

Strategies for continuous evaluation of the benefit-risk profile of HPV-16/18-AS04- adjuvanted vaccine

22/03/2015

Angelo MG, Taylor S, Struyf F, Tavares Da F, Arellano F, David MP, Dubin G, Rosillon D and Baril L. Expert Rev. Vaccines 2014; (13): 1297 – 1306.

Palabra clave: Virus Papiloma Humano

La vacuna frente al virus VPH 16/18 adyuvada con AS04 contra el cáncer de cuello uterino, Cervarix (vacuna VPH-16/18, GlaxoSmithKline, Bélgica) fue aprobada por primera vez en 2007 y está disponible en 134 países para la prevención de la infección persistente, lesiones cervicales premalignas y cáncer de cuello uterino causadas por el VPH oncogénico. La determinación del riesgo-beneficio requiere continua reevaluación a medida que aumenta la administración de la vacuna, la epidemiología de las enfermedades y la evolución de la información disponible. Este artículo proporciona un ejemplo de las consideraciones de beneficio-riesgo y la planificación de la gestión de riesgos. La evaluación del beneficio-riesgo de la vacuna VPH-16/18- posterior a la aprobación incluye estudios con una gama de diseños en muchos países y en colaboración con los organismos públicos nacionales y las autoridades reguladoras. La estrategia para evaluar los beneficios frente a los riesgos seguirá evolucionando y adaptarse al cambiante mercado de VPH-16/18- vacuna.

La estrategia de GlaxoSmithKline para identificar mejor la

relación beneficio-riesgo de la vacuna VPH-16/18 en una situación posterior a la aprobación abarca estudios realizados en diversos países, con una variedad de diseños, y en colaboración con organismos públicos nacionales y autoridades regulatorias. Recientemente completaron ensayos clínicos para evaluar el empleo de la vacuna VPH-16/18 en mujeres VIH +, la coadministración con otras vacunas, la utilización de un programa de vacunación de dos dosis y la inmunogenicidad a largo plazo y la eficacia. Grandes estudios poblacionales epidemiológicos están midiendo la eficacia de la vacuna, el efecto de inmunidad de grupo y el potencial reemplazo del tipo de VPH.

[mas información]

The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon

22/03/2015

Chatterjee A. Expert Rev. Vaccines 2014; (13): 1279 – 1290.

Palabra clave: Virus Papiloma Humano

La infección por VPH con genotipos de alto riesgo se asocia con la aparición de cánceres ano-genitales y orofaríngeos. Dos vacunas profilácticas contra el VPH están actualmente autorizadas destinadas a prevenir las enfermedades asociadas con el VPH 16 y 18 en todo el mundo. Ambas vacunas son muy eficaces para la prevención de lesiones precancerosas cervicales asociadas a los tipos vacunales, previniendo aproximadamente el 70% de estas lesiones. La vacuna

cuadrivalente frente a VPH previene lesiones precancerosas vaginales, vulvares y anales asociadas a los tipos de VPH 16/18, y las verrugas ano-genitales asociadas a los tipos de VPH 6/11. Para ampliar la protección contra genotipos de VPH no presentes en las vacunas actuales, están en desarrollo las vacunas de 'segunda generación' con genotipos adicionales. Merck, Sharp and Dohme ha presentado una solicitud de licencia biológica para la investigación de su vacuna nonavalente V503 contra el VPH en los EE.UU. La vacuna nonavalente contra el VPH parece ser segura y eficaz en la prevención de la infección persistente y las lesiones precancerosas asociadas con los tipos de VPH 16/18/31/33/45/52/58, así como las verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11.

El objetivo de los esfuerzos de vacunación contra el VPH hasta el momento ha sido principalmente en mujeres jóvenes. La mejora de las tasas de vacunación no sólo en esta población, sino también entre mujeres mayores y previamente expuestas, niños y hombres, proporcionaría inmunidad de grupo y también protegería a hombres que tienen sexo con hombres. Los programas de cribado de cáncer de cuello uterino probablemente tendrán que adaptarse y podrían pasar a pruebas de VPH por auto-muestreo en el futuro. Es probable que se necesiten estrategias alternativas de cribado para mujeres vacunadas y no vacunadas. Se requieren opciones de vacunas más baratas para los países en desarrollo, donde la necesidad de vacunación contra el VPH es mayor.

