

Eficacia a largo plazo de una vacuna recombinante frente al virus de la hepatitis E en adultos: 10 años de seguimiento de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego fase 3

Referencia original: Huang S, Zhang X, Su Y, et al. Long-term efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine in adults: 10-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403 (10429): 813-823.

Resumen

Este estudio es una extensión de un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de una vacuna recombinante (p239 - Hecolin) frente al virus de la hepatitis E (VHE) en China. Esta vacuna, administrada en 3 dosis subcutáneas, mostró una eficacia del 100% y del 93,3% para prevenir la infección por VHE tras uno y cinco años después de recibir la última dosis, respectivamente. En este estudio se presentan los datos de protección a los 10 años de seguimiento. Para ello se siguieron los pacientes incluidos en el grupo vacunal (n = 56.302) y en el grupo placebo (n= 56.302) y se compararon con una población externa (n = 178.236) no vacunada de la misma región. Esta población externa estaba formada por individuos que no cumplieron criterios de inclusión al inicio del ensayo. Se evaluó infección por VHE en todos los individuos de las tres poblaciones que presentaron manifestaciones clínicas compatibles con hepatitis aguda con aumento de los niveles de ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad. Durante los 10 años de seguimiento, se produjeron 313.536 eventos sospechosos de hepatitis aguda por VHE, de los que 12.787 presentaron aumento de los niveles de ALT. De ellos, se evaluó infección por VHE en 12.707, confirmándose infección en 415 personas. De éstas, 13 en el grupo vacunal (0,2 por cada 10.000 personas-año), 77 en el grupo placebo (1,4 por cada 10.000 personas-año) y 325 en el grupo externo (1,8 por cada 10.000 personas-año). De los casos de VHE en el grupo vacunal, nueve (69.2%) habían completado la pauta vacunal de tres dosis. Los pacientes infectados en el grupo vacunal mostraron un menor pico de ALT y menores títulos de IgM comparado con el grupo placebo y el grupo externo, así como una menor duración de la infección.

Se secuenció el VHE en 135 pacientes, confirmando genotipo 1 en nueve (7%) y genotipo 4 en el resto (93%). Durante los 10 años de seguimiento, la eficacia de la vacuna por intención de tratar fue del 83,1% (IC 95% 69,4%-91,4%) y del 88% (IC 95% 79,1%-93,7%) frente al grupo placebo y el externo, respectivamente. Por protocolo la eficacia frente a estos grupos fue del 86,6% (IC 95% 73%-94,1%) y del 90,6% (IC 95% 81,9%-95,7%), respectivamente. La caída de la inmunidad frente al VHE entre los 5 y los 10 años de seguimiento fue mínima (menor al 3% de pérdida de protección).

Comentario

La vacuna p239-Hecolin es la única disponible frente al VHE, al demostrar que la pauta completa de 3 dosis tiene una alta eficacia para prevenir la infección por el VHE (Zhang et al Vaccine 2009 y Zhu et al Lancet 2010), y que esta protección se podría mantener al menos hasta los 5 años tras completar la pauta (Zhang et al NEJM 2015). En el presente estudio se demuestra que la protección se puede mantener durante al menos 10 años, y que esta protección es independiente de variables demográficas y relacionadas con el genotipo del VHE. Esta vacuna solo está comercializada en China y Pakistán, al no estar recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los resultados de este análisis probablemente no harán que la OMS cambie de posicionamiento para su recomendación generalizada, debido a que los motivos de su no consideración están relacionados la falta de evidencia de su seguridad y eficacia en poblaciones especiales y no con su inmunidad a largo plazo. Actualmente no existen ensayos clínicos específicos que hayan evaluado esta vacuna en pacientes con alto riesgo de complicaciones (hepatopatía crónica de base), población menor a 16 años, en mujeres embarazadas, ni en vida real en el contexto de brotes epidémicos en zonas de bajos recursos. Las únicas evidencias en mujeres y pacientes con hepatopatía crónica se limitan a dos subanálisis de este mismo ensayo (Zhong et al Emerging Microbes & Infection 2023; Wu et al Human Vacc & Immunother 2019). Sin embargo, al no ser ensayos clínicos específicos diseñados para este propósito no tiene el nivel de evidencia suficiente para su recomendación en esta población. Del mismo modo, no existen datos de eficacia en el contexto de brotes epidémicos, siendo la única evidencia un estudio presentado en el EASL de 2023 por Médicos sin Fronteras

en el que empleó una estrategia de vacunación universal en un campo de refugiados de Sudán del Sur (Ciglenecki et al EASL 2023). Sin embargo, solo se reportaron datos de cobertura vacunal y no de eficacia (medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2023.09.15.23295601>). Por último, esta vacuna está diseñada para proteger frente al genotipo 1, asociado a grandes brotes epidémicos en el sudeste asiático y África Subsahariana. Aunque es esperable que tenga protección cruzada entre genotipos, al ser todos del mismo serogrupo, no existen evidencias de su eficacia en países europeos ni americanos, donde el genotipo 3 es el más frecuente. Por todos estos motivos, pese a la importancia de este estudio en evidenciar que la inmunidad generada por esta vacuna es eficaz frente al VHE a largo plazo, no es esperable que modifique las recomendaciones internacionales a corto-medio plazo. Para ello habrá que esperar a los diferentes ensayos clínicos diseñados en poblaciones especiales que están en marcha.

Antonio Rivero Juárez

Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía.

Unidad de Enfermedades Infecciosas - Grupo de Investigación Virología Clínica y Zoonosis (GC-26)

Centro de Investigación en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC)