

VACUNA ENFRONT DEL MENINGOCOC B

Antoni Soriano Arandes

Pediatre/Epidemiòleg. PROSICS Barcelona

Introducció

- La **malaltia meningocòcica** representa un **greu problema de salut global** associat a una **elevada morbi-mortalitat**, a pesar dels avançaments en la teràpia antibiòtica, tècniques de suport vital i estratègies de vacunació.
- Els grups d'edat més afectats són la **població pediàtrica i adolescent**.
- Els nens són particularment vulnerables al meningococ per la **immaduresa del seu sistema immune**, en particular enfront de la seva **càpsula polisacàrida**.
- Se estima que **>75% de casos de meningitis/sèpsia causades pel meningococ afecten nens <5 anys d'edat**.
- Els **adolescents** tenen la més **alta prevalença de colonització nasofaríngia** i la malaltia meningocòcica és també comú en aquesta franja d'edat.
- La OMS estima que **170.000 morts/any** són causades pel meningococ i altres meningitis bacterianes.
- La **taxa de mortalitat** pot arribar a ser del **50%**, inclús amb tractament.
- El risc de **≥1 seqüela** després de l'alta hospitalària és del **20%** (rang del 12,3-35,3%).
- En **països de baixa renda** la malaltia meningocòcica representa la **4^a causa de discapacitat**.

Meningitis bacteriana

- La epidemiologia de les meningitis bacterianes ha canviat en les 2 últimes dècades després de la introducció de les vacunes conjugades:

proteïna + polisacàrids.

- Darrers avenços:
 - ▣ Vacuna anti-Hib
 - ▣ Vacuna anti-pneumocòcica
 - ▣ Vacuna anti-meningococ C
- Dades de la OMS revelen que: Mortalitat per meningococ+Hib+pneumococ = malaria+VIH+TBC *

*World Health Organization. Meningococcal meningitis (online). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>

Epidemiologia

- ***N. meningitidis*** és un **comensal humà obligat** que viu al **tracte respiratori superior**.
- La prevalença estimada de **portadors nasofaringis oscil·la entre 0,6-34%** i és més elevada en **adolescents** i persones que viuen en espais superpoblats i confinats.
- Hi han **13 serogrupos** coneguts de *N. meningitidis*, i el 90% de les malalties estan causades pels serogrupos: **A, B, C, W135, X i Y**.
- Se estimen:
 - **500.000 casos de malaltia meningocòcica/any**
 - **Taxa de mortalitat >10%**
- La majoria de casos són als mesos **d'hivern i inici de primavera**.
- Incidència real difícil d'obtenir per diferents mètodes de vigilància epidemiològica a diferents parts del món, amb **xifres infraestimades en països en vies de desenvolupament**.
- La incidència ha disminuït a **1-3 casos/100.000 habitants per any en els països desenvolupats**.
- En **països de l'Àfrica Sub-sahariana** les taxes d'atac en períodes epidèmics poden arribar a ser de **100-800 casos/100.000 habitants per any**, amb taxes de fins 1/100 habitants.
- La **incidència dels diferents serogrupos** està canviant constantment, no només per la introducció de noves vacunes sinó també pels **canvis epidemiològics temporals cíclics**.

Epidemiologia serogrups

□ Serogrup A:

- Freqüent a UK abans de la 1^a-2^a guerra mundial.
- Des de 1970 ha desaparegut d'Europa Occidental.
- És el serogrup més comú com a causa de malaltia meningocòcica a tot el món.
- Origina brots epidèmics en el cinturó de l'Àfrica Subsahariana.
- Pics epidèmics d'incidència de 1 cas/100 habitants i taxa de mortalitat de 75% en nens i adolescents.
- Menys freqüent a països desenvolupats, però es pot trobar a parts de Xina i Rússia.

Epidemiologia serogrups

□ Serogrup B:

- Responsable de malaltia endèmica en la majoria de països desenvolupats:
Nord Amèrica/Canadà/Europa Occidental/Austràlia i Sudamèrica.
- Des de la introducció de vacuna per MenC, meningococ B representa el 80% del total de la càrrega de la malaltia meningocòcica en aquests països.
- 50% afecta a nens < 2 anys.

Epidemiologia serogrups

□ Serogrup C:

- Freqüent en països desenvolupats i ocasionalment pot originar brots epidèmics.
- Ha disminuït la seva incidència des de la introducció de la vacuna conjugada per MenC.

□ Serogrup Y:

- S'està convertint en una causa important de malaltia meningocòcica a USA i UK.

□ Serogrup X:

- Augmentant a certes parts d'Àfrica.

