



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE BEXSERO (4CMENB) EN LA PREVENCIÓN DE MENINGITIS B EN INFANTES: REVISIÓN**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

**Autor: Lourdes Fernández Velasco**

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor: Blanca Lumbreras Lacarra

# ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Bexsero, origen y composición	7
2.2 Eficacia e inmunogenicidad	8
2.3 Objetivo	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
3.1 Diseño del trabajo	11
3.2 Fuente de obtención de documentos	11
3.3 Metodología de búsqueda	11
3.4 Selección de los documentos	12
4. RESULTADOS	13
4.1 Resultados de búsqueda	13
4.2 Análisis de los resultados	16
5. DISCUSIÓN	27
5.1 Inclusión de Bexsero® en programas de inmunización de la Unión Europea (UE). Justificación	29
5.2 Situación actual de Bexsero® en la Unión Europea	30
5.3 Efectividad de Bexsero®: datos preliminares y perspectivas futuras	31
6. CONCLUSIÓN	32
7. REFERENCIAS	32
8. ANEXO I. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	36

## 1. RESUMEN

La enfermedad meningocócica invasiva es una enfermedad infecciosa grave potencialmente mortal causada principalmente por la bacteria *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. Se transmite vía respiratoria, afectando sobre todo a bebés y niños pequeños menores a 5 años. Es de vital importancia la prevención mediante la vacunación. El desarrollo de vacunas frente al meningococo B ha sido un proceso largo y costoso. Tras años de investigación en 2013 la AEMPS aprobó una nueva vacuna eficaz contra la meningitis B, Bexsero (4CMenB). En esta revisión sistemática se analiza la información disponible en la bibliografía científica acerca de la eficacia e inmunogenicidad de Bexsero y su posible inclusión en programas de inmunización rutinarios de los países de la Unión Europea.

Los documentos analizados se obtuvieron de las bases de datos MedLine (a través de Pubmed) y The Cochrane Library. Se emplearon descriptores (MeSH) y conectores booleanos para formular la ecuación de búsqueda y se aplicaron una serie de filtros y criterios de selección hasta obtener los artículos del análisis final.

Se revisaron un total de 6 artículos: 2 ensayos clínicos en Fase IIb o III y 4 subestudios, todos ellos realizados entre 2008 y 2013 en diferentes países de la Unión Europea. Los participantes eran niños entre los 2 meses y 5 años de edad.

De cada uno de los estudios se extrajeron e interpretaron datos de porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos bactericidas específicos en suero humano ( $hSBA \geq 5$ ) frente a los componentes de la vacuna a diferentes edades y tras recibir distintas pautas de vacunación.

Una basada en 3 dosis a los entre los 2, 4 y 6 ò 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12, 18 ò 24 meses se tradujo en una fuerte respuesta inmune alcanzando títulos  $hSBA \geq 5$  en un 95-100% de los infantes contra la mayoría de los antígenos evaluados. A partir del segundo año de vida se produjo una disminución del título de anticuerpos que rápidamente se repuso con la administración de una quinta dosis de 4CMenB a los 4 años alcanzando títulos  $hSBA \geq 5$  en el 83-100% de los niños.

Una pauta de dos dosis de 4CMenB administradas a los 12,18 ò 20 meses también fue inmunogénica, generando una alta protección en el 91-100% de sujetos. Tras la última dosis se observó una progresiva reducción de anticuerpos que, a su vez, se repuso con una tercera dosis de refuerzo a los 4 años, alcanzando títulos protectores en el 90-100% de los niños.

Los datos analizados confirman que la vacuna Bexsero (4CMenB) es inmunogénica y capaz de inducir una fuerte respuesta inmune en niños de 2 meses a 5 años que reciben diferentes programas de inmunización. Además, se ha demostrado que la vacuna es eficaz a nivel poblacional y, por tanto, efectiva. Sin embargo, es fundamental llevar a cabo nuevos estudios post-implementación que permitan evaluar el uso de la vacuna a largo plazo y su efecto sobre un mayor número de sujetos, con el fin de obtener más evidencias que abalen su eficacia e inmunogenicidad.

**Palabras Clave:** Enfermedad meningocócica invasiva, Meningitis meningocócica, *Neisseria meningitidis* Serogrupo B, 4CMenB, Bexsero, Eficacia, Inmunogenicidad, Efectividad, Impacto.

## 2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa que se manifiesta principalmente en forma de meningitis, inflamación de las meninges o membranas que recubren el cerebro y médula espinal. Entre los síntomas más frecuentes destacan rigidez de nuca, fiebre, confusión, cefalea, fotosensibilidad, náuseas y vómitos. La enfermedad puede evolucionar y manifestarse de una forma menos frecuente pero aún más grave, la septicemia, una infección sanguínea caracterizada por erupción cutánea hemorrágica y colapso circulatorio rápido.<sup>1</sup>

Se trata de una afección grave potencialmente mortal y que puede dejar importantes secuelas neurológicas<sup>2</sup>. Entorno al 50% de los casos no tratados y el 5-10% de pacientes diagnosticados y tratados tempranamente fallece en las primeras 24-48 horas tras la aparición de los síntomas. Además, en un 10-20% de los supervivientes se producen importantes secuelas como daño cerebral, pérdida auditiva o discapacidad de aprendizaje.<sup>1,2</sup>

La bacteria *Neisseria meningitidis*, también conocida como meningococo, es una de las principales causas de enfermedad meningocócica. Se han identificado 12 serogrupos de *N. meningitidis*, aunque sólo seis de estos (A, B, C, W-135, X e Y) son responsables de prácticamente la totalidad de casos en todo el mundo<sup>1,3</sup>.

En la actualidad, el serogrupo B es la causa más común de EMI para todos los grupos de edad en la Unión Europea (UE)<sup>4,5</sup>. Según datos recogidos por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) en el año 2016 se registraron un total de 3287 casos en Europa, de los cuales 1647, es decir, más de la mitad (54,3%), estaban causados por *Neisseria meningitidis* del serotipo B<sup>6</sup>. La principal vía de transmisión es a través del intercambio de secreciones respiratorias (saliva o esputo)<sup>1,7</sup>.

La enfermedad presenta tres picos de alta incidencia, afectando predominantemente a bebés y niños pequeños, siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad relacionada con la enfermedad meningocócica invasora (EMI) en niños menores de cinco años<sup>6,8</sup>. En general, la incidencia (medida en

número de casos de enfermedad por 100.000 habitantes) más alta es en bebés (8,55 /100.000), seguido de niños de 1-4 años (2,71/100.000), y adolescentes de 15-19 años (1,07/100.000)<sup>6,9</sup>.

A pesar de que la incidencia de la enfermedad meningocócica en Europa presenta una tendencia decreciente desde el año 2000 (de 1,6 / 100.000 en 2000 a 0,64/100.000 en 2016)<sup>6</sup>, se trata de “(...) *una enfermedad poco frecuente, pero devastadora, que se acompaña de una letalidad uniforme del 10% y de entre un 10% y un 30% de secuelas permanentes*”<sup>10</sup>, como se ha indicado anteriormente<sup>2</sup>.

En este contexto, dada la gravedad de la enfermedad, la fácil transmisión de la misma y la gran variabilidad del agente etiológico es de vital importancia la prevención. Se considera que la prevención mediante programas de vacunación es la mejor herramienta para reducir la carga global de esta enfermedad.

Hasta hace relativamente poco sólo existían vacunas conjugadas efectivas frente a los serogrupos A, C, W e Y de meningococo<sup>1</sup> (vacuna MenC y vacuna tetravalente ACWY), basadas en polisacáridos y proteínas capsulares inmunogénicas.

De manera similar, se desarrollaron vacunas capsulares para conferir protección contra el meningococo B, empleando el polisacárido capsular del grupo B como antígeno. Sin embargo, estas vacunas han resultado poco inmunogénicas dada la similitud estructural entre el polisacárido B y el tejido neural humano, lo cual genera tolerancia inmunológica.

Desde finales de 1970 el desarrollo de vacunas para conferir protección contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo B se ha centrado, principalmente, en vesículas de membrana externa (OMV, por sus siglas en inglés), sintetizadas de manera natural por la propia bacteria y que contienen una proteína denominada porin A (Por A) que actúa como antígeno, protector pero específico de la cepa y altamente variable<sup>11,12</sup>. En base a esto, se han desarrollado varias vacunas OMV inmunogénicas y eficaces para abordar epidemias de cepas específicas en Cuba, Nueva Zelanda y Francia. Sin embargo, la eficacia de estas vacunas

queda restringida a una sola cepa vacunal proporcionando una protección limitada contra meningococos heterólogos<sup>12</sup>, como es el meningococo B.

El 14 de Enero de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó en Europa la primera vacuna eficaz contra el Meningococo del serogrupo B (4CMenB), Bexsero<sup>13</sup>.

## **2.1 Bexsero, origen y composición**

### **2.1.1. Origen**

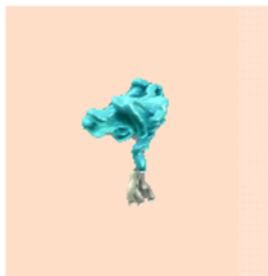
La nueva vacuna contra el serogrupo B, Bexsero (4CMenB) fue diseñada por Glaxo Smith Kline (GSK) Laboratories mediante una revolucionaria e innovadora técnica de vacunología inversa<sup>14,15</sup>, un método que decodifica la secuencia del genoma del patógeno y selecciona proteínas potencialmente inmunogénicas que pueden servir de antígeno y generar una respuesta inmune específica mediante la formación de anticuerpos.

