

# VACUNA MENINGOCOCICA DEL GRUPO B

## Informe de la Comisión de Farmacia

### HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

#### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial:	Bexsero®
Presentaciones:	Suspension inyectable en jeringa precargada. Uso Hospitalario.
Laboratorio:	Novartis Vaccines y Diagnostics S.L.
Precio adquisición:	PVL – RD (7.5%)+ IVA (4%): 65,4 euros
Grupo Terapéutico:	Vacunas meningococicas. Código ATC: J07AH09

#### 2.- Solicitud:

Dr. Rumbao Aguirre	FEA Pediatría	Fecha solicitud: 12/11/2014
Petición a título: Individual	Consenso Servicio	<b>Consenso + Jefe de Servicio</b>

#### 3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe

##### 3.1.-Resumen de la solicitud

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

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 solicita su inclusión para la inmunización activa de pacientes en tratamiento con eculizumab (Soliris®), según ficha técnica, estando incluido este subgrupo en los contemplados para su financiación por el Ministerio.

##### 3.2.-Resumen del informe

- Se trata de una vacuna combinada de varias proteínas procedentes del serotipo B de *Neisseria meningitidis*.
- La vacuna ha demostrado eficacia en base a los resultados serológicos sobre su capacidad inmunógena, aunque el beneficio real de esta vacuna sólo podrá evaluarse realmente tras su implantación en la vacunación sistemática.
- Actualmente se ha restringido su uso al ámbito hospitalario y su financiación a grupos de riesgo: pacientes con deficiencia de properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento (incluido los que reciben o van a recibir eculizumab), con asplenia o disfunción esplénica grave, personas que han sufrido más de un episodio de enfermedad meningocócica invasiva, personal de laboratorio que trabaje con muestras potencialmente contaminadas con *Neisseria meningitidis* y situación de brote o cuando las autoridades sanitarias lo consideren.
- El eculizumab es anticuerpo IgG monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando la escisión a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo de ataque de membrana. Es necesario vacunar a todos los pacientes que lo reciben frente a *Neisseria meningitidis*. En el caso que la administración de eculizumab no pueda ser diferida hasta obtener respuesta vacunal, podrá iniciarse el tratamiento e instaurar profilaxis antibiótica frente a *Neisseria meningitidis*. Es esencial en pacientes pediátricos seguir estrictamente las recomendaciones vacunales locales vigentes.
- El SF propone la inclusión de la vacuna para aquellos pacientes tratados con eculizumab y en las situaciones en las que Salud Pública pueda indicar en un futuro.

## 4.- Farmacología

### Indicaciones

#### EMA - AEMyPS:

Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

#### Informe de utilidad terapéutica Vacuna Meningocócica del Grupo B (Bexsero®) (Abril 2013)

En el Informe de utilidad terapéutica se recomienda establecer el **uso hospitalario** de la vacuna Bexsero®, hasta que Salud Pública determine en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema nacional de Salud, el objetivo o la política que se va a seguir respecto a esta vacuna.

### Posología:

Las pautas de inmunización deben basarse en las recomendaciones oficiales (Tabla 1)

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 (3+1)	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad (2+1)	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 primovacuna y la dosis de recuerdo
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad (2+1)	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 primovacuna 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
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

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.

## 5.- Evaluación de la eficacia

### 5.1.- Ensayos clínicos

La eficacia clínica de Bexsero® no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna.

#### 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 PorAP1.4, con los dos esquemas de vacunación ensayados (100%, 100% y 84% respectivamente). Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas con el esquema de 2, 4, 6 meses (84%) e inferiores con el esquema 2,3 y 4 meses (37-43%). (Tabla 2)

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

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

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

\*\* GMT = media geométrica del título.

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

El porcentaje de seroconversión en niños 6-11 meses un mes después de la 2ª dosis de vacuna fue 95-100% (no se determinó el % de seroconversión a los 12 meses)

En niños 12 a 24 meses, el porcentaje de seroconversión fue del 100 % un mes tras la segunda dosis de vacuna (salvo para NHBA : 63%) . Los datos 12 meses tras la segunda dosis fue 74 % (fHbp), 97% (NadA), 18% (PorA P.1.4) y 38% para NHBA.

En niños de 2 a 10 años de edad, los porcentajes de seroconversión al mes de la segunda dosis de vacuna oscilaron entre el 97-100% para los cuatro antígenos, no siendo determinados los valores a los doce meses de la segunda dosis.

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

En adolescentes se lograron % de seroconversión similares con los programas de vacunación de dos dosis con intervalo de uno o dos meses (100% al mes de la segunda dosis de vacuna reduciéndose a 75-82% a los 12 meses ).

En adultos los resultados fueron similares con la administración de dos dosis separadas 6 meses.

#### **Discusión del informe de Utilidad Terapéutica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Abril 2013).**

- Aunque se espera que la respuesta inmune obtenida tras la vacunación sea protectora, y dada la dificultad de obtener estudios de eficacia pre-autorización, se han aceptado los planes de realización de estudios observacionales postautorización, con el fin de estudiar la efectividad en países europeos.
- Una vacuna frente a meningococo grupo B en principio sería muy útil en lugares de elevada incidencia o en situación de brote epidémico. Sin embargo, el beneficio de esta vacuna sería

relativamente bajo en la población general en la situación actual, ya que la enfermedad por meningococo B es poco frecuente en Europa (3.400-4.800 casos/año).

