

VA-MENGOC-BC®: XXV años de su aplicación masiva

Dr. Rolando Felipe Ochoa Azze*

Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ave. 27 # 19805 La Lisa. La Habana, Cuba. AP 16017 CP 11600.

VA-MENGOC-BC®, vacuna bivalente compuesta de vesículas de membrana externa de meningococo B y de polisacárido capsular de meningococo C, surgió a raíz del brote de la enfermedad meningocócica en Cuba durante la década de 1980 del pasado siglo. Este brote era a predominio del serogrupo B, para el cual no existían vacunas. Después de 6 años de investigación, un colectivo de investigadores del Instituto Finlay obtuvo un candidato vacunal que cursó exitosamente todas las fases de desarrollo clínico, siendo registrado en 1989 por el Centro Estatal de Control de los Medicamentos de Cuba. Ese mismo año obtuvo la medalla de oro de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (1, 2).

El Ministerio de Salud Pública Cubano desarrolló una campaña de vacunación masiva entre el año 1989 y 1990, dirigida a los grupos en riesgo de la enfermedad meningocócica. En 1991 se incorporó al Programa Nacional de Inmunización (1, 2). Este año arriba a su XXV aniversario.

VA-MENGOC-BC® no ha estado exenta de controversias, principalmente en cuanto a la protección inducida contra cepas de meningococo B diferentes a la vacunal, la edad de aplicación y los mecanismos inmunes involucrados. Recientemente, con la introducción de vacunas conjugadas de polisacárido C, han aparecido inquietudes en cuanto a la posibilidad de hiporespuesta contra este inmunógeno. Por todo ello, quisiéramos discutir brevemente estos aspectos.

Las vesículas de membrana externa de meningococo B son estructuras complejas que incluyen diferentes inmunógenos (2, 3), en especial proteínas de membrana que inducen una fuerte respuesta bactericida al activar el sistema del complemento por la vía clásica, facilitar la fagocitosis por el mecanismo de la opsonización, interferir con el metabolismo del hierro bacteriano, e inducir inmunidad de mucosas (2), entre otros mecanismos inmunes que lo han hecho altamente eficaz en la protección contra diversas cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B en varios países (1, 4, 5). Esta respuesta es timo-dependiente, con un patrón Th1, caracterizándose por su larga duración (6, 7).

VA-MENGOC-BC® contiene, además, polisacárido capsular de meningococo C, unido de forma no covalente con las proteínas presentes en la vesícula, lo que permite que la respuesta inmune inducida por este polisacárido no sea timo-

VA-MENGOC-BC®: 25 years of massive application

Dr. Rolando Felipe Ochoa Azze*

Finlay Institute.

email: ochoa@finlay.edu.cu

VA-MENGOC-BC®, bivalent vaccine that consists of outer membrane vesicles from meningococcus B and capsular polysaccharide from meningococcus C, was created as a result of a meningococcal disease outbreak that occurred in Cuba in the 80's of last century. That outbreak was caused predominantly by serogroup B, and there were no vaccines for this serogroup. After six years of research, a team of researchers from Finlay Institute obtained a vaccinal candidate that successfully passed all phases of the clinical development, being registered in 1989 by the Cuban Center of Drug Control. In the same year, it obtained the Gold medal of the World Intellectual Property Organization. (1, 2).

The Cuban Ministry of Public Health developed a massive vaccination campaign during 1989 and 1990, addressed to risk groups of meningococcal disease. In 1991, the vaccine was included in the National Immunization Program (1, 2). This year it is celebrating its XXV anniversary.

VA-MENGOC-BC® has not been free of controversies, mainly regarding the protection induced against meningococcal B strain different from those of the vaccine, the application age and the involved immune mechanisms. Recently, with the introduction of polysaccharide C conjugated vaccines, there have been worries about the possibility of hyporesponse against this immunogen. Taking into account all these, we would like to discuss briefly these aspects.

Outer membrane vesicles from meningococcus B are complex structures that include different immunogens (2, 3), specially membrane proteins that induce a strong bactericide response at activating the complement system by the classic route, facilitating phagocytosis by opsonization mechanism, interfering with the metabolism of bacterial iron and inducing immunity of mucosa (2), among other immune mechanisms that have made it highly efficient in the protection against diverse strains from *Neisseria meningitidis* serogroup B in several countries (1, 4, 5). This response is thymus-dependent, with a pattern Th1, characterized by its long duration (6, 7).

In addition, VA-MENGOC-BC® contains, capsular polysaccharide from meningococcus C, joined in a non-covalent form with the protein present in the vesicle, which allows that the immune response induced by this polysaccharide is not thymus independent, this has been

* Profesor Titular. Dr. en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas / Full Professor. MD. PhD

independiente, demostrado por el hecho de una buena respuesta en lactantes, según estudio realizado por el Imperial College – St Mary’s Hospital de Londres (8), avalado, además, por el impacto obtenido con su aplicación en Cuba y la duración de la respuesta inmune (1, 9, 10).

El esquema de vacunación propuesto es de dos dosis, con 6 a 8 semanas de intervalo, aunque se han realizado estudios con tres dosis (8). Vale aclarar que no se ha detectado ningún tipo de hiporrespuesta contra el polisacárido C luego de tres dosis consecutivas (8), así como después de refuerzos (10). Si bien no se ha definido con exactitud la duración de la protección, vale señalar que se detectaron niveles protectores de anticuerpos contra los meningococo B y C, luego de 12 años de aplicada la vacuna (7, 10) y no han ocurrido nuevos brotes de enfermedad meningocócica en Cuba desde que se emplea de forma masiva (1). Sin embargo, creemos que no deben descartarse refuerzos si la situación epidemiológica así lo requiere.

Con respecto al empleo de otras vacunas antimeningocócicas, debemos tener en cuenta, en primer lugar, el serogrupo predominante en una región dada; si es el B, debe aplicarse VA-MENGOC-BC® de forma prioritaria. Esta vacuna protege también contra los meningococos del serogrupo C, por lo que no se justifica el uso de otra vacuna que la incluya. No obstante, si fuera necesario emplear otra vacuna de polisacáridos, es recomendable que estos estén conjugados a una proteína portadora (9, 11).

En el caso que incluya el polisacárido C, una mejor respuesta se obtendría al menos un año después de culminado el esquema de vacunación con VA-MENGOC-BC®, evitando así el riesgo de neutralización de los anticuerpos generados por los polisacáridos recién aplicados, si bien no está demostrado que se induzca hiporrespuesta producto de tolerancia inmunológica (9, 11).

Sobre la edad de aplicación de VA-MENGOC-BC®, este ha sido un tema controvertido, a raíz de una publicación que señalaba que la eficacia de la vacuna no era óptima por debajo de los 4 años de edad (12), a lo que se suma el poco conocimiento de pediatras y clínicos sobre el concepto de vacunas conjugadas. La conjugación se refiere a vacunas de polisacáridos, no a las proteicas. Ya señalamos que el componente B de VA-MENGOC-BC® no es polisacárido, sino vesículas de membrana externa con un alto contenido de proteínas.

Sobre las características del polisacárido C vacunal ya nos hemos referido. Volviendo al artículo que cuestiona la aplicación de VA-MENGOC-BC® por debajo de los 4 años de edad, en el mismo se señalan problemas metodológicos en el diseño de la investigación. Por otra parte, en Cuba se usa VA-MENGOC-BC® de forma masiva desde 1989, y está incluida en el Programa Nacional de Inmunización, precisamente en lactantes, demostrando fehacientemente

demonstrated by a good response in babies in accordance with the study conducted by the Imperial College – St Mary’s Hospital of London (8), supported by the impact of its application in Cuba and the duration of the immune response (1, 9, 10).

The proposed vaccination scheme is two doses with an interval of 6 to 8 weeks, though some studies have been conducted with 3 doses (8). It is worthy to say that no hyporesponse have been detected against polysaccharide C neither after three consecutive doses (8), nor after boosters (10).

Though the duration of the protection has not been accurately defined, protective levels of antibodies against meningococcus B and C were detected 12 years after the application of the vaccine (7, 10) and new outbreaks of meningococcal disease have not occurred in Cuba since the vaccine is applied massively (1). However, we think boosters should be considered if the epidemiological situation needs it.

Regarding the use of other meningococcal vaccines, we should take into account first, the predominant serogroup in a given region; if it is serogroup B, VA-MENGOC-BC® should be applied as priority. This vaccine also protects against serogroup C meningococcus, that is why it is not justified the use of other vaccine that includes it. Nevertheless, if it were necessary to use another polysaccharide vaccine, it is advisable that they were conjugated to a carrier vaccine (9, 11).

In case polysaccharide C were included, a better response would be obtained in at least a year after the ending of the vaccination scheme with VA-MENGOC-BC®, preventing the risk of neutralization of the antibody generated by recently applied polysaccharide, though the induction of hyporesponse due to immunological tolerance has not been demonstrated (9, 11).

