



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 722

Inmunización primaria universal con la vacuna 4CMenB

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	
✓ Moderada	✓ Considerable*	☐ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	✓ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

*A pesar de la magnitud del efecto en términos relativos, se desciende el beneficio de mayor a considerable dado su impacto poblacional en términos absolutos.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que la inmunización primaria con la vacuna meningocócica 4CMenB logra una reducción en los casos de infecciones por *Neisseria Meningitidis* serogrupo B. Dada la baja incidencia, este beneficio a nivel poblacional es reducido. Esta vacuna muestra un perfil de seguridad adecuado. Actualmente, en Argentina, el serogrupo B es responsable de aproximadamente la mitad de las infecciones por *Neisseria Meningitidis*.

La mayoría de las evaluaciones económicas desarrolladas en países de altos ingresos muestran que la estrategia de inmunización primaria universal con 4CMenB no fue costo-efectiva.

Algunos países de altos ingresos lograron incluir esta vacuna en sus programas de inmunización luego de acuerdos de precios con el fabricante. Existe discrepancia entre países de altos ingresos en la cobertura de la inmunización primaria universal con 4CMenB. Ninguno de los países de la región brinda cobertura para la inmunización primaria universal con esta vacuna. La mayoría de los financiadores tanto públicos como privados de países de altos ingresos están de acuerdo en la vacunación a pacientes con riesgo aumentado de contraer infecciones por *Neisseria Meningitidis*.

Algunas sociedades científicas plantean el potencial beneficio de la vacunación primaria con 4CMenB y todas concuerdan en el beneficio de la vacunación en grupos de riesgo.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Perelli L, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Vacuna 4CMenB en inmunización primaria**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 722, Buenos Aires, Argentina. Junio 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

4CMENB VACCINE FOR PRIMARY VACCINATION**CONCLUSIONS**

Moderate quality evidence suggests that primary vaccination with 4CMenB meningococcal vaccine achieves a reduction in the cases of severe infection by *Neisseria Meningitidis* serogroup B. Given its low incidence, at population level, this benefit is reduced. This vaccine has an adequate safety profile. In Argentina the serogroup B currently accounts for half of *Neisseria Meningitidis* infections.

Most of the economic assessments carried out in high-income countries show that universal primary vaccination with 4CMenB was not cost-effective.

Some high-income countries could include it in their vaccination schedule after reaching price agreements with the manufacturers. There is a discrepancy among high-income countries regarding universal primary vaccination coverage with 4CMenB. None of the countries in the region cover universal primary vaccination with this vaccine. Most of the public and private health funders from high-income countries agree that patients at high risk of *Neisseria Meningitidis* infection need to be vaccinated.

Some scientific societies suggest the potential benefit of primary vaccination with 4CMenB and they all agree on its benefits for high-risk groups.

To cite this document in English: Perelli L, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **4CMenB Vaccine for Primary Vaccination.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 722, Buenos Aires, Argentina. June 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

Neisseria meningitidis (NM) o meningococo, es responsable de entre 1 y 2 millones de casos de enfermedad meningocócica invasiva y de 135.000 muertes anuales en todo el mundo.¹ *Neisseria meningitidis* tiende a provocar infecciones severas en niños, niñas y jóvenes previamente sanos y esta infección puede ser letal en cuestión de horas.

La enfermedad invasiva por meningococo, manifestada más frecuentemente como meningitis bacteriana o sepsis fulminante (meningococcemia), constituye un importante problema de salud pública debido a la alta morbilidad y mortalidad que presentan los individuos que sufren estas infecciones. La gravedad que la enfermedad invasiva por meningococo, se evidencia no sólo por una alta tasa de mortalidad, sino también por altas tasas de complicaciones y secuelas permanentes (aproximadamente 30% de los sobrevivientes), graves e irreversibles como sordera, convulsiones, hidrocefalia, retraso neuromaturo y la amputación de miembros.² Existen 12 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular. Los serogrupos A, B, C, W, Y y X son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad invasiva y su incidencia en el mundo es variable.