[mas información]

Epidemiology of Pediatric Herpes Zoster After Varicella Infection: A Population-Based Study

22/03/2015

Su-Ying Wen, Wen-Liang Liu. Pediatrics. 2015; 135: 495-503.

Palabra clave: herpes-zóster, epidemiología, vacunación varicela, niños.

El herpes zóster es causada por la reactivación latente del virus de la varicela-zóster, virus que produce inicialmente la varicela. Existen pocos datos poblacionales limitados respecto herpes zóster pediátrica. La incidencia de zóster pediátrica oscila en un rango de 42 a 238,5 por 100 000 años-persona. Los programas de vacunación frente a la varicela han conducido a una reducción del número de casos de varicela y la reducción de la exposición al virus de la varicela-zóster puede influir en las tasas de incidencia de herpes zóster. Sin embargo, pocos estudios poblacionales disponibles sobre los efectos de la vacunación contra la varicela en la incidencia de herpes zóster pediátrica.

El objetivo de este estudio fue establecer los datos herpes zóster pediátrica basados en la población a partir de sólo los que tenían infección por varicela y evaluar el efecto inicial de las vacunas contra la varicela de rutina sobre la incidencia de zóster pediátrica. Este es el primer estudio basado en la población sobre las características epidemiológicas de zóster pediátrica entre sólo los que habían contraído la varicela.

Para ello se registraron las infecciones de varicela entre los años 2000 y 2006 en niños menores de 12 años, identificados a

partir de una base de datos basada en la población y seguidos durante un diagnóstico de herpes zóster hasta diciembre de 2008. Desde un programa de vacunación rutinaria frente a la varicela iniciado en el año 2004, los niños sin vacunar frente a la varicela fueron identificados entre 2004 y 2006 y seguidos por un diagnóstico de herpes zóster hasta diciembre de 2008.

Los resultados fueron los siguientes: se realizó seguimiento a un total de 27.517 niños con varicela asistidos médicamente, de los cuales 428 desarrollaron herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue 262,1 por 100 000 años-persona. De los 25.132 niños vacunados frente a la varicela sin asistencia médica, hubo 106 casos de herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue de 93,3 por 100 000 años-persona. La duración media de la varicela a herpes zóster fue 4,12 años.

Los niños menores de 2 años diagnosticados con varicela tenían una incidencia más alta ($p=0,001$) y duración más corta ($p=0,04$) que los diagnosticados después de los 2 años. Los niños diagnosticados con varicela entre los 2 y 8 años tuvieron un aumento significativo en la incidencia de herpes zóster antes del programa de vacunación (RR 1,85 a los 3 años de seguimiento, $p=0,03$). Los niños con infecciones de varicela tenían un riesgo significativamente mayor de herpes zóster que los niños vacunados y sin antecedentes de varicela (RR 2,31 a los 4 años de seguimiento, $p=0,001$).

Este estudio demuestra las características epidemiológicas basadas en la población pediátrica con herpes zóster entre los niños que contrajeron la varicela. En el período de vacunación post-varicela temprana, se observó una mayor incidencia de herpes zóster entre los niños con infección por varicela en mayores de 2 años.

[mas información]

Vaccination, Underlying Comorbidities, and Risk of Invasive Pneumococcal Disease

22/03/2015

Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AM, Pelton SI. Pediatrics. 2015;135: 495-503.

Palabra clave: enfermedad neumocócica invasiva, epidemiología, vacuna.

Con la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en los Estados Unidos en el año 2000 se redujo drásticamente la enfermedad neumocócica invasiva no sólo entre los niños seleccionados para la vacunación, sino también entre los niños no vacunados y en adultos, a través de la reducción de los serotipos vacunales que colonizaban la nasofaringe y la reducción de la transmisión entre niños. Sin embargo, la enfermedad no se distribuye de manera uniforme y los niños con condiciones clínicas subyacentes están representados de manera desproporcionada, especialmente entre los niños mayores de años.

El objetivo de esta trabajo ha sido evaluar la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en niños de Massachusetts con enfermedades de base que presenten mayor riesgo y evaluar las tendencias en el tiempo en esta población de niños después de la introducción de la vacuna conjugada frente al neumococo.

Para ello se registraron todos los casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños en Massachusetts desde 2002 hasta el 2014. Los datos demográficos y clínicos fueron

recolectados a través de entrevistas telefónicas de seguimiento con los padres y/o personal de atención primaria. Las condiciones subyacentes fueron clasificadas según el Informe de la Comisión de Enfermedades Infecciosas de 2012 y las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de 2013.

