

# INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA

## VACUNA MENINGOCÓCICA DEL GRUPO B, BEXSERO

*Este informe está destinado al personal sanitario*

Fecha de elaboración del informe: 5 de abril de 2013

Versión: 1

### Resumen

La vacuna Bexsero, de la Compañía Novartis Vaccines and Diagnostics, S.r.l, se autorizó por procedimiento centralizado el 14 de enero de 2013.

Bexsero es una vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Está constituida por 3 proteínas recombinantes de *Neisseria meningitidis* del grupo B (NHBA, NadA, fHbp), producidas en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Asimismo incluye vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* del grupo B cepa NZ98/254 (antígeno Por A P1.4). Los 4 antígenos están adsorbidos en hidróxido de aluminio.

Se presenta como una suspensión líquida blanca opalescente.

### Indicaciones

Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de los 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. A la hora de vacunar debe tenerse en cuenta tanto el impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas.

La vacuna se utilizará siguiendo las recomendaciones oficiales <sup>1</sup>.

### Posología

En la tabla 1 se resume la posología según el grupo de edad.

La primera dosis debe administrarse a los 2 meses de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas.



**Tabla 1:** Resumen de posología

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
<b>Lactantes de 2 a 5 meses de edad (3+1)</b>	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses
<b>Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad (2+1)</b>	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
<b>Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad (2+1)</b>	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
<b>Niños de 2 a 10 años de edad</b>	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido
<b>Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos</b>	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido

### Forma de administración

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular.

### Estudios de compatibilidad

Bexsero puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos y tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela.

No se dispone de datos de administración simultánea con vacuna antimeningocócicas conjugadas del serogrupo C, ni con vacunas antineumocócicas conjugadas de amplio espectro.

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la respuesta inmune frente a las vacunas habituales administradas conjuntamente con Bexsero no resultó inferior a la obtenida tras la administración de las vacunas habituales administradas solas. En algunos estudios se han obtenido resultados en la respuesta inmunológica frente a poliovirus tipo 2, y al serotipo neumocócico 6B, así como títulos inferiores al antígeno pertactina de tos ferina. Sin embargo, todos estos datos no sugieren consecuencias clínicas significativas.

Cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas se observa un riesgo aumentado de fiebre, de dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad, por lo que debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible.

El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos.

### **Advertencias y precauciones especiales de uso:**

No existen datos sobre el uso de Bexsero en personas con reactividad inmune disminuida. En individuos inmunocomprometidos, la vacunación puede no provocar una respuesta de anticuerpos protectores.

No existen datos sobre el uso de Bexsero en personas mayores de 50 años ni en pacientes con condiciones médicas crónicas.

### **Eficacia clínica**

La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos, sino que se ha deducido mediante estudios de inmunogenicidad, estudiando la respuesta de anticuerpos bactericidas mediada por complemento humano (hABS) frente a cada uno de los antígenos de la vacuna.

### **Inmunogenicidad**

La lisis bacteriana mediada por complemento es el principal mecanismo por el que se lisan las cepas de *N. meningitidis* de serogrupo B tras la infección natural. Este subrogado de protección, que se ha establecido en  $\geq 1:4$  (dilución a la que existe una lisis bacteriana de  $\geq 50\%$  de las cepas), se basa en los trabajos de Goldschneider que demostró que este título, adquirido de modo natural, proporcionaba protección frente a meningococo de serogrupo C en jóvenes adultos<sup>2</sup>. Con posterioridad, los resultados de los ensayos con las vacunas de proteínas de membrana externa de Noruega y de Nueva Zelanda han corroborado la validez de este subrogado inmunológico como indicador de protección clínica<sup>3,4</sup>.

Para conocer la actividad bactericida del suero de vacunados con Bexsero se ha enfrentado éste con cuatro cepas virulentas seleccionadas de meningococo grupo B y aisladas de casos de enfermedad invasiva. Se han utilizado las cepas 44/76-SL, NZ 98/254, 5/99 y M10713 para medir las respuestas al antígeno fHBP, a Por A P1.4, a NadA y a NHBA, respectivamente, ya que cada una de ellas sólo expresa uno de los antígenos incluidos en la vacuna. No hay datos disponibles de todos los esquemas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA.

Se dispone de datos de inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos, que se presentan a continuación<sup>1</sup>:

### **Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 6 meses de edad**

Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación con Bexsero frente a cepas meningocócicas de referencia fueron elevadas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4, en ambos esquemas de vacunación (tabla 1). Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas con el esquema de 2, 4, 6 meses, pero se observó menor inmunogenicidad con el programa de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en este esquema.



**Tabla 2:** Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 4, 6 meses de edad.

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (95% IC)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% IC)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% IC)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% IC)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% IC)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (95% IC)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (95% IC)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (95% IC)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = media geométrica del título.

