

Revisión

Raquel Abad¹
Federico Martín-Torres^{2,3}
María Elena Santolaya⁴
Angelika Banzhoff⁵
Carmen González-
Inchausti⁶
María Gabriela Graña⁷
Julio A. Vázquez¹

Del genoma de un patógeno a una vacuna efectiva: la vacuna de cuatro componentes frente a los meningococos del serogrupo B

¹Laboratorio de Referencia para Meningococos, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra. Majadahonda-Pozuelo Km. 2,200, 28220 Majadahonda, Madrid, España

²Hospital Clínico Universitario de Santiago, Pediatría Traslacional y Enfermedades Infecciosas, Rúa da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España

³Grupo de investigación sobre Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Universidad de Santiago, Praza do Obradoiro 0, 15705 Santiago de Compostela, A Coruña, España

⁴Hospital Dr Luis Calvo Mackenna, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Antonio Varas 360, 7500539 Providencia, Santiago, Chile

⁵GSK, Departamento Médico Global, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburgo, Alemania

⁶GSK, Departamento Médico, C/ Severo Ochoa 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, España

⁷GSK, Departamento Médico, Avenue Andrés Bello 2687, floor 19, 7550000 Las Condes, Santiago, Chile

Article history

Received: 5 April 2019; Accepted: 22 May 2019

RESUMEN

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI), causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, supone una mortalidad y morbilidad significativas. La incidencia de la enfermedad alcanza el máximo entre lactantes <1 año y niños pequeños en todo el mundo. En Europa, el serogrupo B de *N. meningitidis* es responsable de más del 50 % de todos los casos de EMI, mientras que en Latinoamérica la mayoría de los casos de EMI se deben a los serogrupos B o C. El desarrollo de una vacuna efectiva frente al serogrupo B ha supuesto un reto para los investigadores a lo largo de más de medio siglo. Los polisacáridos capsulares del serogrupo B no eran antígenos vacunales apropiados, y el éxito de las vacunas de vesículas de la membrana externa (OMV) se limitaba a las cepas bacterianas homólogas. La vacunología inversa permitió desarrollar una vacuna meningocócica de 4 componentes que incluía tres antígenos novedosos y las OMVs (4CMenB). Cada componente de la vacuna posee una diana distinta. La vacuna 4CMenB ha sido autorizada basándose en datos de inmunogenicidad y seguridad, debido a que la baja incidencia de la enfermedad impide la realización de estudios de eficacia clínica. El análisis de anticuerpos bactericidas en suero con complemento humano (hSBA) mide los anticuerpos funcionales del suero de los sujetos vacunados (es decir, la inmunogenicidad vacunal) y constituye un correlato de protección aceptado. La cobertura de cepas vacunales se ha evaluado tanto mediante el análisis de la hSBA, como mediante otro método más conservador denominado Sistema de Tipificación de Antígenos Meningocócicos (MATS). Desde 2013, se han recogido datos de

efectividad en vida real de 4CMenB. La vacuna resultó efectiva en el control de brotes de Norteamérica y los datos recientes de introducción de la vacuna en el programa nacional de vacunación de lactantes del Reino Unido, han revelado una efectividad vacunal del 82,9 % tras las dos primeras dosis, junto a un perfil de seguridad aceptable.

PALABRAS CLAVE : 4CMenB; anticuerpos bactericidas; *Bexsero*; inmunogenicidad; enfermedad meningocócica invasiva; *Neisseria meningitidis*; vacunología inversa; seguridad; Meningococo serogrupo B; vacuna

From a pathogen's genome to an effective vaccine: the four-component meningococcal serogroup B vaccine

ABSTRACT

Invasive meningococcal disease (IMD), caused by the bacterium *Neisseria meningitidis*, entails significant mortality and morbidity. Disease incidence is highest in infants <1 year and young children globally. In Europe, *N. meningitidis* serogroup B is responsible for over 50% of overall IMD cases, whereas the majority of IMD cases in Latin America is caused either by serogroup B or C. The development of an effective vaccine against serogroup B has challenged the researchers for over half a century. Serogroup B capsular polysaccharide was an inappropriate vaccine antigen, and the success of outer membrane vesicle (OMV) vaccines was restricted to homologous bacterial strains. Reverse vaccinology led to the development of a 4-component meningococcal vaccine including three novel antigens, and OMVs (4CMenB). Each vaccine component has a different target. 4CMenB has been authorised based on its immunogenicity and safety data because the low disease incidence precluded formal clinical efficacy studies. Human serum bactericidal antibody (hSBA) assay tests functional antibodies in the serum of vaccinated individuals (i.e. the

Correspondencia:
Raquel Abad, Laboratorio de Referencia para Meningococos, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra. Majadahonda-Pozuelo Km. 2,200, 28220 Majadahonda, Madrid, España
Tfno.: +34 918223617
Fax: +34 915097901
E-mail: rabad@isci.ies

vaccine immunogenicity), and is the accepted correlate of protection. Vaccine strain coverage has been assessed both through hSBA assays and a more conservative method named Meningococcal Antigen Typing System (MATS). Effectiveness data of 4CMenB have been collected in the field since 2013. The vaccine proved effective in outbreak control in North America, and recent data from the introduction of the vaccine in the United Kingdom infant national immunisation programme reveal a vaccine effectiveness of 82.9% for the first two doses, with an acceptable safety profile.