- En España se observa una tendencia descendente de la incidencia de enfermedad meningocócica invasiva, registrando en la temporada 2011-2012 las tasas más bajas de los últimos 12 años. Este descenso está acompañado de una disminución de la mortalidad y letalidad.
- Es difícil conocer el beneficio exacto de Bexsero hasta no disponer de datos en el uso poblacional de la vacuna o de estudios de efectividad postautorización.
- Se desconoce si la utilización poblacional proporciona protección comunitaria por interferir o no con el transporte nasofaríngeo de la bacteria, por lo que actualmente no es posible conocer el impacto en la prevención de la enfermedad meningocócica por serogrupo B en España.
- En base a la ausencia de datos de eficacia clínica con esta vacuna, con una incidencia actualmente contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B, y a la espera de obtener datos de efectividad postautorización, y ante la ausencia en estos momentos de recomendaciones oficiales de uso por parte de Salud Pública, se recomienda establecer el uso hospitalario de la vacuna Bexsero hasta que Salud Pública determine, en el seno del Consejo Interterritorial del SNS, el objetivo o la política a seguir con respecto al uso de esta vacuna.

#### **Financiación de la vacuna (Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de trabajo “ uso de 4CMenB en situaciones especiales”). Abril 2014**

- El Ministerio de Sanidad confirmó la financiación de la vacuna de Novartis para la prevención de la enfermedad por meningococo B, aunque por el momento su uso ha quedado restringido **al ámbito hospitalario** y para aquellos **supuestos de alto riesgo**: pacientes con deficiencia de properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento (incluido los que reciben o van a recibir eculizumab), con asplenia o disfunción esplénica grave, personas que han sufrido más de un episodio de enfermedad meningocócica invasiva, personal de laboratorio que trabaje con muestras potencialmente contaminadas con *Neisseria meningitidis* y **situación de brote** o cuando las autoridades sanitarias lo consideren.

## **6. Evaluación de la seguridad (según Ficha Técnica e IUT)**

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 14 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 8776 pacientes con más de 2 meses de edad, que recibieron al menos una dosis de Bexsero®. (5849 lactantes hasta 2 años, 250 niños (2 a 10 años de edad) y 2677 adolescentes y adultos).

En **lactantes y niños (menores de 2 años)** la reacción adversa local y sistémica más común observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad.

La fiebre  $\geq 38^{\circ}$  se observó muy frecuentemente con Bexsero, con una frecuencia de aparición similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Sin embargo la fiebre aparecía más frecuentemente cuando esta vacuna se administraba concomitantemente a las vacunas rutinarias de la infancia.

Se observó fiebre  $\geq 38^{\circ}$  en un 96% de los niños tras la administración de cualquier dosis de Bexsero frente a un 80% tras la administración de cualquier vacuna rutinaria sola.

En un estudio se ha sugerido recurrir al uso profiláctico de antipiréticos o separar la administración de Bexsero de la administración de las vacunas rutinarias.

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

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

No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

## 7. Evaluación Económica

Es la primera vacuna antimeningocócica grupo B, por lo que no procede estudio comparativo.

	PVL- RD + IVA	Posología	Coste Total
Bexsero®	65,4 euros	<b>3 dosis + 1</b> (lactantes 2 a 5 meses)	261,6 euros
		<b>2 dosis + 1</b> (lactantes 6 a 23 meses)	196,2 euros
		<b>2 dosis</b> (niños mayores 2 años, adolescente y adultos)	130,8 euros

## 8.- Area de Conclusiones

- Bexsero® es la primera vacuna comercializada para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria Meningitidis* grupo B.
- Esta indicada para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad.
- En base a la ausencia de datos de eficacia clínica, la incidencia contenida de la enfermedad meningocócica por serogrupo B y a la espera de disponer de datos de efectividad postautorización, y ante a la ausencia de recomendaciones oficiales de uso por parte de Salud Pública, se recomienda seguir las recomendaciones oficiales:
  - Uso restringido al ámbito hospitalario
  - Pacientes de riesgo: asociados a déficit del complemento, asplenia, personal de laboratorio expuesto.
  - Situación de brote.
  - Otras situaciones establecidas por las autoridades sanitarias
- Se ha solicitado por parte del servicio de pediatría la inclusión de Bexsero para la inmunización de pacientes en tratamiento con eculizumab (Soliris®). El eculizumab es un medicamento que produce bloqueo en el sistema del complemento a nivel de C5, y predispone a infecciones por microorganismos que producen meningitis. Por tanto este uso esta incluido en los supuestos financiados por el Ministerio.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No es esperable que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

#### Infeción meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). En estos pacientes existe el riesgo de enfermedad por serogrupos poco frecuentes (en concreto, Y, W135 y X), aunque puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris. Los pacientes con HPN deben ser vacunados 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Soliris. Los pacientes con SHUa que vayan a ser tratados con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados. Los pacientes deben revacunarse de acuerdo con las directrices médicas vigentes sobre vacunación. Se recomienda la

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Bexsero ®. Ficha técnica. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)
2. Informe de Utilidad Terapeutica vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero®. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.
3. Soliris®. Ficha técnica. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf)
4. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de trabajo "uso de 4CMenB en situaciones especiales". [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB\\_situacEspeciales.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf).