

Vaccinazione contro le malattie meningococciche

P. Castiglia

Firenze 12 aprile 2013

La Rapida Progressione della Malattia Meningococcica

Tipica evoluzione temporale del quadro clinico dall'esordio dei sintomi clinici

Sintomi precoci (4-8 ore)

- Irritabilità
- Inappetenza
- Febbre
- Nausea
- Mal di gola

Sintomi classici (12-15 ore)

- Rash emorragico
- Meningismo
- Fotofobia

Sintomi terminali (15~24 ore)

- Confusione/delirio
- Convulsioni
- Perdita di coscienza
- Shock settico
- Possibile decesso

**Ricovero in ospedale
(tempo medio di ~ 19 ore)**

La Meningite Meningococcica è la malattia invasiva più grave prevenibile con la vaccinazione

Malattia	Tasso di letalità	Note
Ebola ¹	50%–89%	
H5N1 (influenza aviaria)	59%	Casi riportati in Africa e Asia 2003–2010
Vaiolo	≥30%	Considerato eradicato nel 1980
Malattia meningococcica invasiva	9%–12%	A dispetto di appropriato trattamento antibiotico
Difterite ⁴	5%–10%	
Pneumococcal pneumonia ⁴	5%–7%	
Polio paralitica ⁴	2%–5%	
Meningite da Hib ⁴	2%–5%	
Varicella ⁴	<1%	Bambini e adolescenti
Morbillo ⁴	0.2%	United States, 1985–1992
Rotavirus ⁵	0.01%	US

1. Rouquet P, et al. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:283-290; 2. WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_12_09/en/index.html; 3. WHO. *Plague factsheet.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/print.html>; 4. Atkinson W et al, eds. *Epi and Prev of Vacc-Prev Dis.* 11th ed. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm>; 5. Gerba CP, et al. *Wat Res.*1996;30:2929-2940.

Emotional epidemiology

Il padre: «Il mio Matteo, un gigante, si è spento in dieci ore». La Procura di Milano ha aperto un'inchiesta

Meningite: muore a 14 anni, grave un amico

Domenica mattina avevano giocato a calcio, poi la crisi. Duecento persone in osservazione ad Abbiategrasso



CORRIERE DELLA SERA

MERCOLEDI' 20 NOVEMBRE 2002

Un caso di meningite a Porcellana

Una scolara di seconda elementare è stata colpita dal male

SASSARI. Un caso di meningite nelle scuole elementari di Porcellana. La malattia di origine batterica è stata riscontrata

tomi significativi, tra i quali l'aumento della temperatura. Il medico scolastico ha già avvertito tutte le famiglie dei comu-

Fulminata dalla meningite

Disperata e inutile corsa dei genitori da Tempio a Sassari

Oggi l'autopsia chiarirà gli ultimi dubbi

Imago mortis



...a peste, fame et bello,
libera nos Domine



Real epidemiology

Il burden della Malattia meningococcica

- È causata da diversi sierogruppi di *Neisseria meningitidis*¹
- Ha un'incidenza compresa generalmente tra 0,5 e 5 casi per 100,000 abitanti, che tuttavia aumenta considerevolmente durante le epidemie (fino al 2%)¹
- Ha una distribuzione globale¹
- È associata a una mortalità e a una morbosità significative, soprattutto negli adolescenti e nei bambini piccoli
 - Circa dal 5% al 14% dei casi ha un esito fatale^{1,2}
 - Circa dal 10% al 20% dei sopravvissuti riporta sequele significative^{1,2}

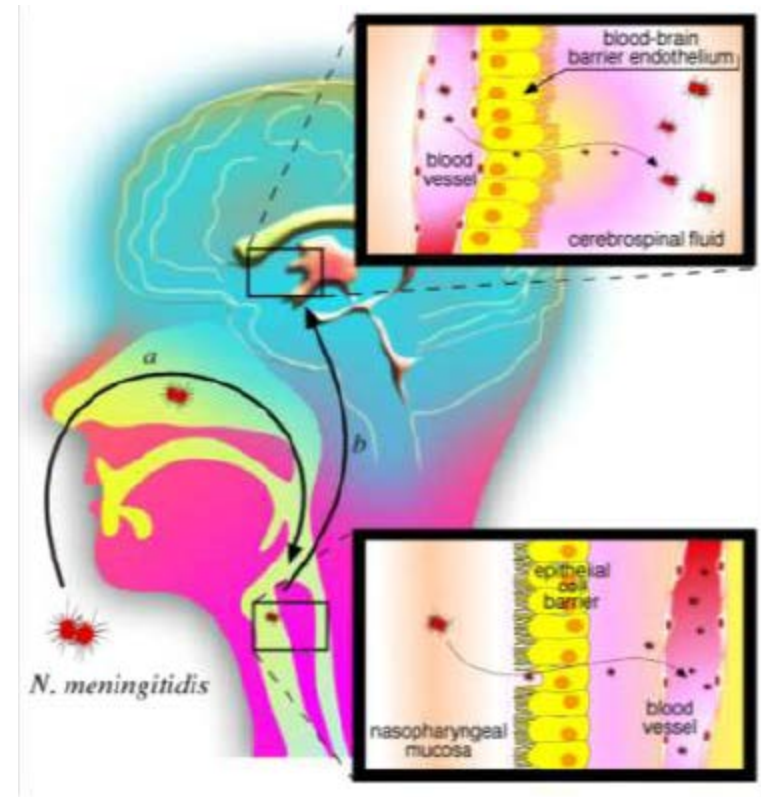
1. CDC. Meningococcal disease. 2006. CDC. Meningococcal disease. 2006.
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_t.htm

2. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugates vaccine. Weekly epidemiological record 4/11/2002, No. 40, 2002, 77, 329-340 European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network (EUIBIS). Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe. London: Health Protection Agency; 2006 [http://www.euibis.org/documents/2006_meningo.pdf].

Aspetti eziologici (I)

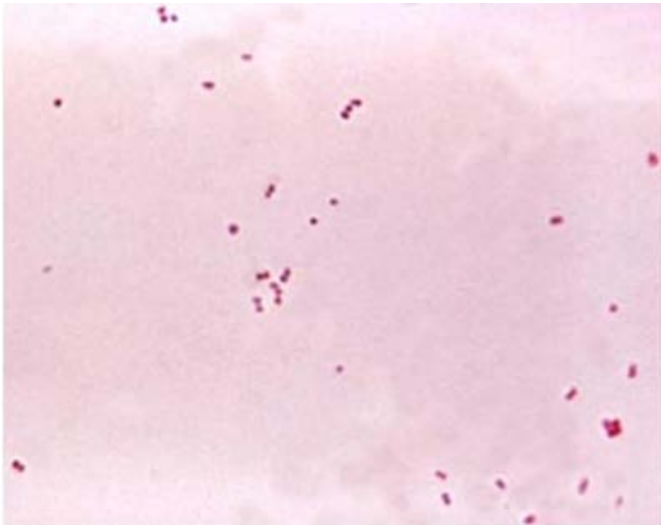
Neisseria meningitidis

- Patogeno strettamente umano
- Fino al 40% dei soggetti sani possono essere colonizzati
- Dopo l'introduzione dei vaccini coniugati contro Hib e pneumococco principale causa di setticemia e meningite in bambini ed adolescenti

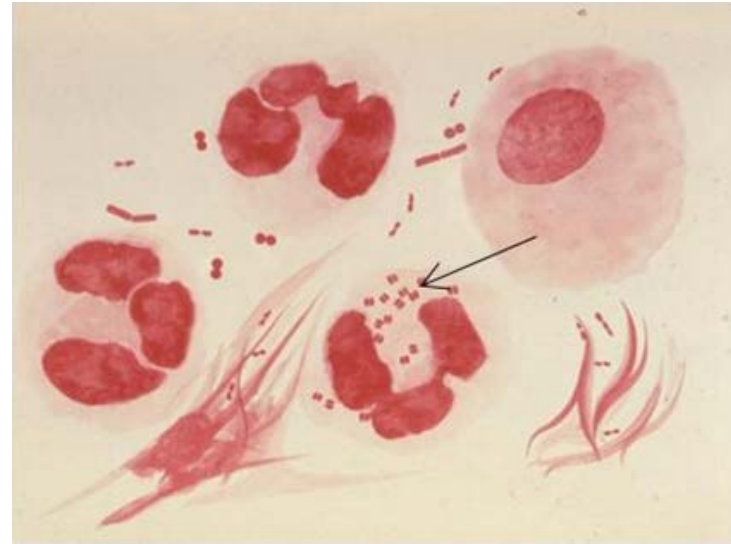


Aspetti eziologici (I)

*Diplococco Gram-negativo,
capsulato aerobico*



Forme extracellulari



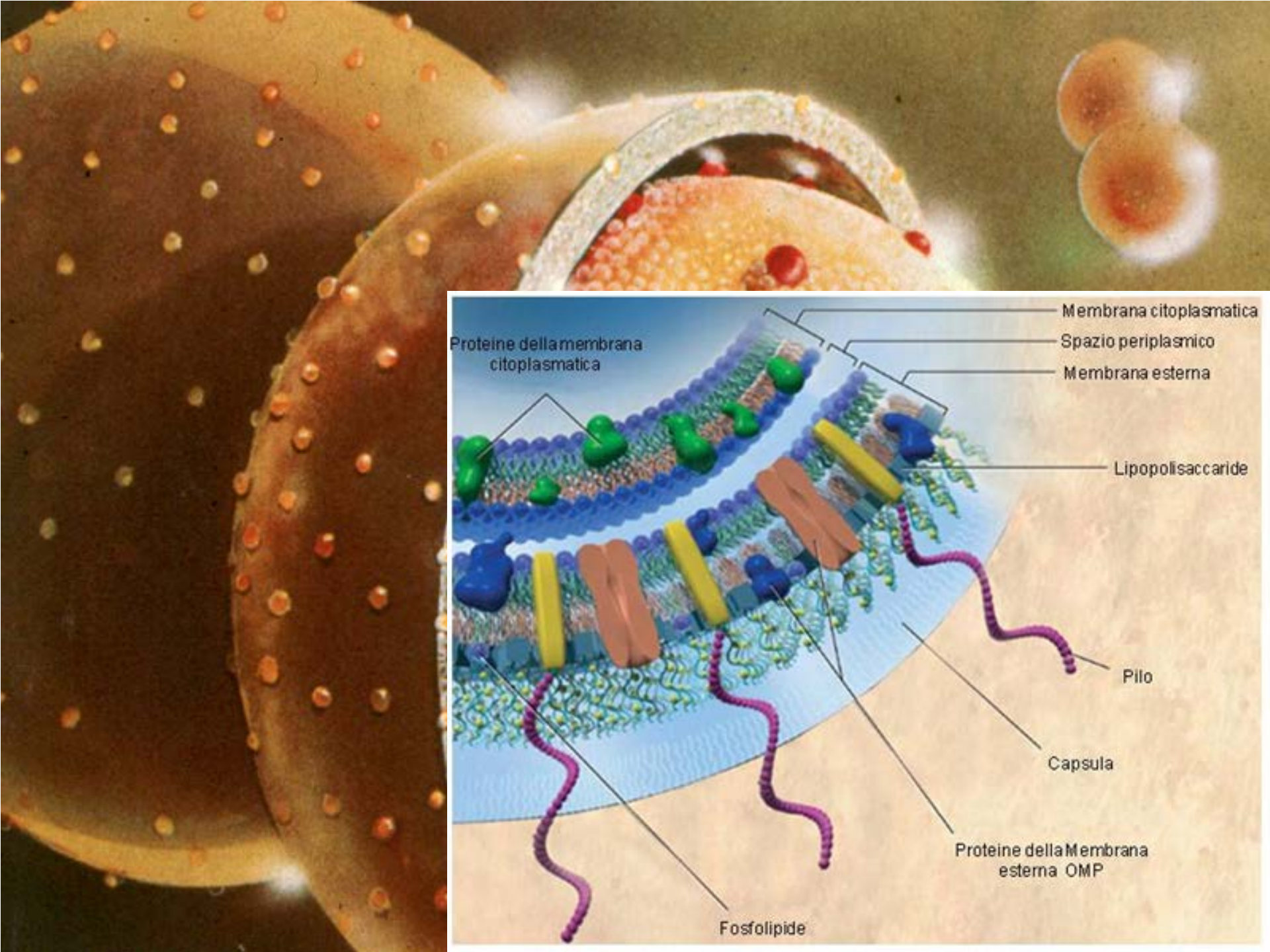
Forme intracellulari

[*Diplococcus intracellularis* (Weichselbaum A, 1887)]

