

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA AMBIENTALE E SANITÀ PUBBLICA  
SEDE DI IGIENE



---

# Nuovi orizzonti nella prevenzione per le meningiti batteriche: nuovi vaccini coniugati

**Vincenzo Baldo**

Professore Associato in Igiene

# Meningiti e setticemia colpiscono diverse età

## neonati (<3 m)

- Group B *Streptococcus*
- Escherichia coli* & other gram-negative enteric bacilli
- Listeria monocytogenes*



## Bambini (3 m–5 yr)

- Haemophilus influenzae* type b
- Streptococcus pneumoniae*
- Neisseria meningitidis*

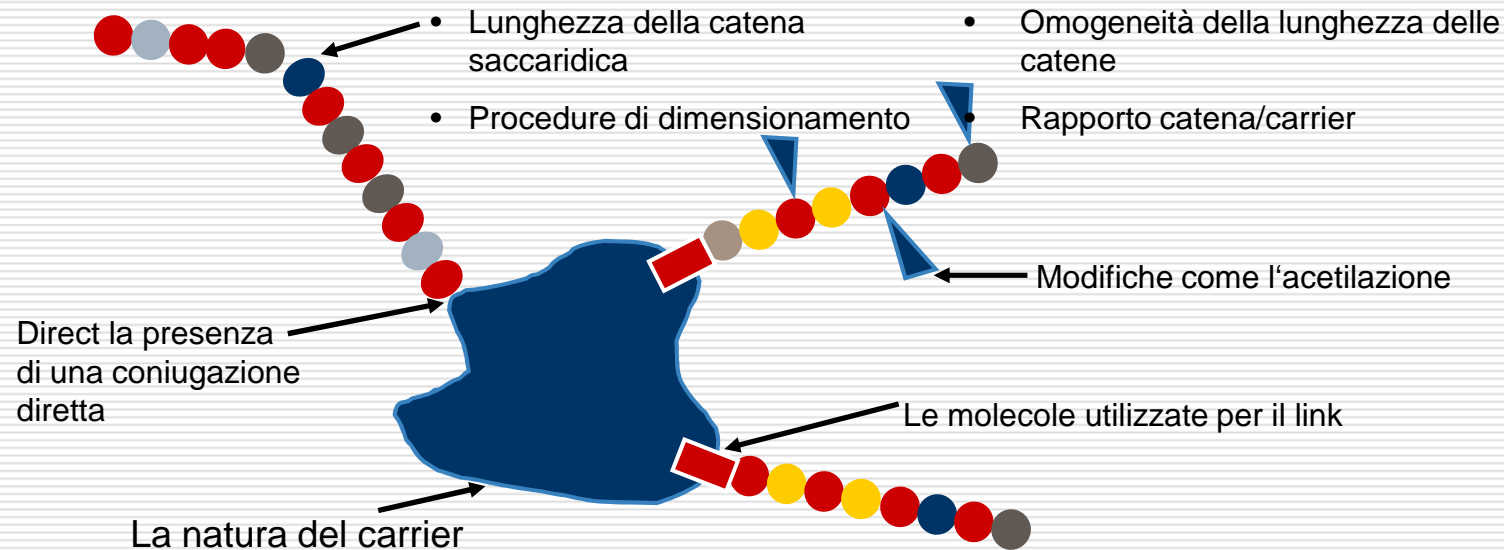


## Bambini più anziani e adulti (>5 yr)

- S pneumoniae*
- N meningitidis*



# Elementi che possono indurre un impatto sulle caratteristiche del vaccino



Additional:

- Presenza di adiuvanti
- Presenza di alcuni ioni (fosfato)
- pH
- Stabilizzanti

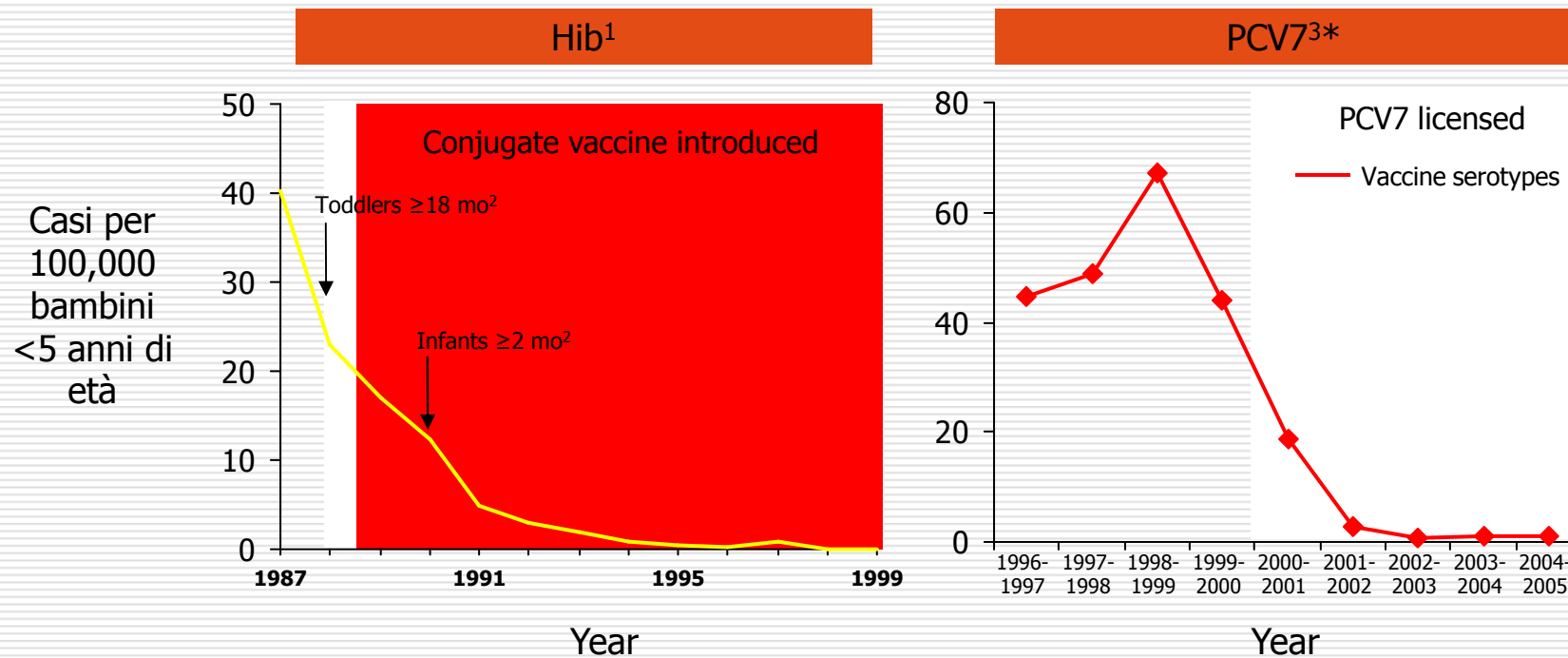
# Vantaggi dei vaccini coniugati

---

Determinano una risposta T-dipendente

- Immunogeni in bambini < 2 anni
  - Migliore immunogenicità in soggetti immunodepressi
  - Elicitano la memoria immunologica
  - Riducono la colonizzazione a livello delle vie respiratorie (effetto di herd immunity)
-

# Andamento delle patologie prevenibili negli USA e introduzione vaccini coniugati



\*Each data point represents a 12-month period from March to April of years noted.

1. Watt JP, et al. *J Pediatr.* 2003;143(6 suppl):S163-S187; 2. Adams WG, et al. *JAMA.* 1993;269:221-226; 3. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:771-777.

