

Complemento alla raccomandazione di vaccinazione contro i meningococchi: vaccinazione contro i meningococchi B per le persone con maggiore rischio di malattia

Questa pubblicazione è pubblicata in italiano, tedesco e francese sul sito dell'UFSP su [Malattie da meningococco](#).

SINTESI

Dall'agosto 2020 è omologato in Svizzera un nuovo vaccino per le persone dagli 11 ai 24 anni di età che protegge dai meningococchi del sierogruppo B (4CMenB, Bexsero®). In Svizzera, il numero di casi dichiarati ogni anno di malattie invasive da meningococchi (MIM) è costantemente diminuito negli ultimi tre decenni [1-3]. Anche la percentuale di infezioni invasive causate da meningococchi del sierogruppo B si è ridotta dal 2007, ma continua a rappresentare da un quarto a un terzo dei casi – anche nella popolazione a rischio [1-3]. Le persone a maggiore rischio di MIM devono essere protette il più possibile dalla malattia, data la sua elevata letalità e le conseguenze a lungo termine potenzialmente gravi. Dopo aver esaminato le prove scientifiche attuali riguardanti l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza di 4CMenB (Bexsero®), l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) raccomandano per i gruppi di persone con maggiore rischio di malattia secondo la tabella 1, in aggiunta alla vaccinazione già raccomandata contro i meningococchi dei sierogruppi A, C, W, e Y, anche la vaccinazione contro i meningococchi del sierogruppo B.

1. Introduzione

Finora per le persone con maggiore rischio di MIM era raccomandata la vaccinazione con un vaccino coniugato contro i meningococchi dei sierogruppi A, C, W e Y (MCV-ACWY). Un vaccino contro i meningococchi del sierogruppo B è omologato dal 2013 in Europa e dall'agosto 2020 anche in Svizzera (per le persone dagli 11 ai 24 anni). In una prima tappa è opportuno fornire una protezione ottimale alle persone con un rischio maggiore di malattia (vedi capitolo 3). Pertanto è necessario un complemento alle raccomandazioni relative alla vaccinazione per la protezione contro le malattie invasive da meningococchi del 2018 [3].

2. Carico di malattia in Svizzera

I dati rilevati mediante il sistema di dichiarazione obbligatoria forniscono un quadro d'insieme della frequenza delle malattie invasive da meningococchi (MIM), dei gruppi di età colpiti e dei sierogruppi coinvolti in Svizzera. Negli ultimi dieci anni (2011-2020) si sono registrati in media 48 casi di MIM all'anno, il che rappresenta un'incidenza di 0,6 ogni 100 000 abitanti. Rispetto al decennio precedente (2001-2010) l'incidenza si è ridotta

nettamente del 45%. Soprattutto nel 2020 è stata osservata una forte diminuzione delle dichiarazioni di MIM, molto probabilmente associata alle misure di contenimento e ai cambiamenti comportamentali indotti dalla pandemia di COVID-19. Le incidenze di MIM specifiche per gruppi di età in Svizzera indicano che i bambini sotto i 5 anni (incidenza: 1,0 ogni 100 000 abitanti), in particolare i lattanti di età inferiore a 1 anno (5,1 ogni 100 000 abitanti) e gli adolescenti tra i 15 e i 19 anni (1,8 ogni 100 000 abitanti) sono colpiti da MIM con una frequenza sproporzionale (fig. 1). Nelle persone sopra i 24 anni l'incidenza è stata di 0,4 casi ogni 100 000 abitanti (fig. 1).

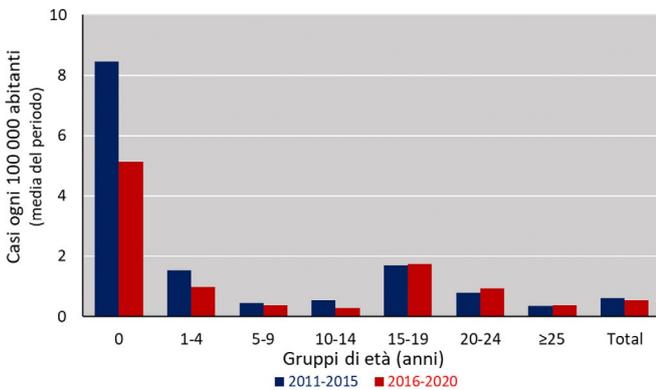
In Svizzera le MIM hanno avuto una letalità media del 7,3% negli ultimi 10 anni¹. Le manifestazioni più frequenti sono state sepsi (56%), meningite (49%) e disturbi di coagulazione (27%). Secondo la letteratura internazionale sono state descritte complicazioni a lungo termine, come perdita dell'udito, deficit neurologici o amputazioni di estremità, nel 10-20% di tutti i superstiti [4-7].

