



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

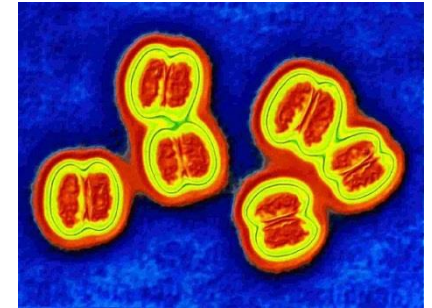


Antimeningococco B

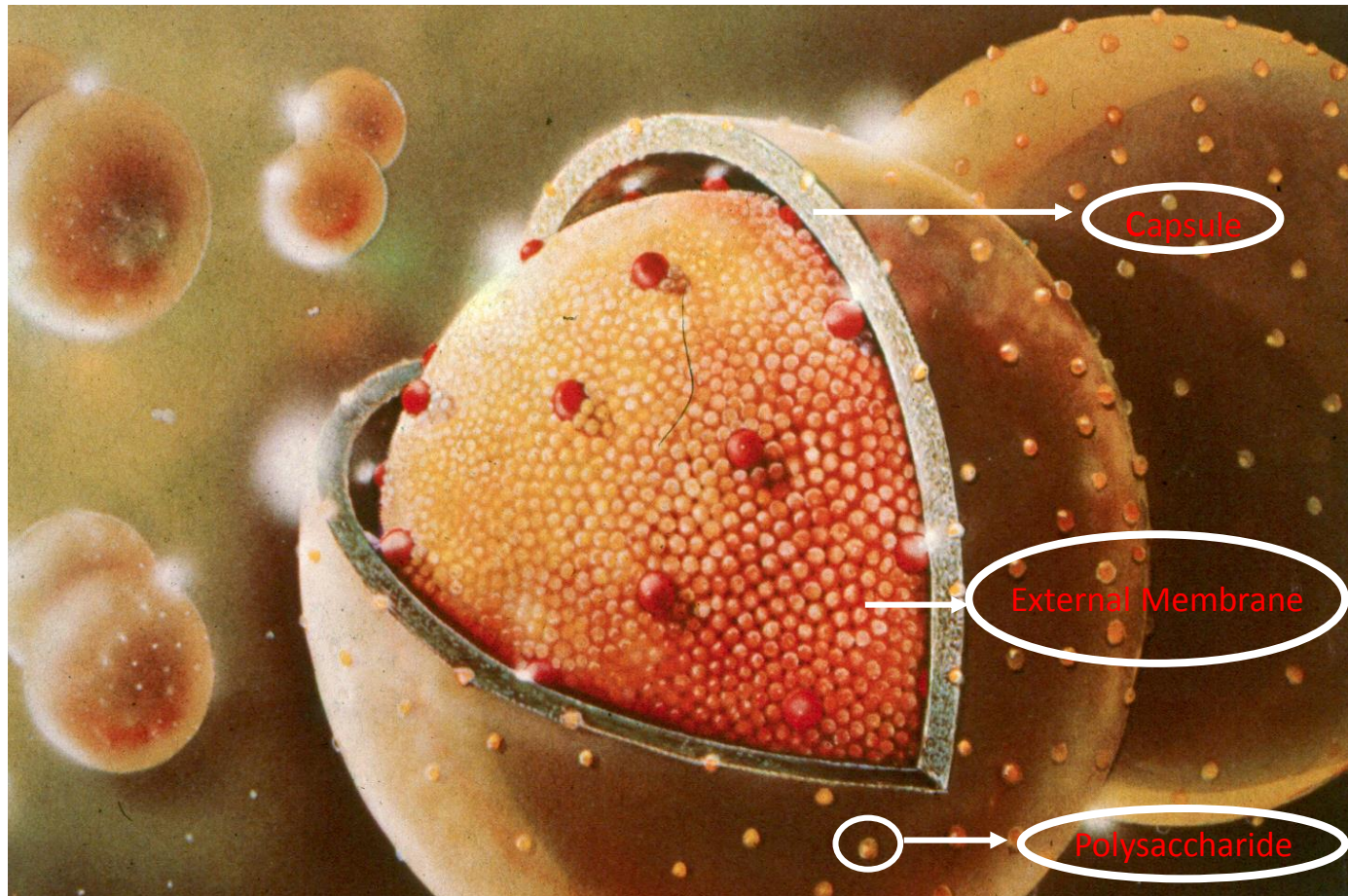
un nuovo vaccino contro la meningite

Silvia Cocchio, M.D.
Vincenzo Baldo, M.D.

- ❑ Sono conosciuti almeno 13 sierogruppi in relazione alle caratteristiche della capsula polisaccaridica
- ❑ La maggior parte delle malattie invasive sono causate da A, B, C, Y e W-135
- ❑ Infezione acuta severa
 - meningiti, sepsi e infezioni focali



Batteri capsulati

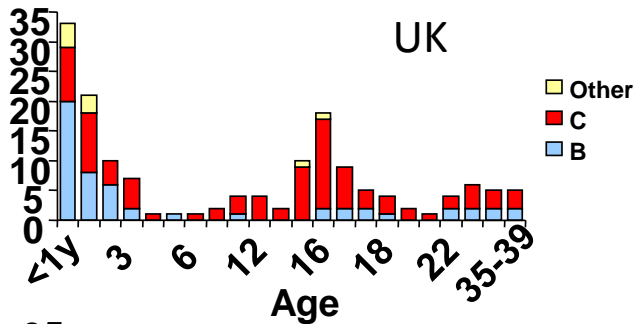


Vaccini contro le meningiti batteriche e impatto

| Batterio capsulato | Presenza vaccino |
|---|-----------------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B | Coniugato |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Coniugato e polisaccaridico |
| <i>Neisseria meningitidis</i> C | Coniugato |
| <i>Neisseria meningitidis</i> A, C, W135, Y | Coniugato e polisaccaridico |

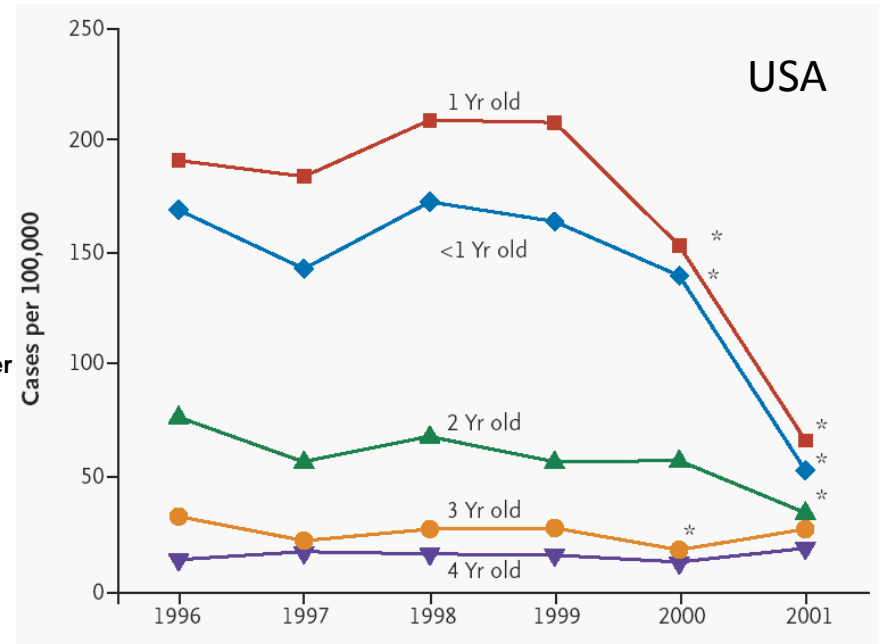
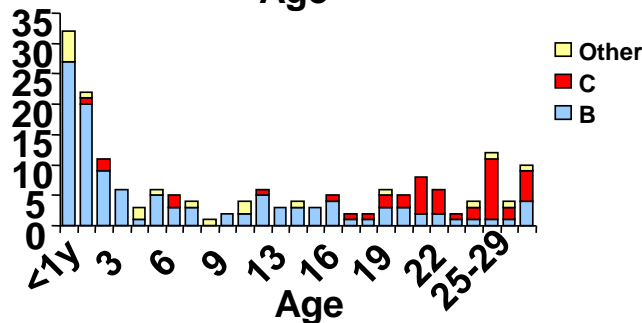
1998/99

