

Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1

Informe de síntesis de tecnología emergente

Immunogenicity and safety of prepandemic vaccines against H5N1 avian flu. *Executive abstract*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETSA 2007/2-12

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1

Informe de síntesis de tecnología emergente

Immunogenicity and safety of prepandemic vaccines against H5N1 avian flu. *Executive abstract*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETSA 2007/2-12

Prieto Lara, Elisa María

Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1. Informe de síntesis de tecnología emergente. Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

68 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Gripe aviar / prevención y control 2. Gripe aviar / inmunología 3. Vacunas contra la influenza I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autoras: Elisa María Prieto Lara, Aurora Llanos Méndez .

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n.
Edificio RENTA SEVILLA, 2ª planta.
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-62-3

NIPO: 477-10-015-7

Depósito Legal: SE-6518-2010

Imprime: Egea Impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1

Informe de síntesis de tecnología emergente

Immunogenicity and safety of prepandemic vaccines against H5N1 avian flu. *Executive abstract*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores externas:

- Rosa López Gigos. Jefa de Servicio Sanidad Exterior. Málaga.
- Manuel Carnero Varo. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras agradecen a las revisoras de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo el eximente habitual en el caso de las revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Abreviaturas	13
Puntos claves	15
Executive abstract	17
Conceptos previos	19
Descripción de la tecnología	21
Características clínicas	29
Justificación y Objetivos	33
Metodología	35
Resultados	37
Aspectos Económicos	53
Discusión	55
Referencias	59
Anexo 1 . Estrategia de búsqueda	65
Anexo 2. Selección de artículos originales	67

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Criterios para la evaluación de la inmunogenicidad según el Comité de Productos Médicos Patentados (CPMP) de la EMEA.....	20
Tabla 2. Características de las vacunas pre pandémicas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas.....	23
Tabla 3. Vacunas pre pandémicas frente a la gripe aviar H5N1 en fase de investigación o en proceso de aprobación.....	26
Tabla 4. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.....	39
Tabla 5. Características y calidad de los ensayos clínicos seleccionados.....	45
Tabla 6. Nivel de cumplimiento de los criterios de inmunogenicidad definidos por el Comité de Productos Médicos Patentados (CPMP) de la EMEA tras la administración de la segunda vacunación según título de anticuerpos por test de inhibición de la hemaglutinina.....	46
Tabla 7. Tasas de seroconversión tras la administración de la segunda dosis de vacuna para cada una de las formulaciones administradas en los ensayos.....	48
Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas.....	50

Abreviaturas

CASP	Critical Appraisal Skills Programm.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention.
CPMP	Comité de Productos Médicos Patentados.
EMA	Agencia Europea del Medicamento.
EuroScan	International Information Network on New and Emerging Health Technologies.
FDA	Food and Drug Administration.
GISN	Red Global de Vigilancia de la Gripe.
GSK	GlaxoSmithKline.
HA	Hemaglutinina.
IH	Test de Inhibición de la Hemaglutinación.
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías.
NA	Neuraminidasa.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
SAGE	Grupo Asesor Estratégico de Expertos.
SFDA	State Food and Drug Administration.
VLP	Partículas similares al virus..

Puntos claves

El virus de la gripe aviar H5N1 representa un importante problema de salud pública, al registrar una elevada letalidad en humanos y ser considerado un virus con alto potencial pandémico.

Actualmente se dispone de 5 vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas por diferentes agencias reguladoras, así como varias vacunas en distintas fases de investigación o solicitud de autorización.

Con el objetivo de valorar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas prepandémicas autorizadas, se realizó una búsqueda estructurada en bases preñijadas, recuperándose 2 informes de síntesis, 1 metaanálisis y 5 ensayos clínicos. Se hizo una lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos.

La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue adecuada o alta en casi todos los casos. No obstante, los grupos de riesgo sobre los que se priorizaría la vacunación en caso de pandemia no estuvieron representados en ninguno de los ensayos.

Los resultados sugieren que la vacuna frente a la gripe aviar H5N1 de virus fraccionado inactivado formulada con una cantidad baja de antígeno (3,8µg) junto a una emulsión de aceite en agua (ASO3) como adyuvante, representaría la mejor opción en caso de pandemia.

Sin embargo, la falta de estandarización de las pruebas serológicas así como las limitaciones de los criterios utilizados para evaluar los datos de inmunogenicidad dificultan la comparación de los resultados de los diferentes ensayos, siendo necesario interpretarlos con cautela.

En cuanto al perfil de seguridad y tolerabilidad de las vacunas estudiadas, puede considerarse clínicamente aceptable dado el elevado riesgo de enfermedad grave y muerte asociado a de la gripe aviar H5N1.

Executive abstract

Title: Immunogenicity and safety of pre-pandemic vaccines against H5N1 avian flu.

Authors: Elisa María Prieto Lara, Aurora Llanos Méndez.

KEY POINTS

The H5N1 avian influenza virus represents an important public health problem, as it registers a high lethality in humans and is considered to be a virus with high pandemic potential.

Currently there are 5 pre-pandemic vaccines against H5N1 avian influenza authorized by different regulating agencies, as well as several vaccines in different phases of research or authorization request.

With the objective of assessing the immunogenicity and the safety of authorized pre-pandemic vaccines, a structured search was made in pre-determined databases, recovering two report summaries, one meta-analysis and five clinical trials. A critical reading of the located literature was made, with a summary and assessment of the results.

The methodological quality of the selected studies was adequate or high in almost all the cases. However, the risk groups that would be prioritized for vaccination in the case of a pandemic were not presented in any of the trials.

The results suggest the vaccine against H5N1 avian influenza based on fractionated inactivated virus formulated with a low amount of antigen (3.8µg) together with a oil in water emulsion (ASO3) as adjuvant, would represent the best option in the case of a pandemic.

Nevertheless, the lack of standardization of the serological tests, as well as the limitations of the criteria used to evaluate the immunogenicity data, make the comparison of the results of the different tests difficult, making it necessary to interpret them with caution.

The safety and tolerability profile of the studied vaccines can be considered clinically acceptable given the high risk of serious illness and death associated with H5N1 avian influenza.

Conceptos previos

Virus de la gripe A: de los 3 tipos de virus de la gripe (A, B y C), el de mayor importancia clínica y epidemiológica es el virus de la gripe A, al ser responsable de epidemias graves y pandemias. Esto se debe a su capacidad de infectar tanto a hombres como a mamíferos (cerdos, caballos) y aves, lo cual facilita que se produzcan cambios mayores en su estructura antigénica por recombinación genética entre diferentes subtipos del virus^{1,2}.

Pandemia: una pandemia de gripe A se produce tras la aparición de un nuevo subtipo del virus para el que la población no tiene inmunidad, siendo toda ella susceptible^{2,3}. El nuevo virus de la gripe A debe ser capaz de transmitirse al hombre, de replicarse en él causándole enfermedad y de transmitirse eficazmente de persona a persona¹.

Periodo prepandémico/interpandémico: se denomina de este modo al periodo de tiempo comprendido entre dos pandemias consecutivas.

Vacunas prepandémicas: están previstas para ser utilizadas durante el período interpandémico, con la finalidad de proteger a la población frente a una cepa de virus identificada como de elevado potencial pandémico⁴. Además, podrían emplearse en el contexto de una pandemia declarada si la cepa responsable no difiere significativamente de la cepa vacunal⁵.

Vacunas pandémicas prototipo: son similares a las anteriores en cuanto a características y mecanismo de producción, pero están autorizadas con una finalidad diferente. Así, la agencia reguladora competente concede una licencia que puede ser modificada rápidamente tras el inicio de una pandemia de gripe, una vez sustituida la cepa utilizada para el desarrollo y estudio de la vacuna por la cepa causante de la pandemia. A diferencia de las prepandémicas, estas vacunas no pueden ser utilizadas ni almacenadas durante el período interpandémico⁴.

Inmunogenicidad: se evalúa mediante la determinación de los títulos de anticuerpos específicos frente a las cepas estudiadas, antes y después de la administración de la vacuna. Dicha medición puede realizarse a través del test de inhibición de hemaglutinación (IH) o bien mediante la determinación del título de anticuerpos neutralizantes⁵.

Criterios de inmunogenicidad de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): valores de referencia establecidos por el Comité de Productos Médicos Patentados (CPMP) de la EMA en la “Guía sobre vacunas frente a la gripe pandémica” en cuanto a seroconversión y serorrespuesta, con el fin de evaluar los resultados de inmunogenicidad⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para la evaluación de la inmunogenicidad según el Comité de Productos Médicos Patentados (CPMP) de la EMEA.

CRITERIO	DEFINICIÓN	Punto de corte según grupos de edad	
		18-60 años	> 60 años
Tasa de seroconversión	Proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título de $IH \geq 1:40$ tras la vacunación o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal.	>40%	>30%
Tasa de serorrespuesta	Proporción de sujetos con un título de $IH \geq 1:40$.	>70%	>60%
Factor de seroconversión	Relación entre la media geométrica del título de anticuerpos determinada después y antes de la vacunación.	>2,5	>2

Notas: IH: Test de inhibición de la hemaglutinación

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Vacuna prepandémica frente a la gripe aviar (H5N1).

- Bk-Pifa™ (*The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University* (Biken), Japón).
- Hokken™ (*Research Center for biologicals*, Instituto Kitasato, Japón).
- Fluval H5N1™ (Omninvest Vaccine Manufacturing, Research and Trading LTD, Hungría).
- Panflu™ (Sinovac Biotech LTD, China).
- Prepandrix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica).

Descripción de la tecnología

Son vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1 obtenidas a partir de la cepa A/Vietnam/1194/2004/NIBRG-14, inactivadas, de virus completo o fraccionado y adyuvadas con hidróxido de aluminio o emulsión de aceite en agua⁶.

Cepa vacunal

La cepa A/Vietnam/1194/2004/NIBRG-14 es una de las cepas candidatas para la formulación de vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1 desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir de la información epidemiológica recogida por la Red Global de Vigilancia de la Gripe (GISN).

Los métodos convencionales de preparación de vacunas antigripales emplean embriones de pollo como sustrato para el cultivo del virus. Los virus de la gripe aviar H5N1 son altamente patógenos para el embrión de pollo, lo que impediría su óptimo crecimiento. Por ello se utiliza una técnica de genética inversa que permite obtener cepas menos virulentas, al recombinar

genes atenuados de la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) del H5N1 sobre la estructura del PR8 (cepa donante recomendada por la OMS debido a su seguridad en humanos), que aporta el resto de los genes^{7,8}.

Adyuvantes

La utilización de adyuvantes constituye una de las principales estrategias de ahorro de antígeno (efecto adyuvante), objetivo prioritario en el desarrollo de vacunas prepandémicas con el fin reducir la brecha existente entre la capacidad de producción global de vacuna y la potencial demanda en una situación de pandemia⁹. Los nuevos adyuvantes de emulsión de aceite en agua parecen presentar una mayor capacidad ahorradora de antígeno que el aluminio así como una mayor reactividad cruzada¹⁰.