Nel periodo tra il 2011 e il 2020, il sierogruppo responsabile della malattia era noto nell'84% dei casi dichiarati di MIM in Svizzera. In media, il 40% di tutti i casi era causato da meningococchi del sierogruppo B, con una tendenza in lieve diminuzione nel corso degli anni (2011: 53%; 2020: 33%) (fig. 2a). Il sierogruppo B è il più frequente nei gruppi di età tra 0 e 10 anni e tra 11 e 24 anni (fig. 3). Il sierogruppo C era responsabile di quasi un quinto dei casi di MIM; anch'esso ha mostrato una tendenza in calo (2011: 25%; 2020: 8%). Viceversa, fino al 2018 sono aumentati i casi ascrivibili al sierogruppo W (2011: 2%, 2018: 42%), ma nei due anni successivi la tendenza si è nuovamente invertita (2019: 18%, 2020: 33%). La percentuale di MIM causate da meningococchi del sierogruppo Y ha avuto un andamento altalenante: nel frattempo la frequenza è simile a quella del sierogruppo C. Oggi i sierogruppi A e X non hanno alcuna rilevanza epidemiologica in Svizzera. Nel complesso, negli ultimi dieci anni in media quasi il 60% dei casi di MIM è stato causato da meningococchi dei sierogruppi C, W e Y, e il 40% dal sierogruppo B. L'omologazione della vaccinazione contro i meningococchi B offre pertanto la possibilità di ottenere una protezione vaccinale contro

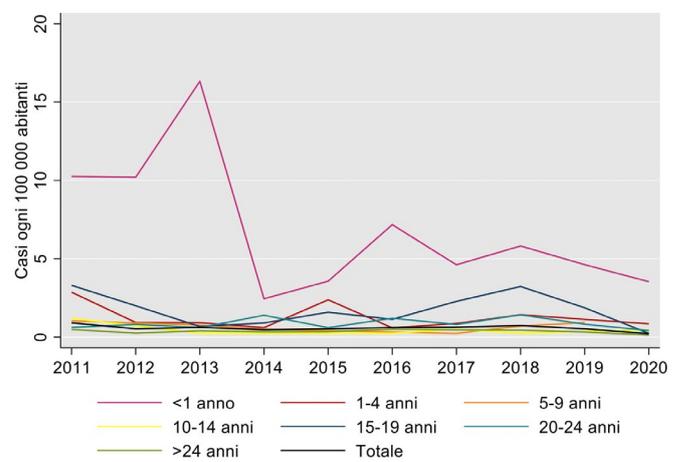
1 I dati sui decessi potrebbero essere incompleti. Se il decesso sopravviene dopo la dichiarazione della MIM all'UFSP, quest'ultimo non ne viene avvisato.

Figura 1
Incidenza specifica per età delle MIM in Svizzera, 2011-2020

a) Periodo 2011-2015 versus 2016-2020



b) Incidenze annuali



gran parte delle MIM causate dal sierogruppo B, che finora non erano prese in considerazione.

3. Gruppi a rischio di malattie invasive da meningococchi

La presenza di anticorpi specifici e un sistema del complemento intatto sono fattori decisivi per una difesa immunitaria efficace contro i meningococchi [8-9]. Un maggiore rischio di MIM è stato documentato in pazienti con difetti del complemento, asplenia, mancanza di anticorpi e che assumono medicinali inibitori del sistema del complemento (p. es. eculizumab), ma anche dopo un'esposizione (contatti domestici con pazienti affetti da MIM; gruppi di persone che vivono in spazi ristretti, p. es. alla scuola reclute) e nel personale di laboratorio

esposto [8-12]. Contrariamente ad altri sierogruppi, il sierogruppo B non è associato a un rischio maggiore per i viaggiatori che si recano in zone comunemente definite endemiche per le malattie da meningococchi.