Capsula:

- di natura polisaccaridica
- principale fattore di virulenza
- complessa variabilità antigenica

13 sierogruppi,
di cui essenzialmente
5 patogeni
A, B, C, W₁₃₅, Y, + X



In assenza di patologia respiratoria

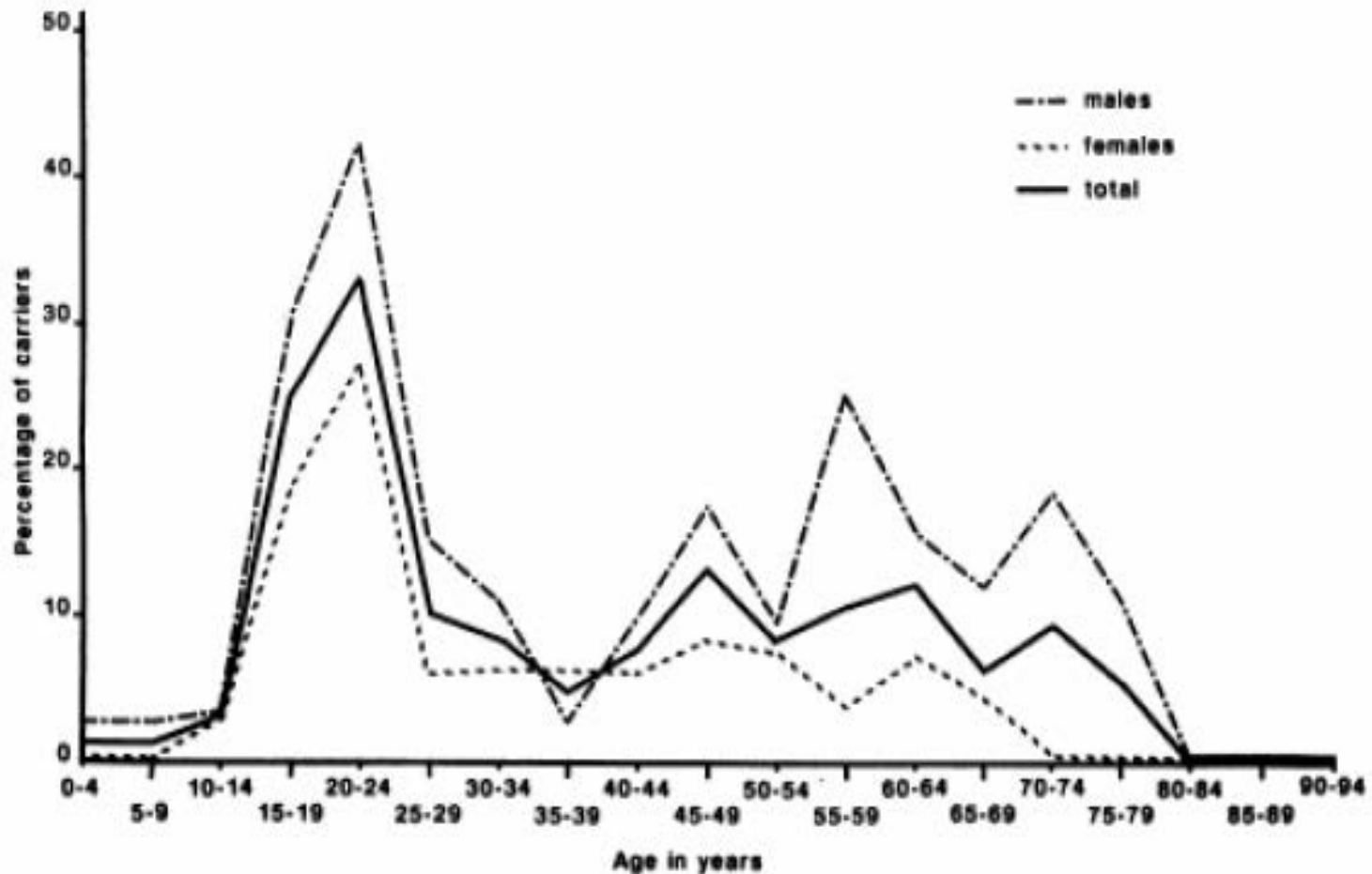


FIG. 1. Percentages of carriers of *N. meningitidis* according to age among males, females, and all participants in a random sample of the Norwegian population.

Road Map

Vaccinazione contro le malattie meningococciche



- Epidemiologia
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- Vaccini PS vs Coniugati
- Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM
- Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi
- Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B

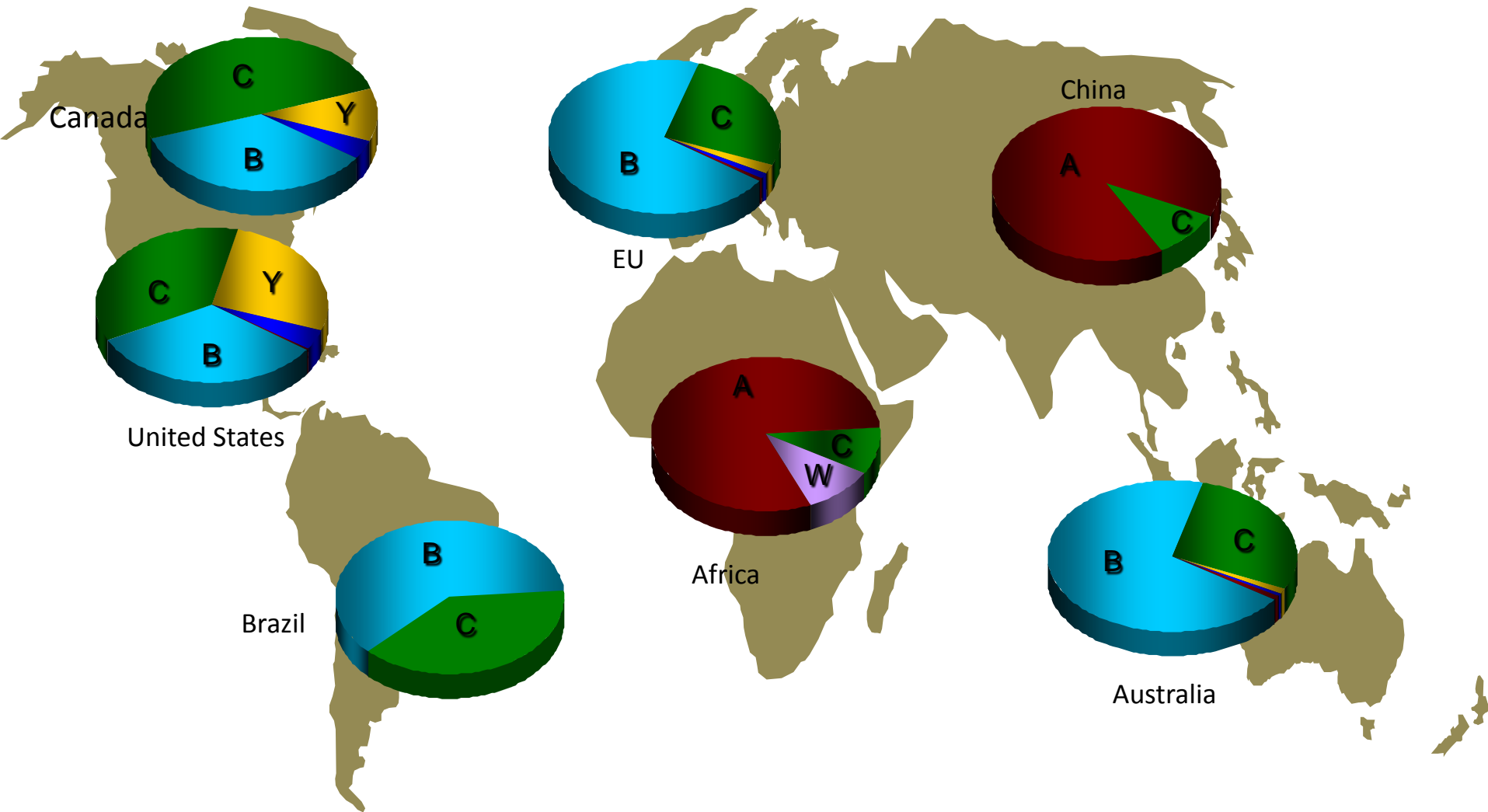
Road Map

Vaccinazione contro le malattie meningococciche



- **Epidemiologia**
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- Vaccini PS vs Coniugati
- Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM
- Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi
- Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B

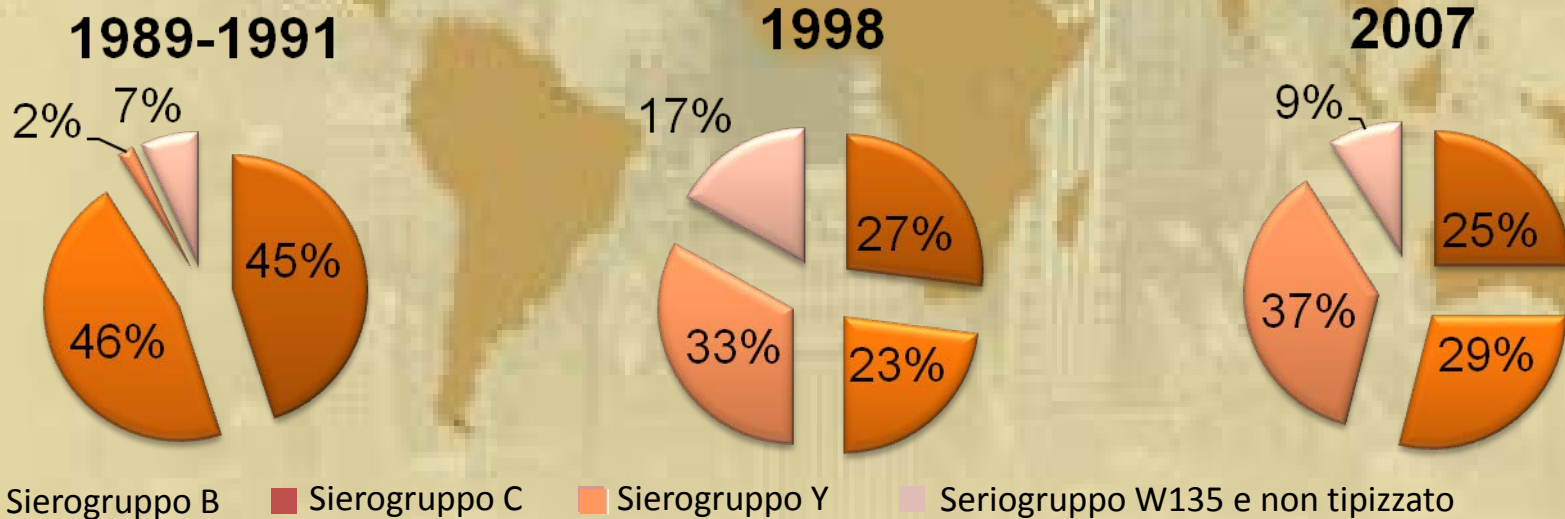
Distribuzione globale dei sierogruppi di *N. meningitidis**