Tipos de vacunas

Las vacunas prepandémicas que nos ocupan pueden ser clasificadas en dos grupos en función de sus características (Tabla 2):

1. Vacunas de virus completos, inactivados, producidos en huevos de gallina embrionados y adyuvadas con aluminio^{6,11-14}:
 - Contienen una cantidad variable de HA, que oscila entre los 6 y los 15µg. El adyuvante utilizado es el aluminio, formulado como hidróxido de aluminio o como fosfato de aluminio. Dos de las vacunas pertenecientes a este grupo^{11,12} se administran por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) en dos dosis separadas al menos 3 semanas (0-21). No se ha localizado información sobre la pauta de administración de las vacunas FluvalTM y PanfluTM. Los grupos de población en los que está autorizado el uso de estas vacunas se recogen en la Tabla 2.
2. Vacunas de virus fraccionados, inactivados, producidos en huevos de gallina embrionados y adyuvadas con una emulsión de aceite en agua (ASO3):
 - PrepandrixTM es la única vacuna autorizada con estas características. La presentación contiene dos envases: un vial multidosis con el antígeno (suspensión) y un vial multidosis con el adyuvante (emulsión). Una vez mezclados ambos componentes, cada dosis

de 0,5ml contiene 3,75 µg de hemaglutinina y adyuvante ASO3 compuesto por escualeno (1,68 mg), DL- α -tocoferol (11,86 mg) y polisorbato 80 (4,85 mg). Se administra de forma intramuscular en dos dosis separadas al menos 3 semanas en adultos mayores de 18 años¹⁵.

Tabla 2. Características de las vacunas pre pandémicas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas^{6,11,12,15}

Compañía-Vacuna Estado de desarrollo	Adyuvante	Contenido HA (µg)	Vía administración, Pauta (días)	Indicaciones
Virus completos inactivados (cepa A/Vietnam/1194/2004/NIBRG-14)				
Biken-Bk Pifa TM Autorización PMDA Octubre 2007 (Japón)	Hidróxido de aluminio (0,15mg)	15	IM o SC 0-21	En todos los grupos de edad excepto embarazadas
Kitasato- Hokken™ Autorización PMDA Octubre 2007 (Japón)	Hidróxido de aluminio (0,15mg)	15	IM o SC 0-21	En todos los grupos de edad
Omnivest – Fluval H5N1™ Autorización Hungría, Marzo 2006	Fosfato de aluminio (0,31mg)	6	Información no disponible	Información no disponible
Sinovac – Panflu™ Autorización SDFa Abril 2008 (China)	Hidróxido de aluminio	10	Información no disponible	Mayores de 18 años
Virus fraccionados inactivados (cepa A/Vietnam/1194/2004/NIBRG-14)				
GSK-Prepandrix™ Autorización EMEA (Febrero 2008), Suiza, Malasia y Hong Kong	ASO3	3,75	IM 0-21	Mayores de 18 años
Nota: ASO3: Adyuvante tipo emulsión aceite en agua compuesto por escualeno (1,68mg), DL- α -tocoferol (11,86mg) y polisorbato 80 (4,85mg); IM: Intramuscular; SC: Subcutánea; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japón); SDFa: State Food and Drug Administration (China); EMEA: Agencia Europea del Medicamento.				

Estado de desarrollo de la tecnología

Ensayos clínicos fase II/III

- Bk-Pifa™ y Hoken™ han recibido de la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan* (PMDA) la autorización para la comercialización en Octubre de 2007¹⁶.
- Fluval H5N1™ ha recibido autorización para la comercialización por el *National Institute of Pharmacy* de Hungría en Marzo de 2006¹⁷.
- Panflu™ ha recibido la autorización de la *State Food and Drug Administration*, R.P. China (SFDA) en Abril de 2008¹⁸. La licencia concedida autoriza la producción para suministro exclusivo del programa nacional chino de almacenamiento de vacuna prepanémica¹⁹.
- Prepandrix™ ha recibido la autorización de comercialización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Febrero de 2008¹⁵. También ha logrado la aprobación en Suiza, Malasia y la Región Administrativa Especial de la República Popular China en Hong Kong (Mayo de 2008)⁶.

Difusión

Tecnología en fase de implantación precoz ya que, como parte de sus planes de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe, algunos países han puesto en marcha estrategias de almacenamiento de vacunas prepanémicas. Otros han optado por realizar acuerdos de compra por adelantado con la industria para la reserva de producción y suministro de las vacunas con el fin de asegurar su disponibilidad en caso de pandemia declarada^{20,21}.

GSK Biologicals ha recibido el encargo de 8 millones de dosis de Prepandrix™ para Suiza; 27,5 millones para EEUU; 5,3 millones de dosis para Finlandia y 450.000 dosis para otros países europeos^{22,23}.

Sinovac Biotech produce la vacuna Panflu™ para suministro exclusivo del programa nacional de almacenamiento de vacuna prepanémica iniciado por el gobierno chino en previsión de los Juegos Olímpicos de Beijing 2008¹⁹.

En Japón, el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar, de acuerdo con su “Plan de preparación y acción ante una pandemia de gripe”, aprobó

el almacenamiento de 20 millones de dosis de las vacunas Bk-pifa™ y Hokken™, completándose dicho fondo a finales de 2008. En Abril de ese mismo año se decidió la vacunación de 6000 trabajadores sanitarios y oficiales así como de varios cientos de voluntarios. De este modo, Japón se ha convertido en el primer país en utilizar su fondo de vacunas con fines prácticos²⁴.

Al margen de estas iniciativas nacionales, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) de la OMS propuso en abril de 2007 la creación de un depósito global de vacunas. Dicho fondo estaría integrado por 150 millones de dosis, de las cuáles 50 millones se destinarían a operaciones de contención rápida en caso de producirse una transmisión persona a persona eficaz del H5N1 y los 100 millones de dosis restantes serían distribuidos equitativamente entre países de bajos y medianos ingresos con el fin de ayudar a mantener sus servicios esenciales y de este modo tratar de minimizar las inequidades existentes en relación al acceso a la vacuna. En Junio de 2007, la compañía farmacéutica GSK Biologicals comunicó su intención de donar 50 millones de dosis de Prepandrix™. Por su parte, la compañía farmacéutica Omninest ha anunciado una contribución a la estrategia de almacenamiento de la OMS con 100.000 dosis^{7,22}.

Tecnologías alternativas

Vacunas prepandémicas

Existen otras vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1 que se encuentran aún en fase de investigación o en proceso de aprobación por parte de las agencias reguladoras competentes. En la Tabla 3 se resumen las características de estas vacunas⁶.

Tabla 3. Vacunas prepanidémicas frente a la gripe aviar H5N1 en fase de investigación o en proceso de aprobación

Compañía- Vacuna Estado de desarrollo	Tipo de vacuna	Cepa	Sustrato	Adyuvante	Contenido de HA (µg)
Denka Seiken Pendiente autorización Japón (MHLW)	Virus completos inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Huevo	Hidróxido de aluminio	15
Katetsuken Pendiente autorización Japón (MHLW)	Virus completos inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Huevo	Hidróxido de aluminio	15
Microgen – Orniflu™ Pendiente autorización Federación Rusa	Subunidades de virus inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Huevo	Hidróxido de aluminio	15
GSK – Q Pan™ Estudios fase III	Virus fraccionados inactivados	A/ Indonesia/05/2005	Huevo	ASO3	3,75
Novartis- Aflunov™ Estudios fase III	Subunidades de virus inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Huevo	MF59	7,5
Solvay Estudios fase II	Subunidades de virus inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Células epiteliales MDCK	Hidróxido de aluminio	-
Vabiotech Estudios fase II	Virus completos inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Células PMK	Hidróxido de aluminio	30
Sanofi Pasteur – Cepa 1194 Estudios Fase II	Virus fraccionados inactivados	A/ Vietnam/1194/2004	Huevo	Hidróxido de aluminio	30

Notas: HA: Hemaglutinina; ASO3 y MF59 son adyuvantes del tipo emulsión de aceite en agua; MDCK: Madin-Darbin Canine Kidney; PMK: Primary Monkey Kidney; MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japón)

Desarrollo de vacunas utilizando nuevas tecnologías

Se están desarrollando vacunas frente a la gripe aviar H5N1 aplicando nuevas tecnologías²⁵:

- *Vacuna viva atenuada H5N1 intranasal* (Green Hills Biotechnology, Australia): desarrollada a partir de la cepa A/Vietnam/1203/2004 mediante la delección de la proteína NS1, lo cuál permite obtener una cepa no patogénica y con una replicación in vivo defectuosa, de modo que no se produce eliminación del virus tras su administración. Actualmente en fase I de investigación.
- *Vacuna de partículas similares al virus H5N1* (Novavax, Rockville, USA): vacuna desarrollada a partir la cepa A/Indonesia/5/05, aplicando la tecnología de partículas similares al virus (VLP) que consiste en insertar los genes de la NA, la HA y de la proteína M en baculovirus. A continuación, éstos son utilizados para infectar células de insecto Sf9, obteniéndose VLPs en grandes cantidades sin necesidad de disponer de instalaciones de seguridad con medidas de alta contención. Esta vacuna se encuentra en fase IIa de investigación.
- *Vacuna antigripal virosómica adyuvada con aluminio* (Microgen, Rusia): los virosomas se obtienen a partir de la envoltura viral reconstituida, una vez eliminadas las ribonucleoproteínas virales. De este modo los virosomas conservan la capacidad para unirse y fusionarse con las membranas celulares, pero muestran una replicación deficiente. Actualmente se encuentra en fase I de investigación.
- *Vacunas de DNA* (Vical, USA): vacuna de DNA desarrollada a partir de la cepa A/Vietnam/1203/2004 y adyuvada con Vaxfectin™ (mezcla de dos lípidos que da lugar a liposomas catiónicos). Se han producido vacunas con plásmidos monovalentes que codifican sólo la HA, o trivalentes que contienen a la HA junto a los genes correspondientes a las proteínas NP y M2. Se encuentra en fase I de investigación.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Preventiva.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y ambulatorio.

Indicaciones

Las infecciones humanas causadas por los virus aviares de la gripe han sido excepcionales a lo largo de la historia, ocasionando en su mayoría sólo enfermedad leve, con frecuencia bajo la forma de conjuntivitis vírica. El virus H5N1 ha sido la excepción, siguiendo habitualmente un curso clínico agresivo, con un deterioro rápido y una elevada letalidad que oscila alrededor del 50%. Los síntomas iniciales incluyen fiebre alta y síntomas de gripe. La diarrea acuosa sin sangre parece ser más común que en la gripe estacional. Sin embargo, la característica que confiere la gravedad a esta infección es la frecuente aparición, en fases tempranas, de neumonía viral primaria y fallo multiorgánico^{26,27}.