Los resultados encontrados fueron los siguientes: se detectaron un total de 1052 casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 18 años en Massachusetts durante el periodo de estudio. De éstos el 22,1% tenía al menos una comorbilidad. Enfermedades con inmunodepresión (32,7%) y enfermedades respiratorias crónicas (22,4%) fueron las que se registraron con mayor frecuencia. En el momento del diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva los niños con comorbilidades eran mayores (54 frente a 23 meses, $p=0,001$) frente a los que no presentaban comorbilidades. Tenían una mayor proporción de hospitalización (2,5; IC95%:1,7-3,6) y las tasas de letalidad (OR 3,7; IC95%:01/05 a 08/09), en comparación con los niños sin enfermedades subyacentes conocidas después de ajustar por edad, sexo, año de diagnóstico y el estado de vacunación. Durante los últimos 2 años del estudio, la enfermedad neumocócica invasiva entre los niños con comorbilidades fue causada por serotipos no incluidos en la vacuna 13 valente, serotipos de enfermedad neumocócica invasiva la vacuna 23-valente polisacárida (50%) o los serotipos que no están incluidos en ninguna de las vacunas (50%).

Los autores llegan a la conclusión que en niños con comorbilidad, los resultados de enfermedad neumocócica invasiva y mortalidad es más alta, y una gran proporción de la enfermedad es debida a los serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas actuales. Se necesita investigación adicional, específicamente para desarrollar y evaluar estrategias adicionales para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en los niños más vulnerables.

AS03B-Adjuvanted H5N1 Influenza Vaccine in Children 6 Months Through 17 Years of Age: A Phase 2/3 Randomized, Placebo-Controlled, Observer-Blinded Trial

22/03/2015

Kosalaraksa P, Jeanfreau R, Frenette L, Drame M, Madariaga M, Innis BL, et al. JID. 2015;211:801-10.

Palabra clave: vacuna H5N1, eficacia, seguridad, ensayo clínico.

Desde 2003 hasta enero de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registró 650 casos de infección por gripe aviar A (H5N1), de los cuales 386 (59%) fueron mortales. Hay 2 vacunas H5N1 autorizados actualmente en los Estados Unidos. Estas vacunas han demostrado inducir una fuerte y sostenible respuesta inmune cruzada en adultos.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la inmunogenicidad y la persistencia de anticuerpos hasta 1 año después de la vacunación con la vacuna de la gripe H5N1 (adyuvada con AS03) en niños de 6 meses a 17 años. También se evaluaron la reactogenicidad y la seguridad.

Para ello se realizó un ensayo clínico en fase 2/3, observador

ciego, controlado con placebo, para evaluar la inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de dicha vacuna. Los niños recibieron 2 dosis de la vacuna, cada una con 1,9 g de hemaglutinina y el adyuvante AS03B (5,93 mg de α -tocoferol). La relación de la aleatorización fue de 8:3 para la vacuna con el placebo, con igual distribución entre los 3 grupos de edad (6-35 meses, 3-8 años, y 9-17 años). La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó a los 21 días después de la primera y la segunda dosis para todos los vacunados, en el día 182 para la media, y en el día 385 para la mitad restante. La reactogenicidad se valoró después de cada dosis.

Los resultados encontrados fueron los siguientes: dentro de cada estrato de edad, el límite inferior del intervalo de confianza del 98,3% para la tasa de seroprotección el día 42 fue mayor o igual al 70%, cumpliendo así los criterios de otorgamiento de licencias estadounidenses y europeos. Las respuestas inmunitarias producidas por la vacuna persistieron muy por encima de los niveles de referencia para un año. La vacuna fue más reactogénica que el placebo, pero no se identificaron los principales problemas de seguridad.

Los autores concluyen que la vacuna contra la influenza H5N1 (adyuvada con AS03) fue inmunógena y mostró un perfil de seguridad aceptable en todos los grupos de edad estudiados.

[\[mas información\]](#)

Effectiveness of rotavirus vaccine, licensed but no

funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain

22/03/2015

Pérez S, Díez Domingo J, López M, Martínez S, Martínez M. BMC Infectious Diseases 2015;15:92.

