

## Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue: estudio de fase III de la vacuna CYD-TDV en América Latina

Noviembre de 2014

### ¿Cuál es el estado actual de desarrollo de las vacunas contra el dengue?

La salud pública tiene gran necesidad, cada vez mayor, de intervenciones preventivas efectivas contra el dengue.<sup>1</sup> Por el momento no hay ninguna vacuna cuya comercialización esté aprobada. Una vacuna segura, efectiva y asequible contra el dengue representaría un gran avance en el control de la enfermedad y podría ser un instrumento importante para alcanzar el objetivo de la OMS de reducir la morbilidad del dengue al menos en un 25%, y su mortalidad al menos en un 50% para 2020.<sup>2</sup> Hay varias vacunas candidatas en fase de desarrollo clínico. La que se encuentra en la fase más avanzada de desarrollo clínico es una vacuna tetravalente con virus vivos atenuados (CYD-TDV) desarrollada por Sanofi Pasteur. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico de fase III sobre esta vacuna realizado en América Latina.<sup>3</sup>

### ¿Cuáles fueron los principales objetivos del estudio de fase III sobre la CYD-TDV en América Latina?

Los objetivos primarios consistieron en evaluar la seguridad y la eficacia de la CYD-TDV en la prevención del dengue durante el año siguiente a la finalización de la pauta de vacunación, consistente en la administración de tres dosis a intervalos semestrales. Asimismo, se evaluó su capacidad inmunógena. La población del estudio consistió en 20 869 niños de 9 a 16 años de cinco países de América Latina: Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico (EE.UU.). El protocolo del estudio incluye un seguimiento hospitalario de otros 4 años, actualmente en curso.

### ¿Qué conclusiones se pueden extraer de los resultados de ese estudio de fase III en América Latina y de su comparación con los resultados del estudio de fase III realizado en Asia?

La OMS recibió el asesoramiento técnico de un grupo de expertos para interpretar los resultados del estudio de fase III,<sup>4</sup> que es el segundo de dos estudios de fase III realizados por Sanofi Pasteur para evaluar la eficacia de la vacuna CYD-TDV contra el dengue clínico. Los resultados del primer estudio de fase III, realizado en Asia, se han comunicado con anterioridad.<sup>5</sup>

El análisis primario de la eficacia, tal como se definió en el protocolo del estudio, se basó en el número de casos de dengue por cualquier serotipo del virus en los sujetos vacunados y en los controles durante un periodo de observación de un año, iniciado 28 días después de la tercera dosis. En este periodo se diagnosticaron 397 casos de dengue confirmados virológicamente. El criterio de valoración principal se cumplió. Globalmente, la eficacia estimada de la vacuna durante este periodo frente a todos los serotipos del virus del dengue combinados (análisis según el protocolo: PP) fue del 60,8%, con un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 52,0 a 68,0. Se demostró una protección estadísticamente significativa frente a cada uno de los cuatro serotipos, pero el nivel de protección varió según el serotipo. La eficacia frente a cada uno de los serotipos fue un criterio de valoración secundario; los valores correspondientes fueron: 50,3% (IC95: 29,1% a 65,2%) frente al DENV1, 42,3% (IC95: 14,0% a 61,1%) frente al DENV2, 74,0% (IC95: 61,9% a 82,4%) frente al DENV3, y 77,7% (IC95: 60,2% a 88,0%) frente al DENV4. Cuando el análisis se basó en los 662 casos de dengue que se produjeron en cualquier momento después de la administración de la primera dosis de la vacuna (análisis por intención de tratar: ITT) las estimaciones de la eficacia fueron similares a las obtenidas en el análisis PP.

En un análisis exploratorio (población ITT) de un subgrupo de la población del estudio en el que se obtuvieron muestras de sangre antes de la administración de la primera dosis de la vacuna, la eficacia fue mayor en los participantes que en condiciones basales tenían anticuerpos cuantificables (títulos geométricos medios  $\geq 10$ ) frente a uno o más serotipos del virus del dengue, determinados con la prueba de neutralización PRNT<sub>50</sub>: la vacuna presentó una eficacia del 83,7% (IC95: 62,2 a 93,7) en los participantes seropositivos, y del 43,2% (IC95: -61,5 a 80,0) en los seronegativos.