Distribució mundial dels serogrups del meningococ

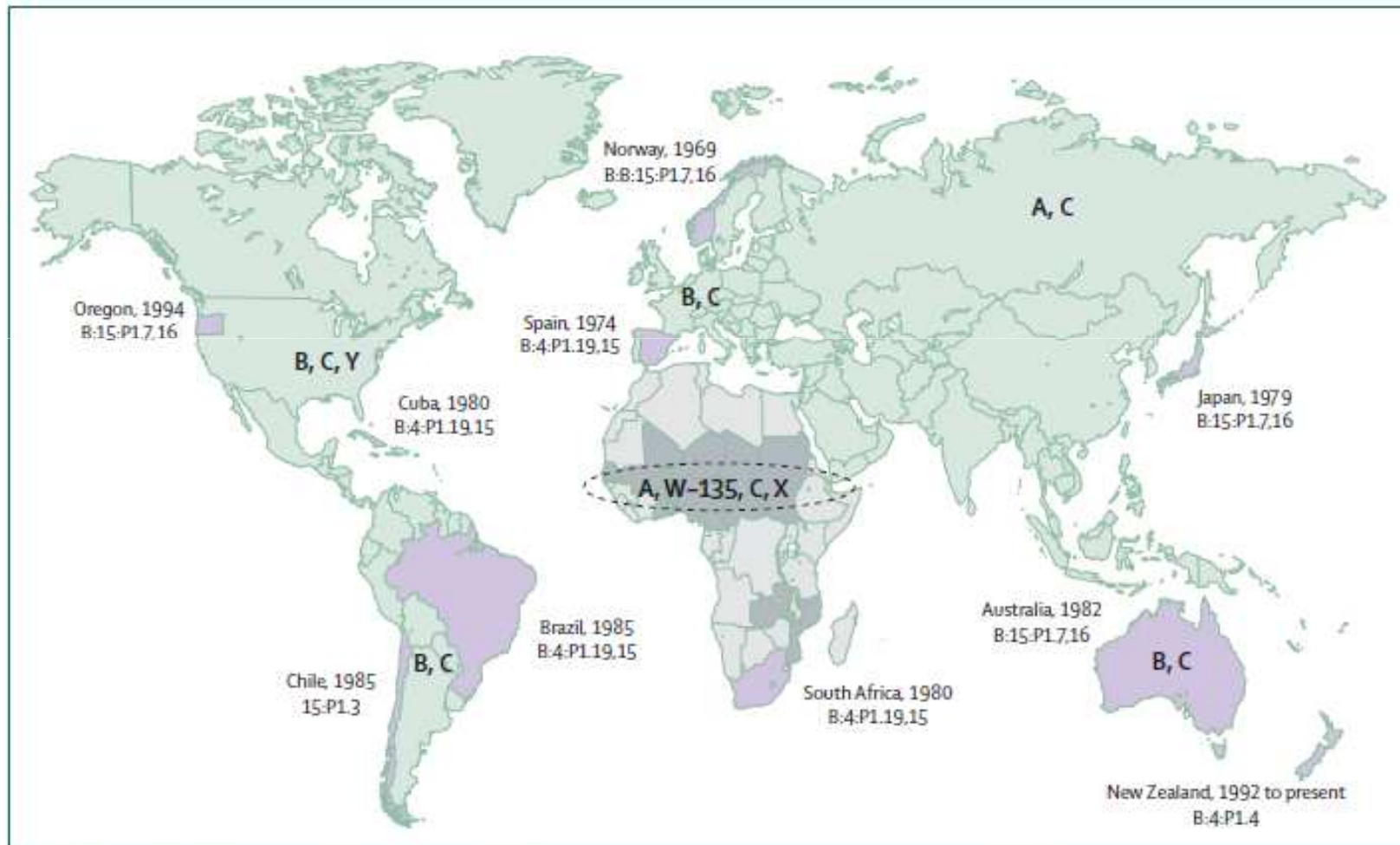


Figure 1: Worldwide distribution of major meningococcal serogroups and of serogroup B outbreaks by serotype (shaded in purple)

Incidència malaltia meningocòcica per serogrups (Atlanta-USA)