La enfermedad meningocócica es una enfermedad endemoepidémica con una epidemiología variable y cambiante. Más allá que puede existir un riesgo de subregistro, en Argentina la enfermedad meningocócica es de denuncia obligatoria lo que disminuye la probabilidad del mismo. Se notifican entre 170-300 casos por año, afectando principalmente a niños menores de 5 años.³ La tasa de incidencia es de 0,7-0,75 casos/100.000 habitantes, los cuales afectan principalmente a niños menores de cinco años de edad, con mayor impacto en los menores de doce meses con una incidencia aproximada de catorce casos/100.000 menores de un año, la mayoría en los primeros nueve meses de vida.⁴ Anualmente se registran en Argentina un total de veinte a treinta fallecidos por esta causa, reflejando una mortalidad del diez por ciento. Según datos del Laboratorio de Bacteriología Clínica Carlos G. Malbrán, entre el 2012 y el 2015 el 91% de los aislamientos de meningococo correspondieron a los serogrupos W (47%) y B (44%). En igual período, en los menores de 9 meses de edad, la distribución porcentual fue W (46%) y B (46%). En el año 2016, sobre un total de 81 aislamientos, el serogrupo B representó el 54,3%, el W 33,3%, el C 6,2% y el Y 6,2%.^{3,5} En el 2018 hubo 64 aislamientos de meningococo, el 48% en menores de 5 años de edad y más de la mitad (53%) correspondieron al grupo B.⁶

En nuestro país, desde el año 2015 se incorporó al programa nacional de control de enfermedades inmunoprevenibles y se hizo efectiva a partir del inicio de la estrategia en enero de 2017, con carácter gratuito y obligatorio, la vacunación contra meningococo en niños mayores de tres meses de edad a los 3, 5 y 15 meses de vida y en adolescentes con esquema de dosis única a los once años de edad.⁴ La vacuna administrada es la de polisacárido conjugado tetravalente A,C,W,Y (Menveo®). Cabe destacar que esta vacuna no confiere protección frente al grupo B del meningococo.

Se postula la vacunación con 4cMenB para prevenir la aparición de infecciones por meningococo tipo B.

2. Tecnología

4cMenB (Bexsero®) es una vacuna meningocócica multicomponente del grupo B compuesta de tres proteínas recombinantes: proteína de unión al factor H (fHbp), antígeno de unión a la heparina neisserial (NHBA) y adhesina neisserial A (NadA) y las vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa del brote de Nueva Zelanda (NZ98/254) y que además incorpora la proteína Porina A (PorA)

P1.4.⁷ Esta vacuna puede administrarse a pacientes inmunocomprometidos. La administración de esta vacuna estimula la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos presentes en la vacuna. Estos antígenos se expresan en forma variada entre las diferentes cepas de NM. Las cepas que expresen en nivel suficiente estos antígenos son susceptibles de ser eliminadas por los anticuerpos inducidos por la vacunación.

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en lactantes o en la región superior del brazo en el músculo deltoides en sujetos mayores.⁸ Puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las vacunas de calendario, teniendo la precaución de usar zonas de inyección distintas. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas asociadas a la vacunación son dolor, eritema, inflamación e induración en la zona de la inyección, fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), irritabilidad, somnolencia, llanto inusual y cambios en el hábito alimentario. En la tabla 1 se muestra el esquema de administración recomendado.

4CMenB se encuentra aprobada para su uso y comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*).^{9,10} En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó su uso y comercialización para la inmunización activa de individuos a partir de los dos meses de edad y mayores.¹¹ La FDA otorgó una aprobación acelerada de 4CMenB para la inmunización activa en adolescentes y jóvenes de 10 a 25 años de edad, pero no fue aprobada en menores de 10 años por no cumplir con los requisitos para la aprobación de productos biológicos en esa franja etaria.¹⁰ Tanto EMA como ANMAT autorizaron el producto para su aplicación en mayores de dos meses.

4CMenB es una vacuna no incluida en el calendario nacional de inmunizaciones, por lo que su indicación es personalizada cuando se desee proteger contra meningococo B. No proporciona protección frente a todas las cepas de meningococo B circulantes.³

Tabla 1 Esquema de vacunación con 4CMenB

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de refuerzo
2 a 5 meses	3 dosis ^a	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad, con un intervalo de al menos 6 meses después de la serie primaria
3 a 5 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad, con un intervalo de al menos 6 meses después de la serie primaria
6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
2 a 10 años	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos ^b	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

a) La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de BEXSERO® en lactantes menores de 8 semanas de edad no ha sido establecida todavía. No existen datos disponibles. b) La seguridad y eficacia de BEXSERO® en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida.

La potencial cobertura de la vacuna 4cMenB a las cepas circulantes se evaluó en Argentina con cepas que circularon en los años 2010-2011, utilizando el ensayo bactericida en suero humano (hSBA, del inglés *human serum bactericidal assay*), y mediante el sistema de tipificación de antígeno meningocócico (MATS, del inglés *Meningococcal Antigen Typing System*).¹² Por el método MATS se predijo una cobertura inusualmente baja (37%) de la vacuna 4cMenB, probablemente debido a la prevalencia de complejos clonales MenB específicos que circulan en Argentina (CC865 y CC35, poco frecuentes en otros países, representaron el 60% de las cepas totales), mientras que mediante hSBA, se observó una cobertura de 79.4% y 70.6% para adolescentes y lactantes, respectivamente. Si bien hSBA es el método más exacto para medir el potencial bactericida de la vacuna, por sus dificultades técnicas es MATS la herramienta más ampliamente utilizada para predecir la cobertura de la vacuna 4cMenB a nivel poblacional, aunque se ha descrito que MATS subestima la cobertura comparada con hSBA.¹³ Por ello, sumado a la naturaleza conservadora de este ensayo, puede subestimar o sobreestimar la cobertura.¹⁴

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la vacuna 4cMenB en inmunización primaria para la prevención de enfermedad meningocócica por NMB.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 2. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 2. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Población General
Intervención	Inmunización Primaria con vacuna meningocócica multicomponente del grupo B 4CMenB (Bexsero®)
Comparador	No vacunación. FHbp (Trumenba®), no aprobada por ANMAT ni comercializada en Argentina.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: reducción de la mortalidad, número de casos evitados, inmunogenicidad Seguridad: incidencia de eventos adversos.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una RS, dos estudios cuasi experimentales, una ETS, cinco GPC, cuatro evaluaciones económicas, y 11 informes de políticas de cobertura sobre la vacuna 4CMenB en la prevención de la enfermedad meningocócica. Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Flacco y cols publicaron en 2018 una RS y meta-análisis de datos individuales (fecha de búsqueda hasta junio de 2017) sobre la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna 4CMenB en niños y adolescentes contra cuatro cepas de referencia 30 días después de un curso de inmunización primaria (tres dosis para niños, dos dosis para adolescentes), 30 días después del curso primario más una dosis de refuerzo (sólo niños), 6 meses o más después del curso primario y 6 meses o más después de la dosis de refuerzo. Se incluyeron diez ECAs y ocho estudios de extensión de esos ECAs.¹⁵ La inmunogenicidad se evaluó con el ensayo bactericida en suero con complemento humano y fue definida como la proporción de individuos que lograron la seroconversión contra las cuatro cepas de referencia. En los análisis por intención de tratar, la proporción general de niños y adolescentes que lograron la seroconversión a los 30 días después del ciclo primario de 4CMenB fue del 92% para la cepa 44/76-SL (IC del 95%: 89-95, $p<0,01$), 91% para la cepa 5/99 (IC95%:87-95%, $p<0,01$), 84% para la cepa NZ98-254 (IC95%:77-90, $p<0,01$), y 87% para la M10713 (IC95%:68-99%, $p<0,01$). Seis meses después del curso primario, la inmunogenicidad se mantuvo a un nivel alto contra las tres cepas probadas (5/99, 44/76-SL y NZ98/254) en adolescentes ($\geq 77\%$), y contra dos de cuatro cepas (5/99 y 44/76-SL) en niños ($\geq 67\%$): la proporción de pacientes que lograron la seroconversión disminuyó sustancialmente para M10713 ($<50\%$) y NZ98/254 ($<35\%$). Una dosis de refuerzo mejoró la proporción de pacientes que lograron la seroconversión ($\geq 93\%$ para todas las cepas). Sin embargo, la inmunogenicidad se mantuvo alta 6 meses después de la dosis de refuerzo sólo para las cepas 5/99 (95%) y M10713 (75%), mientras que la proporción de pacientes que lograron la seroconversión contra las cepas 44/76-SL y NZ98/254 volvió a las proporciones similares registradas 6 meses después del ciclo primario (62% para la 44/76-SL, 35% para la NZ98/254). La incidencia de eventos adversos graves y potencialmente relacionados con la vacuna en los individuos que recibieron 4CMenB fue baja (4-5 por 1000 individuos), pero fue significativamente mayor que la de las vacunas de rutina (1-

2 por 1000 individuos). Los eventos adversos graves reportados consistieron principalmente en convulsiones febriles, artritis y enfermedad de Kawasaki, sin establecer una relación causal con la administración de la vacuna.

Parikh y cols publicaron en 2016 un análisis de una cohorte retrospectiva en el que se evaluó el impacto de la vacuna 4CMenB luego de su introducción en septiembre de 2015 en el programa nacional de inmunización financiado con fondos públicos en el Reino Unido.⁶ Este programa consistió en administrar a los lactantes a los 2 y 4 meses un programa reducido de inmunización de dos dosis, con una cobertura prevista contra el 73-88% de las cepas de NMB. Utilizaron datos rutinarios provenientes de la vigilancia de las enfermedades meningocócicas que incluyen historias clínicas, informes de salud pública y reportes de laboratorio. El impacto se evaluó comparando el número de casos de *Neisseria meningitidis* grupo B (NMB) en niños elegibles para la vacuna con cohortes equivalentes en los cuatro años anteriores y con casos en niños no elegibles para la vacuna. La cobertura de 4CMenB en lactantes elegibles para la vacunación de rutina fue alta, alcanzando un 95,5% para una dosis y un 88,6% para dos dosis a los 6 meses de edad. La eficacia de la vacuna de dos dosis fue del 82,9% (IC 95%: 24,1- 95,2) contra todos los casos de MenB. En comparación con el período previo a la vacunación, hubo una reducción del 50% de la tasa de incidencia en los casos en la cohorte elegible para la vacuna (37 vs 74 casos; reducción de la tasa de Incidencia 0,50; IC del 95%: 0,36-0,71; $p < 0,01$), independientemente de la cobertura prevista para esa cepa. Se observaron reducciones similares incluso después del ajuste para las tendencias de la enfermedad en los niños elegibles para la vacuna y no elegibles para la vacuna.

Dewals y cols publicaron en 2017 un estudio antes-después no controlado, dos años después del inicio de una campaña de inmunización con 4CMenB en una región de Quebec. Esta región (Saguenay-Lac-Saint-Jean) se había visto afectada por un brote de NMB, con una densidad de incidencia de 3,4 por cada 100.000 personas/año entre 2006 y 2013. En mayo de 2014, se lanzó una campaña de inmunización en esta región, utilizando la vacuna 4CMenB. Para esta evaluación se consignaron datos del registro de inmunización y casos de enfermedad meningocócica invasiva del serogrupo B notificados a la salud pública y confirmados por cultivo o PCR desde julio de 1996 hasta diciembre de 2016. Al final de la campaña, el 82% de los 59.000 residentes de esta región fueron inmunizados y tras el inicio de la campaña, no se produjo ningún caso de enfermedad invasiva por NMB entre los vacunados, mientras que se notificaron dos casos entre los residentes adultos no vacunados de la región y un tercer caso en un niño no vacunado que había permanecido en la región. La campaña en esta región de Quebec se asoció con una disminución estadísticamente significativa de riesgo de enfermedad invasiva por NMB (RR 0,22; IC 95%: 0,05-0,92; $P = 0,04$).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Se encontró una ETS realizada en 2017 por expertos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, del inglés *European Centre for Disease Prevention and Control*) en donde no realizan una recomendación explícita acerca de la inmunización con 4CMenB, sino exponen las consideraciones que deben realizarse en el proceso de toma de decisión sobre su inclusión en programas de inmunización.¹⁶ Algunas de estas consideraciones son la epidemiología de la NMB en el país, el grupo de edad más afectado, la mortalidad y la carga de enfermedad. Aconsejan que se debe estimar el impacto de 4CMenB formalmente a través de modelos de decisión. En este sentido, exponen las diferencias entre países miembros de la Unión Europea y el área económica europea que llevaron a adoptar diferentes posturas. Mientras que países como Italia, Irlanda y el Reino Unido tomaron la decisión de recomendar y financiar la inmunización primaria con esta vacuna, otros países no recomendaron la inmunización primaria con 4CMenB (Austria, Bélgica, Francia, Grecia, Luxemburgo, Noruega, República Checa).¹⁶

5.3 Evaluaciones económicas

Tirani y cols publicaron en 2015 una EE donde evaluaron los resultados sanitarios y económicos de la introducción de la vacuna 4CMenB en el programa italiano de vacunación infantil de rutina.¹⁷ Evaluaron la carga epidemiológica de la enfermedad meningocócica del grupo B utilizando datos oficiales de hospitalización y notificación de dos de las regiones italianas más pobladas (Lombardía y Piamonte) durante un período de estudio de seis años (2007-2012) y luego analizaron la costo-efectividad de un programa de inmunización en Italia desde la perspectiva del financiador de la salud pública. *Neisseria Meningitidis B* fue responsable del 59% de los 341 casos de enfermedad meningocócica invasiva en Lombardía y Piamonte. Para el modelo utilizaron un costo de dosis de vacuna de € 67. Se estimó la tasa de incidencia de la infección por NMB en 0,21/100.000 por año. En el modelo de decisión desarrollado, aunque 4CMenB tuvo la potencialidad de prevenir alrededor de un tercio de los casos de enfermedad en la población italiana, los resultados del modelo mostraron que sería poco probable que esta estrategia fuera costo-efectiva (relación de costo efectividad incremental superior a 350.000 €/QALY).

Christensen y cols publicaron en 2016 una EE sobre el impacto sanitario y la costo-efectividad de la estrategia de vacunación universal con 4CMenB en Alemania.¹⁸ Construyeron un modelo de EE con estrategias de vacunación que incluían la vacunación de lactantes y adolescentes, sola o combinadas, utilizando para su elaboración datos provenientes de vigilancia epidemiológica de rutina y de la bibliografía. Se estimó la tasa de incidencia de la infección por NMB en 0.34/100.000 habitantes por año. Asumieron una cobertura del programa de inmunizaciones del 65% con cobertura del 82% de las cepas. A corto plazo, el mayor beneficio para la salud se obtuvo a través de la vacunación sistemática de los lactantes, con una reducción de los casos de 24,9% después de 5 años y de 27,9% después de 10 años. A largo plazo (más de 20 años), la vacunación rutinaria de los adolescentes fue más favorable asumiendo los efectos del rebaño. Con un precio de lista por dosis de € 96,96, la relación costo-efectividad incremental fue de > 500.000 € por QALY para todas las estrategias consideradas.

Tu y cols publicaron en 2014 una EE sobre la inmunización primaria universal con 4CMen B en Ontario, Canadá, utilizando datos locales de seguimiento epidemiológico y de la literatura.¹⁹ Desarrollaron un modelo de Markov y utilizaron la perspectiva del financiador. Utilizaron una tasa de incidencia de enfermedad invasiva por NMB de 0,19/100.000 al año, una mortalidad de 11% y secuelas importantes a largo plazo del 10%. Utilizaron para el modelo un programa de vacunación de 4 dosis, con una cobertura del 97% del programa de inmunización, una efectividad del 90% y una cobertura de cepas del 66% con una duración de la protección de 10 años y un costo de la vacuna de 75 CAD (dólar canadiense) por dosis y una tasa de descuento del 5%. A partir de este modelo se estimó que el programa de vacunación infantil con 4CMenB prevendría 4,6 casos de enfermedad invasiva MenB durante la vida de una cohorte de nacimiento en Ontario, equivalente a 10 QALY ganados, con un costo incremental de 4,76 millones de CADs por cada QALY obtenido.