KEYWORDS: 4CMenB; bactericidal antibody; *Bexsero*; immunogenicity; invasive meningococcal disease; *Neisseria meningitidis*; reverse vaccinology; safety; serogroup B meningococcus; vaccine



ACCESO A LA VÍDEO PRESENTACIÓN

Del genoma de un patógeno a una vacuna efectiva: la vacuna de cuatro componentes frente a los meningococos del serogrupo B

INTRODUCCIÓN

La meningitis y la septicemia son las presentaciones clínicas más habituales de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI). La EMI produce una mortalidad significativa y las tasas de letalidad varían entre el 8 y el 15 % si la enfermedad es tratada, llegando hasta el 50 % si no se trata [1]. Entre los supervivientes de la EMI, del 10 al 20 % sufren secuelas a largo plazo, que pueden ser físicas (p. ej., amputaciones, cicatrices), neurológicas (p. ej., alteraciones de la audición/visión, convulsiones, trastornos cognitivos, déficits motores) o relacionadas con la salud mental (p. ej., ansiedad) y la conducta [1-4].

La EMI es producida por la bacteria *Neisseria meningitidis*, que es transmitida persona a persona mediante secreciones respiratorias y saliva [1]. Los serogrupos A, B, C, W, X e Y son responsables de la mayoría de los casos de EMI [1, 5].

La incidencia de EMI varía según el grupo etario y la región geográfica [6]. La prevalencia de los serogrupos patógenos también difiere según la región. La incidencia de EMI suele ser más alta en lactantes y niños pequeños, con picos secundarios en la adolescencia y en las personas mayores de 65 años en algunos lugares [6, 7].

En Europa, los serogrupos meningocócicos B (MenB) y C (MenC), son los responsables de la mayoría de los casos de enfermedad [6]. Desde 2012 hasta 2016, las tasas de notificación de MenB y MenC descendieron en Europa. En 2016, la tasa global de notificaciones de EMI llegó a 0,6 casos por 100.000 habitantes y el 54 % de los casos confirmados de EMI se debieron a MenB [8].

En España, la incidencia de EMI alcanzó 0,58 por 100.000 habitantes en la temporada de 2016-2017. La incidencia máxima ocurrió entre lactantes menores de un año y niños pequeños (de 1-4 años): 7,89 y 3,13 casos confirmados por 100.000 habitantes, respectivamente. La mayoría de los casos (51,5 %) se produjeron por MenB [9].

En Latinoamérica, la incidencia notificada de EMI ha

oscilado entre 0,1 y 1,8 por 100.000 habitantes [10, 11]. En países como Brasil, tras la introducción de la vacuna conjugada frente a MenC, la prevalencia de este serogrupo disminuyó hasta el 59 % en 2017, mientras que MenB fue responsable del 21 % de todos los casos en ese mismo año [12, 13]. En Argentina y Chile, el serogrupo W (MenW) ha emergido en los dos últimos decenios como una causa importante de EMI en ambos países [14, 15]. En 2017, la mayoría (59 %) de los casos de EMI de Chile fueron causados por MenW y el 33 % por MenB [16]. En Argentina, MenB y MenW provocaron el 59% y el 24% de todos los casos de EMI, respectivamente [17]. La mayor incidencia de EMI se dio en los lactantes menores de un año [11, 14].

DESARROLLO E HISTORIA DE LAS VACUNAS MENINGOCÓCICAS

La tabla 1 muestra los distintos tipos de vacunas frente a *N. meningitidis* según la naturaleza química de los antígenos y resume sus características principales.

La primera vacuna meningocócica fue desarrollada con éxito en respuesta a una epidemia de EMI por MenC en los reclutas del ejército de los Estados Unidos entre 1969 a 1971 [2]: como antígeno se utilizó un polisacárido capsular purificado específico de MenC [18].

Las vacunas de polisacáridos bivalentes y tetravalentes que cubrían los serogrupos A y C, ó A, C, W e Y, respectivamente, han estado disponibles desde la década de los 70 [19] y se han mostrado eficaces para el control de brotes [20]. Sin embargo, estas vacunas de primera generación tienen algunos inconvenientes graves como consecuencia de su incapacidad para inducir una respuesta dependiente de linfocitos T [21].

Las vacunas de polisacáridos conjugados supusieron un avance importante; el polisacárido capsular está unido por enlace covalente a una proteína muy inmunógena. De esta manera, se aumentó la inmunogenicidad en los niños menores de 2 años [22, 23], se indujo memoria inmune [24], se observó una reducción en la portación y un efecto rebaño [25, 26].