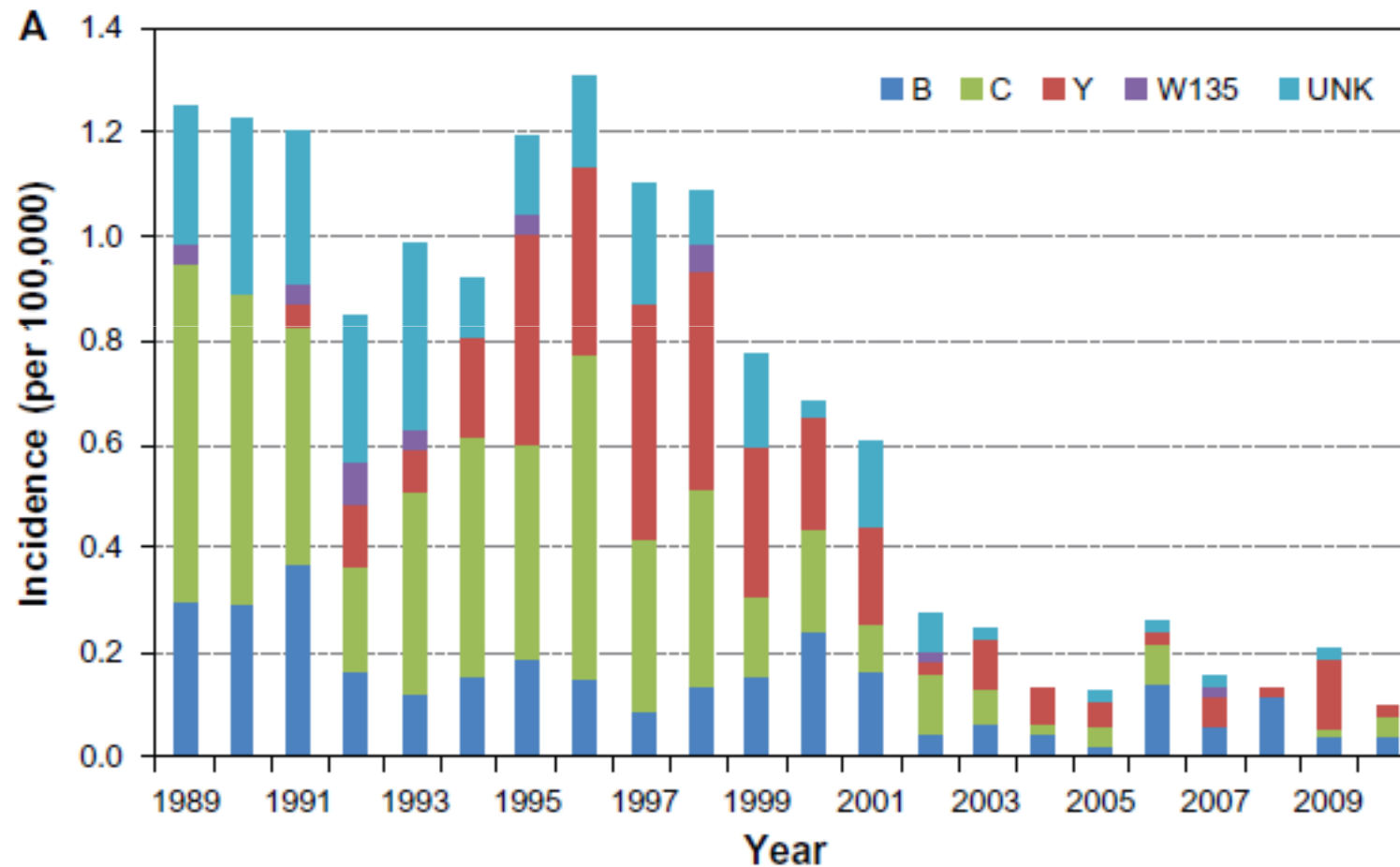
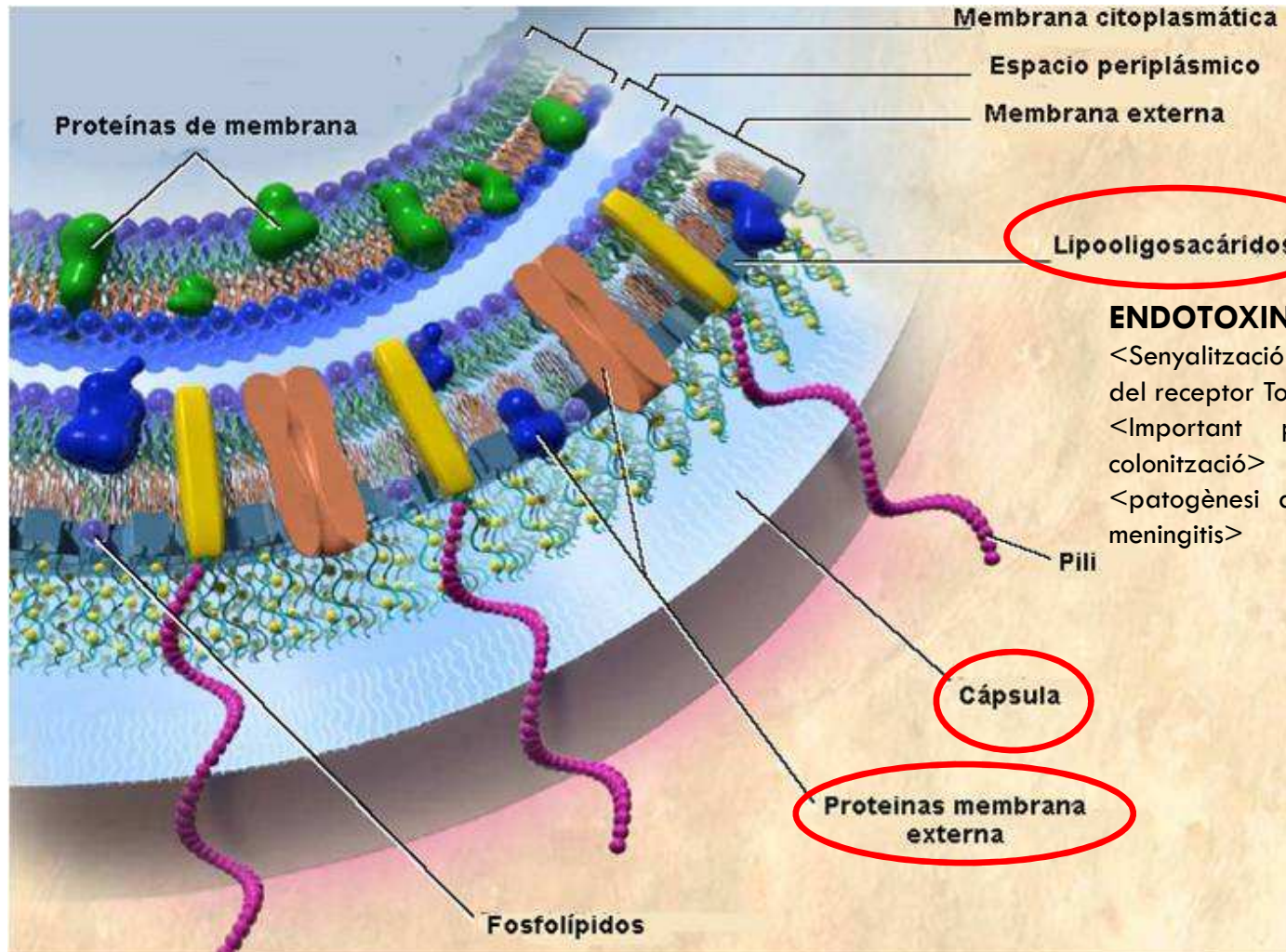


Figure 1 (A) Active bacterial core surveillance of the incidence of meningococcal disease by serogroups, 1988–2010, Metropolitan Atlanta, GA.

Vacunes per la malaltia meningocòcica

- Hi han 2 tipus de vacunes enfront de la infecció meningocòcica:
 - ▣ Vacunes polisacàrides
 - ▣ Vacunes conjugades proteïnes/polisacàrides
- Totes són dirigides a la **càpsula polisacàrida del bacteri**, que és el factor de més virulència i responsable de la prevenció de la lisi del bacteri per part dels factors mediadors del hoste.
- Limitacions de les vacunes poliscàrides:
 - ▣ La resposta immunològica enfront de les vacunes polisacàrides és insuficient en lactants i nens <2 anys per la escassa immunogenicitat dels antígens independents de cèl·lules T com els polisacàrids.
 - ▣ No fan prevenció de la colonització de la nasofaringe ni eviten, per tant, l'estat de portador asimptomàtic.
 - ▣ No generen immunitat de grup.
 - ▣ La resposta a la vacuna amb administracions repetides és incerta.
 - ▣ Les vacunes polisacàrides tetravalents ACW135Y han estat substituïdes per vacunes conjugades molt més efectives.

Càpsula meningococ



ENDOTOXINA

<Senyalització inflamatòria a través del receptor Toll-like 4>
<Important per l'adherència i colonització>
<patogènesi de sèpsia fulminant i meningitis>

Vacunes conjugades

- **Vacuna enfront serogrup A (MenAfriVac):** projecte “Meningitis Vaccine Project” de la OMS per aconseguir vacuna conjugada a **baix cost** pels 25 països del cinturó de l'Àfrica Subsahariana.
 - Població susceptible de ser vacunada:
 - 250 milions de persones de 1-29 anys.
 - Població vacunada fins ara >1 milió de persones.
- **Vacuna enfront meningococ C:** introduïda al calendari de vacunació de molts països d'Europa:
 - Molt immunogènica al llarg del temps.
 - Confereix immunitat de grup al reduir els portadors nasofaringis.
 - Incidència de la malaltia per MenC ha disminuït 94% en població vacunada i 67% en població no vacunada.
 - Dosi de record a partir dels 12 mesos d'edat: ja establerta
 - Dosi de record a partir dels 10 anys d'edat??? Recomanable segons diversos estudis.
- **Vacuna enfront ACW135Y:** introduïda al calendari USA l'any passat.

Calendari USA 2013

Vaccines	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos	18 mos	19-23 mos	2-3 yrs	4-6 yrs	7-10 yrs	11-12 yrs	13-15 yrs	16-18 yrs
Hepatitis B ¹ (HepB)	←1 st dose→															
Rotavirus ² (RV) RV-1 (2-dose series); RV-5 (3-dose series)																
Diphtheria, tetanus, & acellular pertussis ³ (DTaP; <7 yrs)												←5 th dose→				
Tetanus, diphtheria, & acellular pertussis ⁴ (Tdap; ≥7 yrs)														(Tdap)		
Haemophilus influenzae type b ⁵ (Hib)																
Pneumococcal conjugate ^{6a,c} (PCV13)																
Pneumococcal polysaccharide ^{6b,c} (PPSV23)																
Inactivated Poliovirus ⁷ (IPV) (<18 years)																
Influenza ⁸ (IIV; LAIV) 2 doses for some : see footnote 8													Annual vaccination (IIV or LAIV)			
Measles, mumps, rubella ⁹ (MMR)												←2 nd dose→				
Varicella ¹⁰ (VAR)												←2 nd dose→				
Hepatitis A ¹¹ (HepA)																
Human papillomavirus ¹² (HPV2: females only; HPV4: males and females)														(3-dose series)		
Meningococcal ¹³ (Hib-MenCY ≥ 6 weeks; MCV4-D ≥ 9 mos; MCV4-CRM ≥ 2 yrs.)														←1 st dose→		booster

13. Meningococcal conjugate vaccines (MCV). (Minimum age: 6 weeks for Hib-MenCY, 9 months for Menactra [MCV4-D], 2 years for Menveo [MCV4-CRM]).

Routine vaccination:

- Administer MCV4 vaccine at age 11–12 years, with a booster dose at age 16 years.
- Adolescents aged 11 through 18 years with human immunodeficiency virus (HIV) infection should receive a 2-dose primary series of MCV4, with at least 8 weeks between doses. See MMWR 2011; 60:1018–1019 available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6030.pdf>.
- For children aged 9 months through 10 years with high-risk conditions, see below.

Catch-up vaccination:

- Administer MCV4 vaccine at age 13 through 18 years if not previously vaccinated.
- If the first dose is administered at age 13 through 15 years, a booster dose should be administered at age 16 through 18 years with a minimum interval of at least 8 weeks between doses.
- If the first dose is administered at age 16 years or older, a booster dose is not needed.
- For other catch-up issues, see Figure 2.

Vaccination of persons with high-risk conditions:

- For children younger than 19 months of age with anatomic or functional asplenia (including sickle cell disease), administer an infant series of Hib-MenCY at 2, 4, 6, and 12–15 months.
- For children aged 2 through 18 months with persistent complement component deficiency, administer either an infant series of Hib-MenCY at 2, 4, 6, and 12 through 15 months or a 2-dose primary series of MCV4-D starting at 9 months, with at least 8 weeks between doses. For children aged 19 through 23 months with persistent complement component deficiency who have not received a complete series of Hib-MenCY or MCV4-D, administer 2 primary doses of MCV4-D at least 8 weeks apart.
- For children aged 24 months and older with persistent complement component deficiency or anatomic or functional asplenia (including sickle cell disease), who have not received a complete series of Hib-MenCY or MCV4-D, administer 2 primary doses of either MCV4-D or MCV4-CRM. If MCV4-D (Menactra) is administered to a child with asplenia (including sickle cell disease), do not administer MCV4-D until 2 years of age and at least 4 weeks after the completion of all PCV13 doses. See MMWR 2011;60:1391–2, available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6040.pdf>.
- For children aged 9 months and older who are residents of or travelers to countries in the African meningitis belt or to the Hajj, administer an age appropriate formulation and series of MCV4 for protection against serogroups A and W-135. Prior receipt of Hib-MenCY is not sufficient for children traveling to the meningitis belt or the Hajj. See MMWR 2011;60:1391–2, available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6040.pdf>.
- For children who are present during outbreaks caused by a vaccine serogroup, administer or complete an age and formulation-appropriate series of Hib-MenCY or MCV4.
- For booster doses among persons with high-risk conditions refer to <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm#mening>.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

Vacuna enfront del meningococ B

□ Problemes per aconseguir una vacuna eficaç:

- La càpsula del meningococ B és molt poc immunogènica.
- Els polisacàrids de la càpsula del MenB contenen àcid polisiàlic (àcid α -N-acetilneuramínic) que està present en moltes glicoproteïnes humanes, especialment similar als **hidrats de carboni del teixit fetal cerebral**.
- Per tant, hi ha una certa immunotolerància enfront d'aquests polisacàrids...i si modifiquem l'estructura d'aquest sucre per afegir-lo en una vacuna podríem induir una resposta autoimmune.
- Per tant,...l'abordatge per aconseguir una vacuna enfront del meningococ B ha estat diferent i les **“dianes” antigèniques** han sigut **estructures no capsulars**:
 - **Porines** de la membrana externa
 - **Vesícules de la membrana externa (OMV)** que inhibeixen l'activació del complement
 - **Lipopolisacàrids (LPS)**
 - Proteïna de superfície que s'uneix al factor H del complement (**fHbp**) per evitar la lisi bacteriana
 - Neisserial surface protein A (**NspA**): també s'uneix al factor H del complement.
- **Estratègies ????**
 - **A través d'OMV**
 - **Vacunologia reversa**

Estratègia basada en les OMV

- Les OMV poden ser separades del bacteri i aïllades com vesícules de membrana
- Les OMV contenen 4-5 grans proteïnes i altres que són citoplasmàtiques o periplasmàtiques.
- S'han desenvolupat vacunes amb diferents OMV en grans estudis d'eficàcia vacunal a:

Noruega/Cuba/Brasil/Chile i Nova Zelanda

- ▣ Noruega: estudi al 1988 amb 171.800 estudiants d'escoles secundàries (estudi RCT doble cec) >> eficàcia 57.2%, insuficient per justificar un programa de vacunació pública.
- ▣ Cuba: 106.000 estudiants de 10-14 anys >> eficàcia 83%.
- ▣ **Brasil: la mateixa vacuna (Cuba) no confirma la mateixa eficàcia en països com Brasil o Xile.**

Perquè? Basada en una única soca de meningococ, no pot protegir en situacions de malaltia per MenB multi clonal.

Estratègia basada en les OMV

□ **Nova Zelanda:**

- Des de 1991 una epidèmia per MenB afecta aquest país originant >4700 casos i >200 morts.
- Pic d'incidència al 2001 amb 17.4 casos/100000 habitants.
- A població Maori i nens de les illes del Pacífic taxes d'incidència de fins 286-368 casos per 100.000 habitants.
- A l'any 2000 les autoritats sanitàries de NZ accepten una proposta de l'Institut de Salut Pública de Noruega i del grup de vacunes Chiron per desenvolupar una vacuna i iniciar assaigs clínics.
- Es prepara una vacuna basada en OMV procedents de la soca salvatge responsable de la epidèmia a NZ: "MenNZB".
- Programa de vacunació que s'inicia al juliol del 2004: es demostra efectivitat vacunal del 80%.

...després d'aquesta experiència...

VACCINOLOGIA INVERSA

S'UTILITZEN ELS RESULTATS DE LA SEQÜÈNCIA GENÒMICA D'UNA SOCA DE MenB (MC58) PEL DESENVOLUPAMENT D'UNA VACUNA (Novartis):

- Es preveuen **600 antígens** nous que són expressats a l'E. coli i utilitzats per immunitzar ratolins.
- S'analitza el sèrum i es revelen >90 proteïnes de superfície no conegudes prèviament.
- D'aquestes **29** són capaces d'induir anticossos bactericides.
- Són escollides finalment:
 - **fHbp1: factor H lligant de la proteïna 1**
 - **Neisseria heparin binding protein NHBA: antígen lligant de la heparina de la Neisseria**
 - **NadA: adhesina A de la Neisseria**
 - **OMV-NZ: incrementava la resposta immunogènica.**
 - **PorA**
- Estudi fase II: 147 nens van ser vacunats als 2,4 i 6 mesos d'edat.
- Resposta de títols d'anticossos bactericides enfront de les soques de referència del 87-85 i 95% després de la 3^a dosi.
- Amb dosi de record als 12m: anticossos bactericides amb valors del 100-96 i 93% que induïen memòria immunològica.

Finalment...

Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules A Randomized Controlled Trial

Nicoletta Gossger, MD

Matthew D. Snape, MD, FRCPC

Ly-Mee Yu, MSc

Adam Finn, PhD, FRCP

Gianni Bona, MD

Susanna Esposito, MD

Nicola Principi, MD

Javier Diez-Domingo, MD, PhD

Etienne Sokal, MD, PhD

Birgitta Becker, MD

Dorothee Kieninger, MD

Roman Prymula, MD, PhD

Peter Dull, MD

Ellen Ypma, MSc

Daniela Toneatto, MD

Alan Kimura, MD, PhD

Andrew J. Pollard, PhD, FRCPC

for the European MenB Vaccine
Study Group

JAMA, February 8, 2012—Vol 307, No. 6

Conclusion A 4CMenB vaccine is immunogenic against reference strains when administered with routine vaccines at 2, 4, and 6 or at 2, 3, and 4 months of age, producing minimal interference with the response to routine infant vaccinations.

Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules
A Randomized Controlled Trial

fHbp1 /NadA/NHBA

+

OMV

(originaris del aillat de la soca de Nova Zelanda NZ98/254)