The application age of VA-MENGOC-BC® has been controversial after the publishing of a paper that pointed out that the efficacy of the vaccine was not optimum under 4 years old (12), together with the few knowledge of paediatricians and clinicians about the concept of conjugated vaccines. Conjugation refers to polysaccharide vaccines, not to protein ones. We have already stated that the component B of VA-MENGOC-BC® is not polysaccharide, but outer membrane vesicles with high protein content.

We have already mentioned the characteristics of vaccinal polysaccharide C. In relation to the paper that questioned the application of VA-MENGOC-BC® in the population under 4 years old, they refer methodological problems in the design of the research. Apart from that, VA-MENGOC-BC® has been used in Cuba massively since 1989 and it is included in the National Immunization Program, specifically in infants, where it has demonstrated its effectiveness by reducing the incidence of the meningococcal disease under 0.1 x 100.000

su efectividad al disminuir la incidencia de la enfermedad meningocócica por debajo de 0,1 x 100.000 habitantes, tasa que se mantiene desde hace varios años, a pesar de la circulación del microorganismo (13).

Por último, es bueno destacar que se han aplicado más de 60 millones de dosis de VA-MENGOC-BC® en Cuba y en varios países, demostrando no solo su efectividad, sino un excelente perfil de seguridad, tal y como fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud en el Reporte sobre Seguridad de Vacunas (14) y que es la única vacuna comercialmente disponible contra los meningococos B y C, lo que la hace necesaria en aquellos países con alta incidencia de enfermedad meningocócica, sobre todo producida por el serogrupo B.

inhabitants, rate that kept for many years, despite the circulation of the microorganism (13).

More than 60 millions of doses of VA-MENGOC-BC® have been applied in Cuba and other countries, which demonstrates not only its effectiveness but also its excellent safety profile as was recognized by the World health organization in the Report of Vaccine Safety (14). To conclude, it is worthy to reassure that VA-MENGOC-BC® is the only vaccine against meningococcus B and C commercially available, which makes it necessary in all countries with a high incidence of the meningococcal disease caused by serogroup B.

Referencias / References

1. Sotolongo F, Campa C Casanueva V, Fajardo E Cuevas I, González N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. *MEDICC Review* 2007;9(1):16-22.
2. Domínguez F, Menéndez J, Ochoa R. An effective serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2006;24:7025-6.
3. Uli L, Castellanos-Serra L, Betancourt L, Domínguez F, Barberá R, Sotolongo F, et al. Outer membrane vesicles of the VA-MENGOCBC® vaccine against serogroup B of *Neisseria meningitidis*: analysis of protein components by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics* 2006;6:3389-99.
4. Azeredo E, do Amaral CI, Juárez E. Eficacia da vacina antimeningocócica (VA-MENGOC-BC®) nas condições de uso no Brasil no período 1989/90. *Informe Epidemiológico do Sus* 1994;3(2):35-9.
5. Pirez MC, Picon T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari AM. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Rev Med Uruguay* 2004;20:92-101.
6. Pérez O, Lastre M, Lapinet J, Bracho G, Díaz M, Zayas C, et al. Immune response induction and new effector mechanisms possibly involved in protection conferred by the Cuban anti-meningococcal BC vaccine. *Infection and Immunity* 2001;69:4502-8.
7. Camaraza M, Martínez I, Ochoa R, Arnet A, Sotolongo F, Hernández D, Cuevas I, Pérez A. Respuesta de anticuerpos inducidos por la vacuna antimeningocócica cubana VA-MENGOC-BC® frente a la cepa de *Neisseria meningitidis* B:4:P1.19,15 en adolescentes después de 12 años de inmunizados. *VacciMonitor* 2006;15(3):1-4.
8. Morley S, Cole M, Ison C, Camaraza MA, Sotolongo F, Anwar N, et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1054-61.
9. Dickinson FO, Pérez A, Cuevas I. Meningococcal disease serogroup C Risk Management and Healthcare Policy 2012;5:1-15
10. Camaraza M, Ochoa R, Arnet A, Sotolongo F, Martínez I, Cuevas I, Hernández D. Inmunogenicidad inducida por la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® contra la cepa de *N meningitidis* ATCC C11 en adolescentes después de 12 años de vacunados. *Rev Cubana Med Trop* 2004;56(1):26-30.
11. Lakshman R, Burkinshaw B, Choo Sh, Finn A Prior meningococcal A/C polysaccharide vaccine does not reduce immune responses to conjugate vaccine in young adults. *Vaccine* 2002;20:3778-82
12. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *The Lancet* 1992;340:1074-8.
13. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2012. La Habana: MINSAP; 2012.
14. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Weekly epidemiological record* 2008;83:37-44.