Desafortunadamente, este método no funcionó con MenB [27]. El polisacárido capsular de MenB es idéntico al ácido N-acetilneuramínico, ampliamente presente en humanos y que como autoantígeno, resulta poco inmunógeno en la especie humana. Además, el uso de este polisacárido en una vacuna podría desencadenar autoanticuerpos [28, 29].

Otra alternativa es el uso de vacunas de vesículas de la membrana externa (OMV), que contienen proteínas expuestas en la superficie en su conformación nativa. Se ha demostrado que las vacunas OMV inducen una respuesta de anticuerpos bactericidas del suero y han protegido frente al desarrollo de la enfermedad meningocócica en distintos entornos (Chile, Noruega, Cuba y Nueva Zelanda). Sin embargo, las proteínas antigénicas principales poseen una gran variabilidad en su secuencia, por lo que las vacunas OMV frente a MenB no inducen anticuerpos protectores frente a las cepas heterólogas [30].

Tabla 1 Tipos de vacunas frente a *Neisseria meningitidis* y características principales

| Tipo de vacuna | Antígenos principales | Serogrupos diana | Uso | Mejoras principales | Limitaciones |
|----------------------------|--|------------------|---------------------------------|--|---|
| Vacunas de polisacáridos | Polisacáridos capsulares | A, C, W, Y | respuesta a brotes | N/D | - poca inmunogenicidad para niños <2 años - ninguna memoria inmunitaria - hiporrespuesta - técnica no adecuada para el serogrupo B |
| Vacunas conjugadas | Polisacáridos capsulares + proteína transportadora (DT, TT, CRM ₁₉₇) | A, C, W, Y | prevención y respuesta a brotes | - mayor inmunogenicidad para niños <2 años - memoria inmunitaria - protección directa e indirecta - reducción de la portación | - técnica no adecuada para el serogrupo B |
| Vacunas OMV | PorA | B | respuesta a brotes | N/D | - no induce protección frente a cepas heterólogas debido a la alta variabilidad genética de la proteína antigénica (PorA) |
| Vacuna basada en proteínas | Dos variantes de fHbp | B | prevención y respuesta a brotes | - Intervalo de cepas | N/D |
| | PorA + 3 antígenos de <i>Neisseria</i> derivados del genoma | B | prevención y respuesta a brotes | - Buena inmunogenicidad - Buena efectividad - Amplio intervalo de cepas | N/D |

CRM₁₉₇: material de reacción cruzada 197; DT: toxoide diftérico; fHbp: proteína de unión al factor H; N/D: no determinado; TT: toxoide tetánico; OMV: vesícula de membrana externa. CRM₁₉₇ es un derivado atóxico del toxoide diftérico.

DESARROLLO, MEDIANTE VACUNOLOGÍA INVERSA, DE UNA VACUNA MENINGOCÓCICA CON UNA AMPLIA COBERTURA FRENTE A MenB (4CMenB)

Identificación de proteínas candidatas idóneas para el desarrollo de 4CMenB. La perspectiva de una vacuna universal frente a MenB parecía remota hasta finales de la década de 1990, momento en que los investigadores presentaron un nuevo método para el desarrollo de vacunas, la vacunología inversa.

La vacunología inversa comienza con la secuenciación de todo el genoma del patógeno, para acabar identificando proteínas antigénicas capaces de inducir protección con un espectro amplio de cobertura [31, 32].

La secuenciación del genoma completo de la cepa MC58, una cepa virulenta de *N. meningitidis*, permitió la identificación de 2.158 genes (*predicted genes*, en inglés). Posteriormente, durante los ensayos *in silico* este número se redujo hasta 570:

el objetivo de esta etapa era seleccionar genes que codificaran proteínas accesibles al sistema inmunitario, es decir, que se localizaran en la membrana externa o que fueran secretadas. Estos genes se expresaron después en *Escherichia coli* y en total, se produjeron y purificaron 350 proteínas recombinantes [31].

A continuación, se utilizaron esas proteínas recombinantes purificadas (es decir, los antígenos candidatos) para inmunizar a ratones. La localización en la membrana externa de los antígenos candidatos se comprobó mediante inmunoprecipitación de extractos celulares totales y de proteínas purificadas de la membrana externa con sueros de ratones inmunes [32, 33]. Los inmunosueros también se analizaron mediante inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA), citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS) y análisis de la actividad bactericida del suero (SBA). Con las pruebas ELISA y FACS se comprobó la localización en la superficie de los antígenos candidatos y se evaluó cuantitativamente la respuesta de anticuerpos antes y después de la inmunización

[33]. El objetivo del análisis SBA era medir la capacidad de los antígenos candidatos para inducir una actividad bactericida mediada por complemento [33], utilizado como correlato de protección de eficacia de la vacuna en humanos [34, 35]. De los 350 antígenos candidatos analizados, 91 fueron positivos de una manera robusta en al menos una de las pruebas (ELISA, FACS o SBA) [33]. Aún más importante, 28 de los 350 antígenos candidatos indujeron SBA en ratones [33, 36].

En esta etapa, se examinó la capacidad de los antígenos candidatos para inducir una protección pasiva en ensayos de protección murina o en ensayos SBA. Para los análisis SBA se emplearon sets de bacterias que contenían cepas patógenas de MenB, aisladas en todo el mundo, a lo largo de muchos años, y representativas de la diversidad natural de este serogrupo. El objetivo era seleccionar antígenos que proporcionaran la máxima cobertura de cepas posible, es decir, que incluyeran cepas homólogas y heterólogas [31, 36].

Las proteínas candidatas finalmente elegidas se denominaron antígenos de *Neisseria* derivados del genoma (GNA): GNA2132 (antígeno de unión a la heparina de *Neisseria* o NHBA), GNA1870 (proteína de unión al factor H o fHbp) y GNA1994 (adhesina A de *Neisseria* o NadA) [33]. El NHBA y la fHBP se incluyeron en la vacuna como proteínas de fusión con GNA1030 y GNA2091, respectivamente [33, 35].

Vacuna meningocócica 4CMenB de 4 componentes frente a MenB. La formulación final de 4CMenB (*Bexsero*, GSK) contiene 50 µg de cada una de las tres proteínas recombinantes identificadas por medio de vacunología inversa y 25 µg de las OMVs de la cepa NZ98/254 de MenB. Esta última contiene PorA P1.4 [33], que es el antígeno inmunodominante de la vacuna basada en OMV utilizada en el control del brote de Nueva Zelanda (vacuna MenZB) [37, 38] y se añadió para proporcionar una cobertura más amplia de cepas y porque reforzaba la inmunogenicidad de las proteínas recombinantes incluidas en la vacuna [33, 39].

Los cuatro antígenos vacunales cumplen funciones biológicas diversas en *N. meningitidis*: fHbp se une al factor H humano y, en consecuencia, facilita la supervivencia bacteriana en la sangre; NadA facilita la adhesión y la invasión de las células epiteliales humanas; NHBA se une a la heparina, que fomenta la supervivencia bacteriana en la sangre; y la PorA P1.4 favorece la evasión inmunitaria (tabla 1) [30].

Los cuatro componentes implicados en los distintos mecanismos de supervivencia bacteriana se combinaron para conferir un espectro más amplio de cobertura vacunal y reducir las posibilidades de evasión de la bacteria [33].

CORRELACIÓN ENTRE LA PROTECCIÓN Y EL SISTEMA DE TIPIFICACIÓN DE ANTÍGENOS MENINGOCÓCICOS (MATS)

Los estudios de eficacia clínica constituyen el "gold standard" para demostrar la eficacia vacunal y, por eso, son los más recomendados para el registro de vacunas. Sin embargo, estos estudios no se pueden efectuar con las

vacunas meningocócicas debido a la escasa incidencia de la enfermedad. En su lugar, las vacunas meningocócicas glicoconjugadas se han registrado en base a datos de inmunogenicidad y seguridad sin ningún estudio formal de eficacia [40]. Los datos de inmunogenicidad se recogen mediante un análisis de anticuerpos funcionales, el análisis SBA con complemento humano (hSBA). De acuerdo con la serie de estudios de Goldschneider et al. de la década de 1960 y otros análisis [41], los análisis hSBA se han aceptado como correlato de protección [34, 35]. En los primeros estudios clínicos se aplicaron umbrales $\geq 1:4$ para los títulos hSBA pero, en estudios posteriores, se adoptó un valor más conservador $\geq 1:5$, pues el límite inferior del intervalo bilateral de confianza (IC) del 95 % para un título de 1:5 es un título de 1:4 [38].

Con las vacunas que utilizan polisacáridos capsulares como antígenos diana, se cubren todas las cepas que expresan esa cápsula. En cambio, 4CMenB se dirige a proteínas subcapsulares de la superficie de la bacteria, que pueden variar en su secuencia y nivel de expresión de una cepa a otra, lo cual influye en su capacidad de ser atacadas por los anticuerpos bactericidas [35]. Además del análisis de inmunogenicidad, la evaluación de la eficacia vacunal exige, por lo tanto, una evaluación del número de cepas MenB circulantes que serían destruidas por los anticuerpos inducidos con la vacuna, lo cual permite estimar la cobertura de cepas. Preferentemente, la cobertura de cepas se debería medir con análisis hSBA, donde la cepa testada, si es susceptible, es destruida. Sin embargo, la realización del análisis hSBA, teniendo en cuenta el elevado número de cepas MenB circulantes diversas (más de 8000 cepas) [42], ofrece dificultades logísticas y éticas porque se necesitarían grandes volúmenes de suero [30, 35, 43].

En este contexto, se desarrolló un método nuevo conocido como MATS, que permite calcular la cobertura de cepas con 4CMenB. El MATS es un análisis tipo ELISA de las proteínas recombinantes de 4CMenB combinado con la genotipificación convencional de PorA. El MATS se diseñó en base a una correlación con la destrucción inducida en hSBA. Predice el porcentaje de cepas de MenB que podría cubrir la vacuna en una región geográfica, por medio del cálculo de la expresión y de la reactividad cruzada de las variantes antigénicas incluidas en la vacuna, tomando una colección de aislados bacterianos representativos de esa región geográfica [43]. Sin embargo, MATS es muy conservador y subestima la cobertura real de las cepas. De hecho, algunas cepas que, según MATS, no estarían cubiertas por la vacuna, fueron destruidas en los análisis hSBA [35, 44]. No se tienen en cuenta los efectos sinérgicos de los diversos componentes de la vacuna, ni los efectos complementarios de los anticuerpos no bactericidas y constituyentes menores de OMV [45, 46]. Además, la expresión de las proteínas puede ser diferente en los aislados cultivados *in vitro* vs. la expresión en la bacteria durante una infección natural. Así, la expresión de NadA está reprimida en las condiciones de cultivo empleadas en MATS. Por último, la expresión de NHBA está regulada por la temperatura y se reduce a 37°C, temperatura a la que se efectúa el MATS [43, 47].

EXPERIENCIA CON 4CMenB EN EL MUNDO REAL

Pauta recomendada. Los estudios clínicos se han ejecutado con sujetos de distintos grupos etarios (lactantes, niños, adolescentes y adultos). La respuesta inmunitaria obtenida ha variado en función de la edad del sujeto y del antígeno vacunal pero, al menos, el 95 % de los lactantes que recibieron una pauta 3+1 (2, 4, 6 y 12 meses) presentaron títulos hSBA $\geq 1:5$ frente a los 4 antígenos vacunales (1 mes después de la dosis del mes 12) [48] y el 99-100 % de adolescentes que recibieron pautas diferentes de dos dosis (administradas al cabo de 1 y 2 ó 6 meses) presentaron títulos hSBA $\geq 1:4$ frente a los 3 antígenos vacunales examinados (1 mes después de la segunda dosis) [49].

La Comisión Europea aprobó hace poco una nueva pauta reducida (2+1) de 4CMenB para lactantes. Esta pauta está indicada a partir de los 3 meses de edad y supone 2 dosis primarias más un recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad. La aprobación de esta pauta se apoya en los estudios de Martínón et al., en los que se demostró que la inmunogenicidad de 4CMenB es similar con las pautas 2+1 y 3+1 [7, 50]. En los lactantes vacunados con una pauta de 3,5, 5 y 11 meses, entre el 88 y el 100 % presentaron títulos hSBA $\geq 1:4$ frente a los 4 antígenos contenidos en la vacuna 1 mes después de la dosis de recuerdo [7].

Datos de uso de 4CMenB en programas de vacunación en el mundo real. 4CMenB se registró por primera vez en Europa en 2013 [51]. Hoy se encuentra registrada en 42 países y ya se han distribuido más de 30 millones de dosis en todo el mundo (datos GSK noviembre de 2018).

4CMenB se ha administrado en respuesta a brotes en universidades estadounidenses. El primer brote tuvo lugar en la Universidad de Princeton, donde se diagnosticaron nueve casos de EMI por MenB (un caso en una universidad cercana) y se administraron 13.775 dosis de la vacuna en respuesta a ese brote: 7.143 jóvenes adultos recibieron la primera dosis y 6.632 la segunda. El segundo brote sucedió en la Universidad de California, Santa Bárbara (UCSB): 5 casos y alrededor de 17.500 dosis administradas (dosis 1: 9.831; dosis 2: 7.707) [52]. Para detener los dos brotes se introdujo 4CMenB en este país, antes de su registro, en base a la solicitud de aplicación de un nuevo medicamento en investigación de la Food and Drug Administration (FDA) [53, 54]. Tras la obtención de la autorización de comercialización para su administración a sujetos de 10-25 años en Estados Unidos, 4CMenB se utilizó en otros brotes como el de la Universidad Santa Clara (3 casos y aproximadamente 9.600 dosis de 4CMenB administradas: dosis 1: 4.921 y dosis 2: 4.731) [55] y el de la Universidad de Massachusetts Amherst (2 casos y más de 11.000 dosis administradas de la vacuna MenB; los servicios de salud universitaria administraron fundamentalmente 4CMenB) [56]. Tras implementar los programas de vacunación no surgieron nuevos casos de EMI entre las personas vacunadas [54, 55]. Los datos de seguridad de los dos primeros brotes (Princeton y UCSB) están publicados y se corresponden con las observaciones previas de los estudios clínicos [52].

En Quebec, Canadá, en mayo de 2014 se puso en marcha una campaña masiva de vacunación de corta duración en la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean en respuesta al incremento prolongado en la incidencia de MenB. El programa se dirigía a sujetos con una edad de entre 2 meses y 20 años. Desde entonces y hasta diciembre de 2016 no se declaró ningún caso de EMI entre los cerca de 49.000 sujetos vacunados. Además, el riesgo de enfermedad disminuyó de manera significativa (razón entre tasas: 0,22, IC del 95 %: 0,05-0,92, P=0,04) y no se detectó ninguna reacción adversa (RA) grave o inesperada relacionada con la vacuna [57].

La vacuna 4CMenB se introdujo en septiembre de 2015 en el programa de vacunación de lactantes del Reino Unido con una pauta reducida (2+1) a los 2, 4 y 12 meses de edad [58]. 4CMenB se coadministra junto al resto de vacunas sistemáticas de la lactancia y se aconseja a los padres que administren paracetamol de forma profiláctica con las dos primeras dosis de la lactancia [58]. Diez meses después de iniciar el programa, la efectividad de las dos primeras dosis vacunales alcanzó el 82,9 % con unos altos niveles de cobertura vacunal (95,5 % para una dosis y 88,6 % para dos dosis antes de los 6 meses de edad) [59]. Hace poco, el *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) publicó resultados preliminares tras dos años del comienzo del programa de vacunación, el número de casos de EMI por MenB sigue descendiendo entre los lactantes candidatos a la vacuna, con independencia de la cobertura vacunal. De manera curiosa, también se señala que ciertos casos de EMI por MenB evolucionaron de forma más leve como posible efecto de la vacunación [60].

En línea con la implementación del programa de vacunación, *Public Health England* ha efectuado una revisión de la seguridad de la vacuna: tras la distribución de 3 millones de dosis a 1,29 millones de lactantes a lo largo de 21 meses, y no se detectó ninguna RA significativa nueva. El perfil de seguridad se ajustó a los parámetros esperados y conocidos durante los estudios clínicos. La reactogenicidad de la vacuna no afectó al cumplimiento de la pauta vacunal ni de 4CMenB ni de otras vacunas sistemáticas [61]. Sin embargo, en un estudio reciente de Reino Unido se señaló un incremento significativo de las visitas a servicios de urgencias y de los ingresos hospitalarios tras la inclusión de 4CMenB como parte de las vacunas sistemáticas de la infancia [62]. Sin embargo, también se señaló que no había aumentado ningún otro marcador de la posible gravedad de las RA y de los ingresos tras la vacunación con 4CMenB (p. ej., convulsiones, duración de la estancia hospitalaria) [63]. El JCVI recomienda la profilaxis con paracetamol con las dos primeras dosis de 4CMenB [58]. Se ignora la adherencia a esta recomendación [63]. Aunque la fiebre es una RA conocida tras la vacunación con 4CMenB, las directrices nacionales en Reino Unido, en las que se recomienda un estudio a fondo de la fiebre de los lactantes, implicarían pruebas, tratamientos antibióticos e ingresos innecesarios. Este sería el precio a pagar para prevenir la meningitis, si bien esas las directrices nacionales probablemente deban revisarse [62, 64, 65].

Foco en el Paciente

¿Cuál es el contexto?

La enfermedad meningocócica invasiva es una enfermedad poco frecuente pero grave con una mortalidad y morbilidad significativas. Del 8 al 15 % de los pacientes muere y del 10 al 20 % sufren secuelas a largo plazo. En Europa, la enfermedad está causada sobre todo por el serogrupo B; los grupos etarios más afectados son los lactantes y niños pequeños. El desarrollo de una vacuna contra la enfermedad causada por el serogrupo B del meningococo (MenB) ha resultado complicado. Después de más de 20 años de investigación se desarrolló una vacuna MenB llamada *Bexsero* a través de una innovadora técnica conocida como "vacunología inversa". Esta vacuna combina cuatro componentes, cada uno de ellos con una diana distinta, que impactan en los diversos mecanismos de supervivencia de la bacteria.

¿Cuál es la novedad?

Aquí se resumen los aspectos esenciales del desarrollo de *Bexsero*, sus características y su impacto en la vida real. A lo largo de su desarrollo, esta vacuna ha mostrado una buena inmunogenicidad y una alta cobertura de cepas por lo que se previó de forma lógica una efectividad adecuada en la vida real. Hoy, la efectividad de la vacuna se ha confirmado tras campañas de vacunación que se han llevado a cabo en Estados Unidos, Canadá y sobre todo Reino Unido mediante el programa nacional de vacunación de lactantes.

¿Cuál es el impacto?

Teniendo en cuenta la evidencia creciente en cuanto a su efectividad y a un perfil de seguridad aceptable, esta nueva vacuna frente a MenB se ha introducido en los programas nacionales de vacunación de lactantes en países, como Irlanda, Italia, Andorra y Lituania.

Figura 1 Foco en el paciente

CONCLUSIONES

4CMenB combina cuatro componentes, cada uno de ellos con una diana diferente, que influyen en los diversos mecanismos de supervivencia bacteriana. Prácticamente todas las cepas invasivas de MenB contienen genes para, al menos, un componente y la mayoría de las cepas invasivas de MenB contienen genes para más de un componente, lo que brinda múltiples dianas potenciales para los anticuerpos inducidos por la vacuna, aun cuando la expresión de un antígeno resulte baja o fenotípicamente distinta [30].

4CMenB ha demostrado un buen perfil de inmunogenicidad junto con una alta cobertura de cepas, lo que hizo prever una buena efectividad en vida real así como un perfil aceptable de seguridad. Esto ha sido ahora confirmado tras las campañas de vacunación llevadas a cabo en Estados Unidos, Canadá y, sobre todo, en Reino Unido, a través de su programa nacional de vacunación de lactantes. En la figura 1 se resumen el contexto, los resultados y el impacto de esta revisión para los profesionales sanitarios.

DECLARACIÓN DE MARCA COMERCIAL

Bexsero es una marca comercial del grupo de compañías GSK.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la plataforma Business & Decision Life Sciences por el soporte editorial y en la coordinación de manuscritos, así como en el diseño de las animaciones digitales, en nombre de GSK. Grégory Leroux coordinó el desarrollo del manuscrito y el apoyo editorial, y Valerie Lafontaine proporcionó apoyo en el diseño. Los autores también agradecen el apoyo para la redacción médica de Marie Cloes (Business & Decision Life Sciences, en nombre de GSK).

FINANCIACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals SA financió la revisión bibliográfica, así como la elaboración y publicación del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

FMT refiere haber recibido honorarios de Astra Zeneca, Janssen and Merck Sharp & Dohme; honorarios personales de Merck Sharp & Dohme, Pfizer y Sanofi Pasteur; apoyo no económico del grupo de compañías GSK; y honorarios por

ensayos remitidos a su institución por Ablynx, Astra Zeneca, el grupo de compañías GSK, Janssen, MedImmune, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novavax, Pfizer, Regeneron y Sanofi Pasteur, fuera de la publicación enviada. MES refiere haber recibido honorarios de Novartis, el grupo de compañías GSK y Pfizer fuera de la publicación enviada. AB, CGI y MGG son empleados del grupo de compañías GSK. CGI posee acciones del grupo de compañías GSK. JAV refiere haber recibido honorarios de Pfizer, Novartis y Sanofi Pasteur; honorarios personales de Novartis, el grupo de compañías GSK, Pfizer y Sanofi Pasteur fuera de la publicación enviada. RA no declara ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIONES

RA, MES, AB, CGI, MGG y JAV concibieron la idea de este artículo y ejecutaron la búsqueda bibliográfica. Todos los autores analizaron e interpretaron la bibliografía publicada y participaron en la elaboración del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso pleno a los datos y aprobaron el manuscrito final. Todos los autores se hicieron responsables de todos los aspectos del trabajo y se ocuparon de investigar y resolver adecuadamente las cuestiones relacionadas con la exactitud e integridad de cualquier apartado del mismo. La investigación descrita se efectuó de acuerdo con las recomendaciones del ICMJE para la ejecución, notificación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. El autor, al que se dirige la correspondencia, asumió la responsabilidad de enviar el manuscrito final para su publicación.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Meningococcal meningitis. [cited 27 August 2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>.
- Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1146-60. doi: 10.1080/21645515.2018.1451810.
- Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018;7(4):421-38. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2.
- Martinón-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolesc Health*. 2016;59(2 Suppl):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.
- Roupael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1.
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11(1):17. doi: 10.1186/1478-7954-11-17.
- Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.023.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease [cited 22 November 2018]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-invasive-meningococcal-disease_1.pdf.
- Centro Nacional de Epidemiología. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2016-2017 [cited 17 July 2018]. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2018/RENAVE-mng_2016-2017.pdf.
- Sáfadi MAP, Valenzuela MT, Carvalho AF, De Oliveira LH, Salisbury DM, Andrus JK. Knowing the scope of meningococcal disease in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;41:e118. doi: 10.26633/RPSP.2017.118.
- Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, et al. The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29(18):3363-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.058.
- Sáfadi MA, Berezin EN, Arlant LH. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):91-3. doi: 10.1093/jpids/piu027.
- Secretaria de Estado da Saúde - Coordenadoria de Controle de Doenças - Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas - Brasil [cited 2 November 2018]. Available from: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2017_2.pdf.
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(4):313-28. doi: 10.1080/14760584.2017.1258308.
- Sáfadi MA, O'Ryan M, Valenzuela Bravo MT, Brandileone MC, Gorla MC, de Lemos AP, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015;33(48):6529-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.055.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio, Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis* 2017 [cited 1 November 2018]. Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%201-52%202017%20v2.pdf>.
- INEI-ANLIS. Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. OPS. 2017 - *Neisseria meningitidis* [cited 29 October 2018]. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2018/07/Tablas-vigilancia-SIREVA-II-Nm-2017.pdf>.
- Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J*

