

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La nueva vacuna multicomponente para el meningococo serogrupo B en adolescentes tiene una buena inmunogenicidad a corto plazo

Llerena Santa Cruz E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, santum7@yahoo.com

Palabras clave en inglés: *Neisseria meningitidis*; meningococcal vaccine; adolescents.

Palabras clave en español: *Neisseria meningitidis*; vacuna antimeningocócica; adolescentes.

Fecha de recepción: 1 de noviembre de 2012 • **Fecha de aceptación:** 2 de noviembre de 2012

Fecha de publicación del artículo: 28 de noviembre de 2012

Evid Pediatr.2012;8:73.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Buñuel Álvarez JC. La nueva vacuna multicomponente para el meningococo serogrupo B en adolescentes tiene una buena inmunogenicidad a corto plazo. Evid Pediatr. 2012;8:73.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:73>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

La nueva vacuna multicomponente para el meningococo serogrupo B en adolescentes tiene una buena inmunogenicidad a corto plazo

Llerena Santa Cruz E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, santum7@yahoo.com

Referencia bibliográfica: Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al; V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379:617-24.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna 4CMenB administrada en adolescentes, mediante un esquema de dos dosis separadas de uno a seis meses, provee de protección contra la infección por el meningococo serogrupo B dependiendo de los serotipos predominantes.

Comentario de los revisores: los resultados apoyan la utilidad de esta nueva vacuna y queda demostrada su alta inmunogenicidad como reactividad local, hasta un mes después de su administración. Su implementación dependerá del serogrupo predominante en cada población.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*; vacuna antimeningocócica; adolescentes.

The new multicomponent meningococcal serogroup B vaccine has proven a good short term immunogenicity

Abstract

Authors' conclusions: on the basis of immunogenicity responses this study provides evidence for an adolescent 4CMenB vaccine schedule of two doses, 1-6 months apart, to provide protection against meningococcal B infection. The extent of this protection against meningococcus B variants circulating worldwide will be determined by national surveys.

Reviewers' commentary: the results of this study support the utility of this new vaccine as local reactivity until one month after the last dose. Recommendations and implementation strategies will depend on knowledge of the predominant strains.

Keywords: *Neisseria meningitidis*; meningococcal vaccine; adolescents.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar la inmunogenicidad y la tolerancia de la vacuna 4CMenB en diferentes esquemas.

Diseño: ensayo clínico en fase 2b/3, aleatorizado, controlado con placebo, y con enmascaramiento de la variable principal.

Emplazamiento: comunitario. En 12 áreas de las ciudades de Santiago y Valparaíso, Chile.

Población de estudio: 1631 adolescentes de 11-17 años, entre junio de 2008 y diciembre de 2012, sin historia previa de vacunación o enfermedad por meningococo. Se excluyeron los pacientes alérgicos a algún componente de la vacuna,

aquellos con contacto reciente (< 60 días) con un caso confirmado de enfermedad meningocócica, y vacunación reciente en los últimos 30 días excepto por la vacuna de la gripe. Al inicio del estudio, un 44% de los sujetos tenía anticuerpos para cuatro o más antígenos testados.

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados de forma estratificada según la edad y el sexo, y asignados en dos tiempos en un total de ocho grupos de estudio. En un primer tiempo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis, dos dosis separadas por un mes, dos dosis separadas por dos meses, tres dosis de vacuna o tres dosis de placebo; en un segundo tiempo (a los seis meses), los sujetos de una o dos dosis fueron aleatorizados para recibir vacuna o placebo. La vacuna contiene 50 µg de adhesina A de *Neisseria*, factor H de

unión a proteínas y antígeno de unión a heparina, junto con 25 µg de vesículas de membrana exterior de la cepa de *Neisseria meningitidis* NZ98/254.

Medición del resultado: la variable principal fue la inmunogenicidad un mes después de la administración de la última dosis, determinada por la actividad bactericida del suero medida por complemento (ABSc) frente a tres cepas de *N. meningitidis*, y contra una cuarta cepa medida mediante ELISA. Los títulos de ABCs mayor o igual a cuatro se considera que dan un nivel de protección adecuada. Como variable secundaria, se analizó la presencia de efectos adversos.