# Malattia meningococcica

---

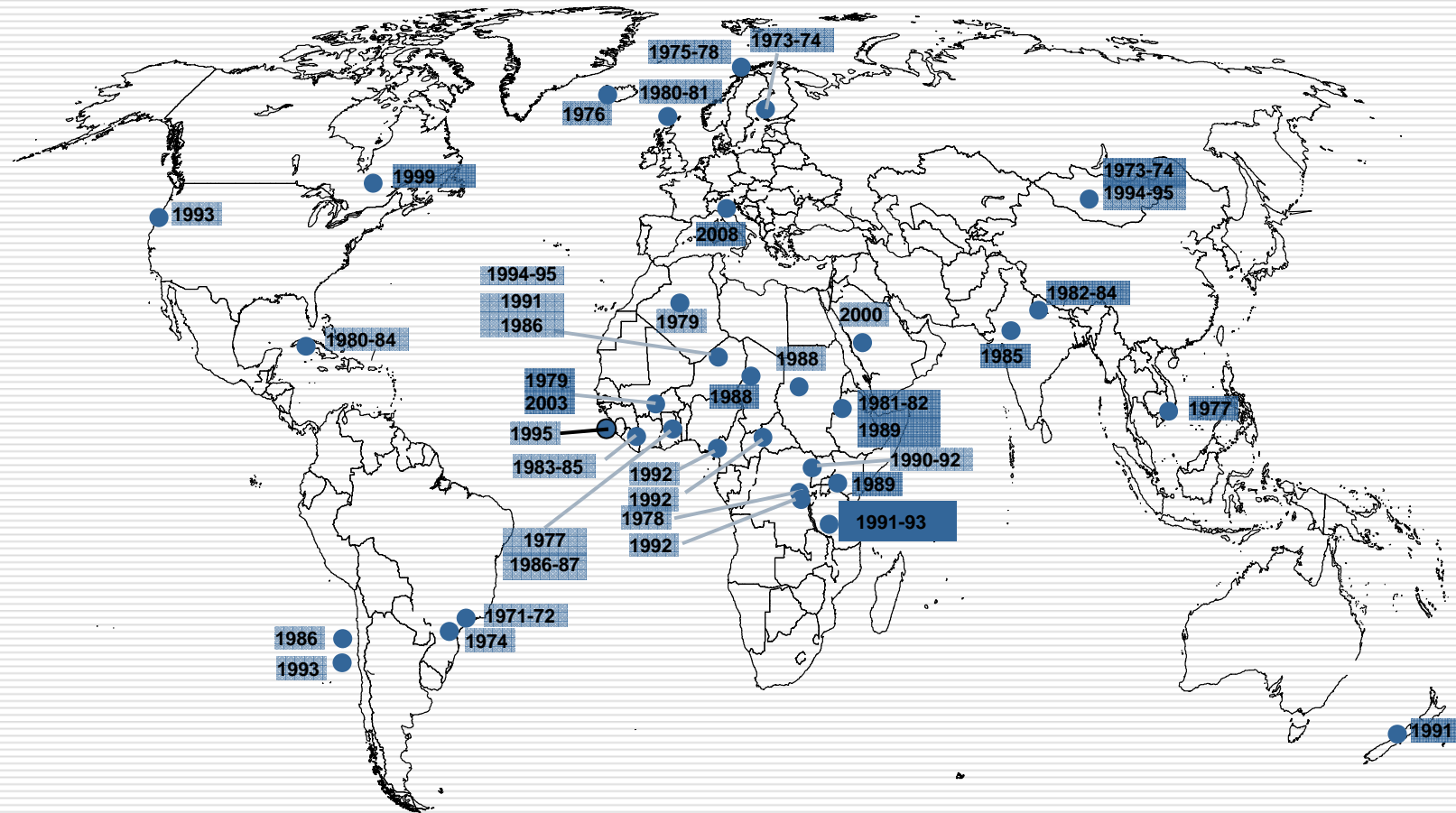
- ❑ È causata da diversi sierogruppi di *Neisseria meningitidis*<sup>1</sup>
- ❑ Ha un'incidenza compresa generalmente tra 0,5 e 5 per 100,000 persone, che tuttavia aumenta considerevolmente durante le epidemie (fino al 2%)<sup>1</sup>
- ❑ Ha **una distribuzione globale**<sup>1</sup>
- ❑ È associata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

---

1. CDC. Meningococcal disease. 2006. [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_t.htm);

2. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1378-1388.

# Esempi di importanti epidemie di malattia meningococcica



1. Modificato da Control of epidemic meningococcal disease. Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines. 2nd ed (WHO/EMC/BAC/98.3). <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf>; 2. Diermayer M, et al. *JAMA*. 1999;281:1493-1497; 3. Baker MG, et al. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:S13-S19; 4. Lingappa JR, et al. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:665-671; 5. Traoré Y, et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:817-822; 6. De Wals P, et al. *Can J Infect Dis*. 2004;15:89-93.

# Epicrisi

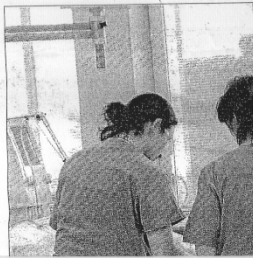
8 casi nel Treviso  
3 decessi  
tutti dovuti allo

**HUMMER** TRIVISO  
**AUTOGIADA** SAN FIOR  
LIKE NOTHING ELSE  
la tr  
TRIVISO CORSO DEL POPOLO  
SPED. IN ABB. POSTALE  
Euro 1,00 (in Italia)

Un decesso e otto ricoveri il bilancio. In fin di vita ragazzi  
**Meningite, è a**  
Contagiati altri tre giovani, dul

CAMPAGNA ACQUISTI  
L'ANORMALITÀ  
DEL PARLAMENTO  
di Francesco Jori

«Senators boni viri, Senatus mala bene, però nella Roma di oggi sarà il caso di aggiornare l'antico detto. Il suk della politica emerso in questi giorni con la maldestra campagna acquisti di Palazzo Madama mette fuori corso l'aggettivo attribuito duemila anni fa agli inquilini dell'augusto con la maldestra compagnia»



LA TRIBUNA, 20.11.2008

## TORNA LA PAURA

La ragazza si ripresenta alla scuola Toti Dal Monte di Muggiuno l'anno scorso non era stata vaccinata

Alcune delle 10 vittime sono la famiglia veneta del bambino meningococco che non



Per l'Urss 9 al momento non c'è rischio di contagio. Profilassi per i parenti. Si sta accertando il ceppo del batterio che ha causato la malattia  
**Meningite, grave bambina di 11 anni**  
Aveva da giorni febbre e mal di testa. E' ricoverata a Padova in terapia intensiva

di Federico Capria

**MOGLIANO** Una bambina di 11 anni di Muggiuno è stata ricoverata gravemente malata per una meningite negli ultimi due giorni. Oltre a trovare la grande epidemia di meningite meningococcica della Provincia del Veneto di Padova, dopo essere stata vaccinata l'anno scorso con il vaccino Menomune. La bambina, sottoposta a terapia intensiva, è una ragazza di 11 anni, di Muggiuno, che non aveva mai contratto la meningite. Il suo nome non viene divulgato per evitare di mettere in allarme i suoi familiari.

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

di Federico Capria

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

Tra i genitori esplose la psicosi «Teniamo i bimbi a casa da scuola»

**MOGLIANO** Almeno una volta in tutta la storia della meningite meningococcica, una psicosi si è abbattuta sulla popolazione di Moggiuno. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

Per l'Urss 9 al momento non c'è rischio di contagio. Profilassi per i parenti. Si sta accertando il ceppo del batterio che ha causato la malattia  
**Meningite, grave bambina di 11 anni**  
Aveva da giorni febbre e mal di testa. E' ricoverata a Padova in terapia intensiva

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

**Allertati tutti i Pronto Soccorso**  
L'Urss 7: «Attenzione ai sintomi». L'Urss 8: «Protocolli accurati»

di Francesco Jori

**MOGLIANO** Al primo focolaio di meningite meningococcica in provincia di Treviso, il sindaco di Moggiuno, Toti Dal Monte, ha chiesto ai Pronto Soccorso di allertare i medici di famiglia e gli ospedali di Padova, Venezia e Vicenza. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

di Francesco Jori

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

di Francesco Jori

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

di Francesco Jori

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

di Francesco Jori

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

**MIA**  
zino continuano le code negli ospedali per la profilassi  
**a fino a Natale**  
Ilti ispano-americani coinvolti»



