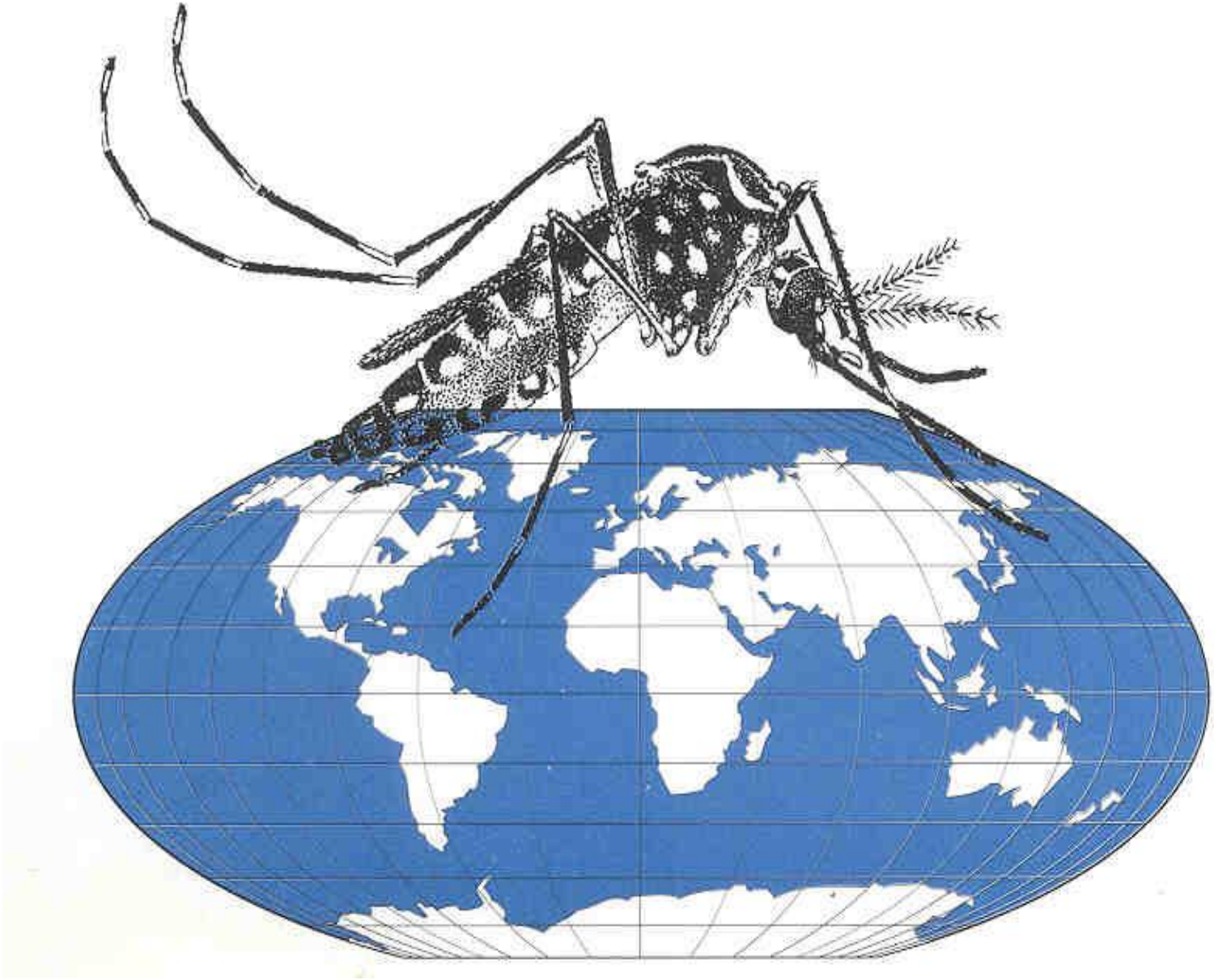
   FASE PRE-CLÍNICA
   FASE CLÍNICA I-II