Deaths before the vaccination campaign

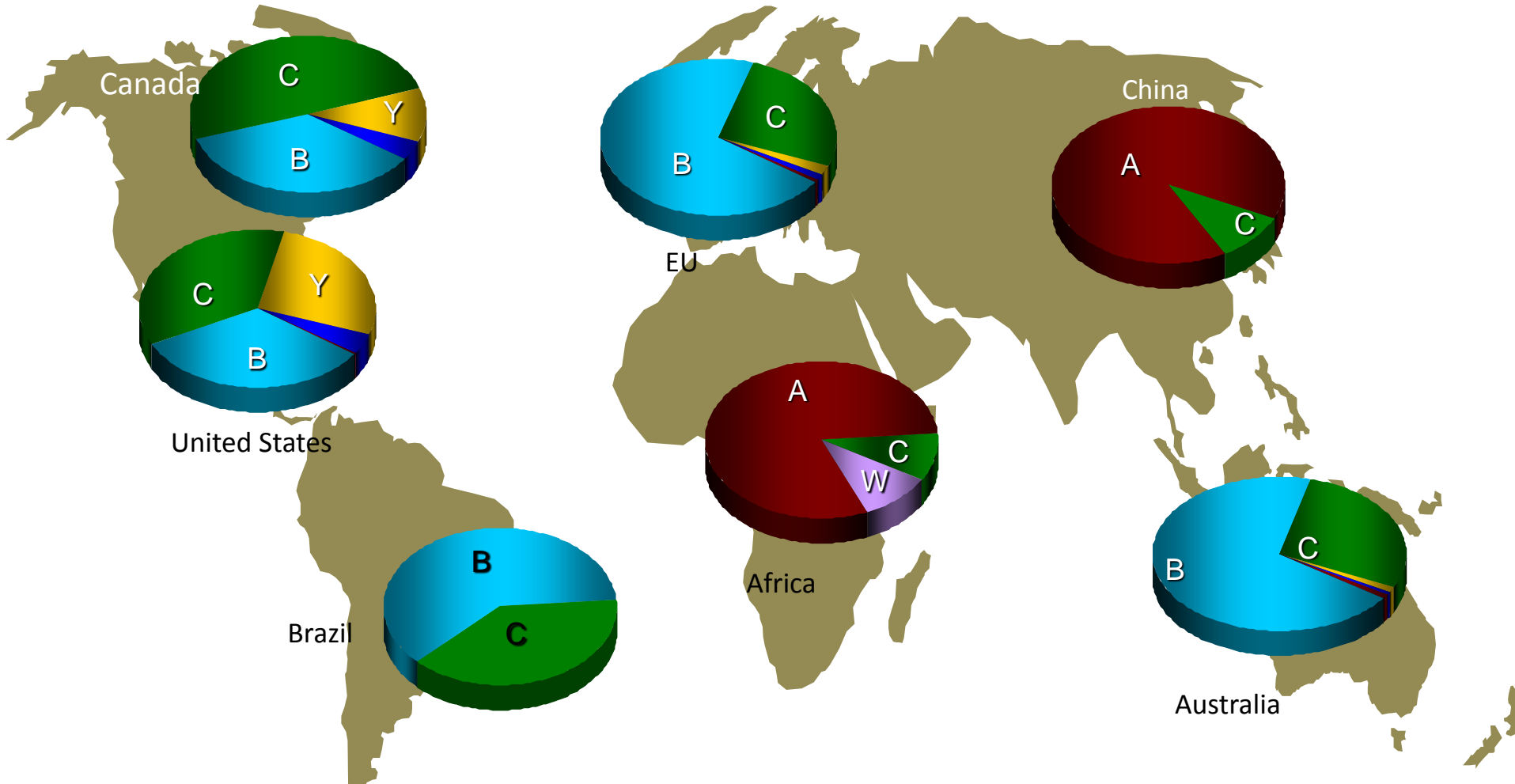


2000/01

Deaths after one year the vaccination campaign was started

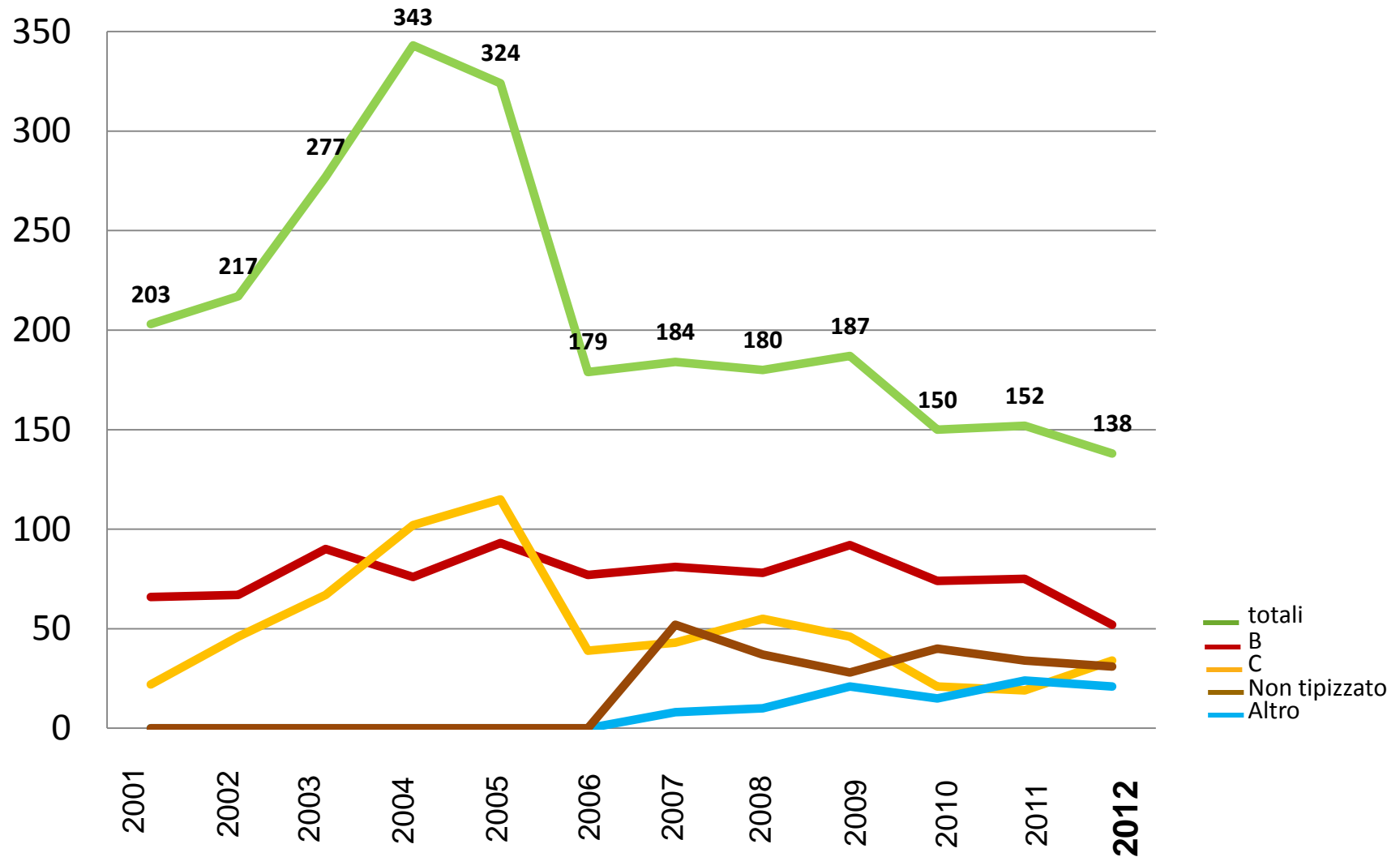


Distribuzione globale dei sierogruppi di *N. meningitidis*



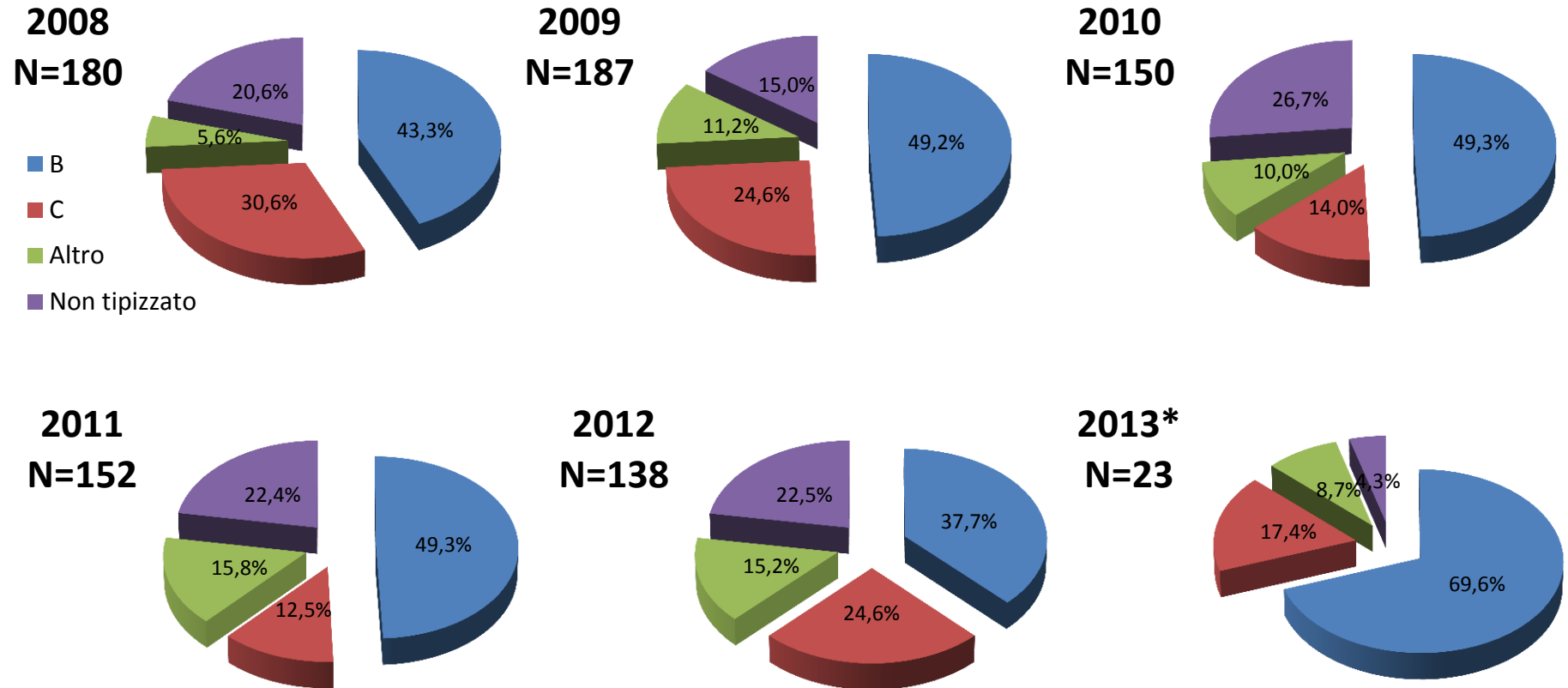
L'epidemiologia del meningococco è dinamica: varia geograficamente