El principal factor de riesgo identificado de forma consistente en todos los estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos es el contacto directo con aves muertas o enfermas. Hasta la fecha se ha notificado un número muy limitado de casos de transmisión no sostenida persona a persona, generalmente dentro del núcleo familiar⁶.

El grupo SAGE de la OMS establece las indicaciones para el uso de las vacunas autorizadas durante el periodo interpandémico en función de los siguientes grados de recomendación⁶:

1. *Fuertemente recomendadas*: Personas que no deberían llevar a cabo sus funciones si no están vacunadas. En este grupo se incluye al personal de laboratorio de alto riesgo. Se consideran de alto riesgo a los trabajadores implicados en alguna de las siguientes actividades: producción o manipulación de virus H5N1 altamente patógenos, trabajo prolongado con el virus H5N1, trabajo con cepas resistentes a los

antivirales disponibles, y trabajo con cepas con capacidad incrementada de transmisión a mamíferos.

2. *Recomendadas:* Personas en las que se fomenta la vacunación y que corresponden a los siguientes grupos:

- Personal implicado en la vigilancia, investigación y respuesta ante brotes aviarios y casos esporádicos y/o clusters en humanos.
- Personal sanitario de centros de referencia para la evaluación y tratamiento de pacientes con sospecha de infección por H5N1 o con enfermedad confirmada.

3. *Facultativas:* Las autoridades responsables deben evaluar si se indica la vacunación en estos grupos de población, aunque sin fomentar en ellos su administración de forma generalizada:

- Personal de laboratorio que trabaja con H5N1 pero sin estar implicado en actividades de alto riesgo.
- Personas con posibilidad de contacto con animales infectados por virus H5N1 altamente patógeno en áreas endémicas, incluidos los granjeros.

4. *No recomendadas:*

5. Trabajadores esenciales de áreas en las que el virus H5N1 es endémico en aves salvajes o domésticas.

- Población general.
- Primovacunación^a del personal esencial o del público general frente a una potencial pandemia por H5N1.

En cuanto al uso de las vacunas almacenadas en los fondos creados por algunos países, la OMS recomienda su utilización antes de que se alcance la fecha de expiración^{12,29,30} de las mismas, variable entre 6 y 18 meses en función de las distintas autoridades consultadas. De este modo se pretende

^a La primovacunación o inmunización primaria es aquella que genera, a la vez, la respuesta inmunitaria primaria y la memoria inmunológica. La primovacunación anticipada a una pandemia de gripe podría proporcionar cierto grado de protección que resultaría beneficioso hasta que se dispusiera de una vacuna elaborada con la cepa pandémica. (Fuente: OMS)

promover el uso de la vacuna con el fin de construir un mejor cuerpo de evidencia en relación a la seguridad, inmunogenicidad, reactividad cruzada, capacidad de inmunización primaria o primovacunación y duración de la inmunidad, que ayude a la toma de decisiones⁶.

Número de pacientes

El primer caso documentado de infección humana por este virus se produjo en Hong Kong en 1997, registrándose 18 casos y 6 fallecimientos. El virus volvió a detectarse en Hong Kong en febrero de 2003, causando dos nuevos casos en humanos, uno de los cuales falleció. Desde entonces, ha logrado hacerse endémico en aves en distintas zonas del Sudeste Asiático, mientras que en humanos la OMS ha registrado un total de 440 casos confirmados con 262 fallecimientos en 15 países de Asia y África^{26,27}. El mayor número de afectados³⁰ se ha contabilizado en Indonesia (141), Vietnam (111), Egipto (85), China (38) y Tailandia (25). Los dos últimos casos de gripe aviar en humanos fueron notificados a la OMS el 31 de Agosto de 2009 por el Ministerio de Sanidad Egipcio³¹.

Hasta la fecha, no se ha registrado ningún caso de gripe aviar en humanos en el territorio de la Unión Europea. Tras la confirmación del primer caso en aves silvestres el 11 de febrero de 2006 en Grecia e Italia, se han detectado casos de esta infección en aves silvestres o domésticas en 15 países europeos. España ha notificado un único caso de infección por virus H5N1 en un ave silvestre el 7 de julio de 2006. La afectación de aves en Europa es el resultado de la endemidad del virus en Asia y la difusión de la infección a través de las rutas seguidas por las aves migratorias^{26,32}.

No ha sido posible recuperar información sobre el número de dosis de vacuna que se estiman necesarias en el momento actual de acuerdo con las recomendaciones SAGE para su administración. En cuanto a la cantidad requerida en caso de pandemia de gripe aviar H5N1, la demanda global ascendería, según cálculos de la OMS, a 11,5 billones de dosis⁶.

Justificación y Objetivos

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

Desde su reemergencia en 2003, el virus de la gripe aviar H5N1 supone un motivo de preocupación para la salud pública por dos razones. En primer lugar ha cruzado la barrera de la especie animal para infectar a seres humanos, convirtiéndose en el virus de la gripe aviar que ha causado el mayor número de casos humanos de enfermedad grave y muerte. En segundo lugar, existe la posibilidad de que el virus H5N1 adquiera la capacidad de transmitirse de forma eficiente de persona a persona y pueda desencadenar una pandemia de gripe^{8,26}.

Las vacunas antigripales representan, presumiblemente, el medio más eficaz para atenuar el impacto de una pandemia al contribuir a la contención del virus pandémico emergente y al reducir, potencialmente, el riesgo de infección por virus aviares en humanos durante el periodo interpandémico⁶.

Aunque el virus H5N1 supone un riesgo muy bajo para la salud humana en España, su potencial pandémico ha motivado el desarrollo de planes de preparación y respuesta a nivel nacional y autonómico, de acuerdo con las directrices de la OMS y de la Unión Europea^{1,26}. En este contexto, el previsible impacto de la vacunación como medida de salud pública, justifica la revisión de la evidencia disponible sobre las vacunas pre pandémicas frente a la gripe aviar H5N1 con autorización de comercialización en los ámbitos europeo e internacional.

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son las vacunas pre pandémicas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas inmunógenas y seguras en la población general?

Los objetivos específicos de la presente investigación se centran en valorar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas prepandémicas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas.

Metodología

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas e informes de síntesis. Las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE, Current Contents, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) y el registro de ensayos clínicos japonés *Clinical Trial Information Registration* (<http://dbcentre3.jmacct.med.or.jp>).

Para la elaboración del informe se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INHATA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*, la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) de Japón, el *Nacional Institute of Pharmacy* de Hungría y la *State Food and Drug Administration* (SDFA) de la República Popular China. Adicionalmente se consultaron los sitios WEB de las compañías farmacéuticas y fundaciones implicadas en el desarrollo y producción de las vacunas, *The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Biken)*, *The Research Center for biologicals (Kitasato Institute)*, *Omnivest Vaccine Manufacturing, Research and Trading LTD*, *Sinovac Biotech LTD* y *GlaxoSmithKline Biologicals*. Por último se realizó una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad³³ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas adaptadas por CASP España³⁴ (CASPe).

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: Población general mayor de 18 años.
- Intervención: Administración de una vacuna prepandémica frente a la gripe aviar H5N1 autorizada para la inmunización activa frente al virus de la gripe aviar H5N1.
- Resultados: Estudios que presenten resultados de inmunogenicidad y seguridad
- Diseño: Ensayos clínicos fase II y III.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión.
- Abstracts a congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 231 referencias sin duplicados de las bases referenciadas Medline, Embase, Web of Science y Current Content. En el resto de fuentes consultadas, se localizaron dos informes de síntesis elaborados por ECRI y la CCOHTA respectivamente y dos informes de evaluación de la PMDA de Japón en los que se incluían dos ensayos clínicos aleatorizados fase II/III.

Tras la lectura de título y resumen se excluyeron 218 referencias, valorándose 17 a texto completo. Finalmente se incluyeron 8 estudios para su análisis. Además, se seleccionaron algunos trabajos que se utilizaron para la redacción de la introducción y discusión (Anexo 2).

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios incluidos para el análisis fueron 2 informes de síntesis^{23,35}, 1 metaanálisis³⁶ y 5 ensayos clínicos^{11,12,37-39}.

Informe de síntesis de tecnologías sanitarias

La *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA) elaboró un informe de síntesis³⁵ sobre vacunas frente a la gripe aviar H5N1 publicado en Enero de 2006, fecha en la que ninguna vacuna de este tipo había sido aún autorizada para su uso en humanos. Se revisó la situación epidemiológica de la enfermedad así como las opciones de tratamiento y se realizó una descripción del estado de desarrollo de las vacunas candidatas formuladas por diferentes compañías farmacéuticas.

Los autores del informe consideraron que los datos preliminares de un ensayo fase I (n=452) sugieren que la vacuna pandémica prototipo desarrollada por Sanofi Pasteur es segura y por tanto podría ser evaluada en otras poblaciones como niños y ancianos sanos.

ECRI publicó en enero de 2009 la actualización de un informe de síntesis²³ sobre vacunas frente a la gripe aviar elaborado en 2006.

La revisión no sistemática se centró en la búsqueda de ensayos clínicos recientes y en desarrollo, recuperándose 4 estudios. Dos de ellos^{37,38} fueron seleccionados y analizados en la presente revisión, mientras que los otros

dos quedaron excluidos al tratarse de un abstract a congreso y de un ensayo clínico sobre una vacuna pandémica prototipo.

Los autores concluyeron que no es posible realizar una evaluación directa de la efectividad de las vacunas frente a la gripe aviar puesto que las infecciones en humanos son infrecuentes. No obstante, las vacunas se consideraron seguras, siendo el dolor en el punto de inyección, la cefalea, la astenia y la mialgia los efectos secundarios identificados con mayor frecuencia.

Revisión sistemática

Manzoli *et al.*³⁶ publicaron en agosto de 2009 un metaanálisis en el que evaluaron la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas frente a la gripe aviar H5N1. El objetivo consistió en identificar la formulación capaz de lograr la mejor respuesta inmunitaria con la menor cantidad de antígeno posible. Para ello fueron seleccionados ensayos clínicos aleatorizados donde los grupos se formaron en función de la cantidad de antígeno y la presencia o no de adyuvante en las formulaciones de las vacunas empleadas. Sólo dos^{37,38} de los 13 estudios recuperados cumplieron los criterios de inclusión definidos en la presente revisión. Los otros 11 ensayos resultaron excluidos al tratarse de estudios sobre vacunas no aprobadas o prototipo (8) o ensayos fase I (3).

