

# Vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B

## Últimas líneas de investigación

### Vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B. Latest research lines. *Executive abstract.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2009/ 02-1

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACION



AVANCE DE CIENCIA E INNOVACION  
INSTITUTO DE EVALUACION  
DE TECNOLOGIAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL  
E IGUALDAD



Plan de Calidad  
para el Sistema Nacional  
de Salud



JUNTA DE ANDALUCIA  
CONSEJERIA DE SALUD

# Vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B

Últimas líneas de investigación

Vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B.  
*Latest research lines.*  
*Executive abstract.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2009 / 02 - I

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Salamanca Rivera, Celia

Vacuna frente a Neisseria meningitidis serogrupo B. Celia Salamanca Rivera — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

68 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Infecciones por Neisseria meningitidis / prevención y control 2. Neisseria Meningitidis serogrupo B / inmunología 3. Vacunas meningocócicas I. Aurora Llanos Méndez. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

**Autores:** Celia Salamanca Rivera y Aurora Llanos Méndez

**Revisores:** Josefa Masa Calles. *Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidad de Enfermedades Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.*

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

**Edita:**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta  
41007 Sevilla  
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-78-4

NIPO: 477-11-041-5 (Ministerio de Ciencia e Innovación) 860-11-115-5 (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad)

Depósito Legal:

Diseño y producción: Trama Gestión, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B

Últimas líneas de investigación

Vaccine against *Neisseria*  
*meningitidis* serogroup B.  
*Latest research lines.*  
*Executive abstract*



## Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



# Índice

<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	9
<b>Puntos clave</b>	13
<b>Key points</b>	15
<b>Conceptos previos</b>	17
<b>Descripción de la tecnología</b>	19
<b>Características clínicas</b>	25
<b>Justificación</b>	27
<b>Objetivos</b>	29
<b>Metodología</b>	31
1. Búsqueda	31
2. Criterios de selección de los artículos recuperados	32
<b>Resultados</b>	33
Resultado de la búsqueda	33
Descripción y calidad de los artículos	33
Principales resultados	42
Riesgos y Seguridad	48
<b>Estudios en marcha</b>	53
<b>Aspectos económicos</b>	55
<b>Discusión</b>	57
<b>Referencias</b>	61
<b>Anexos</b>	65
Anexos 1. Diagrama de flujo	65
Anexos 2. Estrategia de búsqueda	66





# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Artículos que parecen incluir los mismos participantes.	33
Tabla 2. Características de los artículos incluidos en el análisis	37
Tabla 3. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos	41
Tabla 4. Inmunogenicidad/ Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna contra el meningococo C	45
Tabla 5. Inmunogenicidad/ Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna frente a la cepa noruega	46
Tabla 6. Inmunogenicidad/ Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con vacunas rutinarias (HBV, DTPa, VPI)	46
Tabla 7. Inmunogenicidad/ Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 de distintos laboratorios	47
Tabla 8. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna contra el meningococo C	50
Tabla 9. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna frente a la cepa noruega	51
Tabla 10. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con vacunas rutinarias (HBV, DTPa, VPI)	52
Tabla 11. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 de distintos laboratorios	52



# Abreviaturas

CASP	Critical Appraisal Skills Programm
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CV	Chiron Vaccines (actualmente Novartis)
ELISA	Enzaimmunoanálisis
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EUROSCAN	International Information Network on New and Emerging Health Technologies
FDA	Food and Drug Administration
GC	Grupo Control
GI	Grupo Intervención
GMT	Título medio geométrico de anticuerpos
GMC	Concentración media geométrica de anticuerpos
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
OMP	Proteínas de membrana externa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMV	Vesículas de membrana externa
SBA	Actividad bactericida del suero
VLP	Partículas similares al virus



# Puntos clave

- *Neisseria meningitidis* es una bacteria patógena que coloniza las superficies mucosas de las vías respiratorias altas en una proporción importante de la población y es la principal causa de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes, suponiendo un importante problema de salud pública.
- Para el control de brotes epidémicos por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B se han usado vacunas específicas para cada una de las cepas causantes de cada uno de los brotes. Las vacunas frente a la cepa responsable de la epidemia en Nueva Zelanda y las creadas por vacunología inversa han sido las últimas líneas de investigación dirigidas a crear una vacuna universal.
- El objetivo de la presente investigación ha sido valorar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas frente al meningococo serogrupo B, concretamente de la cepa B:4:P:1.7b,4 sintetizadas a partir de proteínas de la membrana externa y de las creadas por vacunología inversa.
- Se seleccionaron 9 ensayos clínicos, de los que sólo 4 fueron de calidad adecuada o alta. Los grupos de riesgo sobre los que se priorizaría la vacunación en caso de epidemia no estuvieron representados en estos ensayos.
- Los resultados sobre inmunogenicidad analizados apuntan que la vacuna resultaría efectiva frente a una epidemia originada únicamente por la cepa contenida (74-76% niños serorrespondedores frente a la cepa neozelandesa), pero no frente a otras cepas heterólogas como la noruega (16% de niños serorrespondedores). Así mismo, en adultos, el porcentaje de serorrespuesta frente a la cepa neozelandesa fue entre 1,6 y 1,8 veces superior en el grupo intervención que en el grupo vacunado con la cepa noruega ( $p < 0,05$ ).
- Sin embargo, tanto las limitaciones metodológicas como la ausencia de resultados finales (prevalencia o incidencia) hacen difícil la evaluación de la efectividad real de la vacuna.
- La seguridad y tolerabilidad de las vacunas estudiadas puede considerarse clínicamente aceptable dado el elevado riesgo de enfermedad grave y muerte asociado a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Predominaron las reacciones locales de severidad leve y de corta duración.



# Key points

## **Title: Vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B. Latest research lines.**

- *Neisseria meningitidis* is a pathogenic bacterium that colonizes the mucosal surfaces of the upper respiratory tract in a significant proportion of the population and is the leading cause of bacterial meningitis in children and young adults, presenting an important public health problem.
- To control outbreaks caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B, vaccines have been used specifically for each of the strains responsible for each of the outbreaks. The vaccine against the strain causing the epidemic in New Zealand, and those created by reverse vaccinology were the latest lines of research aimed at creating a universal vaccine.
- The aim of this study was to evaluate the immunogenicity and safety of vaccines against serogroup B meningococci, specifically the strain B: 4: P: 1.7b, 4 synthesized from outer membrane proteins and those created by reverse vaccinology.
- Nine clinical trials were selected, of which only 4 were of adequate or high quality. The risk groups for priority vaccination in case of an epidemic were not represented in these trials.
- Immunogenicity results analysed indicate that the vaccine would be effective against an epidemic solely caused by the strain contained (74-76% children sero-responsive against the New Zealand strain), but not against other heterologous strains such as the Norwegian (16% sero-responsive children). Also, in adults, the percentage of sero-response against the New Zealand strain was between 1.6 and 1.8 times higher in the intervention group than in the group vaccinated with the Norwegian strain ( $p < 0.05$ ).
- However, the methodological limitations and the absence of final results (prevalence or incidence) make it difficult to evaluate the real effectiveness of the vaccine.
- The safety and tolerability of the studied vaccines could be considered clinically acceptable given the high risk of serious disease and death associated with *Neisseria meningitidis* serogroup B. Local reactions of mild severity and short duration predominated.





# Conceptos previos

La vacunación, o inmunización activa, tiene el propósito de producir una respuesta inmunitaria específica protectora en el individuo sano susceptible como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico. Este producto es la vacuna, y puede estar constituida por un microorganismo, una parte de él, o un producto derivado del mismo (antígenos inmunizantes). Su objetivo es producir una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin peligro para el vacunado. Se basa en la respuesta del sistema inmunitario a cualquier elemento extraño (antígeno) y en la memoria inmunológica<sup>1</sup>.

Para el control de brotes causados por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B, se han utilizado vacunas específicas para cada cepa causante del brote epidémico. La epidemia más reciente ha ocurrido en Nueva Zelanda. Dicho país se encuentra desde 1991 inmerso en una epidemia de enfermedad meningocócica del serogrupo B causada por una única cepa, denominada B:4:P1.7b,4 (NZ98/254). Desde el año 1995 se activaron medidas de prevención secundaria, que incluyeron la intensificación de la vigilancia epidemiológica, la difusión del conocimiento público de la enfermedad para conseguir intervenciones médicas precoces, así como el conocimiento profesional para lograr diagnósticos y tratamientos precoces, el fomento de la notificación, la localización de contactos y la oferta de quimioprofilaxis para conseguir la prevención de casos secundarios<sup>2</sup>. No obstante, la vacunación constituye la mejor estrategia para tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad debida a esta enfermedad<sup>3</sup>. La mejor opción para controlar la epidemia de Nueva Zelanda fue desarrollar una vacuna de vesícula de membrana externa (OMV) “hecha a medida” con la cepa causante de la epidemia neozelandesa B:4:P1.7b,4. Para ello se utilizó como base la vacuna MenBvac<sup>TM</sup> empleada en la epidemia ocurrida en Noruega en años anteriores<sup>4</sup>.

La última técnica desarrollada ha sido la vacunología inversa, que consiste en utilizar la secuenciación del genoma de un microorganismo para la elaboración de una vacuna. En este sentido, el estudio del genoma completo de *Neisseria meningitidis* serogrupo B permitiría conocer todos los antígenos que este microorganismo puede producir, independientemente de su localización, de su cantidad o de su potencial inmunógeno, y aprovechar estos conocimientos para sintetizar una vacuna universal que fuera efectiva frente a todas las cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.



# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

Las dos últimas líneas de investigación en desarrollo para obtener una vacuna universal frente *Neisseria meningitidis* serogrupo B son:

1. Vacunas de vesículas de membrana externa (OMV) frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B de la cepa NZ98/254.
  - MeNZB™: es una vacuna elaborada inicialmente por Chiron Vaccines (actualmente Novartis Vaccines, Siena, Italia) en colaboración con el *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH), a partir de la cepa específica B:4:P1.7b,4 del serogrupo B del meningococo (NZ 98/254), actualmente utilizado para el control de la epidemia por enfermedad meningocócica del serogrupo B en Nueva Zelanda.
2. Vacunología inversa.
  - rMenB (Novartis): vacuna recombinante que utiliza la vacunología inversa con el propósito de conseguir una vacuna universal contra la *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

## Descripción de la tecnología

### Vacuna de vesículas de membrana externa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B de la cepa NZ98/254

Vacuna inactivada constituida por vesículas de membrana externa. Estas vesículas contienen especialmente proteínas de clase 1 ó porinas A, que son las que definen el serosubtipo. Al ser vacunas de antígenos subcapsulares, su eficacia podría no quedar restringida de forma exclusiva a las cepas de serogrupo B, y podrían ofrecer cierta protección cruzada frente a porinas A heterólogas presentes en otras cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

Esta línea de vacunas creadas a partir de vesículas de membrana externa es la empleada para la elaboración de MeNZB™. La vacuna está

preparada a partir de la cepa B: 4: P1.7b, 4 (NZ 98/254) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Las bacterias crecen en un medio de cultivo sintético con azúcares, aminoácidos esenciales y otros elementos necesarios para su crecimiento tales como hierro y potasio. El crecimiento del antígeno se produce por fermentación sin la utilización de productos de origen bovino o porcino. Del exterior de las membranas celulares se extraen las vesículas que contienen el antígeno mediante detergente de desoxicolato, sustancia que, por su capacidad bactericida, destruye el microorganismo permitiendo seleccionar sólo las vesículas antigénicas. Dichas vesículas de membrana externa se purifican en un medio de cultivo por ultracentrifugación, se estabilizan por histidina y son adsorbidas utilizando hidróxido de aluminio  $\text{Al}(\text{OH})_3$  como adyuvante. Finalmente, se someten a un nuevo proceso de purificación mediante ultrafiltración o hemodiafiltración.

