



11 Julio 2023

Grupo de Trabajo de Patología Importada

Revisor

Ana Belén Jiménez Jiménez.

Referencia del artículo

Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864. PMID: 34606595; PMCID: PMC9402653.

Pregunta y tipo de estudio

¿Cuál es la eficacia vacunal a largo plazo, seguridad e inmunogenicidad 3 años después de administrada la vacuna recombinante tetravalente contra el dengue (TAK-003, basada en esqueleto de DENV-2), en pauta de dos dosis (0,3 meses)?

Ensayo clínico fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

Resumen

MÉTODOS:

Ensayo clínico multicéntrico fase 3, realizado en 26 lugares donde el dengue es endémico de 8 países (Filipinas, Sri Lanka, Tailandia, Nicaragua, Panamá, Rep Dominicana, Brasil, Colombia).

Se incluyeron 20.099 niños y adolescentes de 4-16 años sanos, asignados aleatoriamente en proporción 2:1, para recibir 2 dosis de la vacuna en pauta 0,3 meses. Aleatorizados por región (América Latina, Asia) y franja de edad (4-5 años, 6-11 años, 12-16 años).

Se realizó a todos los pacientes estudio serológico basal y a los 4 meses de la intervención y se realizó vigilancia activa telefónica con frecuencia semanal para la identificación de síntomas de dengue (con o sin hospitalización). Las sospechas se confirmaron con PCR serotipo-específica. Se registraron los efectos adversos severos durante todo el estudio. El manejo clínico y criterios de hospitalización se realizaron según el protocolo local.

A un subgrupo de 4000 pacientes seleccionados aleatoriamente se les realizó controles adicionales de seguridad e inmunogenicidad (1,3,5,9 meses y luego anualmente).

RESULTADOS:

Recibieron al menos una dosis de TAK-003 o placebo 20.071 pacientes entre septiembre de 2016 y marzo del 2017. El 27.6% (5.547) fueron seronegativos en el estudio basal. El 94.6% (18988) completaron los 3 años de seguimiento. Se recogieron en ese tiempo 23.693 episodios febriles, y se reportaron 895 casos de enfermedad de dengue confirmada microbiológicamente (VCD), precisando hospitalización 168 casos.

En el grupo placebo, se identificaron los 4 serotipos en Asia, mientras sólo DENV-1 o DENV-2 en Latinoamérica. A nivel global, DENV-1 fue el más frecuente (39%). La tasa de hospitalización obtenida en el grupo placebo, según el serotipo de infección, fue 16.39% en DENV-1, 41.9% DENV-2 14.4% DENV-3, 17.6% DENV-4. La tasa de hospitalización por países fue variable entre 2.5% en Panamá hasta el 68% en Sri Lanka.

La eficacia vacunal acumulada a los 3 años después de la 2ª dosis fue del 62,0% (IC 95%: 56,6-66,7) para VCD y del 83,6% (76,8-88,4) para VCD hospitalizados. En pacientes previamente seronegativos estos valores fueron 54.3% y 77.1% respectivamente y en pacientes seropositivos en el estudio basal fueron 65% y 86%. La eficacia contra fiebre de dengue hemorrágica y caso de dengue severo fue 65.4% y 70.2% respectivamente.

Se encuentran diferencias en la eficacia vacunal entre países, que relacionan con los serotipos circulantes y el intervalo transcurrido entre los casos y la vacuna, siendo en todos la incidencia de VCD mayor en el grupo placebo.

En pacientes basalmente seropositivos demuestra eficacia contra todos los serotipos, pero sólo contra DENV-1 y DENV-2 en pacientes seronegativos.

Se observó cierta disminución en la eficacia vacunal durante el tercer año hasta un 44.7%, pero se mantuvo robusta contra hospitalizaciones por VCD (70.8%).

Se reportaron 7 muertes y efectos adversos severos en 2.9% del grupo que recibió TAK-003 y el 3.5% del grupo que recibió placebo, sin relacionarse ninguno con la vacuna de estudio.