Se utilizó el listado de comprobación para revisiones sistemáticas de CASPe³⁴ para valorar la calidad metodológica de la revisión. De acuerdo a estos criterios, la calidad de este trabajo fue alta. Se trató un tema claramente definido con una exhaustiva descripción de las medidas de resultados utilizadas (seroconversión o serorrespuesta y seguridad) y se identificaron los trabajos más relevantes utilizando una estrategia de búsqueda altamente sensible en las bases de datos referenciales Medline y Embase, así como en diferentes registros de ensayos clínicos. Dos investigadores independientes realizaron una evaluación crítica de los ensayos utilizando la escala de Jadad. En función de la puntuación obtenida, todos los estudios excepto dos fueron clasificados como de calidad adecuada o alta (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis36

Autor y año	Fase	País	Edad (años)	Población	Tipo de vacuna (estado de desarrollo)	Jadad
Cepa A/Vietnam/1194/2004						
Bresson et al. (2005)	I	Francia	18-40	300	Virus fraccionado inactivado En investigación	3
Lin et al. (2006)	I	China	18-60	118	Virus completo inactivado Autorización SFDA (2008)	5
Levie et al.(2007)	I	Bélgica	18-40	247	Virus fraccionado inactivado En investigación	3
Nolan et al.(2006)	I/II	Australia	18-45	395	Subunidades virosómicas Autorización TGA (2008): vacuna prototipo	4
Nolan et al.-2006	I/II	Australia	18-65	392	Subunidades virosómicas Autorización TGA (2008): vacuna prototipo	4
Zverev et al.-2006	I	Rusia	18-50	231	Subunidades virosómicas Pendiente de autorización (Federación rusa)	1
Banzhoff et al.(2007)	II	Italia	18-60	298	Subunidades virosómicas. En investigación	2
Leroux-Roels et al.37-2007	*	Bélgica	18-60	400	Virus fraccionado inactivado Autorización EMEA (2008)	3
Rümke et al.38-2008	III	Estonia, Francia, Alemania, Holanda, Rusia y España	≥18	5071	Virus fraccionado inactivado Autorización EMEA (2008)	4
Cepa A/Vietnam/1203/2004						
Treanor et al.(2005)	I/II	USA	18-65	435	Subunidades virosómicas Autorización FDA (2007): vacuna prototipo	4
Bernstein et al.(2008)	I/II	USA	18-65	378	Subunidades virosómicas. En investigación	3
Ehrlich et al.(2006)	II/III	Austria, Singapur	18-45	249	Virus completo inactivado Autorización EMEA (2009): vacuna prototipo	3
Keitel et al.(2006)	I	USA	18-49	597	Subunidades virosómicas Autorización TGA (2009): vacuna prototipo	3

*: Información no disponible; SFDA: State Food and Drug Administration (China); EMEA: Agencia Europea del Medicamento; TGA: Therapeutics Goods Administration (Australia)

Los autores realizaron un metaanálisis de múltiples tratamientos para el resultado inmunogenicidad. A partir de los datos de los ensayos clínicos seleccionados, se establecieron 13 grupos de comparación, directa e indirecta, según la intervención administrada (placebo, vacuna con $\leq 6\mu\text{g}$, $7,5\text{-}10\mu\text{g}$, $15\mu\text{g}$ y $\geq 30\mu\text{g}$ de HA; para cada grupo se distinguió entre vacuna sin adyuvante, adyuvada con aluminio o con un adyuvante diferente al aluminio). En este caso, las comparaciones indirectas equivaldrían a la realización de un estudio observacional a partir de los ensayos clínicos seleccionados, con la consiguiente pérdida de la aleatorización y riesgo de aparición de sesgo de confusión y sobreestimación de la medida de resultado⁴⁰.

Se evaluó la diversidad presente en la red de comparaciones, que fue alta (*Probability of interespecific encounters index*), y se descartó que hubiera preferencias por alguna de las comparaciones (*co-ocurrence index*). No se encontró inconsistencia significativa en la red de comparación.

Adicionalmente se efectuó un metaanálisis de comparaciones directas (metaanálisis convencional) para evaluar los resultados de inmunogenicidad y de seguridad. Se compararon (RR como medida promedio) cantidades correlativas de antígeno (ej. $6\mu\text{g}$ vs. $7,5\text{-}10\mu\text{g}$; $7,5\text{-}10\mu\text{g}$ vs. $15\mu\text{g}$).

Los autores concluyeron que, en base al análisis de los datos de inmunogenicidad, la vacuna frente a la gripe aviar H5N1 formulada con una cantidad de antígeno baja ($6\mu\text{g}$) y una emulsión de agua en aceite como adyuvante, podría representar la mejor opción en caso de pandemia. En cuanto a la seguridad, todos los efectos secundarios registrados fueron moderados o leves, más frecuentes en el caso de las vacunas adyuvadas con emulsión de aceite en agua. Sin embargo se concluyó que, dado el elevado riesgo de enfermedad grave y muerte asociado a la gripe aviar H5N1, el perfil de seguridad y tolerabilidad de estas vacunas podía ser considerado clínicamente aceptable.

Artículos originales

Todos los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados fase II³⁹, fase II/III^{11,12} o fase III³⁸, excepto uno³⁷ en el que no se especificó la fase del ensayo.

Los 5 trabajos tuvieron un carácter multicéntrico, desarrollándose en diferentes países de Europa^{37,38} (Bélgica, Francia, Alemania, Holanda, Rusia) y Asia^{11,12,39} (China, Japón). Uno de ellos³⁸ incluyó participantes reclutados y seguidos en España.

Los objetivos establecidos por todos los ensayos fueron evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas prepandémicas frente

a la gripe aviar H5N1. Adicionalmente, en dos trabajos^{37,39} se estudió la reactividad cruzada de la vacuna.

En todos los casos se efectuó un diseño en grupos paralelos. Los grupos se establecieron en un número variable (entre 2 y 8) según el estudio, en función de la cantidad de antígeno (HA) contenido en la vacuna^{11,12,37-39}, la presencia o no de adyuvante³⁷ y la pauta de administración asignada³⁹. En sólo un estudio, la comparación de la vacuna prepandémica frente a la gripe aviar estudiada se realizó utilizando una vacuna de gripe estacional más placebo³⁸.

En cuanto a la medida de los resultados, la inmunogenicidad fue evaluada mediante la determinación de los títulos de anticuerpos específicos de cepa, antes y después de la administración de la vacuna. El calendario de extracciones fue diferente en cada estudio, realizándose la última determinación en un rango comprendido entre el día 42 y 56 después de la administración de la primera dosis de vacuna (Tabla 5).

El periodo de seguimiento se ajustó al calendario de extracciones de cada estudio. En dos casos se realizó un seguimiento prospectivo de efectos adversos graves hasta el día 180^{37,38}.

Tres de los estudios³⁷⁻³⁹ fueron financiados por la industria (GlaxoSmithKline Biologicals, Sinovac Biotech), con la participación en varios casos^{11,12,39} de asociaciones y fundaciones (*Japan Medical Association, The Kitasato Institute, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University*) e instituciones gubernamentales (*Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Beijing Municipal Science & Technology Comisión*).

Descripción de la población

Todos los ensayos seleccionados se realizaron en voluntarios adultos sanos. Cuatro de los estudios incluyeron entre 300 y 402 participantes con edades comprendidas desde los 18 hasta los 65 años^{11,12,37,39}. El quinto ensayo³⁸ incorporó a 5071 participantes mayores de 18 años, de los que un 10,6% eran mayores de 60 años.

Los criterios de exclusión, detallados en todos los ensayos excepto en uno³⁷ fueron estrictos: antecedente de gripe aviar o de vacunación frente a la gripe aviar^{11,12}, administración de alguna vacuna, sangre o derivados sanguíneos en los días previos^{11,12,37-39}; enfermedad aguda o crónica^{11,12,37-39}; historia de hipersensibilidad a vacunas o a sus componentes vacunales^{11,12,37-39}; embarazo actual o previsto^{11,12,37-39} y antecedente de Guillian-Barré o de encefalitis aguda diseminada^{11,12}.

En cada uno de los estudios se constituyeron los siguientes grupos de intervención:

- Leroux-Roels *et al.*³⁷ (2007): La intervención consistió en la administración intramuscular (IM) de dos dosis de vacuna de virus inactivado fragmentado según un régimen 0-21. Se establecieron 8 grupos en función de la presencia o no de adyuvante (ASO3) para cada una de las cantidades de antígeno (HA) administradas: 3,8; 7,5; 15 y 30µg.
- Rümke *et al.*³⁸ (2008): Se comparó la administración de vacuna de virus inactivado fragmentado con 15µg de HA y ASO3 como adyuvante, frente a una dosis de la vacuna de gripe estacional Fluorix™ seguida de una dosis de placebo. En ambos grupos la administración fue IM con una separación de 3 semanas entre la primera y la segunda dosis.
- Wu *et al.*³⁹ (2009): Se estudió una vacuna de virus completo inactivado adyuvada con hidróxido de aluminio. Para ello se formaron 4 grupos de intervención, 3 de los cuales recibieron dos dosis de vacuna en un régimen 0-28 asignándose a cada grupo una formulación con un contenido de HA diferente (5, 10 y 15µg respectivamente). El cuarto grupo recibió 2 dosis de la vacuna formulada con 10µg de HA administrada con una pauta 0-14.
- En el estudio liderado por el Instituto Kitasato¹² se constituyeron dos grupos de intervención a los que se administraron dos formulaciones de una vacuna de virus completo adyuvada con hidróxido de aluminio con 5 y 15µg de HA respectivamente. La administración se realizó por vía IM según una pauta 0-21 (con un margen de ± 7 días).
- En el estudio realizado por la Universidad de Osaka¹¹ la intervención fue similar al anterior con la única diferencia de que la vacuna era administrada por vía subcutánea.

Descripción de la calidad de los estudios

Se utilizó el listado de comprobación para ensayos clínicos de CASPe³⁴ para valorar la calidad metodológica de los trabajos seleccionados, siendo moderada o alta en todos los casos salvo en el trabajo de la Universidad de Osaka¹¹.

Respecto a la validez interna:

- Se realizó una aleatorización por bloques en todos los estudios excepto en uno¹² en el que no se especificó el método empleado.

Adicionalmente, dos estudios utilizaron, respectivamente, una estratificación previa³⁹ y factores de minimización³⁷. La ventaja que aportan estos métodos frente a la aleatorización simple es una mayor homogeneidad entre los grupos en cuanto al tamaño (por bloques) así como a las características de los participantes (estratificada)⁴¹. En el ensayo de Wu *et al.*³⁹ los participantes sólo fueron asignados de forma aleatoria a 3 de los 4 grupos de intervención, no especificándose la metodología empleada para constituir el cuarto grupo.