El análisis del genoma del meningococo hizo posible identificar nuevas proteínas antigénicas, permitiendo el desarrollo de una vacuna en investigación (rMenB). Esta vacuna contenía tres proteínas: NadA, y 2 proteínas de fusión, NHBA y fHbp (explicadas en la **Figura 1**). Para ampliar la respuesta inmune, la vacuna rMenB se formuló con OMV producidas a partir de una cepa epidémica de Nueva Zelanda (NZ98/254) dando como resultado una vacuna que inducía una amplia protección frente al meningococo del serogrupo B (rMenB+OMV). Esta combinación demostró ser inmunogénica en niños menores de 5 años tras recibir distintas pautas de primo vacunación y distintas dosis de refuerzo<sup>16,17,18,19,20</sup>. En base a estos descubrimientos, se formuló una nueva vacuna de investigación aún más inmunogénica, 4CMenB, que finalmente se autorizó bajo el nombre de Bexsero<sup>®</sup><sup>21</sup>.

### **2.1.2. Composición**

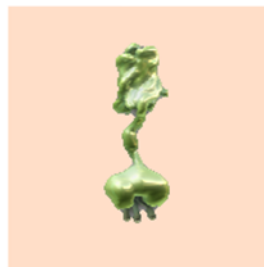
Bexsero<sup>®</sup> contiene 4 componentes antigénicos. Tres antígenos en forma de proteína de membrana del meningococo B y un cuarto antígeno en forma de vesícula de membrana externa (OMV) de una cepa epidémica de Nueva Zelanda<sup>21,22</sup> (**Figura 1**).

Dosis	Proteína fHbp	Proteína NHBA	Proteína NadA	Proteína PorA	Al <sup>3+</sup>
0,5 ml	50µg	50 µg	50 µg	25 µg	0,5 mg



**fHbp (proteína de unión al factor H)**

Se une al factor H del complemento humano ayudando a las bacterias a sobrevivir en la circulación sanguínea



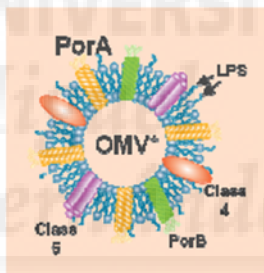
**NHBA (antígeno de unión a heparina de Neisseria)**

Se une a la heparina prolongando el tiempo de permanencia de la bacteria en suero



**NadA (Adhesión de Neisseria A)**

Promueve la adhesión y penetración del patógeno en las células epiteliales humanas



**PorA P1.4 (porin A)**

Principal componente inmunogénico. Proteína OMV de una cepa epidémica de *N. meningitidis* de Nueva Zelanda.

Induce respuesta bactericida

**Figura 1.** Composición de una dosis de Bexsero (4CMenB)

## 2.2 Eficacia e inmunogenicidad

La eficacia de Bexsero no se ha demostrado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido a partir de ensayos de inmunogenicidad<sup>22</sup>.

Se trata de ensayos semicuantitativos en los que se analiza la inducción y respuesta de anticuerpos bactericidas específicos en suero (SBA), usando suero humano como fuente de complemento (hSBA), frente a los antígenos que forman la vacuna (fHbp, NadA, NHBA y PorA P1.4).



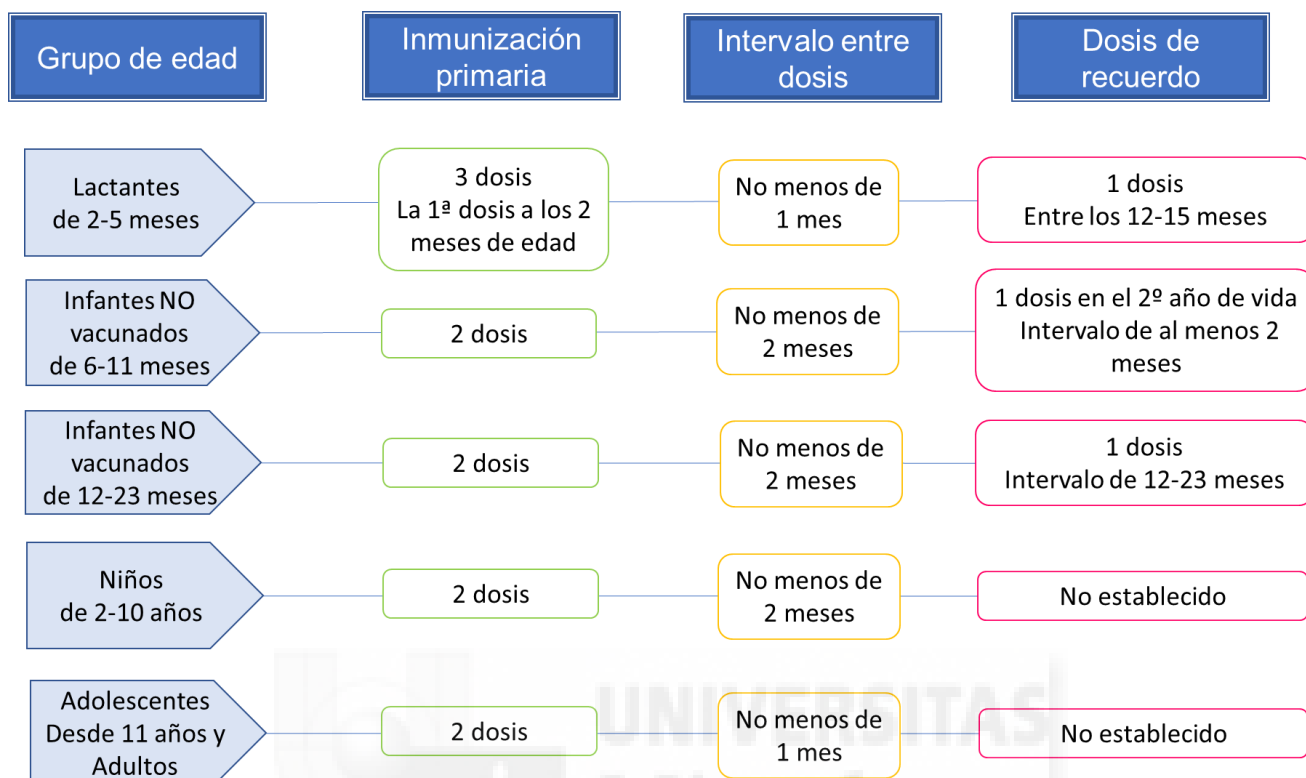
Para medir la respuesta de anticuerpos frente a los distintos antígenos de la vacuna, se emplean diferentes cepas de referencia del serogrupo B (44/76-SL, 5/99, NZ98/254, M10713). Cada una de las cepas seleccionadas se destruye específicamente por anticuerpos bactericidas producidos contra cada uno de los antígenos, de manera que, midiendo la cantidad anticuerpos producidos frente a dichas cepas, se consigue una medida indirecta de la respuesta inmune frente a los diferentes antígenos de la vacuna<sup>23</sup>.

La cantidad de anticuerpos bactericidas se calcula por titulación. Un título de hSBA  $\geq 1:4$  garantiza protección e inmunogenicidad frente a la infección por *Neisseria meningitidis* B.<sup>24</sup> Sin embargo, el valor límite generalmente aceptado es un título interpolado de hSBA  $\geq 1:5$ , que proporciona una confianza del 95% de que se excede el valor de 4, el correlato de protección establecido para la enfermedad meningocócica invasora (EMI), es decir, una confianza del 95% de que las personas que alcanzan este título tienen títulos hSBA protectores ( $\geq 1:4$ ).<sup>24,25</sup>

En base a los datos de inmunogenicidad obtenidos tras años de investigación, en 2013 se autorizó en Europa la comercialización de Bexsero<sup>®</sup> (4CMenB), la primera vacuna eficaz contra el Meningococo B, que inmediatamente se puso a disposición de todos los países de la Unión Europea.

Bexsero<sup>®</sup> está indicado para la protección específica frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo B (MenB)<sup>21</sup> a partir de los 2 meses de edad. Las recomendaciones actuales establecen una pauta de vacunación 3+1 para aquellos niños que comienzan el esquema durante los primeros 5 meses de vida<sup>13,21</sup>, que consiste en 3 dosis iniciales de 4CMenB con un intervalo de, al menos, 1 mes entre las mismas y una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida, a los 12-23 meses. En aquellas personas que no han recibido dosis previas de la vacuna entre los 2-5 meses, se sigue una pauta 2+1, con dos dosis iniciales y una dosis de recuerdo a diferentes tiempos, dependiendo del grupo de edad (**ver Figura 2**).

**Figura 2. Posología de Bexsero® (4CMenB) en diferentes grupos de edad<sup>22</sup>**



### 2.3 Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es recabar y analizar toda la información disponible en la bibliografía científica sobre la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna Bexsero® (4CMenB) en la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B en infantes de 0 a 5 años.

Adicionalmente, se discute acerca de la efectividad y el impacto que ha tenido su administración en infantes y su posible inclusión en los calendarios de vacunación infantil de manera rutinaria.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño del trabajo

Se trata de una revisión sistemática en la cual se revisa y analiza mediante lectura crítica toda la información disponible en la bibliografía científica sobre la eficacia e inmunogenicidad de Bexsero®.

#### 3.2 Fuente de obtención de documentos

Todos los documentos revisados en este trabajo se obtuvieron de la consulta directa e indirecta de la bibliografía científica indizada en diferentes bases de datos, a través de Internet.

Las bases de datos empleadas fueron MedLine (a través del buscador Pubmed) y The Cochrane Library, base de datos de referencia sobre Medicina Basada en la Evidencia.

#### 3.3 Metodología de búsqueda

Para realizar la búsqueda de documentos en las distintas bases de datos, inicialmente se definieron los términos de búsqueda mediante palabras clave en forma de Medical Subject Headings (MeSH), descriptores usados en ciencias de la salud que forman parte de un índice terminológico o vocabulario controlado denominado Tesouro (Thesaurus).