Cinque, Del Favero e Dario

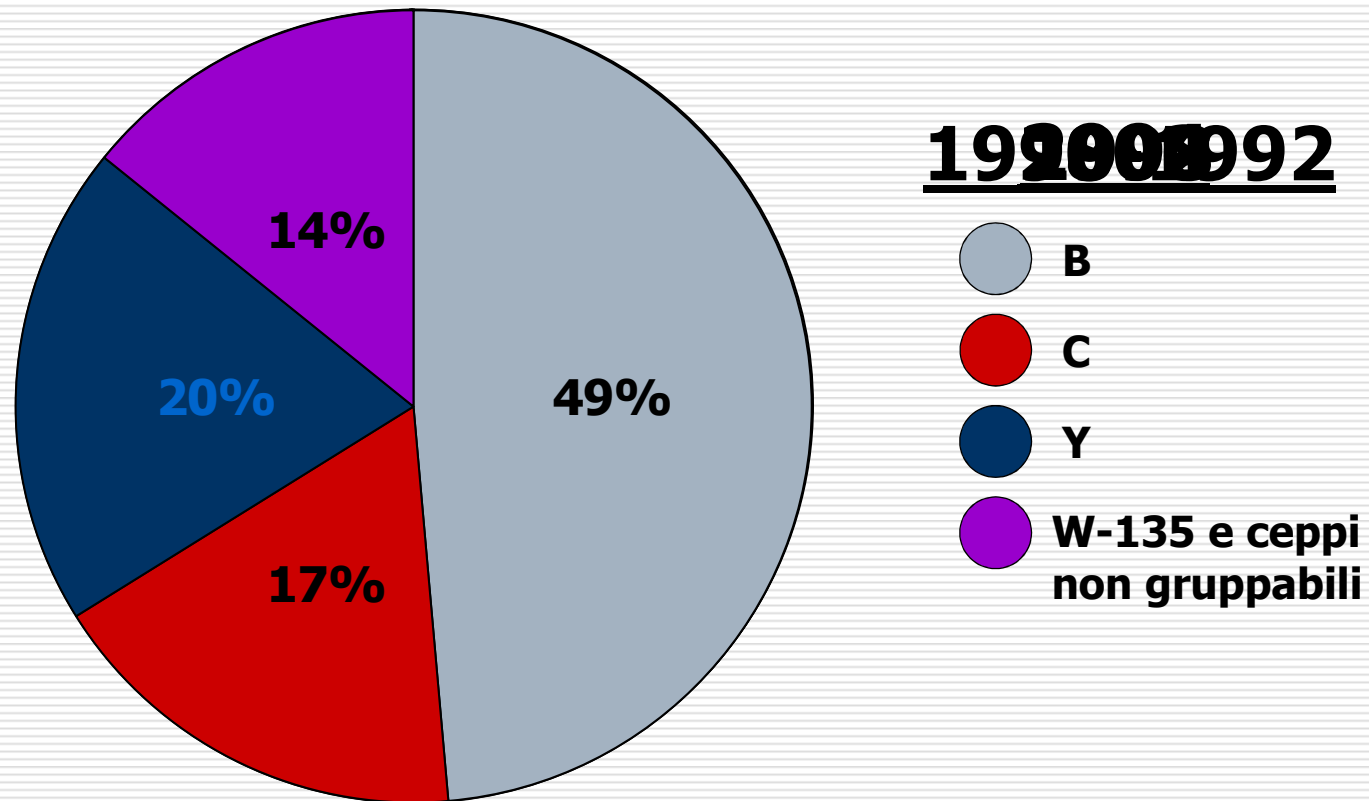
**fuori d'emergenza**  
La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici. La bambina è stata ricoverata in un ospedale di Padova. La meningite è una malattia infettiva che colpisce la membrana che ricopre il cervello e il midollo spinale. I sintomi sono febbre, mal di testa, vomito, rigidità del collo e confusione. La malattia può essere letale o causare gravi danni neurologici.

**ii**  
nazioni nei comuni  
profilassi contatti  
e di massa... 15-29aa  
nazioni



# Distribuzione dei sierogruppi negli Stati Uniti: una situazione dinamica<sup>1,2</sup>

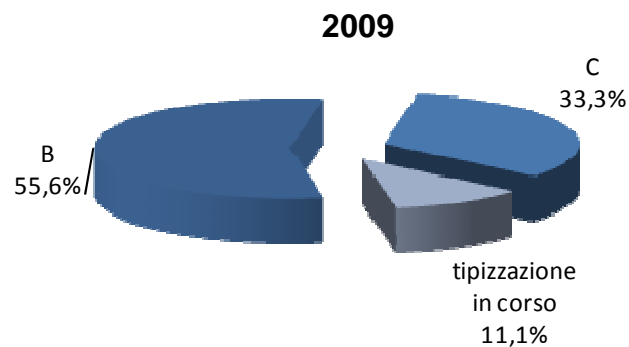
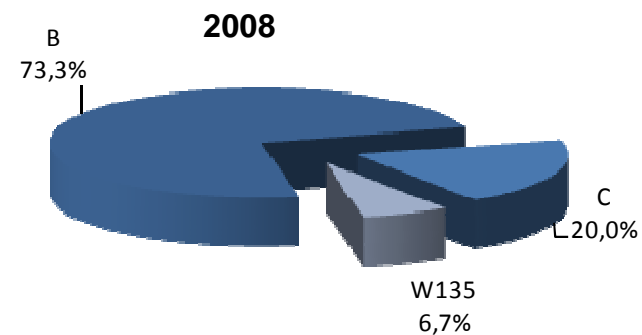
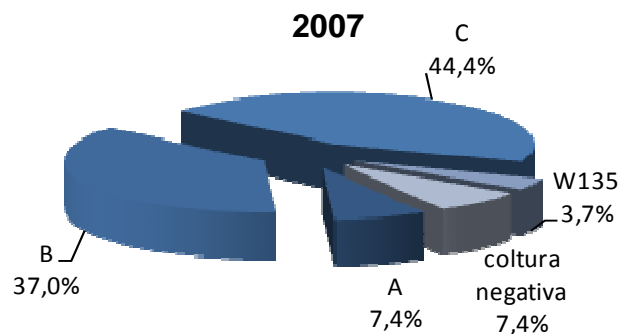
---



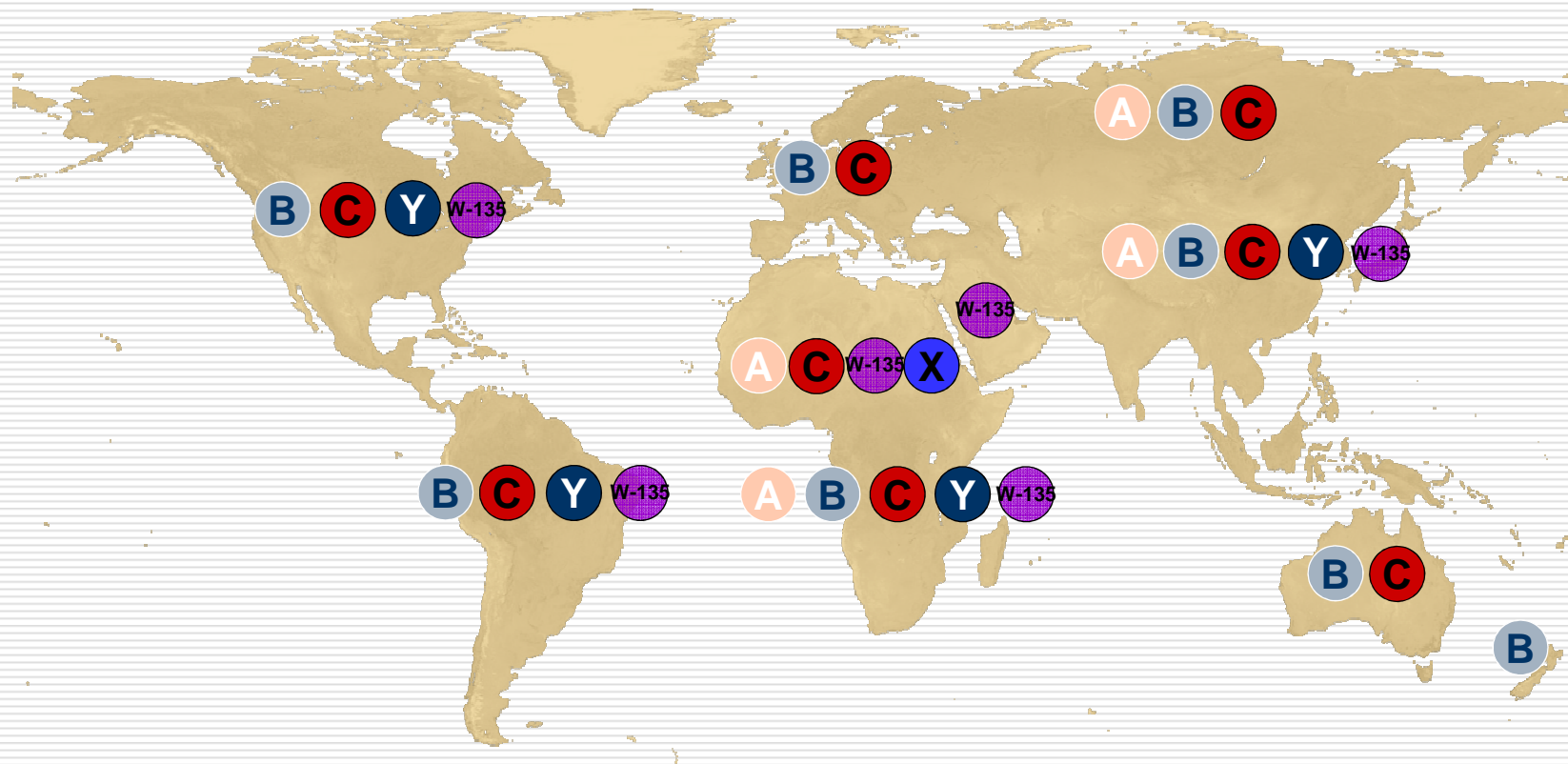
---

1. Nelson KE, et al, eds. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. 2nd ed. 2007; 2. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 1998-2004. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/>.