CONCLUSIONES:

La administración de dos dosis de TAK-003 fue eficaz contra el dengue sintomático y los casos hospitalizados. La eficacia baja con el tiempo pero se mantiene robusta frente al dengue que precisa hospitalización.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

El dengue supone un importante problema de salud a nivel global, que amenaza a la mitad de la población mundial que vive en áreas endémicas, además de los millones de viajeros que se desplazan a dichas áreas cada año. Su incidencia está en aumento, multiplicándose por 8 en los últimos 20 años. Aunque la enfermedad da inmunidad duradera, son posibles nuevas infecciones por otros serotipos, pudiendo esperarse cuadros más graves con infecciones sucesivas.

La obtención de una vacuna para el dengue ha supuesto un importante reto hasta el momento. Se dispone de una vacuna tetravalente basada en el virus de la fiebre amarilla, pero se ha identificado un mayor riesgo de dengue grave al administrarlo en población seronegativa, lo que obliga a estudio serológico previo y a limitar su administración a pacientes previamente infectados.

Los autores estudian una nueva formulación de vacuna frente a los 4 serotipos, que podría administrarse de forma segura independientemente del estado serológico previo. Para ello plantean un ensayo clínico con un elevado tamaño muestral en población pediátrica, bien diseñado, que incluyen diferentes localizaciones geográficas y con un seguimiento estrecho desde el punto de vista clínico en toda la muestra y serológico en un subgrupo amplio, de forma continuada (hasta 3 años en el momento de este estudio).

En artículos previos los autores habían publicado cortes del mismo estudio: a los 12 meses previene el 80, 2% de los casos sintomáticos de dengue y el 90.4% de los casos ingresados a los 18 meses, siendo en todos los cortes mayor la tasa de VCD en el grupo placebo.

La mayor potencialidad del estudio es su diseño y elevado tamaño muestral, que permite sacar conclusiones consistentes. Además, el realizar el estudio en población pediátrica exclusivamente les ha permitido estudiar un número considerable de pacientes seronegativos basalmente, lo que ha sido difícil hasta ahora en estudios previos realizados en pacientes adultos de zonas endémicas.

La mayor limitación del estudio que encontramos es la interpretación de los resultados respecto al VCD hospitalizado, que es el grupo donde demuestran mayor consistencia de la protección a largo plazo, ya que son tan heterogéneos los criterios de ingreso entre países. Sin embargo esta limitación se corrige por el diseño del estudio frente a placebo.

Consideramos de elevado interés el artículo en este momento dado que recientemente (mayo de 2023) se ha autorizado su comercialización y administración en España desde los 4 años, (previamente autorizada por la EMA en octubre del 2022, ha sido aprobada en Indonesia, Alemania, países nórdicos, Holanda, Irlanda, Bélgica, Austria, República Checa, Portugal). Actualmente esta vacuna no está disponible en los centros de vacunación internacional.

En este artículo y en los previos del mismo estudio los autores demuestran unas tasas de eficacia vacunal acumuladas elevadas, que se mantiene para los casos graves a los 3 años y desciende parcialmente para el dengue sintomático que no precisa hospitalización. **El seguimiento de estos pacientes en los años siguientes dará información sobre la evolución de dicha protección, así como la seguridad de la vacuna en caso de sufrir infecciones de dengue posteriores. Parece imprescindible también la valoración de la respuesta a una dosis de booster, como refieren los autores tener previsto.** Se han

publicado también otros trabajos que demuestran la seguridad de su administración conjunta con fiebre amarilla.

En conjunto, hasta el momento los datos aportados de eficacia vacunal son favorables, contra los casos más graves especialmente, y esto, junto a la posibilidad de su administración sin conocer el estado serológico previo permitiría su administración a nivel poblacional, estando aún por establecer la frecuencia óptima de revacunación. Si mantiene los datos de seguridad hasta el momento, esta herramienta podría suponer un importantísimo avance en el control de la enfermedad a nivel mundial.

Hasta el momento actual, las autoridades sanitarias de diversos países europeos (Alemania, Países Bajos, Suecia...), establecen sus recomendaciones en el viajero, priorizando viajes prolongados a zonas de alto riesgo o brote frente a dengue en el momento del viaje y cumpliendo siempre la pauta vacunal con 2 dosis.

*La autora no presenta conflicto de intereses.