La vía de administración de la vacuna MeNZB™ es intramuscular en régimen de tres dosis separadas cada una de ellas por un intervalo mínimo de 6 semanas. Cada dosis es de 0,5 ml y contiene:

- 25 µg ó 50 µg de vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B del virus NZ98/254.
- 1,65 mg de hidróxido de aluminio (adyuvante): la presencia del adyuvante, refuerza al sistema inmunitario para responder al antígeno, actuando de manera que impide su degradación y eliminación, mientras provoca la reacción inmune.
- 5 mmol de histidina: su función es hacer de buffer o amortiguador del pH para estabilizarlo.
- Solución salina (sal estéril y agua) como diluyente de los componentes.

## Vacunología inversa

La última estrategia en el intento de crear una vacuna universal es la denominada por Rappuoli<sup>5</sup> ‘vacunología inversa’ que consiste en, a partir de la secuenciación del genoma de *Neisseria meningitidis* serogrupo B, identificar los antígenos implicados en su patogenicidad. Una de las características de la vacunología inversa es que no se hace necesario cultivar el microorganismo ya que el proceso comienza con la introducción de la información genómica en una base.

En primer lugar se realiza la selección de los candidatos vacunales entre los 2.152 genes identificados en *Neisseria meningitidis* serogrupo B, basada en un análisis que predice si se trata de proteínas de membrana o proteína secretadas por el microorganismo y, en algunos casos, se emplean programas

que permiten pronosticar las propiedades antigénicas de las proteínas al identificar las regiones de unión al complejo mayor de histocompatibilidad.

Una vez seleccionados los candidatos vacunales, se amplía mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la secuencia de los genes que los codifican, para posteriormente ser clonados, expresados y purificados como proteínas recombinantes que serán utilizadas en la inmunización de animales de experimentación. Finalmente, serán evaluados en cuanto a la capacidad de inducir respuesta inmune protectora<sup>6</sup>.

Después de que Tettelin, Grande y Rappuoli consiguieran<sup>5</sup> desvelar la secuencia genómica de *Neisseria meningitidis* de serogrupo B, con un total de 2.152 genes, se seleccionaron 650 proteínas mediante análisis informático. Éstas fueron expresadas y purificadas en una cepa de *Escherichia coli*, obteniéndose aproximadamente la mitad de las proteínas. Posteriormente se inmunizaron ratones para conocer *in vivo* la actividad bactericida de los anticuerpos formados. Así se seleccionaron 35 proteínas que fueron comparadas con las cepas que con más frecuencia causan infección y se seleccionaron 5 antígenos conservados en esas cepas. Con esos 5 antígenos se han realizado los ensayos clínicos en fase I y II<sup>5</sup>.

## Estado de desarrollo de la tecnología

### Vacuna de vesículas de membrana externa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B de la cepa NZ98/254

La vacuna MeNZB<sup>TM</sup> fue introducida a mediados de 2004 con el propósito de controlar la epidemia de enfermedad meningocócica que se inició en Nueva Zelanda en 1991. Actualmente no está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

### Vacunología inversa

Ensayos clínicos en fase I y II han concluido que la proteína NadA se encuentra en casi la totalidad de las cepas virulentas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B y se ha demostrado protectora en estudios experimentales en ratas<sup>5</sup>. Actualmente, continuando con estos avances, los laboratorios Novartis están llevando a cabo un ensayo clínico en fase III en un intento de crear una vacuna universal<sup>7</sup>.

## Difusión

Actualmente, la vacuna MeNZB™, al ser una vacuna “hecha a medida” para la epidemia neozelandesa, se ha aplicado únicamente en la población de Nueva Zelanda y en aquellos países donde se desarrollan los ensayos clínicos de dicha vacuna.

En cuanto a la vacunología inversa, sólo está aplicándose de un modo experimental en aquellos lugares donde se están llevando a cabo los ensayos clínicos por laboratorios Novartis.

## Tecnologías alternativas

### Vacunas de polisacárido capsular

Las primeras vacunas desarrolladas utilizaron el polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* serogrupo B como antígeno, aunque esta línea se abandonó por resultar poco inmunógena. La principal razón de la baja inmunogenicidad provocada por este antígeno es la similitud de su estructura de ácido poliisálico con la de algunas glucoproteínas presentes en células humanas.

Para aumentar la respuesta inmune se desarrollaron vacunas polisacáridas conjugadas con diferentes proteínas. Con dicha conjugación se consigue la conversión del antígeno independiente de célula T en un antígeno dependiente de célula T, se logra inmunogenicidad desde los primeros meses de vida, se generan células de memoria y se activan respuestas secundarias y efectos de refuerzo cuando se administran dosis de recuerdo. Entre las proteínas utilizadas para su conjugación se encuentran las proteínas transportadoras capsulares de *Neisseria meningitidis* serogrupo B, que no obtuvieron resultados satisfactorios, o el toxoide tetánico que, a pesar de provocar buena respuesta inmunitaria, dada la posibilidad de que indujera la proliferación de autoanticuerpos en las personas vacunadas, fue desechado<sup>1,8</sup>.

### Vacunas derivadas de proteínas de membrana externa

Estas vacunas se basan en que la proteína de membrana externa de clase 1 tiene un papel importante en la aparición de actividad bactericida sérica antimeningocócica específica para el subtipo que coloniza la nasofaringe y tras el padecimiento de una enfermedad invasiva. Las vacunas de membrana externa se preparan por extracción de vesículas mediante detergentes a

partir de las células bacterianas. Las primeras vacunas de este tipo fueron las desarrolladas para epidemias producidas por cepas específicas en:

- Cuba (Vamengoc B-C™): el Instituto Finlay desarrolló esta vacuna monovalente combinada que contiene polisacárido del meningococo C y una mezcla de proteínas de membrana externa de alto peso molecular del meningococo B (B:4:P1.19,15) con lipopolisacárido, fosfolípidos e hidróxido de aluminio. Se comercializa en 20 países y forma parte del calendario vacunal en Cuba a las 14 y 22 semanas de vida.
- Noruega (MenBvac™): vacuna monovalente no combinada sintetizada por el *National Institute of Public Health* de Noruega (B:15:P1.7,16) que contiene un complejo de proteínas de membrana externa (clase 1, 3 y 5) del serogrupo B y lipopolisacárido, extraídos con desoxicolato para obtener microvesículas, además de aluminio y tiomersal.
- Chile: el *Walter Reed Army Institute of Research* produjo una vacuna basada en proteínas de membrana externa (B:15:P1.3:L3,7) purificada a partir de una cepa que circulaba en Chile, unida no covalentemente al polisacárido capsular C, no vesiculada, con bajo contenido en lipopolisacárido.
- Vacunas multivalentes no combinadas: compuesta por 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* con 9 porinas A de meningococo B.
- Vacunas monovalentes intranasales: sintetizadas por el *Walter Reed Army Institute of Research* que contiene altas tasas relativas de lipooligosacárido.
- Vacunas monovalentes combinadas-conjugadas: el *National Institute of Public Health* de Noruega y el Laboratorio Chiron Biocine acordaron investigar la elaboración de una vacuna que combinara la vacuna noruega frente al serogrupo B y la vacuna conjugada frente al serogrupo C.
- Vacunas mono y hexavalentes recombinantes: contienen uno o varios de los serotipos anteriores. Desarrolladas por el *Laboratory for Clinical Vaccine Research* del NIPH y *The Environment* de Holanda. Está compuesta por dos microvesículas, cada una de una cepa vacunal manipulada por recombinación del ADN.





# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Preventiva

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y ambulatorio

## Indicaciones

El campo de aplicación final de la inmunización activa universal frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B sería toda la población mundial susceptible, ya fuera en el transcurso de una epidemia o incluidas dentro de los calendarios de vacunación sistemática de los diferentes países.

*Neisseria meningitidis* es una bacteria patógena que coloniza las superficies mucosas de las vías respiratorias altas en una proporción importante de la población. El hombre es el único reservorio conocido de esta especie bacteriana, aislada entre un 4% y un 20% en la nasofaringe de individuos sanos<sup>9</sup>. Los portadores sanos son la fuente más frecuentes de contagio del meningococo a los individuos susceptibles a partir de gotas de Pflügge (generadas al toser, hablar o estornudar). Los individuos susceptibles se infectan a través de la mucosa nasofaríngea. Tras un periodo de proliferación en la puerta de entrada, el patógeno atraviesa la mucosa para acceder al torrente circulatorio, causando sepsis meningocócica o meningitis<sup>10</sup>. En casos de enfermedad invasiva, el meningococo puede aislarse en líquido cefalorraquídeo, sangre, Petequias, líquido sinovial, etc.<sup>9</sup>.

En países industrializados, donde las políticas de vacunación sistemática han conseguido la práctica eliminación de otras enfermedades infecciosas graves en la infancia, la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo B se ha convertido en una de las causas más frecuentes de muerte por enfermedad infecciosa. La mortalidad por sepsis de origen meningocócico puede alcanzar hasta el 20-50%<sup>11</sup>.

## Número de pacientes

El meningococo es la principal causa de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes. Aunque la enfermedad meningocócica endémica tiene una distribución cíclica, alrededor de 7.700 casos ocurren anualmente en Europa Occidental, siendo la mitad de ellos en forma de meningitis<sup>12</sup>. Además, ocupa un puesto relevante en las causas de morbimortalidad en las sociedades de países desarrollados y en las de aquellos que se encuentran en vías de desarrollo<sup>13</sup>.

En Europa<sup>14</sup> tan sólo en el año 2006 se registraron 3.350 casos de enfermedad meningocócica del serogrupo B con diagnóstico confirmado o probable por laboratorio. El 50,3% de estos casos se dieron en población menor de 5 años. Desde 1999 hasta 2006 en Europa se confirmaron 31.200 casos de enfermedad meningocócica debidas al serogrupo B, y de ellos 2.015 (el 6,5%) fallecieron. En España, durante este mismo periodo se produjeron 3.513 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo B ocasionando un total de 299 muertes.

La enfermedad meningocócica suele cursar en forma de brotes epidémicos, y es en dichos brotes donde se han implementado nuevas técnicas para la elaboración de vacunas, que han servido para avanzar en las investigaciones hacia una vacuna universal frente a *Neisseria meningitidis* de serogrupo B. Los brotes más relevantes han sido los ocurridos en Cuba, Noruega y Nueva Zelanda.

En Cuba, ante el aumento significativo de casos de enfermedad meningocócica en los años 80 se inició la investigación de una vacuna frente a meningococos de los serogrupos B y C (VA-MENGO-C-BC®) elaborada a partir de la cepa Cu385/83 (B:4; P1.15). Esta vacuna contenía polisacáridos del meningococo grupo C y proteínas de la membrana externa a las que se les habían extraído los lipooligosacáridos, enriquecida con proteínas capsulares de 65 a 95 kDa<sup>15</sup>.