- Todos los grupos de intervención fueron similares al comienzo del ensayo en cuanto a sexo, edad y etnia, con la salvedad de una mayor proporción de mujeres en el grupo asignado a vacuna adyuvada con 3,8µg de HA en el estudio de Leroux-Roels *et al.*³⁷. Dos estudios no ofrecieron datos basales de los participantes^{11,12}.
- Sólo un estudio³⁷ indicó la presencia de ocultación de la secuencia de asignación al azar, al contar con un sistema de aleatorización central a través de internet. En el resto de los trabajos no se hizo explícita la existencia de enmascaramiento de la aleatorización.
- Dos estudios^{37,38} realizaron una evaluación ciega de los resultados, ya que las características de las vacunas administradas no permitían otro tipo de enmascaramiento. En los otros 3 estudios^{11,12,39} se aplicó doble ciego, aunque no se aportó una descripción detallada del procedimiento.
- Todos los ensayos describieron las pérdidas que oscilaron entre el 1,5 y el 3,3% de los participantes excepto en un estudio¹¹ en el que ascendieron a un 11,3% de la muestra inicial. Las pérdidas se produjeron por incumplimiento del calendario del ensayo, administración de vacunas no autorizadas y por no elegibilidad. Sólo en un estudio³⁸, el de mayor tamaño muestral, se registraron abandonos por eventos adversos relacionados con la vacunación. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los síntomas notificados por los participantes que abandonaron el ensayo y los que permanecieron en él.
- El análisis de los datos de seguridad se realizó según un análisis por intención de tratar en todos los ensayos excepto en uno³⁸ en el que se aplicó un análisis por protocolo. En cuanto a los datos de inmunogenicidad, fueron analizados según el grupo original de asignación en dos estudios^{11,12} y por protocolo en otros dos^{37,39}.

- El seguimiento y la provisión de asistencia sanitaria fue similar en todos los grupos con independencia de la intervención asignada.

Respecto a la validez externa:

- Los criterios utilizados para seleccionar a los participantes de los ensayos evaluados fueron estrictos, excluyendo a los grupos de población con alto riesgo de complicaciones en caso de gripe, sobre los que se dirigiría de forma prioritaria la vacunación ante una situación de pandemia⁴².
- Dos estudios^{11,12} no aportaron intervalos de confianza para todos los parámetros estimados ni valores de significación estadística para la comparación de proporciones, lo que dificultó la valoración de la magnitud y precisión de los resultados.
- En general, las intervenciones, las pruebas para medir los títulos de anticuerpos y los criterios empleados para definir las reacciones adversas no fueron homogéneos en los estudios, lo que dificultó la comparación de los resultados.

Tabla 5. Características y calidad de los ensayos clínicos seleccionados.

AUTOR AÑO-PAÍS	POBLACIÓN			INTERVENCIÓN*		SEGUIMIENTO		Jadad
	Diseño y objetivos	Criterios exclusión	Participantes (N), Sexo, Edad ^{††}	Vacuna (n) / Vía / Pauta Cantidad de HA + adyuvante (n)	Respuesta Inmune** Tipo de test	Reacciones adversas**		
Leroux-Roels ³⁷ 2007 Bélgica	ECA -Inmunogenicidad -Seguridad -Reactividad cruzada	<18 años >60 años	N=400 217 H 183 M 34,3 ± 12,8	1. Vacuna virus fraccionado inactiva adyuvada (n=200) / IM / 0-21 - 3,8µg + ASO3 (51) - 15µg + ASO3 (51) - 7,5µg + ASO3 (50) - 30µg + ASO3 (51) 2. Vacuna virus fraccionado inactiva no adyuvada (n=200) / IM / 0-21 - 3,8µg (50) - 15µg (50) - 7,5µg (50) - 30µg (50)	0 (basal)-21-42 IH (eritrocitos equinos), neutralización	-Durante 7-10 días tras la vacunación -Días 21, 51 y 180	5	
Rümke ³⁸ 2008 Estonia, Francia, Alemania, Holanda, Rusia y España	ECA, Fase III -Seguridad	<18 años	N=5071 2113 H 2958 M 38,4 ± 15,4	1. Vacuna virus fraccionado inactivado adyuvada (n=3802) / IM / 0-21 - 15µg + ASO3 2. Vacuna de gripe estacional Fluarix [™] / IM / 0 Placebo / IM / 21 (n=1269)	0 (basal)-21-42 Tipo de test no indicado	-Durante 7-10 días tras la vacunación -Días 21, 51 y 180	5	
Wu ³⁹ 2008 China	ECA, Fase II -Inmunogenicidad -Seguridad -Reactividad cruzada	<18 años >60 años	N=402 201 H 201 M 39,7 ± 11,3	1. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=301) / IM / 0-28 - 5µg + AIOH (100) - 10µg + AIOH (101) - 15µg + AIOH (100) 2. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=101) / IM / 0-14 - 10µg + AIOH	-Pauta 0-28: 0-28-42-56 -Pauta 0-14: 0-14-28-42 IH (eritrocitos aviares), microneutralización	No información	3	
Instituto Kitasato ¹² 2007, Japón	ECA, Fase II/III -Inmunogenicidad -Seguridad	<20 años >65 años	N=300	1. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=150) / IM / 0-21 (±7) - 5µg + AIOH 2. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=150) / IM / 0-21 (±7) - 15µg + AIOH	0-21 (±7)-42 (±7) IH (eritrocitos aviares y equinos), neutralización	No información	1	
Universidad Osaka ¹¹ 2006, Japón	ECA, Fase II/III -Inmunogenicidad -Seguridad	<20 años >65 años	N=300	1. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=150) / SC / 0-21 (±7) - 5µg + AIOH 2. Vacuna virus completo inactivado adyuvada (n=150) / SC / 0-21 (±7) - 15µg + AIOH	0-21 (±7)-42 (±7) IH (eritrocitos aviares y equinos), neutralización	No información	3	

Notas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; H: Hombres; M: Mujeres; HA: Hemaglutinina; ALOH: Hidróxido de aluminio; IH: test de inhibición de hemaglutinación; IM: Intramuscular; SC: Subcutánea; : Edad expresada en años como media±desviación estándar; : Para cada grupo de intervención se indica tipo de vacuna, participantes asignados (n), vía y pauta de administración, cantidad de HA y tipo de adyuvante en cada grupo o subgrupo. ** Tiempo expresado en días, tomando como día 0 la administración de la 1ª dosis de vacuna; †: Administración o determinación con un margen de más menos 7 días

Principales resultados. Inmunogenicidad

Cumplimiento de los criterios definidos por el CPMP de la EMEA

Ninguna de las formulaciones administradas en los 4 estudios^{11,12,37,39} que evaluaron la inmunogenicidad cumplieron todos los criterios exigidos por la EMEA con una sola dosis de la vacuna. Después de la administración de la segunda vacunación, sólo reunieron dichos requisitos los grupos del estudio de Leroux-Roels *et al.*³⁷ asignados a vacuna adyuvada con ASO3, con independencia del contenido de HA, y los grupos asignados a vacuna adyuvada (AIOH) con 10 y 15µg de HA en régimen 0-28 del ensayo de Wu *et al.*³⁹ (Tabla 6).

Tabla 6. Nivel de cumplimiento de los criterios de inmunogenicidad definidos por el Comité de Productos Médicos Patentados (CPMP) de la EMEA tras la administración de la segunda vacunación* según título de anticuerpos por test de inhibición de la hemaglutinina.

Estudio	Formulación (cantidad HA/adyuvante)	Criterios CPMP/EMEA		
		Tasa de seroconversión (IC95%) (umbral >40%)	Tasa de serorrespuesta (IC95%) (umbral >70%)	Factor de seroconversión (IC95%) (umbral >2,5)
Leroux-Roels <i>et al.</i> ³⁷	3,8µg + ASO3	82% (68,6-91,4)	84% (70,9-92,8)	27,9 (17,2-45,2)
	7,5µg + ASO3	90% (78,2-96,7)	90% (78,2-96,7)	38,1 (24,8-58,4)
	15µg + ASO3	96% (86-99,5)	96% (86-99,5)	60,5 (42,8-85,5)
	30µg + ASO3	85% (72,2-93,9)	85% (72,2%-93,9)	36,4 (22,7-58,5)
Wu <i>et al.</i> ³⁹	10µg + AIOH	73,7% (68,8-82)	73,7% (68,8-82)	10,5 (8,8-12,7)
	15µg + AIOH	86,3% (77,4-92,5)	86,3% (77,4-92,5)	15,2 (12,7-18,3)

*: Día 21 tras la segunda vacunación en el estudio de Leroux-Roels *et al.*³⁷ y día 28 en el de Wu *et al.*³⁹; HA: Hemaglutinina; ASO3: Emulsión de aceite en agua; AIOH: Hidróxido de aluminio; Tasa de seroconversión: Proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título de IH≥1:40 tras la vacunación o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal; Tasa de serorrespuesta: Proporción de sujetos con un título de IH ≥1:40; Factor de seroconversión: Relación entre la media geométrica del título de anticuerpos determinada después y antes de la vacunación.

Relación cantidad de antígeno (HA) – respuesta

Todos los ensayos^{11,12,37,39} demostraron la existencia de una relación directa entre la cantidad de antígeno (HA) y la respuesta inmunitaria, con independencia del momento de la determinación del título de anticuerpos así como del método empleado para ello (IH o neutralización). Tan sólo en el trabajo de Leroux-Roels *et al.*³⁷ no se encontró dicha relación tras la segunda vacunación en los grupos asignados a vacuna adyuvada (Tabla 7).

Respuesta inmunitaria según el régimen de administración de la vacuna

El ensayo de Wu *et al.*³⁹ fue el único que estudió el efecto de la pauta de administración al comparar dos regímenes diferentes 0-28 *versus* 0-14 para una vacuna con 10µg de HA adyuvada con AIOH. A los 14 días de la segunda vacunación, las tasas de seroconversión fueron significativamente más altas en el grupo asignado al régimen 0-28 en comparación con el que recibió la pauta 0-14 (78% *vs.* 55%, $p=0,001$). También se hallaron diferencias, aunque no estadísticamente significativas, a los 28 días de la vacunación (86,3% *vs.* 60,0%, $p=0,109$).

Efecto del adyuvante

Sólo en el trabajo de Leroux-Roels *et al.*³⁷ se comparó la administración de formulaciones adyuvadas y no adyuvadas con diferente contenido de HA. Los títulos de anticuerpos mostraron, con independencia del método de determinación empleado, la presencia del efecto adyuvante ($p<0,0001$), que fue más pronunciado en las formulaciones con las dosis más bajas de antígeno (3,8µg y 7,5µg) tras la segunda vacunación (Tabla 7).

Tabla 7. Tasas de seroconversión tras la administración de la segunda dosis de vacuna para cada una de las formulaciones administradas en los ensayos.

