

Todo a punto para comenzar los ensayos con tres vacunas diferentes contra la variante Sudán del virus ébola en Uganda

La especie Sudán del virus ébola (SUDV por sus siglas en inglés) se mantiene en la naturaleza en reservorios animales (salvajes) y los humanos se infectan a través de la exposición directa con ellos o sus fluidos. SUDV tiene una tasa de mortalidad algo inferior a la especie Zaire, siendo la infección más frecuente en el rango de edad de los 20 a los 39 años. El brote reciente de SUDV en Uganda comenzó el 20 de septiembre de 2022, se expandió a partir de dos focos principales, afectó a 142 personas (con 55 fallecimientos) y finalizó oficialmente el 11 de enero de 2023.

La OMS, reconociendo que la integración de la investigación en la respuesta a emergencias es una parte esencial de su misión y debido a la urgencia de la situación del brote de ébola (especie Sudán, SUDV por sus siglas en inglés) en Uganda, pidió en octubre de 2022 al Grupo de Trabajo de Priorización de Vacunas creado para la COVID-19 que evaluara de forma rápida la puesta en marcha de un ensayo clínico con las vacunas candidatas contra SUDV en ese país.

Las estrategias no farmacológicas llevadas a cabo por los servicios de salud pública del país lograron controlar el avance del virus, pero tan solo 79 días después de la declaración del primer caso ya se había diseñado y aprobado el primer ensayo con vacunas, un equipo de investigadores estaba ya listo para ponerlo en marcha y el primero de los tres preparados seleccionados se encontraba ya disponible en el país para su uso. Afortunadamente, el brote se controló en tiempo récord (nunca antes se había controlado un brote de enfermedad por virus ébola en una zona no endémica en menos de 120 días) y el ensayo no llegó a iniciarse.











En las reuniones celebradas entre el 13 de octubre y el 8 de noviembre de 2022 se eligieron tres vacunas candidatas:

- Una bivalente (biEBOV) que utiliza un adenovirus de simio de replicación deficiente (ChAdOx1) como vector y que codifica dos antígenos (las glicoproteínas del virus ébola Zaire y de SUDV), desarrollada por la Universidad de Oxford y el Instituto Jenner del Reino Unido. Hasta la fecha, se han realizado estudios que mostraron protección hasta los 12 meses, se

han completado los ensayos en fase 1 en EE.UU. y Uganda y está previsto un ensayo en fase 2 en África.

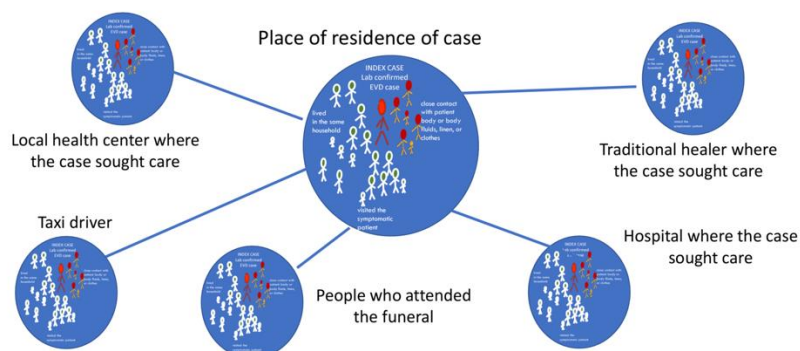
- Una monovalente con un vector adenovirus de simio diferente al anterior (ChAd3) que codifica la glicoproteína de SUDV (ChAd3-SUDV), generada por el Sabin Vaccine Institute de Estados Unidos. Se basa en la misma plataforma utilizada para la vacuna COVID-19. Tiene ensayos en fase 1 completos y estudios en fase 1 adicionales en curso. La respuesta inmunitaria dura al menos 6 meses. La vacuna será fabricada por Serum Institute de India.
- Una también monovalente que cuenta con el virus de la estomatitis vesicular (VSV) como columna vertebral, donde se sustituye el gen VSV-G por el Ebola-GP de SUDV, de la Iniciativa Internacional para la Vacuna contra el Sida (IAVI). Se han completado los estudios de eficacia en primates, pero aún no se dispone de datos de seguridad en humanos. El desarrollador planea un estudio en fase 1/2 en Uganda en personal sanitario.

Type of vaccine	Vaccine developer	Viruses targeted	No. of doses	Immunogenicity + safety in humans?	Efficacy against SUDV in animals? ¹
cAd3	Sabin Vaccine Institute + US NIH	Sudan ebolavirus	Single 	Yes 	Yes 
cAdOx1	University of Oxford	Sudan + Zaire ebolaviruses	Single 	Yes 	Yes 
rVSV _{SUDV}	Merck/IAVI	Sudan ebolavirus	Single 	No	Yes 

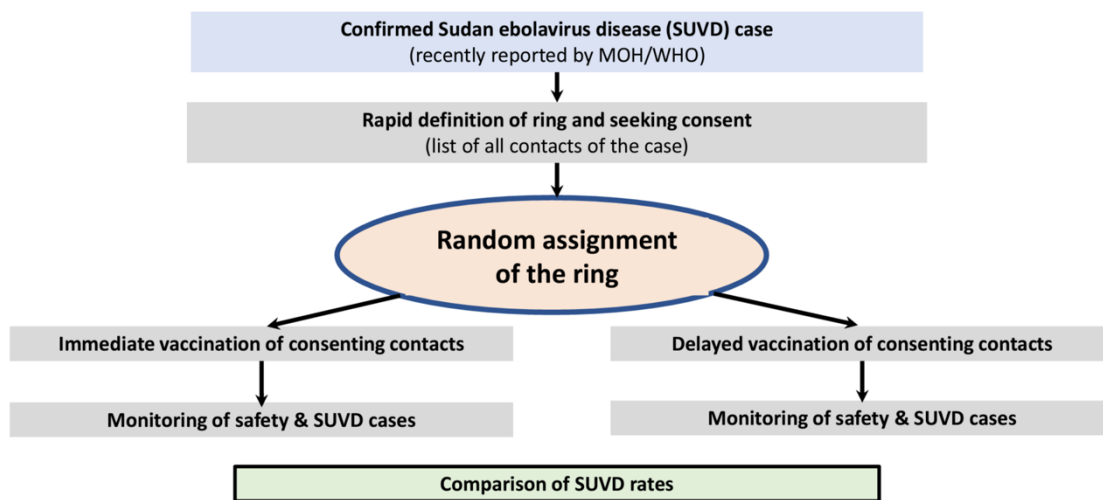
¹ Each vaccine incorporates the ebolavirus surface protein into a harmless adenovirus (Ad). Both vaccines can protect animals against a potentially lethal dose of the Sudan ebolavirus.

El ensayo “Solidaridad contra el ébola”. Estudio Tokomeza y TokomezaPlus

El diseño del ensayo, siguiendo la estrategia de vacunación “en anillos”, es similar a los que fueron realizados con éxito durante el gran brote acaecido en Guinea y Sierra Leona con la especie Zaire del virus ébola entre los años 2014 y 2016. En este ensayo se procederá a localizar rápidamente a todos los contactos (y a contactos de contactos) de un caso índice de enfermedad por virus ébola y se aleatorizarán en dos grupos, en uno se ofrecerá inmediatamente la vacuna y en el otro de una forma diferida, 21 días después.



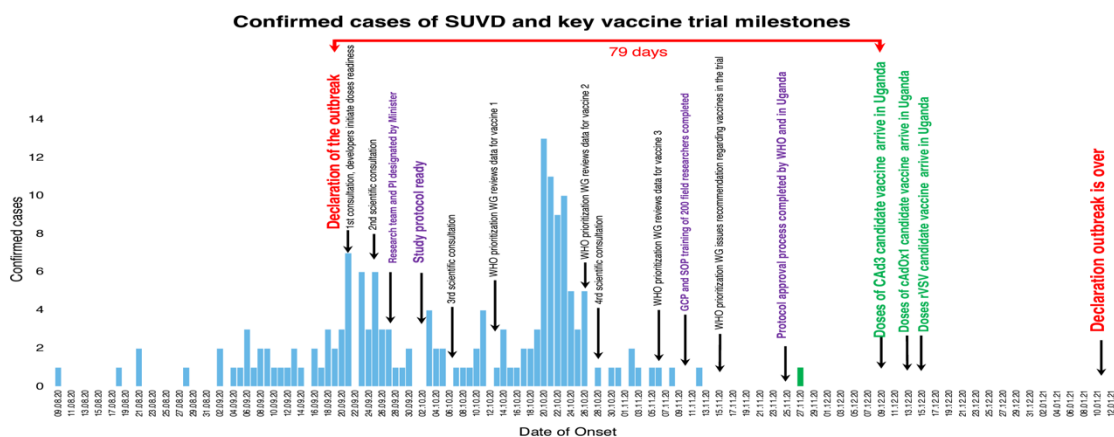
El propósito es comprobar si el uso de vacunas mediante una estrategia de administración no sistemática puede servir para el control de la expansión del virus SUDV en Uganda. El **objetivo principal** consiste en evaluar la eficacia para prevenir enfermedad por virus ébola en los contactos recientes del caso índice mediante la administración precoz de una única dosis de vacuna frente a controles (también contactos recientes del caso) que la recibirán de forma diferida. Como **objetivos secundarios** se proponen evaluar la seguridad de las vacunas SUDV empleadas en el ensayo hasta 21 días después de la inoculación, estudiar su inmunogenicidad, determinar la duración de la protección clínica, describir los factores asociados a un uso óptimo de las vacunas y explorar la posible reactividad cruzada para distintas especies de virus ébola generada por las vacunas.