Palabra clave: Rotavirus. Vacuna. Efectividad. Hospitalizaciones

Análisis de la efectividad frente a las hospitalizaciones de las dos vacunas frente a rotavirus, ocho años después de comercializarse en España, llevado a cabo en la Comunidad Valenciana. Para ello diseñan un estudio retrospectivo de cohortes utilizando la base de datos de la Comunidad para residentes en la misma menores de 3 años y cubiertos por el Sistema Nacional de Salud entre enero de 2007 y junio de 2012. Compararon dos cohortes de vacunados: 1) la primera incluyó a niños con la menos una dosis de vacuna, y 2) niños no vacunados frente a rotavirus pero que sí habían recibido alguna dosis de vacuna antineumocócica conjugada (no financiada). El end point fue la efectividad frente a la hospitalización por infección confirmada por rotavirus o codificada como tal mediante el índice de Cox. El estudio incluyó a 78.281 vacunas de rotavirus y a 96.643 de antineumocócica. La efectividad ajustada frente a la infección confirmada o probable fue del 86% (IC 95%: 78-91) y del 88% (IC 95%: 81-92) para una serie completa, según se tratara de la vacuna monovalente o de la pentavalente, respectivamente. Los autores concluyen, después de analizar los posibles sesgos del estudio, que la alta efectividad alcanzada argumenta a favor de su inclusión en los calendarios oficiales de vacunación aunque se precisaría información adicional respecto de la seguridad, de la duración de la protección y del

análisis riesgo/beneficio.

[\[mas información\]](#)

Effectiveness of influenza vaccination programme in preventing hospital admissions, Valencia, 2014/15 early results

22/03/2015

Puig Barberá J, Carbonell E, Mira A, Tortajada M, López F, Belenguer A et al. Euro Surveill. 2015;20(8):pii=21044.

Palabra clave: Gripe. Vacuna. Efectividad. Hospitalizaciones

Estudio caso/control negativo realizado en diez hospitales de la Comunidad Valenciana con un esquema de vigilancia activa anual para conocer la efectividad de la vacuna antigripal inactivada trivalente en prevenir las hospitalizaciones por gripe confirmada durante la temporada 2014/15, en los mayores de 18 años candidatos a la vacunación y en los de 65 o más años. Incluyeron 1136 ingresos hospitalarios de los que 210 tenían gripe (196 gripe A). De las 101 de gripe A subtipadas el 99% fueron H3. De los 210 casos de gripe, el 52% estaban vacunados mientras que lo estaban 722 de los 1136 negativos a la gripe. La efectividad vacunal global ajustada fue del 33% (IC 95%: 6-53) y del 40% (IC 95%: 13-59) en los de 65 o más años. La probabilidad de un ingreso hospitalario relacionado con la gripe en vacunados fue del 13% mientras que fue del 22%

para los no vacunados, por lo que la vacunación redujo la probabilidad de ingreso en un 44%. Los autores piensan que sus estimaciones sugieren que la vacuna fue moderadamente efectiva en una temporada en la que la mayoría de las cepas circulantes han sido de H3N2 con algunas mutaciones.

[\[mas información\]](#)

A large portion of MATS negative strains from Spain are killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB

22/03/2015

Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani M, Pizza M, Vázquez J. Clin Vacc Immunol posted on line 28 January 2015.

Palabra clave: Meningococo B. Vacuna. MATS

A la vista de que la actividad bactericida sérica con complemento humano (hABS) no puede utilizarse a gran escala para conocer la cobertura de la vacuna antimeningocócica B recombinante (4CMenB) respecto de las cepas de un país, los autores evalúan la técnica MATS en cuanto a su concordancia con el hABS, utilizando un pool de suero de adolescentes y niños vacunados según el correspondiente esquema de vacunación, y enfrentándolo a 10 cepas que a priori, todas menos una, eran negativas al MATS. Respecto a los adolescentes, el suero tenía un título de hABS>1:4 prevacunal

solamente para 4 cepas, pero tras la vacunación con dos dosis 7 de 10 eran eliminadas en el hABS con títulos >8 o alcanzaron un incremento de títulos de al menos 4 veces. Además, si se utilizan los títulos <4, la proporción de cepas lisadas sube al 100% (10). En cuanto al pool de suero de lactantes, prevacunamente las diez cepas eran hABS negativas y tras la recepción de 4 dosis de vacuna solo tres cepas fueron eliminadas con títulos >4, aunque se apreció un pequeño incremento de los títulos en dos aislamientos adicionales (de <2 prevacunal a 2 postvacunal).