Estudio	Adyuvante	Tasa de seroconversión* según test de IH (cantidad de HA de la formulación en µg)	Tasa de seroconversión* por neutralización (cantidad de HA de la formulación en µg)
Leroux-Roels et al. ³⁷	No adyuvada	4% (3,8µg) - 16% (7,5µg) - 35% (15µg) - 41% (30µg)	22% (3,8µg) - 37% (7,5µg) - 53% (15µg) - 65% (30µg)
	ASO3	82% (3,8µg) - 90% (7,5µg) - 96% (15µg) - 85% (30µg)	86% (3,8µg) - 86% (7,5µg) - 86% (15µg) - 98% (30µg)
Wu et al. ³⁹	AIOH	43,8% (5µg) - 73,7% (10µg) - 86,3% (15µg) - 60,6% (15µg) [†]	64,6% (5µg) - 85,9% (10µg) - 93,7% (15µg) - 78,8% (15µg) [†]
Instituto Kitasato ¹²	AIOH	7,4% (5µg) - 15,4% (15µg)	65,1% (5µg) - 80,5% (15µg)
Universidad Osaka ¹¹	AIOH	22,7% (5µg) - 41,9% (15µg)	44,7% (5µg) - 70,9% (15µg)

*: % de población con un título de anticuerpos $\geq 1:40$; IH: Test de inhibición de la hemaglutinación; ASO3: Emulsión de aceite en agua; AIOH: Hidróxido de aluminio; HA: Hemaglutinina; †: Vacuna administrada según un régimen 0-14, las otras 3 formulaciones del estudio (5µg, 10µg y 15µg) se administraron con una pauta 0-28.

Riesgos y Seguridad

Los datos relativos a la seguridad fueron valorados durante los 7-10 días siguientes a la vacunación en términos de frecuencia y severidad. En 3 estudios³⁷⁻³⁹ se especificó que la recogida de información fue realizada a través cuestionarios auto-administrados diariamente con la objetivación de los signos físicos. Los otros dos estudios no detallaron el método de recogida de información^{11,12}.

Todas las formulaciones de las diferentes vacunas administradas fueron bien toleradas, no registrándose ninguna reacción alérgica inmediata, ni reacciones adversas graves durante el desarrollo de los 5 ensayos.

Frecuencia de Reacciones Adversas

La incidencia global de reacciones adversas (RA) osciló entre un 93,3%¹¹ y un 34%³⁹. Todos los ensayos registraron una mayor incidencia de RA después de la administración de la primera dosis de vacuna en comparación con la segunda dosis (31% vs. 10%; $p < 0,001$)³⁹, excepto en el estudio de Leroux-Roels *et al.*³⁷, en el que la frecuencia fue similar en ambos momentos.

El síntoma local notificado con más frecuencia en todos los casos fue el dolor en el punto de inyección, presente entre el 22% y 93% de los pacientes^{11,12,37-39}. En cuanto a los síntomas generales, el de mayor incidencia en todos los estudios fue la astenia (entre el 8% y el 54% de los participantes)^{11,12,37-39}, seguida de cefalea (3,3% al 50,5%)^{11,12,37-39} y fiebre (0,7% al 8,6%)^{11,12,37-39}. La Tabla 8 muestra las frecuencias de estos síntomas en cada uno de los estudios según los distintos grupos de comparación.

A continuación se describen los principales hallazgos de los 5 ensayos considerados:

- *Relación entre RA y dosis de antígeno:* tres estudios ofrecieron resultados contradictorios en la relación entre la incidencia de RA y la cantidad de HA. El trabajo del Instituto Kitasato¹² identificó una relación directa para los síntomas tanto locales como generales. Wu *et al.*³⁹ registraron incidencias similares de síntomas en los cuatro grupos de intervención, con independencia del contenido de HA de la vacuna administrada. Sólo la fiebre resultó más frecuente en el grupo asignado a 15µg de antígeno. Finalmente, en el estudio liderado por la Universidad de Osaka¹¹, las incidencias de RA tendieron a ser más altas en el grupo asignado a la vacuna con un menor contenido de HA.
- *Relación entre RA y presencia de adyuvante:* Leroux-Roels *et al.*³⁷ observaron una mayor incidencia de RA, tanto locales como generales, en los grupos asignados a vacunas adyuvadas en comparación con las no adyuvadas, con independencia de la cantidad de HA contenida en cada una de ellas.
- *Vacuna pre pandémica de virus fraccionado en comparación con una vacuna de gripe estacional más placebo:* Rümke *et al.*³⁸ registraron una mayor proporción de RA en el grupo vacunado frente a la gripe aviar en comparación con la vacuna estacional (Fluarix™) más placebo, especialmente en el estrato de participantes más jóvenes (18-60 años).

Severidad de las Reacciones Adversas

La mayoría de las reacciones adversas registradas tuvieron una intensidad leve-moderada. Sólo se produjeron abandonos a causa de RA en el estudio de la Universidad de Osaka¹¹ (1 abandono en el grupo de 15µg de antígeno; 0,007%) y en el de Rümke *et al.*³⁸ (24 abandonos; 0,004%).

Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas.

AUTOR AÑO	INCIDENCIA GLOBAL	DOLOR LOCAL	ASTENIA	CEFALEA	FIEBRE
Leroux-Roels ³⁷ 2007	ND	Vacunas adyuvadas vs. no adyuvadas: 93,5% vs. 47,5%	Vacunas adyuvadas vs. no adyuvadas: 54% vs. 34,5%	Vacunas adyuvadas vs. no adyuvadas: 50,5% vs. 36%	Vacunas adyuvadas vs. no adyuvadas: 2% vs. 7,5%
Rümke ³⁸ 2008	ND	Grupo vacuna H5N1 vs. control dosis años 18-60 >60 1 ^a 87,6 vs. 64,5 57,8 vs. 64,5 2 ^a 75,5 vs. 15,7 50,4 vs. 15,7	Grupo vacuna H5N1 vs. control dosis años 18-60 >60 1 ^a 41,4 vs. 25,3 19,9 vs. 15 2 ^a 34,7 vs. 13,4 19,5 vs. 10,6	Grupo vacuna H5N1 vs. control dosis años 18-60 >60 1 ^a 34,7 vs. 24,5 19,6 vs. 13,5 2 ^a 28,8 vs. 14,1 17,5 vs. 6,1	Grupo vacuna H5N1 vs. control dosis años 18-60 >60 1 ^a 8,1 vs. 2,1 2,5 vs. 4,5 2 ^a 8,6 vs. 1,4 4,1 vs. 3,8
Wu ³⁹ 2008	TP: 34% Sin diferencias entre los 4 grupos (p=0,080)	Incidencia global: 22% Sin diferencias entre los 4 grupos (p=0,22)	Incidencia global: 10% Sin diferencias entre los 4 grupos (p=0,96)	Incidencia global: 8% Sin diferencias entre los 4 grupos (p=0,74)	Incidencia global: 8% Mayor incidencia en el grupo de 15 µg (valor de significación estadística no disponible)
Instituto Kitasato ¹² 2007	TP: 65,3% Grupo 5 µg: 55,3% Grupo 15 µg: 75,3%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 48% vs. 71%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 8% vs. 12,5%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 4% vs. 3,3%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 2,7% vs. 0,7%
Universidad Osaka ¹¹ 2006	TP: 93,3% Grupo 5 µg: 94,7% Grupo 15 µg: 92%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 70,7% vs. 72,7%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 9,3% vs. 12,7%	Grupo 5 µg vs. Grupo 15 µg 8% vs. 6,7%	Información no disponible

ND: no disponible. TP: Total de participantes

Estudios en marcha

Se han localizado los siguientes estudios en marcha:

- *Vacuna BK-Pifa™: A phase II, open randomized study to assess the safety and immunogenicity of intramuscular BK-Pifa (H5N1 Influenza vaccine) in healthy children* (Japón). El principal objetivo de este ensayo es estudiar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna BK-Pifa administrada en niños sanos por vía intramuscular y subcutánea.
- *Vacuna Hokken™: A phase II, open randomized study to assess the safety and immunogenicity of intramuscular KIB-PIA (H5N1 influenza vaccine) in healthy children* (Japón). Estudió en el que se valora la inmunogenicidad y seguridad de la administración en niños sanos de la vacuna frente a la gripe aviar H5N1 desarrollada por el Instituto Kitasato.
- *Vacuna Prepandrix™*
 - *Immunogenicity of GSK Biologicals' pandemic influenza vaccine (GSK1562902A) at different vaccination* (Hong-Kong, Singapur, Taiwan y Tailandia). El objetivo principal de este ensayo clínico fase III es evaluar la inmunogenicidad de la vacuna frente a la gripe aviar H5N1 estudiada.
 - *A study for evaluation of GSK Biologicals' Pandemic influenza vaccine* (Brasil). Ensayo fase III diseñado para estudiar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en población mayor de 60 años.
 - *Evaluate safety & immunogenicity of a pandemic influenza vaccine (GSK1562902A) in adults over 60 years of age* (Bélgica e Italia). El objetivo de este estudio fase II consiste en evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una o dos dosis de la vacuna en población de más de 60 años, valorando la persistencia de anticuerpos a los 24 meses de la última vacunación.
 - *Evaluate safety and immunogenicity of a pandemic influenza vaccine (GSK1562902A) in children* (España). Estudio fase II que evalúa la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en niños de 3 a 9 años.
 - *Evaluate reactogenicity and immunogenicity of an influenza pandemic candidate vaccine (GSK 1562902^a) in primed adults*

(Bélgica). El objetivo de este ensayo clínico fase II es evaluar la reactividad e inmunogenicidad de una o dos dosis de refuerzo (booster) en adultos de 19 a 61 años previamente vacunados con dos dosis de la vacuna estudiada.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico

Coste por unidad y precio

No se ha localizado información sobre costes y precios.

Discusión

Desde su reemergencia en 2003, el virus de la gripe aviar H5N1 ha adquirido gran importancia como problema de salud pública, debido a su elevada letalidad³². Además se considera que, con independencia de la actual pandemia por el virus de la gripe A H1N1, posee un elevado potencial pandémico. De hecho, cumple todos los requisitos necesarios para iniciar una pandemia excepto uno: la transmisión eficaz persona a persona, circunstancia que podría ocurrir en un futuro cercano dada la alta capacidad de mutación del virus^{6,36}.

Ante una situación de pandemia, la vacunación representa el medio más eficaz para minimizar la morbilidad, la mortalidad y el impacto económico de la enfermedad. Actualmente se dispone de 5 vacunas frente a la gripe aviar H5N1 autorizadas por diferentes agencias reguladoras para ser utilizadas durante el periodo interpandémico, así como varias vacunas en distintas fases de investigación o solicitud de autorización⁶.

