

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO: Efecto de una pauta reducida de vacuna 4CMenB frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B en Inglaterra: un estudio de cohortes nacional.

Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, 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 Dec 3;388(10061):2775-82.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **AEMyPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **CDC** (Centres for Disease Control And Prevention): Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos; **CMBD:** conjunto mínimo básico de datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; **ECA:** estudio aleatorizado con grupo control; **ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay): ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; **EMA** (European Medicines Agency): Agencia Europea de Medicamentos; **EMI:** enfermedad meningocócica invasiva; **Enf MenB:** enfermedad meningocócica B; **FDA** (Food and Drug Administration): Agencia de Estados Unidos para medicamentos y alimentos; **HR:** hazard ratio; **hSBA** (human serum bactericidal assay): Ensayo bactericida en suero tras adición de complemento humano; **IC 95%:** intervalo con un nivel de confianza del 95%; **ITT:** análisis por intención de tratar; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que sin tratar; **OR:** odds ratio; **PCR** (polymerase chain reaction): reacción en cadena de la polimerasa; **PP:** análisis por protocolo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

NOTA: Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los RR y OR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para un nivel de confianza del 95%. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/c%C3%A1culo_or_y_tranformaci%C3%B3n_en_r.xlsx

I. INTRODUCCIÓN

La bacteria *Neisseria meningitidis* es la responsable de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), que afecta mayoritariamente a niños entre los 3 y 12 meses de edad, seguidos por el grupo de adolescentes. De los 13 serogrupos conocidos de *N. meningitidis*, sólo seis (A, B, C, W-135, X e Y) se han identificado como causa necesaria de EMI. Se trata de una enfermedad de alta gravedad, mortalidad y con posibilidad de dejar secuelas, cuya causa principal es el serogrupo B en la franja etaria de 0 a 4 años. Las secuelas más frecuentemente descritas son déficits neurológico, auditivo, motor y visual; convulsiones, problemas del comportamiento, dolor crónico, cicatrices e incluso, amputación de extremidades.

En agosto de 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la comercialización de la vacuna 4CMenB (Bexsero®) frente a meningococo del serogrupo B, basándose en la inducción de anticuerpos funcionales bactericidas en suero frente a los 4 antígenos de la vacuna, medida mediante un hSBA (ensayo bactericida en suero tras adición de complemento humano), pero no sobre la reducción en la incidencia de enfermedad meningocócica B mediante ensayo clínico, justificándolo en que la baja incidencia basal exigiría una muestra enorme. En septiembre de 2015, el Reino Unido fue el primer país en introducir esta vacuna en un programa de inmunización infantil nacional, financiada con fondos públicos, lo cual supuso la primera oportunidad de diseñar e implementar un estudio observacional para estudiar los resultados en salud, concretamente la reducción de la incidencia de enfermedad meningocócica B, y quizás también de las muertes por esa causa. Por esta razón, entre otras, Parikh et al llevaron a cabo este estudio retrospectivo de base nacional.

II. LO PROYECTADO

A) OBJETIVO: Evaluar el efecto sobre la incidencia de enfermedad meningocócica B del programa de inmunización en Inglaterra con 2 dosis de vacuna 4CMenB aplicadas a niños de 2

meses frente a los que no las reciben durante el mismo período, así como frente a una cohorte equivalente de los 4 años previos a la vacuna.

Tiempo de seguimiento planificado: 12 meses, consistentes en 10 meses de seguimiento desde el inicio de la vacunación, más los 2 meses sin enfermedad meningocócica B antes del comienzo de la vacunación.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes retrospectivo de base nacional. Habiendo establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística, para medir la diferencia de las densidades de eventos entre el grupo vacunado y la cohorte equivalente de los 4 años previos a la vacuna, los investigadores utilizan las incidencias acumuladas, con expresión de los resultados en Riesgo Relativo, y con una corrección posterior de la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario. También utilizan el método de Farrington, con expresión en Odds Ratio entre la odds de los vacunados y la odds de los no vacunados de la misma cohorte de niños elegibles para la vacunación durante el mismo período.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Registros de niños del Reino Unido desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad sin enfermedad meningocócica B antes de los 2 meses, de los años 2011 a 2016.

2º Criterios de exclusión: No cumplir los criterios de inclusión.

D) VARIABLES DE MEDIDA: Casos confirmados de enfermedad meningocócica B.

III. LO CONSEGUIDO

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos: El factor de exposición es haber recibido dos dosis de vacuna 4CMenB.

Grupo de exposición: 312.616 sujetos en riesgo en 2015.

