

Efectividad y seguridad de la vacuna recombinante contra el herpes zóster en pacientes ≥18 años con lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple

Juan Diego Unciti-Broceta¹ en nombre de Sheryl A. Kluberg², Sophie E. Mayer², O'Mareen Spence³, Driss Oraichi³, Harry Seifert³, Omar Ali³, Huifeng Yun³, Andrew L. Simon⁴, Jenice S. Ko⁴, Caroline Hugh⁴, Meg Her⁴, Kathleen Shattuck⁴, Richard Platt², Aziza Jamal-Allial⁵, Djeneba Audrey Djibo⁶, Kimberly Daniels⁵, Qianli Ma⁷, Cheryl N. McMahill-Walraven⁶, Rachel P. Ogilvie⁸, Kristin Palmsten⁹, Mano Selvan⁷, Najat Ziyadeh⁸, Alexis Ogdie¹⁰, Michael George¹⁰

¹GSK, Madrid, España; ²Harvard Medical School and the Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, MA, EE.UU.; ³GSK, Rockville, MD, EE.UU.; ⁴Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, MA, EE.UU.; ⁵Carilion Research, Wilmington, DE, EE.UU.; ⁶CVS Health, Blue Bell, PA, EE.UU.; ⁷Humana Healthcare Research, Inc., Louisville, KY, EE.UU.; ⁸OptumInsight Life Sciences Inc., Boston, MA, EE.UU.; ⁹HealthPartners Institute, Bloomington, MN, EE.UU.; ¹⁰University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, EE.UU.

Conclusiones



RZV es eficaz para prevenir el HZ en pacientes con LES y EM

EV 2 dosis: 54–70% en pacientes con LES, y 64–81% en pacientes con EM



No hay evidencia de un mayor riesgo de un brote grave de LES en los 90 días posteriores a la vacunación contra el RZV



Estos datos respaldan los esfuerzos para aumentar las tasas de vacunación contra el RZV entre los pacientes con enfermedades autoinmunes

Objetivos

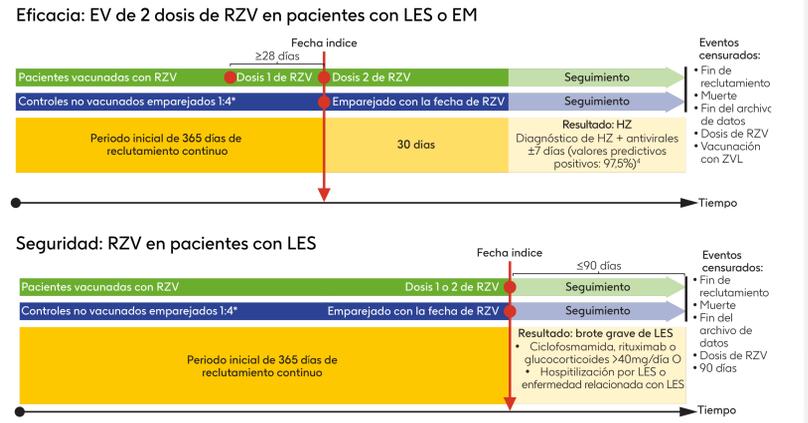
- Efectividad: Evaluar la eficacia vacunal (EV) de 2 dosis de la vacuna recombinante frente al herpes zóster (RZV) en la prevención del herpes zóster (HZ, culebrilla) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o esclerosis múltiple (EM)
- Seguridad: Evaluar el riesgo de brotes graves de LES en los 90 días siguientes a la dosis 1 o 2 de RZV

Antecedentes

- RZV está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) para la prevención del HZ en adultos ≥50 años, y adultos ≥18 años que están o estarán en mayor riesgo de HZ debido a inmunodeficiencia o inmunosupresión¹
- Los adultos con enfermedades autoinmunes como LES o EM tienen un mayor riesgo de HZ debido a la inmunosupresión.^{2,3} Sin embargo, los datos sobre la eficacia y seguridad de la RZV en pacientes con LES y EM son limitados
- Presentamos los resultados del análisis provisional previsto de un estudio retrospectivo de cohortes postcomercialización en curso (EUPAS107073)

Diseño del estudio

- Se recopilaron datos de 7 aseguradoras comerciales del Sistema Centinela de la FDA y, por separado, de Medicare (Partes A, B y D) desde enero de 2018 hasta 2021–2023 (según la fuente de datos). Todos los datos se formatearon según el modelo de datos comunes de Sentinel
- Las covariables basales, incluidos datos demográficos, comorbilidades, HZ previo (>1 año antes del índice), gravedad de la enfermedad (p. ej., nefritis, brotes/recaídas), dosis de glucocorticoides, medicación, uso de asistencia sanitaria y vacunas antineumocócicas/gripe, se midieron durante el periodo basal
- En el análisis de eficacia, los adultos ≥18 años con LES o EM que completaron la serie de 2 dosis de RZV (con un intervalo de ≥28 días) se emparejaron 1:4 con pacientes no vacunados con RZV. En el análisis de seguridad, los adultos con LES que recibieron la dosis 1 o 2 de RZV se emparejaron por separado 1:4 con pacientes no vacunados