Vacuna 4C MenB

Objectius de l'estudi

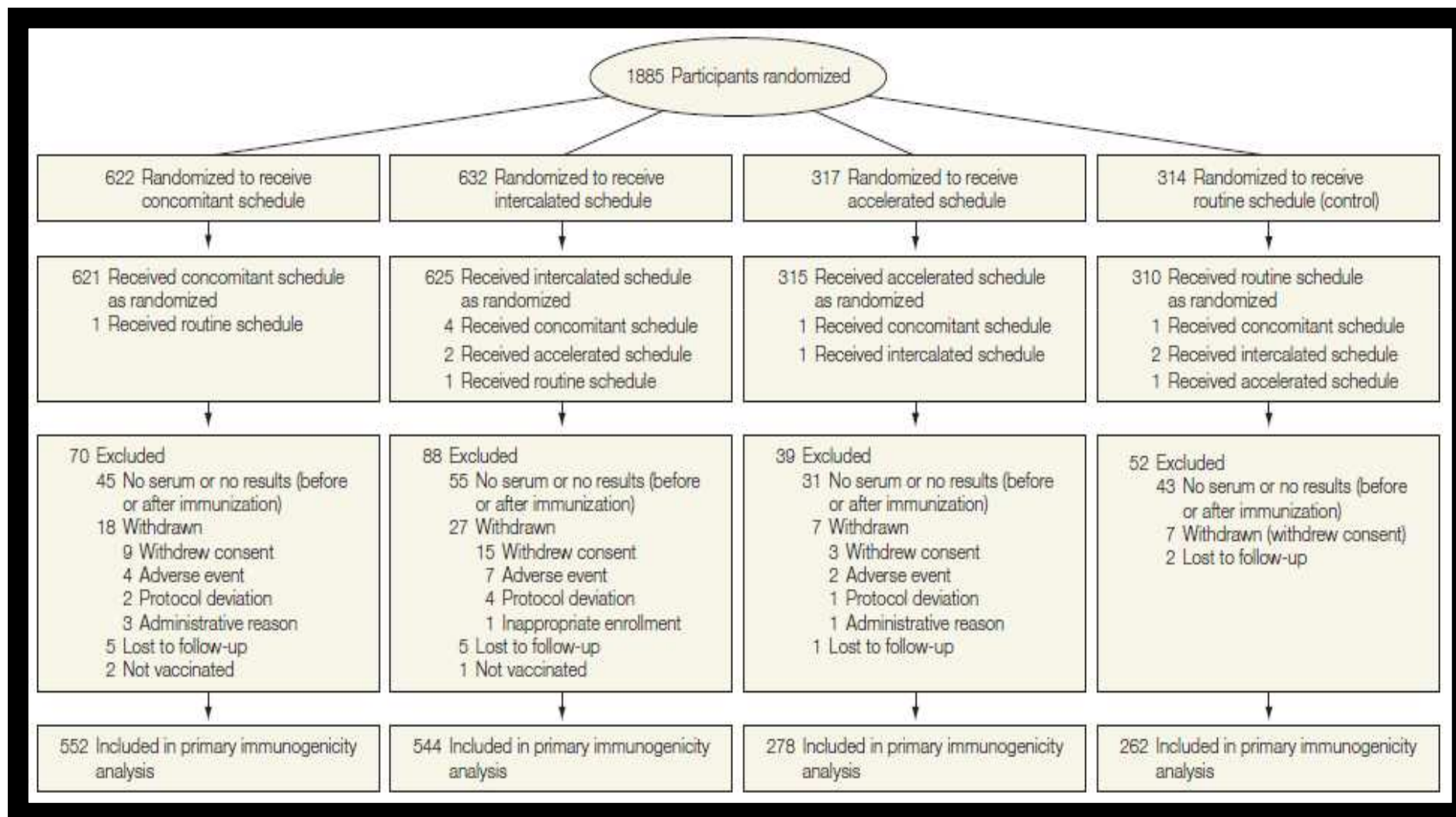


- Estudi de la immunogenicitat + reactogenicitat de la vacuna 4CMenB administrada en una gran cohort de nens en 2 esquemes diferents.
- També comprovar resposta amb administració separada o a la vegada amb altres vacunes del calendari vigent.

Mètodes

- Disseny: **fase 2b, obert, grups paral.lels, randomitzat i controlat.**
- Període: agost 2008 a juny 2010.
- **Multicèntric:** Bèlgica (6), UK (4), Rep Checa (4), Alemanya (25), Itàlia (5) i España (16).
- Participants:
 - ▣ **Criteris inclusió: sans, no prematurs, 2 mesos d'edat amb pes naixement \geq 2.5kg.**
 - ▣ **Criteris exclusió:**
 - història prèvia de malaltia meningocòccica o
 - contacte proper amb algú diagnosticat de malaltia meningocòccica
 - Administració prèvia de vacunes meningo B o C o alguna de les vacunes rutinàries
 - Malaltia aguda o crònica
 - Coneguda reacció a algun dels components vacunals
 - Immunosupressió (també corticoides)
 - Tractament antibiòtic en 6 dies anteriors
 - Transfusions sang i hemo derivats
- Consentiment informat dels pares/tutors legals.

Diagrama de flux de l'estudi



Immunologia

- S'obté sèrum abans de la primera vacunació i 30 dies (-4 a +7d) després de la 3^a dosi de 4CMenB.
- Anàlisi a Novartis Vaccines Serology Laboratory (Marburg-Alemanya).
- Determinacions:
 - ▣ **Activitat bactericida (hSBA)** enfront de 3 soques diana:
 - Soca 44/76-SL per fHBP1
 - Soca 5/99 per NadA
 - Soca NZ98/254 per OMV
 - ▣ Títol protector per hSBA $\geq 1:4$
 - ▣ **Anticossos enfront de NHBA expressats com concentracions geomètriques mitjanes (GMCs)** per ELISA

Seguretat



- Reaccions locals en el lloc d'injecció.
- Reaccions sistèmiques els 7d després de la vacunació.
- Reaccions adverses registrades per contacte telefònic durant els 7 dies posteriors a la vacunació.
- Informes de seguretat durant els 6 mesos posteriors a la darrera dosi de 4CMenB i als 10 mesos en el grup control.
- Informe de totes les reaccions adverses greus.

Estadística

- “Primary outcome”
 - ▣ % de participants amb títols de hSBA $\geq 1:5$, 1 mes després de la vacunació amb 4CMenB.
 - ▣ Es considera resposta vacunal correcta si $\geq 70\%$ per les 3 soques de referència.
- “Secondary outcomes”
 - ▣ No inferioritat de la resposta immune per 4CMenB i per les vacunes rutinàries

Resultats



- 1885 participants:
 - ▣ UK 561
 - ▣ Itàlia 371
 - ▣ Alemanya 317
 - ▣ Rep Checa 283
 - ▣ Bèlgica 248
 - ▣ España 105
- 96% van completar l'estudi (1810 totals)
- Mitjana edat en el moment d'entrada a l'estudi: 68.7 dies

Table 1. Results of the Number of Infants Achieving Bactericidal Titers of 1:5 or Greater and the Percentages at Baseline and 1 Month After the Third Vaccination (MITT Population and Multiple Imputation) and Vaccine Group Differences^a

