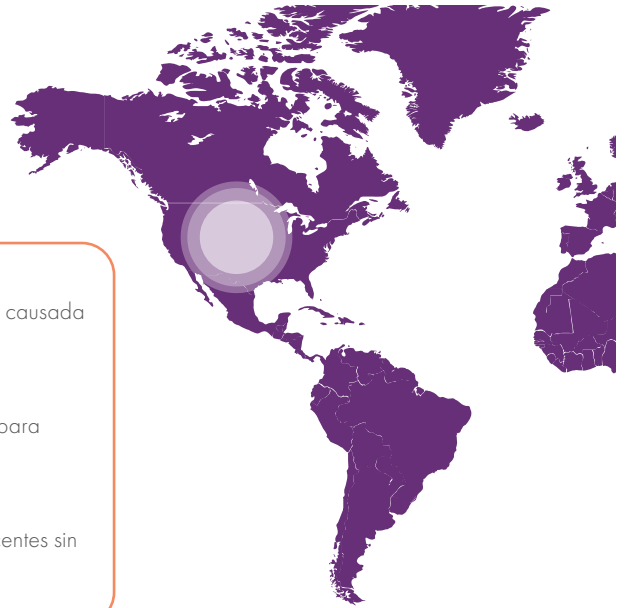


Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico (MenACYW-TT) en adolescentes sanos en EE. UU.

MARZO
2020

Autores: LJ Chang, J Hedrick, S Christensen, J Pan, E Jordanov y MS Dhingra
Revista: *Vaccine*



INTRODUCCIÓN

- En EE. UU., los lactantes y los adolescentes son los colectivos más afectados por la EM, causada principalmente por los serogrupos B, C e Y
- El ACIP recomienda MCV4, DTPa y VPH en los niños de 11 y 12 años en EE. UU.
- Hasta hace poco, las únicas vacunas tetravalentes conjugadas autorizadas en EE. UU. para proteger contra la EMi eran MCV4-DT (Menactra®) y MCV4-CRM (Menveo®)

Objetivo: evaluar la inmunogenicidad y el perfil de seguridad de **MenACYW-TT^a** en comparación con **MCV4-CRM^b** administrada sola o junto con **DTPa^c** y **VPH4^d** en adolescentes sin vacunación antimeningocócica previa



REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

DISEÑO



Estudio en **fase II** aleatorizado y abierto realizado en **40 centros** de EE. UU.

EDAD DE LOS PARTICIPANTES



Adolescentes **de 10 a 17 años** sin vacunación antimeningocócica previa

INTERVENCIÓN



1715 participantes

se aleatorizaron en una proporción de 5:5:4:3

Grupo 1:
MenACYW-TT
(n=505)

Grupo 2:
MCV4-CRM
(n=507)

Grupo 3:
MenACYW-TT +
Tdap + HPV4
(n=403)

Grupo 4:
Tdap + HPV4
(n=300)

- Día 0: administración de todas las vacunas en una sola dosis en el Día 0
- Día 180: los grupos 3 y 4 recibieron una segunda dosis de la vacuna VPH4 en el Día 60 y una tercera dosis en el Día 180

Julio de 2014

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Octubre de 2015



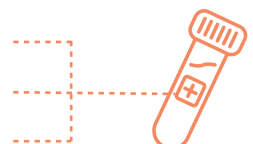
EVALUACIÓN

SEGURIDAD^e

- Se observó a los participantes durante 30 minutos después de la vacunación (para detectar AA inmediatos notificados espontáneamente)
- Los progenitores/tutores legales registraron los AA hasta 7 días después de la vacunación en una agenda diaria
- Se recogieron AA notificados espontáneamente hasta el Día 30; se registraron AAG hasta 6 (grupos 1 y 2) o 7 meses (grupos 3 y 4) después de la primera vacunación

INMUNOGENICIDAD^f

- Se extrajeron muestras de sangre antes de la vacunación en el Día 0 y después de la vacunación en el Día 30
- Se midieron las GMT, la seroprotección y la serorrespuesta^h para cada serogrupo (A, C, Y y W) mediante hSBA o rSBA^g
- Se efectuaron análisis de anticuerpos para tétanos, difteria y tosferinaⁱ, y se midieron los niveles de inmunoglobulinasⁱ anti-VPH 6, 11, 16 y 18