L'epidemiologia del meningococco è dinamica: varia geograficamente

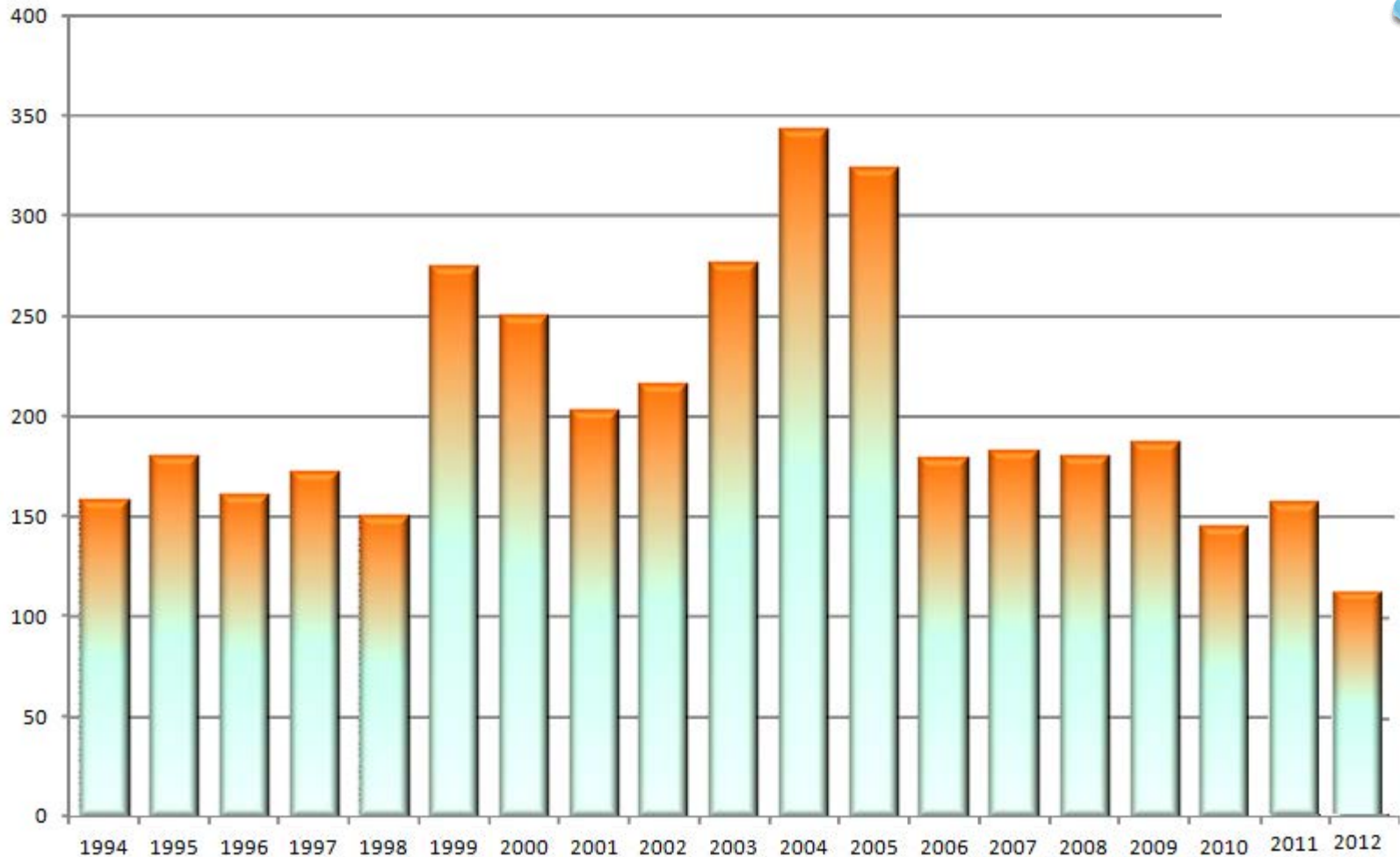
*Data for 5-year average between 1992-1996

Possibili variazioni nel tempo dei diversi sierogruppi



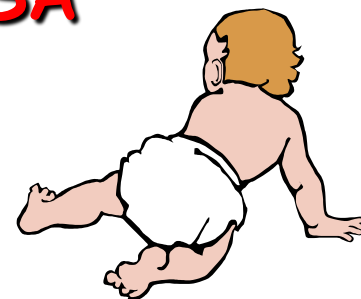
*Distribuzione dei sierogruppi negli USA, 1989-2007

Numero di casi di malattia meningococcica in Italia (dati SIMI aggiornati al 18.12.2012)

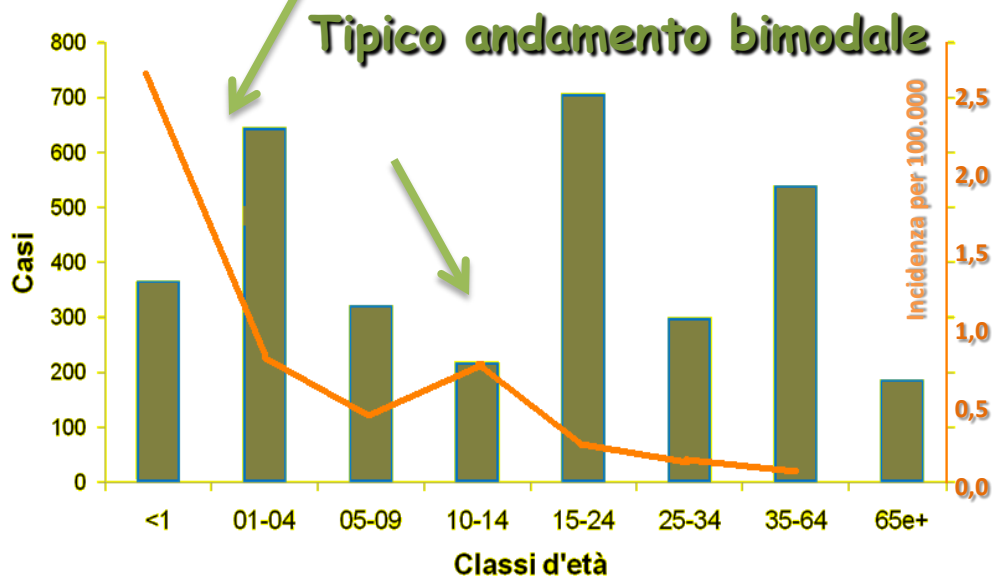
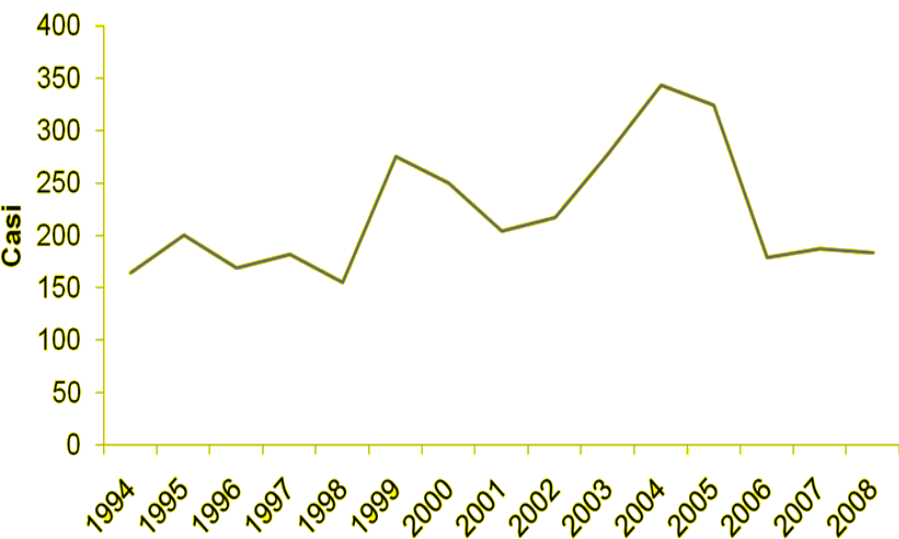


Aspetti epidemiologici (età)

Età infantile la più colpita da infezione meningococcica, con tassi di incidenza di malattia al 4°-6° mese di vita variabili tra valori di 16/100.000 negli USA a valori di 50/100.000 in UK (epoca pre-vaccinazione di massa)



Andamento Italia

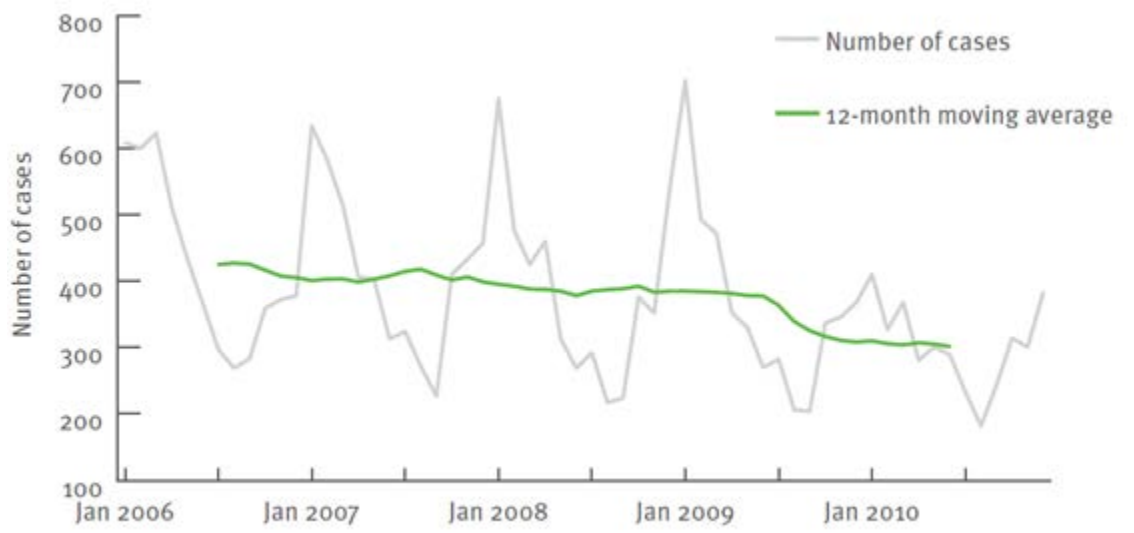


Annual epidemiological report 2012

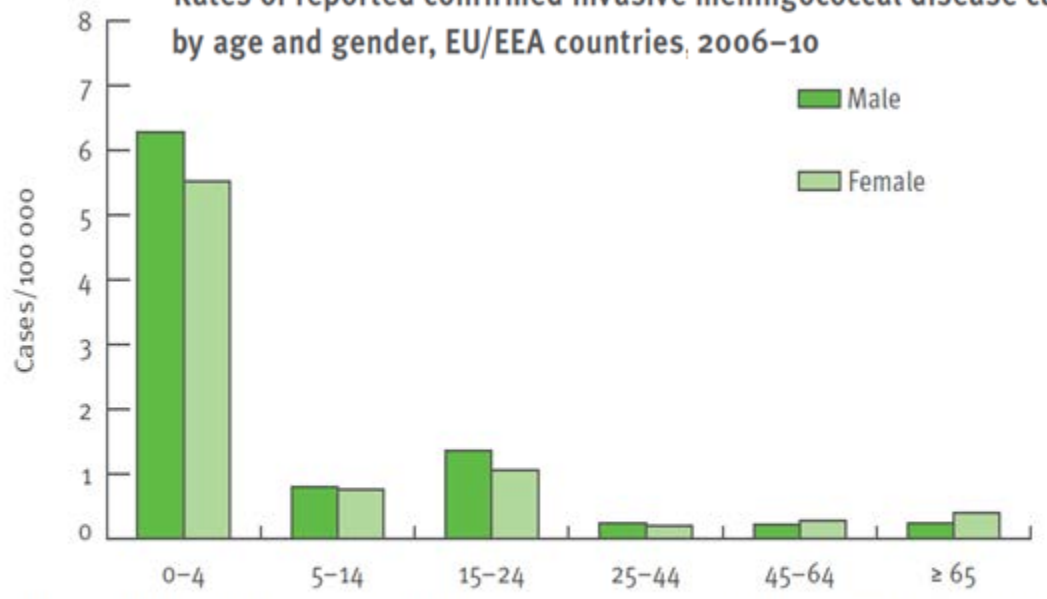
SURVEILLANCE REPORT

- The confirmed case rate of invasive meningococcal disease remains low across Europe (0.73 per 100 000 population) and still appears to be decreasing, following a major decline from a peak of 1.9 per 100 000 in 1999; this is mainly due to the widespread introduction of meningococcal C (MenC) vaccine.
- Most invasive meningococcal infections are caused by serogroups B and C. Commonly used vaccines in Europe cover mainly serogroup C; however, a tetravalent (ACW135Y) conjugate vaccine has been available in the EU since 2010.
- Infants and children younger than five years of age are at the highest risk, followed by the 15–19-year-old age group.
- Detailed investigations need to be continued in order to explain the association between age group, geographical pattern, and the occurrence of meningococcal disease.

Trend and number of reported confirmed invasive meningococcal disease cases in EU/EEA countries, 2006–10

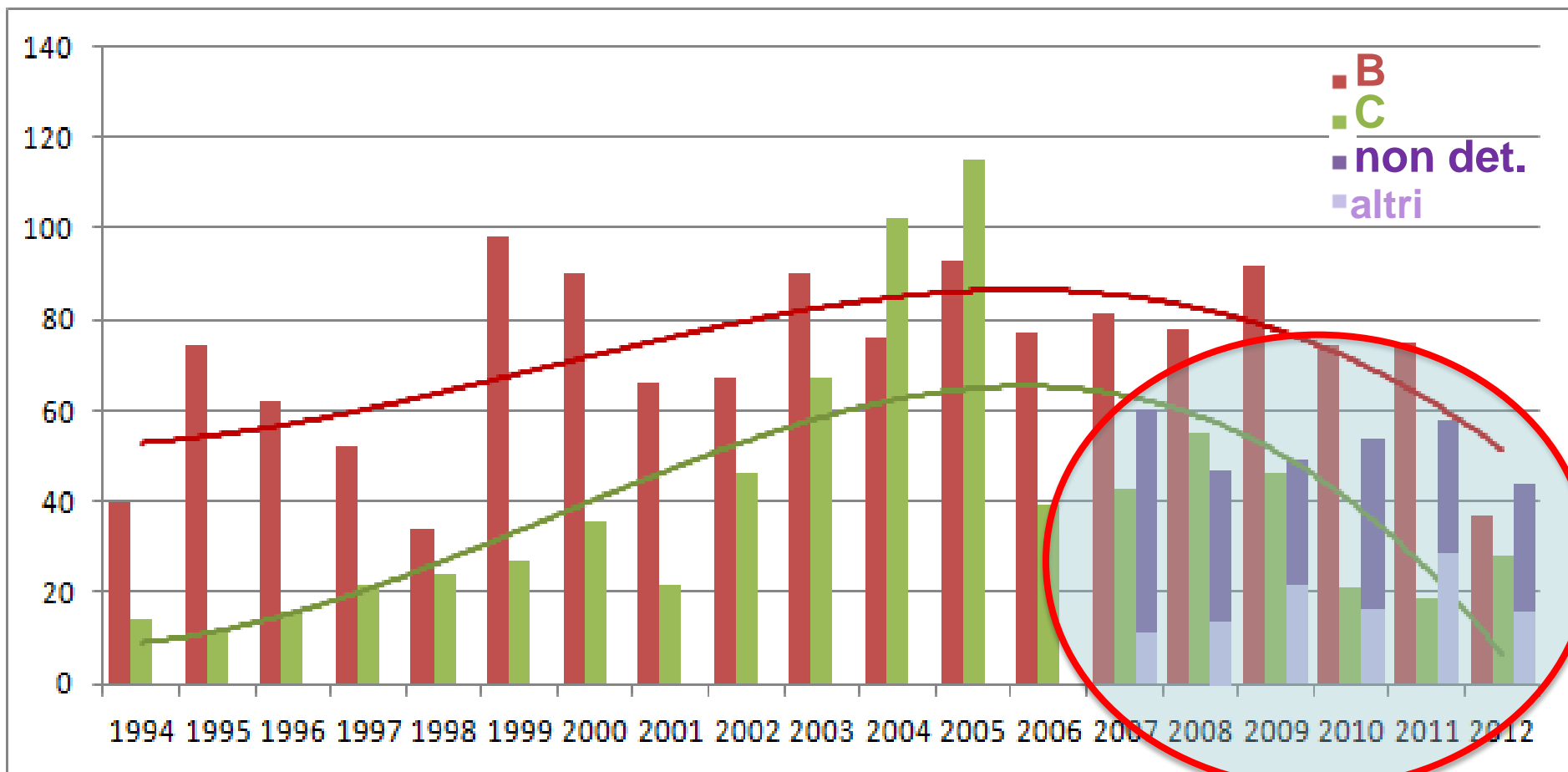


Rates of reported confirmed invasive meningococcal disease cases, by age and gender, EU/EEA countries, 2006–10



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.

Distribuzione dei sierogruppi di meningococco negli anni in Italia



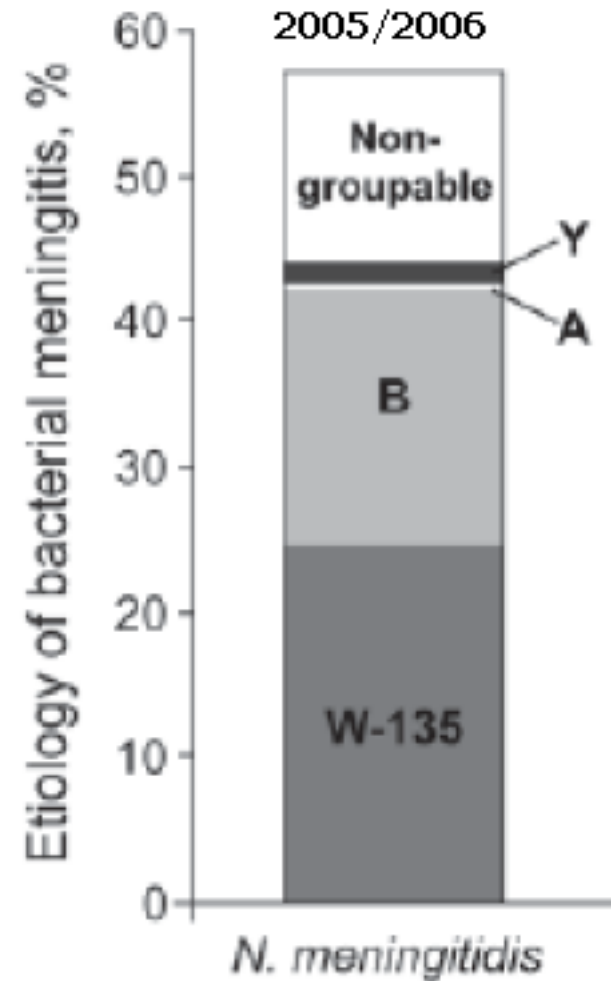
Cambiamento del pattern epidemiologico in Turchia

Nel 1990

- **il sierogruppo C era quello prevalente**

dal 2000

- **A seguito dell'epidemia di W135 associata al pellegrinaggio il C è praticamente sparito sostituito dal W-135**



Take home messages epidemiologici

- La distribuzione dei sierogruppi **varia nello spazio** sia a livello globale che regionale,
- la distribuzione dei sierogruppi **varia nel tempo**
- L'incidenza della malattia meningococcica è **massima nei neonati**
- **Gli adolescenti** rappresentano il principale serbatoio nella popolazione

Road Map

*Discussione sulla Malattia Meningococcica
e sulla sua Prevenzione*



- Epidemiologia in un mondo che cambia
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- **Vaccini PS vs Coniugati**
- Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM
- Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi
- Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B

Vaccini ps: limiti e conseguenze cliniche

Non efficaci nei bambini sotto i due anni

- Non utilizzabili per vaccinazioni pediatriche

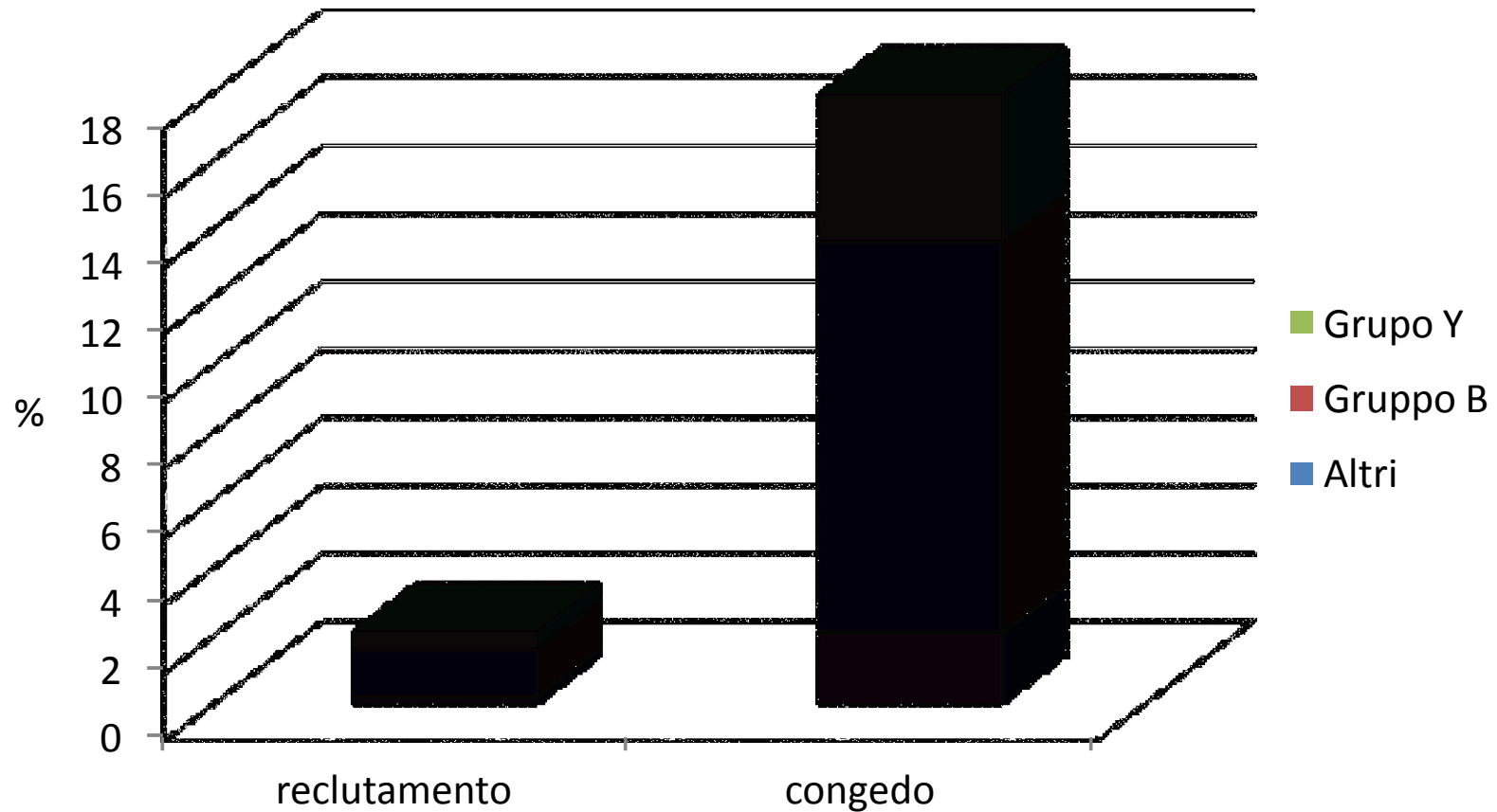
Non inducono memoria immunitaria

- Dosi successive di vaccino non hanno effetto booster: non stimolano una risposta immunitaria sufficiente a mantenere un adeguato livello di protezione
- Inducono iporesponsività: la risposta immunitaria a dosi successive di vaccino è inferiore rispetto alla risposta primaria