El proceso de desarrollo y producción de este tipo de vacunas plantea una serie de retos. En primer lugar, la cantidad de antígeno producida a partir de las cepas atenuadas desarrolladas por genética inversa es inferior a la obtenida con las cepas de gripe estacional. Además, al carecer la población de experiencia inmunológica frente a la hemaglutinina H5, casi todos los estudios señalan la necesidad de administrar al menos dos dosis de vacuna para alcanzar una respuesta inmunitaria suficiente³⁶. Estas circunstancias limitarían la capacidad de respuesta frente a la demanda global de vacuna en caso de pandemia. Por ello, se buscan formulaciones que generen una respuesta inmunológica adecuada con la menor cantidad posible de HA^{6,37}.

Desde la perspectiva de esta estrategia ahorradora de antígeno, los resultados tanto del metaanálisis³⁶ como de los ensayos clínicos seleccionados^{11,12,37,39} sugieren que la vacuna frente a la gripe aviar H5N1 de virus fraccionado inactivado formulada con una cantidad baja de antígeno (3,8µg) junto a una emulsión de aceite en agua (ASO3) como adyuvante, representaría la mejor opción en caso de pandemia.

La calidad metodológica de los estudios utilizados para extraer estas conclusiones fue adecuada o alta en casi todos los casos. No obstante, existen una serie de limitaciones metodológicas que hacen recomendable interpretar los resultados con cautela. En primer lugar, al tratarse de una enfermedad infrecuente en humanos, no es posible realizar una valoración directa de la eficacia y la efectividad de estas vacunas. Por ello se utiliza como aproximación la respuesta inmunitaria medida a través del título de anticuerpos específicos de cepa. La mayoría de los estudios evalúan sus resultados de inmu-

nogenicidad utilizando los criterios serológicos establecidos por la EMEA para la autorización de vacunas frente a la gripe estacional. De acuerdo con estas recomendaciones, se considera protectora la presencia de un título de anticuerpos determinados por la prueba de IH superior a 1:40, que en realidad representa el valor para el que aproximadamente el 50% de los individuos de una población estarían protegidos frente a los virus de gripe estacional, suponiendo la existencia de un cierto grado de inmunidad previa. Al carecer la población de experiencia inmunológica frente al virus H5N1, se desconoce si los llamados títulos protectores de anticuerpos confieren un nivel de protección frente a la gripe aviar en humanos comparable a la obtenida con la vacuna frente a la gripe estacional. Además, al ser importante tanto la calidad como la cantidad de anticuerpos, no existe un valor absoluto que garantice la protección frente a la infección^{5,6,43}. Por todo lo anterior, la propia EMEA considera que sería deseable la propuesta y justificación de puntos de corte alternativos para la evaluación de la inmunogenicidad de las vacunas frente a la gripe aviar H5N1⁵.

Una limitación adicional que plantean los criterios de la EMEA es que sólo utilizan los títulos de anticuerpos antihemaglutinina como marcadores de eficacia, no considerando otro tipo de respuesta inmunitaria que podría contribuir a la protección frente a la enfermedad, como la inmunidad celular o los anticuerpos antineuromainidasa.

Además la consistencia y comparabilidad de los tests empleados para medir la inmunogenicidad es limitada. Es bien conocido que el tipo de eritrocitos utilizados en el test de IH influye de forma importante en la magnitud del título de anticuerpos determinado. Por otra parte, el test de neutralización para la determinación de anticuerpos posee una mayor sensibilidad en comparación con los test de IH tradicionales. Sin embargo aún no se han establecido un valor equivalente de anticuerpos protectores para el test de neutralización⁵.

La falta de estandarización en las pruebas de laboratorio empleadas para medir la inmunogenicidad dificulta la interpretación y comparación de los datos serológicos de diferentes ensayos clínicos, de modo que algunos autores⁹ consideran que sólo sería fiable realizar comparaciones entre ensayos que utilicen el mismo laboratorio y un test IH estandarizado. Por todo lo anterior, representa una prioridad continuar avanzando con iniciativas como la aprobación del primer antisero internacionalmente aceptado (antiH5 clado 1) para la estandarización de las pruebas serológicas habituales^{6,36}.

En cuanto a la seguridad, la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que las vacunas frente a la gripe aviar H5N1 son bien toleradas con independencia de la cantidad de antígeno y del tipo de adyuvante, no habiéndose registrado ninguna reacción alérgica ni efectos adversos graves en los ensayos clínicos realizados.

Aún así, es necesario tener en cuenta que el tamaño muestral de los estudios no es suficientemente grande como para excluir la posibilidad de eventos graves poco frecuentes, que podrían aparecer una vez que las vacunas sean utilizadas de forma generalizada³⁶. Por otra parte, de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA⁵, el seguimiento para la evaluación de la seguridad de estas vacunas debe prolongarse hasta al menos 6 meses después de la última dosis. Sólo dos de los estudios seleccionados^{37,38} cumplieron este requisito. A todo lo anterior se suma la falta de estandarización en la notificación y el registro de los datos de seguridad y reactividad de las vacunas, con importantes diferencias entre regiones y estudios³⁸.

En cualquier caso, todos los trabajos concluyeron que, dado el elevado riesgo de enfermedad grave y muerte asociado a de la gripe aviar H5N1, el perfil de seguridad y tolerabilidad de las vacunas estudiadas podía ser considerado clínicamente aceptable.

Implicaciones prácticas

Desde el punto de vista de la planificación hay dos consideraciones importantes: la pauta y la logística de producción. En primer lugar, ante una situación de pandemia sería necesario proteger de forma urgente a la población de riesgo, de modo que una pauta de vacunación rápida aportaría grandes ventajas. Tan sólo Wu *et al.*³⁹ investigaron la influencia del régimen de administración de la vacuna sobre la respuesta inmunitaria, encontrándose que ésta era más alta cuando la dosis se administraban con una pauta 0-28 en lugar de 0-14.

Por otra parte, además de la valoración de la inmunogenicidad es necesario señalar que, tal y como demuestra la experiencia acumulada en el uso de las vacunas frente a la gripe estacional, la efectividad de la vacunación no sólo depende de la eficacia protectora intrínseca de la formulación empleada, sino también de la cobertura vacunal, de forma que la logística de producción y distribución de la vacuna en situación de pandemia representa un aspecto clave⁹. En caso de pandemia, la vacunación se dirigirá de forma prioritaria a grupos de riesgo no representados por la población de los ensayos realizados. De ahí que se precisen más datos sobre inmunogenicidad y seguridad en jóvenes y ancianos así como en enfermos crónicos⁶.

Investigación en vacunas

Hasta la fecha el estudio de estas vacunas ha estado liderado fundamentalmente por la industria privada. Sería recomendable, dada la trascendencia del problema en términos de salud pública, que se llevaran a cabo ensayos amplios conducidos por agencias no relacionadas con la industria para la comparación de diferentes formulaciones de vacuna, de modo que se minimice el posible sesgo introducido por el patrocinador que podría resultar en una sobreestimación de la inmunogenicidad³⁶.

Por último, sería recomendable que futuras investigaciones incorporen como objetivo la investigación de la reactividad cruzada de las vacunas. Esto se debe a que el virus posee un carácter cambiante como consecuencia de su alta capacidad de mutación, de tal forma que no es posible predecir cuál será la cepa responsable de la próxima pandemia. De hecho, se han identificado hasta 10 grupos filogenéticamente diferenciados (clados) del virus de la gripe aviar H5N1. De ahí que la capacidad de generar respuesta inmunitaria frente a grupos diferentes al de la cepa vacunal sea una característica muy deseable en estas vacunas³⁶.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Plan Nacional de Preparación y Respuesta Ante una Pandemia de Gripe [Internet]. Madrid: MSC; Marzo 2005. [Accessed: 15/07/2009] URL: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/PlanGripeEspanol.pdf>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k1bLRGn1>).
2. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. Chapter 15, Inactivated influenza vaccines; p.259-290.
3. Piedrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11^a ed. Barcelona: Masson; 2008.
4. European Medicines Agency (EMA). EMA pandemic influenza preparedness [Internet]. London: EMA; 2009 Ap 29. [Accessed: 17/08/2009]. URL: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k1a44hx6>).
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potencial to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context. London: EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP); 2007 Jan 24. 11 p. Report No.: EMA/CHMP/VWP/263499/2006.
6. World Health Organization (WHO). Report of the H5N1 SAGE Working Group to the April 2009 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts. Use of the licensed H5N1 influenza vaccines in the inter-pandemic period [Internet]. Geneva: WHO, 2009 Ap. [Accessed: 08/07/2009]. URL: http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k1aL3EsI>).
7. World Health Organization (WHO). Draft. A description of the process of seasonal and H5N1 influenza vaccine virus selection and development [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2007 Nov. [Accessed: 09/07/2009]. URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/Fluvaccvirusselection.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4XbyoYO>).
8. World Health Organization (WHO). Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines [Internet]. Geneva: WHO, 2009 Feb. [Accessed: 09/07/2009]. URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/200902_H5VaccineVirusUpdate.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4ZI4bGJ>).

9. Palache B. New vaccine approaches for seasonal and pandemic influenza. *Vaccine* 2008;26:6232-6236.
10. World Health Organization (WHO). WHO scientific consultation. Options for the use of human H5N1 influenza vaccines and the WHO H5N1 vaccine stockpile [Internet]. Geneva: WHO, 2009 Oct. [Accessed: 09/07/2009]. URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_GIP_2008_1d.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4cldPXX>)
11. Pharmaceutical and medical devices agency (PMDA). Adsorbed Influenza Vaccine (H5N1) “BIKEN” [Internet]. Tokyo: PMDA; 2007 Aug 15. [Accessed: 23/07/2009]. URL: http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Adsorbed_Influenza_Vaccine_H5N1_BIKEN.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4d7TKpp>)
12. Pharmaceutical and medical devices agency (PMDA). Adsorbed Influenza Vaccine (H5N1) “HOKKEN” [Internet]. Tokyo: PMDA; 2007 Aug 15. [Accessed: 23/07/2009]. URL: http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Adsorbed_Influenza_Vaccine_H5N1_HOKKEN.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4dBfXKh>)
13. Vajo Z, Kosa L, Szilvassy I, Pauliny Z, Bartha K, Visontay I, et al. Safety and immunogenicity of a prepandemic influenza A (H5N1) vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(12):1052-6.
14. Sinovac receives revised approvals for Panflu. PRNewswire-Asia [Internet]. 2009 Jun 29 [Accessed 20/08/2009]. URL: <http://www.prnasia.com/pr/09/06/09424011-1.html>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4eRUcXs>).
15. European Medicines Agency (EMA). CHPM Assessment Report for Prepandrix. London: EMA; 2008. 34 p. Report No.: EMA/287373/2008.
16. Pharmaceutical and medical devices agency (PMDA). FY2007 List of Approved Products: New Drugs [Internet]. Tokyo: PMDA; 2007. [Accessed: 19/08/2009]. URL: <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/list/NewdrugsFY2007.pdf>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4f5Yf4J>).
17. National Institute of Pharmacy (OGI). Drug Database: FLUVAL H5N1 monovalens influenza vakcina [Internet]. Budapest: OGI; 2006 Mar 14. [Accessed: 19/08/2009]. URL: http://www.ogyi.hu/drug_database/index.php. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4fVwt0B>).
18. State Food and Drug Administration, P.R.China (SFDA). Pandemic influenza vaccine production approved by SFDA [Internet]. Beijing: 2008. [Accessed: 20/08/2009]. URL: <http://eng.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/>