Epidemiologia in Italia: Casi di meningococco 2001-2012



Distribuzione dei sierogruppi in Italia

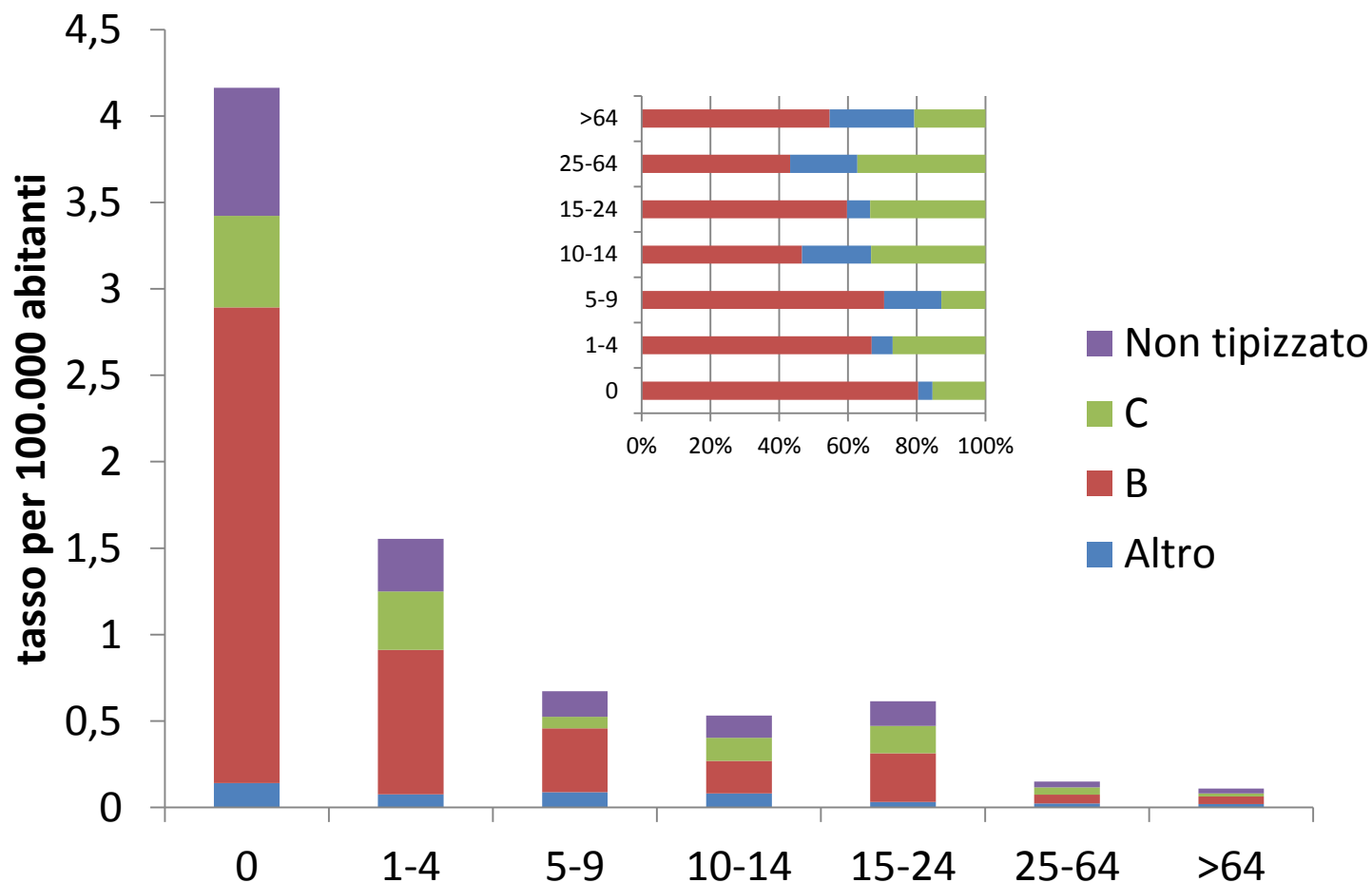
Dati Simi 2008-2013*



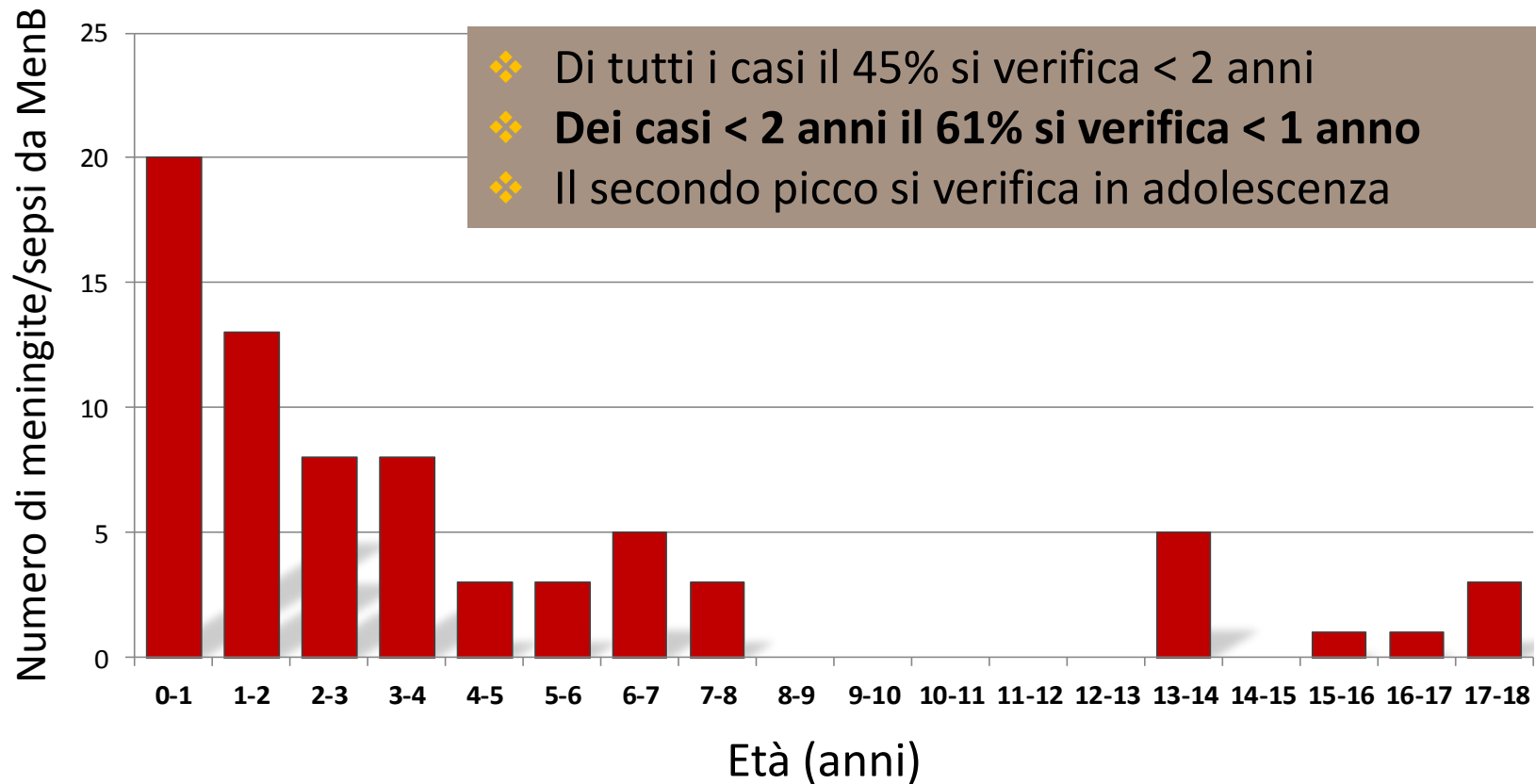
Complessivamente il 46,6% delle Neisserie è di tipo B

* Dati provvisori aggiornati al 10/04/2013

Incidenza e distribuzione N. meningitidis nelle diverse fasce di età

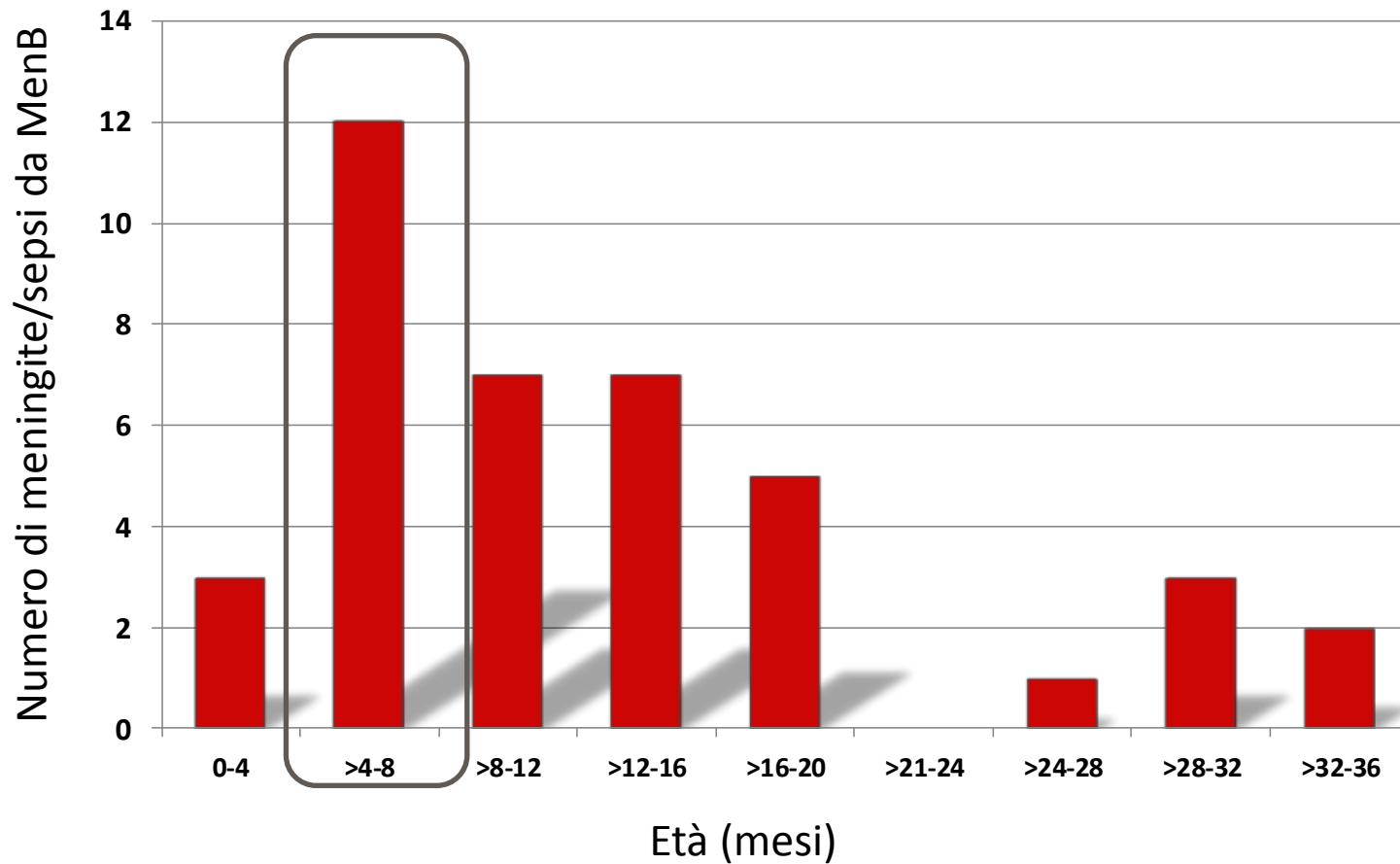


Distribuzione MenB (2007-2012)



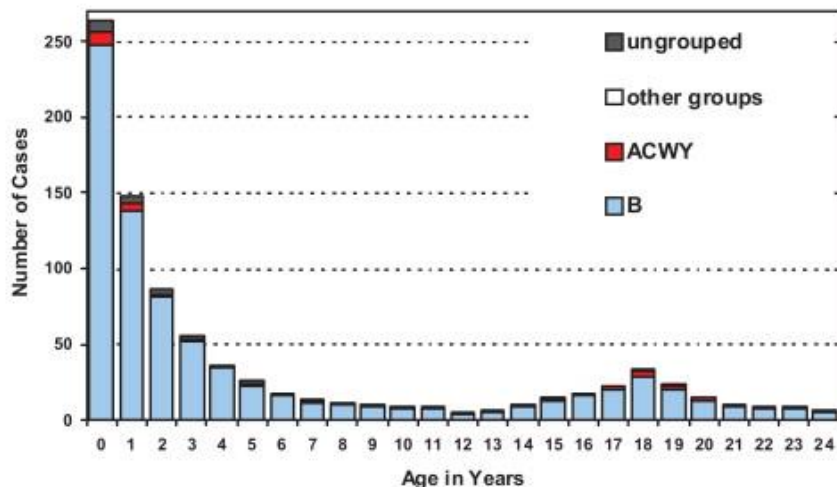
Distribuzione MenB (2007-2012)

