MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA
VACUNA MENINGOCÓCICA DEL GRUPO B, BEXSERO

Este informe está destinado al personal sanitario

Fecha de elaboración del informe: 2 de octubre de 2015
Versión: 2

RESUMEN

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

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

Se presenta como una suspensión líquida blanca opalescente.

Indicaciones

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

La vacuna se utilizará siguiendo las recomendaciones oficiales (1).

Posología

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

La primera dosis debe administrarse a los 2 meses de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas (1).

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 73
FAX: 91 822 51 61

Tabla 1: Resumen de posología.

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad [a]	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses [b, c]
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido [d]
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido [d]

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

[b] En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses.

[c] Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados.

[d] Ver sección 5.1.

* No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular.

Estudios de compatibilidad

Bexsero puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos y tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela (1).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

Advertencias y precauciones especiales de uso

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

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

Eficacia clínica

La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos, sino que se ha deducido mediante estudios de inmunogenicidad, estudiando la respuesta de anticuerpos bactericidas mediada por complemento humano (hABS) frente a cada uno de los antígenos de la vacuna (1).

Inmunogenicidad

Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todos los programas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA.

Se dispone de datos de inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos, que se presentan a continuación:

Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 6 meses de edad

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

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

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

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:5.

** GMT = media geométrica del título.

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

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

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

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

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

** % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:5.

*** GMT = media geométrica del título.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

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

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

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

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

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

Cobertura potencial de la vacuna

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

El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de meningococos de serogrupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas de meningococos de serogrupo B aisladas durante 2007-2008 en 5 países europeos, mostró que entre el 73% y el 87% de las mismas tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna, dependiendo del país de origen. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de las cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna (1).

Seguridad

La seguridad de Bexsero se evaluó en 14 ensayos clínicos controlados, incluyendo 8.776 sujetos a partir de 2 meses de edad que recibieron al menos una dosis de Bexsero, de los cuales 5.849 fueron lactantes y niños menores de dos años (1).

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

En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre (≥ 38 °C) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (vacuna conjugada neumocócica heptavalente, vacuna frente a difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b), frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas.

Cuando Bexsero se administró sola, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. La fiebre observada, normalmente seguía un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

Dado el riesgo aumentado de fiebre, de dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad que se observa al administrar conjuntamente Bexsero con las mencionadas vacunas se debe considerar la vacunación por separado siempre que sea posible.

Por otra parte el uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales.

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

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

Utilidad de la vacuna Bexsero

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

Esta vacuna no se ha introducido de manera sistemática en ningún país del mundo hasta el momento actual, excepto en el Reino Unido, por lo que desde su autorización en 2013 los datos disponibles sobre su utilización son muy limitados.

Reino Unido es hasta el momento el único país del mundo que ha incluido recientemente la vacunación con Bexsero en su programa de inmunización infantil. La vacuna se ha comenzado a administrar de manera sistemática a niños a partir de los 2 meses de edad en septiembre de 2015 (2).

La Compañía realizará un seguimiento de la seguridad y efectividad de la vacuna, tal y como se acordó con la EMA dentro de los compromisos post-autorización. Se espera que a medio plazo se pueda disponer de estos datos, que serán muy relevantes para valorar la efectividad de la vacuna, dado que la eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos, sino mediante estudios de inmunogenicidad.

En España, desde el año 2009 se observa una tendencia descendente de la incidencia de enfermedad meningocócica invasiva, registrándose en la temporada 2011-2012 las tasas más bajas de los últimos 12 años. Este descenso está acompañado de una disminución en la mortalidad y letalidad (3).

Se dispone de datos de tipificación MATS en 300 aislamientos clínicos obtenidos en España, donde los resultados indican que el 68,7% (límites de confianza del 95% de 48-85%) de las cepas analizadas estarían potencialmente cubiertas por la vacuna. Este dato está en línea con los de otros países del entorno, aunque los niveles de cobertura son ligeramente inferiores y los intervalos de confianza son significativamente más amplios (4).

Analizando la información disponible tras la autorización de la vacuna, por parte de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en el seno del Consejo Interterritorial, se recomendó no incluir la vacuna Bexsero en el calendario oficial de vacunación infantil aunque sí se recomendó su uso para determinados grupos de riesgo y en situaciones de brote. Estas recomendaciones están en línea con las de la mayoría de los países europeos (5, 6).

Condiciones de uso y dispensación

En base a sus “características farmacológicas y por su novedad”, de acuerdo con lo establecido en el artículo 24.3 del Real Decreto 1345/2007, y teniéndose en cuenta los aspectos reflejados anteriormente, la vacuna Bexsero fue clasificada en abril de 2013 como medicamento de Uso Hospitalario, una vez autorizada en España.

En junio de 2015, el titular de la autorización de comercialización ha presentado a la Agencia nuevos datos de calidad y seguridad acumulados tras la distribución de más de 1.200.000 dosis de la vacuna en todo el mundo. Tras el análisis de estos datos se ha optado por cambiar su clasificación de medicamento de Uso Hospitalario a medicamento de prescripción médica no restringida (ver nota informativa de la AEMPS) (7).

Tal y como consta en la nota informativa, un aspecto relevante recogido en la ficha técnica que hay que remarcar es el elevado porcentaje de lactantes y niños (menores de 2 años) que presentan fiebre tras la administración de la vacuna. Esto se produce principalmente cuando la vacuna se administra conjuntamente con las vacunas del calendario de Vacunación Infantil (vacuna hexavalente y antineumocócica conjugada).

Con el objeto de reducir estos episodios de fiebre alta, se debería considerar la vacunación por separado siempre que fuera posible, dejando un intervalo de al menos dos semanas entre la administración de esta vacuna y las otras vacunas que se administran de manera sistemática.

En caso de que se hagan coincidir las dos vacunaciones, se aconseja la administración profiláctica de paracetamol.

Igualmente, en la ficha técnica se indica que no existen datos de compatibilidad de la vacuna Bexsero® con las vacunas antimeningocócicas conjugadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C, por lo cual se recomienda no administrarlas simultáneamente y dejar entre ellas un intervalo de al menos dos semanas.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

Referencias:

1. Agencia Europea de Medicamentos (Web). Bexsero: vacuna antimeningocócica grupo B. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

2. Clinical guidance on immunisation of infants against meningococcal B disease. NHS England and Public Health England. 22 junio 2015. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf

3. Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

4. Vogel U, Taha MK, Vázquez JA, Findlow J, Claus H, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CmenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infection Disease 2013;381:825-835.

5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Junio 2013. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf

6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Abril 2014. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf

   - Adenda: Modificación en “Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B.

7. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Modificación de las condiciones de prescripción y dispensación de la vacuna Bexsero: eliminación de la clasificación como de uso hospitalario. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/vacunas/2015/docs/NI-MUH_23-2015-vacuna-bexsero.pdf