Grupo de NO exposición en los 4 años prevacunales: 4 cohortes equivalentes de 2011-14, sin especificar el número de los sujetos en riesgo.

Grupo de NO exposición concurrente: No informa del número de no vacunados en 2015.

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: No informa de ninguno de ellos, salvo la edad de los incluidos en 2015 en el grupo de expuestos al menos a una dosis de vacuna 4CMenB.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?: No informa de ningún ajuste debido a ninguna diferencia en ninguno de ellos en el inicio.

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos de expuestos y no expuestos, y qué validez tiene la medición?

Registro ImmForm, un sistema en línea utilizado por la Public Health England para recopilar la cobertura de vacunas para algunos programas nacionales de inmunización, cuyo porcentaje de cobertura tiene validez alta.

Estimamos que la validez de la evidencia de la NO exposición en el mismo año 2015 que la cohorte de expuestos es BAJA. Rebajamos la graduación porque no se aportan datos de los individuos en riesgo no vacunados en 2015.

Estimamos que la validez de la evidencia de la NO exposición en los 4 años prevacunales 2011-2014 es MODERADA. Rebajamos la graduación porque: 1) No se aportan datos de posibles vacunaciones en la medicina privada desde agosto de 2014, año en el que se autorizó la comercialización de la vacuna por la EMA; 2) No se especifica que las cohortes equivalentes no contienen enfermedad meningocócica B antes de los dos meses de edad.

2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?

La Unidad de Referencia Meningocócica (MRU) de la Public Health England ofrece un servicio nacional para la confirmación, agrupación y caracterización de aislamientos meningocócicos invasivos. El MRU también proporciona pruebas de PCR gratuitas de muestras clínicas de pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica invasiva en el Reino Unido.

Para este estudio, como período de demora, se descartan los casos de Enf MenB que suceden dentro de los 14 días tras la administración de la dosis de vacuna 4CMenB.

En este estudio no procede la validación de los registros frente al diagnóstico certificado, porque sólo se toman como casos de Enf MenB que los se han registrado como consecuencia del diagnóstico de laboratorio.

Por la combinación de estos factores, estimamos que la validez de la evidencia del evento es ALTA para expuestos y NO expuestos a la vacuna. No encontramos motivos para rebajarla.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: 12 meses. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Suficiente sólo para la incidencia en niños desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.

4º Pérdidas de seguimiento: No procede en este estudio.

C) RESULTADOS.

1º Beneficio (riesgos evitados)

1. Asociación entre “la exposición y evento en 2015” frente a “la NO exposición y el evento en los 4 años prevacunales 2011 a 2014”:

1) Medidas del efecto crudas: Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 73,75/año en no vacunados; RR 0,50 (0,36-0,71).

2) Medidas del efecto corregidas: Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 63,42/año no vacunados (que se obtiene de reducir en un -14% por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario.); RR 0,58 (0,40-0,85); RAR 0,01% (0,01% a 0,002%); NNT 13.834 (7.814 a 54.026) en un año.

Mostramos exhaustivamente estos cálculos en la **tabla 1**, con su correspondiente hoja de información al usuario (o su representante) en las **tablas 2.a y 2.b**.

2. Asociación entre “la exposición y evento en 2015” frente a “la NO exposición y el evento en 2015”:

1) Medidas del efecto crudas: Sin aportar los eventos en ambos grupos, informan un RR 0,17 (0,05-0,76).

2) Medidas del efecto corregidas: No corrige por la tendencia.

2º Efectos adversos (riesgos añadidos): No informan de los efectos adversos que hayan surgido.

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?: No procede en este estudio.

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?: Salvo la corrección por declinación del -14%, no se informa de ninguno más.

5º Variables intermedias y/o de laboratorio: A pesar de la utilidad que hubiera supuesto conocer el título de anticuerpos funcionales mediante la técnica hSBA en todos los casos de

expuestos y no expuestos en 2015, los autores no informan ni aún siquiera de ese dato en los casos, con lo que no podemos estimar ni siquiera el valor predictivo positivo de la efectividad inmunológica (variable intermedia) respecto a la efectividad clínica (variable de resultado, gold estándar).