Il picco di casi di MenB si verifica tra il 4° e 8° mese di vita

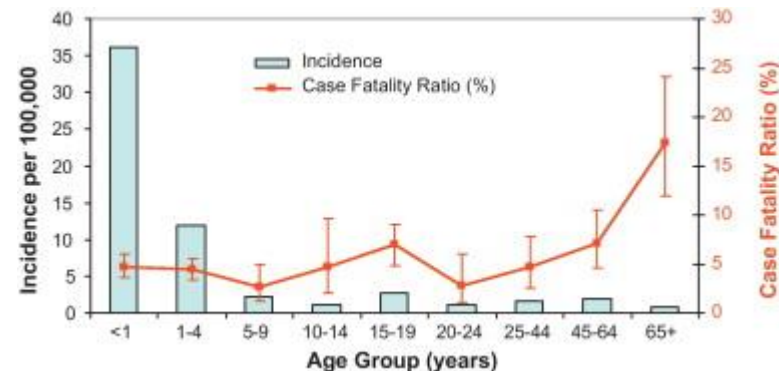
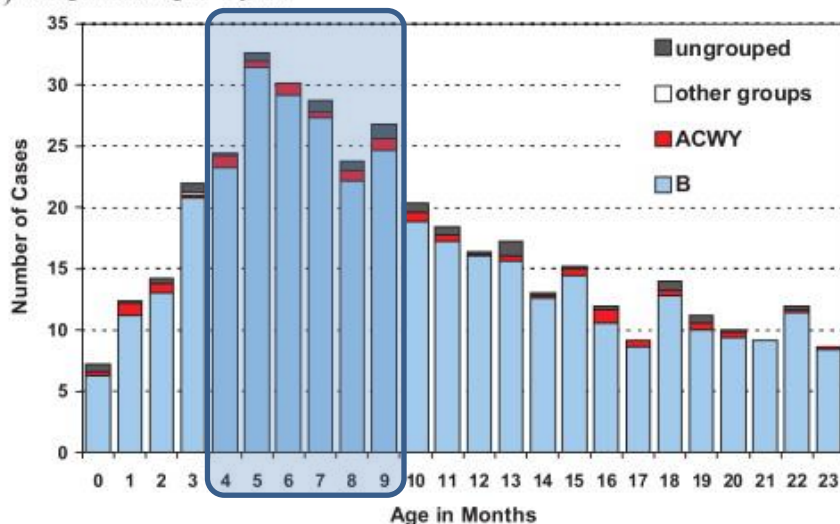


Distribuzione dei casi di MenB nei lattanti in UK

(a) Children and young adults



(b) Young children aged <2 years



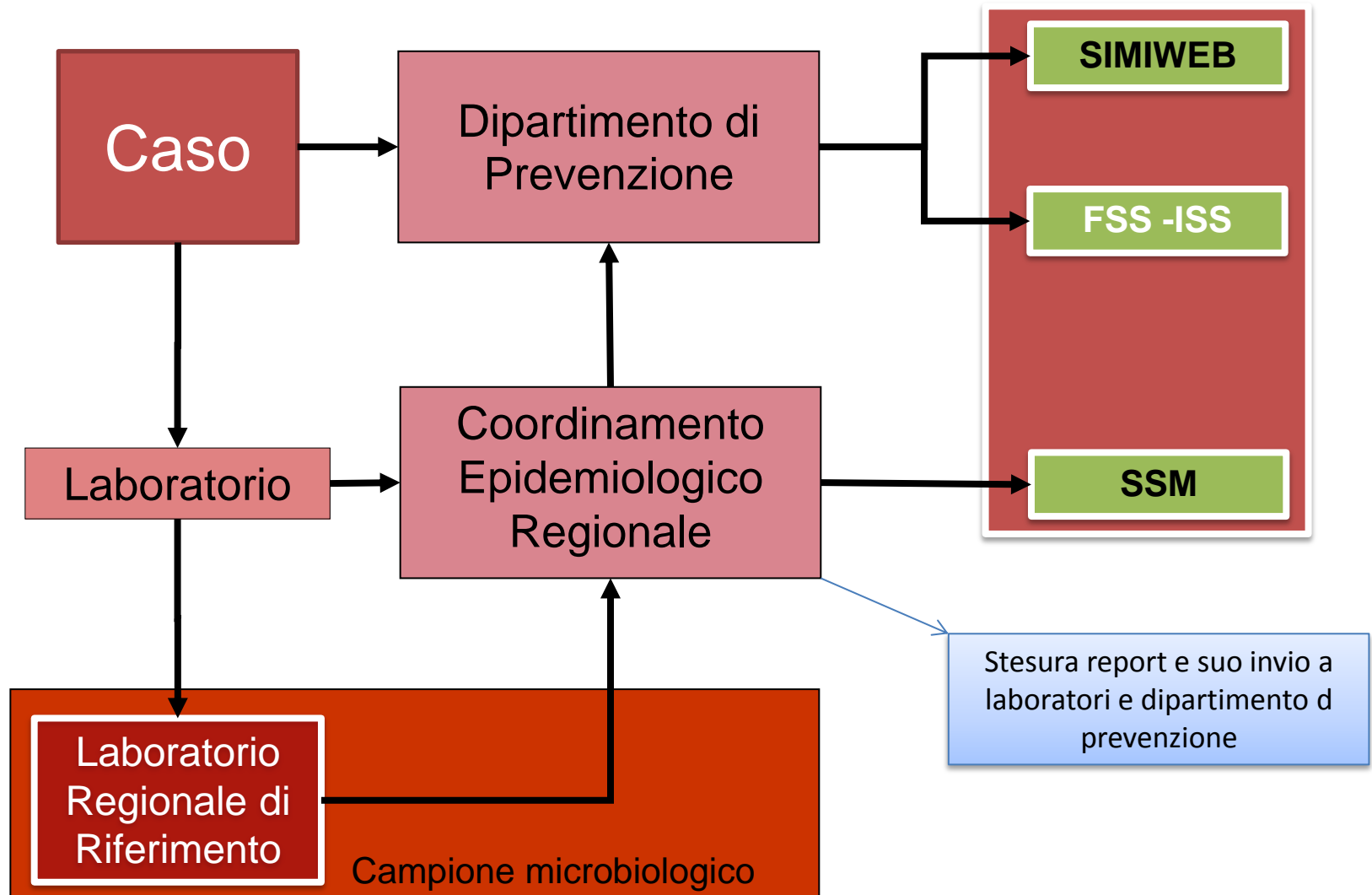
Distribuzione dei casi nei primi 2 anni di vita in UK (2006-2010)

Il picco di casi di MenB si verifica tra il mese di vita 4 e 9

In termini assoluti la mortalità maggiore la si ha sotto i quattro anni di età (67 casi; CFR: 4,4%)

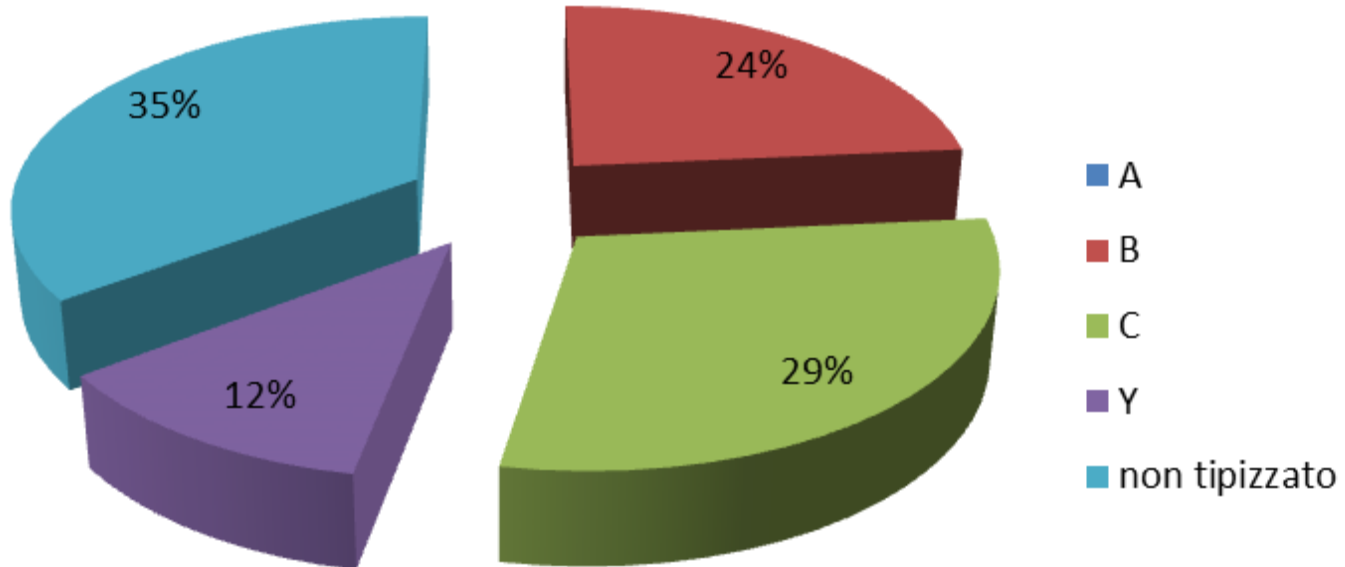
Sistema Sorveglianza Regione Veneto

MIB - Flussi informativi presenti

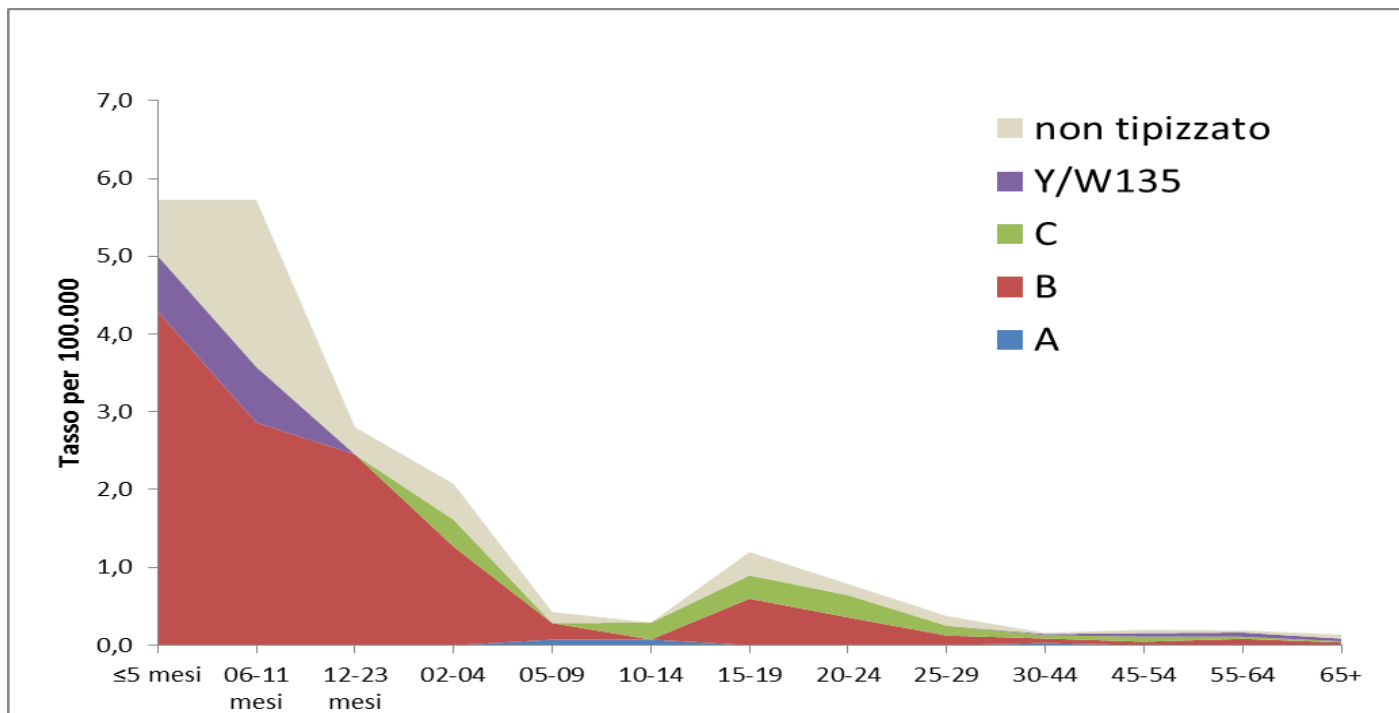


Distribuzione percentuale dei casi di Neisseria meningitidis per sierogruppo (2007-2012)

2012

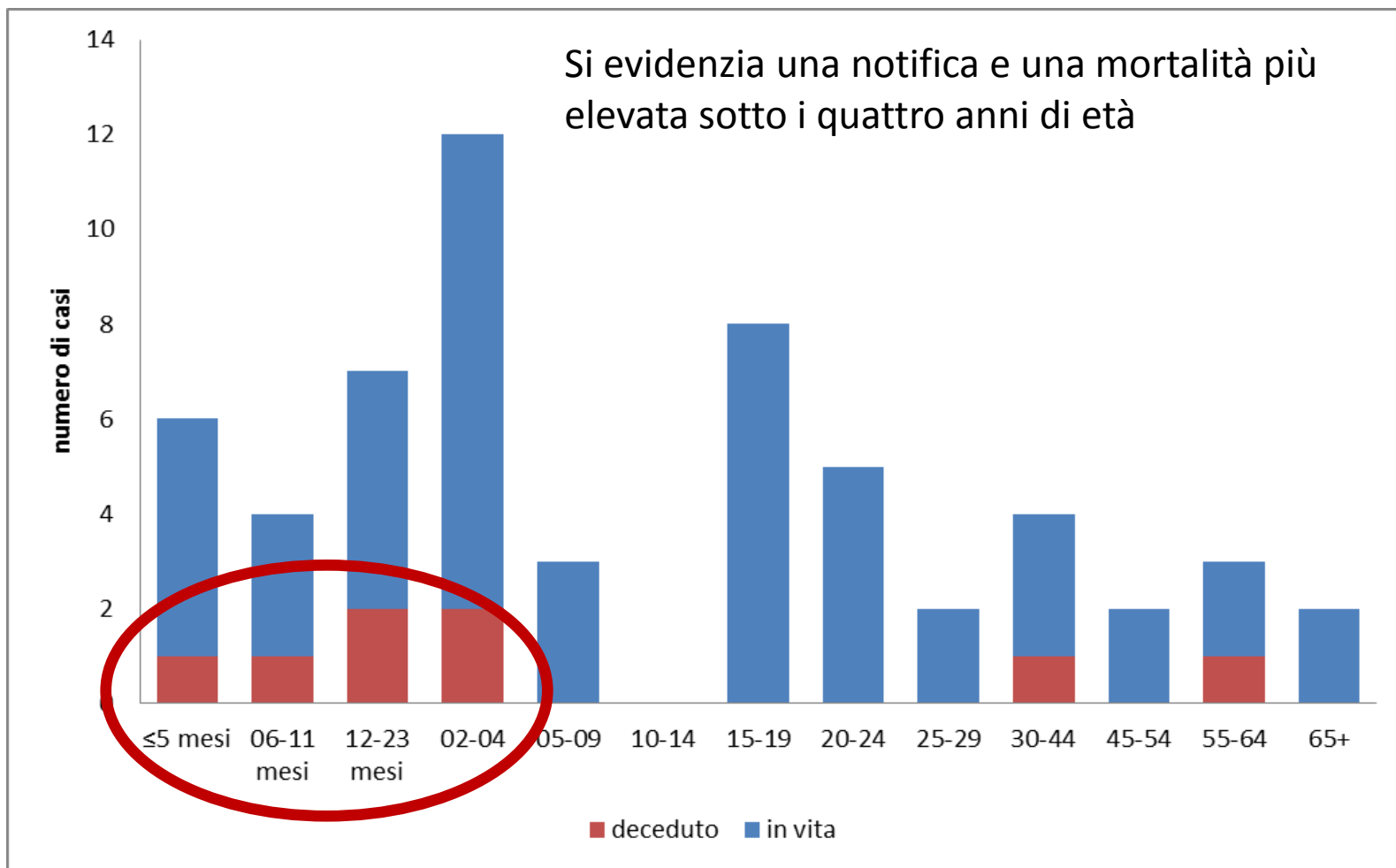


Tasso di notifica per *Neisseria meningitidis* per classe di età, per tipo Regione Veneto (2007-2012)



Sotto l'anno di età il 62,5% dei casi sono attribuibili al meningococco tipo B (10 casi su 16 totali) con un tasso specifico per il ceppo B pari a 3,5 per 100.000; si evidenzia un secondo picco per la classe di età 15-19 anni (1,2 per 100.000) con un tasso specifico per meningococco B di 0,6 per 100.000 abitanti

Casi notificati per *Neisseria meningitidis* tipo B per classe di età e esito, Regione Veneto (2007-2012)

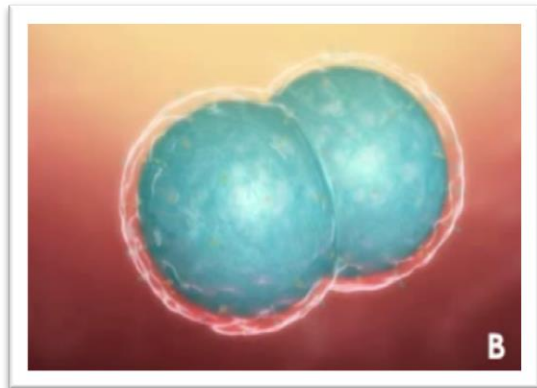


- Aumento percentuale del carico del meningococco B
- Burden più rilevante nei primi anni di vita
- Letalità più elevata sotto i quattro anni di età

Cambiamento nello sviluppo del vaccino contro il MenB

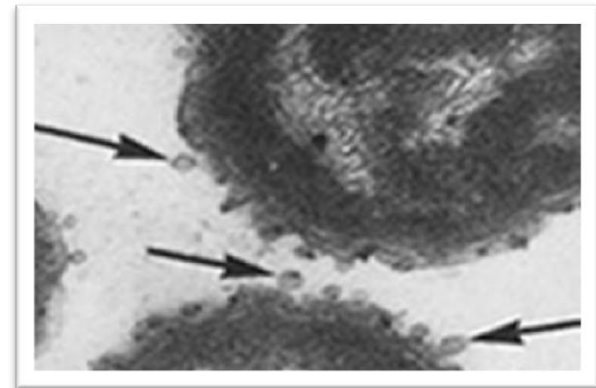
Vaccini polisaccaridici

- Poco immunogenici
 - Omologia strutturale tra il polisaccaride B e il tessuto umano induce una bassa immunogenicità



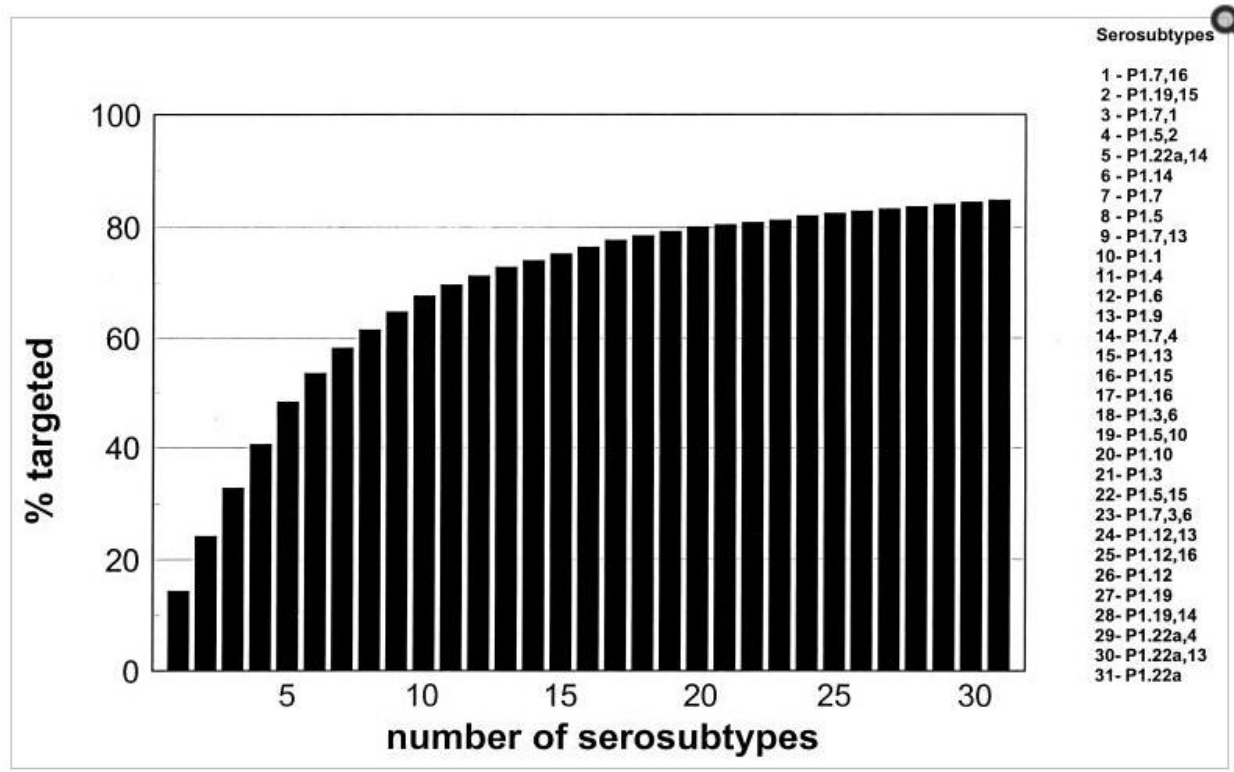
OMV-based vaccini

- Immunogenicità ed efficacia nei confronti di un unico ceppo di sierogruppo B
- Limitata efficacia ad indurre protezione nei confronti di altri ceppi di sierogruppo B
 - Esistono circa 8000 ceppi diversi di MenB