En el apartado de "discusión", los autores piensan que el MATS tiene a ser extremadamente conservado, particularmente en adolescentes, aunque no despreciable en el caso de los lactantes. También opinan que el uso de un pool de suero puede, en determinadas circunstancias no describir con precisión el comportamiento del suero de un individuo frente a una cepa específica, ya que al pool puede contribuir un/unos pocos sujetos con títulos muy elevados o muy disminuidos o que títulos sub-bactericidas frente a múltiples antígenos de distintas personas se comporten de modo sinérgico al combinarse en el pool. En cuanto a los lactantes se plantean si un título >2 pudiera ser indicativo de actividad funcional en el caso de que no hubiera eliminación de las cepas con un suero prevacunal <2, o dicho de otra manera, si los bajos títulos postvacunales en lactantes pudieran ser un indicador de protección.

[mas información]

Global harmonisation in vaccine price

22/03/2015

Editorial the Lancet Infectious Diseases. Lancet Infect Dis 2015;15:249.

Palabra clave: Vacunas. Precios.

A raíz de la publicación de la segunda edición del “The right shot: bringing down barriers to affordable and adapted vaccines” por parte de Médecins Sans Frontières en el que hacen constar la ausencia de un sistema racional de precios para vacunas de uso universal, la editorial propone el desarrollo de una estrategia mundial mediante acciones en varios frentes. Primero aumentando la transparencia acerca de los costes de producción de vacunas a lo que tradicionalmente la industria farmacéutica se muestra reacia. Segundo aumentando la transparencia sobre los precios a los que adquieren las vacunas los sectores tanto públicos como privados. Tercero mediante una compra “centralizada” tipo la que lleva a cabo la PAHO, ya que actualmente algunos países tienen escaso poder de negociación al no estar muy poblados. Cuarto incrementando la competencia en la producción estimulando los fabricantes ubicados en los países de renta media-baja y acelerando por parte de la OMS los procesos para autorizar vacunas manteniendo su calidad. Quinto incrementando las inversiones para adaptar las vacunas existentes a contextos de países de recursos limitados, mediante pequeñas inversiones para estudiar la posibilidad de prescindir de la cadena de frío. Al igual que las enfermedades infecciosas no reconocen fronteras, tampoco las reconocen las medidas preventivas.

[mas información]

Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

22/03/2015

Russell K, Baker C, Hansen Ch, Poland G, Ryan M, Merrill M et al. Vaccine 2015;33:1182-1187.

Palabra clave: Neumococo. Vacuna polisacárida. Neumonía. Efectividad.

Ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (suero salino) para evaluar la efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida simple de 23 serotipos para reducir la neumonía en reclutas norteamericanos sanos. El trabajo se llevó a cabo entre 2000-2003 enrolándose 152.723 individuos de cinco centros de los Estados Unidos y seguidos hasta junio de 2007 para tres end points: neumonía de cualquier causa, enfermedad respiratoria aguda y meningitis. Durante el periodo de seguimiento 371 reclutas desarrollaron neumonía confirmada por radiología aunque sin evidencias de infección por neumococo (frotis faríngeo para cultivo de neumococo y micoplasma y para PCR para otros gérmenes,

hemocultivo, cultivo de esputo y suero para IgM e IgG antineumolisina) aunque sí para adenovirus, clamidia y micoplasma. El modelo de riesgo de Cox no reveló diferencias significativas en los dos brazos del estudio respecto de ninguno de los tres end-points marcados.

Los autores concluyen que su estudio representa uno de los mayores ensayos clínicos jamás llevados a cabo con esta vacuna y que tras una vigilancia activa y pasiva hasta de 6.7 años la vacuna no ha mostrado efecto protector frente a neumonías confirmadas radiológicamente ni frente a ninguna otra enfermedad respiratoria. Exponen, por último, las limitaciones teóricas del estudio aunque no parece que ninguna de ellas haya influido en el resultado. En definitiva piensan que no debería indicarse de manera rutinaria en los reclutas norteamericanos con lo que dan respuesta a la petición de las Fuerzas Armadas de investigar el posible efecto beneficioso de la vacuna en cuanto a la prevención de la neumonía neumocócica.

[mas información]