Los MeSH empleados fueron: "Meningitis, Meningococcal Serogroup B, "Neisseria meningitidis, Serogroup B" y "Meningococcal Vaccines". Además, se empleó el término "4CMenB" como concepto suplementario a "Meningococcal Vaccines" para acotar la búsqueda a documentos que trataran exclusivamente sobre la vacuna Bexsero®.

La ecuación de búsqueda se formuló empleando conectores booleanos AND y OR quedando de la siguiente forma: ("Meningitis, Meningococcal"[Mesh] AND "Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh]) AND ("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "4CMenB vaccine" [Supplementary Concept]).

Con el fin de aumentar la sensibilidad de búsqueda, se aplicaron filtros o límites de especie y edad a la ecuación. Los filtros aplicados fueron: Humanos,

Infantes (desde nacimiento- 23 meses) y Niños pequeños (2-5 años) para recuperar únicamente información sobre ese colectivo, resultando la ecuación de búsqueda final: **("Meningitis, Meningococcal"[Mesh] AND "Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh]) AND ("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "4CMenB vaccine" [Supplementary Concept]) Sort by: PublicationDate Filters: Humans; Infant: birth-23 months; Preschool Child: 2-5 years.**

Se siguió la misma estrategia de búsqueda en todas las bases de datos interrogadas, adaptándose a las características propias de cada una.

La búsqueda se efectuó desde la primera fecha disponible hasta Mayo de 2018 (momento de la última actualización del trabajo).

### **3.4 Selección de los documentos**

Los documentos susceptibles de análisis se seleccionaron en base a unos criterios de selección con el fin de discriminar artículos o documentos que poseían información útil de aquellos que aportaban información irrelevante o no deseada (ruido documental) y conseguir el máximo nivel de evidencia posible.

Para incluirse en el análisis debían ser artículos o documentos en cualquier idioma, originales, que trataran exclusivamente sobre la vacuna Bexsero® (4CMenB) y adecuados al objetivo principal (inmunogenicidad y eficacia de la vacuna).

Se excluyeron los documentos no originales (revisiones, opinión de expertos), aquellos que evaluaban vacunas distintas a Bexsero® (Men ACWY, Men C) y los que aportaban información sobre otros aspectos relacionados con la vacuna (coste-efectividad, composición, diversidad antigénica, etc), pero no aportaban datos sobre su eficacia e inmunogenicidad. También se descartaron los artículos identificados como publicación duplicada.

El número de documentos se amplió examinando y cotejando las referencias bibliográficas citadas en los artículos inicialmente seleccionados y revisiones sistemáticas con el fin de identificar trabajos distintos a los encontrados en las bases de datos interrogadas y que a su vez poseían información relevante.

## 4. RESULTADOS

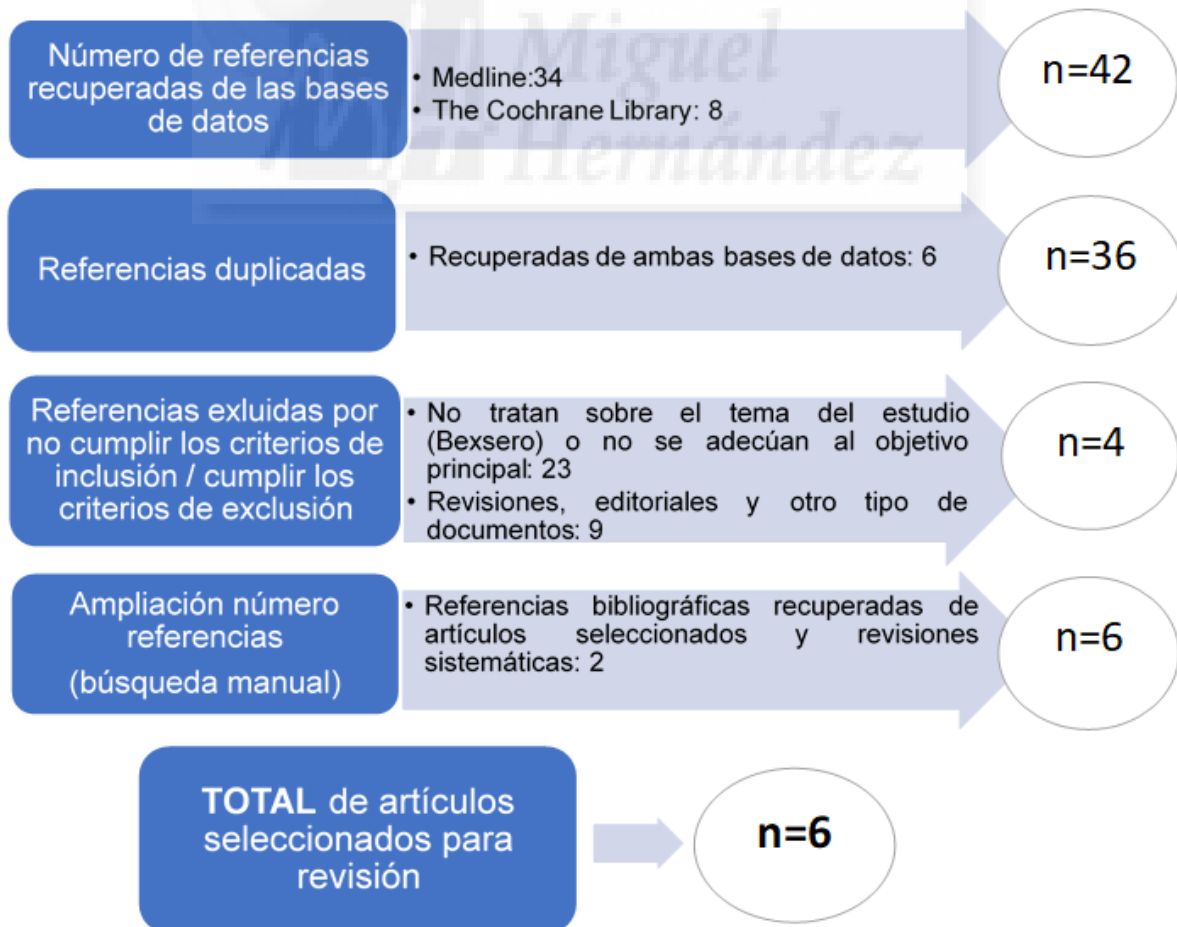
### 4.1 Resultados de búsqueda

Tras aplicar los criterios de búsqueda y los filtros se obtuvieron un total de 42 referencias de las diferentes bases de datos, de las cuales 6 fueron excluidas al tratarse de publicaciones duplicadas y 32 al no cumplir los criterios de inclusión anteriormente citados.

Por otro lado, de la revisión de las referencias bibliográficas de los artículos inicialmente seleccionados y revisiones sistemáticas se recuperaron 2 artículos. Finalmente, fueron seleccionados un total de 6 artículos.

A modo de resumen, se expone un diagrama (**Figura 3**) en el que se plasma la metodología empleada en la selección de los documentos que finalmente se revisaron y analizaron en el presente trabajo:

**Figura 3.** Diagrama de flujo para la selección de artículos



Una vez seleccionados los artículos, estos se exportaron a un documento Excel que se dividió en registros (filas), que representaron cada uno de los artículos o referencias seleccionados, y campos (columnas), donde se plasmaron las principales variables que definen cada artículo. Para cada artículo, fueron extraídas las siguientes características o variables: artículo (referencia), año, país, tipo de estudio, población y tamaño muestral y objetivos (primario y secundarios). Dichas características se recogen en la **Tabla 1**:

Los 6 artículos seleccionados son estudios realizados entre 2008 y 2013. Todos se llevaron a cabo en diferentes países de la Unión Europea: Reino Unido, República Checa, Italia, España, Alemania, Bélgica, Finlandia y Austria (donde sólo se realizó 1 estudio).

El diseño de los estudios es experimental. De los 11 artículos seleccionados, 2 se tratan de Ensayos Clínicos en Fase II o Fase III controlados y aleatorizados, realizados durante las fases de investigación de la vacuna (entre los años 2006 y 2010) en los que se evalúa la inmunogenicidad de la misma <sup>27,29</sup>. El resto son subestudios o extensiones de estos últimos, también experimentales, que estudian la persistencia de protección (anticuerpos) frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo B tras la administración de la vacuna<sup>28,30,31,32</sup>.

La población de estudio engloba a infantes y niños pequeños desde los 2 meses hasta los 5 años de edad, dependiendo de la finalidad de cada estudio. Los principales objetivos incluyen la evaluación de la inmunogenicidad y seguridad de Bexsero® (4CMenB), así como la persistencia de anticuerpos bactericidas pasado un tiempo tras administrar 4CMenB siguiendo diferentes pautas de vacunación.