Esistono molti siero e sotto tipi di Men B

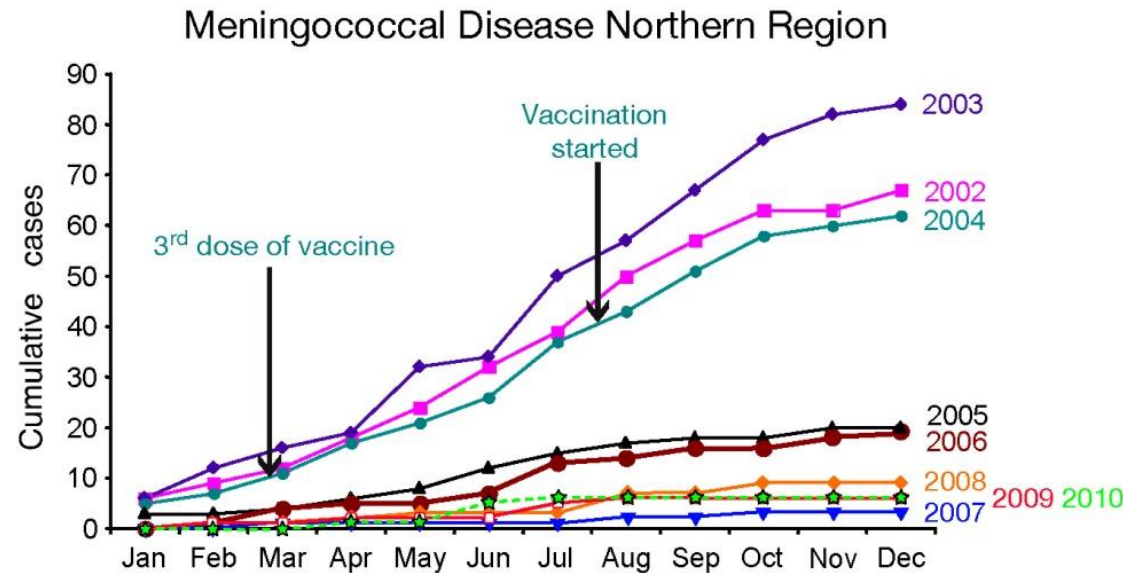
(stessa capsula ma diversità di membrana)



Number of serosubtypes that would have to be added in a multivalent OMP-based vaccine versus percentages of isolates of sporadic NMSB disease targeted, including 37 (15%) nonserosubtypeable isolates, collected in the United States from 1992 to 1998.

Il Vaccino OMV ha controllato l'epidemia New Zealand

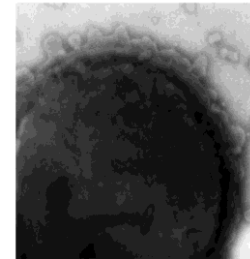
- Outer Membrane Vesicles (OMV) ha controllato l'epidemia della Nuova Zelanda
- 3 milioni di dosi usate nel 2004
- Problema: funziona esclusivamente con lo strain locale



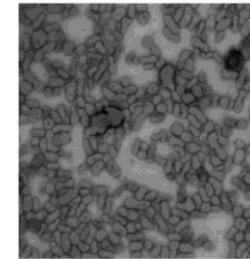
“Tailor-Made” OMV-vaccines contro specifici strain MenB

- ❑ Ha controllato epidemie locali a Cuba, in Brasile, in Cile, in Norvegia e Nuova Zelanda
 - In NZ passati da 371 casi nel 2001 a 37 casi nel 2011
 - Il vaccino sviluppato con lo strain norvegese ha controllato un epidemia in Normandia
- ❑ Non presentano cross protection contro ceppi eterologhi di MenB
 - Le epidemie possono essere causate da singole varianti di PorA

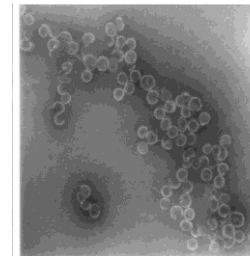
“Blebbing” meningococco



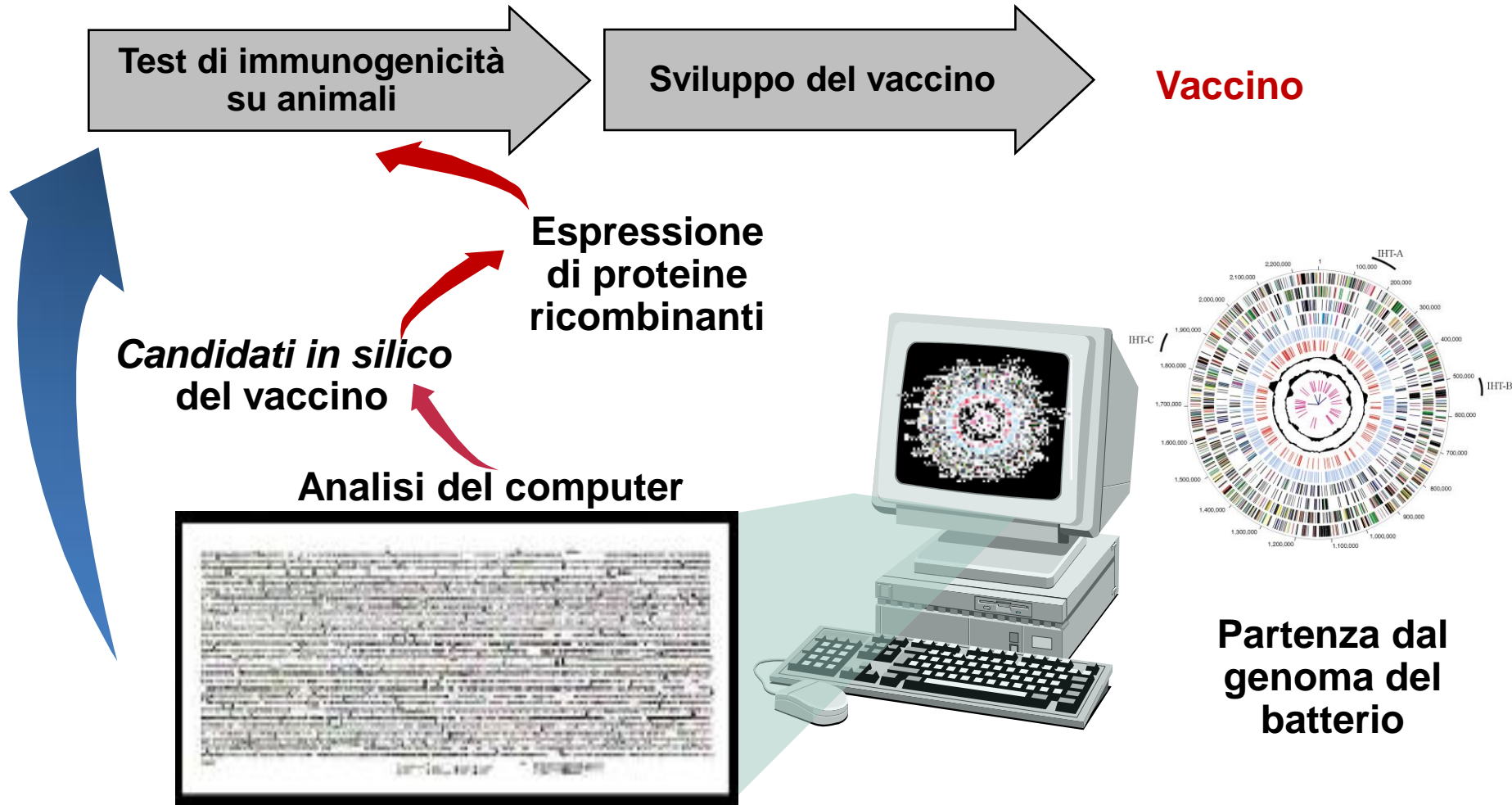
Vescicole OMV



LPS purificato-OMV «depleted»



Reverse vaccinology



Flusso delle proteine prodotte per MenB

600 proteine di superficie

350 proteine espresse dall'E. Coli

344 proteine inducono immunità nel topo

91 nuove proteine di superficie identificate

29 inducono anticorpi con attività battericida

I migliori antigeni selezionati

Il nuovo vaccino contro il Menigococco B



fHbp: factor H binding protein

- Permette al MenB di sopravvivere in circolo mimetizzandolo come antigene self



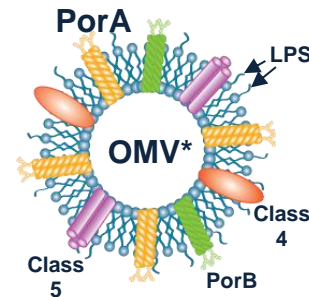
NHBA: neisseria heparin-binding antigen

- NHBA è presente in tutti i ceppi
- Esistono 20 varianti peptidiche, la maggior parte cross-protettive
- NHBA lega l'eparina ed è associato ad un'aumentata siero-resistenza



NadA: neisserial adhesin A

- NadA promuove l'adesione del batterio e la penetrazione delle cellule epiteliali umane
- Aderisce alle cellule epiteliali del nasofaringe
- Si trova in circa il 50% dei ceppi patogeni e in particolare è sempre presente in quelli ipervirulenti