Dal 2015 in Svizzera si raccolgono informazioni sulle malattie predisponenti nei pazienti con MIM. Nel 15% dei casi (31 casi di MIM) per i quali sono state fornite indicazioni sono stati riscontrati fattori di rischio predisponenti. Questa percentuale dipende dall'età e va dal 5% tra i 15 e i 19 anni all'8% nella fascia 20-24 anni, fino al 32% sopra i 24 anni di età. I fattori di rischio più riportati sono stati deficit immunitari acquisiti (soprattutto esiti di chemioterapia) o neoplasie maligne (soprattutto mielomi e leucemie).

Figura 2a
Incidenze specifiche per sierogruppi, 2011-2020
(relative al totale dei casi di MIM dichiarati ogni anno, inclusi i casi con sierogruppo sconosciuto)

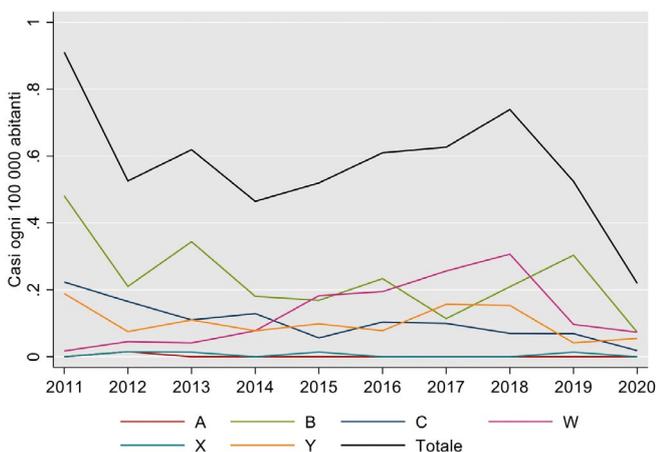
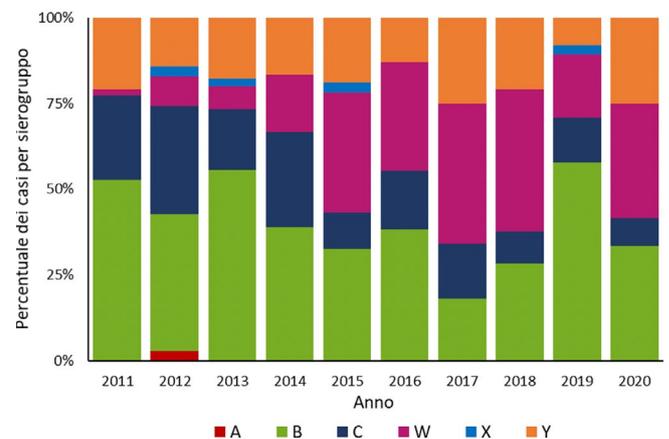


Figura 2b
Distribuzione percentuale dei sierogruppi sul totale dei casi di MIM, 2011-2020



Fra le 31 persone affette da MIM con malattie predisponenti, 7 casi sono stati causati da meningococchi del gruppo B, 11 da meningococchi del gruppo W, 11 da meningococchi del gruppo Y, 2 da meningococchi del gruppo C e 1 caso da meningococchi del gruppo X. Di 5 casi non si conosce il sierogruppo responsabile. Pertanto la distribuzione dei sierogruppi non è molto diversa da quella dell'insieme dei casi di MIM. Anche nel gruppo di pazienti con malattie predisponenti il sierogruppo B causa circa un quarto dei casi. Il tasso di vaccinazione tra questi pazienti con fattori di rischio predisponenti era basso, con solo 2 vaccinati su 31 persone affette da MIM, anche se di 10 persone era ignoto lo stato vaccinale. In Paesi con una situazione epidemiologica comparabile per le MIM, come la Germania, è stato calcolato un numero di vaccinazioni necessarie per impedire un caso di MIM (number needed to vaccinate = NNV) di 49-98 nei pazienti con difetti del complemento; l'NNV è molto più alto (19000) nei pazienti con asplenia [13]. Tuttavia occorre tenere presente che la copertura