En Noruega, ante el aumento de casos por la cepa H44/76, el NIPH desarrolló la vacuna MenBvac® que contiene un complejo de proteínas de membrana externa de meningococo B:15:P1.7,16 junto con lipopolisacárido, aluminio y tiomersal<sup>8</sup>.

En Nueva Zelanda, desde que se inició la epidemia de enfermedad meningocócica por serogrupo B en 1991 hasta 2007, se han notificado 6.128 casos. La tasa preepidémica para esta enfermedad era de 1,5/100.000 y se alcanzó una tasa de 17,4 por 100.000 en 2001, que corresponde con el pico de la curva epidémica<sup>16</sup>. En 2007, la onda epidémica pareció estar en una fase de decrecimiento, encontrándose unas tasas del 2,6 casos por 100.000 habitantes. Desde 1991 hasta 2007 se han registrado un total de 252 muertes debidas a enfermedad meningocócica B<sup>16</sup>.

# Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y del personal sanitario.

La enfermedad meningocócica representa una de las infecciones más temidas por su rápida progresión, su elevada mortalidad y por su tendencia a originar brotes epidémicos. En Europa, entre el 50% y el 90% de la enfermedad meningocócica se debe al serogrupo B, lo que supone la causa más importante de meningitis endémica en países de alta renta, muy particularmente una vez que la mayoría de ellos han introducido la vacuna conjugada frente al serogrupo C en sus calendarios sistemáticos de vacunación<sup>8,11</sup>.

La investigación de la inmunoprofilaxis activa frente al meningococo B comenzó a desarrollarse a partir la década de los 70<sup>11</sup>. Después de varios intentos fallidos de crear una vacuna eficaz basada en la utilización del polisacárido capsular y polisacáridos conjugados, las nuevas líneas de investigación se orientan hacia vacunas sintetizadas a partir de proteínas de membrana externa del serogrupo B (clase 1 ó porinas A). Más recientemente se pretende conseguir, mediante la vacunología inversa, una vacuna universal o de amplia cobertura que logre actuar frente a varios serotipos<sup>17</sup>.

Ante los últimos avances en el intento de crear una vacuna universal frente al meningococo B que pudiera ser introducida en el calendario vacunal, se ha pretendido evaluar las últimas líneas de investigación desarrolladas al respecto.



# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se ha pretendido dar respuesta a la pregunta de investigación:

**¿Son inmunógenas y seguras las últimas vacunas – vacunas de proteína de membrana externa y vacunología inversa – frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B?**

Para ello, los objetivos específicos de la presente investigación se centraron en valorar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas frente al meningococo serogrupo B, concretamente de la cepa B:4:P:1.7b,4 sintetizadas a partir de proteínas de la membrana externa y de las vacunas creadas por vacunología inversa.



# Metodología

## 1. Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas hasta octubre de 2009: MedLine, EMBASE, Scopus, Current Contents, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov/>). Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la OMS, los *Centers for Disease and Prevention Control* (CDC), ECRI, HAYES, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y la Asociación Española de Vacunología (<http://www.vacunas.org>), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad<sup>a</sup> y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe)<sup>b</sup>.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

---

a. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*.1996;17:1-12.

b. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 6/11/2009]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>



## 2. Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: población general sana.
- Intervención: vacuna frente al meningococo del serogrupo B de la cepa neozelandesa NZ98/254 (B:4:P:1.7b,4 ) sintetizadas a partir de proteínas de la membrana externa y las creadas por vacuno-  
logía inversa.
- Resultados: estudios que presenten resultados de seguridad e inmunogenicidad.
- Diseño: ensayos clínicos fase II y III.

### Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 339 referencias sin duplicados de las bases de datos referenciales Medline, EMBASE, Web of Science y Current Contents.

Tras la lectura de título y resumen se excluyeron 313 referencias, valorándose 26 a texto completo. Finalmente se incluyeron 8 ensayos clínicos<sup>18-25</sup> para su análisis. Además, a través de la bibliografía de esos artículos, se recuperó otro trabajo<sup>26</sup>.

Así mismo, se seleccionaron varios artículos de interés que se utilizaron para la redacción de la introducción y discusión.

## Descripción y calidad de los artículos

Los 9 estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados, con diseño en grupos paralelos, fase II<sup>18,19,21,23</sup> ó I/II<sup>20,22,24,25</sup>, excepto uno en el que no se especificó la fase del ensayo<sup>26</sup>. Hosking *et al.* (2007)<sup>21</sup>, Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup>, y Oster *et al.* (2005)<sup>24</sup> incluían en sus artículos dos, tres y cuatro ensayos clínicos respectivamente, realizados en grupos de distintas edades y/o con intervenciones diferentes. Se sospecha que varios autores en sus publicaciones han incluido, al menos parcialmente, a los mismos participantes a estudio:

Tabla 1. Artículos que parecen incluir los mismos participantes.	
Edad de los participantes	Autor y año que parecen incluir los mismos participantes
6-10 semanas	Wong et al. 2009 <sup>19</sup> Oster et al. 2007 <sup>26</sup>
6-8 meses	Oster et al. 2005 <sup>24</sup> Oster et al. 2007 <sup>26</sup> Jackson et al. 2009 <sup>18</sup>
16-24 meses	Wong et al. 2007 <sup>23</sup> Oster et al. 2005 <sup>24</sup> Oster et al. 2007 <sup>26</sup>
8-12 años	Hosking et al. 2007 <sup>21</sup> Oster et al. 2007 <sup>26</sup>
18-50 años	Wedge et al. 2007 <sup>22</sup> Oster et al. 2005 <sup>24</sup> Thornton et al. 2006 <sup>25</sup>

Todos los ensayos clínicos se llevaron a cabo en Nueva Zelanda, habitualmente en la ciudad de Auckland, donde se investigó la vacuna MeNZB<sup>®</sup> frente a la cepa NZ98/254. No se encontraron estudios que evaluaran la vacuna rMenB obtenida mediante vacunología inversa.

La financiación de los estudios por parte de la industria ha quedado explicitada claramente en la mayoría de los estudios<sup>19-21,23-26</sup>. Aunque en otros trabajos<sup>18,20,22</sup> no esté bien definida, tampoco podría descartarse ya que entre los autores se incluye personal de los laboratorios Novartis.

## Descripción de la Población

Todos los ensayos seleccionados se realizaron en personas sanas, ya fueran voluntarios adultos sanos o niños a cuyos padres o tutores legales se les requería consentimiento informado para participar. Todos los trabajos incluyeron entre 75 y 400 participantes, excepto uno<sup>24</sup> que incluyó 608 niños.

La vacuna se estudió en poblaciones con diferentes rangos de edad:

- población infantil desde 6 semanas hasta 12 años<sup>18,19,21,23,24,26</sup>
- jóvenes de 17-24 años<sup>20</sup>
- población adulta de 18-50 años<sup>22,24,25</sup>

Sólo tres estudios aportan datos sobre el sexo de la población, en los que la representación de hombres y mujeres fue similar<sup>18,23,25</sup>.

Los criterios de exclusión, detallados únicamente en seis de los estudios<sup>18-21,23,25</sup> fueron estrictos: además de las contraindicaciones habituales de las vacunas (hipersensibilidad previa a alguna vacuna, enfermedad aguda o crónica, etc.), se excluyeron aquellos sujetos con tratamiento antibiótico sistémico en los 14 días previos<sup>18,21,23,25</sup> o en los 6 días previos<sup>19</sup>, vacunación reciente<sup>18,21,23,25</sup>, anomalías congénitas<sup>19</sup>, prematuridad (<36 semanas)<sup>19</sup>, peso al nacer <2.200 g<sup>19</sup>, inmunoglobulina frente a hepatitis B<sup>19</sup>, inmunización previa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B o C de algún tipo<sup>20</sup> y embarazo<sup>25</sup>.

## Descripción de la Intervención

Los estudios compararon la vacuna que contiene la cepa neozelandesa (MeNZB<sup>™</sup>) frente a la vacuna que contiene la cepa noruega<sup>21-26</sup> (MenBvac<sup>™</sup>) o la vacuna frente al meningococo serogrupo C<sup>18,20,24,26</sup> (Menjugate<sup>™</sup>, Novartis Vaccines, Siena, Italia). Además, en varios trabajos<sup>22,24,25</sup> se

establecieron subgrupos en función del contenido antigénico de la dosis de la vacuna de la cepa neozelandesa (25 µg y 50 µg). Sólo en dos estudios<sup>19,26</sup> se emplearon vacunas del calendario vacunal sistemático (DTPa, Hib, VPI, y/o HBV) como grupo control, aunque el grupo intervención también recibió las vacunas rutinarias coadministradas junto con la vacuna a estudio<sup>26</sup>.

Hosking *et al.* (2007)<sup>21</sup>, compararon dos vacunas frente a la misma cepa NZ98/254 del meningococo B en uno de los grupos de pacientes, una creada por los laboratorios Chiron Vaccines (CV-MeNZB™) y la otra por el *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH-MeNZB™).

En el estudio de Holmes *et al.* (2008)<sup>20</sup>, la intervención en los dos grupos fue casi similar, recibiendo todos los participantes tres dosis de MeNZB™ de 25 µg. La diferencia consistió en que uno de los grupos recibió la segunda dosis de MeNZB™ de 25 µg mezclada con la vacuna antimeningocócica frente al serogrupo C, MenC10 µg (Menjugate™).

En casi todos los estudios<sup>18,20-26</sup>, la pauta vacunal fue de tres dosis intramusculares separadas por un intervalo de 6 semanas, aunque en algunos de ellos se administró a determinado grupo de participantes una cuarta dosis a los 5 meses tras la tercera<sup>19,26</sup>. Wong *et al.* (2009)<sup>19</sup> administraron 3 dosis siguiendo la siguiente pauta: a las 6 semanas, 3 meses y 5 meses de vida.

## Medidas de resultados

El objetivo principal de los trabajos fue evaluar la inmunogenicidad provocada por la vacuna en estudio frente a la obtenida en los sujetos pertenecientes al grupo control, así como su seguridad, excepto uno (Wedege *et al.* 2007)<sup>22</sup> que únicamente midió inmunogenicidad. Adicionalmente, algunos aportaban datos de inmunogenicidad desarrollada contra otras cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B<sup>21-23,25</sup>, serogrupo C<sup>18,20</sup>, e incluso frente a polio, toxina tetánica, toxina diftérica, toxina pertussis, *Haemophilus influenzae* b o hepatitis B<sup>19</sup>. El estudio de Holmes *et al.* (2008)<sup>20</sup> además estudió factores de riesgo y estado de portador de los participantes.