# Distribuzione percentuale dei casi di *Neisseria meningitidis* per sierogruppo Regione Veneto

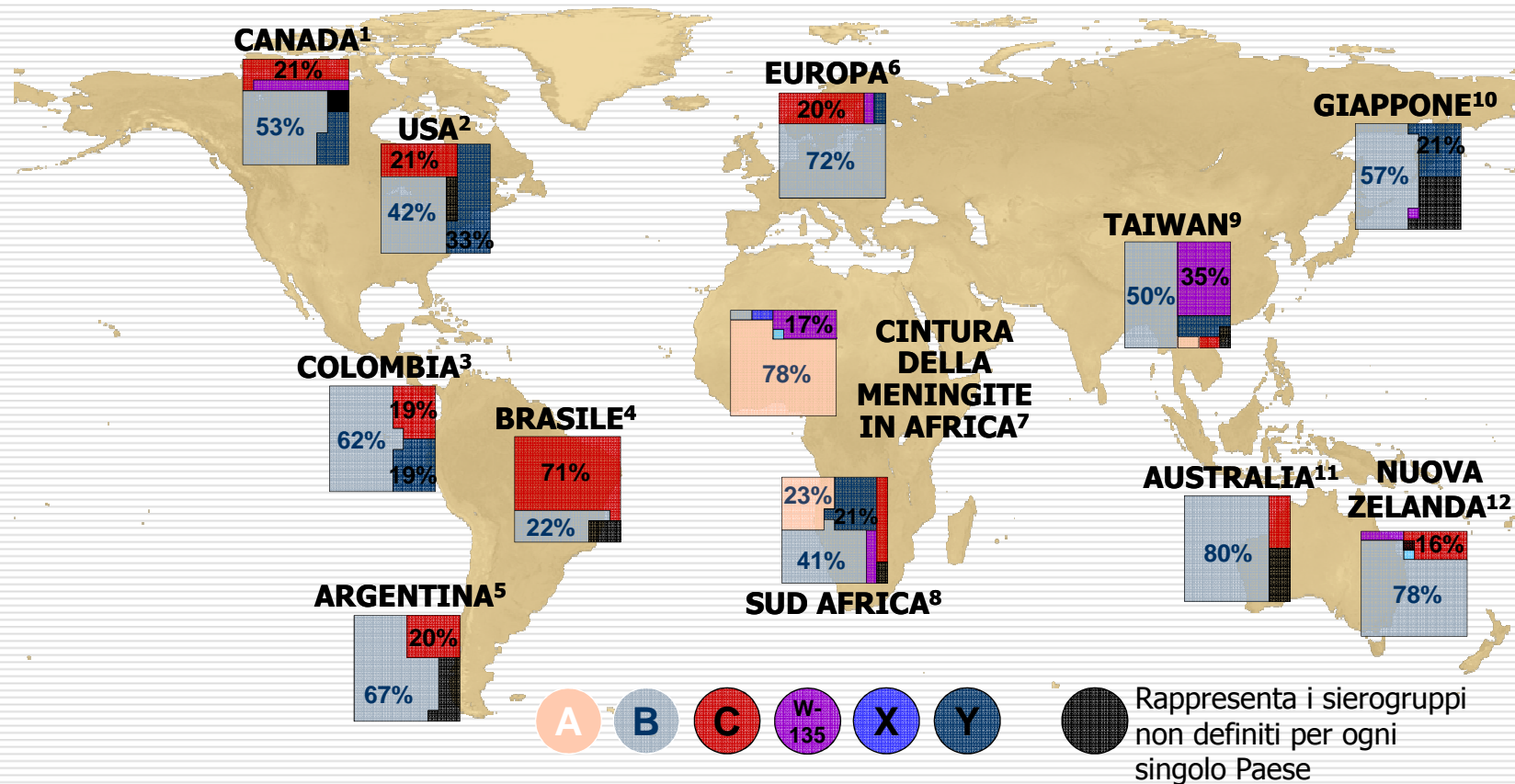


# Distribuzione dei sierogruppi responsabili della malattia meningococcica invasiva



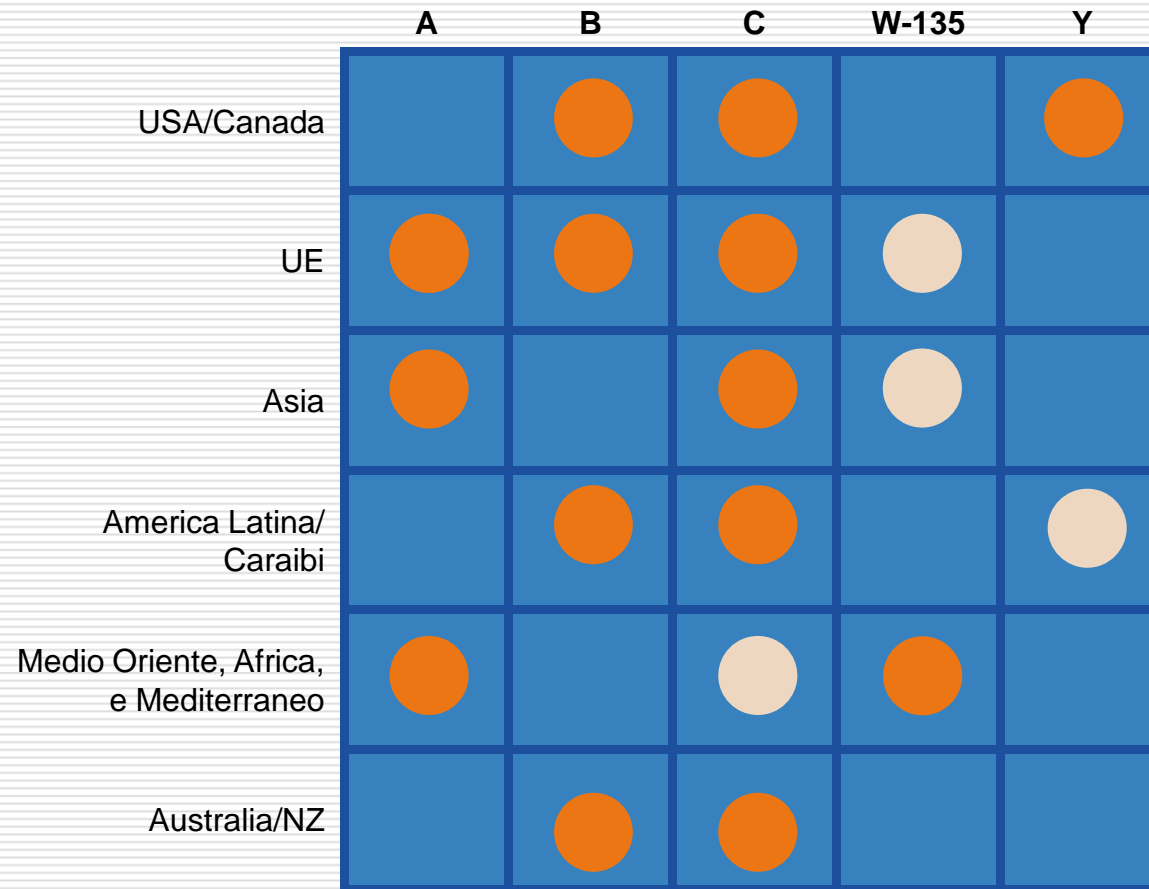
Modificato da Stephens DS. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:3-14. 1. Public Health Agency of Canada. *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*. June 2007;33:1-15; 2. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2000-2005. 2007; 3. Lingappa JR, et al. *Emerg Infect Dis.* 2003;8:665-671; 4. Coulson GB, et al; for Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:273-281; 5. Chiou CS, et al. *BMC Infect Dis.* 2006;6:25; 6. Takahashi H, et al. *J Med Microbiol.* 2004;53:657-662.