Tabla 1. Características de los 6 artículos seleccionados sobre inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB en infantes

Artículo	Año	País/es	Tipo estudio	Población	Objetivo primario	Objetivos secundarios
Vesikari T, et al. <sup>27</sup>	Mar 2008- Ago 2010	Finlandia, Italia, Alemania, R Checa y Austria	Ensayo Clínico Fase III	Niños de 2 meses (N=3630)	Evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB	Estudiar el efecto de la vacunación concomitante con 4CMenB sobre las respuestas a las vacunas de rutina
Vesikari T, et al. <sup>28</sup>	Jun 2010- Sep 2011	Finlandia y República Checa	Extensión de un Ensayo Clínico Fase III	Niños de 12-27 meses (N=507)	Evaluar la persistencia de anticuerpos 1 año después de la dosis de refuerzo (4ª dosis) de 4CMenB en niños vacunados con 3 dosis a los <b>2, 4 y 6 meses de edad</b>	Evaluar: (1) Persistencia de anticuerpos 1 año después de 2 dosis a los 12 y 14 meses de edad; (2) Respuesta de anticuerpos después de la dosis de recuerdo a los 24 meses; (3) Respuesta de anticuerpos después de 2 dosis a los 24 y 26 meses de edad en pacientes "naïve"
Gosser, et al. <sup>29</sup>	Ago 2008- Jul 2010	Bélgica, Reino Unido, República Checa, Alemania, Italia y España	Ensayo Clínico Fase IIb	Niños de 2 meses (N=1885)	Determinar la inmunogenicidad y reactividad de la vacuna 4CMenB y las vacunas de rutina en infantes cuando se administran de forma simultánea o por separado	Comparar las respuestas inmunes a 4CMenB y vacunas de rutina cuando se administran concomitantemente o por separado
Snape MD, et al. <sup>30</sup>	Jul 2009- Ene 2012	Bélgica, Reino Unido, República Checa, Alemania, Italia y España	Extensión 1 de un Ensayo Clínico Fase IIb	Niños de 12, 18 o 24 meses (N=1588)	Evaluar la persistencia de anticuerpos 1 año después de 3 dosis de 4CMenB administradas en la infancia ( <b>2, 4 y 6 ò 2, 3 y 4 meses</b> )	Evaluar la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo administrada a los 12, 18 o 24 meses
Sadarangani M, et al. <sup>31</sup>	Nov 2012- Oct 2013	República Checa, Italia, España y Reino Unido	Extensión 2 de un Ensayo Clínico Fase IIb	Niños de 48-59 meses (N=332)	Evaluar la persistencia de anticuerpos en niños de 4 años de edad vacunados con 2 dosis de 4CMenB en el segundo año de vida (a los <b>12 y 14, 18 y 20 ò 24 y 26 meses</b> ) comparado con niños "naïve" de la misma edad	Evaluar: (1) Respuesta de anticuerpos tras una dosis de refuerzo de 4CMenB a los 4 años de edad; (2) Proporción de pacientes "naïve" de 4 años con títulos de hSBA $\geq$ 5 tras 2 dosis de 4CMenB; (3) Reacciones adversas en niños de 4 años después de la vacunación
Iro MA, et al. <sup>32</sup>	Nov 2012- Dic 2013	República Checa, Italia, España y Reino Unido	Extensión 3 de un Ensayo Clínico Fase IIb	Niños de 48-59 meses (N=682)	Evaluar la persistencia de anticuerpos a los 4 años tras una 4ª dosis de 4CMenB administrada a los <b>12, 18 ò 24 meses</b> en niños previamente vacunados en la infancia	Evaluar la respuesta de anticuerpos y la tolerabilidad de una 5ª dosis de 4CMenB administrada a los 4 años de edad

## 4.2 Análisis de los resultados

En este apartado se analizan los datos de inmunogenicidad de Bexsero® (4CMenB) obtenidos durante sus fases de investigación.

### 4.2.1. Inmunogenicidad de 4CMenB (Bexsero®). Resultados de un Ensayo Clínico Fase III

#### I. Estudio original. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al

En un ensayo clínico Fase III<sup>27</sup> se evaluó la inmunogenicidad de tres dosis de la vacuna 4CMenB (a los 2, 4 y 6 meses de edad) y la respuesta inmune a una cuarta dosis (dosis de refuerzo) a los 12 meses de edad.

En los infantes que recibieron 3 dosis de 4CMenB a los 2, 4 y 6 meses se observó una fuerte respuesta inmune, que permaneció elevada hasta los 12 meses de edad (81% y 99% de pacientes con títulos de hSBA $\geq$ 5 frente a fHbp y NadA). En el caso de Por A, sin embargo, a los 12 meses simplemente el 22% de los pacientes tenía títulos protectores de anticuerpos.

Al administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad, se observó un incremento general en los títulos de anticuerpo. Del total de sujetos vacunados, entre un 93%-100% alcanzó títulos de hSBA $\geq$ 5 contra todos los antígenos evaluados (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Proporción de infantes con títulos hSBA $\geq$ 1:5 frente a las cepas de referencia antes y un mes después de (i) tres dosis de 4CMenB a los 2, 4 y 6 meses (ii) una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. Vesikari T, et al<sup>27</sup>

Nº Dosis e intervalo		4			
		A los 2, 4, 6 y 12 meses			
Muestras		Pre dosis (2m <sub>b</sub> )	Post dosis 3 (7m)	Pre dosis refuerzo (12m <sub>b</sub> )	Post dosis refuerzo (13m)
Cepas evaluadas	44/76-SL (fHBP)	3	100	81	100
	5/99 (NadA)	4	100	99	100
	NZ98/254 (Por A)	1	85	22	93
	M10713 (NHBA)	33	85	63	97



## II. Primera extensión. *Vesikari T, Prymula R, Merrall E, et al*

*Vesikari T, et al*<sup>8</sup>, en una extensión del estudio original, analizaron la persistencia de protección un año después de administrar la dosis de refuerzo (4ª dosis). Adicionalmente, se evaluó la inmunogenicidad de dos dosis de 4CMenB administradas a los 12 y 14 meses o 24 y 26 meses.

A partir de los 13 meses de edad, se observó una disminución progresiva del título de anticuerpos y, por tanto, de protección, alcanzándose títulos hSBA $\geq$ 5 en tan solo un 62, 36 y 17% de infantes frente a las cepas fHbp, NHBA y PorA, respectivamente, a los 24 meses de edad.

La inmunidad frente al antígeno NadA se mantuvo elevada, de manera que, a los 2 años de edad, un 97% de infantes todavía poseía títulos protectores (**Figura 4**).

### **Respuesta inmune tras recibir dos dosis de Bexsero® a los 12 y 14 meses y una dosis de recuerdo a los 24 meses.**

Una pauta de dos dosis de 4CMenB a los 12 y 14 meses de edad en niños no vacunados durante el primer año de vida, también resultó ser inmunogénica. Prácticamente la totalidad (100%) de los infantes consiguió títulos de hSBA  $\geq$ 5 contra la mayoría de los antígenos (fHbp, NadA y PorA), a excepción del antígeno NHBA, frente al cual la protección fue algo menor (un 75% de niños con títulos protectores).

### **Persistencia de anticuerpos 1 año después de 2 dosis a los 12 y 14 meses de edad**

Al igual que ocurría en niños vacunados con 3 dosis en la infancia (a los 2, 4 y 6 meses), aquellos que recibieron dos dosis de 4CMenB a los 12 y 14 meses de edad experimentaron una progresiva reducción en el título de anticuerpos durante los 12 meses posteriores.

Como se puede observar en la **Figura 4**, a los 24 meses de edad, la proporción de infantes con títulos hSBA  $\geq$ 5 frente a Por A y fHBP fue de 6-18% y 56-75%, respectivamente. También se observó menor protección frente a

NHBA, pero dicha disminución fue menos acusada, pasando de un 75% de infantes con anticuerpos protectores a los 14 meses a un 39% a los 24 meses de edad. En el caso del antígeno NadA, por el contrario, la protección permaneció elevada en un 94-97% de infantes, incluso pasado 1 año desde la última dosis.

### **Respuesta inmune después de una dosis de recuerdo a los 24 meses**

Tras administrar una dosis de refuerzo a los 24 meses de edad, se repuso el título de anticuerpos, alcanzando niveles  $\geq 5$  en el 98-100% de los sujetos. Además, estos niveles se mantuvieron elevados incluso seis meses después de recibir la última dosis (un 92-100% de infantes con títulos  $\geq 5$  frente fHbp, NadA y NHBA y un 73-82% con títulos similares frente a PorA). (**Figura 4**)

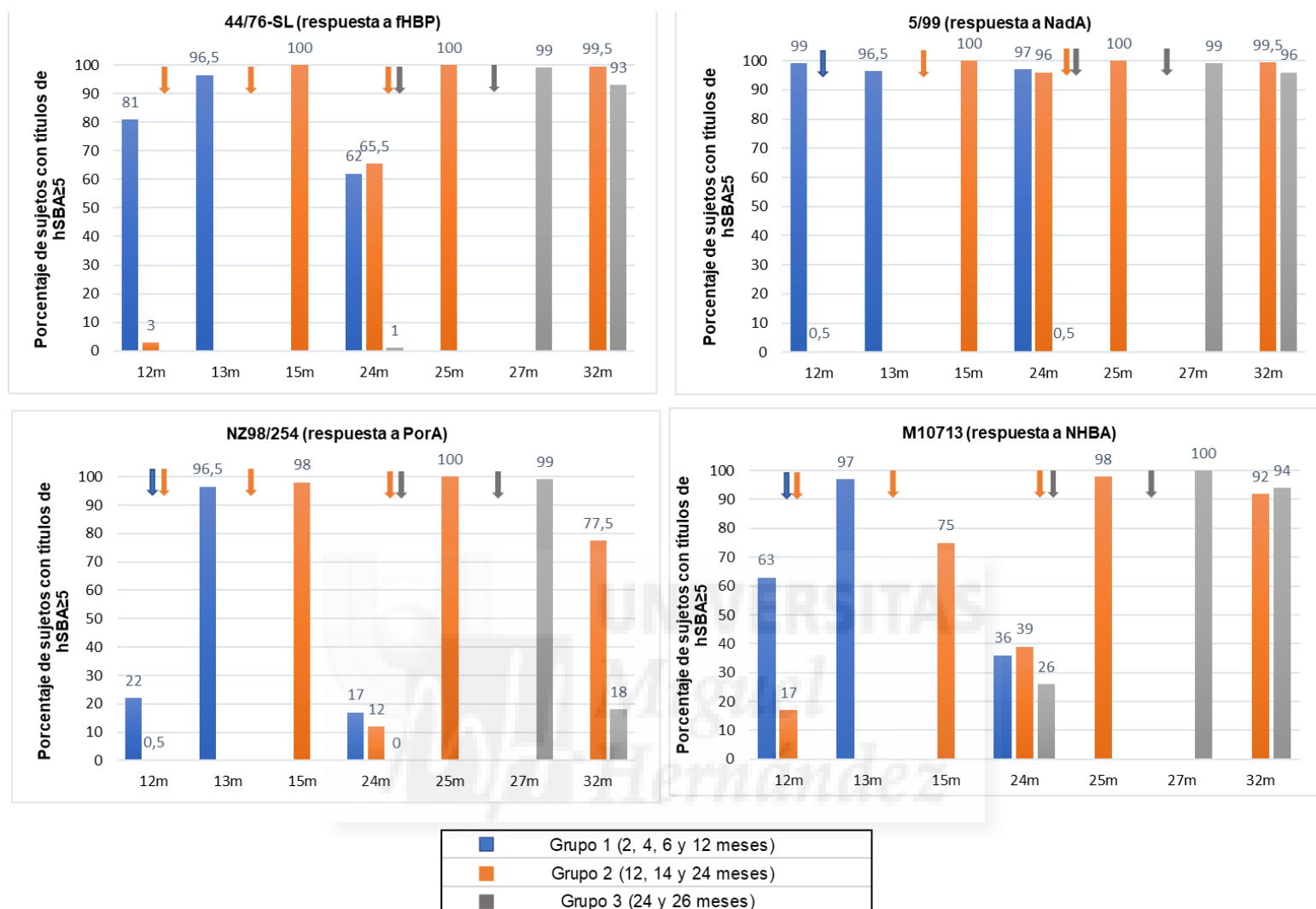
### **Respuesta inmune tras recibir dos dosis de 4CMenB a los 24 y 26 meses**