Análisis estadístico

- Se crearon modelos de puntuación de propensión utilizando covariables basales, por separado para los datos de cada una de las siete aseguradoras comerciales y de Medicare, y en el análisis de seguridad, por separado en las cohortes de Dosis 1 y Dosis 2
- El equilibrio de las covariables se evaluó a partir de las diferencias de medias estandarizadas, tras el recorte y la ponderación de la probabilidad inversa de tratamiento
- Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados para estimar tanto el hazard ratio (HR) de HZ en pacientes vacunados con RZV frente a pacientes no vacunados (análisis de eficacia) como el HR de un brote grave de LES en pacientes vacunados con RZV frente a pacientes no vacunados (análisis de seguridad)
- En el análisis de eficacia, la EV se definió como (1–HR) x 100
- En el análisis de seguridad, se generó una estimación combinada de Dosis 1 o Dosis 2 (análisis primario) utilizando un remuestreo bootstrap⁵ con el ajuste de covarianza apropiado

*Por aseguradora (sólo para la población asegurada comercialmente), sexo y edad (±5 años). Los diagnósticos de LES y EM se basaron en algoritmos validados que requerían 3 diagnósticos de LES cada uno con ≥30 días de diferencia y ≥1 dentro del año anterior a la fecha índice, o 3 reclamaciones relacionadas con EM incluyendo diagnósticos y terapias en el año anterior a la fecha índice, respectivamente. Los pacientes con brotes graves de LES se identificaron utilizando un algoritmo de brotes graves existente. Los criterios de exclusión en el análisis de eficacia fueron cualquier RZV previo (todos los datos disponibles), HZ (o antiviral), vacunación ZVL y virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer o trasplante. Los criterios de exclusión en el análisis de seguridad fueron cualquier RZV previa, brote grave de LES en los 90 días anteriores a la fecha índice y virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer o trasplante.

Resultados

Análisis de efectividad

- Se presentan las características no ajustadas de la cohorte seleccionada. Tras la ponderación, todas las covariables estaban equilibradas
- La incidencia del HZ en los pacientes vacunados fue sustancialmente menor que en los no vacunados. En los análisis ajustados, se observó una EV de entre 54–70% en personas con LES, y de entre 64–81% en aquellos con EM

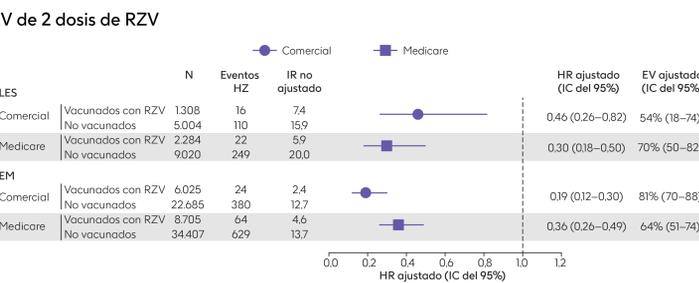
Seleccionar las características de la cohorte de pacientes con seguro comercial

	LES		EM	
	Vacunados N=1.308	No vacunados N=5.004	Vacunados N=6.025	No vacunados N=22.685
Edad en años, media (DE)	62,9 (8,9)	62,8 (8,8)	61,0 (8,0)	60,8 (8,0)
Mujer	1.184 (90,5%)	4.527 (90,5%)	4.589 (76,2%)	17.305 (76,3%)
Nefritis lúpica	225 (17,2%)	931 (18,6%)	N/A	N/A
Puntuación de comorbilidad ^a media (DE)	2,2 (2,5)	2,5 (2,8)	1,0 (1,8)	1,3 (2,1)
Uso de glucocorticoides	424 (32,4%)	1.670 (33,4%)	456 (7,6%)	1.963 (8,7%)
Uso de terapia de depleción de células B ^b	21 (1,6%)	60 (1,2%)	814 (13,5%)	2.593 (11,4%)
Cualquier inmunosupresor/ terapia inmunomoduladora	949 (72,6%)	3.125 (62,5%)	3.681 (61,1%)	11.251 (49,6%)

Características no ajustadas de los pacientes antes de la ponderación, con N (%), a menos que se indique lo contrario. ^aÍndice de comorbilidades combinados de Charlson/Elixhauser; ^brituximab para LES, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab para MS.