# I sierogruppi di *Neisseria meningitidis* hanno una diversa distribuzione a livello globale



1. Public Health Agency of Canada. *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*. June 2007;33:1-15; 2. CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2005; 3. Informe Regional de SIREVA II. Organizacion de Panamericana de la Salud; 2007; 4. Ciccone FH, et al. *BEPA*. 2006;3:7-12; 5. Chiavetta L, et al. *Revista Argentina de Microbiologia*. 2007;39:21-27; 6. EU-IBIS Network. Serogroup analysis: 2006. [www.euibis.org](http://www.euibis.org); 7. Nicolas P, et al. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5129-5135; 8. Coulson GB, et al; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:273-281; 9. Chiou CS, et al. *BMC Infect Dis*. 2006;6:25; 10. Takahashi H, et al. *J Med Microbiol*. 2004;53:657-662; 11. Australian Meningococcal Surveillance Programme. *CDI*. 2007;31:185-193; 12. Martin D, et al. Wellington, New Zealand: Ministry of Health; 2006.

# L'epidemiologia globale dei sierogruppi varia continuamente



Visione d'insieme dei sierogruppi per regione geografica

**Anni ottanta**  
**Presente**

(I cerchi arancioni indicano un'incidenza maggiore)

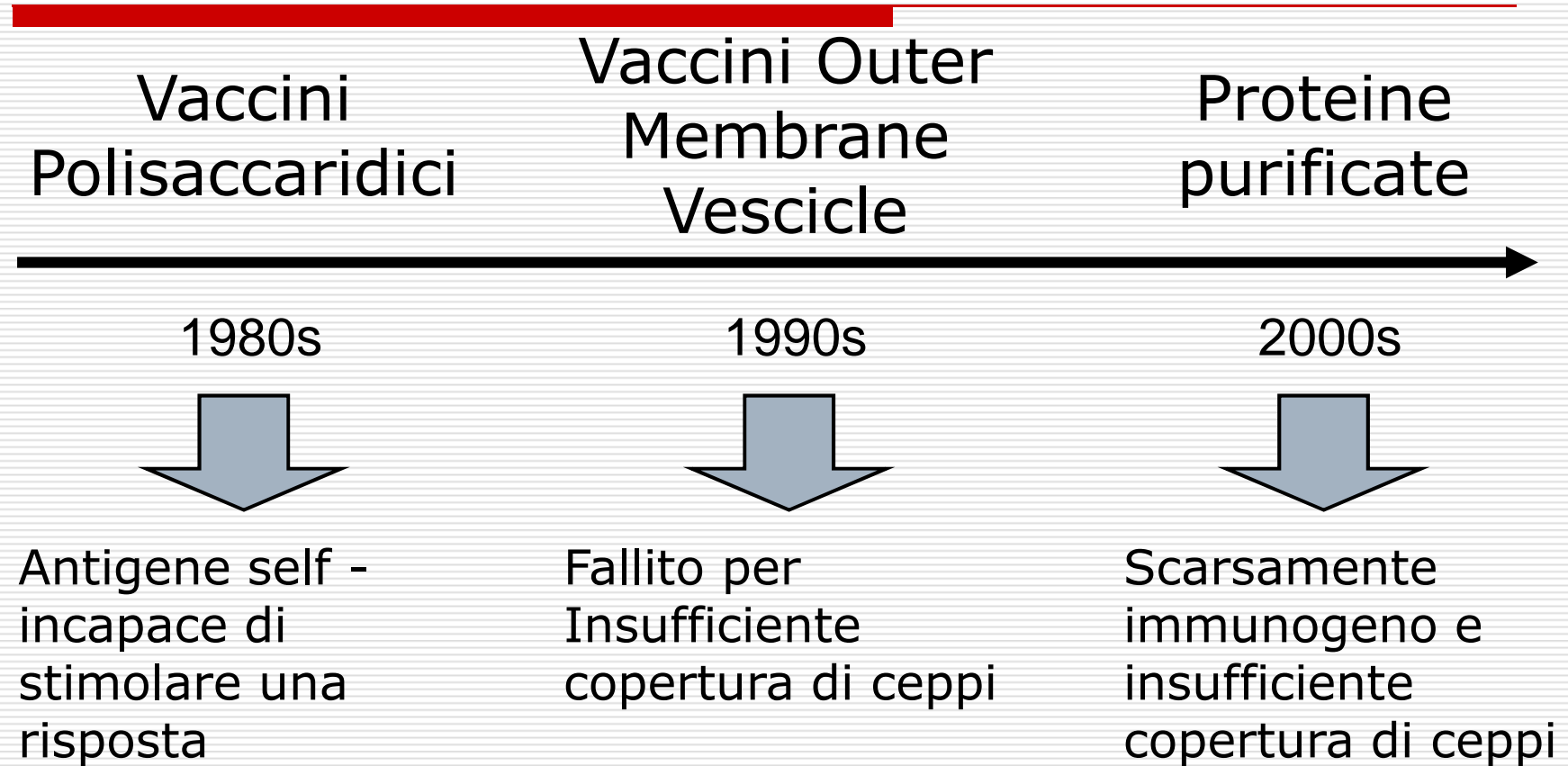
# **Vaccino Antimeningococco B**

## **L'approccio della "Reverse Vaccinology"**

---

**Quali sono le maggiori difficoltà per sviluppare un vaccino contro il Men B?**

# Tentativi di sviluppare un vaccino contro MenB



# Sviluppo di vaccini convenzionali

*Empirici e basati sui principi di Louis Pasteur*

---



---

Nello specifico della Meningite B fallimento degli approcci capsulari e non-capsulari



Sviluppo di un vaccino universale contro Men B: difficoltà associata alla struttura della superficie cellulare

*La capsula PS non può essere usata come target*

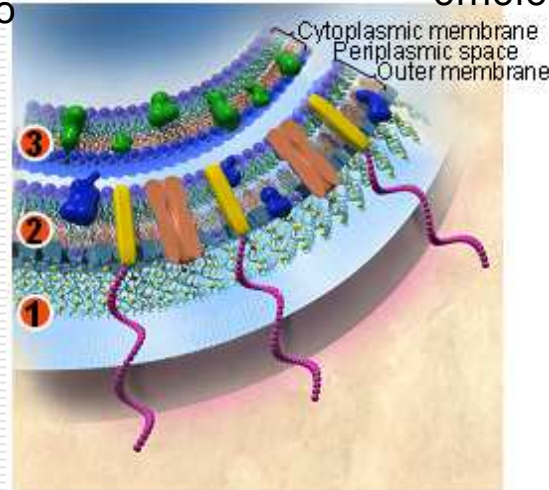
## Diversi approcci sono falliti negli anni:

1

- Approcci Capsulari
  - Vaccini PS puri
    - Poco immunogenici
    - Rischio d'autoimmunità
  - Coniugati N-propionyl
    - Gli Abs indotti non hanno attività funzionale riconosciuta

2

- Approcci Non-Capsulari
  - Vaccini OMV (Cuba, Norvegia, NZ)
    - Variabilità antigenica
    - Protezione solo vs sierotipi omologhi



# Come affrontare le malattie per le quali la vaccinologia convenzionale non ha trovato soluzione?

---

Utilizzando la tecnologia genomica e un approccio razionale:  
la *'Reverse Vaccinology'*

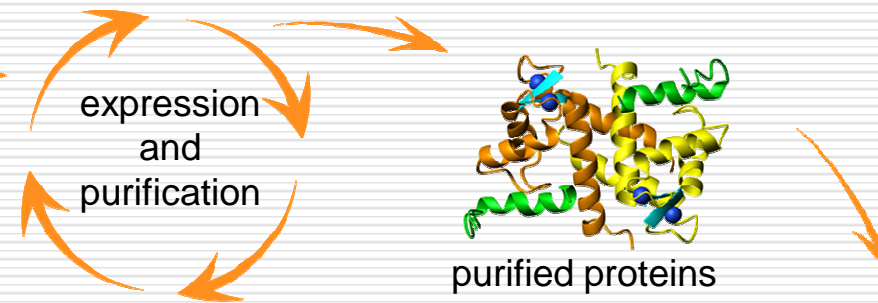
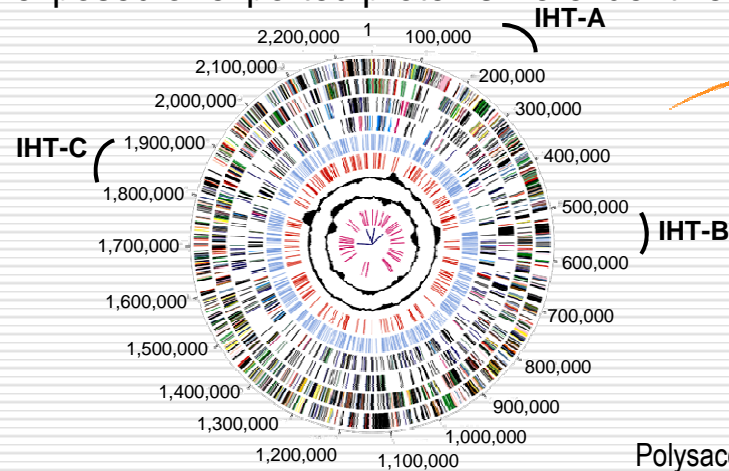
Primo esempio: Meningococco B