Aquellos pacientes no vacunados durante la infancia que recibieron dos dosis a los 2 años de edad (24 y 26 meses) también desarrollaron inmunidad frente al meningococo del serogrupo B, al igual que ocurría con la pauta de dos dosis a los 12 y 14 meses de edad.

El porcentaje de infantes con niveles hSBA  $\geq 5$  aumentó notablemente contra 3 de los antígenos evaluados (fHbp, NadA y Por A): del 0-2% basalmente al 98-100% tras administrar las dos dosis. También se observó dicho aumento frente al antígeno NHBA, aunque en menor medida (del 26 al 100%).

Seis meses después de la última dosis, aunque se produjo una leve disminución de anticuerpos frente a fHbp, NadA y NHBA, la protección seguía siendo alta, (93, 96 y 94% de pacientes con hSBA $\geq 5$ , respectivamente). Sin embargo, esta disminución fue más notable contra PorA, frente al cual tan solo un 18% de niños alcanzó títulos hSBA protectores ( $\geq 5$ ) (**Figura 4**).

**Figura 4.** Proporción de participantes (IC 95%) con títulos hSBA $\geq$ 5 frente a las cepas de referencia antes y un mes después de administrar dos dosis de 4CMenB a los (i) 12 y 14 (ii) 18 y 20 (iii) 24 y 26 meses de edad. Vesikari T, et al<sup>28</sup>.



#### 4.2.2. Inmunogenicidad de Bexsero<sup>®</sup> (4CMenB). Resultados de un Ensayo Clínico Fase IIb

##### I. Estudio original. Gossger N, et al

En un ensayo Clínico Fase IIb realizado con lactantes de 2 meses de edad<sup>29</sup> se comparó la inmunogenicidad de dos pautas distintas de Bexsero<sup>®</sup> (4CMenB), consistentes en tres dosis de la vacuna administradas bien a los 2, 3 y 4 meses de edad (grupo 1) ò a los 2, 4 y 6 meses de edad (grupo 2).

Este estudio permitió evaluar la respuesta inmune frente a los 4 antígenos de la vacuna únicamente en el grupo 1. En el grupo 2, dada la inexistencia de una cepa eficaz para analizar la respuesta frente al antígeno NHBA, simplemente se evaluó la inmunogenicidad de la vacuna basándose en la respuesta a tres de los antígenos (fHbp, NadA y Por A).

Ambas pautas resultaron igual de inmunogénicas, induciendo una similar protección. Prácticamente la totalidad de infantes sintetizaron anticuerpos protectores ( $hSBA \geq 5$ ) frente a las cepas fHbp y NadA (entre un 99-100%, independientemente de la pauta de 4CMenB recibida) y, entorno a un 79-82% de sujetos, alcanzó niveles similares frente a la cepa NZ98/254 (Por A), como se representa en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Proporción de sujetos (IC 95%) con títulos  $hSBA \geq 5$  frente a las cepas de referencia antes y un mes después de tres dosis de 4CMenB a los 2, 4 y 6 ò 2, 3 y 4 meses de edad. Gosser N, et al<sup>9</sup>.

Nº Dosis e intervalo		3		3	
		A los 2, 4 y 6 meses		A los 2, 3 y 4 meses	
Muestras		Pre dosis 1 (2m <sub>b</sub> )	Post dosis 3 (7m)	Pre dosis 1 (2m <sub>b</sub> )	Post dosis 3 (5m)
Cepas evaluadas	44/76-SL (fHBP)	9	99	6	99
	5/99 (NadA)	5	99	5	100
	NZ98/254 (Por A)	3	79	2	82

## II. Primera extensión. *Snape MD, et al*

En una primera extensión a dicho estudio<sup>30</sup> se evaluó la persistencia de protección a los 12, 18 y 24 meses, así como la inmunogenicidad de una cuarta dosis de refuerzo administrada a esas edades. También se evaluó la inmunogenicidad de un programa de dos dosis administradas a los 12, 18 ò 24 meses en pacientes nativos.

### Persistencia de protección a los 12, 18 y 24 meses

La persistencia de inmunidad a los 12, 18 ò 24 meses de edad fue, salvo alguna excepción, similar en ambos grupos, tanto en niños que habían recibido 3 dosis previas de Bexsero® a los 2, 3 y 4 meses (grupo 1) como aquellos que las recibieron a los 2, 4 y 6 meses (grupo 2). Las proporciones de participantes

con títulos de SBA  $\geq 1: 5$  antes del refuerzo no se vieron influidas por si la última dosis de la vacuna se administró a los 4 o 6 meses de edad.

Se observó una progresiva disminución del título de anticuerpos con el paso del tiempo, particularmente rápida para el antígeno NHBA, frente al cual la proporción de sujetos con títulos protectores cayó de un 79-82% un mes después de la última dosis de 4CMenB (a los 4 ò 6 meses) (**Tabla 3**) a un 13-7 % (a los 24 meses), en los grupos 1 y 2, respectivamente.

Frente al antígeno fHbp esa disminución fue más gradual pasando de un 99% de sujetos con hSBA  $\geq 1: 5$  a los 4 ò 6 meses de edad (tras la última dosis, ver Tabla 7), a un 57-87% a los 12 meses, un 20-28% a los 18 meses y un 15-13% a los 24 meses.

Esto no ocurrió contra el antígeno NadA, frente al cual la inmunidad permaneció elevada incluso 2 años después de la última dosis de 4CMenB. (entre un 82-86% de infantes aún poseían títulos protectores) (**Figura 5**).

### **Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de 4CMenB administrada a los 12, 18 ò 24 meses**

La administración de una dosis de refuerzo a los 12, 18 ò 24 meses de edad generó una reposición del título de anticuerpos, de manera similar en los grupos 1 y 2, descritos en el apartado anterior.

La proporción de infantes con hSBA  $\geq 1: 5$  después de una dosis de refuerzo de 4CMenB a los 12 meses fue superior al 95% frente a todas las cepas evaluadas.