La **inmunogenicidad** fue evaluada en todos los estudios<sup>18-26</sup> mediante la medición del nivel de anticuerpos bactericidas o actividad bactericida del suero (TAB o SBA), medido como porcentaje de serorrespuesta. Se consideró serorrespuesta adecuada a la multiplicación por cuatro o mayor del título de anticuerpos bactericidas frente a la cepa en estudio NZ98/254 para títulos basales  $\geq 1:4$ , y por ocho o mayor si el título basal fue inferior a  $1:4$ <sup>18-26</sup>. Además, en diversos trabajos se estudió la media geométrica del título de anticuerpos (GMT)<sup>18-21,23-26</sup>, la concentración media geométrica de anticuerpos bactericidas en el suero (GMC)<sup>20,25</sup>, o la capacidad opsonofagocítica del suero (OPA)<sup>22</sup>.

- **SBA o actividad bactericida del suero:** las cepas de *Neisseria meningitidis* se destruyen en presencia de anticuerpos antimeningocócicos específicos y del complemento. Para realizar el ensayo de la capacidad bactericida del suero se inoculan diluciones seriadas de suero humano con las cepas bacterianas del complemento<sup>27</sup>. La supervivencia bacteriana se mide generalmente tras 1 hora de incubación a 37°C para *Neisseria meningitidis* serogruppo B<sup>20</sup>, comenzando con una dilución del suero de 1:2<sup>22,23</sup>. Esta técnica mide sólo los anticuerpos de avidéz alta que constituyen una mejor medida de eficacia protectora<sup>28</sup>. El título del poder bactericida del suero se expresa como la dilución en la que se destruye el 50% de los microorganismos previos a la incubación del suero con el complemento, definiendo como 1 a los títulos inferiores a 2<sup>18,24,25,27</sup>. Se consideraron niveles protectores los títulos mayor o igual a 1:8<sup>29</sup>. Este resultado puede expresarse como el porcentaje de anticuerpos con poder bactericida, como la media geométrica del título de anticuerpos bactericida (GMT)<sup>18,20</sup> o como la concentración media geométrica del título de anticuerpos bactericidas (GMC)<sup>20</sup>.
- **ELISA (enzimainmunoanálisis):** se emplea para medir los anticuerpos, funcionales y no funcionales, IgG frente a las OMV de la cepa B:4:P:1.7b,4. Se considera protector una concentración mayor o igual a 2 µg/ml de anticuerpos totales<sup>29</sup>. Se medirá en unidades arbitrarias por mililitro (kAU/ml).
- **Citometría de flujo**<sup>22</sup>: para medir anticuerpos IgG específicos usando meningococos vivos cultivados en un medio Columbia agar sangre.
- **Opsonofagocitosis**<sup>22</sup>: OPA o actividad opsonofagocítica.
- **Inmunoblott:** empleado por Wedege *et al.*<sup>22</sup> para detectar anticuerpos IgG contra antígenos específicos de las OMV<sup>22</sup>.

Las extracciones de sangre para el análisis de la respuesta inmunógena tuvieron lugar antes de la primera dosis y 4-6 semanas tras la administración de cada dosis, excepto en aquellos estudios que midieron la inmunogenicidad retardada<sup>26</sup>, que además determinaron el título de anticuerpos frente a la cepa vacunal a los 4-5 meses, a los 7 meses y a los 16 meses tras la tercera dosis.

**Tabla 2. Características de los artículos incluidos en el análisis**

Autor y año	Fase y N	Grupo intervención	Grupo control	Pauta de administración	Edad	Criterios exclusión
Jackson 2009 <sup>18</sup>	II N=296	NIPH-MeNZB™ (n=237) 51% hombres	Vacuna meningococo Ct (n=59) 41% hombres	3 dosis im separadas 6 semanas	6-8 meses	-Contacto previo con el meningococo B -Hipersensibilidad vacunal -Enfermedad aguda o crónica -Fiebre >38°C tres días previos -Tratamiento antibiótico sistémico 14 días previos -Vacuna 3 semanas previas -Derivados sanguíneos en los 3 meses previos
Wong 2009 <sup>19</sup>	II N=375	NIPH-MeNZB™ 25µg +vacunas rutinarias de forma combinada (DTaP y VPI) (n=250) Subgrupo 1 (n=60*): NIPH-MeNZB™ 25µg	Vacunas rutinarias no combinadas (DTaP y VPI) (n=125)	3 dosis im a las 6 semanas, 3 meses y 5 meses de vida. Subgrupo 1*: 4ª dosis a los 10 meses de vida	6-10 semanas	-Contacto previo con el meningococo B -Fiebre >38°C tres días previos -Tratamiento antibiótico sistémico 6 días previos -Nacidos prematuros (<36 semanas de gestación) -Peso al nacer <2.200g -Anomalías congénitas -Ig contra hepatitis B
Holmes 2008 <sup>20</sup>	I/II N=57	MeNZB™ 25µg (n=19)	MeNZB™ 25µg +vacuna meningococo Ct 10µg** (n=38)	3 dosis im	17-24 años	-Contacto previo con el meningococo B -Hipersensibilidad vacunal -Enfermedad aguda o crónica -Derivados sanguíneos en los 3 meses previos o terapia inmunosupresora -Inmunización previa frente a meningococo B ó C
Hosking 2007 <sup>21</sup>	Ensayo 1 II N=302 Ensayo 2 II N=313	NIPH-MeNZB™ 25µg (n=241) CV-MeNZB™ 25µg (n=250)	MenBvac™ 25µg (n=61) NIPH-MeNZB™ 25µg (n=63)	3 dosis im separadas 6 semanas	8-12 años	-Contacto previo con el meningococo B -Hipersensibilidad vacunal -Enfermedad aguda o crónica -Fiebre >38°C tres días previos -Tratamiento antibiótico sistémico 14 días previos -Vacuna 3 semanas previas - Derivados sanguíneos en los 3 meses previos
Wedge 2007 <sup>22</sup>	I/II	G1: MeNZB™ 25µg (n=25) G2: MeNZB™ 50µg (n=24)	MenBvac™ 25µg (n=26)	3 dosis im separadas 6 semanas	18-50 años	No consta

**Tabla 2. Características de los artículos incluidos en el análisis (Continuación)**

Autor y año	Fase y N	Grupo intervención	Grupo control	Pauta de administración	Edad	Criterios exclusión
Wong 2007 <sup>23</sup>	II	MeNZB™ 25µg (n=265) 46% hombres	MenBvac™ 25µg (n=67) 57% hombres	3 dosis im separadas 6 semanas	16-24 meses	-Contacto previo con el meningococo B -Hipersensibilidad vacunal -Enfermedad aguda o crónica -Fiebre >38°C tres días previos -Tratamiento antibiótico sistémico 14 días previos -Vacuna 3 semanas previas - Derivados sanguíneos en los 3 meses previos
Oster 2005 <sup>24</sup>	I/II N=75	G1: MeNZB™ 25µg (n=25) G2: MeNZB™ 50µg (n=24)	MenBvac™ 25µg (n=26)	3 dosis im separadas seis semanas	18-50 años	No consta
	II N=608	MeNZB™ 25µg (n=547)	MenBvac™ 25µg (n=61)		8-12 años	
	II N=325	MeNZB™ 25µg (n=261)	MenBvac™ 25µg (n=64)		16-24 meses	
	II N=294	MeNZB™ 25µg (n=235)	Menjugate™ (n=59)		6-8 meses	
Thornton 2006 <sup>25</sup>	I/II	G1: MeNZB™ 25µg (n=25) G2: MeNZB™ 50µg (n=24)	MenBvac™ 25µg (n=26)	3 dosis im separadas seis semanas	18-50 años	-Contacto previo con el meningococo B -Hipersensibilidad vacunal -Enfermedad aguda o crónica -Tratamiento antibiótico sistémico 14 días previos -Vacuna 50 días previos (excepto gripe o DTPa adultos) -Derivados sanguíneos en los 3 meses previos -Embarazadas
Oster 2007 <sup>26</sup>	Ensayo 1	MeNZB™ 25µg (n=261)	MenBvac™ 25µg (n=64)	3 dosis IM separadas seis semanas	16-24 meses	No consta
	Ensayo 2	MeNZB™ 25µg (n=235)	Menjugate™ (n=59)		6-8 meses	
	Ensayo 3	MeNZB™ 25µg +vacunas rutinarias (DTPa, VPI,Hib, HBV) (n=250). Subgrupo (n=51¶) MeNZB™ 25µg	vacunas rutinarias (DTPa, VPI, Hib, HBV) (n=125)	4ª dosis 5 meses tras la tercera¶.	6-10 semanas	

D: dosis; DTPa: difteria, tétanos y pertusis acelular; G: Grupo; IM: intramuscular; MenBvac™: vacuna contra la cepa noruega (B:15:P1.7;16); MeNZB™: vacuna contra la cepa neozelandesa; VPI: vacuna polio inactivada.

\*primeros participantes del grupo intervención; \*\*administrada en la segunda dosis; †Menjugate™; ‡\$69% hombres; ¶muestra obtenida de la población perteneciente al grupo intervención

## Descripción de la calidad de los estudios

Cinco de los estudios seleccionados para la elaboración de este informe fueron de pobre calidad según la escala de Jadad<sup>30</sup>. Los trabajos publicados por Jakson *et al.* (2009)<sup>18</sup> y Wong *et al.* (2009)<sup>19</sup> fueron de calidad alta con una puntuación de 5.

Las principales características de los estudios en relación a la validez interna y externa fueron las siguientes.

### Validez interna

- La aleatorización estuvo presente en la mayoría de los estudios<sup>18-21,23,25,26</sup>, aunque en pocos trabajos se describió adecuadamente. Además, sólo en algunos de los estudios, los autores hicieron mención a la distribución homogénea de determinadas características de los participantes en los diferentes grupos de comparación, aunque sin aportar datos objetivos sobre dicha similitud.
- En todos los trabajos, excepto uno<sup>22</sup>, se evaluaron los resultados de manera cegada. Jackson *et al.* (2009)<sup>18</sup> y Wong *et al.* (2009)<sup>19</sup> realizaron doble enmascaramiento.
- Se contabilizaron las pérdidas en 6 de los artículos<sup>18-21,23,25</sup>. En aquellos en los que se estudiaron los motivos de las pérdidas, éstas se produjeron por: inclusión inadecuada en el estudio, retirada del consentimiento por parte de los participantes, desviaciones del protocolo (por ejemplo por el empleo de antibióticos) o traslado de domicilio.
- El análisis se realizó por intención de tratar en tres de los ensayos<sup>18,21,22</sup>, ofreciendo en el resto análisis por protocolo.

### Validez externa

- El número de pacientes incluidos en algunos trabajos<sup>20,22,24,25</sup> fue bajo al tratarse de estudios en fase I/II. Al dividirlos en subgrupos<sup>21,22,24-26</sup>, en ocasiones hasta cuatro, la representatividad de la muestra fue limitada.
- Los criterios empleados para seleccionar los participantes en los estudios fueron estrictos, incluyendo únicamente personas sanas. Además se descartaron sujetos con riesgo alto de reacción adversa a la vacuna o con antecedentes de exposición al microorganismo.
- La medición de resultados en cuanto a inmunogenicidad y seguridad fue similar en la mayoría de los estudios, lo que facilitó la realización de comparaciones entre los resultados de los distintos estudios.



- La mayoría de los estudios<sup>19-21,23,24,26</sup> aportó intervalos de confianza para los parámetros medidos pero no facilitaron datos de significación estadística para poder interpretar el valor de las proporciones. Esto hizo dificultosa la interpretación de los resultados y la extracción de conclusiones sobre magnitud y dirección del efecto estudiado en cada ocasión.

**Tabla 3. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos**

Autor y Año	Aleatoriza	Ocultación Secuencia	Enmascaramiento	Pérdidas		Análisis intención de tratar	Jadad
				N	Motivo (n)		
Jackson 2009 <sup>18</sup>	Si 4:1	Si	Paciente/Padres Evaluador	11	Inscripción inadecuada (1) Retirada de consentimiento (3) Perdidos durante el seguimiento (6) Desviaciones protocolo (1)	Si	5
Wong 2009 <sup>19</sup>	Si	Si	Padres cegados (no en la 4ª dosis) Sanitarios Evaluador	GI: 7 GC: 4  Subgrupo 1:14	Retirada de consentimiento (7) Traslado de domicilio (3) Vacunado en otro lugar (1) Subgrupo 1 (4 dosis): - retirada de consentimiento (6) - traslado de domicilio (4) - desviaciones protocolo (4)	No consta	5
Thornton 2006 <sup>20</sup>	Si 1:1:1	Si	Evaluador	9	Desviaciones protocolo (7) Retirada del consentimiento (2)	No consta	3
Wong 2007 <sup>21</sup>	Si 4:1	Si	Evaluador	GI: 10 GC: 7	GI: retirados por investigador (4), retirada de consentimiento (5), traslado de domicilio (1) GC: retirados por investigador (3), retirada de consentimiento (3), abandono (1)	Si	3
Hosking 2007 <sup>22</sup>	Si 4:1	No consta	Evaluador	Ensayo 1: 19  Ensayo 2: 20	GI: retirada de consentimiento (11), desviaciones protocolo (3), inclusión inadecuada (1) GC: retirada de consentimiento (3), desviaciones protocolo (1) GI: retirada de consentimiento (15) GC2: inclusión inadecuada (1), retirada de consentimiento (4)	Si	2
Holmes 2008 <sup>23</sup>	Si 2:1	No consta	Evaluador	GI: 4 GC: 1	No consta	No consta	0
Wedge 2007 <sup>24</sup>	No consta	No consta	No consta	No consta	No consta	No consta	0
Oster 2005 <sup>25</sup>	Si	No consta	Evaluador	No consta	No consta	No consta	0
Oster 2007 <sup>26</sup>	Si	No consta	Evaluador	No consta	No consta	No consta	0

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

# Principales resultados

## Inmunogenicidad

### 1. Vacuna contra la cepa neozelandesa frente a vacuna contra el meningococo C:

- *Serorrespuesta medida como porcentaje de actividad bactericida del suero*: el porcentaje de lactantes serorrespondedores frente a la cepa en estudio fue mayor en los grupos vacunados con 3 dosis de MeNZB™ que con 3 dosis de Menjugate™ (74% vs. 0%)<sup>18,24,26</sup>. Sin embargo, en el estudio de Holmes *et al.* (2008)<sup>20</sup> (jóvenes en el que el grupo control y el grupo intervención recibieron la vacuna MeNZB™, diferenciándose sólo en la administración de una dosis de Menjugate™ en el grupo control), no hubo diferencias significativas entre los grupos (78% vs. 82%).
- *Serorrespuesta medida como la media geométrica en el título de anticuerpos (GMT) o concentración media geométrica de anticuerpos (GMC)*: estos valores fueron calculados sólo para el grupo intervención (GI) en el estudio de Jackson *et al.* (2009)<sup>18</sup> y Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup>, donde los valores estuvieron alrededor de 17 (IC95%:14-20). En el trabajo de Oster *et al.* (2005)<sup>24</sup>, el GMT fue superior en el GI (16 frente a 1,07). De nuevo, en el estudio de Holmes *et al.* (2008)<sup>20</sup> el resultado fue favorable al grupo control (18 vs. 25), mientras que la GMC fue similar para ambos grupos. No se presentaron análisis de significación estadística<sup>18,20,24,26</sup>.

### 2. Vacuna contra la cepa neozelandesa frente a vacuna contra la cepa noruega:

La serorrespuesta (SBA y GMT) frente a la cepa en estudio fue generalmente mayor en el grupo intervención que en el grupo control. No se incluyeron valores de significación estadística en la mayoría de los estudios.

- *Serorrespuesta medida como porcentaje de actividad bactericida del suero*
  - *niños*: el porcentaje de serorrespuesta frente a la cepa neozelandesa tras recibir 3 dosis vacunales fue superior en el GI, (entre 74% y 76% según los estudios<sup>21,23,24</sup>) *versus* el GC (entre 3% y 4% en menores de 24 meses<sup>23,24,26</sup> y 32% en

menores de 12 años<sup>21,24</sup>). Hosking *et al.* (2007)<sup>21</sup>, también, aportaron datos de serorrespuesta frente a la cepa noruega 44/76-SL, donde la diferencia en respuesta obtenida entre grupos fue mayor a la hallada en la cepa neozelandesa (grupo cepa noruega 82% *versus* grupo cepa neozelandesa 16%). No se presentó análisis de significación estadística<sup>21</sup>. Únicamente aportó el dato en la tendencia a mostrar menores títulos de anticuerpos cuanto mayor tiempo transcurra tras la vacunación ( $p=0,02$ ).

- *adultos*: Wedege *et al.* (2007)<sup>22</sup>, Thornton *et al.* (2006)<sup>25</sup> y Oster *et al.* (2005)<sup>24</sup> parecen estudiar los mismos participantes. En estos trabajos, el porcentaje de serorrespuesta frente a la cepa NZ98/254 después de las 3 dosis fue 1,6 veces superior en el GI frente al GC ( $p=0,038$ ). La serorrespuesta fue mayor en el grupo vacunado con 25  $\mu\text{g}$  que en el grupo vacunado con 50  $\mu\text{g}$ .

Cuando la medición se realizó mediante la técnica ELISA, Wedege *et al.* (2007)<sup>22</sup> mostraron un porcentaje de serorrespuesta 1,8 veces superior en el GI ( $p<0,001$ ), mientras que Thornton *et al.* (2006)<sup>25</sup> no encontraron diferencias (88%-78% con dosis de 25  $\mu\text{g}$  y 50  $\mu\text{g}$  respectivamente *vs.* 88% en el GC).

- *Serorrespuesta medida como la media geométrica en el título de anticuerpos (GMT) o concentración media geométrica de anticuerpos (GMC)*
  - *niños*: este resultado varió en función de los diferentes estudios. Si bien en el estudio de Hoskin *et al.* (2007)<sup>21</sup> el valor de GMT fue similar en ambos grupos (22 *vs.* 24), para Oster *et al.* (2005, 2007)<sup>24,26</sup> el GI obtuvo resultados superiores al control (23 *vs.* 7,44 en población menor de 12 años y 16 *vs.* 1,56 en niños menores de 24 meses). Wong *et al.* (2007)<sup>23</sup> sólo realizaron esta medición en el GI, observándose valores superiores tras la tercera dosis (16) en relación a la segunda (10), aunque no se presentaron datos de significación estadística.
  - *adultos*: EL GMT fue cuatro veces superior en el GI que en el GC. No se presentaron datos de significación estadística para estudiar diferencias en la respuesta inmunógena tras la administración de diferentes dosis de antígeno (25  $\mu\text{g}$  *vs.* 50  $\mu\text{g}$ )<sup>22,24,25</sup>.

### **3. Vacuna contra a la cepa neozelandesa frente a vacunas rutinarias:**

Wong *et al.* (2009)<sup>19</sup> y Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup> parecen publicar el mismo ensayo en el que hubo un 53% (IC95%: 46%-59%) de serorrespondedores frente a la cepa en estudio en el GI y un 0% en el GC. El GMT del GI fue cercano a 9 tras recibir tres dosis.

### **4. Comparación de vacunas frente a la cepa neozelandesa de distintos laboratorios:**

Hosking *et al.* (2007)<sup>21</sup> encontraron un porcentaje de serorrespuesta y los valores de GMT prácticamente similares en ambos grupos tras 3 dosis de vacuna, aunque el porcentaje de participantes con título de anticuerpos  $\geq 1:4$  frente a la cepa en estudio fue superior en el grupo que recibió la vacuna de Chiron Vaccines (95% frente a 89%). No se presentaron análisis de significación estadística.

### **5. Otros resultados**

- *Memoria a largo plazo*

Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup> (población de entre 6 y 8 meses de edad) refieren en su artículo que el GMT del GI descendió desde 16 (IC95%: 14-19) a las 4-6 semanas tras la tercera dosis, hasta 2,4 (IC95%: 1,6-3,5) a los 7 meses.

- *Efecto de una cuarta dosis*

En el ensayo que publican Wong *et al.* (2009)<sup>19</sup> y Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup> se vio cómo el porcentaje de serorrespondedores fue de 69% (IC95%: 54-80%) medido a las 4-6 semanas tras recibir la cuarta dosis, así como un aumento en el GMT.

- *Efecto de la cantidad de antígeno*

Wedge *et al.* (2007)<sup>22</sup>, Thornton *et al.* (2006)<sup>25</sup> y Oster *et al.* (2005)<sup>24</sup> estudiaron la serorrespuesta inducida por la misma vacuna pero con diferente cantidad de antígeno (25 $\mu$ g vs. 50 $\mu$ g). Sin embargo, los autores no proporcionaron datos referidos a esta comparación.

### **6. Vacunología inversa**

No se han encontrado estudios publicados sobre la vacuna elaborada a partir de vacunología inversa.

Tabla 4. Inmunogenicidad / Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna contra el meningococo C											
Autor/año Población	Dosis	Porcentaje de actividad bactericida del suero (IC95%)			Título medio geométrico de anticuerpos (IC95%)			Concentración media geométrica de anticuerpos (IC95%)			
		GI	GC		GI	GC		GI	GC		
6-8 meses*	2	68%	2%		11 (10-13)	Sin datos		Sin datos	Sin datos		
	3	74%	0%		17 (15-20)	Sin datos		Sin datos	Sin datos		
	3	74% (67%-80%)	0% (0%-7%)		16 (14-19)	1,07 (0,97-1,18)		Sin datos	Sin datos		
Oster 2007 <sup>26</sup>	3	74% (67%-80%)	0%		16 (14-19)	Sin datos		Sin datos	Sin datos		
17-24 años	basal	16 % (3%-40%)	18% (8%-34%)		A los 7 meses 2,4 (1,6-3,5)			13 (4,19-38)	9,48 (4,35-21)		
	3	78 % (52%-94%)	82% (65%-93%)		1,82 (0,97-3,43)	2,33 (1,49-3,65)		111 (96-128)	110 (99-122)		
	3				18 (8,97-37)	25 (15-42)					

\* los estudios que incluyeron este grupo de población parecen haberse realizado, al menos parcialmente, sobre los mismos participantes; GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