3. ENSAYOS FASE III A GRAN ESCALA

4. **FUTURO**

Vacuna CYD TDV: Futuro

- Disociación entre niveles de Ac y eficacia clínica (DEN 2):
  - Necesidad de un correlato de protección
  - Revisar test de detección de Acs (PRNT)
- Menor eficacia en seronegativos frente al dengue (no protectora).
  - Subanálisis en el 10% de la muestra (20% en LA y 33% en Asia eran seronegativos).
  - Implicaciones en viajeros
- Eficacia y seguridad a largo plazo (estudios de extensión a 4 años en marcha)
- Seguridad en poblaciones especiales (HIV y otros inmunodeprimidos) y co-administración con otras vacunas
- "From vaccine to vaccination"



Muchas gracias

Material suplementario

Table S1: Country-specific baseline dengue seropositivity rate, incidence density and infecting serotype of virologically-confirmed dengue in the control group, and vaccine efficacy

Country	N randomized to receive vaccine (V) or placebo control (C)				Baseline dengue seropositivity rate[1]	Incidence density (ID) and infecting serotype of virologically-confirmed dengue in the control group (ITT)[2]						Vaccine Efficacy, (ITT)[3]	
	Overall		Subset										
	V	C	V	C	%	ID	(95%CI)	ST1	ST2	ST3	ST4	ND	%	(95% CI)
All	13920	6949	1334	666	79.4	2.9	(2.6–3.2)	109	84	106	83	14	64.7	(58.7–69.8)
Brazil	2370	1178	202	98	73.5	3.7	(2.9–4.6)	9	0	0	72	0	77.5	(66.5–85.1)
Colombia	6497	3246	613	308	92.2	2.7	(2.3–3.1)	58	33	67	9	2	67.5	(58.3–74.7)
Honduras	1866	933	200	100	85.7	4.0	(3.2–5.0)	6	20	39	0	9	71.1	(57.0–80.7)
Mexico	2312	1152	219	108	53.1	2.5	(1.9–3.2)	25	30	0	1	2	31.3	(1.3–51.9)
Puerto Rico	875	440	100	52	56.2	1.6	(0.8–2.6)	11	1	0	1	1	57.6	(-2.5–82.8)

[1]Anti-dengue seropositivity rate defined as the percentage of participants with a plaque-reduction neutralization test ($PRNT_{50}$) titer of 10 or higher against at least one serotype. [2]Incidence density (ID): number of cases per 100 person-years at risk in the intention-to-treat population; dengue virus serotype (ST) 1–4 determined by Simplexa RT-PCR; ND: not determined in this assay. [3]Intention-to-treat efficacy population included all participants who received at least one injection, and participants were analyzed in the group to which they were randomized, regardless of per-protocol criteria; VCD occurring from D0.

Villar L. NEJM 2015;

Material suplementario

Table 1: Exploratory analysis of vaccine efficacy by age strata, baseline dengue seropositivity, and country; analyses are intention-to-treat

		Vaccine group			Control group			
		Cases (n)	Person-years at risk	Incidence Density (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence Density (95% CI)	Vaccine efficacy % (95% CI)
Age strata (N)								
2 to 5 years	(2483)	120	3219	3·7 (3·1; 4·4)	89	1584	5·6 (4·5; 6·9)	33·7 (11·7; 50·0)
6 to 11 years	(5463)	137	7229	1·9 (1·6; 2·2)	165	3524	4·7 (4·0; 5·4)	59·5 (48·9; 68·0)
12 to 14 years	(2329)	29	3123	0·9 (0·6; 1·3)	55	1515	3·6 (2·7; 4·7)	74·4 (59·2; 84·3)
Dengue seropositivity at baseline in the subset (N)								
Seropositive*	(1340)	18	1811	1·0 (0·6; 1·6)	34	880	3·9 (2·7; 5·4)	74·3 (53·2; 86·3)
Seronegative	(643)	23	838	2·7 (1·7; 4·1)	18	423	4·3 (2·5; 6·6)	35·5 (−26·8; 66·7)
Country (N)								
Indonesia	(1870)	40	2431	1·6 (1·2; 2·2)	43	1195	3·6 (2·6; 4·8)	54·3 (28·0; 71·0)
Malaysia	(1401)	9	1861	0·5 (0·2; 0·9)	21	910	2·3 (1·4; 3·5)	79·0 (52·3; 91·5)
Philippines	(3501)	143	4618	3·1 (2·6; 3·6)	150	2232	6·7 (5·7; 7·8)	53·9 (41·7; 63·6)
Thailand	(1170)	44	1529	2·9 (2·1; 3·8)	45	753	6·0 (4·4; 7·9)	51·8 (25·3; 68··9)
Vietnam	(2333)	50	3132	1·6 (1·2; 2·1)	50	1532	3·3 (2·4; 4·3)	51·1 (26·1; 67·6)

A case was defined as a first episode of virologically confirmed dengue by either dengue non-structural protein (NS) 1 antigen ELISA, dengue screen PCR, or a serotype-specific PCR·* Participants with a plaque-reduction neutralisation test (PRNT50) titre of 10 or higher were considered seropositive. The person-years at risk was the cumulative time (in years) until the participant was diagnosed with VCD or until the end of the

Capeding MR, Lancet 2014

Material suplementario

Table 3: Geometric mean $PRNT_{50}$ dengue antibody titre against vaccine dengue serotypes at baseline and after the second and third injections (full analysis set for immunogenicity)

	Vaccine Group (N=1323)		Control Group (N=660)	
	m	GMT (95% CI)	m	GMT (95% CI)
Baseline				
Serotype 1	1309	38·3 (33·8; 43·5)	655	42·1 (35·0; 50·6)
Serotype 2	1313	55·3 (48·7; 62·9)	654	62·1 (51·7; 74·7)
Serotype 3	1307	40·1 (35·6; 45·1)	650	40·7 (34·5; 48·0)
Serotype 4	1313	25·3 (22·9; 28·0)	653	26·2 (22·6; 30·3)
28 days after second injection				
Serotype 1	1317	153 (137; 170)	654	46·1 (38·2; 55·7)
Serotype 2	1316	360 (329; 394)	655	69·5 (57·7; 83·6)
Serotype 3	1313	203 (184; 223)	656	40·8 (34·6; 48·1)
Serotype 4	1318	151 (139; 163)	655	24·4 (21·3; 28·1)
28 days after third injection				
Serotype 1	1316	166 (150; 183)	657	46·6 (38·7; 56·1)
Serotype 2	1314	355 (327; 386)	657	68·5 (57·1; 82·2)
Serotype 3	1314	207 (189; 226)	657	42·5 (36·2; 49·9)
Serotype 4	1315	151 (141; 162)	657	26·0 (22·6; 29·8)

m=number of participants per protocol at that point in the study and for whom data are available for that endpoint.

$PRNT_{50}$=plaque-reduction neutralisation test. GMT=geometric mean titre.

Capeding MR, Lancet 2014

Material suplementario

Table S8: Summary of dengue virus serotype-specific $PRNT_{50}$ antibody responses
Geometric mean titers (and 95% confidence intervals) against the CYD vaccine's parental dengue virus strains at baseline and 28 days after the second and third injections (intention-to-treat population for immunogenicity)

	Vaccine group			Control group
	Dengue seropositive at baseline (N=1048*)	Dengue seronegative at baseline (N=251*)	All (N=1301)	All (N=643)
Baseline				
Serotype 1	278 (247–313)	5 (ND)	128 (112–145)	119 (99–142)
Serotype 2	306 (277–338)	5 (ND)	138 (123–156)	115 (97–136)
Serotype 3	261 (235–289)	5 (ND)	121 (108–136)	114 (96–136)
Serotype 4	73.3 (66.6–80.7)	5 (ND)	44 (40–48)	39.0 (34–45)
28 days after second injection (Month 7)				
Serotype 1	912 (820–1016)	25.5 (21.3–30.5)	458 (406–517)	128 (106–154)
Serotype 2	1050 (967–1139)	69.4 (58.1–83.0)	622 (566–684)	124 (104–148)
Serotype 3	907 (832–989)	71.2 (61.4–82.5)	556 (506–610)	117 (98–139)
Serotype 4	353 (328–380)	72.9 (61.1–87.1)	261 (242–281)	40.9 (36–47)
28 days after third injection (Month 13)				
Serotype 1	703 (634–781)	35.3 (29.8–41.9)	395 (353–441)	121 (101–145)
Serotype 2	860 (796–930)	105 (89.3–125)	574 (528–624)	129 (109–152)
Serotype 3	762 (699–830)	93.6 (80.3–109)	508 (465–555)	124 (105–147)
Serotype 4	306 (286–328)	89.5 (76.1–105)	241 (226–258)	44.3 (39–51)

Villar L. NEJM 2015;