- Exp Med. 1969;129(6):1349-65. PMID: 4977282.
19. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(7):851-61. doi: 10.1586/erv.09.48.
 20. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD, et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA*. 1998;279(6):435-9. doi: 10.1001/jama.279.6.435.
 21. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165 Suppl 1:S49-52. doi: 10.1093/infdis/165-Supplement_1-S49.
 22. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partidge S, Chang SJ, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;275(19):1499-503. doi: 10.1001/jama.1996.03530430043037.
 23. Twumasi PA, Jr., Kumah S, Leach A, O'Dempsey TJ, Ceesay SJ, Todd J, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis*. 1995;171(3):632-8. doi: 10.1093/infdis/171.3.632.
 24. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002;186(9):1353-7. doi: 10.1086/344324.
 25. Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197(5):737-43. doi: 10.1086/527401.
 26. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326(7385):365-6. doi: 10.1136/bmj.326.7385.365.
 27. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL, et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis*. 1972;126(5):514-21. doi: 10.1093/infdis/126.5.514.
 28. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983;2(8346):355-7. doi: 10.1016/S0140-6736(83)90340-9.
 29. Häyrinen J, Jennings H, Raff HV, Rougon G, Hanai N, Gerardy-Schahn R, et al. Antibodies to polysialic acid and its N-propyl derivative: binding properties and interaction with human embryonal brain glycopeptides. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1481-90. doi: 10.1093/infdis/171.6.1481.
 30. Toneatto D, Pizza M, Masignani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(5):433-51. doi: 10.1080/14760584.2017.1308828.
 31. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287(5459):1816-20. doi: 10.1126/science.287.5459.1816.
 32. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2688-91. doi: 10.1016/S0264-410X(00)00554-5.
 33. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 2:B87-97. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.033.
 34. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969;129(6):1307-26. doi: 10.1084/jem.129.6.1307.
 35. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19490-5. doi: 10.1073/pnas.1013758107.
 36. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Aricò B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(29):10834-9. doi: 10.1073/pnas.0603940103.
 37. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. McNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2191-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.063.
 38. European Medicines Agency. Bexsero. Product information. Annex I - Summary of product characteristics [cited 29 August 2018]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/bexsero#product-information-section>.
 39. Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Human Vaccin*. 2011;7(6):646-53. doi: 10.4161/hv.7.6.15482.
 40. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20 Suppl 1:S58-67. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00299-7.
 41. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlates of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(5):780-6. doi: 10.1128/CDLI.10.5.780-786.2003.
 42. Jolley K. *Neisseria* Multi Locus Sequence Typing website. University of Oxford [cited 4 December 2018]. Available from: <https://pubmlst.org/neisseria/>.
 43. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine*. 2015;33(23):2629-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.015.
 44. Froisi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013;31(23):4968-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.006.
 45. Sanders H, Feavers IM. Adjuvant properties of meningococcal outer

- membrane vesicles and the use of adjuvants in *Neisseria meningitidis* protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(3):323-34. doi: 10.1586/erv.11.10.
46. Vu DM, Wong TT, Granoff DM. Cooperative serum bactericidal activity between human antibodies to meningococcal factor H binding protein and neisserial heparin binding antigen. *Vaccine*. 2011;29(10):1968-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.075.
47. Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F, Boccadifuoco G, Brunelli B, Brier S, et al. Transcriptional regulation of the *nadA* gene in *Neisseria meningitidis* impacts the prediction of coverage of a multi-component meningococcal serogroup B vaccine. *Infect Immun*. 2013;81(2):560-9. doi: 10.1128/IAI.01085-12.
48. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.
49. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.
50. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect*. 2018;76(3):258-69. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.005.
51. European Medicines Agency. Bexsero. Authorisation details [cited 30 August 2018]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/bexsero#authorisation-details-section>.
52. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, Miller M, Leighton K, McGilvray M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. *J Am Coll Health*. 2017;65(6):380-8. doi: 10.1080/07448481.2017.1312418.
53. U.S. Food and Drug Administration. January 23, 2015 Approval Letter - BEXSERO [cited 30 August 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm431446.htm>.
54. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015;135(5):798-804. doi: 10.1542/peds.2014-4015.
55. Biswas HH, Han GS, Wendorf K, Winter K, Zipprich J, Perti T, et al. Notes from the Field: Outbreak of Serogroup B Meningococcal Disease at a University – California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(20):520-1. doi: 10.15585/mmwr.mm6520a3.
56. University of Massachusetts Amherst. 2018 Update on Meningitis B. [cited 30 August 2018]. Available from: <https://www.umass.edu/gateway/meningitis>.
57. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1263-7. doi: 10.1093/cid/cix154.
58. Public Health England. MenB vaccination: introduction from September 2015 – Correspondence [cited 30 August 2018]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/menb-vaccination-introduction-from-1-september-2015>.
59. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388(10061):2775-82. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3.
60. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 07 February 2018 [cited 30 August 2018]. Available from: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusr2tc/file/284102495624>.
61. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(6):395-403. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30103-2.
62. Nainani V, Galal U, BATTERY J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child*. 2017. doi: 10.1136/archdischild-2017-312941.
63. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):894-8. doi: 10.1136/archdischild-2017-313079.
64. Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):899-902. doi: 10.1136/archdischild-2016-311020.
65. Ladhani SN, Riordan A. The yin and yang of fever after meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):881-2. doi: 10.1136/archdischild-2017-313419.