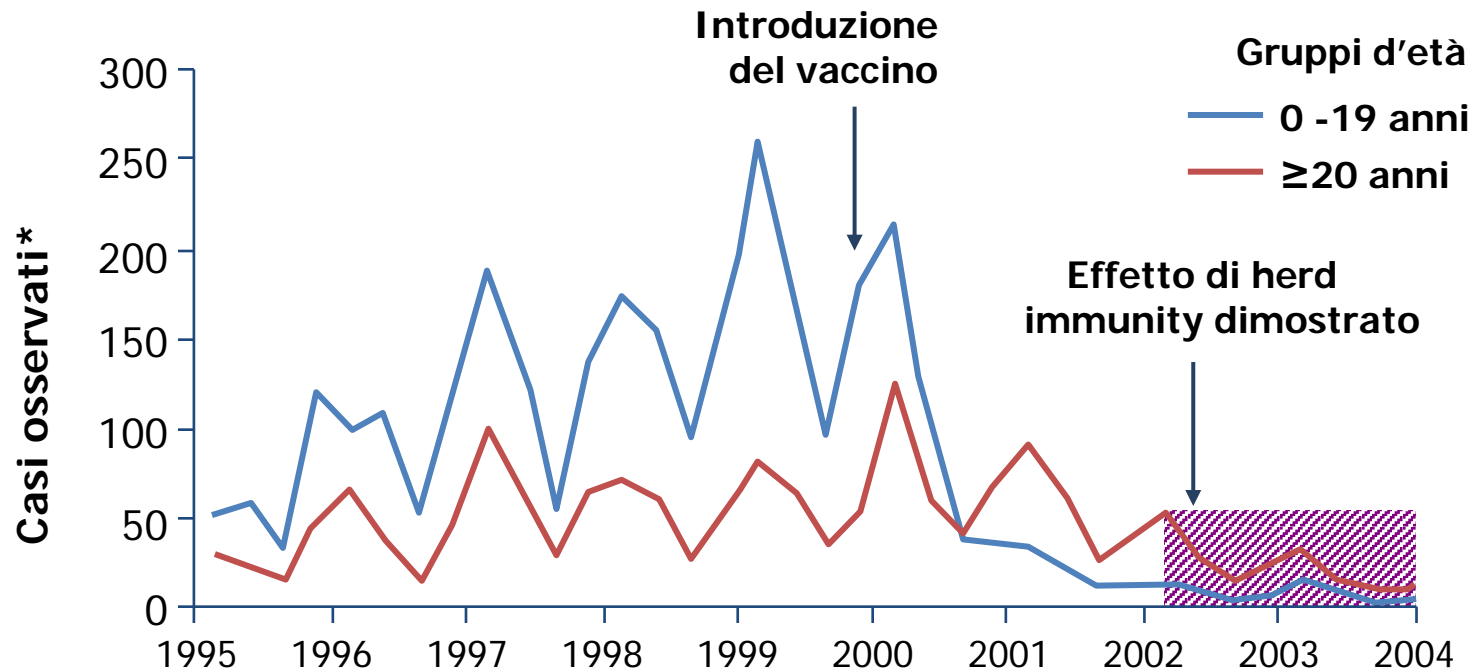
Non riducono lo stato di portatore

- Solo gli individui vaccinati risultano protetti: non riducendosi il numero di portatori non si instaura il fenomeno di “herd protection”

Probabilità di acquisire lo stato di Portatore di *Neisseria meningitidis* in una comunità militare finlandese



Cosa possiamo aspettarci da un vaccino MenC coniugato?



Oltre all'effetto diretto sui vaccinati, una riduzione delle infezioni nella popolazione non vaccinata del 67%

Meningo C coniugato con CRM197



Piano Nazionale Vaccinazioni 2012-2014

Bambini > 12 mesi, adolescenti e adulti:

- una dose singola

Può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi degli altri vaccini

Pressoché tutte le regioni lo hanno già introdotto nei propri calendari dell'infanzia

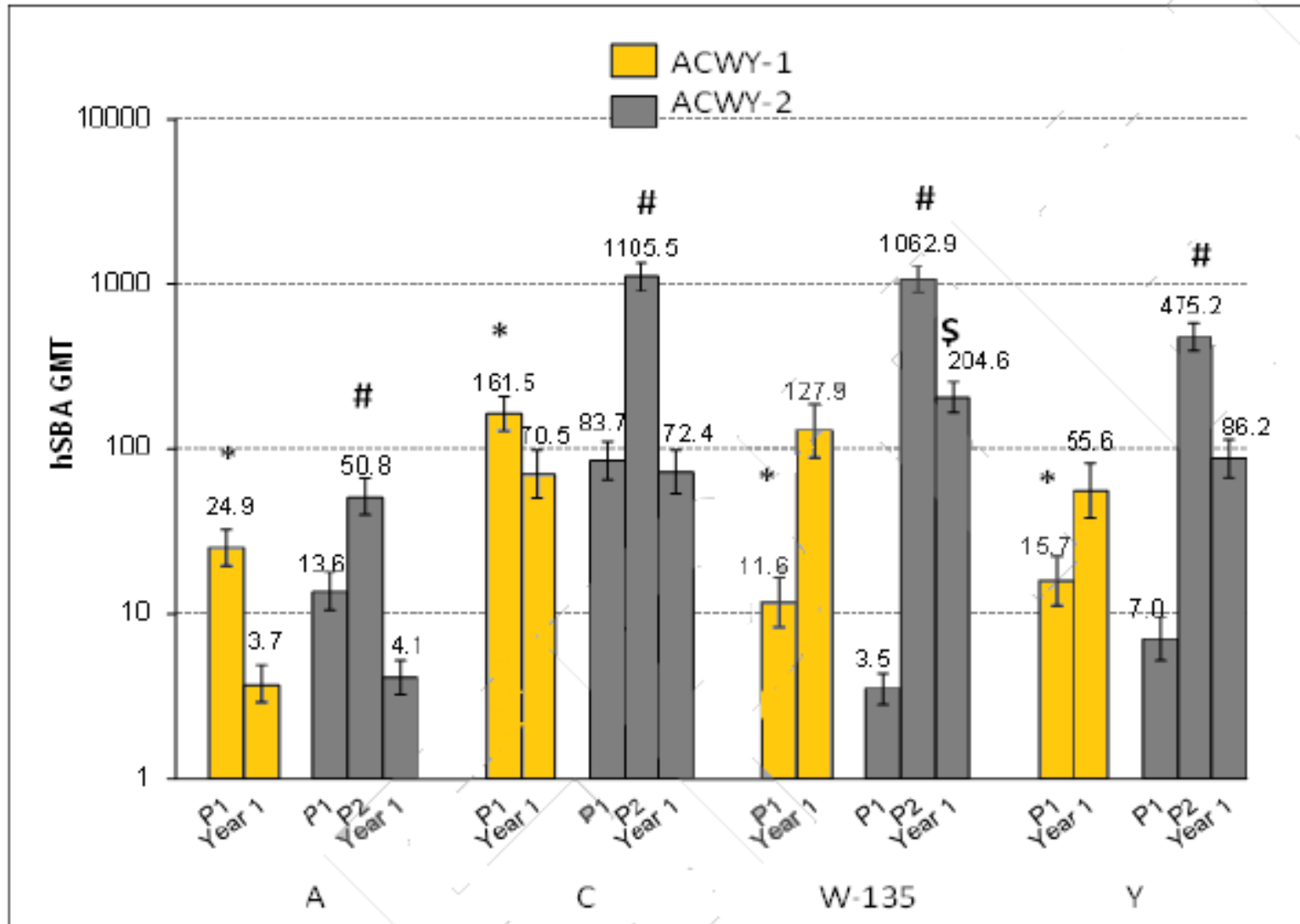
Road Map

*Discussione sulla Malattia Meningococcica
e sulla sua Prevenzione*



- Epidemiologia in un mondo che cambia
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- **Vaccini PS vs Coniugati**
- **Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM**
- Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi
- Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B

Meningo ACW_{135Y} coniugato con TT



1. Klein NP, et al. One or Two Doses of Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135 and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine is Immunogenic in 9-12 Month Old Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jan 23

Meningo ACW₁₃₅Y coniugato con TT

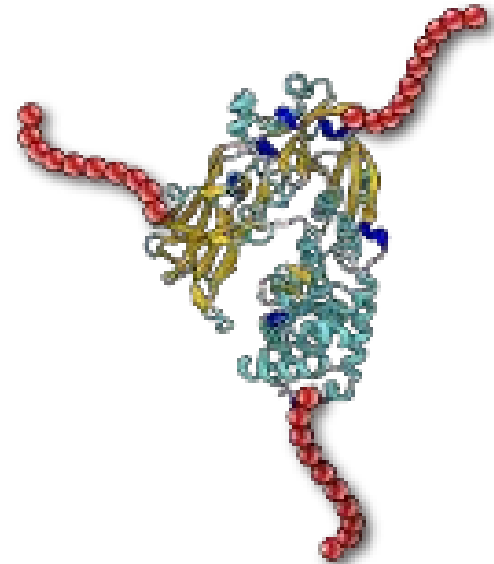
BACKGROUND:: The incidence of invasive meningococcal disease is highest in infants. A quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus-toxoid-conjugate-vaccine (MenACWY-TT) was evaluated in children 9-12 months of age. **METHODS::** We randomized infants (1:1) to receive 1 dose of MenACWY-TT at 12 months of age (ACWY-1 group) or 2 doses at 9 and 12 months (ACWY-2). We measured immunogenicity after each dose and one year after completing vaccination using human-serum-bactericidal-antibody (hSBA) assays according to pre-specified criteria of $\geq 1:8$. Local and general symptoms were solicited for 8 days after vaccination. Adverse events were recorded for 6 months after the last dose. **RESULTS::** We enrolled and vaccinated 349 subjects, of whom 248 re-enrolled at Year-1 for evaluation of antibody persistence. Percentages of subjects with post-vaccination hSBA $\geq 1:8$ in the ACWY-1 group were 79.5%, 94.6%, 50.8%, 56.1%, and in the 2-dose group (ACWY-2) were 88.4%, 100%, 99.3%, 99.3% post-dose 2 for serogroups A, C, W-135, Y, respectively. At Year 1, 80.0-99.1% in each group had hSBA $\geq 1:8$, except for serogroup A, for which 20.6% (ACWY-1) and 25.9% (ACWY-2) retained hSBA $\geq 1:8$. Both schedules were well-tolerated, with no observed increase in reactogenicity after the second dose. **CONCLUSIONS::** MenACWY-TT was immunogenic when administered as a single dose at 12 months of age, or as two doses at 9 and 12 months, and had a clinically acceptable safety profile. Good antibody persistence was observed through 12 months post-vaccination following both treatment schedules for serogroups **C, W-135, Y.**

1. Klein NP, et al. One or Two Doses of Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135 and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine is Immunogenic in 9-12 Month Old Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jan 23

Meningo ACW_{135Y} coniugato con CRM197

CRM₁₉₇: La glicoconiugazione aumenta l'immunogenicità del polisaccaride

- Aumenta la risposta immunitaria verso il polisaccaride batterico, anche nei bambini^{1,2,3}
- Il profilo di sicurezza è ampiamente dimostrato grazie ai diversi vaccini che impiegano CRM197^{4,5} (Pevnar[®], , HibTITER[®], Vaxem Hib[®] Menjugate[®] and Meningitec[®])



1. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195
2. MacLennan JM, et al. *JAMA*. 2000;283:2795-2801
3. Richmond P, et al. *J Infect Dis*. 1999;179:1569-1572
4. Bröker M, et al. *Vaccine*. 2009;27:5574–5580
5. Pevnar [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2007

Piano clinico di sviluppo (I) - Infanzia

Età	Dosi	Fase	Comparator	Vaccini concomitanti
Bambini 0–1 anno	4*	II	MenC-CRM	
		III		DTaP, IPV, HepB, PCV, Hib
Bambini 1–2 anni	1–2	II		DTaP, PCV
		III		MMRV
Bambini 2–10 anni	1	II	MenACWY-PS	
		III	MenACWY-D	

*Tre dosi a 2, 4, 6 mesi e booster a 12 mesi.