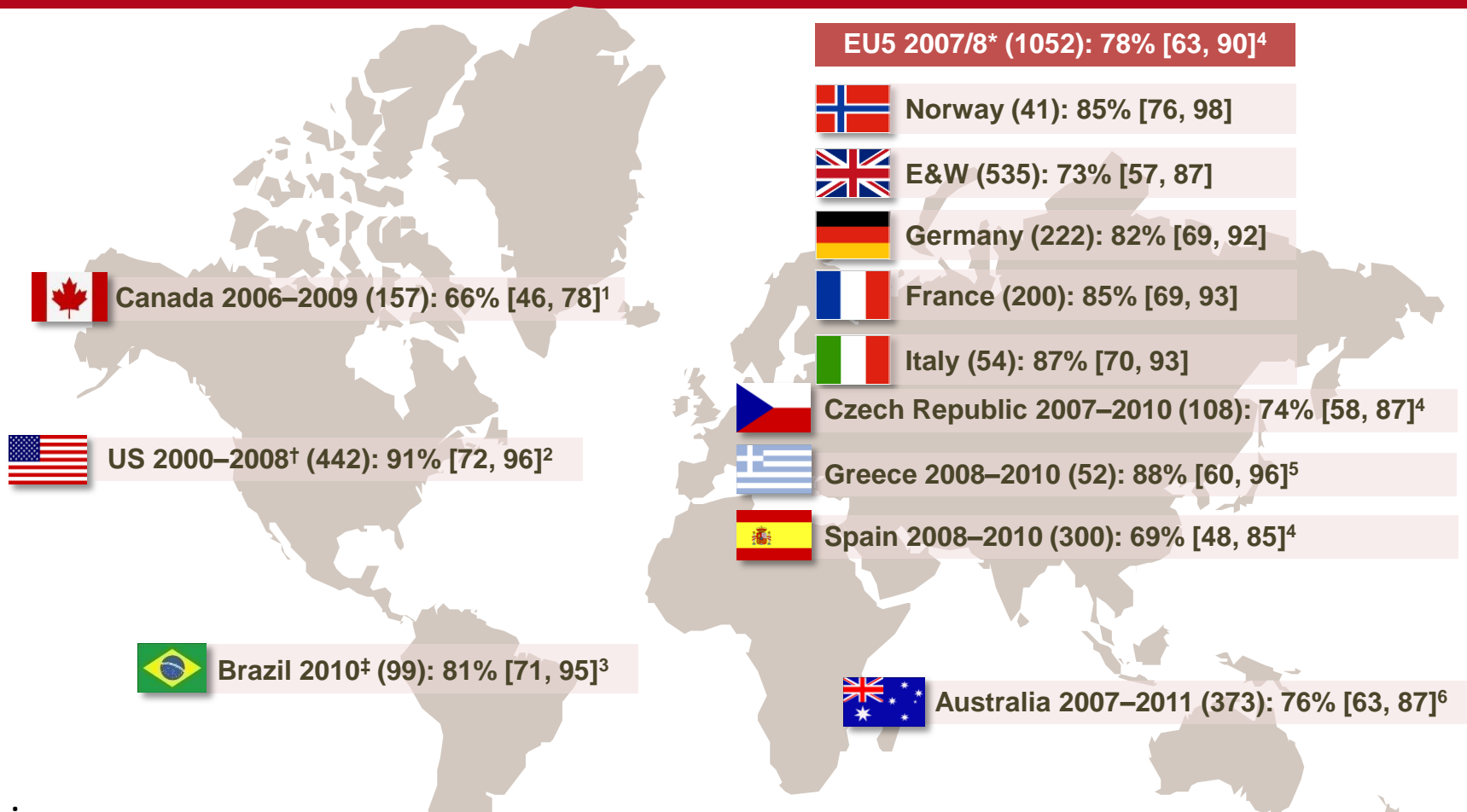


NZ PorA P1.4: porin A

- Maggiore outer membrane vesicle induce la risposta battericida strain specifica

La combinazione di diversi antigeni che agiscono in diversi momenti della patogenesi, ottimizza l'efficacia del vaccino Men B

Stime della copertura nei vari Paesi



1. Bettinger J, et al. Presented at: 5th Vaccine and International Society for Vaccines (ISV) Annual Global Congress; 2-4 October 2011; Seattle, WA; 2. Kim E, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9-14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P270; 3. Lemos AP, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9-14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P272; 4. Vogel U, et al. *Lancet Infect Dis.* 2013 [in press]; 5. Data on file, Novartis Vaccines and Diagnostics; 6. Nissen M, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9-14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P269.

Schedule vaccinali del Men B

| | Schedula | Gruppo di età | Ciclo primario | Intervallo tra le dosi del ciclo primario | Booster |
|-------------------------|----------|--|---|---|---|
| Neonati | 3+1 | Neonati 2–5 mesi di età | 3 dosi ognuna di 0.5 ml, con la prima dose presa al 2 mese di età* | Almeno un mese | 1 dose tra i 12 e i 23 mesi |
| | 2+1 | Neonati non vaccinati di 6–11 mesi di età | 2 dosi di 0.5 ml | Almeno 2 mesi | 1 dose nel secondo anno di vita; intervalli d almeno due mesi dal ciclo primario |
| Bambini | 2+1 | Bambini non vaccinati di 12–23 mesi di età | 2 dosi di 0.5 ml | Almeno 2 mesi | 1 dose con intervallo di 12–23 mesi dal ciclo primario |
| | 2 | Bambini 2–10 anni di età | 2 dosi di 0.5 ml | Almeno 2 mesi | Non stabilito |
| Adolescenti e adulti | 2 | Adolescenti (da 11 anni di età) e adulti | 2 dosi di 0.5 ml | Almeno 1 mese | Non stabilito |

Possibilità di co-somministrazione

| DTaP-HBV-IPV/Hib [†] | Antigen | Lower limit for 95% CI for difference in seroresponders | Non-inferiority criteria met [†] (concomitant use with MREN B) |
|-------------------------------|-----------------|---|--|
| | Diphtheria | -1 | YES |
| | Tetanus | -2 | YES |
| | Pertactin | -8 | YES |
| | Pertussis toxin | -5 | YES |
| | FHA | -8 | YES |
| | Polio 1 | -5 | YES |
| | Polio 2 | -11 | NO* |
| | Polio 3 | -4 | YES |
| | Hepatitis B | -5 | YES |
| | PRP-Hib | -3 | YES |

| PCV7 [§] | Antigen | Lower limit for 95% CI for difference in seroresponders | Non-inferiority criteria met [†] (concomitant use with MEN B) |
|-------------------|--------------|---|---|
| | Serotype 4 | -4 | YES |
| | Serotype 6B | -4 | YES* |
| | Serotype 9V | -2 | YES |
| | Serotype 14 | -4 | YES |
| | Serotype 18C | -3 | YES |
| | Serotype 19F | -3 | YES |
| | Serotype 23F | -8 | YES |

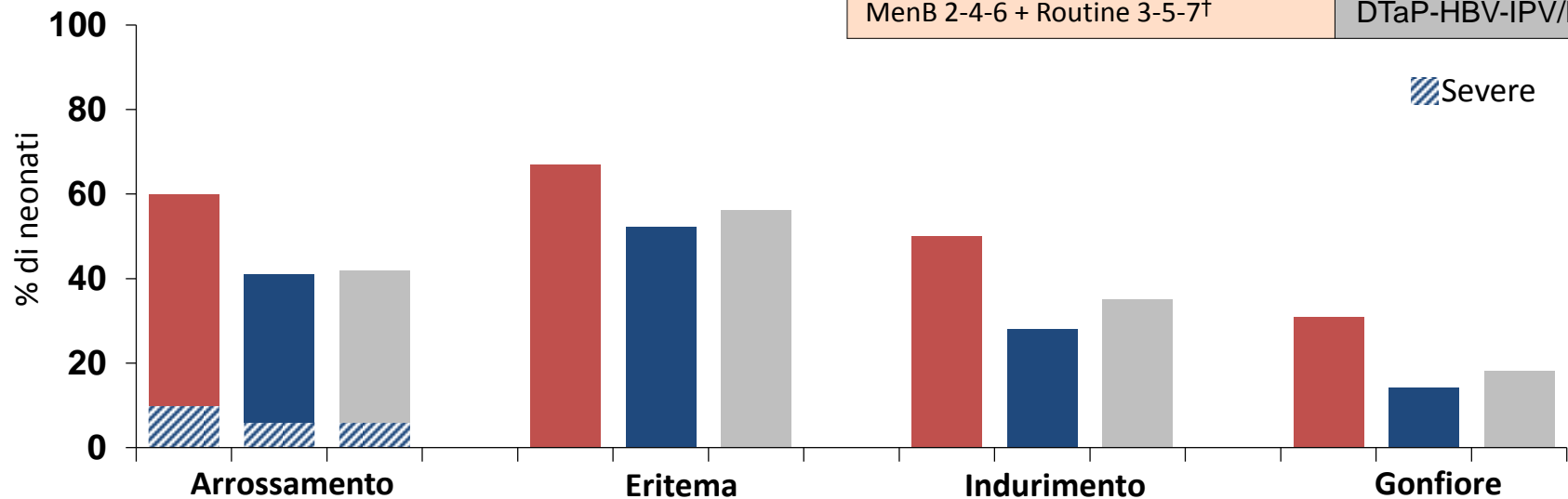
Reazioni locali dopo la prima dose

Gruppo

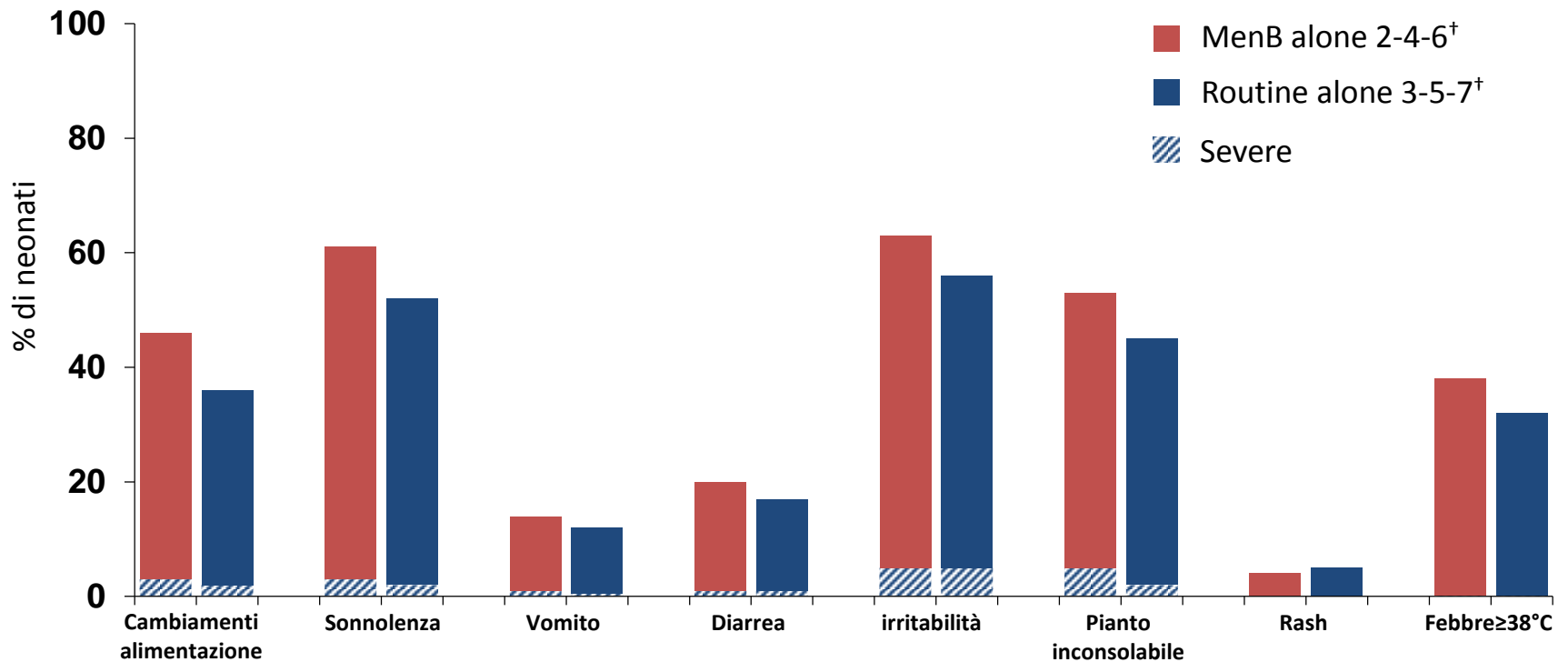
Legenda

| | |
|-----------------------------|------------------|
| MenB 2-4-6 + Routine 3-5-7† | MenB |
| MenB 2-4-6 + Routine 3-5-7† | PCV7 |
| MenB 2-4-6 + Routine 3-5-7† | DTaP-HBV-IPV/Hib |