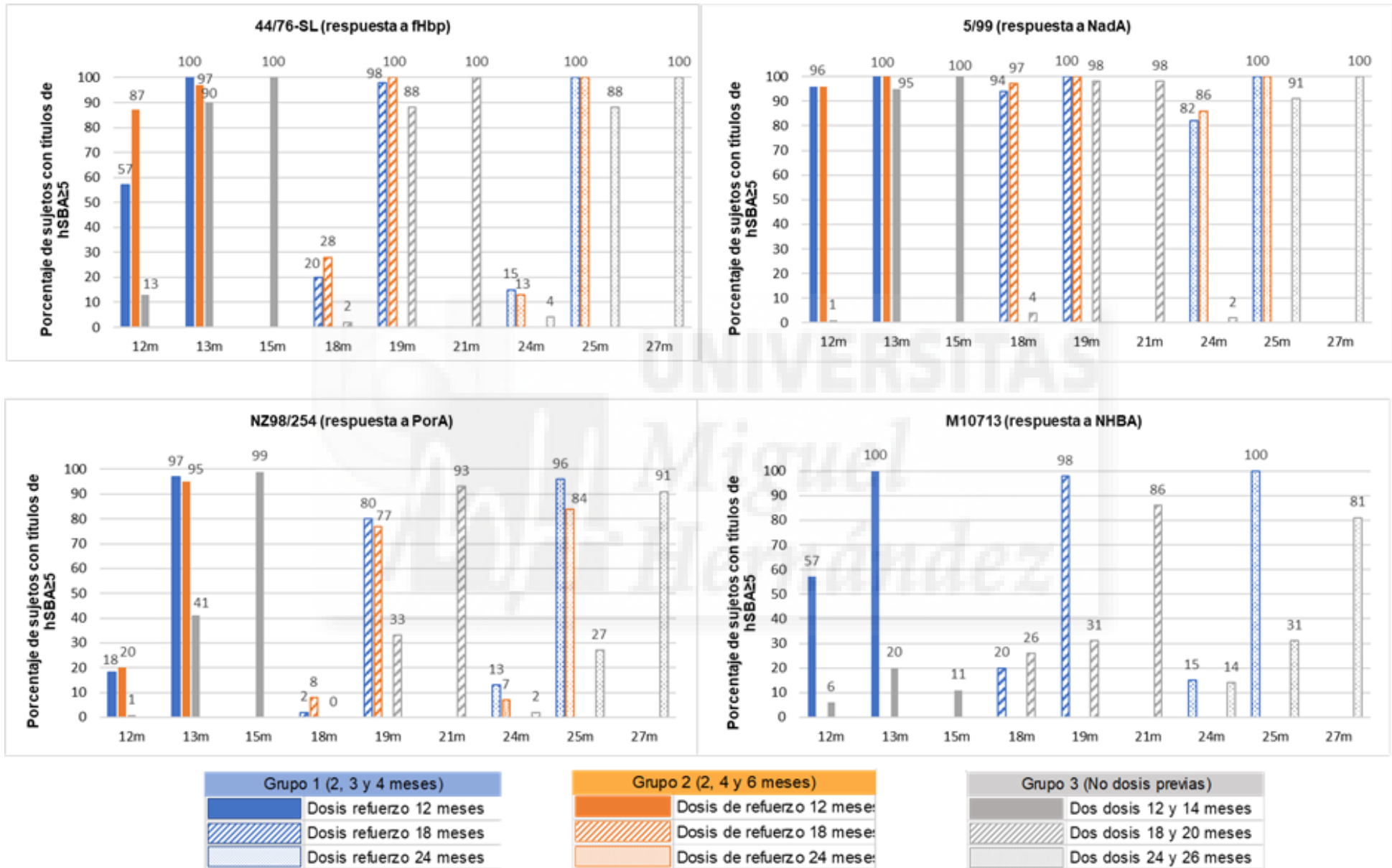
Entre los niños que recibieron la dosis de refuerzo a los 18 ò 24 meses de edad un 98-100% obtuvo niveles hSBA  $\geq 1: 5$  contra los antígenos fHbp, NadA y NHBA. La proporción de sujetos con títulos protectores también aumentó (aunque en menor medida) frente a Por A: entre un 77-80% de los sujetos que recibieron la dosis de refuerzo a los 18 meses y entre un 84-96% de infantes que la recibieron a los 24 meses (**Figura 5**).

## **Inmunogenicidad de dos dosis administradas a los 12, 18 ò 24 meses en pacientes nativos**

Tal como se puede observar en la **Figura 5**, un programa de dos dosis de 4CMenB administradas a los 12, 18 ò 24 meses en pacientes que no fueron previamente vacunados, generó inmunidad (hSBA $\geq$ 1: 5) en un 91-100% de sujetos frente a todas las cepas evaluadas, excepto para M10713 (NHBA), frente a la cual esa proporción osciló de un 11% (en sujetos vacunados a los 12 y 14 meses) a 86% (vacunados a los 18 y 20 meses) y 81% (a los 24 y 26 meses).



**Figura 5.** Proporción de sujetos (IC 95%) con títulos hSBA  $\geq 5$  frente a las cepas de referencia antes y un mes después de administrar 4CMenB a diferentes tiempos. Snape MD, et al<sup>30</sup>.



### III. Segunda extensión. *Sargandani M, et al*

*Sargandani M, et al*<sup>31</sup>, estudiaron la persistencia de anticuerpos y, por tanto, de protección a los 4 años de edad en niños previamente inmunizados con dos dosis de 4CMenB durante el segundo año de vida (12, 18 ò 24 meses). Adicionalmente, en este estudio se analizó el efecto de una tercera dosis (dosis de refuerzo) de la vacuna a los 4 años de edad.

#### **Persistencia de anticuerpos en niños de 4 años de edad previamente vacunados con 2 dosis de 4CMenB en el segundo año de vida**

A partir de los 2 años de edad (momento de la última dosis de 4CMenB) se observó una importante disminución en el título de anticuerpos bactericidas, de manera que, a los 4 años de edad únicamente el 9-11% y el 0-18% de niños tenía títulos de hSBA de 1: 5 o más contra H44 / 76 (fHbp) y NZ98 / 254 (Por A), respectivamente. Sin embargo, la protección se mantuvo algo más elevada en el caso de las cepas 5 / 99 (NadA) y M10713 (NHBA), frente a las cuales un 84-100% y 59-60% de sujetos aún poseía títulos protectores (**Tabla 4**).

#### **Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de 4CMenB administrada a los 4 años de edad en niños previamente vacunados con dos dosis a los 12, 18 ò 24 meses**

La administración de una dosis de refuerzo a los 4 años de edad generó una rápida reposición del título de anticuerpos, obteniendo títulos protectores en el 90-100% de los participantes frente a las cepas H44/76, 5/99 y M10713 y el 70-100% contra NZ98/254 (**Tabla 4**).

#### **Inmunogenicidad de dos dosis de 4CMenB administradas a los 40 y 42 meses en pacientes nativos**

Dos dosis de 4CMenB a los 40 y 42 meses de edad en niños que no habían recibido dosis previas de la vacuna resultaron inmunogénicas en casi todos los sujetos del estudio.

Basalmente (40 meses de edad), únicamente un 0-4% de niños poseía títulos de anticuerpos protectores contra fHbp, NadA y PorA. Esta proporción, al



igual que ocurría en niños menores, era bastante más elevada en el caso de NHBA (del 60%), lo que sugiere una posible inmunidad natural frente a dicho antígeno.

Tras la administración de una primera dosis de 4CMenB, se produjo un aumento general en el título de anticuerpos, aunque sin conseguir la protección total de los pacientes (71% de sujetos con hSBA $\geq$ 5 contra fHbp, 90% contra NadA, 24% contra Por A y 77% contra NHBA).

Al administrar una segunda dosis a los 42 meses se consiguió la protección de prácticamente la totalidad de los sujetos frente a todas las cepas de la vacuna evaluadas (entre un 91-100%).

**Tabla 4.** Proporción de sujetos (IC 95%) con títulos hSBA  $\geq$  1:5 frente cada cepa antes y un mes después de (i) una dosis de refuerzo a los 4 años de edad en niños vacunados durante el segundo año de vida; (ii) dos dosis a los 40 y 42 meses en niños nativos. Sargandani M, et al<sup>31</sup>

Dosis previas	2		2		2		NO			
	A los 12 y 14 meses		A los 18 y 20 meses		A los 24 y 26 meses					
Nº dosis e intervalo	1		1		1		2			
	A los 4 años		A los 4 años		A los 4 años		A los 40 y 42 meses			
Muestras	Pre (4ab)	Post (4a)	Pre (4ab)	Post (4a)	Pre (4ab)	Post (4a)	Pre (40mb)	Post dosis 1 (41m)	Post dosis 2 (43m)	
Cepas evaluadas	H44/76 (fHbp)	11	100	9	100	9	100	1	71	100
	5/99 (NadA)	84	100	100	100	100	100	4	90	100
	NZ98/254 (PorA)	2	96	18	70	0	100	0	24	91
	M10713 (NHBA)	59	93	60	100	60	90	60	77	96

#### IV. Tercera extensión. *Iro MA, et al*

##### **Persistencia de anticuerpos a los 4 años tras una 4ª dosis de 4CMenB administrada a los 12, 18 ò 24 meses en niños previamente vacunados en la infancia**

Tal como describieron *Iro MA, et al*<sup>29</sup> en una extensión del estudio original<sup>29</sup>, tras recibir la última dosis de 4CMenB en el segundo año de vida, se produjo una disminución de inmunidad, mucho más evidente en el caso de los antígenos fHbp y Por A, frente a los cuales tan sólo un 12-24% y un 8-12% de los pacientes obtuvieron títulos protectores de anticuerpo a la edad de 4 años de edad.

En el caso de NadA y NHBA, por el contrario, a esa edad la proporción de sujetos con anticuerpos bactericidas era todavía bastante elevada (un 93 y 54% de sujetos protegidos, respectivamente) (**Tabla 5**).

##### **Inmunogenicidad de una quinta dosis de 4CMenB (dosis de refuerzo) administrada a los 4 años**

La quinta dosis de 4CMenB administrada en niños de 4 años previamente inmunizados durante la infancia y el segundo año de vida resultó inmunogénica, pues supuso que entre un 83-100% de los niños alcanzara de nuevo títulos hSBA $\geq$  1: 5 (**Tabla 5**).

##### **Inmunogenicidad de una dosis de 4CMenB administrada a los 4 años en pacientes nativos**

Los pacientes nativos, que no habían recibido dosis previas de la vacuna, poseían inicialmente muy baja protección frente al meningococo. Tan sólo un 0 y 5% presentaba niveles de anticuerpos protectores frente a las cepas H44/76 (fHbp), 5/99 (NadA) y NZ98/254 (PorA). Frente a M10713 (NHBA), sin embargo, la protección basal era alta en un 60% de los sujetos, hecho que, una vez más, pone de manifiesto la posible inmunidad natural adquirida con el tiempo frente a esa cepa.

Estas proporciones se repusieron tras administrar una dosis de 4CMenB a esa edad, especialmente para la cepa 5/99 (NadA), contra la cual un 89% de sujetos generó inmunidad.

Además, al comparar el grupo de niños nativos (no vacunados previamente) con aquellos que habían recibido cuatro dosis previas de 4CMenB, se observó cierta memoria inmunológica, ya que, estos últimos tenían niveles de anticuerpo superiores, tanto basalmente como después de recibir la dosis (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Proporción de sujetos (IC 95%) con títulos hSBA $\geq$ 5 frente a cada cepa de referencia antes y un mes después de la vacunación a los 4 años de edad. Iro MA, et al<sup>32</sup>

Dosis previas		4		4		4		NO	
		A los 2, 4, 6 y 12 meses		A los 2, 4, 6 y 18 meses		A los 2, 4, 6 y 24 meses			
Nº dosis e intervalo		1		1		1		1	
		A los 4 años		A los 4 años		A los 4 años		A los 4 años	
Muestras		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Cepas evaluadas	H44/76 (fHBP)	12	100	18	100	24	100	0	70
	5/99 (NadA)	93	100	98	100	97	100	5	89
	NZ98/254 (PorA)	9	92	8	83	12	94	0	24
	M10713 (NHBA)	54	84	68	89	74	88	60	76

## 5. DISCUSIÓN

En este apartado se exponen los puntos más relevantes extraídos del análisis documental realizado.