# Approccio della "Reverse Vaccinology" per l'identificazione delle proteine candidato vaccinale

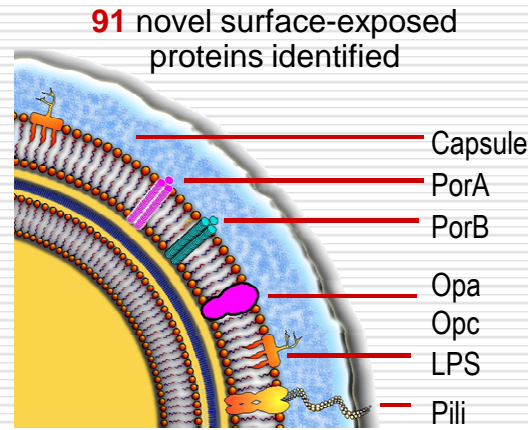
Based on the genome sequence of MC58, **600** ORFs that potentially encoded novel surface exposed or exported proteins were identified

**~350** proteins successfully expressed in *E.coli*, purified, and used to immunize mice



**28** novel protein antigens with bactericidal activity were identified

Polysaccharide capsule  
Outer membrane  
Periplasmic space  
Cytoplasmic membrane  
Cytoplasmic space



**91** novel surface-exposed proteins identified

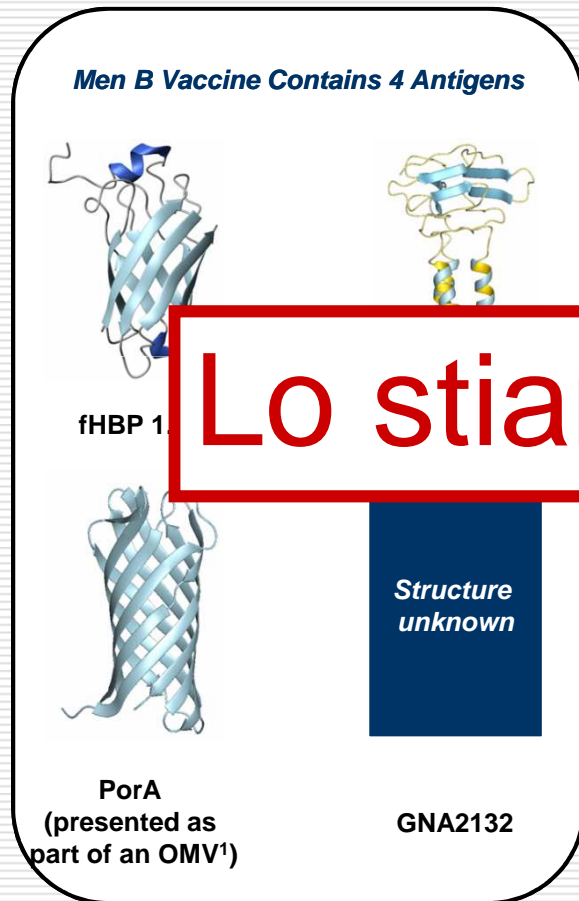


# Vaccino contro il MenB:

---

- Studi di fase I e II in adolescenti e adulti
  - Studi di fase II nei bambini
    - Per valutare sicurezza ed immunogenicità
  - Iniziati gli studi di fase III
-

Tre proteine ricombinanti sono state selezionate e associate alle OMV da ceppi New Zealand  
*Razionale per la composizione dei candidati vaccinale*



- Vaccino multivalente:
  - Molto immunogenico in modelli animali
  - Ampia copertura: contro 85 ceppi rappresentativi dei ceppi

**Lo stiamo aspettando!**

- OMV (Outer Membrane Proteins)

Fornisce protezione verso:

- i ceppi NZ ipervirulenti
- varianti di PorA
- Effetto Immunomodulatorio

# **Prevenzione della malattia meningococcica**

---

## **Nuovo vaccino A**

# Nuovo vaccino contro il meningococco A

---

- Autorizzato dall'OMS il 7 luglio 2010
- MenAfriVac, appositamente per la cintura della meningite
- Vaccino coniugato
- Prodotto in India con una collaborazione tra l'OMS e una organizzazione no-profit (0,40\$ a dose)