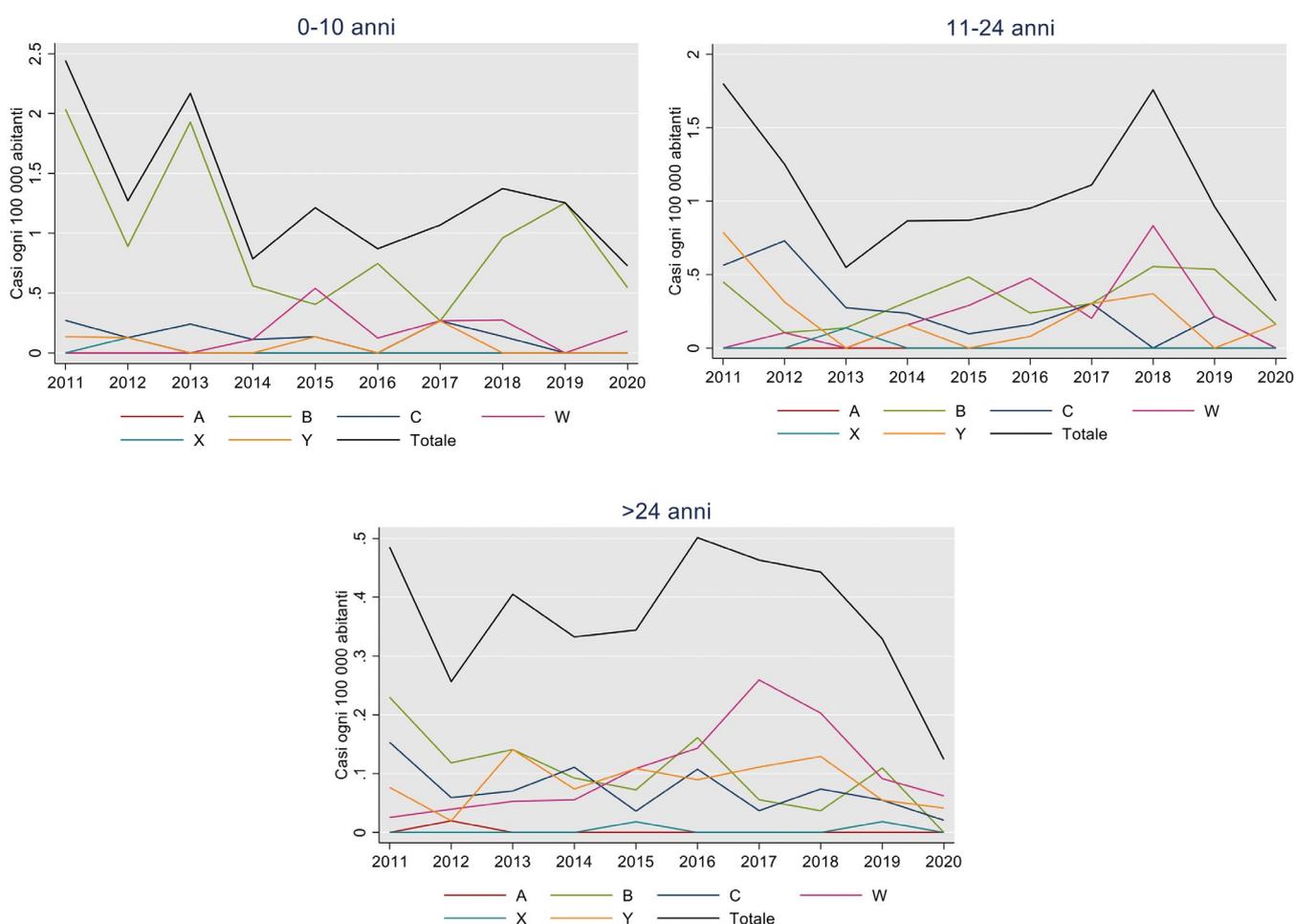
vaccinale con 4CMenB (Bexsero®) dei ceppi di sierogruppo B circolanti, stimata sulla base del sistema di tipizzazione *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS, surrogato di protezione), è nettamente più alta in Germania (82 %) che in Svizzera (50 %) [13-14].