En la tabla 3 se muestran los datos de persistencia de los anticuerpos bactericidas en los distintos esquemas vacunales. La necesidad de administrar dosis de recuerdo adicionales para mantener una inmunidad protectora a más largo plazo aún no se ha establecido.

**Tabla 3:** Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero después de una dosis de recuerdo 12 meses después de la primovacunación administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de recuerdo.

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	antes de la dosis de recuerdo* % seropositivo** (95% IC) GMT hSBA*** (95% IC)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

\* El momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses.

\*\* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = media geométrica del título.

## **Inmunogenicidad en niños de 6 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años de edad**

La inmunogenicidad en niños de 6 a 26 meses tras la administración de dos dosis muestra que frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMTs de hSBA fueron altos y similares, tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad, en niños de 13 a 15 y de 24 a 26 meses de edad.

En un grupo adicional de 67 niños evaluado tras la vacunación con Bexsero de los 40 a los 44 meses de edad en dos estudios de extensión (N=36 y N=29-31, respectivamente), se observó un aumento de los títulos de hSBA para los cuatro antígenos de referencia. El porcentaje de sujetos seropositivos fue del 100% para fHbp y NadA; 94% y 90% para PorA P1.4; 89% y 72% para NHBA.

## **Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos**

Los programas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares, tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.

### **Cobertura potencial de la vacuna:**

Como los antígenos de la vacuna se expresan de forma variable en diferentes cepas, los meningococos que los expresen en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados tras la vacunación.

El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de meningococos de serogrupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas de meningococos de serogrupo B aisladas durante 2007-2008 en 5 países europeos, mostró que entre el 73% y el 87% de las mismas tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna, dependiendo del país de origen. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de las cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna <sup>5</sup>.

Se dispone de datos de MATS en 300 aislamientos clínicos obtenidos en España, donde los resultados indican que el 68,7% (límites de confianza del 95% de 48-85%) de las cepas analizadas estarían potencialmente cubiertas por la vacuna. Este dato está en línea con los de otros países del entorno, aunque los niveles de cobertura son ligeramente inferiores y los intervalos de confianza son significativamente más amplios. Esta diferencia podría deberse a la diferente distribución de los complejos clonales de meningococo serogrupo B que se ha observado en España con respecto a la de otros países europeos <sup>5</sup>.



## Epidemiología de la enfermedad meningocócica por serogrupo B en España

Desde el año 2009 se observa una tendencia descendente de la incidencia de enfermedad meningocócica en España, registrándose en la temporada 2011-2012 las tasas más bajas de los últimos 12 años, afectando a todos los grupos de edad y en todo el territorio.

Este descenso se ha debido a la disminución de los casos por serogrupo C pero, sobre todo, a los producidos por serogrupo B. La disminución de casos por serogrupo B se debe, probablemente, a los cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo. En la Unión Europea, las tasas notificadas al ECDC se han mantenido estables en las últimas temporadas alrededor de 0,89 casos por 100.000 habitantes <sup>6</sup>.

En la temporada 2011-2012, se declararon un total de 482 casos de enfermedad meningocócica a la RENAVE, 371 de ellos (un 77%) eran casos confirmados, lo que supone una tasa de incidencia de 0,80 por 100.000 habitantes. De estos casos, el 65% (240 casos) fueron causados por el serogrupo B <sup>7</sup>.

Por grupo de edad, se observa una incidencia más alta en menores de 1 año, sobre todo en los niños de 3 a 7 meses de edad. También se observa un descenso en la mortalidad y letalidad, reduciéndose a la mitad en los últimos 6 años <sup>7</sup>.

### Seguridad:

La seguridad de Bexsero se evaluó en 7 ensayos clínicos controlados, incluyendo 6.427 sujetos a partir de 2 meses de edad que recibieron al menos una dosis de Bexsero, de los cuales 4.843 fueron lactantes y niños pequeños <sup>1</sup>.

En lactantes y niños menores de 2 años la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada fue dolor agudo a la presión, eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

La fiebre de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  se observó muy frecuentemente con Bexsero, con una frecuencia de aparición similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. La fiebre normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

Sin embargo la fiebre aparecía más frecuentemente cuando esta vacuna se administraba concomitantemente a las vacunas rutinarias de la infancia (aquellas que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b).

Por ejemplo, se observó fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en un 96% de niños tras la administración de cualquier dosis de Bexsero frente a un 80% tras cualquier dosis de vacuna rutinaria sola.



En un estudio se ha sugerido disminuir la fiebre asociada a Bexsero con el uso profiláctico de antipiréticos o separando la administración de Bexsero de la administración de las vacunas rutinarias.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea.