Los resultados de este estudio realizado en América Latina coinciden con los del estudio realizado en Asia. En el estudio de América Latina, la eficacia estimada de la vacuna frente al dengue grave fue del 95,0% (IC95: 64,9 a 99,9; análisis ITT), lo cual también concuerda con los resultados del estudio de Asia, aunque el número total de casos graves fue relativamente pequeño en ambos estudios.

El estudio no reveló un aumento de los eventos adversos graves tras el seguimiento de 13 meses después de la administración de la serie de tres dosis, hecho que también coincide con los resultados sobre la seguridad obtenidos en el estudio de Asia. Este amplio estudio aporta una reconfirmación de la seguridad de la vacuna CYD-TDV en los primeros 13 meses siguientes a la administración de la serie de vacunación primaria.

Como ocurre con todas las vacunas nuevas, no se sabe cuánto durará la protección observada contra el dengue. Será necesario un seguimiento prolongado en ambos estudios, de Asia y de América Latina, y estudios posteriores a la autorización de comercialización, para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo, y en particular si hay una atenuación de la protección a lo largo del tiempo.

#### **¿Hubo algún resultado inesperado en los dos estudios?**

Hubo dos características imprevistas en los resultados del estudio de fase III.

Por un lado, la eficacia de la vacuna fue mayor en quienes presentaban signos serológicos de exposición previa al dengue. Solo se obtuvieron muestras de sangre prevacunales en una parte de los participantes, y el número de niños sin signos de exposición previa al dengue fue relativamente pequeño, pero en este grupo no se demostró un efecto protector estadísticamente significativo (es decir, el IC95 de la eficacia de la vacuna incluyó el valor 0%). Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la eficacia de la vacuna está limitada a quienes ya han sido infectados por el virus del dengue.

Por otro lado, las estimaciones de la eficacia de la vacuna fueron muy similares en los análisis PP e ITT. Esto plantea la cuestión de si son o no necesarias tres dosis de la vacuna para ofrecer una protección duradera en entornos endémicos. Como prácticamente todos los participantes en el estudio (más del 95%) recibieron las tres dosis de la vacuna, el periodo de seguimiento efectivo tras una dosis y dos dosis fue de tan solo 6 meses, de modo que no se pudo evaluar la protección a más largo plazo tras la administración de menos de tres dosis. Esto también tendrá que investigarse más detenidamente en los estudios que se realicen después de la autorización de la comercialización.

#### **¿Cuáles son los planes con respecto a la posición de la OMS sobre el uso de las vacunas contra el dengue?**

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE)<sup>9</sup> en materia de inmunización asesorará a la OMS con respecto a cualquier recomendación sobre el uso de las vacunas contra el dengue. Entre las cuestiones fundamentales que habrá que examinar se encuentran los parámetros relacionados con la idoneidad programática, en particular la pauta de administración. La OMS solo realizará una evaluación oficial de la utilidad desde el punto de vista de la salud pública y de cualquier recomendación sobre su uso una vez que la vacuna haya sido aprobada por un organismo nacional de reglamentación operativo.

#### **Referencias**

- 1.- Organización Mundial de la Salud (2014). Nota descriptiva: Dengue y dengue hemorrágico. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- 2.- Organización Mundial de la Salud (2012). Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. Disponible en inglés en: <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>
- 3.- Vilar L, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents in aged 9 to 16 years in Latin America. NEJM. 2014 (publicado en línea el 3 de noviembre)
- 4.- Grupo Consultivo Técnico de la OMS sobre Vacunas contra el Dengue en Fase Avanzada de Desarrollo. Más información en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/committees/dengue\\_tag/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/committees/dengue_tag/en/index.html)
- 5.- Capeding MR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Jul 10.
- 6.- Sabchareon A, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1559-67.
- 7.- Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue: estudio de fase IIb de la vacuna CYD-TDV. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/research/committees/WHO\\_dengue\\_vaccine\\_QA\\_september2012.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/research/committees/WHO_dengue_vaccine_QA_september2012.pdf?ua=1).
- 8.- Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue: estudio de fase III de la vacuna CYD-TDV. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/research/development/WHO\\_dengue\\_vaccine\\_QA\\_July2014.pdf](http://www.who.int/immunization/research/development/WHO_dengue_vaccine_QA_July2014.pdf)
- 9.- Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico (SAGE) en materia de inmunización. Más información en: <http://www.who.int/immunization/policy/sage/en>