Strain	% (95% CI) ^b					
	Concomitant	Intercalated	Accelerated	Control	Vaccine Group Differences	
					Concomitant Minus Intercalated	Concomitant Minus Accelerated
Strain 44/76-SL						
Baseline, No./total ^c	47/525	38/531	16/272	16/248		
MITT ^d	9.0 (6.7 to 11.7)	7.2 (5.1 to 10.0)	5.9 (3.4 to 9.4)	6.5 (3.7 to 10.3)	1.8 (-1.5 to 5.1)	3.1 (-0.6 to 6.8)
Multiple imputation ^e	8.7 (6.8 to 11.2)	6.80 (5.1 to 9.2)	6.8 (4.2 to 9.8)	6.5 (4.1 to 9.7)	1.9 (-1.2 to 4.9)	2.3 (-1.4 to 5.9)
Post third dose, No./total ^c	521/525	528/531	270/272	11/248		
MITT ^d	99.2 (98.1 to 99.8)	99.4 (98.4 to 99.9)	99.3 (97.4 to 99.9)	4.4 (2.2 to 7.8)	-0.2 (-1.2 to 0.8)	-0.03 (-1.3 to 1.2)
Multiple imputation ^e	98.9 (96.6 to 99.1)	98.8 (96.4 to 99.1)	98.4 (94.3 to 98.7)	10.5 (8.2 to 16.0)	0.1 (-1.4 to 1.6)	0.5 (-1.5 to 2.4)
Strain 5/99						
Baseline, No./total ^c	28/520	34/517	12/266	15/226		
MITT ^d	5.4 (3.6 to 7.7)	6.6 (4.6 to 9.1)	4.5 (2.3 to 7.7)	6.6 (3.7 to 10.7)	-1.2 (-4.1 to 1.7)	0.9 (-2.3 to 4.0)
Multiple imputation ^e	5.5 (4.0 to 7.7)	6.7 (4.9 to 8.9)	4.9 (3.0 to 7.8)	6.0 (3.7 to 9.2)	-1.1 (-3.9 to 1.7)	0.7 (-2.4 to 3.8)
Post third dose, No./total ^c	517/520	513/517	266/266	12/226		
MITT ^d	99.4 (98.3 to 99.9)	99.2 (98.0 to 99.8)	100 (98.6 to 100)	5.3 (2.8 to 9.1)	0.2 (-0.8 to 1.2)	-0.6 (-1.2 to 0.01)
Multiple imputation ^e	99.1 (96.8 to 99.3)	98.7 (96.2 to 98.9)	98.6 (94.6 to 98.9)	11.6 (9.0 to 17.2)	0.5 (-1.0 to 2.0)	0.4 (-1.6 to 2.3)
Strain NZ98/254						
Baseline, No./total ^c	18/528	5/526	6/268	2/250		
MITT ^d	3.4 (2.0 to 5.3)	1.0 (0.3 to 2.2)	2.2 (0.8 to 4.8)	0.8 (0.1 to 2.9)	2.5 (0.7 to 4.2)	1.2 (-1.2 to 3.5)
Multiple imputation ^e	3.2 (1.9 to 5.0)	1.0 (0.4 to 2.3)	2.0 (0.8 to 4.3)	0.8 (0.1 to 2.8)	2.2 (0.5 to 3.8)	1.2 (-1.0 to 3.4)
Post third dose, No./total ^c	417/528	453/526	219/268	11/250		
MITT ^d	79.0 (75.2 to 82.4)	86.1 (82.9 to 89.0)	81.7 (76.6 to 86.2)	4.4 (2.2 to 7.7)	-7.1 (-11.7 to -2.6)	-2.7 (-8.5 to 3.05)
Multiple imputation ^e	79.0 (74.8 to 81.5)	86.1 (82.0 to 88.1)	79.1 (73.5 to 82.9)	9.7 (7.2 to 14.7)	-7.0 (-11.6 to -2.44)	-0.76 (-6.5 to 5.0)

Table 2. Geometric Mean Titers and Ratios (MITT Population), by Vaccination Group^a

Strain	GMT (95% CI)				GMR (95% CI)	
	Concomitant	Intercalated	Accelerated	Control	Concomitant to Intercalated	Concomitant to Accelerated
Strain 44/76-SL^b	n = 525	n = 531	n = 272	n = 248		
Baseline						
MITT ^c	1.51 (1.41-1.61)	1.38 (1.29-1.48)	1.34 (1.23-1.46)	1.27 (1.18-1.37)	1.09 (1.00-1.18)	1.12 (1.01-1.24)
Multiple imputation ^d	1.54 (1.44-1.65)	1.40 (1.32-1.50)	1.39 (1.28-1.51)	1.29 (1.20-1.38)	1.10 (1.01-1.19)	1.11 (1.01-1.22)
Post third dose						
MITT ^c	83 (77-90)	110 (102-119)	82 (75-91)	1.26 (1.13-1.39)	0.75 (0.69-0.83)	1.01 (0.90-1.49)
Multiple imputation ^d	85 (76-92)	106 (97-116)	80 (72-90)	1.71 (1.45-2.01)	0.80 (0.72-0.88)	1.05 (0.93-1.19)
Strain 5/99^b	n = 520	n = 517	n = 266	n = 226		
Baseline						
MITT ^c	1.29 (1.20-1.38)	1.28 (1.19-1.37)	1.20 (1.10-1.31)	1.24 (1.14-1.35)	1.01 (0.93-1.10)	1.07 (0.97-1.19)
Multiple imputation ^d	1.28 (2.00-1.37)	1.29 (1.21-1.38)	1.21 (1.11-1.32)	1.24 (1.15-1.33)	1.00 (0.92-1.08)	1.06 (0.97-1.17)
Post third dose						
MITT ^c	520 (475-570)	669 (611-731)	323 (287-363)	1.43 (1.18-1.74)	0.78 (0.70-0.87)	1.61 (1.41-1.84)
Multiple imputation ^d	533 (475-598)	636 (572-709)	315 (274-361)	1.77 (1.66-2.73)	0.84 (0.74-0.95)	1.69 (1.44-1.99)
Strain NZ98/254^b	n = 528	n = 526	n = 268	n = 250		
Baseline						
MITT ^c	1.14 (1.09-1.19)	1.08 (1.04-1.13)	1.07 (1.01-1.13)	1.06 (1.03-1.10)	1.05 (0.90-1.11)	1.06 (1.00-1.14)
Multiple imputation ^d	1.13 (1.08-1.17)	1.08 (1.04-1.13)	1.06 (1.01-1.12)	1.06 (1.02-1.10)	1.04 (0.99-1.10)	1.06 (1.00-1.12)
Post third dose						
MITT ^c	12 (10-13)	17 (15-19)	11 (9-12)	1.16 (1.06-1.25)	0.68 (0.59-0.80)	1.10 (0.91-1.32)
Multiple imputation ^d	12 (10-13)	16 (14-19)	10 (9-12)	1.40 (1.25-1.57)	0.71 (0.61-0.83)	1.15 (0.95-1.38)

