Vacuna anti-meningocócica B en fase 2/3.

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. Santolaya M, O'Ryan M, Valenzuela M, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. *Lancet* 2012; 379: 617-24.

Introducción: La enfermedad meningocócica (EM) esporádica o epidémica causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, B, C, W-135 e Y, sigue causando una importante morbi-mortalidad en todo el mundo. Se han desarrollado vacunas contra cuatro serogrupos (A-C-W135 e Y), inicialmente en base a polisacárido capsular serogrupo-específico y posteriormente vacunas conjugadas. Tras la implementación de la vacuna conjugada contra *N. meningitidis* serogrupo C en programas de vacunación, el serogrupo B es actualmente la mayor causa de EM en Europa y sigue siendo el más prevalente en Latinoamérica, causando más de 60% de la EM en Chile. Es sabida la dificultad del desarrollo de vacunas contra el serogrupo B dada la similitud de su polisacárido capsular con moléculas de adhesión neural humana, resultando una pobre respuesta inmunológica. La vacuna 4CMenB es una vacuna desarrollada por el método de vacunología reversa que consiste en la secuenciación del genoma bacteriano, con el fin de identificar proteínas potencialmente inmunogénicas, en este caso proteínas de membrana externa. Este es un estudio de inmunogenicidad y tolerabilidad de la vacuna 4Cmen B en adolescentes chilenos.

Método: Estudio fase 2b/3 aleatorio con placebo, controlado, ciego, realizado en 12 centros educacionales de Santiago y Valparaíso, Chile. Se vacunaron en forma voluntaria, adolescentes entre 11 y 17 años, sin historia previa de EM o vacunación contra *N. meningitidis* serogrupo B, los que recibieron en forma aleatoria y ciega, una, dos o tres dosis de vacuna en intervalos de uno, dos o seis meses. En la primera etapa del estudio, recibieron una dosis, dos dosis separadas por un mes o por dos meses, tres dosis de 4CMenB o tres dosis de placebo. En la segunda etapa, a los 6 meses, los participantes que habían recibido una o dos dosis de 4CMenB, recibieron en forma aleatoria en proporción 1:2 4CMenB o placebo, resultando 8 grupos de estudio. Al sexto mes, los participantes que habían recibido sólo placebo, recibieron una dosis de vacuna y los con tres dosis de vacuna recibieron placebo. Los adolescentes debían registrar con posterioridad a la vacunación, temperatura axilar, reacciones locales (dolor, induración, eritema) y sistémicas (decaimiento, mialgia, artralgia, cefalea, náuseas), ausentismo escolar y uso de analgésicos o antipiréticos. Además se registraron otros eventos adversos en la visita de seguimiento. Se recolectaron sueros basales y al mes de cada inyección para el análisis de actividad bactericida en suero (ABS) contra cepas de referencia del serogrupo B, definiéndose como protector con títulos de ≥ 4 .

Resultados: Entre junio 2008 y diciembre 2010, fueron incluidos 1.631 adolescentes, de los cuales, 1.378 (84%) completaron la vacunación primaria y 1.431 (88%)

a los 6 meses, de los cuales, 456 recibieron una dosis de 4CMenB y 975 recibieron placebo; en 80% de los participantes se analizaron sueros a los 7 meses. Entre 92 y 97% de los adolescentes con una dosis de vacuna tuvieron títulos $\text{ABS} \geq 4$; 99-100% de los que recibieron dos o tres dosis ($p < 0,0145$) y 29-50% de los que recibieron placebo. A los 6 meses, 91-100% de los participantes tuvieron títulos ≥ 4 después de dos o tres dosis de vacuna y 73-76% después de una dosis. Hubo un descenso de los títulos después de dos meses de la primera dosis que declinaron después de 6 meses en participantes que no recibieron una segunda dosis; no obstante, alcanzó 99-100% con un refuerzo de una segunda y tercera dosis a los 6 meses. Las reacciones adversas locales y sistémicas fueron similares después de cada dosis de 4CMenB y no aumentaron con las inyecciones subsecuentes; sin embargo, fueron más frecuentes que con el placebo. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas y se resolvieron a los pocos días de la inyección. La reacción local más común fue el dolor en los receptores de la vacuna (86%) vs. placebo 60%. Las reacciones sistémicas más frecuentes fueron malestar general (51% en vacunados vs. 30% en el grupo placebo), cefalea (42 vs 27%) ($p < 0,0001$), temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$ fue reportado en 4% de los vacunados vs 2% en el grupo placebo y fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ en 1% de vacunados vs $< 1\%$ en el grupo placebo. No hubo eventos adversos serios relacionados a la vacuna.

Conclusiones y comentario: El estudio demuestra una adecuada inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB (99-100%) en adolescentes chilenos con administración de dos dosis, separadas por 1-6 meses, contra el serogrupo B de *N. meningitidis*. Las reacciones locales y sistémicas fueron mayores en receptores de la vacuna que con placebo, pero la mayoría fueron leves y transitorias. La reacción más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección. La reactogenicidad no aumentó con dosis posteriores. A pesar que no es un estudio para evaluar protección global de la vacuna contra todas las cepas circulantes de *N. meningitidis* del serogrupo B en el mundo, será de gran interés evaluar la protección real de la vacuna, de acuerdo a la epidemiología de cada país. Además, en un futuro, será interesante seguir a la población vacunada y estudiar el tiempo en que se mantienen los niveles de anticuerpos a largo plazo. Debe destacarse que es un estudio chileno, realizado en población chilena, publicado en una revista científica de alto impacto, que nos entrega resultados auspiciosos de una vacuna para una enfermedad catastrófica causante de una alta mortalidad en el mundo.

Paulina Coria

Hospital Luis Calvo Mackenna