Los criterios de inclusión son: haber mantenido contacto reciente con un caso confirmado de enfermedad por SUDV (ampliable a contactos de contactos), tener más de 6 años y firmar el consentimiento informado para participar en el ensayo (tutores legales en el caso de menores). Se excluirán a los que, siendo contactos de un caso, hayan pasado la enfermedad, los que estén recibiendo algún tratamiento experimental, los alérgicos a algún componente de la vacuna y los que se encuentren padeciendo una enfermedad aguda o crónica de gravedad (que requiera encamamiento u hospitalización). El tamaño de la muestra será definido según la dinámica de aparición de nuevos casos de enfermedad. Se presentaron dos protocolos de estudio: Tokomeza y TokomezaPlus. En este último se estudiarán aspectos más específicos relacionados con la inmunidad generada por los vacunados (humoral y celular). Si la vacuna resulta ser eficaz puede proteger a los individuos vacunados y ayudar a crear un “grupo tampón” de personas inmunizadas que podría limitar la propagación de la infección. Los estudios de simulación y de campo han demostrado que la vacunación “en anillo” alrededor de los nuevos casos puede ser eficaz en algunas circunstancias y ayudar a contener los brotes de enfermedades infecciosas con tasas de reproducción relativamente bajas. Así ocurrió con la viruela y en brotes previos de enfermedad por el virus ébola especie Zaire.

Preparando el próximo brote

Durante el brote de Uganda se cimentaron los pasos necesarios para acelerar la respuesta en un brote posterior. La preparación de las dosis fue lo que más tiempo llevó, pero la experiencia ha ayudado a los implicados a identificar otras oportunidades para acelerar el inicio de la investigación integrada en una fase temprana de la respuesta al brote, entre las que se incluyen: 1) priorización rápida de vacunas candidatas, 2) diseño de protocolos de ensayo sencillos, con un proceso de aprobación regulatoria y ética más rápido, 3) preparación anticipada de equipos para el ensayo y la logística, 4) tener las vacunas candidatas vializadas, disponibles y listas para la exportación internacional, 5) abordar el marco legal y las cuestiones de responsabilidad/seguros y 6) identificar fuentes flexibles de financiación para apoyar el inicio rápido de las actividades del ensayo como parte de la respuesta al brote.



Dada la escasez de datos disponibles, ninguna de las vacunas existentes es actualmente adecuada para su uso fuera de un ensayo clínico. Las fases de los ensayos clínicos pueden ser continuas, especialmente en una epidemia, pero las actividades tradicionales en fase 1 y fase 2 pueden y deben realizarse durante el periodo entre brotes. La supervisión de los ensayos clínicos para garantizar la calidad de los datos es importante para asegurar que los ensayos clínicos sean realmente útiles. En el periodo entre brotes es cuando debe aprovecharse para poner en marcha estudios sobre inmunogenicidad y seguridad de las vacunas candidatas, pudiendo encontrarse diferencias que hagan prevalecer unos preparados sobre otros. Otros factores que también influirán en la decisión de priorización son: el análisis profundo de los resultados de los estudios en primates, la rápida disponibilidad de dosis, los datos anteriores acumulados con la plataforma de la vacuna, las posibilidades de fabricación y riesgo de rotura de stock, etc.

Aunque no se ha definido un correlato inmunológico de protección y este puede variar de una vacuna a otra, la evaluación de la respuesta inmune (incluida la mediada por células) será importante para la toma de decisiones. Los datos de inmunogenicidad a largo plazo pueden informar sobre la necesidad de reforzar la vacuna, aunque la correlación entre los marcadores inmunitarios y la protección real que genere la vacuna contra esta mortífera enfermedad está todavía por demostrarse.

Enlaces relacionados:

- WHO news, December, 9st, 2022. Ebola trial candidate vaccines arrive in Uganda in record 79 days after outbreak declared. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/09-12-2022-ebola-trial-candidate-vaccines-arrive-in-uganda-in-record-79-days-after-outbreak-declared>
- Sudan Ebolavirus Candidate Vaccines - What additional research should be conducted to advance the evaluation of these vaccines? Disponible en: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/01/12/default-calendar/save-the-date---sudan-ebolavirus-candidate-vaccines---what-additional-research-should-be-conducted-to-advance-the-evaluation-of-these-vaccines>
- WHO Vaccine Prioritization Working Group. Summary of the evaluations and recommendations on the three Sudan ebolavirus vaccines that are candidates for inclusion in the planned ring vaccination trial in Uganda (Tokomeza Ebola). Disponible en: [https://www.who.int/publications/m/item/who-vaccine-prioritization-working-group--summary-of-the-evaluations-and-recommendations-on-the-three-sudan-ebolavirus-vaccines-that-are-candidates-for-inclusion-in-the-planned-ring-vaccination-trial-in-uganda-\(-tokomeza-ebola\)](https://www.who.int/publications/m/item/who-vaccine-prioritization-working-group--summary-of-the-evaluations-and-recommendations-on-the-three-sudan-ebolavirus-vaccines-that-are-candidates-for-inclusion-in-the-planned-ring-vaccination-trial-in-uganda-(-tokomeza-ebola))