Christensen y cols publicaron en 2014 una EE donde reevaluaron la costo-efectividad de la inmunización universal con la vacuna 4CMenB en Inglaterra.²⁰ Esta fue una reevaluación, luego de un estudio inicial en el año 2013 en el que consideraron a la vacuna como no costo-efectiva.²¹ Los parámetros que fueron reconsiderados en esta nueva evaluación fueron la tasa de descuento, costo de litigios, costos económicos indirectos, carga de enfermedad promedio de los últimos años, consideración sobre la calidad de vida de los familiares de pacientes, esquema de vacunación abreviado y la remoción de la dosis de Vacuna de Meningococo C a los 3 meses de edad. Analizaron programas de vacunación infantil, en adolescentes, y combinados. Estimaron que, a corto plazo, la reducción de casos sería mayor con el programa de inmunización a los lactantes (26,3% de los casos

evitados en los primeros cinco años). En el análisis de escenarios se consideró a la vacunación costo efectiva cuando el costo de la dosis fue de £3 libras esterlinas (USD 4,9) considerando un umbral de £20.000 (USD 32.677) por AVAC. Ninguna de las estrategias consideradas fue estimada como costo-efectiva usando el precio de lista de la vacuna (£75\$). El mayor beneficio en salud se obtendría combinando la vacunación infantil con la de adolescentes, reduciendo los casos anuales en un 48,8% en 10 años y en un 59,7% en 20 años y esta estrategia sería costo-efectiva a un precio de £4 la dosis de vacuna. Utilizando la suposición de que la vacuna reduce la portación de NMB en un 30%, la vacunación de los adolescentes por sí sola fue estimada como la estrategia más favorable económicamente, pero se necesitarían más de 20 años para reducir sustancialmente el número de casos de NMB.

5.4 Costos de la tecnología

En Argentina la vacuna se comercializa en jeringas prellenadas con un costo al público de ARS 4438 (USD 97, aproximadamente) por unidad, por lo que el esquema completo para un bebé de 2 a 5 meses (tres dosis y un refuerzo), sería de ARS 17752 (precio de lista con IVA incluido, equivalente a USD 387 aproximadamente), mientras que el esquema reducido (dos dosis y un refuerzo) costaría ARS 13314 (precio de lista con IVA incluido, equivalente a USD 290).^{22,23} Cabe destacar que el precio de las vacunas puede estar sometido a reducciones de precio considerables mediante distintos convenios, como por ejemplo su adquisición a través del fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

5.5 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	4CMenB en inmunización primaria universal	4CMenB en grupos de riesgo
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{24,25} (#)	Argentina	2004/2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁶	Brasil	2019	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁷	Brasil	2019	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁸	Chile	2019	NM*	NM*
	POS (#) ²⁹	Colombia	2019	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁰	México	2017	NM	NM
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³¹	Uruguay	2019	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³²	Alemania	2019	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ³³ (#)	Australia	2019	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canada	2019	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁴	Francia	2014	NO	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁵	EE.UU.	2019	Si	Si
	Aetna ³⁶	EE.UU.	2019	Si	Si
	Anthem ³⁷	EE.UU.	2019	No§	No§
	Cigna ³⁸	EE.UU.	2019	Si	Si
	Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) ³⁹	Reino Unido	2014	Si	Si
Guías de práctica	Academia Estadounidense de Pediatría ⁴⁰	EE.UU.	2016	Si	Si
	Asociación Española de Pediatría ⁴¹	España	2015	Si	Si
	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos ⁴²	EE.UU.	2019	Si	Si
	Comité Consultor Nacional de Inmunización ⁴³	Canadá	2019	NO	Si
	Inmunizaciones Rutinarias Recomendadas ⁴⁴	OMS	2019	NM	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. § Brinda cobertura para su comparador FHbp.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología, Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Infectología y a GlaxoSmithKline.