**Tabla 5. Inmunogenicidad / Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna frente a la cepa noruega**

Autor/año Población		Dosis	Porcentaje de actividad bactericida del suero (IC95%)		Título medio geométrico de anticuerpos (IC95%)	
			GI	GC	GI	GC
16-24 meses*	Oster 2005 <sup>24</sup>	3	75% (69%-80%)	4% (0%-13%)	16 (14-18)	1,56 (1,16-2,10)
	Oster 2007 <sup>26</sup>	3	75% (69%-80%)	3% (0%-12%)	16 (14-18)	Sin datos
		4	Sin datos	Sin datos	69 (46-105) <sup>a</sup> 259 (182-368) <sup>b</sup>	Sin datos
	Wong 2007 <sup>23</sup>	2	62% (56%-67%)	3% (0%-13%)	10 (9-11)	Sin datos
3		75% (69%-80%)	3% (0%-12%)	16 (14-18)	Sin datos	
8-12 años*	Hosking 2007 <sup>21</sup>	2	44% (38%-50%)	28% (18%-41%)	9 (7-11)	8 (5-12)
		3	74% (67%-79%)	32% (21%-45%)	22 (18-27)	24 (16-36)
	Oster 2005 <sup>24</sup>	3	76% (72%-80%)	32% (20%-46%)	23 (20-27)	7,44 (4,38-13)
18-50 años*	Oster 2005 <sup>24</sup>	3	96% (79%-100%)	42% (23%-63%)	44 (22-88)	11 (5,85-22)
		Thornton 2006 <sup>25</sup>	1	25µg: 63%; 50µg: 65%	33%	25µg: 14
	2		25µg: 87%; 50µg: 78%	44%	25µg: 28	Sin datos
	3		25µg: 100%; 50µg: 87% Φ25µg: 88%; 50µg: 78%	42% Φ42%	25µg: 49	Sin datos
	Wedegé 2007 <sup>22</sup>	3	Φ25µg: 456kAU/ml	252kAU/ml	25µg: 26	16
(p<0,001)			(p=0,038)			

kAU/ml= unidades arbitrarias por mililitros; GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

\* los estudios que incluyeron este grupo de población parecen haberse realizado, al menos parcialmente, sobre los mismos participantes

<sup>a</sup> población sin serorrespuesta 6 semanas tras la tercera dosis; <sup>b</sup> población serorrespondedora tras la tercera dosis; Φ: medición por ELISA

**Tabla 6. Inmunogenicidad / Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con vacunas rutinarias (HBV, DTPa, VPI)**

Autor/año Población		Dosis	Porcentaje de actividad bactericida del suero (IC95%)		Título medio geométrico de anticuerpos (IC95%)	
			GI	GC	GI	GC
6-10 semanas*	Wong 2009 <sup>19</sup>	3	53% (46%-59%)	0%	9 (7-10)	Sin datos
		4	69% (54%-80%)	Sin datos	22 (12-39)	Sin datos
	Oster 2007 <sup>26</sup>	3	53% (46%-59%)	Sin datos	8,65 (7,22-10)	Sin datos
		4	69% (54%-80%)	Sin datos	**2,3 (1,6-3,2)	Sin datos

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

\* los estudios que incluyeron este grupo de población parecen haberse realizado, al menos parcialmente, sobre los mismos participantes

\*\*4-5 meses tras la tercera dosis

**Tabla 7. Inmunogenicidad / Serorrespuesta de la vacuna frente a cepa NZ98/254 de distintos laboratorios**

Autor/año Población		Dosis	Porcentaje de actividad bactericida del suero (IC95%)		Título medio geométrico de anticuerpos (IC95%)	
			GI	GC	GI	GC
8-12 años	Hosking 2007 <sup>21</sup>	2	73% (67%-78%)	71% (58%-81%)	20 (16-24)	20 (13-30)
		3	79% (73%-84%)	75% (62%-85%)	25 (20-30)	26 (17-39)

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención



# Riesgos y Seguridad

Para evaluar la seguridad, se observó a los participantes durante los 30 minutos posteriores a la administración de la vacuna<sup>18-21,24,25</sup>. De forma diaria durante los siete días posteriores se recogieron las reacciones locales o sistémicas por parte de los padres o tutores a través de una cartilla estandarizada y previamente descrita<sup>18-21,24-26</sup>, aunque un estudio lo recogió únicamente durante seis días<sup>23</sup>. Uno de los estudios no evaluó la seguridad<sup>22</sup> y otro<sup>19</sup> registró las reacciones adversas producidas a las seis horas tras la administración de la vacuna.

## Severidad de las reacciones adversas

En general, todas las vacunas administradas fueron bien toleradas, no registrándose ninguna reacción alérgica inmediata, ni reacciones adversas graves durante el desarrollo de los ensayos, salvo en uno (Hosking *et al.* 2007)<sup>21</sup>, aunque éstos no parecían estar asociados a la vacunación. La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron de severidad leve o moderada y de corta duración<sup>19,20,25,26</sup>. Habitualmente, las reacciones locales tenían lugar entre el día dos y tres tras la vacuna y las reacciones sistémicas en el día dos<sup>18</sup>.

## Frecuencia de reacciones adversas

### Reacciones locales

- *niños*: la reacción local más frecuente fue dolor a la presión en el lugar de la inyección<sup>18,19-21,23-25</sup>. En el estudio de Holmes *et al.* (2008)<sup>20</sup> se observó en el 100% de participantes del grupo intervención y en el 97% del grupo control, que también estaba vacunado con tres dosis de la vacuna en estudio junto a una dosis de la vacuna contra el meningococo C. En el estudio de Jackson *et al.* (2009)<sup>18</sup> realizado en niños de 6-8 meses, se objetivó que todas las reacciones locales estudiadas ocurrían con mayor frecuencia en el grupo intervención ( $p < 0,001$ ) que en el grupo control vacunado exclusivamente con la vacuna contra el meningococo C. La frecuencia de las reacciones locales fue similar tras la administración de la primera, segunda o tercera dosis<sup>19,21,26</sup>, pero aumentaba con la administración de una cuarta inyección<sup>19,26</sup>.
- *adultos*: tanto en el grupo de 17-24 años<sup>20</sup>, como en el de 18-50 años<sup>24,25</sup>, la reacción local más frecuente fue el dolor en el punto de

inyección (GI=100%; GC=96%-97%). Habitualmente fue dolor leve y las reacciones locales se distribuyeron homogéneamente tras las diferentes dosis.

## Reacciones sistémicas

- *niños*: las reacciones sistémicas más frecuentes fueron irritabilidad, somnolencia o alteración del hábito alimenticio, así como vómitos y diarreas<sup>18,19,21,24,26</sup>. En el estudio de Jackson *et al.* (2009)<sup>18</sup> realizado en niños de 6-8 meses, las reacciones sistémicas del tipo irritabilidad ( $p=0,008$ ) y somnolencia ( $p=0,02$ ) ocurrieron con mayor frecuencia en el GI. Las reacciones sistémicas se distribuyeron homogéneamente durante las tres primeras dosis<sup>19,26</sup>.
- *adultos*: en el grupo de 17-24 años las reacciones sistémicas más frecuentes fueron cefalea (37% en el GI vs. 45% en el GC)<sup>20</sup>, seguida de mialgia, artralgia, malestar general y náuseas. Las reacciones fueron similares entre los que recibieron la vacuna de la cepa neozelandesa y los que recibieron la vacuna de la cepa noruega<sup>25</sup>.

**Tabla 8. Seguridad y reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna contra el meningococo C**

Autor/año Población	Dosis	Grupo	Porcentaje de pacientes con reacciones locales			Porcentaje de pacientes con reacciones sistémicas		
			Dolor	Induración	Eritema	Irritabilidad	Somnolencia	Cambio hábito alimenticio
6-8 meses*	1-3	GI		61%	-66%			64% - 72%
		GC		37%	-39%			41%-58%
17-24 años	≥1	GI	37%	43%	33%	49%	18%	23%
		GC	21%	17%	16%	35%	10%	15%
	≥1		Dolor en el lugar de inyección			Irritabilidad, cambio hábito alimenticio, somnolencia		
			Dolor	Induración	Eritema	Cefalea	Mialgia	Malestar general
	≥1	GI	100%	42%	47%	37%	32%	16%
		GC	97%	26%	21%	45%	39%	29%

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención  
 \* los estudios que incluyeron este grupo de población parecen haberse realizado, al menos parcialmente, sobre los mismos participantes

Tabla 9. Seguridad y reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con la vacuna frente a la cepa noruega									
Autor/año Población	Dosis	Grupo	Porcentaje de pacientes con reacciones locales (rangos)			Porcentaje de pacientes con reacciones sistémicas (rangos)			
			Dolor	Induración	Eritema	Irritabilidad	Somnolencia	Cambio hábito alimenticio	
16-24 meses*	≥1	GI	73%	58%	55%	41%	19%	19%	
		GC	70%	45%	47%	40%	18%	20%	
Oster 2007 <sup>26</sup>	≥1		Dolor en el lugar de inyección			Irritabilidad, cambio hábito alimenticio, somnolencia (similar en GI y GC)			
Wong 2007 <sup>23</sup>	≥1	GI	(70%-73%)	(45%-70%)	(36%-64%)	(38%-44%)	(13% -24%)	(16%-21%)	
		GC	(64%-74%)	(34%-56%)	(21%-62%)	(31%-50%)	(5% -30%)	(16%-25%)	
8-12 años*	≥1	GI	Dolor	Induración	Eritema	Cefalea	Mialgia	Malestar general	
		GC	96%	22%	25%	39%	24%	35%	
Oster 2005 <sup>24</sup>	≥1	GI	92%	18%	16%	33%	18%	31%	
		GC	78%	10%	11%	23%	9%	18%	
18-50 años*	≥1	GI	81%	7%	7%	14%	8%	14%	
		GC	96%	19%	16%	22%	21%	22%	
Thornton 2006 <sup>35</sup>	≥1	GI	92%	14%	15%	31%	17%	28%	
		GC	100%	4% y 46%	40% y 67%	(44-50%)	40% y 58%	48% y 46%	
		GC	96%	27%	31%	54%	42%	54%	

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

\* los estudios que incluyeron este grupo de población parecen haberse realizado, al menos parcialmente, sobre los mismos participantes

♣Datos del GI de 25µg y de 50µg (sólo aparece un dato cuando son iguales)

**Tabla 10. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 comparada con vacunas rutinarias (HBV, DTPa, VPI)**

Autor/año Población	Dosis	Grupo	Porcentaje de pacientes con reacciones locales (rangos)			Porcentaje de pacientes con reacciones sistémicas (rangos)		
			Dolor	Induración	Eritema	Irritabilidad	Somnolencia	Cambio hábito alimenticio
6-10 semanas* Wong 2009 <sup>19</sup>	1-3	GI	(39%-59%) (p<0,0001)	(4%-20%) (p<0,0001)	(8%-16%) (p<0,0001)	(65%-90%)	(39%-67%)	(24%-41%)
		GC	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos
Oster 2007 <sup>26</sup>	4	GI	48%	58%	52%	60%	32%	16%
		GC	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	Reacciones más frecuentes en GI p≤0,05 para todas las reacciones sistémicas excepto el vómito		
	1-3	GI	(36%-56%) (16%-39%)	(3%-15%) (3%-7%)	(5%-12%) (3%-10%)	(66%-85%) (41%-75%)	(42%-64%) (23%-54%)	(24%-41%) (2%-34%)
		GC	48%	58%	52%	60%	32%	16%
		GC	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	No aporta datos	

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención  
\*parecen realizar sus estudios, al menos parcialmente, sobre la misma población

**Tabla 11. Seguridad y Reacciones adversas de la vacuna frente a cepa NZ98/254 de distintos laboratorios**

Autor/año Población	Dosis	Grupo	Porcentaje de pacientes con reacciones locales			Porcentaje de pacientes con reacciones sistémicas		
			Dolor	Induración	Eritema	Cefalea	Mialgia	Malestar general
8-12 años	≥1	GI	95%	20%	25%	44%	22%	42%
		GC	98%	18%	24%	55%	15%	39%

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

# Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha:

- **Vacuna Recombinante contra el Meningococo B obtenida por vacuología inversa por Laboratorios Novartis (r-MenB):**

- ✓ *Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered to Healthy Adolescents According to Different Vaccination Schedules. (NCT00661713).*

Estudio en fase IIb/III, multicéntrico, aleatorizado y cegado, con asignación en paralelo, que tiene por objeto evaluar la respuesta de anticuerpos a corto y a largo plazo de la vacuna después de una, dos o tres dosis y evaluar el calendario de vacunación óptimo en la población adolescente. Este estudio está aún reclutando participantes.