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR)

La EMA autorizó la comercialización de la vacuna 4CMenB tomando como variable subrogada el título mínimo de 1:4 de anticuerpos funcionales inducidos un mes después de cada dosis de vacuna, obtenido mediante la técnica hSBA. El término “subrogado/a” debería ser aplicado después de la demostración de un alto valor predictivo positivo (y negativo) de la variable intermedia frente a la variable de resultado final (gold estándar). Hasta que no sea conocida esta demostración fáctica la variable debe ser considerada intermedia, y sólo presuntamente subrogada. La oportunidad de la demostración hubiera sido ésta, pero los autores no proporcionan esos datos inmunológicos. Aunque la situación ideal hubiera sido disponer de los títulos de los casos y no casos en vacunados y no vacunados, si hubiéramos contado al menos con los títulos de los casos de vacunados y no vacunados, habríamos podido estimar el valor predictivo positivo.

Hemos señalado en las respuestas a las preguntas GRADE las faltas, carencias y otras limitaciones que hemos encontrado en este estudio, lo cual no obsta para que sea encomiable el esfuerzo de diseño e implementación.

Con los datos de Parikh et al hemos estimado los casos esperables en España en 2015 si se hubiera aplicado el mismo programa nacional de dos dosis de vacuna 4CMenB, tomando como riesgo basal en España la media del período 2011-14, según los datos proporcionados por Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del Instituto de Salud Carlos III. La estimación teórica sería de un 0,007% de casos de enfermedad meningocócica B esperables en 2015 si hubiera habido un programa de vacunación similar al de Inglaterra, frente al 0,0121% real habido como promedio anual en el período prevacunado 2011-14, RR 0,58 (0,4-0,85); RAR 0,01% (0% a 0,01%); NNT 19729 (13810 a 55240) por año. Además de la limitación de tratarse de una comparación teórica, también la distribución de las cepas puede ser distinta entre España e Inglaterra en el mismo período. A pesar de ello, con una cobertura aproximada del 12,8% de la población de edad 0 a 1 año en España¹, hubo realmente un 0,0089% de casos de enfermedad meningocócica B.

	Enf MenB, tramo 0-1 año
% de casos teóricos esperables en 2015 si hubiera habido vacunación nacional similar a UK, aplicando RR 0,58 de Parikh	0,0070%
% de casos reales en 2015, con una cobertura aproximada del 12,8%	0,0089%
Diferencia	0,0019%

¹ Aurora Limia Sánchez, Silvia Rivera Ariza, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo y M^a del Mar Andreu Román. Utilización de la vacuna Bexsero en España en 2016. Aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones el 8-feb-2017, y Comisión de Salud Pública el 9-feb-2017. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Centro de Publicaciones NIPO: 680-18-104-7.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros: Los investigadores declararon no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el estudio.

2º Factores que pueden aumentar la validez de las variables analizadas en un estudio de cohortes retrospectivo.

1. Para la asociación entre “la exposición y evento en 2015” frente a “la NO exposición y el evento en los 4 años prevacunales 2011 a 2014”.

1) Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables: Para controlar cualquier confusión por edad y fecha del evento, para cada caso de MenB, la cobertura de la vacuna se estimó para todos los bebés en Inglaterra que nacieron el mismo mes y a una edad de 14 días menos que la edad del caso.

2) Medidas del efecto crudas: Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 73,75/año en no vacunados; RR 0,50 (0,36-0,71).

3) Además corregido en la tendencia por: Para corregir la declinación en la tendencia de Enf MenB entre 2011 a 2014 y 2015, se compara la incidencia de Enf MenB en los niños de 1 a 5 años (supuestamente no vacunados) entre 2011 a 2014 y 2015. La reducción del 14% se aplica al OR inicialmente obtenido entre la cohorte de vacunados en 2015 y las 4 cohortes equivalentes de 2011 a 2014.

4) Medidas del efecto corregidas: Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 63,42/año no vacunados (que se obtiene de reducir en un -14% por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario.); RR 0,58 (0,40-0,85).

5) ¿Gradientes dosis-respuesta?: No procede en este estudio.

Sistema GRADE: **Validez de la evidencia MODERADA.** Justificamos el ascenso en la graduación por: 1) La validez alta de la exposición, y moderada del evento; y 2) La corrección por la declinación en la incidencia de Enf MenB entre 2015 y 2011-2014. No estimamos más ascenso por: a) no especificar si las cohortes equivalentes no contienen enfermedad meningocócica B antes de los dos meses de edad; b) no disponer de más variables de confusión conocidas (estado de salud de los bebés); y c) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas.

2. Para la asociación entre “la exposición y evento en 2015” frente a “la NO exposición y el evento en 2015”.

1) Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables: Para controlar cualquier confusión por edad y fecha del evento, para cada caso de MenB, la cobertura de la vacuna se estimó para todos los bebés en Inglaterra que nacieron el mismo mes y a una edad de 14 días menos que la edad del caso.