Piano clinico di sviluppo (II) Adolescenti, adulti, anziani

Età	Dosi	Fase	Comparator	Vaccini concomitanti
Adolescenti 11–18 anni	1	II	MenACWY-PS	
		III	MenACWY-D	
		III		HPV, DTaP
Adulti 19–55 anni	1	III	MenACWY-D	
Adulti 56–65 anni	1	III	MenACWY-PS	

Sommario dei dati clinici

- MenACWY-CRM mostra una più **elevata immunogenicità** rispetto ai vaccini esistenti
- Dati di **persistenza a 22** mesi in adolescenti dimostrano che le differenze statisticamente significative vengono mantenute*
- **Sicurezza e Tollerabilità** sono comparabili con il vaccino ACWY-PS (polisaccaridico) e ACWY-D (coniugato)
- MenACWY-CRM può essere co-somministrato con Tdap e HPV

*per i sierogruppi C, W, Y con livelli paragonabili per il sierogruppo A

Road Map

*Discussione sulla Malattia Meningococcica
e sulla sua Prevenzione*



- Epidemiologia in un mondo che cambia
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- **Vaccini PS vs Coniugati**
- **Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM**
- **Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi**
- Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B



ACIP Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines....

Weekly

January 28, 2011 / 60(03);72-76

Weekly

August 5, 2011 / 60(30);1018-1019

Weekly

March 22, 2013 / 62(RR02);1-22



agli adolescenti



una dose a 11-12 aa
dose booster a 16 aa

2-54 aa a rischio:

- Deficit del complemento
- Asplenia anatomica o funzionale
- Adolescenti con infezione da HIV



2 dosi a distanza di 2
mesi

Bambini viaggiatori o
residenti
in aree endemiche o
epidemiche



una dose



Weekly

March 22, 2013 / 62(RR02);1-22

TABLE 5. Summary of cost-effectiveness analyses of different strategies for adolescent vaccination – United States

Dosage	Cases averted		Deaths averted		QALY saved		Cost per QALY saved (\$)	
	No.	(Range)	No.	(Range)	No.	(Range)	No.	(Range)
1 dose at 11 yrs	94	(43-165)	11	(5-20)	736	(330-1,130)	256,000	(84,000-650,000)
1 dose at 15 yrs	115	(51-205)	14	(6-25)	850	(390-1,380)	219,000	(63,000-600,000)
1 dose at 11 yrs with booster dose at 16 yrs	184	(92-308)	22	(11-40)	1,442	(610- 2,130)	212,000	(67,000-535,000)

Abbreviation: QALY = quality-adjusted life years.

Source: Unpublished data with updated estimates, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting, October 2010. Methods described in Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005;115:1220-32.



UK - Green Book

(aggiornamento luglio 2010 tabella pag 247)

Raccomandazione

Vaccino meningococcico quadrivalente		
età	Vaccino coniugato (Menveo)	Vaccino polisaccaridico
Bambini sotto l'anno di età	“off label” <input type="checkbox"/> Prima dose (0.5 ml) <input type="checkbox"/> Seconda dose (0.5 ml) a distanza di un mese	Non raccomandato
Bambini 1- 5 anni di età	“off label” <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Non raccomandato
Bambini 5 -10 anni di età	“off label” (ma da preferire) <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Singola dose (0.5 ml)
Bambini sopra gli 11 anni di età e adulti	(da preferire) <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Singola dose (0.5 ml)

Regione Basilicata

- ❑ **Schedula vaccinale pediatrica**
 - 13° mese : offerta attiva e gratuita di 1 dose vaccino di monovalente Men C coniugato
 - 14° anno di età : offerta attiva e gratuita di 1 dose vaccino di tetravalente Men ACYW₁₃₅ coniugato

- ❑ **Offerta attiva e gratuita alle Categorie a rischio**
 - *Asplenia funzionale o anatomica*
 - *Talassemia e anemia falciforme*
 - *Malattie da alterazione della cascata da complemento*
 - *Immunodepressione (i.e trapianti d'organo o terapia anti-neoplastica, compresa corticosteroidea ad alte dosi)*
 - *Altre (come soggetti affetto da diabete, soggetti affetti da HIV , immunodeficienze congenite)*

- ❑ **Viaggiatori**

Take home messages vaccini disponibili

I vaccini meningococcici coniugati sono

- immunogenici e ben tollerati
- inducono protezione di gruppo
- riducono lo stato di portatore

L'epidemiologia attuale suggerisce l'uso di un vaccino **antimeningococcico coniugato C** nell'infanzia ed uno **tetravalente coniugato ACW135Y** negli adolescenti e nelle categorie a rischio di tutte le età

Road Map

*Discussione sulla Malattia Meningococcica
e sulla sua Prevenzione*



- Epidemiologia in un mondo che cambia
 - Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica
 - Dati epidemiologici italiani (dati SIMI)
- **Vaccini PS vs Coniugati**
- **Sviluppo Clinico del vaccino quadrivalente-CRM**
- Raccomandazioni in Italia ed in altri paesi
- **Sviluppo Clinico del vaccino contro Men-B**

Criticità per la messa a punto di un vaccino contro il Meningococco B

Il Meningococco B possiede un polisaccaride di parete a base di acido sialico, che è un antigene self, verso il quale già nel feto si osserva un fenomeno di tolleranza

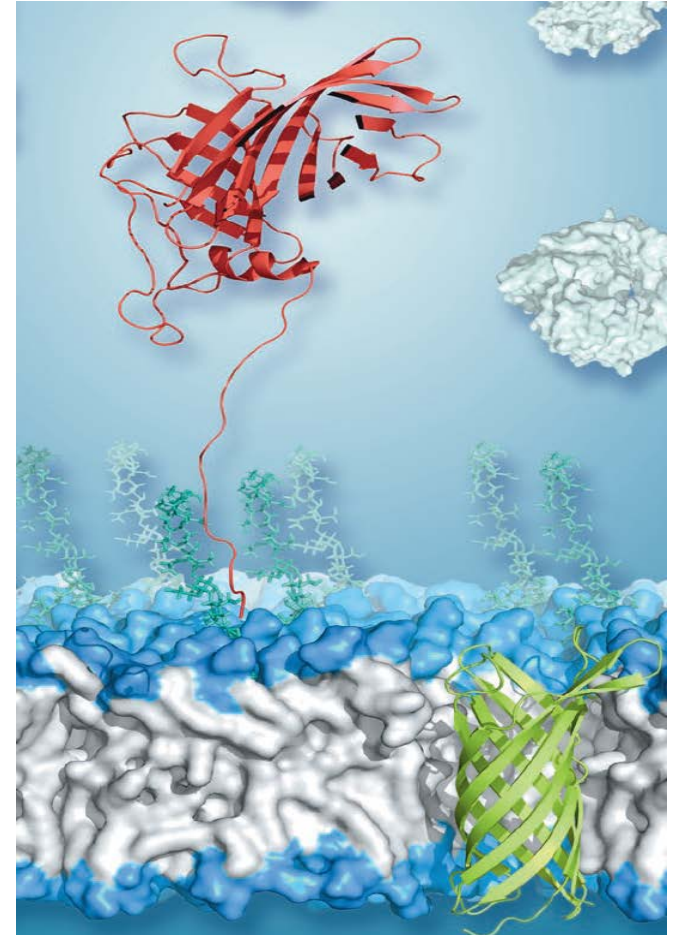


Il Meningococco B possiede molti diversi sottotipi

Un vaccino in fase di sviluppo (Fase 3) sfrutta una proteina di superficie comune a diversi sierogruppi

LA LIPOPROTEINA 2086, di cui sono conosciute tre varianti, fissa la proteina H regolatoria dell'attività del complemento ed è responsabile della diminuita attivazione della via alternativa del complemento richiesta per l'attività battericida

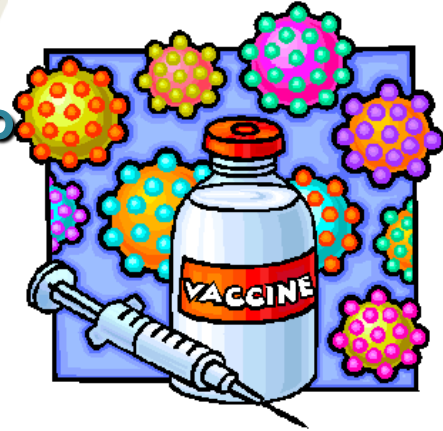
La lipoproteina ricombinante studiata, comprensiva delle due varianti, è risultata fortemente immunogena ed in grado di proteggere verso il 90% degli stipiti dei sierogruppi testati



Un altro vaccino ottenuto per Reverse Vaccinology

Saggio di immunogenicità
in topolini

Sviluppo di un vaccino



1-2
anni

Espressione
di nuove
proteine

Identificazione
nuove proteine

Analisi al computer



Sequenza
dell'intero
genoma
batterico

Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809–1815.

Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688–2691.

Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816–1820.

Flusso di lavoro per la selezione

600 proteine di superficie

350 proteine espresse in *E. coli*

344 purificate e usate per immunizzare
topi

Tra queste 91 nuove proteine di superficie

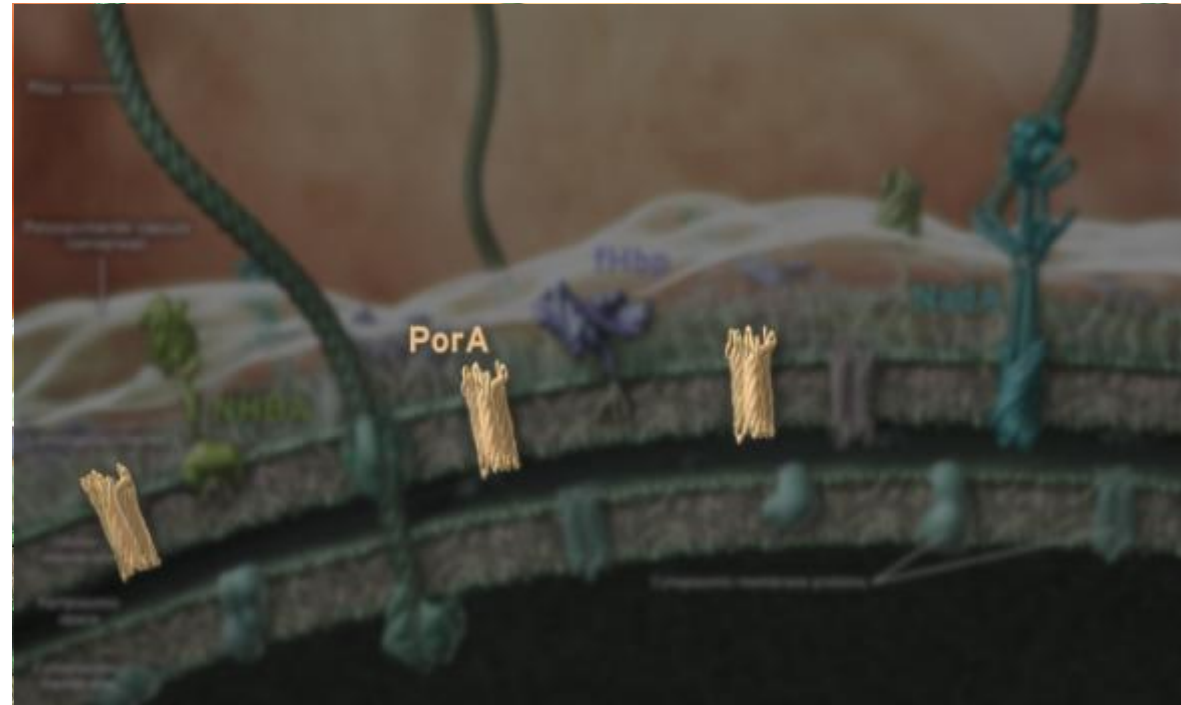
29 inducono anticorpi battericidi

Selezione dei candidati migliori

Componenti antigenici del 4CMenB

(essenziali per la sopravvivenza, fisiologia o virulenza dei Meningococchi)