Un programa inicial de vacunación de tres dosis de Bexsero<sup>®</sup> (4CMenB) administradas a infantes a partir de los 2 meses de edad con un intervalo de, al menos, un mes entre dosis, confiere total protección frente a la meningitis meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. Además, la magnitud de dicha protección resulta similar independientemente de la pauta de vacunación recibida (2, 3 y 4 ò 2, 4 y 6 meses). En este sentido, la vacuna podría incorporarse indistintamente en un cronograma de 2, 4 y 6 meses (como en algunos países de América y Europa) o de 2, 3 y 4 meses, sin afectar a la respuesta inmune durante el primer año de vida<sup>29</sup>.

A partir de la última dosis se observa una progresiva disminución de la cantidad de anticuerpos, lo que hace necesaria la administración de una dosis de refuerzo entre los 12 y 24 meses de edad. Dicha dosis de refuerzo ha demostrado ser inmunogénica y reponer la protección en lactantes previamente vacunados durante los cinco primeros meses de vida<sup>29</sup>. Por tanto, un programa de vacunación 3+1 garantiza la total protección de infantes menores de dos años, periodo en el cual la incidencia de meningitis meningocócica es más elevada (8,55 /100.000hab)<sup>8</sup>.

Los datos analizados muestran, además, que existe una pérdida de protección inmune a partir del segundo año de vida, ya sea después de un programa de inmunización primario<sup>31</sup> o una dosis de refuerzo<sup>32</sup>. Este hecho es motivo de preocupación dado que la incidencia de enfermedad en niños más mayores, de 4-5 años, es todavía elevada (2,71/100.000hab)<sup>8</sup>, lo que sugiere que, en caso necesario (ej: grupos de riesgo) nuevas dosis de refuerzo sean administradas. Dosis de refuerzo administradas a mayor edad también han demostrado generar una potente inmunidad<sup>31,32</sup>.

Por otro lado, la maduración del propio sistema inmune con la edad reduce el número de dosis necesarias para alcanzar total protección. Esto explica, cómo niños que inician el programa de vacunación entre los 2-5 meses de edad necesitan tres dosis de 4CMenB, mientras que aquellos que reciben la primera dosis a edades más tardías (>12 meses), únicamente necesitan dos dosis para generar una respuesta inmune similar<sup>28,26,30</sup>.

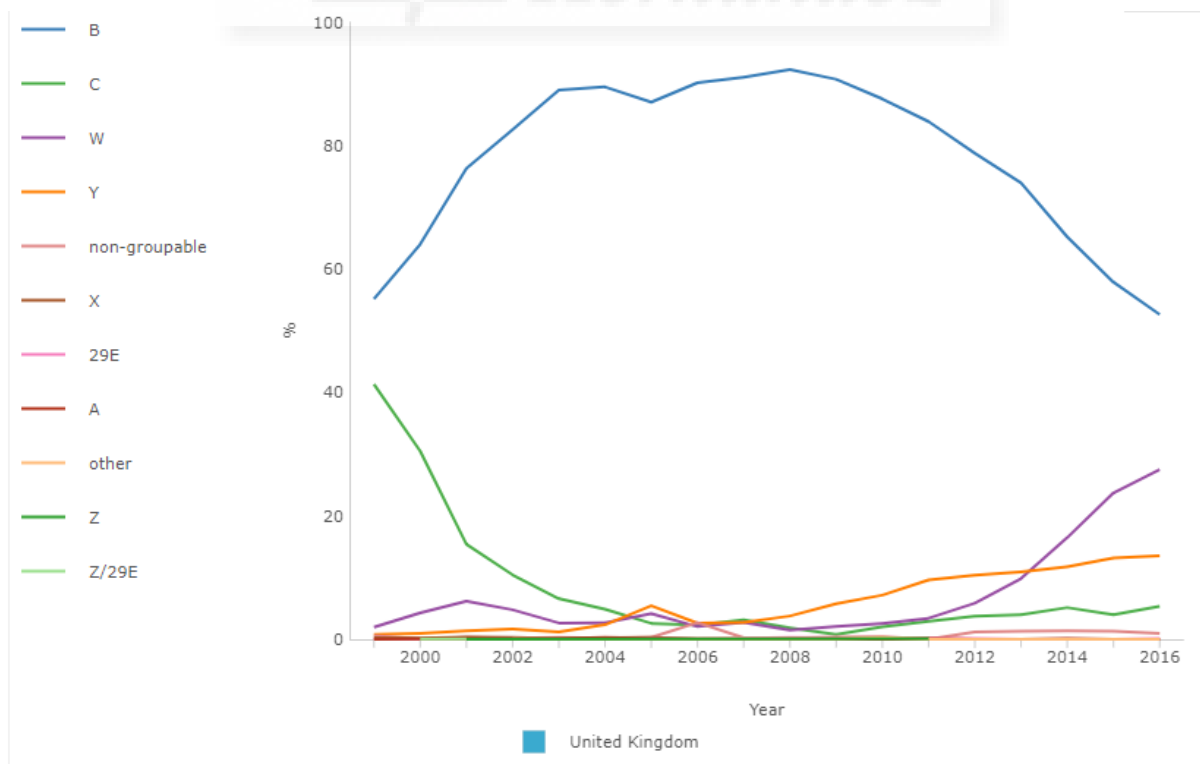
Otro aspecto relevante es la capacidad de la vacuna de inducir memoria inmunológica en aquellos sujetos a los que se administra. Al administrar una dosis a los 4 años de edad, por ejemplo, se puede observar que los niños que han estado previamente expuestos a la vacuna (4 dosis) poseen títulos de anticuerpo superiores que niños nativos que no han recibido ninguna dosis previamente<sup>32</sup>.

## 5.1 Inclusión de Bexsero® en programas de inmunización de la Unión Europea (UE). Justificación

Los datos analizados confirman la inmunogenicidad de la vacuna Bexsero® (4CMenB) en niños de diferentes edades tras recibir distintas pautas de vacunación. Llegados a este punto, un aspecto clave para garantizar la máxima cobertura de la vacuna, la protección universal de los sujetos y, consecuentemente, reducir la incidencia de enfermedad, sería su inclusión en los programas de inmunización rutinarios de los diferentes países.

Un ejemplo más que evidente de ello es el caso de la meningitis C. En las últimas dos décadas, la introducción de vacunas contra el meningococo C (MenC o la vacuna tetravalente ACWY) en calendarios vacunales de diferentes países de la Unión Europea se ha traducido en el control de la enfermedad meningocócica (EMI) causada por el serogrupo C<sup>33</sup> como por ejemplo en Reino Unido, donde los casos de EMI atribuibles al meningococo C disminuyeron de un 41% en 1999 a tan solo el 5% en 2016<sup>6</sup> (ver **Figura 6**).

**Figura 6.** Casos (%) de enfermedad meningocócica atribuibles a los diferentes serogrupos de *Neisseria meningitidis* desde el año 1999 al 2016



Por otro lado, la realización de campañas de inmunización masiva ha conseguido interrumpir epidemias meningocócicas en diferentes zonas geográficas. La introducción en 2010 de la vacuna contra el meningococo A (MenAfriVac) en el cinturón de meningitis de África ha logrado hacer desaparecer la enfermedad en dicha región<sup>34</sup>, disminuyendo así la incidencia de EMI atribuible al serogrupo A. Algo similar ocurrió con una epidemia de enfermedad meningocócica B que azotó Nueva Zelanda en 1991. La introducción de una vacuna específica frente a las cepas epidémicas (MeNZB) en 2004 generó una reducción de las tasas de enfermedad endémica causada por el serogrupo B<sup>35</sup>.

Actualmente, la disponibilidad de una vacuna ampliamente protectora del serogrupo B (Bexsero<sup>®</sup>, 4CMenB) puede proporcionar herramientas para un mayor control de la enfermedad meningocócica invasiva en áreas donde predomina la enfermedad del serogrupo B.

## **5.2 Situación actual de Bexsero<sup>®</sup> en la Unión Europea**

Desde la fecha de la primera autorización de Bexsero<sup>®</sup> en la Unión Europea, en 2013, un total de doce países han evaluado la vacuna y han propuesto recomendaciones específicas sobre su uso<sup>36</sup>.

Tres países han incluido Bexsero<sup>®</sup> en su programa de inmunización nacional y lo administran de manera rutinaria y financiada con fondos públicos. Entre estos se encuentra Reino Unido, desde septiembre de 2015, le sigue Irlanda, desde Octubre de 2016 y el más reciente Italia, incluyéndola en Enero de 2017. Países como Austria, la República Checa y Alemania (estado federal de Sajonia) han realizado recomendaciones generales de la vacuna, aunque no la financian. Y otros como Bélgica, Francia, Luxemburgo, Noruega, Portugal y España han realizado recomendaciones específicas y únicamente la financian para determinados grupos de riesgo.

El resto de países ha decidido no incluirla en los programas de vacunación ni realizar recomendaciones generales sobre su uso. Entre los principales motivos alegan la escasa coste-efectividad de la vacuna, la baja incidencia de la enfermedad y la falta de estudios sobre su efectividad.