En raras ocasiones se observaron algunos efectos adversos graves, como convulsiones febriles y no febriles y enfermedad de Kawasaki, que serán estudiados más a fondo en los estudios poscomercialización.

### **Periodo de validez y conservación de la vacuna**

El periodo de validez de Bexsero es de dos años. Se debe conservar en nevera.

### **Vacunas antimeningocócicas del serogrupo B similares a Bexsero:**

Bexsero es la primera y única vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B actualmente autorizada en toda la Unión Europea. No existen otras vacunas similares disponibles en España.

### **Utilidad de la vacuna Bexsero:**

La eficacia clínica de Bexsero se ha evaluado en base a la inmunogenicidad, teniendo en cuenta parámetros subrogados de protección para cada uno de los cuatro componentes que la constituyen. Se han ensayado diferentes pautas en distintos grupos de edad con resultados de inmunogenicidad favorables.

Aunque se espera que la respuesta inmune obtenida tras la vacunación sea protectora, y dada la dificultad de obtener estudios de eficacia pre-autorización, se han aceptado los planes de realización de estudios observacionales posautorización, con el fin de estudiar la efectividad de la vacuna en países europeos<sup>8</sup>.

Una vacuna frente a meningococo grupo B en principio sería muy útil en lugares de elevada incidencia o en situación de brotes epidémicos. Sin embargo, el beneficio de esta vacuna sería relativamente bajo en la población general en la situación actual, ya que la enfermedad por meningococo B es poco frecuente en Europa (3.400-4.800 casos al año)<sup>8</sup>.

Es difícil conocer el beneficio exacto de Bexsero hasta no disponer de datos en el uso poblacional de la vacuna o de estudios de efectividad posautorización<sup>8</sup>.

En España se observa una tendencia descendente de la incidencia de enfermedad meningocócica invasiva, registrándose en la temporada 2011-2012 las tasas más bajas de los últimos 12 años. Este descenso está acompañado de una disminución en la mortalidad y letalidad.

Con los datos de tipificación MATS obtenidos en las cepas de meningococo serogrupo B aisladas de pacientes españoles, se podría considerar, en este momento, que la cobertura potencial de la vacuna podría ser extrapolable a la población de meningococos de serogrupo B asociados a enfermedad invasiva en España.





Sin embargo, se desconoce si la utilización poblacional proporciona protección comunitaria por interferir o no con el transporte nasofaríngeo de la bacteria, por lo que actualmente no es posible conocer el impacto en la prevención de la enfermedad meningocócica por serogrupo B en España.

No se dispone de datos de inmunogenicidad o seguridad de la vacuna en grupos de población especialmente vulnerables (inmunodeprimidos).

Por otro lado no se dispone de datos de administración concomitante con vacunas antimeningocócicas conjugadas de serogrupo C ni con vacunas antineumocócicas conjugadas de 10 y 13 serotipos.

En cuanto a la seguridad de Bexsero, se ha observado una alta proporción de lactantes vacunados con reacciones locales (sensibilidad local, eritema e hinchazón) y de fiebre de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , siendo aún más frecuente, cuando esta vacuna se administra concomitantemente a las vacunas rutinarias de la infancia.

El alto perfil de reactogenicidad sistémica en lactantes, y particularmente la fiebre alta, cuando se administra simultáneamente con antígenos incluidos en el calendario español, hace difícil conocer su aceptación por parte de la población en el contexto de una incidencia contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B.

### Recomendaciones:

En base a la ausencia de datos de eficacia clínica con esta vacuna, con una incidencia actualmente contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B, y a la espera de obtener datos de efectividad posautorización, y ante la ausencia, en estos momentos, de recomendaciones oficiales de uso por parte de Salud Pública, **se recomienda establecer el uso hospitalario de la vacuna Bexsero**, hasta que Salud Pública determine, en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el objetivo o la política que se va a seguir con respecto al uso de esta vacuna.

### Referencias

1. Agencia Europea de Medicamentos (Web). Bexsero: vacuna antimeningocócica grupo B. 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)
2. Goldschneider I, Gotschlich E, Artenstein M. Human immunity to meningococcus. I The role of humoral antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-1326.
3. Frasch C, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. Vaccine 2009;27S:B112-B116.
4. Borrow R, Carlone G, Rosenstein N, Plikaytis B, Blake M, Feavers I et al. *Neisseria meningitidis* serogroup B correlates of protection and assay standardization-International Meeting Report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005. Vaccine 2006;24:5093-5107.
5. Vogel U, Taha MK, Vázquez JA, Findlow J, Claus H, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CmenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infection Disease 2013;381:825-835.



6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2011.
7. Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Pendiente de publicación.
8. Agencia Europea de Medicamentos (Web). Bexsero: vacuna antimeningocócica grupo B. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002333/WC500137883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002333/WC500137883.pdf)