RESULTADOS CLAVE

SEGURIDAD (n = 1692)

- Los AA solicitados hasta 7 días después de la vacunación fueron similares entre los grupos 1 y 2 y entre los grupos 3 y 4
- Las reacciones en el lugar de la inyección frente a MenACYW-TT solicitadas más frecuentes fueron dolor, eritema en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de inyección
- Las reacciones en el lugar de la inyección no graves notificadas espontáneamente fueron similares entre los grupos 1, 2 y 3
- En total, se notificaron 16 AAG, pero ninguno se consideró relacionado con la vacuna. Ningún participante interrumpió el estudio por AA y no se notificó ninguna muerte



INMUNOGENICIDAD

Comparación entre el grupo 1 y el grupo 2:

- La serorrespuesta de MenACYW-TT según la hSBA (75,6-97,2 %) en el Día 30 fue **no inferior**^k a la de MCV4-CRM (66,4-80,8 %) para cada serogrupo (figura 1)
- La seroprotección según la hSBA fue más alta en el grupo 1 que en el grupo 2, y la mayor diferencia se observó para el serogrupo C
- Las GMT de hSBA para cada serogrupo aumentaron desde la situación basal hasta el Día 30 en los grupos 1 y 2; los valores más altos se dieron en el grupo 1 y no hubo solapamiento del IC del 95 % en los serogrupos C, W e Y
- Según la rSBA, hubo una serorrespuesta similar con la vacuna entre los grupos 1 y 2, con una serorrespuesta más alta para el serogrupo A en el grupo 2 y, o bien una serorrespuesta similar o ligeramente más alta para los tres serogrupos restantes (C, W e Y) en el grupo 1

Comparación entre el grupo 1 y el grupo 3:

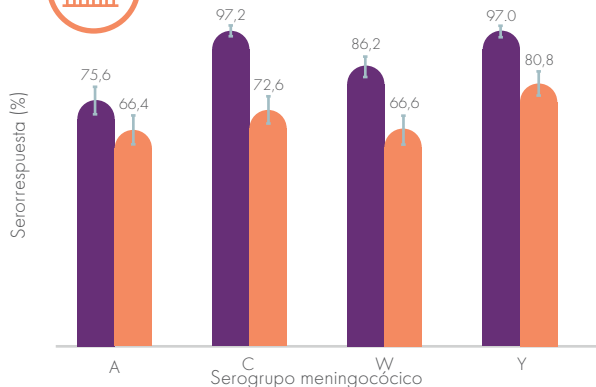
- La serorrespuesta del grupo 1 según la hSBA en el Día 30 (75,6-97,2 %) para cada serogrupo fue **no inferior** en comparación con el grupo 3 (80,6-97,2 %)
- Las GMT y las tasas de seroprotección de hSBA en el Día 30 fueron similares entre los grupos 1 y 3

Comparación entre el grupo 3 y el grupo 4:

- La proporción de participantes del grupo 3 que alcanzaron concentraciones $\geq 1,0$ UI/ml de anticuerpos antitetánicos o antidiftéricos en el Día 30 fue **no inferior** a la del grupo 4
 - También se demostró la no inferioridad para el antígeno PT, pero no para FHA, PRN o FIM. Anteriormente se había informado de respuestas más bajas para algunos antígenos de tosferina con otras vacunas conjugadas tetravalentes, y su relevancia clínica sigue siendo incierta
- Las GMT de anticuerpos contra los antígenos del VPH (6, 11, 16 y 18) en el grupo 3 fueron **no inferiores** a las del grupo 4



FIGURA 1



Proporción de participantes que lograron una serorrespuesta^h con la vacuna según la hSBA en el Día 30 (CAPP 1)^f

- MenACYW-TT (grupo 1)
- MCV4-CRM (grupo 2)

- Las barras de error representan los valores superiores e inferiores del IC del 95 %



LIMITACIONES DE LOS RESULTADOS

- Debido a las diferencias en la apariencia de las vacunas, se llevó a cabo un diseño abierto que podía acarrear riesgo de sesgo; sin embargo, los técnicos de laboratorio desconocían la asignación de las vacunas



MENSAJES CLAVE

1

MenACYW-TT generó una respuesta inmunitaria no inferior a la de la vacuna MCV4-CRM autorizada

2

MenACYW-TT se tolera bien y tiene un perfil de seguridad similar al de MCV4-CRM en los adolescentes