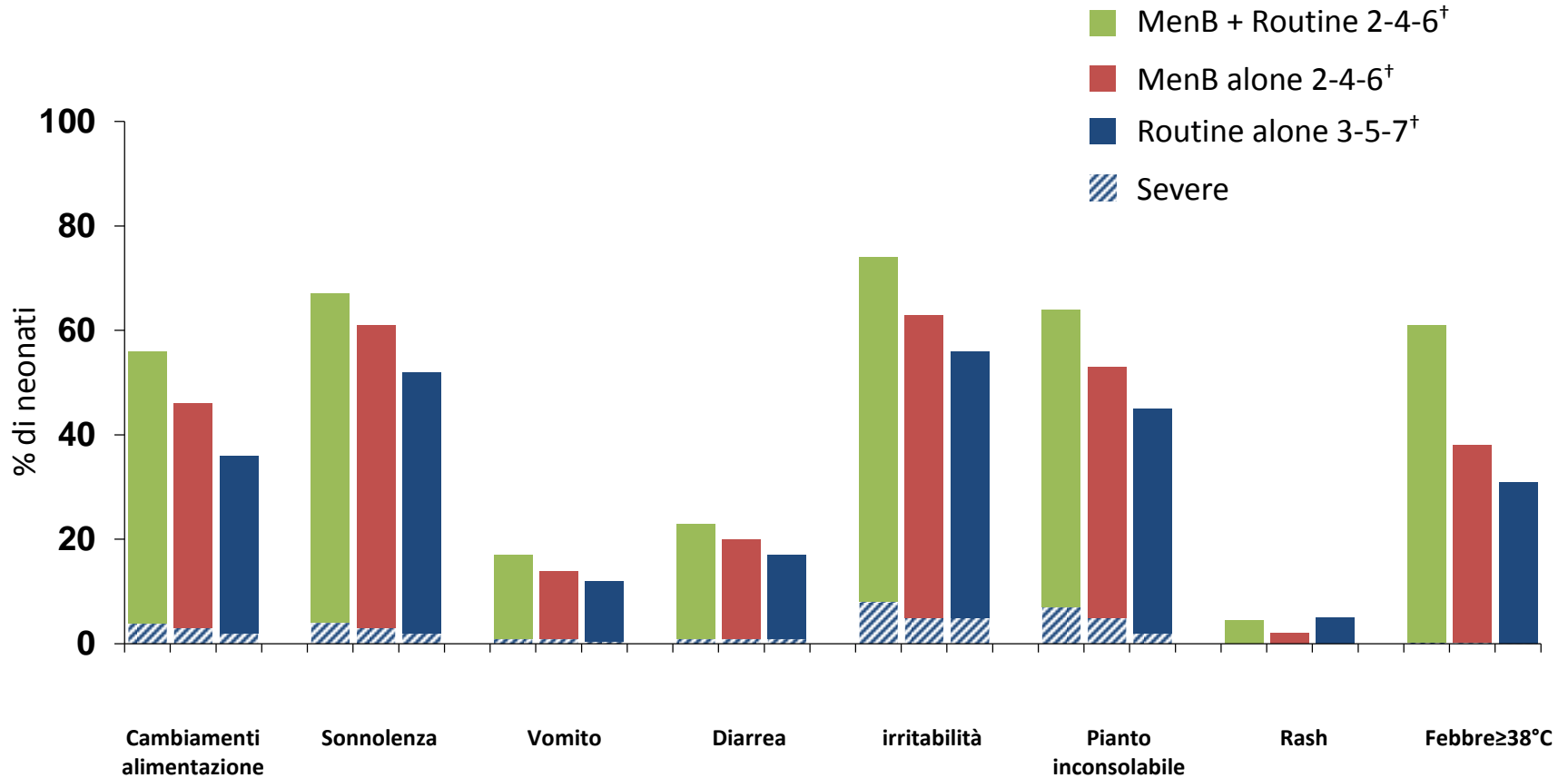
 Severe



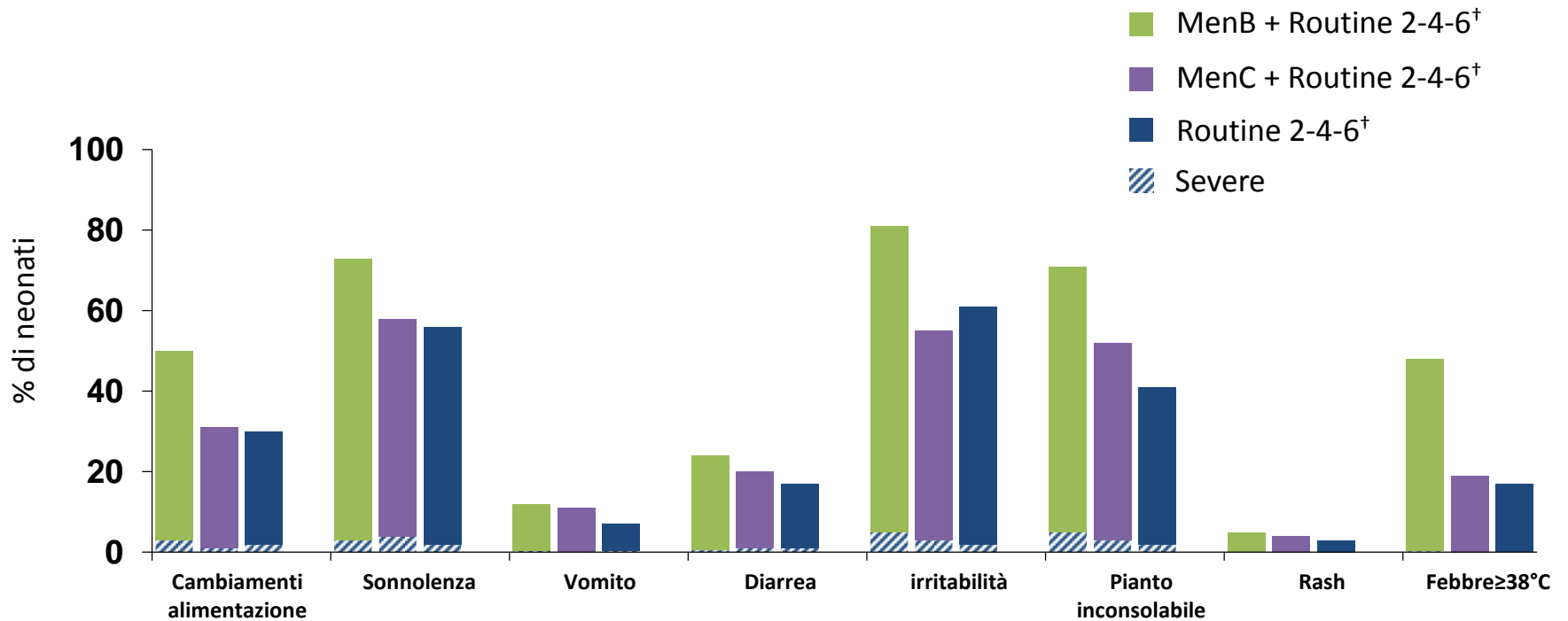
Reazioni generali dopo la prima dose



Reazioni generali dopo la prima dose, in accordo a varie modalità di somministrazione



Reazioni generali dopo la prima dose, in accordo a varie modalità di somministrazione



Approvazione EMA e AIFA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
 SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search Follow us: [Twitter](#) [Facebook](#) [LinkedIn](#) [RSS](#)

Home Find medicine Regulatory Special topics Document search **News & events** Partners & networks About us Quick links

Home > News and Events > News and press release archive

European Medicines Agency recommends approval of first vaccine for meningitis B

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

Press release

16/11/2012

European Medicines Agency recommends approval of first vaccine for meningitis B

Vaccine to provide broad coverage against meningococcal group B infections

The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has recommended the granting of a marketing authorisation for Bexsero, a new vaccine intended for the immunisation of individuals over two months of age against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* group B.

There is currently no authorised vaccine available in the European Union (EU) for bacterial meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group B.

Meningitis B: an unmet public-health challenge in Europe

Each year, approximately 1.2 million cases of invasive meningococcal disease are recorded worldwide, of which 7,000 occur in Europe. Over 90% of cases of meningococcal meningitis and septicaemia are caused by five of the 13 meningococcal serogroups, specifically groups A, B, C, W135 and Y. In Europe, group B is the most prevalent meningococcal serogroup, with 3,406-4,819 cases reported annually between 2003 and 2007, according to a surveillance report published by the European Centre for Disease Prevention and Control.

Whereas there are authorised vaccines to protect against meningococcal disease caused by groups A, C, W135 and Y, there is currently no authorised vaccine available that provides broad coverage against group-B meningococcal disease.

The disease mainly affects infants and young children, but could occur also in older children and young adults. Despite the availability of medical treatment and effective antibiotics, 8% of European patients die and some 11-19% of survivors suffer life-long consequences, including permanent brain damage, learning disabilities and hearing loss. There are currently some geographical regions within the EU with higher incidence rates, mainly in Belgium, Ireland, Spain and the United Kingdom.

The impact of invasive disease in different age groups as well as the variability of antigen epidemiology for group-B strains in different geographical areas should be

Related information

[CHMP summary of positive opinion for Bexsero \(16/11/2012\)](#)

Contact point:
 Monika Benstetter
 Tel. +44 (0)20 7418 8427
 E-mail: press@ema.europa.eu

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione.

Farmaci di nuova registrazione mediante procedura centralizzata.

BEXSERO

Codice ATC: J07AH09.

Principio Attivo: Meningococco B, vaccino multicomponente.

Titolare: Novartis Vaccines And Diagnostics S.R.L.

GUUE: 22 febbraio 2013 - corrigendum 2 maggio 2013.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Antimeningococco B un nuovo vaccino per la meningite

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

Silvia Cocchio, M.D.
Vincenzo Baldo, M.D.