- W43879541/A64026818.html. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4firbvp>).
19. Sinovac receives China State Food and Drug Administration (SFDA) approval for pandemic influenza H5N1 vaccine. Xinhua-PRNewswire [Internet]. 2008 Apr 8. [Accessed: 20/08/2009]. URL: <http://www.sinovac.com/Investors/2008/4/c7r8015ko7.htm>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4fyEjKv>).
 20. Jennings LC, Monto AS, Chan PKS, Szucs TD, Nicholson KG. Stockpiling prepandemic influenza vaccines: a new cornerstone of pandemic preparedness plans. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:650-658.
 21. Congressional Budget Office (CBO). U.S. Policy regarding Pandemic Influenza Vaccines [Internet]. Washington D.C.: CBO; 2008 Sep. Chapter 4: Stockpiling vaccine.. [Accessed: 20/08/2009]. URL: <http://www.cbo.gov/ftpdocs/95xx/doc9573/Chapter4.8.1.shtml>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4kRc13f>)
 22. GSK's pre-pandemic vaccine's file submitted in France. Healthcare Business news for European Pharmaceutical Markets [Internet]. 2008 May 26. [Accessed: 20/08/2009]. URL: http://health.apmnews.com/print_story.php?numero=L11632. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4kw360o>).
 23. ECRI Institute. Vaccines for avian influenza [Health Technology Forecast]. 2009. ECRI Institute.
 24. Masuda M. H5N1 influenza vaccination policy in Japan. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:266-267.
 25. Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccines* 2009; 27:4079-4089.
 26. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Actualización del Plan Nacional de Preparación y Respuesta Ante una Pandemia de Gripe [Internet]. Madrid: MSC, 2006 Dec. [Accessed: 15/07/2009] URL: http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/Actualizacion-Plan_diciembre2006.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4IA6mCs>).
 27. World Health Organization (WHO). Avian influenza (“bird flu”) [Internet]. Geneva: WHO; 2006 Feb. [Accessed: 16/07/2009]. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4IKjIoU>).
 28. European Medicines Agency (EMA). Prepandrix European Public Assessment Report. London: EMA; 2009 Aug 7. Anex I, Summary of product characteristics. [updated 10/09/2009; accessed: 07/07/2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prepan->

- drix/emea-combined-h822en.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4lkmjL4>).
29. Tada Y. Characterization of a whole, inactivated influenza (H5N1) vaccine. *Influ Other Respir Viruses* 2008;2(6):251-6.
 30. World Health Organization (WHO). Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to the WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2009 Aug 31. [Accessed: 22/09/2009]. URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_08_31/en/index.html. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4mypbFW>).
 31. World Health Organization (WHO). Avian Influenza –situation in Egypt-update 21 [Internet]. Geneva: WHO; 2009 Aug 11. [Accessed: 21/08/2009]. URL: http://www.who.int/csr/don/2009_08_11a/en/print.html. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4n8LSQy>).
 32. World Health Organization (WHO). H5N1 avian influenza: Timeline of major events [Internet]. Geneva: WHO; 2009 Mar 23. [Accessed 22/09/09] URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/Timeline090727.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4nFRdbl>).
 33. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
 34. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [Accessed: 17/08/2009]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas>.
 35. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Vaccines for avian flu. *Emerging drug list*, No. 70. January 2006. [Accessed: 07/07/2009]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No70_vaccine%20for%20avian%20flu_edrug_e.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5k4obF8Y6>)
 36. Manzoli L, Salanti G, De Vito C, Boccia A, Ioannidis JPA, Villari P. Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2009;9(8):482-92.
 37. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Drame M, Clement F, Hons E, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9587):580-589.
 38. Rümke HC, Bayas JM, de J, Jr., Caso C, Richardus JH, Campins M, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008;26(19):2378-2388.

39. Wu J, Fang HH, Chen JT, Zhou JC, Feng ZJ, Li CG, et al. Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: A phase II, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1087-1095.
40. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JPT. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005;331:897-900.
41. De Irala Estévez J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. *Epidemiología aplicada*. 1ªed. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2002. Capítulo 11, Metaanálisis; p.427-461.
42. CDC. Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58:1-8.
43. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. London: EMA, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 1997 Mar 12. 18 p. Report No.: CPMP/BWP/214/96.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE

- #1. *Influenza A Virus, H5N1 Subtype/
- #2. ((bird* or avian or fowl or H5N1) and (influenza or flu or gripe)).
ti,ab.
- #3. 1 or 2 (5648)
- #4. Influenza Vaccines/
- #5. ((ASO3?H5N1 or alum* or ASO3 or AIPO4) and adjuvant*).af.
- #6. (biken or kitasato or fluval or panflu or prepandrix or GSK?1562902A
or A?Vietnam?1194?2004).af.
- #7. 5 or 4 or 6
- #8. 7 and 3
- #9. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trial
as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomized.ti,ab.
or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or
Trial*.ab.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
- #10. 8 and 9

EMBASE

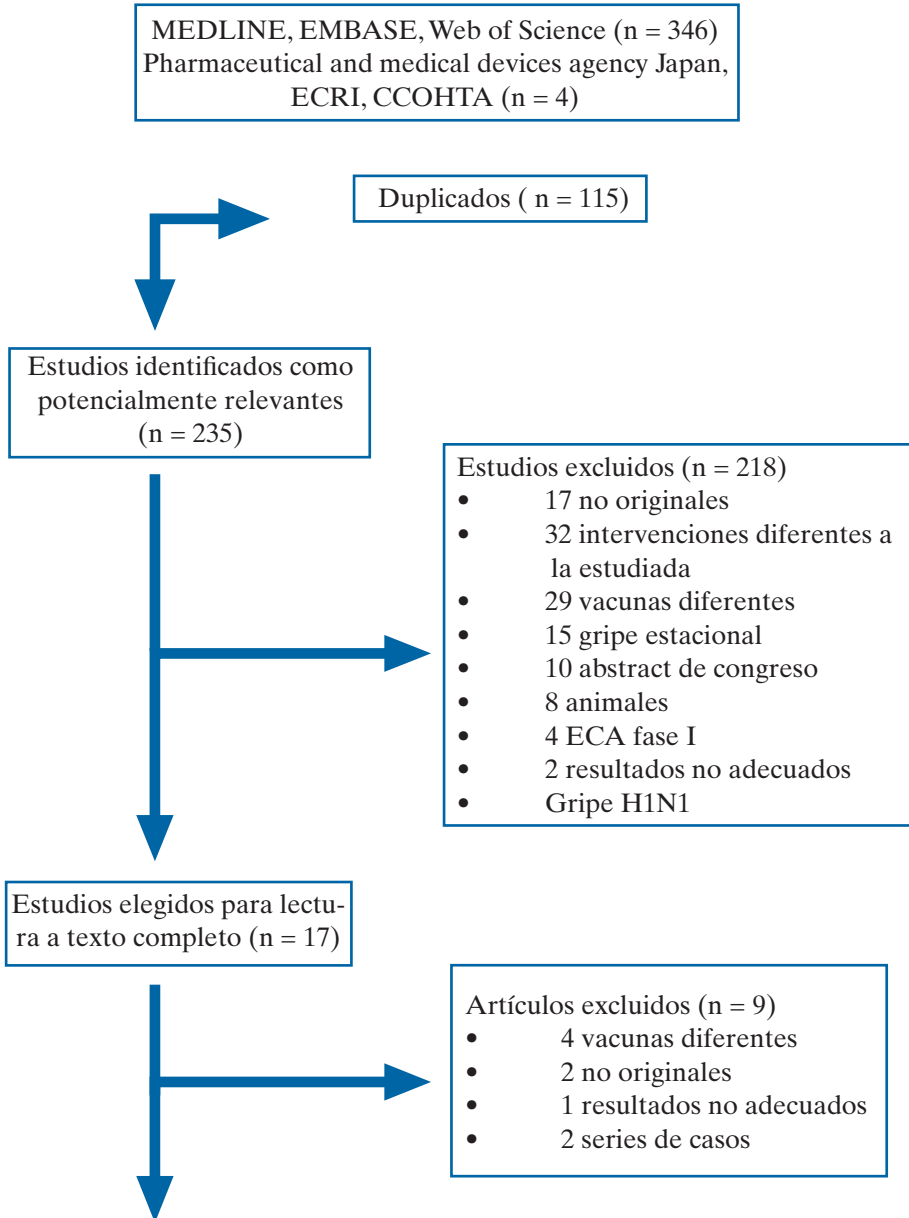
- #1. 'influenza virus a h5n1'/de
- #2. 'avian influenza'/de
- #3. (bird*:ab,ti OR avian:ab,ti OR fowl:ab,ti OR h5n1:ab,ti) AND
(influenza:ab,ti OR flu:ab,ti OR gripe:ab,ti)
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. 'avian influenza vaccine'/de OR 'influenza vaccine'/de
- #6. prepandrix:ab,ti,mn,tn OR 'a/vietnam/1194/2004':ab,ti,mn,tn
OR 'gsk?1562902a':ab,ti,mn,tn OR biken:ab,ti,mn,tn OR
kitasato:ab,ti,mn,tn OR fluval:ab,ti,mn,tn OR panflu:ab,ti,mn,tn OR
(('aso3?h5n1':ab,ti,mn,tn OR alum*:ab,ti,mn,tn OR aso3:ab,ti,mn,tn
OR alpo4:ab,ti,mn,tn) AND adjuvant*:ab,ti,mn,tn))
- #7. #5 OR #6
- #8. #4 AND #7
- #9. (random:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR 'double
blind':ab,ti,it,de OR 'clinical trial':ab,ti,it,de) NOT (letter:it OR
editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/)))

- #10. #8 AND #9
- #11. #10 AND [embase]/lim

WEB OF SCIENCE Y CURRENT CONTENTS

- #1 TS=((bird* or avian or fowl or H5N1) and (influenza or flu or grippe))
- #2 TS=(A?Vietnam?1194?2004 or biken or kitasato or fluval or panflu or pre pandrix or GSK?1562902A)
- #3 TS=((ASO3?H5N1 or alum* or ASO3 or AIPO4) and (adjuvant*))
- #4 #3 OR #2
- #5 #4 AND #1

Anexo 2. Selección de artículos originales



ISBN 978-84-96990-62-3



9 788496 990623

Precio 10€