



Enero 2024

## Grupo de Trabajo de Patología Importada

### Revisor

Rosauro Varo Cobos

### Referencia del artículo

Dattoo M, Dicko A, Tinto H et al. A phase III randomised controlled trial evaluating the malaria vaccine 1 candidate R21/Matrix-M™™ in African children. Lancet.  
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4584076](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4584076)

### Pregunta y tipo de estudio

Este es un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia de la vacuna R21/Matrix-M contra la malaria en niños africanos. El objetivo primario del estudio era evaluar la presencia de malaria clínica a los doce meses de la administración de la vacuna; además de analizar la concurrencia de episodios repetidos de malaria y de malaria grave, y su perfil de seguridad e inmunogenicidad.

### Resumen

Uno de los mecanismos más efectivos y fáciles de administrar para el control de enfermedades infecciosas ha sido y continúan siendo las vacunas. Sin embargo, en el caso de la malaria, la amplia diversidad antigénica que presenta el parásito causante de la misma ha impedido que se pueda desarrollar una vacuna eficaz. Así pues, la mayoría de los ensayos clínicos han presentado resultados poco satisfactorios lo que, unido a las limitaciones actuales en el suministro de vacunas, han dificultado incorporar la vacunación como un arma efectiva en el control de esta enfermedad. En ese panorama, la vacuna RTS,S/AS01 había sido la que había demostrado mejores resultados, con una eficacia del 56% contra la malaria clínica no complicada a los 12 meses. Pero hace poco, una nueva nanopartícula R21 en el adyuvante de saponinas Matrix-M™™ demostró una eficacia superior al 75% en un ensayo de fase IIb con el mismo objetivo que la RTS,S/AS01. Siguiendo esos esperanzadores resultados se pasó a evaluar la vacuna en un estudio de fase III.

De este modo, se realizó un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia de la vacuna R21/Matrix-M contra la malaria. El objetivo primario del estudio era evaluar la presencia de malaria clínica a los doce meses de la administración de la vacuna, además de analizar la concurrencia de episodios repetidos de malaria y de malaria grave, así como su seguridad e inmunogenicidad. Se reclutaron 4.800 niños de 5 a 36 meses de edad en diferentes centros de Burkina Faso, Mali, Kenia y Tanzania,

que presentaban diferentes características en cuanto a estacionalidad y grado de transmisión de malaria. Así, la mitad de los participantes fueron vacunados en regiones con transmisión estacional y la otra mitad en regiones con transmisión perenne. La aleatorización (2:1) se realizó de tal manera que los participantes recibieran una dosis de 5 µg de R21 en 50 µg de adyuvante Matrix-M™ o una vacuna de control (vacuna antirrábica). Se administraron tres dosis con un intervalo entre ellas de cuatro semanas, además de administrarse una cuarta dosis de refuerzo a los doce meses de la tercera.

En conjunto, los resultados muestran que la vacuna fue segura y bien tolerada, siendo el dolor en la zona de inyección y la fiebre los efectos adversos más frecuentes. Por otro lado, los niños que recibieron la vacuna R21/Matrix-M™ presentaron un mayor número de convulsiones febriles, aunque con una diferencia no significativa. Estas diferencias no significativas se mantuvieron con respecto a la presencia de efectos adversos, tanto aquellos graves como los calificados de especial interés.

Con respecto a la eficacia vacunal de la R21/Matrix-M™, esta fue del 75% (CI 95%: 71-79;  $p < 0,001$ ) en los centros con malaria estacional y del 68% (61-74;  $p < 0,001$ ) en el resto de centros. La eficacia vacunal en cuanto a episodios múltiples de malaria fue similar y en torno al 75% (71-78;  $p < 0,001$ ) en los centros con malaria estacional y al 67% (59-73;  $p < 0,001$ ) en el resto de centros. La disminución de la eficacia a lo largo del primer año fue homogénea en todos los lugares, pero en aquellos con estacionalidad, una dosis de refuerzo prolongó la eficacia hasta los 18 meses: 74% (70-77;  $p < 0,001$ ) en cuanto al tiempo hasta el primer episodio clínico de malaria; y 72% (68-75;  $p < 0,001$ ) frente a múltiples episodios clínicos de malaria.