- ✓ *Safety, Tolerability and Immunogenicity of Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations to Healthy Infants According to Different Immunization Schedules (NCT00721396).*

El estudio en fase IIb, multicéntrico, aleatorizado de grupos en paralelo, que tiene como objetivo evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna r-MenB cuando se administra de manera conjunta o separada a las vacunas rutinarias en niños sanos durante su primer año de vida de acuerdo a los calendarios de vacunación diferentes. Este estudio está actualmente en marcha.

- ✓ *Safety, Tolerability and Immunogenicity of Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered as Booster Dose at 12, 18 or 24 Months of Age in Toddlers (12-24 Months) Primed With a Three-Dose Immunization Series as Infants in Study V72P12. (NCT00944034).*

Este estudio de extensión en fase IIb, multicéntrico que investigará la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una cuarta dosis de refuerzo de dicha vacuna a los 12, 18 y 24 meses de edad en sujetos previamente primovacunados según dos calendarios diferentes (2, 4, 6 ó 2, 3, 4 meses de edad) en el estudio padre. Además explorará la existencia de anticuerpos bactericidas a los 12, 18 y 24 meses de edad tras las dos pautas diferentes de vacunación para identificar el momento más adecuado para la dosis de refuerzo. Actualmente reclutando participantes.

- ✓ *Immunogenicity, Safety and Lot to Lot Consistency of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered With Routine Infant Vaccinations to Healthy Infants. (NCT00657709).*

Estudio en fase III parcialmente cegado, aleatorizado y multicéntrico, que pretende evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna cuando se administra de forma concomitante con las vacunas rutinarias infantiles. Actualmente en marcha.

- ✓ *Extension Study of V72P13 to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered as a Booster or as a Two-dose Catch-up to Healthy Toddlers (NCT00847145).*

Estudio en fase III multicéntrico, aleatorizado cuyo principal objetivo del estudio es evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de esta vacuna administrada como booster en niños de 12 meses o con dos dosis en niños sanos que hayan participado previamente en el estudio V72P13. Actualmente se encuentra reclutando participantes.

- ✓ *Extension Study Evaluating Antibody Persistence and Safety, Tolerability and Immunogenicity of Booster Doses of Novartis rMenB±OMV NZ Vaccine in Healthy UK Children Who Previously Received One or Four Doses of the Same Vaccine. (NCT01027351).*

Estudio de extensión en fase II, no aleatorizado, con asignación en paralelo, que tiene por objetivo explorar la persistencia de anticuerpos a los 40 meses de edad, así como evaluar la seguridad, tolerabilidad, e inmunogenicidad de las dosis de refuerzo de la vacuna recombinante frente al meningococo B administrada a los 40 meses de edad.

- **Vacuna de OMV contra la cepa NZ98/254 del meningococo B:**

- ✓ *Safety and Immunogenicity in Dose-Ranging and Formulation-Finding Meningococcal B (MenB) Vaccine Study in 2-month-old Infants. (NCT00937521).*

Este estudio en fase II, aleatorizado y simple ciego, tiene como objetivo evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de diferentes dosis y formulaciones de la nueva vacuna recombinante de Novartis contra el meningococo B. Actualmente se encuentra reclutando participantes.

- ✓ *Regulation of Mucosal Immune Response to Systemic MenB Vaccine. (NCT00774384).*

Estudio en fase II aleatorizado y cuyo objetivo es estudiar la capacidad de provocar inmunidad en las mucosas de una vacuna “hecha a medida”; y estudiar la interacción entre la inmunidad natural y la vacunación. Estudio aún no abierto al reclutamiento de pacientes.

# Aspectos económicos

## Coste por unidad y precio

No se ha localizado información sobre costes y precios.

## Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico.





# Discusión

La enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* serogrupo B es un importante problema de salud pública y supone una de las infecciones más temidas por su rápida progresión, su elevada mortalidad y por su tendencia a originar brotes epidémicos de larga duración<sup>8,11</sup>. Ante una situación de epidemia, además del diagnóstico y tratamiento precoz encaminado a frenar la morbi-mortalidad que esta enfermedad genera, es importante disponer de instrumentos que ayuden a evitar, en la medida de lo posible, la aparición de la enfermedad<sup>13</sup>. La vacunación constituye una de las medidas más eficaces para ayudar a su contención, así como para reducir el impacto económico que la enfermedad conlleva.

La elaboración de vacunas frente al meningococo B no ha estado exenta de problemas desde sus comienzos. Aunque actualmente se dispone de diversas vacunas frente a distintas cepas del meningococo B -fabricadas 'a medida' para algunos de los brotes ocurridos en el mundo y autorizadas por diversas agencias reguladoras para su empleo durante el periodo epidémico en las zonas afectadas<sup>8,11</sup>, el principal inconveniente de dichas vacunas es la escasa inmunogenicidad generada frente a cepas diferentes de la que contiene cada vacuna. En España, por ejemplo, la enfermedad no está causada por una única cepa dominante, sino que son alrededor de cinco las más frecuentes<sup>14</sup>. Este hecho ha supuesto un importante obstáculo en la investigación hacia una vacuna universal frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. En este contexto, y a la luz de los resultados obtenidos con la vacuna creada para el último brote epidémico ocurrido en Nueva Zelanda frente a la cepa circulante (NZ98/254), se ha potenciado el desarrollo de otras líneas de investigación con el objetivo de generar inmunogenicidad cruzada.

Según se ha podido observar en los estudios analizados en el presente informe, MeNZB™ generó serorrespuesta específica contra la cepa neozelandesa (entendida ésta como un aumento por cuatro o mayor del título de anticuerpos prevacunales) en aproximadamente el 70% de los participantes tras recibir tres dosis, aunque esta proporción en recién nacidos de 6-10 semanas de vida, fue algo menor. Además, se vio como una cuarta dosis podría solucionar el problema de la disminución del título de anticuerpos protector con el paso del tiempo tras la tercera dosis. Aunque sólo un artículo lo estudió<sup>20</sup>, y por tanto hay que interpretar dicho resultado con mucha prudencia, parece que la combinación de MeNZB™ junto con una dosis de la vacuna del meningococo C podría potenciar la respuesta inmunológica aumentando el porcentaje de serorrespondedores.

Estos resultados deben matizarse en función de diferentes aspectos. En primer lugar, la mayoría de los estudios analizados en este informe fueron de muy baja calidad, con puntuaciones entre 0 y 2 en la escala de Jadad<sup>30</sup>, siendo únicamente dos de ellos<sup>18,19</sup> de alta calidad. Además, el hecho de que los estudios solamente proporcionen resultados intermedios medidos en términos de inmunogenicidad y ninguno aporte resultados finales de incidencia o prevalencia de enfermedad meningocócica, hace difícil evaluar la efectividad real de la vacuna en estudio. Asimismo, son varios los estudios que muestran únicamente resultados de los grupos que recibieron la vacuna candidata del estudio<sup>19,26</sup>, omitiendo así los datos referentes al grupo control. Todo esto, sumado a la amplia heterogeneidad de intervenciones en el grupo control (vacuna frente a cepa noruega, vacuna frente al meningococo C, vacunas rutinarias, etc.), y al empleo de diferentes técnicas de medición de la serorrespuesta en los estudios analizados, hace que resulte complicado realizar comparaciones.

Cabe resaltar que muchos de los resultados obtenidos eran esperables a tenor de las intervenciones realizadas. Por ejemplo, la baja inmunogenicidad obtenida en el grupo control<sup>19,26</sup> cuando éste recibió vacunas rutinarias frente a hepatitis B o tétanos, o la elevada inmunogenicidad (mayor incluso que en el grupo intervención) cuando los pacientes recibieron tres dosis de la vacuna en estudio junto con una dosis de la vacuna contra el meningococo C<sup>20</sup>.

Otra matización a tener en cuenta, y que obliga a ser conservadores al realizar extrapolaciones, es la aplicación de unos criterios de selección de participantes muy estrictos, incluyendo en los ensayos clínicos únicamente personas sanas, carentes de susceptibilidades hacia el padecimiento de la enfermedad o debilidades en el sistema inmune, y que en una situación real de aplicación de la vacuna durante una epidemia no coincidiría con la población diana. Tanto si fuera en el transcurso de una epidemia como en el caso de una vacuna de aplicación universal, la población que debiera ser vacunada en primer lugar, según las indicaciones habituales de las vacunas, sería aquella con mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas a la enfermedad meningocócica, que coincide con población excluida en estos ensayos clínicos. Este hecho dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos y ponen de manifiesto la necesidad de estudios sobre inmunogenicidad y seguridad en población de riesgo.

Además, de los trabajos analizados, son pocos los que mostraron valores de significación estadística por lo que no se pudieron extraer conclusiones sobre la magnitud del efecto estudiado en cada ocasión ni realizar afirmaciones contundentes. Asimismo, algunos de los artículos estudiados – Oster *et al.* (2007)<sup>26</sup> y Oster *et al.* (2005)<sup>24</sup>– parecen simplemente repetir de manera resumida los resultados de ensayos clínicos publicados a su vez de manera

individual. Este hecho podría llevar al error de interpretar un mismo resultado como si fueran resultados de varios estudios diferentes, lo cual daría equívocamente un mayor valor a las conclusiones que de ellos se pudieran extraer.

Asimismo, la financiación de los estudios por parte de la industria ha quedado explicitada claramente en la mayoría de los estudios<sup>19-21,23-26</sup>, y aunque en otros trabajos<sup>18,20,22</sup> no esté bien definida, tampoco podría descartarse ya que entre los autores se incluye personal de los Laboratorios Novartis.

En cuanto a la seguridad, los estudios han demostrado que MeNZB™ es una vacuna bien tolerada independientemente del número de dosis o de la cantidad de antígeno contenido, aunque aumente discretamente la proporción de reacciones locales conforme mayor es el número de dosis recibidas, como ocurre habitualmente con otras vacunas. En el estudio de Jackson *et al.* (2009)<sup>18</sup> se mostró cómo la vacuna frente al meningococo B de la cepa neozelandesa generaba una proporción superior (casi el doble) de reacciones locales que la vacuna empleada contra el meningococo C<sup>18</sup>. De cualquier modo, todos los trabajos concluyeron que, dado el elevado riesgo de enfermedad grave y muerte asociado a la enfermedad meningocócica de serogrupo B, el perfil de seguridad y tolerabilidad de la vacuna estudiada podría clasificarse como clínicamente aceptable.