- **NadA: neisserial adhesin A**
 - Promotes adherence to and invasion of human epithelial cells¹⁻³
 - Possible importance in carriage
- **fHbp: factor H binding protein**
 - *Primary function*: Binds the bacterial siderophore enterobactin (*in vitro*)⁴
 - *Secondary function*: Binds factor H, which enables bacterial survival^{5,6}
- **NHBA: neisserial heparin-binding antigen**
 - Present in virtually all strains
 - Binds heparin, which may increase the serum resistance of bacteria⁷⁻⁹
- **NZ PorA 1.4: porin A**
 - Major outer membrane vesicles protein
 - produces robust antibody response



4CMenB: Sviluppo Clinico a partire dal secondo mese di vita

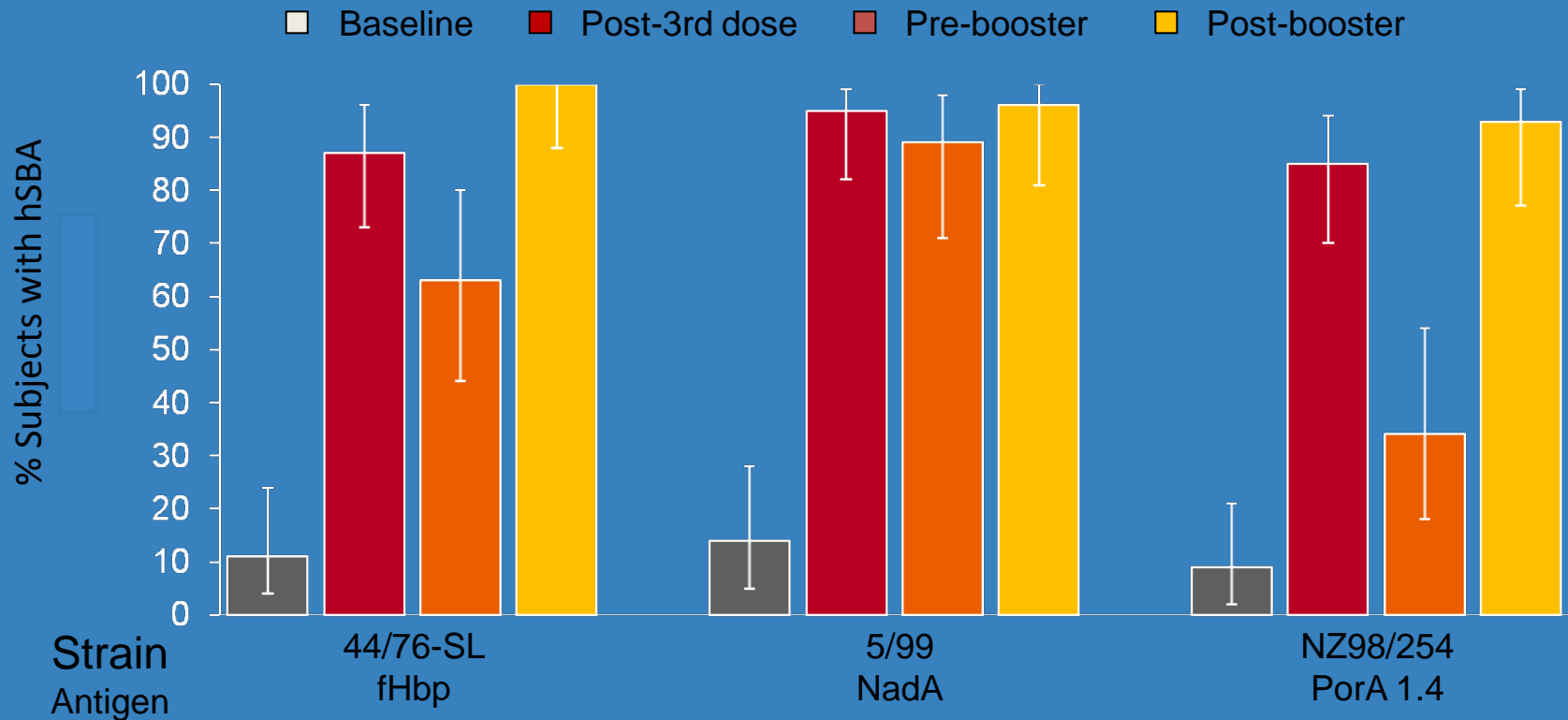
N Exposed, population, and age*	Supporting studies	Population	Dose schedule
N=1584 adults and adolescents ≥11 y	V72P4	<ul style="list-style-type: none"> healthy laboratory workers (adults) 	<ul style="list-style-type: none"> 3-dose (0-2-6 mo)
	V72P5	<ul style="list-style-type: none"> healthy adults 	<ul style="list-style-type: none"> 3-dose schedule (0-1-2 mo)
	V72P10	<ul style="list-style-type: none"> healthy adolescents 	<ul style="list-style-type: none"> 1-, 2-, and 3-dose schedules
N=4846 infants/toddlers 2 –12 mo	V72P6	<ul style="list-style-type: none"> healthy infants 	<ul style="list-style-type: none"> 2-4-6 and/or 12 mo schedule
	V72P9	<ul style="list-style-type: none"> healthy infants 	<ul style="list-style-type: none"> 6-8 and 12 mo schedule
	V72P12	<ul style="list-style-type: none"> healthy infants 	<ul style="list-style-type: none"> 2-4-6 mo (with/without routine vaccines) 2-3-4 mo schedules (with routine vaccines)
	V72P13 [†]	<ul style="list-style-type: none"> healthy infants 	<ul style="list-style-type: none"> 2-4-6 mo schedule with routine vaccines
	V72P13E1	<ul style="list-style-type: none"> healthy toddlers 	<ul style="list-style-type: none"> Booster dose at 12 mo or 1 or 2 catch-up doses with/without concomitant routine vaccines

*Age at enrollment; [†]Analyzed lot consistency.

4CMenB Immunogenicità nei neonati

Percentuale di “infants” con titoli battericidi

- 4CMenB was immunogenic in infants when given in a 3-dose primary series at 2-4-6 plus a booster at 12 months of age



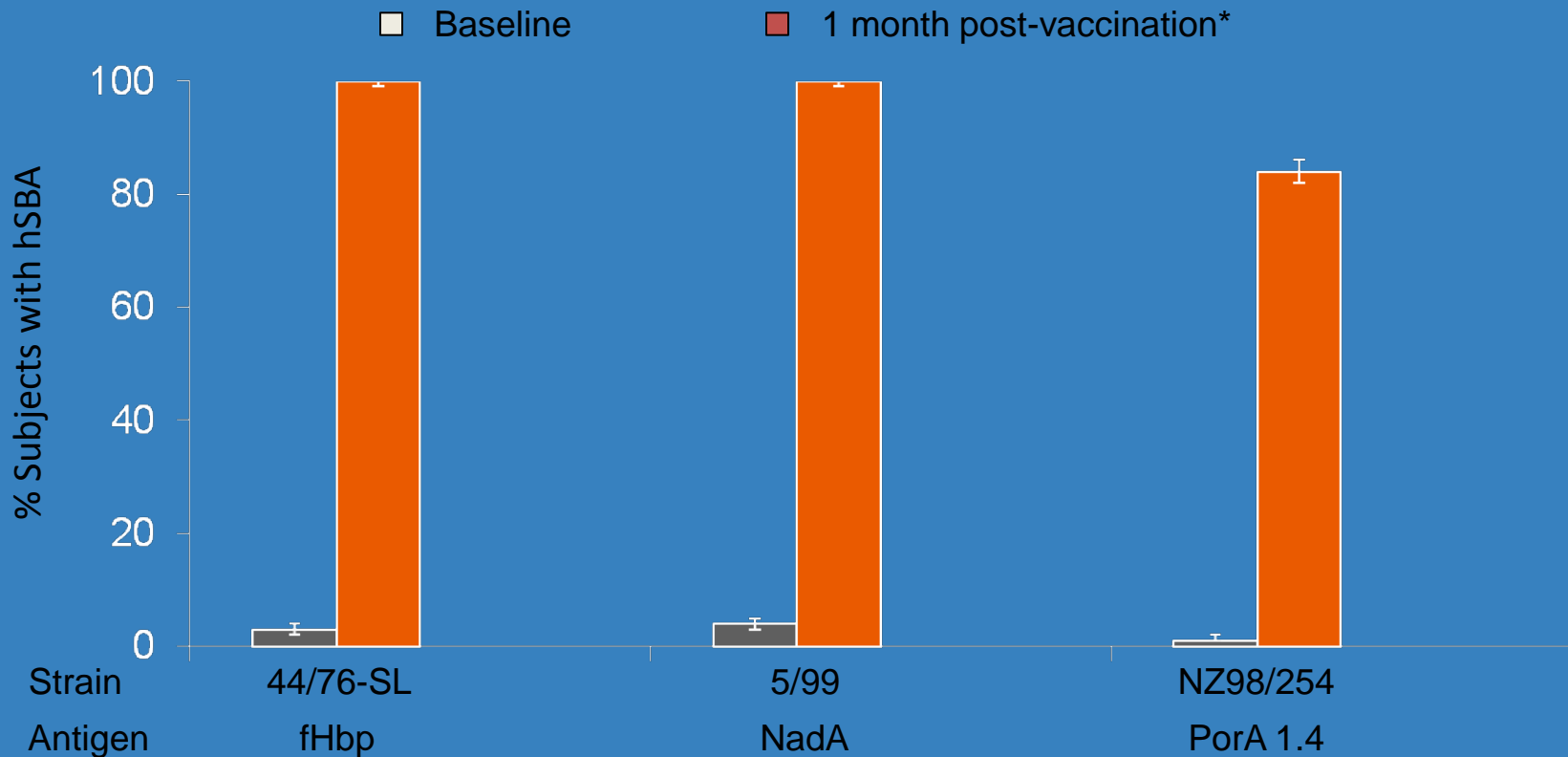
hSBA = serum bactericidal assay using human complement 1 month postvaccination; n=46.

Findlow J, et al. *CID*. 2010;51:1127-1137.

4CMenB Immunogenicità in “Infants”