Informe de Respuesta Rápida

Vacuna 4CMenB en inmunización primaria

Fecha de realización: junio de 2019

ISSN 1668-2793

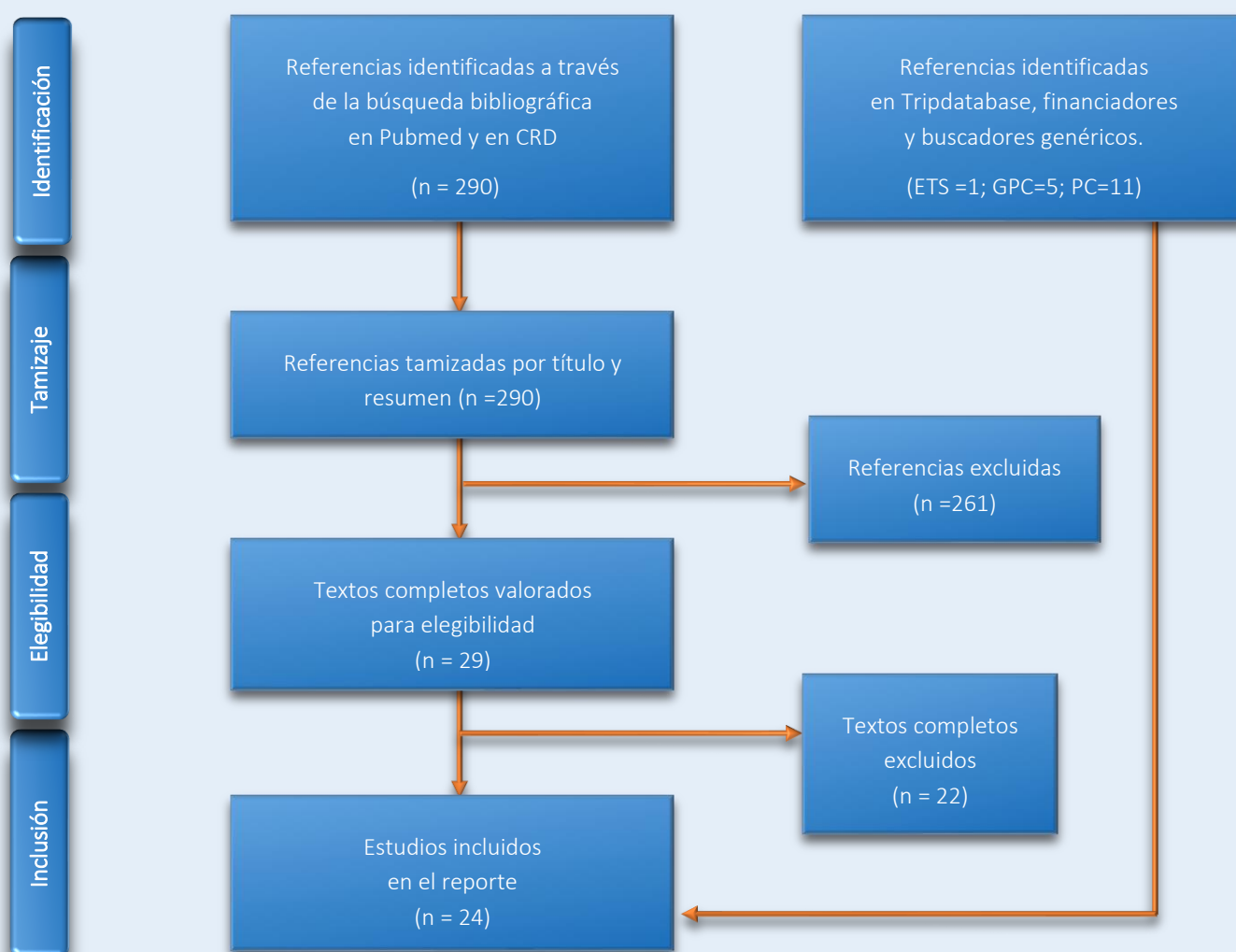
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 20/05/2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: 4CMenB vaccine [Supplementary Concept] OR bexsero [tiab] OR 4CMenB [tiab]

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó - Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó - Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó - Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA:

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Ej: Personas con alto riesgo de contraer una enfermedad meningocócica invasiva, incluido el personal de laboratorio de investigación que trabaje específicamente con *Neisseria Meningitidis*.

ó

Pacientes inmunocomprometidos como personas con deficiencia de componentes del complemento o que estén recibiendo tratamiento anti-C5A o deficiencia de properdina o pacientes que se hayan sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas, pacientes con HIV o que se encuentren recibiendo eculizumab.

ó

Pacientes con mayor riesgo de infección por gérmenes capsulados como aquellos con asplenia anatómica o funcional (ej. Anemia de células falciformes).

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Esquema completo de vacunación según la edad del paciente.