### **5.3 Efectividad de Bexsero®: datos preliminares y perspectivas futuras**

Un estudio reciente realizado en Reino Unido ha aportado datos preliminares acerca de la efectividad de Bexsero® (4CMenB)<sup>37</sup>. La introducción de Bexsero® (4CMenB) en el plan nacional de inmunización de Reino Unido (UK) en 2015, ha permitido evaluar la inmunogenicidad de la vacuna a nivel poblacional y obtener datos preliminares de su eficacia en condiciones más reales (efectividad).

El programa nacional de vacunación establecido en UK consistente en dos dosis de 4CMenB administradas a los 2 y 4 meses de edad, ha resultado altamente efectivo en la prevención de la enfermedad MenB en lactantes. La eficacia de dos dosis de 4CMenB fue elevada a nivel poblacional, de un 83% (IC del 95%) frente a todos los casos de MenB, lo que equivale a una efectividad de la vacuna del 94%, teniendo en cuenta la cobertura más alta prevista (88%).

Además, desde la implantación de la vacuna a nivel nacional en 2015, se ha observado una reducción del 50% en la tasa de incidencia de meningitis B (IRR) (37 casos frente a los 74 casos promedio)<sup>37</sup>.

Este estudio aporta datos muy optimistas y esperanzadores sobre la eficacia de la vacuna Bexsero® (4CMenB) a nivel poblacional, justificando, en parte, su inclusión en calendarios vacunales infantiles de forma rutinaria y su gran utilidad como herramienta indispensable en la batalla contra la enfermedad meningocócica. Estos datos también aportan evidencias sobre ciertos aspectos de la vacuna hasta el momento desconocidos, como el impacto que ha tenido su administración en un colectivo más amplio.

En un futuro se espera que, siguiendo la misma línea, se lleven a cabo nuevos estudios post-implementación que evalúen la eficacia e impacto de Bexsero® (4CMenB) a nivel poblacional y que los resultados obtenidos sirvan para alentar al resto de países sobre los beneficios de la inclusión de la vacuna en los programas de inmunización rutinarios.

## 6. CONCLUSIÓN

En conclusión, la vacuna Bexsero® (4CMenB) ha demostrado ser inmunogénica y capaz de inducir una fuerte respuesta inmune en niños de 2 meses a 5 años de edad que reciben diferentes programas de inmunización. Además, recientemente se ha demostrado que la vacuna es eficaz a nivel poblacional y, por tanto, efectiva. Sin embargo, es fundamental llevar a cabo nuevos estudios post-implementación que permitan evaluar el uso de la vacuna a largo plazo y su efecto sobre un mayor número de sujetos, con el fin de obtener más evidencias que abalen su eficacia e inmunogenicidad.

## 7. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hoja informativa 141 de meningitis meningocócica. Actualizado Febrero 2015. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>
2. Pace D, Pollard A.J. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
3. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, et al. The global meningococcal initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29(18):3363–3371.
4. R.Z.Jafri,A.Ali,N.E.Messonnieretal.,“Global epidemiology of invasive meningococcal disease,”*PopulationHealthMetrics*, vol.11,no.1,article17,2013.
5. Dictamen de expertos sobre la introducción de la vacuna meningocócica B (4CMenB) en la UE / EEE. Estocolmo: ECDC; 2017.
6. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. Atlas de vigilancia para la enfermedad meningocócica en la UE/EEE. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/atlas>
7. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B64–B70.
8. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853–861.
9. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B26-36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.032>



10. Posicionamiento de las Sociedades Científicas ante la decisión de la AEMPS de limitar al ámbito hospitalario el uso de la vacuna frente al meningococo B. Madrid, 17 de junio de 2013. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Comunicado-AEP-AEV-SEMPSPH-vac-meningo-B.pdf>
11. Mameli C, Galli E, Mantegazza C, Fabiano V, Zuccotti GV, et al. The multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): origin, composition, health impact and unknown aspects. *Future Microbiol.* 2015;10(10):1579-98. doi: 10.2217/fmb.15.91
12. Sadarangani M, Pollard AJ; Oxford Vaccine Group. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010 Feb;10(2):112-24. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70324-X.
13. EMA. Resumen de opinión: Bexsero. Londres (Reino Unido): Agencia Europea de Medicamentos; 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human\\_med\\_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
14. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science.* 2000; 287:1816-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5459.1816>
15. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine.* 2001; 19:2688 – 91. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00554-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00554-5)
16. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase ii controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1127–1137.
17. Snape MD, Saroey P, John MT, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ.* 2013 Oct 15;185(15):E715-24.
18. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:e71–e79.
19. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Bactericidal Antibody Persistence 2 Years After Immunization With 2 Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8 and 12 Months and Immunogenicity of Preschool Booster Doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Oct;32(10):1116-21.
20. McQuaid F, Snape MD, John TH, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B

- Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):760-6.
21. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Aricò B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 18;103(29):10834-9. Epub 2006 Jul 6.
  22. Bexsero ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Europea del medicamento. EMA. 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)
  23. Gorringe AR, Pajón R. Bexsero: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Feb 1;8(2):174-83. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/hv.18500>
  24. Giuliani MM, Biolchi A, Serruto D, et al. Measuring antigen-specific bactericidal responses to a multicomponent vaccine against serogroup B meningococcus. *Vaccine* 2010; 28: 5023–30
  25. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 (suppl 2):B112–B116.
  26. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, et al. *Neisseria meningitidis* group B correlates of protection and assay standardization—international meeting report. Emory University, Atlanta, Georgia, United States. 2005 March 16-17. *Vaccine*.2006;24:5093-5107.
  27. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al; EU Meningococcal B Infancy Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):825-35.
  28. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal Serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3850-8.
  29. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573–582.
  30. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, et al; European MenB Vaccine Study Group. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Apr; 35(4):e113-23.
  31. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, et al; European MenB Vaccine Study Group. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B

- meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ*.2017 October 16;189:E1276-85.
32. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, et al; European Men B Vaccine Study Group. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age-a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):395-402.
  33. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B26-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.032. Epub 2011 Dec 15.
  34. The Meningitis Vaccine Project: The Development, Licensure, Introduction, and Impact of a New Group A Meningococcal Conjugate Vaccine for Africa (*Clin Infect Dis* 2015; 61(S5): doi:10.1093/cid/civ916), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 5, 1 March 2016, Pages 673, <https://doi.org/10.1093/cid/civ1186>
  35. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 2011 Sep 16;29(40):7100-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.120. Epub 2011 Jul 29.
  36. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Opinión de expertos sobre la introducción de la vacuna meningocócica B (4CMenB) en la UE / EEE. Dic 6. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Introduction-of-4CMenB-vaccine.pdf>
  37. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3. Epub 2016 Oct 27.

## 8. ANEXO I. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

**Incidencia.** Representa el número de nuevos casos de enfermedad o evento en una población.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{Número de nuevos casos}}{\text{Población total}}$$

**Tasa de incidencia.** La Tasa de incidencia expresa la fuerza que una enfermedad tiene para cambiar el estado de salud de una población al estado de enfermedad por unidad de tiempo en relación a la población susceptible en ese momento. Así, el denominador de este tipo de medida de incidencia está formado por el número de unidades de tiempo(t) con que los individuos en riesgo contribuyeron al periodo de seguimiento.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Incidencia}}{\text{Población total}}$$

I = Número de casos nuevos de enfermedad o evento

PT= Número de personas en riesgo de desarrollar la enfermedad por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo

**Eficacia.** Capacidad biológica de una vacuna de proteger a los sujetos en condiciones ideales (Ensayo Clínico controlado). Representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueron vacunados y se calcula de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Incidencia en el grupo control} - \text{Incidencia en el grupo vacunado}}{\text{Incidencia en el grupo control}} \times 100$$

**Efectividad.** Es una medida de cómo funcionan las vacunas contra enfermedades inmunoprevenibles en circunstancias habituales en la comunidad y no específicamente en un Ensayo Clínico. Es la eficacia a nivel poblacional, en condiciones más reales.

**Inmunogenicidad.** Capacidad de una vacuna de inducir una respuesta inmunitaria específica.

**Inmunidad.** Estado de resistencia natural o adquirida que poseen algunos organismos frente a una determinada enfermedad o al ataque de un agente infeccioso o tóxico.

**Vacuna.** Sustancia compuesta por microorganismos atenuados o muertos que se introduce en el organismo para prevenir y tratar determinadas enfermedades

infecciosas. Las vacunas introducen en el organismo antígenos estimulando la creación de anticuerpos necesarios para conseguir inmunidad.

**Antígeno.** Sustancia que al introducirse en el organismo induce una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.

**Anticuerpo.** Sustancia segregada para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.

**Tolerancia inmunológica.** La tolerancia inmunitaria se define como la ausencia específica de respuesta del sistema inmunitario frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno.

**Memoria inmunológica.** La memoria inmunológica es una característica especial que presenta la respuesta específica del sistema inmune.

Cuando un patógeno entra en contacto por primera vez con el sistema inmune, se generan células de memoria, de manera que, al producirse un posterior contacto con ese mismo antígeno, se obtiene una respuesta producida más rápida y duradera. De esta forma, el antígeno será destruido con mayor rapidez y no se producirá la enfermedad.

Este efecto es el que se persigue con las vacunas y sus dosis de recuerdo.

**Serogrupo o serotipo.** Un serotipo es un tipo de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presentan en su superficie celular. Se trata de una subpoblación de un microorganismo infeccioso que se diferencia de otras subpoblaciones de la misma especie.

**Cepa.** Población de células de una sola especie descendientes de una única célula, propagada clonalmente, debido al interés en la conservación de sus cualidades. De una manera más básica puede definirse como un conjunto de especies bacterianas que comparten, al menos, una característica.

**Heterólogo.** Todo aquello ligeramente distinto al prototipo de referencia, es decir, presenta elementos similares, pero en distintas proporciones.