4. Vaccino

In Svizzera finora è omologato, dall'agosto 2020, un vaccino contro i meningococchi del sierogruppo B (4CMenB, Bexsero®) per le persone dagli 11 ai 24 anni di età. Si tratta di un vaccino prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante composto da 4 componenti antigenici proteici superficiali (1) OMV: *outer membrane vesicles*; 2) fH-bp: *factor H binding protein*; 3) NHBA: *neisserial heparin binding antigen*; 4) NadA: *neisserial adhesin antigen*). Mentre il vaccino antimeningococcico coniugato (MCV-ACWY) composto da antigeni capsulari agisce contro tutti i ceppi dei sierogruppi A, C, W e Y, gli antigeni contenuti in questo vaccino non sono espressi da tutti i

Figura 3

Incidenze specifiche per sierogruppi, 2011-2020 (relative al totale dei casi di MIM dichiarati ogni anno, inclusi i casi con sierogruppo sconosciuto)



ceppi del sierogruppo B. L'immunogenicità dei vaccini antimeningococchi viene misurata tramite il test hSBA (test dell'attività battericida con complemento umano): un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale è considerato un surrogato di protezione. Dati i volumi limitati di siero umano disponibile (in particolare di bambini), non è possibile utilizzare di routine il test hSBA per determinare la protezione contro i ceppi di meningococchi del sierogruppo B circolanti. In sostituzione è stato sviluppato il sistema di tipizzazione *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS), un test ELISA specifico per gli antigeni vaccinali che è in grado di predire la protezione vaccinale con 4CMenB (Bexsero®) contro un ceppo del sierogruppo B esaminato. Le analisi MATS condotte in Svizzera hanno mostrato che il 50 % dei ceppi del sierogruppo B circolanti tra il 2010 e il 2015 sarebbe stato coperto da 4CMenB (Bexsero®) [14]. Nel frattempo però si è riconosciuto che MATS è un metodo conservativo per la valutazione della copertura vaccinale, poiché fino al 60 % dei ceppi negativi a MATS può essere comunque neutralizzato nel test hSBA [45].

L'immunogenicità, misurata in base all'aumento di 4 volte del titolo hSBA nei confronti dei diversi antigeni vaccinali 4 settimane dopo il completamento della serie vaccinale primaria, si è rivelata soddisfacente sia nei lattanti (3 dosi con intervallo di 2 mesi) sia negli adolescenti (2 dosi con intervallo di 1 mese) ed è stata raggiunta, rispettivamente, dal 79-100 % e dal >99 % delle persone vaccinate [15-17]. Un'immunogenicità comparabile è stata evidenziata anche nelle persone con fattori predisponenti a una MIM (in particolare asplenia e difetto del complemento) di età compresa tra i 2 e i 17 anni [18]. Dopo la vaccinazione primaria con 3 dosi di 4CMenB all'età di 2, 4 e 6 mesi i titoli degli anticorpi protettivi sono diminuiti continuamente fino al 12mo mese di età, per cui in quel momento la percentuale di bambini che ancora mostrava un titolo hSBA 4 volte superiore è stata dell'85 % per fH-bp, di oltre il 99 % per NadA e del 35 % per OMV [19]. Tuttavia, somministrando un'ulteriore dose all'inizio del secondo anno di vita queste percentuali sono risalite sopra il 95 % per tutti gli antigeni [19]. In seguito si è nuovamente osservata una diminuzione dei titoli hSBA fino al quarto anno di vita, per cui tra i 3 e i 4 anni ancora l'84-100 %, il 20-51 %, il 9-45 % e il 36-79 % dei bambini presentava un titolo hSBA protettivo rispettivamente per NadA, fH-bp, OMV e NHBA [20-22]. Anche negli adolescenti dopo la serie di vaccinazioni primaria con 2 dosi è stata constatata una diminuzione degli anticorpi neutralizzanti indotti dal vaccino, ma in misura inferiore: dopo 4-7,5 anni l'84 %, il 30-44 %, il 9-29 % e il 75-81 % degli adolescenti mostrava un titolo hSBA 4 volte superiore rispettivamente per NadA, fH-bp, OMV e NHBA [23-24]. Un richiamo con una dose supplementare di 4CMenB (Bexsero®) è in grado di migliorare notevolmente la protezione sia nei bambini piccoli sia negli adolescenti [20-24].