# **Prevenzione della malattia meningococcica**

---

**Nuovo vaccino ACWY  
coniugato**



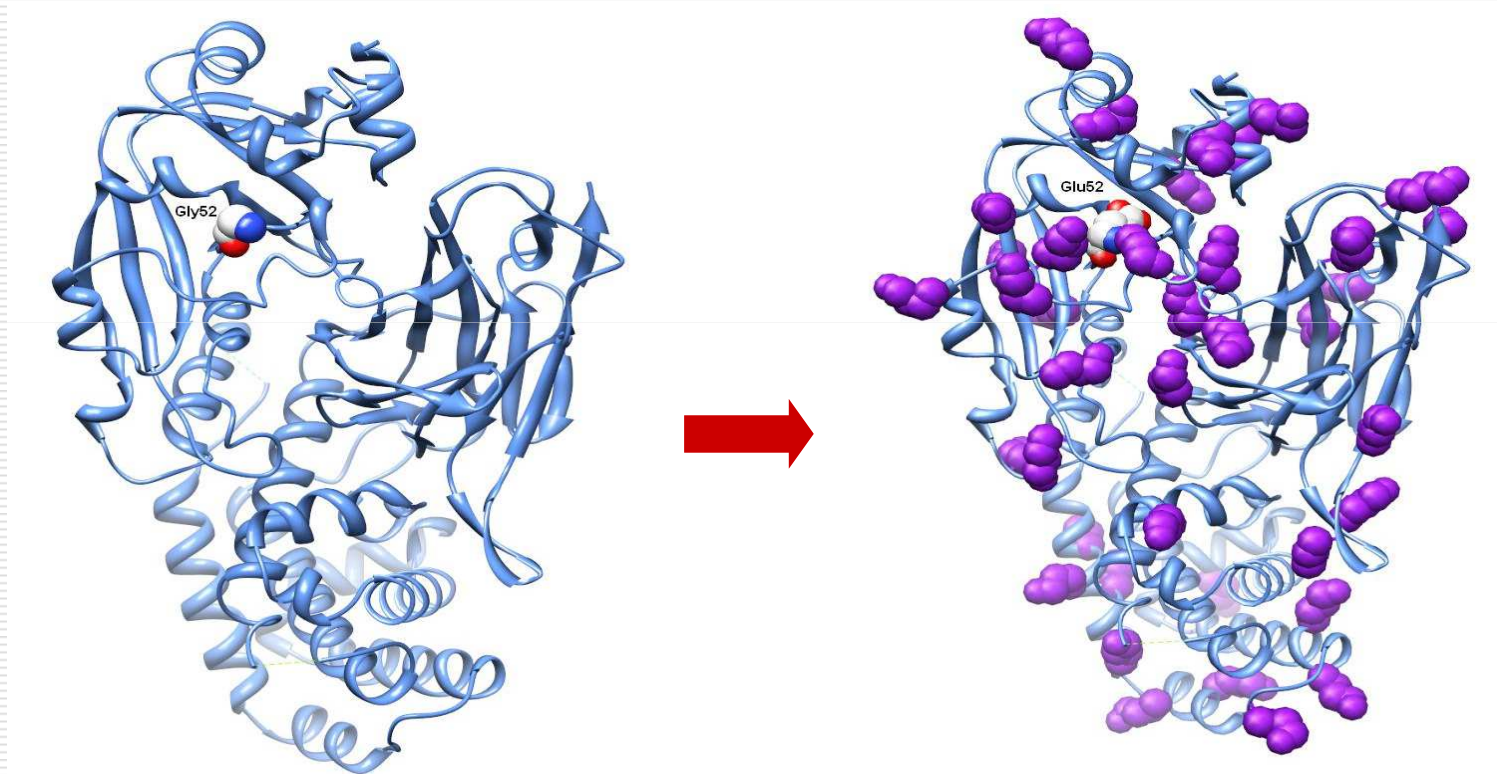
# Vaccini quadrivalenti coniugati

---

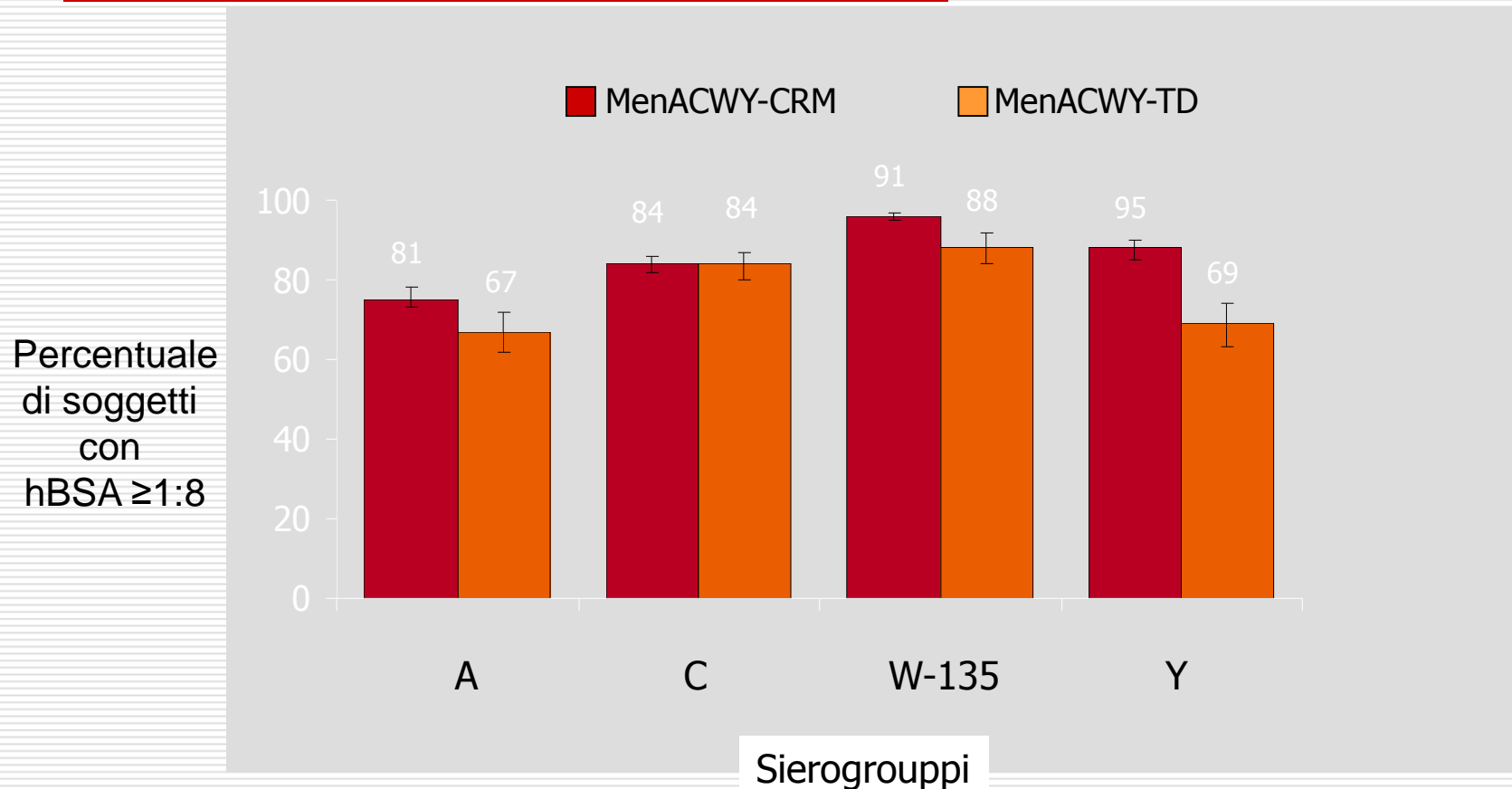
- Menactra coniugato con tossoide difterico
  - approvato negli USA nel 2005 dagli 11 ai 55 anni
  - Espansione alle classi di età 2-10 anni nel 2008
- Menveo coniugato con CRM197
  - approvato in Europa e negli USA nel 2010 dagli 11 ai 55 anni
  - ~~Data approvazione EMEA: 15/03/2010~~
  - Data approvazione AIFA : 9/07/2010

# CRM<sub>197</sub>: Result of 1 Amino Acid Substitution in the Diphtheria Molecule

---



# Immunogenicità negli adolescenti 11-17 anni: confronto tra quadrivalenti coniugati

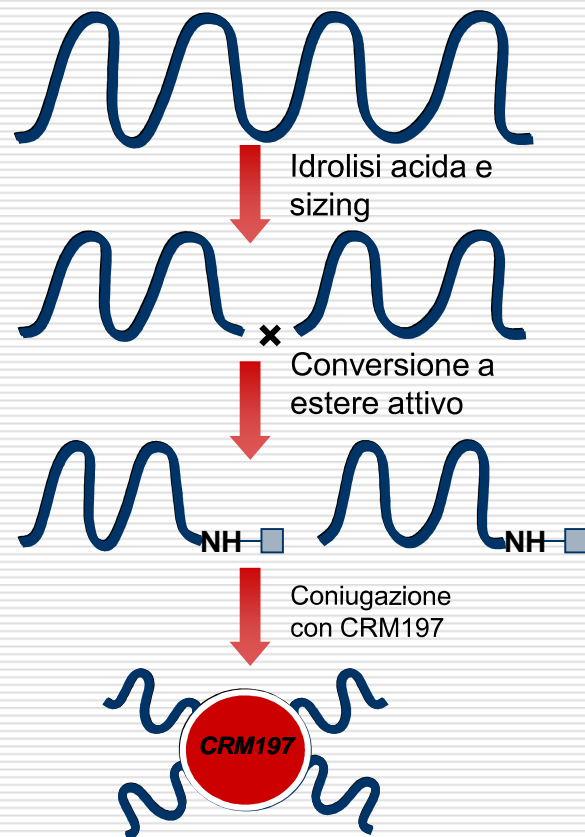


Stessi risultati 18-55

FDA, February 2010

# Chimica/Formulazione del vaccino quadrivalente

Chimica di coniugazione:  
modificazione del gruppo terminale target



Formulazione

MenA-CRM: 10  $\mu\text{g}/\text{dose}$

MenC-CRM: 5  $\mu\text{g}/\text{dose}$

MenW-CRM: 5  $\mu\text{g}/\text{dose}$

MenY-CRM: 5  $\mu\text{g}/\text{dose}$

No adiuvanti

No conservanti

Presentazione



MenA liofilizzato (fiala)



MenCWY soluzione  
liquida

(fiala o siringa  
preimpita)

Menveo è indicato per l'immunizzazione attiva di adolescenti (dall'età di 11 anni)

# Programma di sviluppo clinico di MenACWY-CRM

---

- Programma avviato nel 2002
- Database clinico disponibile a tutt'oggi
  - 20 trial clinici completati o in corso
  - ~18.500 partecipanti hanno ricevuto la formulazione finale senza adiuvante contenente rispettivamente 10-5-5-5 µg di antigeni A, C, W135 e Y.
- Obiettivi
  - Risposta immune in tutti i gruppi di età
  - Persistenza di anticorpi battericidi
  - Sicurezza e reattogenicità
  - Somministrazione concomitante con i vaccini di routine
- Sierologia che utilizza complemento esogeno umano

## Diapositiva 29

---

S6

?