Reactogenicitat i seguretat

- <1% de tots els participants van tenir eritema intens, edema local o induració al lloc d'injecció.
- 12-16% en els grups concomitant i accelerat van experimentar dolor local intens després de dosi de 4CMenB comparat amb 1-3% després de dosis de DTPa-VHB-IPV/Hib o PCV-7 en el grup control.
- Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) després de qualsevol vacunació:
 - ▣ **80%** (501/624) en el grup concomitant i **76%** (243/318) en el grup accelerat
- vs
- ▣ **51%** (160/311) en el grup control i **71%** (447/627) en el grup intercalat
- Reaccions adverses greus en 158 participants:
 - ▣ 63 (10%) en el grup concomitant
 - ▣ 57 (9%) en el grup intercalat
 - ▣ 19 (6%) en el grup accelerat
 - ▣ 19 (6%) en el grup control
- D'aquestes reaccions greus 20 van ser atribuïdes a 4CMenB o vacunes rutinàries (2 Kawasaki)

Estudi multicèntric europeu per la vacuna enfrent de MenB



News > Society > Vaccines and immunisation

Doctors hail meningitis vaccine 'breakthrough'

Doctors and meningitis campaigners hope to see children in the UK immunised with new vaccine by late next year

Denis Campbell

The Guardian, Friday 16 November 2012 19.00 GMT



The European Medicines Agency has issued a 'positive opinion' about the new vaccine, Bexsero. Photograph: Valentin Flauraud/REUTERS

Doctors have hailed the development of the first vaccine against the

Share 249

Tweet 75

Share 1

Email

Article history

Society
Vaccines and immunisation · Health · Meningitis

UK news

More news

guardianjobs

Find the latest jobs in your sector:

- | | |
|-----------------|------------------|
| Arts & heritage | Health |
| Charities | Marketing & PR |
| Education | Media |
| Environment | Sales |
| Government | Senior executive |
| Graduate | Social care |

Browse all jobs

social+care Search



Director of People Services
Knowsley | £89,208 to £98,127
KNOWSLEY METROPOLITAN BOROUGH COUNCIL

Novartis receives positive CHMP opinion for Bexsero(R), a groundb Alama Agressió help preven - Alama Sanitària xplorer

http://www.reuters.com/article/2012/11/16/idUS113890+16-Nov-2012+HUG20121116 Cerca...

Novartis receives positive CHMP opinion for Bexsero(...)

REUTERS EDITION: U.S. Register Sign In t f in Search News & Quotes

Home Business Markets World Politics Tech Opinion Breakingviews Money Life Pictures Video

ARTICLE

Follow Reuters

Facebook Twitter RSS YouTube

RECOMMENDED VIDEO

Baby born with heart outside body leaves hospital...
VIDEO

Bloodthirsty "Hansel and Gretel" for grown-ups (0:48)
VIDEO

DAVOS 2013: Diplomacy must solve Iran nuclear issue...
VIDEO

Argentina proposes new debt swap
(Financial Times)

PRESS RELEASE:

Novartis receives positive CHMP opinion for Bexsero (R), a groundbreaking vaccine to help prevent devastating MenB infections, the leading cause of meningitis in Europe

* Reuters is not responsible for the content in this press release.

Fri Nov 16, 2012 7:44am EST

Novartis International AG / Novartis receives positive CHMP opinion for Bexsero®, a groundbreaking vaccine to help prevent devastating MenB infections, the leading cause of meningitis in Europe . Processed and transmitted by Thomson Reuters ONE. The issuer is solely responsible for the content of this announcement.

- o *Meningococcal serogroup B (MenB) disease is easily misdiagnosed, can kill within 24 hours and may cause serious, life-long disabilities[1],[2]*
- o *Upon approval, Bexsero will be the first and only broad coverage MenB vaccine to help protect all age groups, including infants*
- o *Anticipated approval of Bexsero highlights Novartis leadership position in global fight against meningococcal disease*

Login or register Latest from My Wire

Fet Internet 100%

Aprovació de l'EMA: 16/Nov/2012

- La EMA aprova la llicència de la nova vacuna **BEXSERO®** per protegir enfront la malaltia meningocòcica B:
 - ▣ **S'estima una protecció del 80% de les soques de MenB circulants.**
- Probabilitat d'incorporar la vacuna a finals de l'any 2013.
- Incidència de 1.870 casos per any a UK, la majoria en nens petits.
- Mortalitat 10% i seqüeles en 1 de cada 3 nens que sobreviuen amb ceguesa, sordesa, dany cerebral i perdua d'alguna extremitat.
- La Comissió Europea otorga la llicència a la vacuna com a condició prèvia perquè els diferents governs la puguin introduir al seu calendari vacunal.
- Indicacions: vacuna indicada per a la prevenció de la malaltia meningocòcica invasiva causada per *Neisseria meningitidis* grup B, a partir de los 2 mesos de edad.
- A España és necessària l'aprovació de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) per a que també es comercialitzi al nostre país.

Referències

- Koeberling O, Delany I, and Granoff DM. A Critical Threshold of Meningococcal Factor H Binding Protein Expression Is Required for Increased Breadth of Protective Antibodies Elicited by Native Outer Membrane Vesicle Vaccines. *Clin Vacc Immun* 2011; 18(5): 736–742.
- Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, Evans A, Telford KL, Ypma E, Toneatto D, Oster P, Miller E, and Pollard AJ. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(10):1127–1137.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369: 2196–210.
- Caron F, Parent du Châtelet I, Leroy JP, et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 455–63.
- Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clinical Epidemiology* 2012;4 237–245.
- Granoff DM. European Medicines Agency Recommends Approval of a Broadly Protective Vaccine against Serogroup B Meningococcal Disease. *PIDJ* 2013. DOI:10.1097/INF.0b013e318282942f.
- Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, et al. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules. *JAMA* 2012; 307 (6): 573-582.
- Taha MK, Deghmane AE. New recombinant vaccines for the prevention of meningococcal B disease. *Vaccine: Development and Therapy* 2012;2 15–22.
- Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2012; 97:993–998.



Moltes gràcies!!!