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de refuerzo
2 a 5 meses	3 dosis ^a	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad, con un intervalo de al menos 6 meses después de la serie primaria
3 a 5 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad, con un intervalo de al menos 6 meses después de la serie primaria
6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
2 a 10 años	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Dependiendo en cada caso el motivo en particular que haya motivado la indicación se solicitarán los estudios médicos pertinentes que constaten la condición que avalen la necesidad de cobertura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roupheal 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
2. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, Kunbar A, Abramson N, Zimmerman D. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):777-779. doi:10.1097/INF.0000000000000282
3. Comité de Infectología Sociedad Argentina de Pediatría. *Vacuna Para Neisseria Meningitidis Serogrup B.*
4. MINISTERIO DE SALUD. Resolución 10/2015.
5. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Lo que el pediatra debe saber sobre vacuna para *Neisseria meningitidis* B(4CMenB) ®Bexsero.
6. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, 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):2775-2782. doi:10.1016/S0140-6736(16)31921-3
7. Sociedad Argentina de Pediatría. *Vacuna Para Neisseria Meningitidis Serogrup B.*
8. ANMAT. Disposición ANMAT_MSYDS_1631-19.pdf.
9. EMA. *Marketing Authorisation.*; 2012.
10. FDA. Approval Letter - BEXSERO | FDA.
11. ANMAT. Disposición ANMAT 1631/19.
12. Efron A. PREDICTED COVERAGE of the 4CMENB VACCINE INVASIVE STRAINS in ARGENTINA on CIRCULATING SEROGROUP B. *20TH Int Pathog NEISSERIA Conf - Univ MANCHESTER.* 2016;(18158770):18158770.
13. Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vazquez JA. A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(4):357-360. doi:10.1128/CVI.00669-14
14. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine.* 2015;33(23):2629-2636. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.015
15. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):461-472. doi:10.1016/S1473-3099(18)30048-3
16. Ecdc. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. doi:10.2900/18933
17. Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123383. doi:10.1371/journal.pone.0123383
18. Christensen H, Irving T, Koch J, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine.* 2016. doi:10.1016/j.vaccine.2016.04.004
19. Tu HAT, Deeks SL, Morris SK, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine.* 2014;32(42):5436-5446. doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.096
20. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ.* 2014;349:g5725. doi:10.1136/bmj.g5725
21. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine.* 2013;31(23):2638-2646.
22. Banco de la Nación Argentina. Información del tipo de cambio.
23. Vac.meningocócica multicomponente del grupo b (BEXSERO) PRECIO.
24. PUBLICA M de SS. Resolución 310/2004. Ministerio de Salud SALUD PUBLICA Resolución 310/2004 Modificación de La Resolución N° 201/2002, Mediante La Cual Se Aprobó El Programa Médico Obligatorio de Emergencia (PMOE). <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>.
25. MINISTERIO DE SALUD SDSDS. Resolución 400/2016 Sistema Unico de Reintegros.
26. Pesquisar bexsero.
27. Resultado da busca - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar.
28. Portal - Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile.
29. POS Pópuli. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>.
30. European Medicines Agency. *Bexsero.*
31. Home | Fondo Nacional de Recursos.
32. Suche - Gemeinsamer Bundesausschuss.
33. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | PBS Medicine Search.

34. HAS-Medical E and PHAD. *BEXSERO Suspension for Injection in Prefilled Syringe.*; 2014.
35. CDPHP. *Medicare Advantage Vaccine Coverage Guide Part B (Medical) vs. Part D (Pharmacy).*
36. aetna. Meningococcal Vaccine - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna.
37. Blue Cross Blue Shield A. *What Is Your Plan for Better Health?*
38. Global. *Drug and Biologic Coverage Policy.*
39. JCVI. *JCVI Position Statement on Use of Bexsero® Meningococcal B Vaccine in the UK.*
40. Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older. *Pediatrics.* 2016;138(3). doi:10.1542/peds.2016-1890
41. Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, et al. [Vaccination against meningococcal B disease. Public statement of the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics (CAV-AEP)]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(3):198.e1-9. doi:10.1016/j.anpedi.2014.09.004
42. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(22):608-612.
43. National Advisory Committee on Immunization Canadá, Public Health Agency of Canada. *Advisory Committee Statement - Advice for the Use of the Multicomponent Meningococcal Serogroup B (4CMenB) Vaccine.*
44. WHO. *Routine Immunization for Children.*