2) Medidas del efecto crudas: Sin aportar los eventos en ambos grupos, informan un RR 0,17 (0,05-0,76).

3) Además corregido en la tendencia por: No corrige.

4) Medidas del efecto corregidas: No informa porque no corrige.

5) ¿Gradientes dosis-respuesta?: No procede en este estudio.

Sistema GRADE: **Validez de la evidencia BAJA.** No estimamos más ascenso por: a) validez de evidencia de la exposición baja; b) no disponer del número de eventos ni del número de sujetos en riesgo no vacunados.

VI. CONCLUSIONES

Con una validez de evidencia moderada, el programa de vacunación nacional del Reino Unido, con dos dosis de vacuna 4CMenB en niños de 2, 4 y 6 meses en el año 2015, redujo la tasa anual promedio de 17 casos/100.000 de Enfermedad meningocócica B del período prevacunal 2011-14, corregida por la tendencia, a una tasa anual de 10 casos/100.000, lo que equivale a un **NNT 13.834 (IC 95%, 7.814 a 54.026) en un año**. No se ofrecieron datos de mortalidad por enfermedad meningocócica B ni de efectos adversos.

Se necesitaría actualizar a día de hoy los datos de los que se informó para analizarlos, con la ampliación del mayor número de datos posibles de los que no se informó.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna de meningococo B tetravalente (4CMenB) en la población de 0 a 1 años de Inglaterra en 2015 tras el programa nacional de vacunación, frente a los riesgos basales de Inglaterra del período 2011-2014 sin vacuna, tras la corrección del -14% (por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario).

	% casos/año promedio de la población de Inglaterra de 0-1 años, en 2015 tras programa de vacunación nacional	% casos/año promedio de la población de Inglaterra de 0-1 años, en el período 2011-2014 sin vacuna tras corrección del -14% por la declinación de la incidencia	Medidas del efecto POR AÑO calculadas a partir de los datos obtenidos en el EstRet de Parikh et al, 2016 (#).			
			RR (IC 95%) (#)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	Potencia
Casos de enfermedad meningocócica B	37/365570 (0,0101%)	63/365570 (0,0173%) (*)	0,58 (0,39-0,88)	0,01% (0,01% a 0,002%)	13834 (7814 a 54026)	75,08%
Mortalidad por enfermedad meningocócica B	no podemos estimarla porque no proporcionan datos					

(#) Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, 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 Dec 3;388(10061):2775-82.

(*) Datos estimados en razón de que la cohorte es equivalente (de ahí el denominador 365.570) y que el promedio de casos en 2011-14 fue 75,73 (de ahí que aplicando el -14% a los 75,73, obtenemos 63,43).

Tabla 2.a: Hoja de información al usuario o su representante (Fact Box)



		
<p>Vacuna tetravalente contra meningococo B, 4CMenB, en niños de 0 a 12 meses de edad, según los datos obtenidos por Parikh et al, tras su estudio retrospectivo del programa de vacunación nacional en el Reino Unido.</p>		
<p>Número esperable de eventos en niños de 0 a 12 meses de edad del Reino Unido, tras el estudio retrospectivo de Parikh et al, que compara el año del programa de vacunación nacional (2015) frente al promedio de los previos cuatro años prevacunales (2011-14), corregidos por su tendencia matemáticamente esperable (*).</p>		
	<p>De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB</p>	<p>De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, NO EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB</p>
<p>Beneficios (personas que padecen un evento)</p>		
<p>Casos de Enfermedad meningocócica B</p>	<p>10</p>	<p>17</p>
<p>(* Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. 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 Dec 3;388(10061):2775-2782.</p>		

Tabla 2.b: Hoja de información al usuario o su representante (Fact Box)

		
<p>Vacuna tetravalente contra meningococo B, 4CMenB, en niños de 0 a 12 meses de edad, según los datos obtenidos por Parikh et al, tras su estudio retrospectivo del programa de vacunación nacional en el Reino Unido.</p>		
<p>Número esperable de niños de 0 a 12 meses del Reino Unido que permanecen sin evento, tras el estudio retrospectivo de Parikh et al, que compara el año del programa de vacunación nacional (2015) frente al promedio de los previos cuatro años prevacunales (2011-14), corregidos por su tendencia matemáticamente esperable (*).</p>		
	<p>De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB</p>	<p>De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, NO EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB</p>
<p>Beneficios (personas que permanecen sin evento)</p>		
<p>Casos de Enfermedad meningocócica B</p>	<p>99.990</p>	<p>99.983</p>
<p>(* Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. 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 Dec 3;388(10061):2775-2782.</p>		