Características de la cohorte de pacientes asegurados por Medicare

	LES		MS	
	Vacunados N=2.284	No vacunados N=9.020	Vacunados N=8.705	No vacunados N=34.407
Edad en años, media (DE)	70,3 (8,1)	70,4 (8,1)	68,3 (7,3)	68,3 (7,2)
Mujer	2.040 (89,3%)	8.051 (89,3%)	6.919 (79,5%)	27.339 (79,5%)
Nefritis lúpica	342 (15,0%)	1.468 (16,3%)	N/A	N/A
Puntuación de comorbilidad ^a media (DE)	2,5 (2,7)	3,3 (3,3)	1,5 (2,1)	2,4 (2,9)
Uso de glucocorticoides	739 (32,4%)	3.215 (35,6%)	691 (7,9%)	3.136 (9,1%)
Uso de terapia de depleción de células B ^b	41 (1,8%)	128 (1,4%)	791 (9,1%)	2.419 (7,0%)
Cualquier inmunosupresor/terapia inmunomoduladora	1.603 (70,2%)	5.358 (59,4%)	4.211 (48,4%)	12.439 (36,2%)



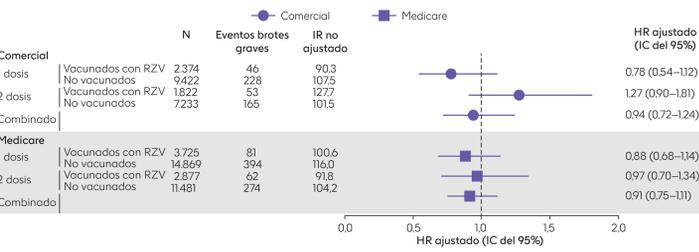
Análisis de seguridad

- Las tasas de incidencia de LES grave por 1.000 personas-año fueron de aproximadamente 100 por 1.000 personas-año (es decir, aproximadamente el 10% de los pacientes si se realiza un seguimiento durante un año)
- No hubo diferencias significativas en el riesgo de reagudización grave del LES en los pacientes vacunados frente a los no vacunados, tanto para la dosis 1 como para la dosis 2, entre las aseguradoras comerciales y Medicare. La HR para los resultados combinados fue cercana a 1, lo que indica que no hay evidencia de un mayor riesgo de brote grave de LES tras la vacunación con RZV

Limitaciones y consideraciones para el futuro

- La mayoría de los pacientes tenían ≥50 años; está previsto realizar análisis finales para evaluar la efectividad y la seguridad en pacientes <50 años una vez se disponga de más datos
- No todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor; sin embargo, está previsto realizar en el futuro análisis restringidos a los pacientes en tratamiento inmunosupresor para evaluar los efectos de tratamientos específicos (por ejemplo, el tratamiento de depleción de células B) sobre la EV y la seguridad
- No se evaluó la seguridad en pacientes con EM, pero se está trabajando para evaluar un algoritmo administrativo para la recaída en EM que se utilizará en futuros análisis
- Otras consideraciones son la posibilidad de factores de confusión residuales y la posibilidad de clasificación errónea por el algoritmo administrativo utilizado para identificar el brote grave de LES, que puede sesgar a favor de los nulos

Riesgo de reagudización grave del LES en los 90 días posteriores a la dosis 1 o 2 de RZV



Abreviaturas
DE: desviación estándar; EE.UU.: Estados Unidos; EM: esclerosis múltiple; EV: efectividad vacunal; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos; HR: hazard ratio; HZ: herpes zóster; IC: intervalo de confianza; IR: ratio de incidencia por 1000 personas-años; LES: lupus eritematoso sistémico; N: número de participantes; N/A: no aplica; RZV: vacuna recombinante frente al HZ; ZVL: vacuna viva atenuada frente al HZ.

Referencias
1. Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/shingrix.html>
2. Kawai et al (2017). doi: 10.1016/j.jmayocp.2017.10.009
3. Chen et al (2014). doi: 10.1007/s15010-013-0550-8
4. Baxter et al (2017). doi: 10.1093/aje/kwx245
5. Schaid et al (2005). doi: 10.1086/429838

Agradecimientos
Este proyecto ha sido financiado por GSK. Los autores también agradecen a Costello Medical la asistencia editorial y la coordinación de las publicaciones, en nombre de GSK.

Información
Financiación: Estudio financiado por GSK (EPI-Zoster-04). Conflictos de interés: JDU son empleados de GSK y poseen acciones en GSK, SK, SM, ALS, JSK, CH, MH, KS, AJ, A, QM y MS; Nada que declarar. OS, DO, HS, OA y HY son empleados de GSK; RP: Subvención/financiación de la investigación de GSK (a HPHCI); Pfizer (a HPHCI); Janssen Pharmaceutical (a HPHCI); AO: Consultor de AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene Corporation, CorEvitas, Gilead, Janssen, Kopa/Twill Health, Lilly, Novartis Pharmaceuticals, Pfizer, UCB, Takeda; Subvención de AbbVie (a Penn), GSK (a Penn), Novartis Pharmaceuticals (a Penn), Pfizer (a Penn), Amgen (a Forward/NDB), NIH/NIAMS, National Psoriasis Foundation, Rheumatology Research Foundation, Forward Databank; MG: Consultor de Pfizer; Subvención/investigación de la Arthritis Foundation, Pfizer (a Penn), GSK (a Penn), Janssen (a Penn).