En este informe no se han mencionado resultados de inmunogenicidad cruzada, aunque dichos resultados sí se muestren en varios de los estudios originales incluidos. La serorrespuesta generada por la vacuna estudiada frente a cepas heterólogas parece ser limitada, como igualmente había ocurrido previamente con otras vacunas empleadas para el abordaje de diferentes brotes ocurridos en el mundo. A tenor de estos hallazgos, se puede concluir que es necesario seguir investigando en la última línea, la vacunología inversa, y que es necesario esperar a la publicación de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha para establecer recomendaciones sobre su administración universal.



# Referencias

1. Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones 2002 [Internet]. Madrid: Fundación para el estudio de la infección, 2002. Acceso 23-12-2009. URL:<http://www.vacunas.net/guia2002/capitulo2.htm#1>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mF5pdhmV>).
2. O'Hallahan J, Lennon D, Oster P, Lane R, Reid S, Mulholland K, *et al.* From secondary prevention to primary prevention: A unique strategy that gives hope to a country ravaged by meningococcal disease. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2197-2201.
3. De Kleijn ED, de Groot AB, Lafeber J, Labadie KC, van Limpt J, Visser GA, *et al.* Immunogenicity and safety of monovalent p1.7(h),4 meningococcal outer membrane vesicle vaccine in toddlers: comparison of two vaccination schedules and two vaccine formulations. *Vaccine*. 2001; 19:1141-1148.
4. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. *Vaccine*. 2007;25(16):3075-3079.
5. Picazo JJ, González F. Capítulo 10: Futuras vacunas. En Manual de vacunas en Pediatría 2008. Madrid: Asociación Española de Pediatría. Acceso 21-12-2009. URL: <http://www.vacunasaep.org/manual/10.pdf>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mC1ibI5e>).
6. Ferreira J, Porco A. Vacunas derivadas del análisis de los genomas: vacunología inversa. *Interciencia* 2008; 33(5):353-358. Acceso: 21-12-2009. URL: <http://www.scielo.org.ve/pdf/inci/v33n5/art08.pdf>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mC2PTvws>).
7. Campins M, Moraga FA. Vacunas 2008. Madrid: GlaxoSmithKline, 2008. p.79-84.
8. Navarro-Alonso JA. Vacunas antimeningocócicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(4):20-28.
9. Vázquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(Supl 1):14-18. Acceso: 21-12-2009 URL: [http://www.seimc.org/control/revi\\_Bacte/pdf/epimening.pdf](http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/pdf/epimening.pdf). (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mBze0LIX>).
10. Aase A, Naess LM, Sandin RH, Herstad TK, Oftung F, Holst J, *et al.* Comparison of functional immune responses in humans after

- intranasal and intramuscular immunisations with outer membrane vesicle vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2042-2051.
11. Navarro-Alonso JA. La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2003;21(9):513-519.
  12. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines . En Plotkin S, Orenstein W, Offit P. editors. *Vaccines 5ª edición*. Philadelphia: Elsevier, 2008. p.339-434.
  13. Navarro-Alonso JA. Perspectivas de la vacuna frente al meningococo B. *Vacunas*. 2000;(1):15-18.
  14. European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance (EU-IBIS) Network. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2006 [Internet]. Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control, 2008. Acceso: 21-12-2009. URL: [http://www.euibis.org/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.euibis.org/documents/2006_meningo.pdf). (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mC30TPml>).
  15. Resultados de la vacunación antimeningocócica en Cuba. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6(4):273-273.
  16. Institute of Environmental Science and Research Limited (ESR). The epidemiology of meningococcal disease in New Zealand in 2007 [Internet]. URL: [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8204/\\$File/meningo-annual-report-2007.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8204/$File/meningo-annual-report-2007.pdf). Revisado: 21-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mC3UFXJ5>).
  17. OMS. Meningococcal, Staphylococcal and Streptococcal Infections. [Internet]. Ginebra: OMS, 2009. Acceso: 29-12-2009. URL: [http://www.who.int/vaccine\\_research/documents/Meningo.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/Meningo.pdf). (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mO1y4XbL>).
  18. Jackson C, Lennon DR, Sotutu VT, Yan J, Stewart JM, Reid S, et al. Phase II meningococcal B vesicle vaccine trial in New Zealand infants. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):745-751.
  19. Wong SH, Lennon DR, Jackson CM, Stewart JM, Reid S, Ypma E, et al. Immunogenicity and tolerability in infants of a New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):385-390.
  20. Holmes JD, Martin D, Ramsay C, Ypma E, Oster P, Holmes JD, et al. Combined administration of serogroup B meningococcal vaccine and conjugated serogroup C meningococcal vaccine is safe and immunogenic in college students. *Epidemiol Infect*. 2008;136(6):790-799.
  21. Hosking J, Rasanathan K, Mow FC, Jackson C, Martin D, O'Hallahan

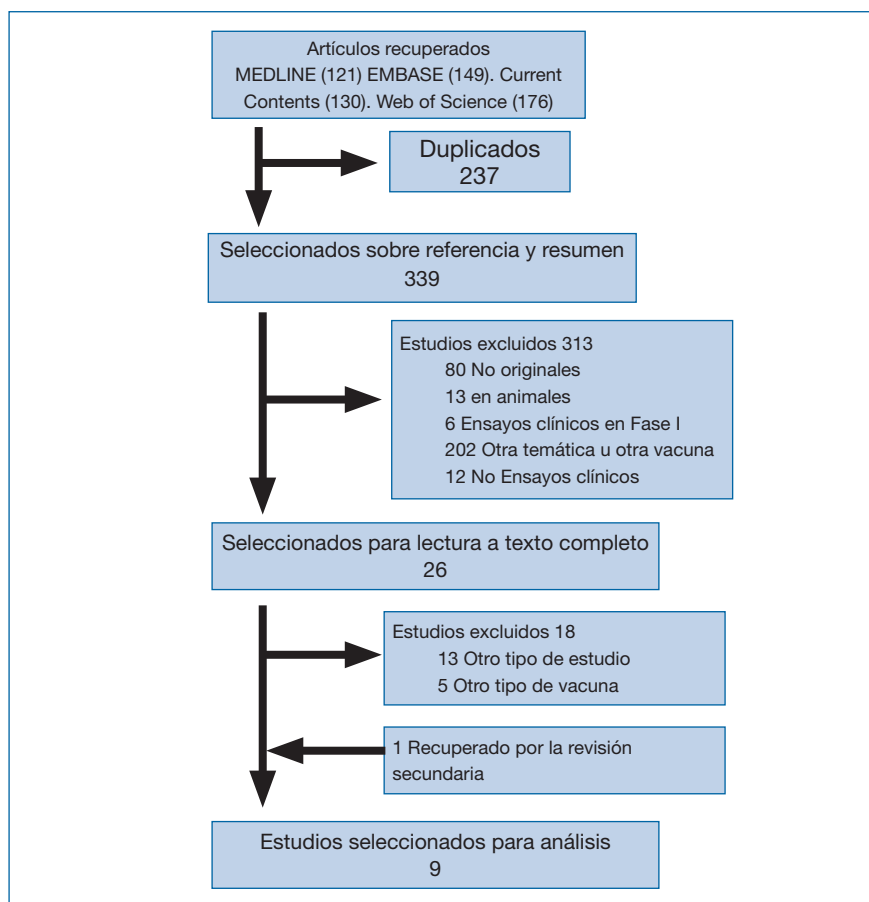
- J, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a P1.7b,4 strain-specific serogroup B meningococcal vaccine given to preteens. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(11):1393-1399.
22. Wedege E, Bolstad K, Aase A, Herstad TK, McCallum L, Rosenqvist E, et al. Functional and specific antibody responses in adult volunteers in New Zealand who were given one of two different meningococcal serogroup B outer membrane vesicle vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(7):830-838.
  23. Wong S, Lennon D, Jackson C, Stewart J, Reid S, Crengle S, et al. New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16-24 months. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):345-3450.
  24. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D, et al. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2191-2196.
  25. Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, O'Hallahan J, Oster P, Stewart J, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control. *Vaccine.* 2006;24(9):1395-1400.
  26. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. *Vaccine.* 2007;25(16):3075-3079.
  27. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal Surrogates of Protection - Serum Bactericidal Antibody Activity. *Vaccine.* 2005; 23(17-18):2222-2227.
  28. Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU, Heath PT. Vacunas conjugadas para la prevención de la meningitis y septicemia por meningococo C (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  29. García Comas L, Ramírez R, Castañeda R, Sanz JC, Vázquez J, Lasheras MD et al. Efectividad y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupo A y C. *Rev Esp Salud Pública.* 2000;74(4):425-431.
  30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17(1):1-12.





# Anexos

## Anexos 1. Selección de artículos originales. Diagrama de flujo



## Anexos 2. Estrategia de búsqueda

### MEDLINE

- #1 \*Neisseria meningitidis, serogroup B/
- #2 ((meningit\* or meningococc\*) adj5 b).ti,ab.
- #3 #1 or #2
- #4 \*Meningococcal Vaccines/
- #5 (vaccin\* or immun\* or menzb\* or menbvac\* or "men b" or menb).ti,ab.
- #6 #4 or #5
- #7 exp clinical trial/ or trial.ti. or (study adj3 phase).ti.
- #8 #6 and #3 and #7

### EMBASE

- #1 (('meningococcus' OR 'meningococci' OR 'meningococcal' OR 'meningitidis' OR 'meningitis' OR 'sepsis' OR 'septic') NEAR/5 b):ab,ti
- #2 'meningococcus vaccine'/mj
- #3 vaccin\*:ab,ti OR immun\*:ab,ti OR menzb\*:ab,ti OR menbvac\*:ab,ti OR 'men b':ab,ti OR menb:ab,ti
- #4 #2 OR #3
- #5 'clinical trial'/exp OR trial:ti OR ('study' NEAR/3 'phase'):ti
- #6 #1 AND #4 AND #5 AND [embase]/lim

### CURRENT CONTENTS

- #1 TS= ("Neisseria meningitidis")
- #2 TS= ("serogroup b")
- #3 #2 AND #1
- #4 TS= ((meningit\* OR meningococc\*) SAME "b")
- #5 #4 OR #3
- #6 TS= ("meningococcal vaccines")
- #7 TS= (vaccin\* OR immun\* OR MenZB OR MenBvac OR "Men B" OR menb)
- #8 #7 OR #6
- #9 #8 AND #5
- #10 TS= (trial)
- #11 #10 AND #9

## WEB OF SCIENCE

```
#1 TS= ("Neisseria meningitidis")
#2 TS= ("serogroup b")
#3 #2 AND #1
#4 TS= ((meningit* OR meningococc*) SAME "b")
#5 #4 OR #3
#6 TS= ("meningococcal vaccines")
#7 TS= (vaccin* OR immun* OR MeNZB OR MenBvac OR "Men
B" OR menb)
#8 #7 OR #6
#9 #8 AND #5
#10 TS= (trial)
#11 #10 AND #9
```