Efficacia

Nel frattempo sono disponibili dati sull'efficacia clinica della vaccinazione provenienti dalla Gran Bretagna, dal Canada, dall'Italia, dal Portogallo e dall'Australia. Nel Regno Unito, dopo soli 10 mesi dall'implementazione del programma nazio-

nale di vaccinazione dei lattanti con 3 dosi di 4CMenB (Bexsero®) all'età di 2, 4 e 12 mesi e una partecipazione alla vaccinazione dell'82,9 %, è stata osservata una riduzione del 50 % (74 casi attesi, 37 osservati) dei casi di MIM del sierogruppo B [25]. Dati di follow up a 3 anni dall'implementazione della campagna di vaccinazione dei lattanti nel Regno Unito hanno mostrato una riduzione persino del 75 % dell'incidenza di MIM del sierogruppo B nella fascia d'età target (253 casi attesi, 63 osservati), che ha permesso di rilevare un'efficacia vaccinale del 60 % con una serie di 3 dosi all'età di 2, 4 e 12 mesi [26]. Dopo l'implementazione di una campagna vaccinale con 4CMenB (Bexsero®) per le persone dai 2 ai 20 anni di età in relazione allo scoppio di un focolaio di sierogruppo B in Canada (Québec) è stata riscontrata, in confronto alle cifre di prima della campagna, una netta riduzione del rischio relativo di MIM del sierogruppo B, pari a 0,22 (IC 95 %, 0,05-0,92, p=0,04) [27-28]. L'efficacia della vaccinazione nel gruppo target è stata, nei primi 2, 4 e 5 anni dopo l'implementazione della campagna, rispettivamente del 100 %, 79 % e 59 %, per cui si assume una durata media della protezione di circa 4 anni [27-28]. In Italia (Toscana), dopo l'introduzione della vaccinazione di routine nei lattanti con 4 dosi di 4CMenB (Bexsero®) all'età di 2, 4, 6 e 12 mesi e con una partecipazione dell'83,9 %, è stata registrata una netta riduzione dell'incidenza da 1,96 a 0,62 casi ogni 100 000 abitanti, corrispondente a una diminuzione del 68 % dei casi di MIM [29] e a un'efficacia della vaccinazione del 93,6 % [29]. Inoltre, i dati di uno studio caso-controllo condotto in Portogallo tra il 2014 e il 2019 mostrano un'efficacia vaccinale del 79 % (IC 95 %, 45 %-92 %) nei lattanti completamente vaccinati [30]. Nel frattempo, sono disponibili dati soddisfacenti dall'Australia anche per gli adolescenti, in cui l'incidenza delle MIM del sierogruppo B nel gruppo target (15-17 anni) è diminuita del 71 % (IC 95 %, 15 %-90 %) con due dosi di vaccino 4CMenB (Bexsero®) e una partecipazione alla vaccinazione del 62 % [31]. Malgrado la buona protezione individuale contro le MIM del sierogruppo B, secondo dati australiani recentemente pubblicati 4CMenB (Bexsero®) non ha alcun influsso sullo stato di portatore di meningococchi del sierogruppo B e di conseguenza non ha alcun potenziale per l'immunità di gregge [31-32].

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati locali e sistemici sono da lievi a moderati, solitamente di breve durata e colpiscono soprattutto i lattanti. In particolare quando 4CMenB (Bexsero®) era somministrato contemporaneamente ai vaccini di routine (DTPa-IPV-Hib-HBV e PCV13) è stata riscontrata nei lattanti una frequente comparsa di febbre (74 %), reazioni locali marcate (30 %) e vomito (26 %) [15-16]. Con l'assunzione di un antipiretico a scopo profilattico, nei lattanti la frequenza della febbre si è ridotta nettamente al 19 % (con somministrazione contemporanea di altri vaccini) e al 13 % con la somministrazione isolata di 4CMenB (Bexsero®) [33], senza compromettere l'efficacia di 4CMenB (Bexsero®), PCV13 e DTPa-IPV-Hib-HBV [34]. Anche gli adolescenti e gli adulti hanno sofferto di febbre, rispettivamente nel 3,7 % e nell'1,9 % dei casi, ma in misura nettamente inferiore rispetto ai lattanti [17, 29]. Una tendenza simile è stata osservata per quel che riguarda le reazioni locali [17, 35].