Percentuale di “infants” con titoli battericidi $\geq 1:5$

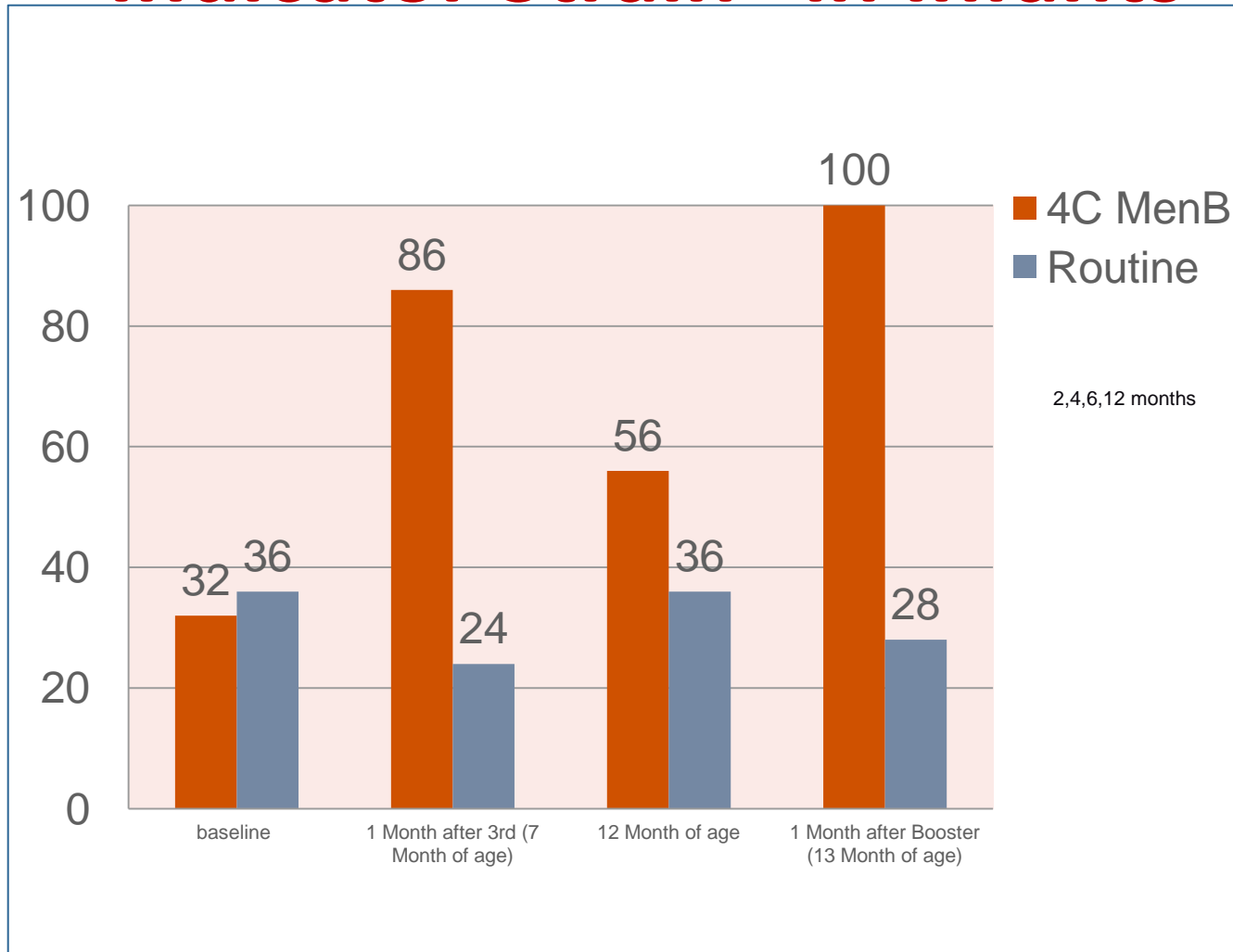
- 4CMenB was immunogenic when given as a 3-dose primary series at 2, 4, and 6 months of age



Phase III in Infants
Study V72P13 in EU Countries

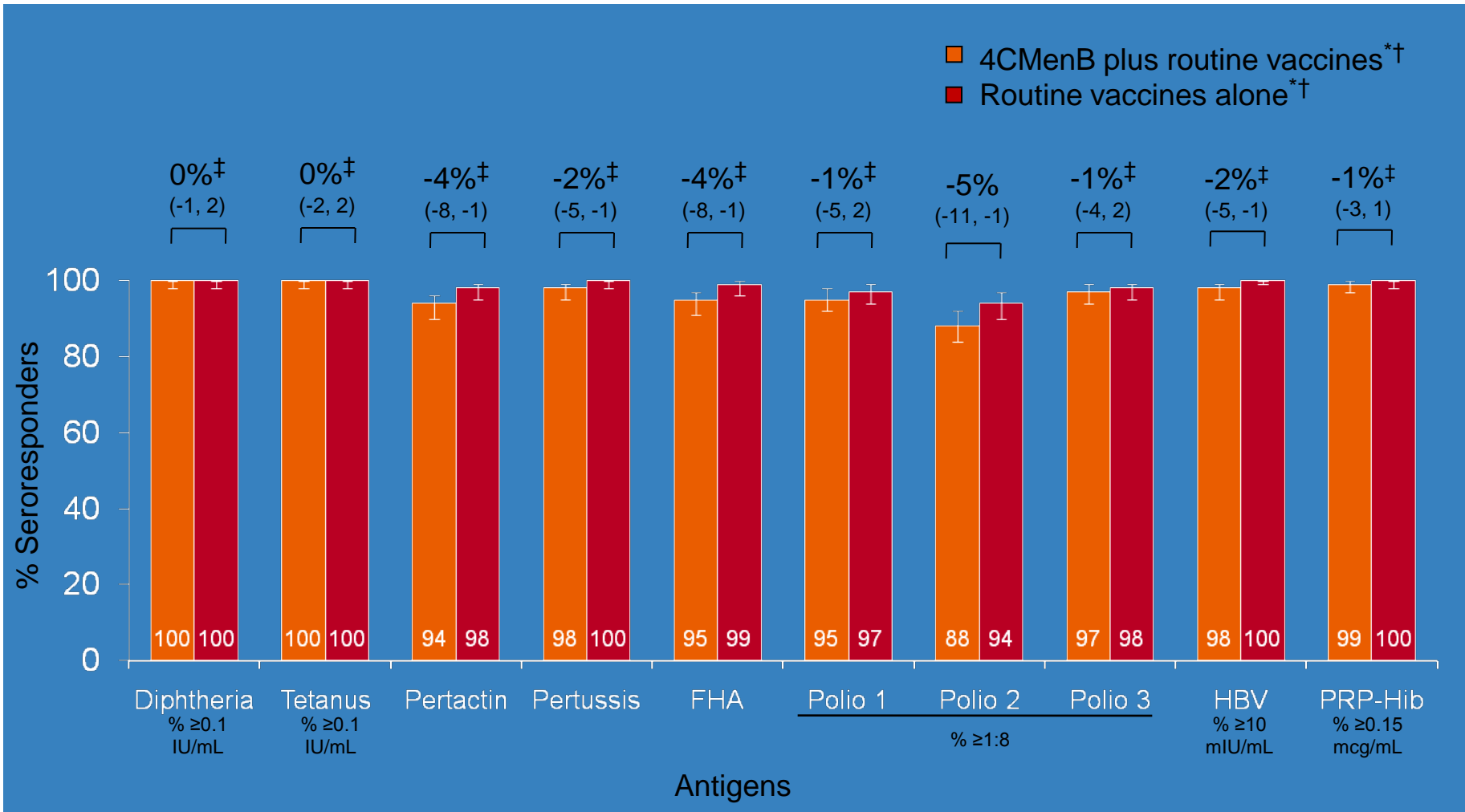
Risposta Immunitaria contro “NHBA Indicator Strain” in Infants

Percentage of subjects with SBA for strain M10713



Cosomministrabilità di 4CMenB con i vaccini di routine (2,4,6 mesi)

Percentuale di seroresponders



* Routine vaccines: Infanrix®Hexa; Prevenar™. †n=238–248.

† Criteria met for LL 95% CI for difference in seroresponders > -10%. Blood drawn at 7 months.

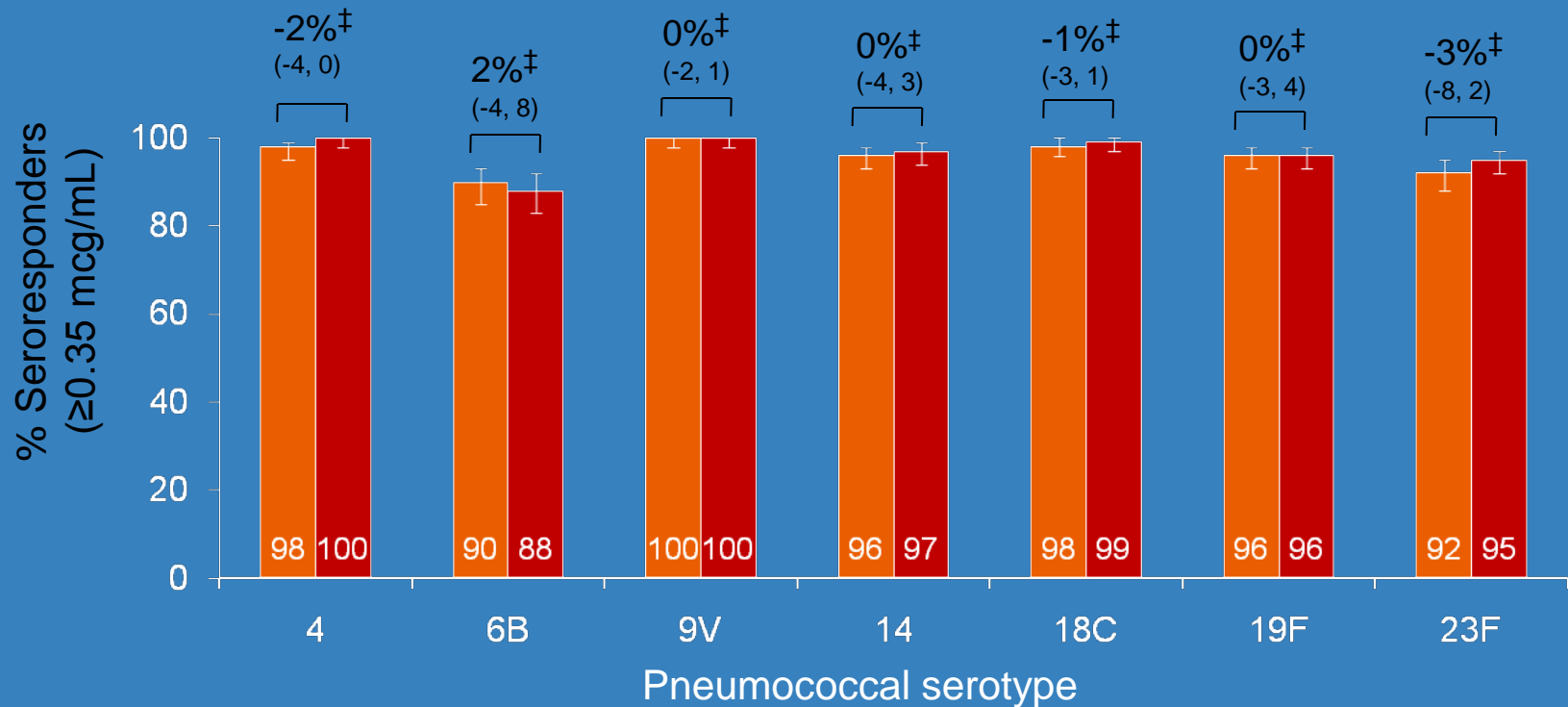
Vesikari T, et al. Presented at IPNC. Banff, Canada. September 11-16, 2010, Poster #180.

Cosomministrabilità di 4CMenB con i vaccini di routine (2,4,6 mesi)

Percentuale di seroresponders

- 4CMenB was able to be co-administered with other routine infant vaccines

■ 4CMenB plus routine vaccines*[†]
■ Routine vaccines alone*[†]



* Routine vaccines: Infanrix®Hexa; Prevenar™. †n=242-243.

‡ Criteria met for LL 95% CI for difference in seroresponders > -10%. Blood drawn at 7 months.

Vesikari T, et al. Presented at IPNC. Banff, Canada. September 11-16, 2010, Poster #180.

Phase III in Infants
Study V72P13 in EU Countries

Take home messages vaccini contro MenB

Un vaccino contenente due delle tre varianti di fHbp è attualmente in fase di sviluppo

Per il vaccino 4CMenB, ottenuto in reverse vaccinology, è stata invece già richiesta l'autorizzazione (EMA gennaio 2013, AIFA auspicata maggio 2013) sia per l'infanzia (3dosi+1) che dai due anni (2+1) in su (2 dosi)

Nell'attesa che si concluda la fase III per la schedula 2+1 dell'infanzia, per quelle date la sfida sarà comprendere come poterlo integrare nell'attuale calendario vaccinale

Conclusioni

- I vaccini coniugati contro meningococco C hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo nel prevenire le infezioni invasive sia nei vaccinati che in soggetti non immunizzati, grazie al fenomeno della protezione di gruppo
- Una vaccinazione universale dell'infanzia con una singola dose nel corso del 2 anno di vita ed una dose, preferibilmente con tetravalente coniugato, nell'adolescenza sembrerebbe la scelta più opportuna
- L'accumularsi di nuove evidenze epidemiologiche porterà presumibilmente all'allargamento delle indicazioni d'uso di tali preparati nel prossimo futuro
- Vi è grande attesa per i nuovi vaccini anti-meningococco B, ma dato il loro valore, le Società scientifiche dovrebbero pervenire preventivamente ad un consenso sulle indicazioni per la più rapida implementazione negli attuali calendari