Resultados principales: en total, 456 pacientes recibieron una dosis de vacuna y 975 placebo. Después de dos o tres dosis de vacuna, se obtuvieron ABSc ≥ 4 en un 99-100% de los pacientes, en comparación con una sola dosis, que obtuvo un 92-97% y un 29-50% después de placebo. A los seis meses mantuvo títulos ≥ 4 el 91-100% de los pacientes que recibieron más de una dosis, frente a un 73-76% después de una dosis. Una tercera dosis no añadió mayor inmunogenicidad frente a dos dosis. El efecto adverso más frecuente fueron el dolor local, en un 86%, y la fiebre, en un 4%. No se reportaron efectos adversos serios.

Conclusión: la vacuna 4CMenB aplicada en adolescentes genera una buena inmunogenicidad aplicándose en dos dosis, separadas por 1-6 meses.

Conflicto de intereses: los autores del estudio son trabajadores o recibieron fondos de Novartis Vaccines and Diagnostics.

Fuente de financiación: Novartis Vaccines and Diagnostics.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la enfermedad por *N. meningitidis* epidémica o esporádica es causada por seis serogrupos mayores: A, C, W₁₃₅, Y, B y el emergente serogrupo X¹. Existen vacunas glicoconjugadas para los cuatro primeros, siendo el serogrupo B la principal causa de meningitis grave en niños y adolescentes². Se ha desarrollado una vacuna para este serogrupo que incluye cuatro componentes: tres proteínas (factor H de unión, adhesina A y el antígeno de unión a heparina) y una vesícula de membrana obtenida de un brote epidémico en Nueva Zelanda (NZ 98/254). Esta vacuna, denominada 4CMenB, ha pasado la fase I y ha sido probada en población infantil menor de un año y en adultos³. El presente estudio evalúa su inmunogenicidad y tolerancia en adolescentes.

Validez o rigor científico: la población de estudio fueron adolescentes entre 11 y 17 años de un país sudamericano con una alta probabilidad de ser portador nasofaríngeo del serogrupo B de *N. meningitidis*, pudiendo enmascarar su verdadera inmunogenicidad y tolerancia; hasta un 44% de la población en estudio era inmune a los cuatro componentes de la vacuna antes de recibirla. En relación con la calidad metodológica, se describe un buen sistema de aleatorización y de enmascaramiento. Se ha realizado un análisis de tratamiento por pro-

colo que valora mejor la inmunogenicidad, aunque resta reproductibilidad si se hubiera realizado un análisis por intención de tratar. Utiliza como medida de resultados una variable intermedia como son los niveles séricos y solo se determinan los niveles de anticuerpos tras la última dosis de vacuna, no comprobándose su persistencia a lo largo del tiempo. Los efectos adversos fueron determinados por un médico relacionado con el estudio, lo cual podría generar algún sesgo.

Importancia clínica: la inmunogenicidad de esta nueva vacuna es del 99% de los pacientes respondieron a la vacuna después de dos dosis. Esta inmunogenicidad puede variar según la población y la edad donde sea aplicada. Un estudio reciente en población infantil muestra una inmunogenicidad del 73-87% en cinco ciudades europeas⁴ y una respuesta del 85% en población adulta en un panel de 124 cepas del serogrupo B⁵. La tolerancia de la vacuna es similar entre las diferentes edades en las que ha sido estudiada la vacuna.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los datos de este estudio apoyan los resultados preliminares de esta vacuna, siendo este el primer estudio en población adolescente. A pesar de que esta población no es la más vulnerable a la enfermedad meningocócica y que presenta una alta inmunidad al serogrupo B, ha demostrado desarrollar una inmunogenicidad alta hasta un mes después de su administración y una buena tolerancia. Es esperable que tenga una respuesta similar en otras poblaciones, aunque es necesario realizar más estudios para poder comprobarlo y evaluar a largo plazo su inmunogenicidad.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27:B51-63.
2. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;3:483-6.
3. Juanes de Toledo B, Ruiz Canela J. Un paso más para la vacuna frente al meningococo B dentro del calendario vacunal. *Evid Pediatr*. 2012;8:37.
4. 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;307:573-82.
5. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *PNAS*. 2010;107:19490-5.