Dati di sicurezza provenienti da Paesi in cui 4CMenB (Bexsero®) è stato ampiamente impiegato dopo l'omologazione non hanno evidenziato alcun segnale preoccupante in nessuna fascia d'età [33, 36-39]. Dati di farmacovigilanza dei programmi nazionali di vaccinazione nel Regno Unito [40-41], dati sull'impiego di 4CMenB (Bexsero®) in 30 500 adolescenti e dati passivi di farmacovigilanza dopo l'immissione in commercio in Australia [31, 39], nonché la sorveglianza postmarketing in Italia e Germania [37, 42] non hanno rivelato preoccupazioni supplementari per la sicurezza, in particolare non è emerso alcun segno di un aumento del rischio di convulsioni febbrili, sindrome di Kawasaki o di effetti indesiderati immunomediati o neurologici [40-42]. Anche gli indizi di un aumento della frequenza di sindrome nefrotica nei bambini piccoli in relazione al vaccino 4CMenB, osservati durante il vasto impiego di 4CMenB nel quadro di un focolaio in Canada, non sono stati confermati dall'esame di una coorte più grande nel Regno Unito [43-44].

5. Raccomandazione di vaccinazione

Alle persone definite con maggiore rischio di malattie invasive da meningococchi (vedi tabella 1), in aggiunta alla vaccinazione con MCV-ACWY è raccomandata una vaccinazione contro i meningococchi invasivi del sierogruppo B (4CMenB, Bexsero®) secondo la tabella 2. La raccomandazione è fondata sull'elevata letalità e sulle conseguenze a lungo termine spesso gravi di una malattia invasiva da meningococchi in queste persone, sull'immunogenicità di 4CMenB (Bexsero®) nel frattempo documentata anche in questo gruppo di pazienti e sull'efficacia clinica che ne deriva anche per queste persone. A causa della rilevante diminuzione dei titoli di anticorpi protettivi dopo l'immunizzazione di base [20-24], in caso di rischio persistente è raccomandata una dose di richiamo ogni 5 anni.

Tabella 1

Definizione di maggiore rischio di malattie invasive da meningococchi e indicazione di vaccinazione con 4CMenB (Bexsero®)

- Deficit di fattori terminali del sistema del complemento (congenito o indotto da farmaci, p. es. eculizumab)
- Difetto di attivazione della via alternativa del complemento
- Deficit omozigote di proteina S e C
- Asplenia funzionale e anatomica
- Mancata o insufficiente risposta immunitaria ai polisaccaridi
- Carezza di lectina legante il mannosio
- Personale di laboratorio a contatto diretto con meningococchi
- Gruppi di persone che vivono in spazi ristretti, p. es. alla scuola reclute

Assunzione dei costi

L'assunzione dei costi da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS) per la fascia d'età omologata dagli 11 ai 24 anni è attualmente in fase di valutazione. Gli impieghi fuori dall'omologazione sono off-label e non sono assunti dall'AOMS per le prestazioni preventive.

Contatto

Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
 Unità di direzione Prevenzione e assistenza sanitaria
 Divisione Prevenzione malattie trasmissibili
 Telefono 058 463 87 06

Tabella 2

Schema di vaccinazione raccomandato per le persone definite a rischio (*off-label* fuori dalla fascia d'età 11-24 anni)

Età	Numero di dosi	Schema (mesi)	Richiamo
2-11 mesi	3 dosi	0/2 e 3 ^a dose nel secondo anno di vita E almeno 6 mesi dopo la 2 ^a dose	Ogni 5 anni dopo l'ultima dose
12-23 mesi ¹⁾	3 dosi	0/2 e 3 ^a dose 12 mesi dopo la 2 ^a dose	dell'immunizzazione di base
≥24 mesi	2 dosi	0/2	

1) ATTENZIONE: lo schema di vaccinazione dei bambini tra 12 e 23 mesi è diverso da quello della vaccinazione post-esposizione.