3

MenACYW-TT se puede administrar junto con la DTPa y la VPH4 en los adolescentes

^aMenACYW-TT es una vacuna conjugada antimeningocócica que contiene 10 µg de cada serogrupo A, C, Y y W, y aproximadamente 55 µg de toxoide tetánico como proteína transportadora por dosis de 0,5 ml;

^bMCV4-CRM es una vacuna antidiptérica conjugada de oligosacáridos CRM197 que contiene 10 µg del serogrupo A, 5 µg de cada uno de los serogrupos C, W e Y, y 32,7-64,1 µg de proteína CRM197 por dosis de 0,5 ml;

^cDTPa (Adacel)[®], Sanofi Pasteur, Canadá es una vacuna combinada de cinco componentes contra el tétanos, la difteria reducida y la tosferina [pertussis] acelular. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna DTPa contenía 5 UI de toxoide tetánico, 2 UI de toxoide diftérico, 2,5 µg de PT, 5 µg de FHA, 3 µg de PRN, 5 mg de FIM, 1 mg de fosfato de aluminio y un 0,6 % (vol/vol) de 2-mercaptoetanol;

^dVPH4 (Gardasil)[®], Merck Sharp & Dohme Corp. EE. UU. es una vacuna recombinante tetravalente contra el VPH que contiene 20 µg de proteína L1 del VPH 6, 40 µg de proteína L1 del VPH 11, 40 µg de proteína L1 del VPH 16 y 20 µg de proteína L1 del VPH 18 por 0,5 ml;

^eLos análisis de la seguridad se basaron en el CAS, que incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio, y tuvieron al menos un resultado serológico válido y no presentaron desviaciones del protocolo predefinidas importantes;

^fLos análisis de inmunogenicidad se basaron en el CAPP, que incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio, tuvieron al menos un resultado serológico válido y no presentaron desviaciones del protocolo predefinidas importantes;

^ghSBA and rSBA assays were performed in global clinical immunology labs, Sanofi Pasteur and Public Health England labs, respectively;

^hLa seroprotección se definió como títulos en la hSBA y títulos posvacunación en la rSBA $\geq 1:8$; la serorrespuesta se definió como el % de sujetos con títulos posvacunación $\geq 1:8$ si el valor basal era $< 1:8$, o un aumento del cuádruple si los títulos basales eran $\geq 1:8$;

ⁱLos análisis de anticuerpos contra el tétanos, la difteria y la tosferina los llevaron a cabo laboratorios internacionales de inmunología clínica, Sanofi Pasteur. Los anticuerpos antitoxoide diftérico se midieron mediante microneutralización y los anticuerpos contra PT, FHA, PRN y FIM se midieron mediante ELISA;

^jLos niveles de inmunoglobulinas anti-VPH 6, 11, 16 y 18 se midieron mediante un inmunoanálisis Luminescencia Competitivo en Merck & Co. Inc.;

^kLa proporción de participantes que, según la hSBA, lograron serorrespuesta a la vacuna, seroprotección antidiptérica, seroprotección antitétánica o seroconversión frente al VPH4 se consideró no inferior si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia porcentual entre los dos grupos era ≥ 10 %.

^lGlosario: hSBA, prueba bactericida en suero humano; AA, acontecimiento adverso; IC, intervalo de confianza; CRM, conjugada con mutante de toxina diftérica CRM197; ELISA, ensayo inmunoenzimático de adsorción; FHA, hemaglutinina filamentososa; FIM, fibras de tipos 2 y 3; GMT, media geométrica de los títulos; VPH, virus del papiloma humano; hSBA, prueba bactericida en suero humano; UI, unidades internacionales; MCV4, vacuna antimeningocócica tetravalente; EM, enfermedad meningocócica; MenACYW-TT, vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico; CAPP, conjunto de análisis por protocolo; PRN, pertactina; PT, toxoide tetánico; rSBA, prueba bactericida en suero de conejo; AAG, acontecimiento adverso grave; CAS, conjunto de análisis de la seguridad; DTPa, tétanos, difteria y tosferina [pertussis] acelular.

^mBibliografía:

Chang U, et al. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. Vaccine. 2020; 38(19): 3560-69. [NCT02199691] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199691> [Último acceso agosto 2020].

ⁿDeclaración: este estudio ha sido financiado por Sanofi Pasteur