Con respecto al perfil inmunológico, se objetivaron títulos de anticuerpos más elevados en el grupo de edad de 5-17 meses que en el de 18-36 meses ( $p < 0,0001$ ). De hecho, y como dato importante, ese grupo de menor edad fue el que mostró unos mejores resultados en cuanto a la eficacia de la vacuna.

Por tanto, el estudio concluye que la vacuna R21/Matrix-M™ presenta un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad, además de un elevado nivel de eficacia, por lo que puede ser un arma efectiva para reducir la carga de morbilidad de la malaria.

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

La malaria continúa siendo la enfermedad parasitaria más importante del mundo, de tal modo que en el año 2022 malaria se reportaron 249 millones de casos y 608000 muertes entre los 85 países donde sigue siendo endémica. La mayoría de esas muertes, así como los 2-4 millones de casos de malaria grave anuales, se cuentan en niños menores de cinco años del África subsahariana. Y si bien a principios de este siglo se hicieron avances significativos en la lucha contra la malaria, ese progreso se ha visto frenado en los últimos años, a lo que se ha venido a sumar el retroceso particular que provocó la pandemia de COVID-19. En la actualidad, a los desafíos biológicos que plantea esta enfermedad (como pueden la aparición de resistencias del parásito a los antimaláricos, de los vectores a los insecticidas, o la aparición de parásitos mutantes que no expresan el gen de la proteína PfHRP2) se ha unido un contexto global acuciado por diferentes crisis humanitarias y sanitarias que han puesto en peligro los enormes avances logrados. Contar con una vacuna eficaz podría mejorar, en parte, ese panorama.

Como decíamos anteriormente, la gran variabilidad antigénica que muestra el plasmodio en su ciclo vital ha hecho del diseño de vacunas eficaces una tarea muy complicada. La vacuna RTS,S/AS01 (de la farmacéutica GlaxoSmithKline) ya había demostrado una eficacia del 56% contra la malaria clínica no complicada a los 12 meses en un ensayo clínico previo. La vacuna fue aprobada por las autoridades reguladoras en el año 2015 y, posteriormente, en el año 2019, se inició un programa de aplicación a gran escala, promovido por la OMS, en Ghana, Kenia y Malawi. El objetivo era evaluar su eficacia, la viabilidad de administración de 4 dosis, el impacto en la mortalidad infantil y la seguridad de un uso habitual en países endémicos. Los resultados positivos de dicho proyecto hicieron que esta vacuna fuera recomendada en octubre de 2021 por la OMS para su incorporación a nivel programático en las áreas endémicas del África subsahariana. Sin embargo, hasta la fecha, esta vacuna no ha podido ser distribuida de manera masiva y los millones de dosis que se producirán en los próximos años no podrán satisfacer la demanda que se ha establecido.

Ahora, a esa vacuna se une la R21/Matrix-M, desarrollada mediante la colaboración entre la Universidad de Oxford, el *Serum Institute* de la India e investigadores de países endémicos para la malaria. Ambas vacunas comparten el mismo antígeno y un régimen similar, pero las dosis de la “vacuna de Oxford” son menores y tiene un adyuvante distinto, lo que facilita una producción y una distribución más rápida, efectiva y menos costosa. Considerando esto y los resultados de eficacia ya explicados, la OMS, en tiempo récord para lo que suele ser habitual, ya ha recomendado esta vacuna, y aunque está en proceso de precalificación para que pueda ser adquirida y distribuida, ya hay decenas de países africanos que tienen previsto introducirla en sus programas nacionales de inmunización. GAVI, la Alianza para las Vacunas, también ha decidido proporcionar apoyo técnico y económico y se prevé que la reducción de costes antes citada facilite una fabricación a mayor escala y una disponibilidad más amplia.

En resumen, parece que la nueva vacuna R21/Matrix-M abre un horizonte esperanzador de tal modo que se espera que contribuya en un breve lapso de tiempo a reducir la carga de morbimortalidad de la malaria en el África subsahariana.