Bibliografia

1. Annual Report of the Swiss National Reference Center for Meningococci, 2017–2020.
2. Ufficio federale della sanità pubblica. Malattie invasive da meningococchi, 2007–2016. *Bulletin UFSP* 2018; 5: 12–20.
3. Ufficio federale della sanità pubblica. Protezione contro le malattie invasive da meningococchi: adattamento delle raccomandazioni relative alla vaccinazione. *Bulletin UFSP* 2018; 46: 22–29.
4. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. For the Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(1): e20–e25.
5. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, Schneerson R, Robbins JB, Miller MA. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *Clin Infect Dis* 2013; 32(1): e117–e124.
6. Howitz M, Lambertsen L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. *Epidemiol Infect* 2013; 32(1): 1631–1640.
7. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarski E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774–783.
8. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2012; 11(9): 740–780.
9. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014; 5(1): 98–126.
10. Boutet R, Stuart JM, Kaczmarski EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N. Risk of laboratory acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 2001; 49(4): 282–284.
11. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, Miller JM, Downes F, Somsel P, Weyant R, Stephens DS, Perkins BA, Rosenstein NE (2005). Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 2014; 5(1): 4811–4814.
12. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(6): 1858–1866.
13. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heining U, Tenenbaum T, Terhardt M, Vogel U, Wichmann O, von Kries R. Background paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58: 1314–1343.
14. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Getaz-Jimenez Velasco GC, Gaïa N, Renzi G, Cherkaoui A, Hong E, Taha MK, Schrenzel J. Strain coverage of Bexsero vaccine assessed by whole-genome sequencing over a cohort of invasive meningococci of serogroups B and W isolated in Switzerland. *Vaccine* 2014; 5(1): 5324–5331.
15. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 5(1): 573–582.
16. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381(9869): 825–835.
17. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Clemens R et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 381(9869): 617–624.
18. Martínón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Marti M, Hughes S, Faust SN, Gonzalez-Granado LI, Yu L, D’Agostino D, Calabresi M, Toneatto D, Snape MD. Meningococcal B Vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. *Pediatrics* 2018; 141(3): e20174250.
19. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e113–e123.
20. Iro MA, Snape MD, Voysey M et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age – a phase 3 extension to a randomized controlled trial. *Vaccine* 2013; 381(9869): 395–402.
21. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomized trial. *Journal of Infection* 2013; 381(9869): 258–269.
22. Snape MD, Philip J, John TM et al. Bactericidal Antibody Persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1116–1121.
23. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Dull PM. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 381(9869): 2304–2310.
24. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, Rheault P, Heaton K, Perrett KP, Garfield H, Gupta A, Ferguson M, D’Agostino D, Toneatto D, O’Ryan M. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019; 37(9): 1209–1218.
25. 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; 388: 2775–2782.
26. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020; 382: 309–317.
27. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1263–1317.
28. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019; 37: 4243–4245.
29. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napoletano G, Russo F, Baldovin T, Cocchio S, Ricci S, Baldo V. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observations Study (2014–2018). *Vaccines* 2020, 469(8).
30. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of use of a meningococcus group B vaccine with group B invasive meningococcal disease among children in Portugal. *JAMA* 2020; 324: 2187–2194.

31. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021; 73(1): e233-e237.
32. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020; 382: 318–327.
33. De Serres G, Gariépy MC, Billard M-N, Rouleau I. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: an interim safety surveillance report, 2014. Available from https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf.
34. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactivity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10: 1993–2004.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Yprma E, Kleinschmidt A, Toneatto D, Kimura A, Dull P. Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in a clinical trial in 3630 infants. *Arch Dis Child* 2011; 96 (Suppl 1): A3.
36. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018; 36: 8039–8046.
37. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Rapporto Vaccini 2017, 2018 (internet). Available from https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_0.pdf.
38. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Parent du Chatelet I et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro Surveill* 2018; 23: 1700590.
39. Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020; 38: 5914–5922.
40. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 395–403.
41. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate and meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020; 38: 4935–4939.
42. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23: 17–00468.
43. Institut National de Santé Publique de Québec. Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique, 2018. Available from https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354_enquete_association_vaccin_bexsero_syndrome_nephrotique.pdf.
44. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: an ecological study. *Vaccine* 2020; 38: 4816–4819.
45. Stella M, Giuliani M, Biolchi A et al. Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020; 16(4): 945–948.