Salvezza; 15/09/2009

# Serum Bactericidal Assay (SBA)

---

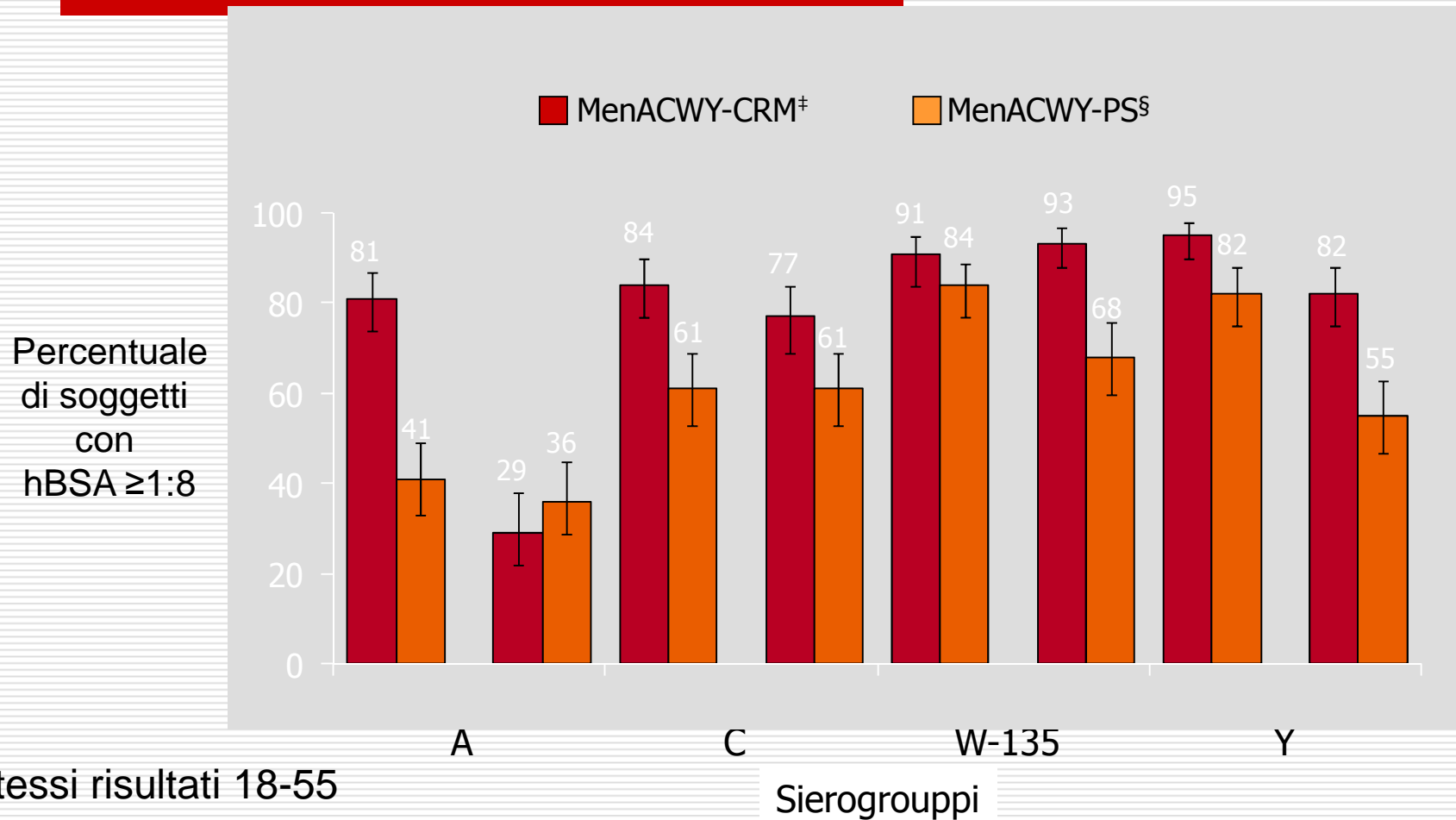
- L'attività battericidica sierica è accettata essere un surrogato di protezione per la patologia meningococcica<sup>1-2</sup>
- Assay that measures functional antibodies:
  - Misura la capacità di lisare i meningococchi in presenza del complemento esogeno (umano o di coniglio)
  - Titolo  $\geq 1:4$  è considerato protettivo<sup>2</sup>
  - È accettata una più conservativa misura (EMEA, FDA) di titolo  $\geq 1:8$
- Risultati non confrontabili se si utilizzano complemento umano e del coniglio

---

FDA=Food and Drug Administration.

1. Santos GF, et al. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:616-623; 2. Goldschneider I, et al. *J Exp Med.* 1969;129:1307-1326.

# Immunogenicità negli adolescenti 11-17 anni (una dose)



\* $P < 0.001$  vs corresponding MenACWY-PS group; <sup>†</sup> $P < 0.015$  vs corresponding MenACWY-PS group.  
<sup>‡</sup> $n = 138-140$ ; <sup>§</sup> $n = 141-149$ .

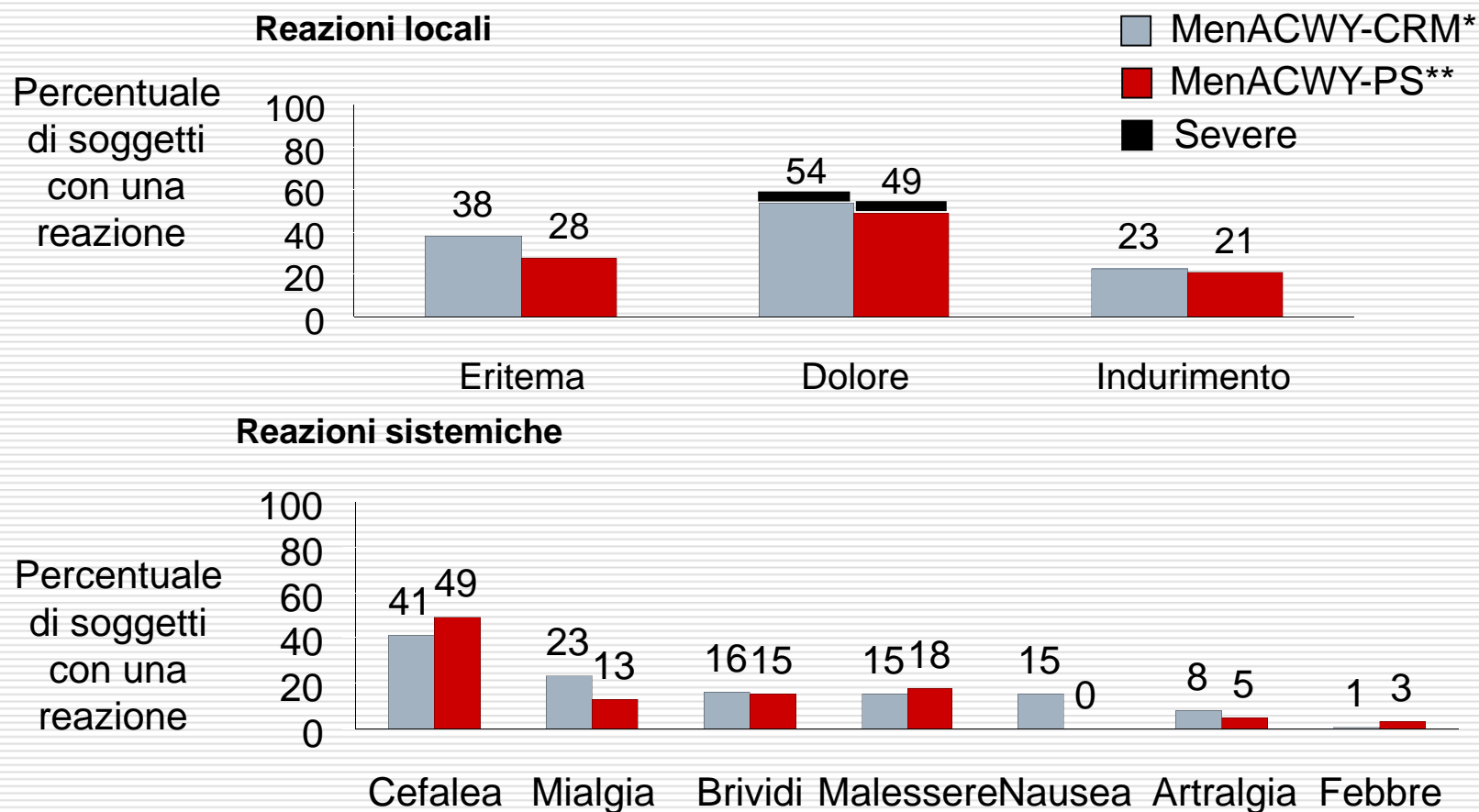
Jackson LA, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:86-91.

Study V59P6 US



# Sicurezza negli adolescenti di 11-17 anni

## Reazioni locali e sistemiche dopo immunizzazione



\*n=151; \*\*n=39.

Dati su file; Novartis Vaccines.

# Quadrivalente coniugato

---

- Bambini
    - Sicurezza e immunogenicità
    - Uso concomitante con altri vaccini
    - Non-inferiorità rispetto ai non coniugati
  
  - Adolescenti e adulti
    - Sicurezza e immunogenicità
    - Non-inferiorità rispetto ai non coniugati
    - Uso concomitante con altri vaccini
  
  - Innovazione:
    - **herd immunity**
    - **protezione a lungo termine**
-

# Riassunto dei dati clinici su MenACWY-CRM

---

- ❑ Forti risposte immuni in tutti i gruppi di età, inclusi i bambini piccoli
  - ❑ Persistenza a 1 anno dimostrata nei bambini e negli adolescenti
  - ❑ Superiore immunogenicità rispetto al vaccino polisaccaridico nei soggetti da 2 a 17 anni (autorizzato 11-17)
  - ❑ Buon profilo di tollerabilità in tutti i gruppi di età
  - ❑ Flessibilità d'inserimento nelle attuali schedule di vaccinazione routinarie (autorizzazione DTP e HPV)
-

# Pneumococco

---

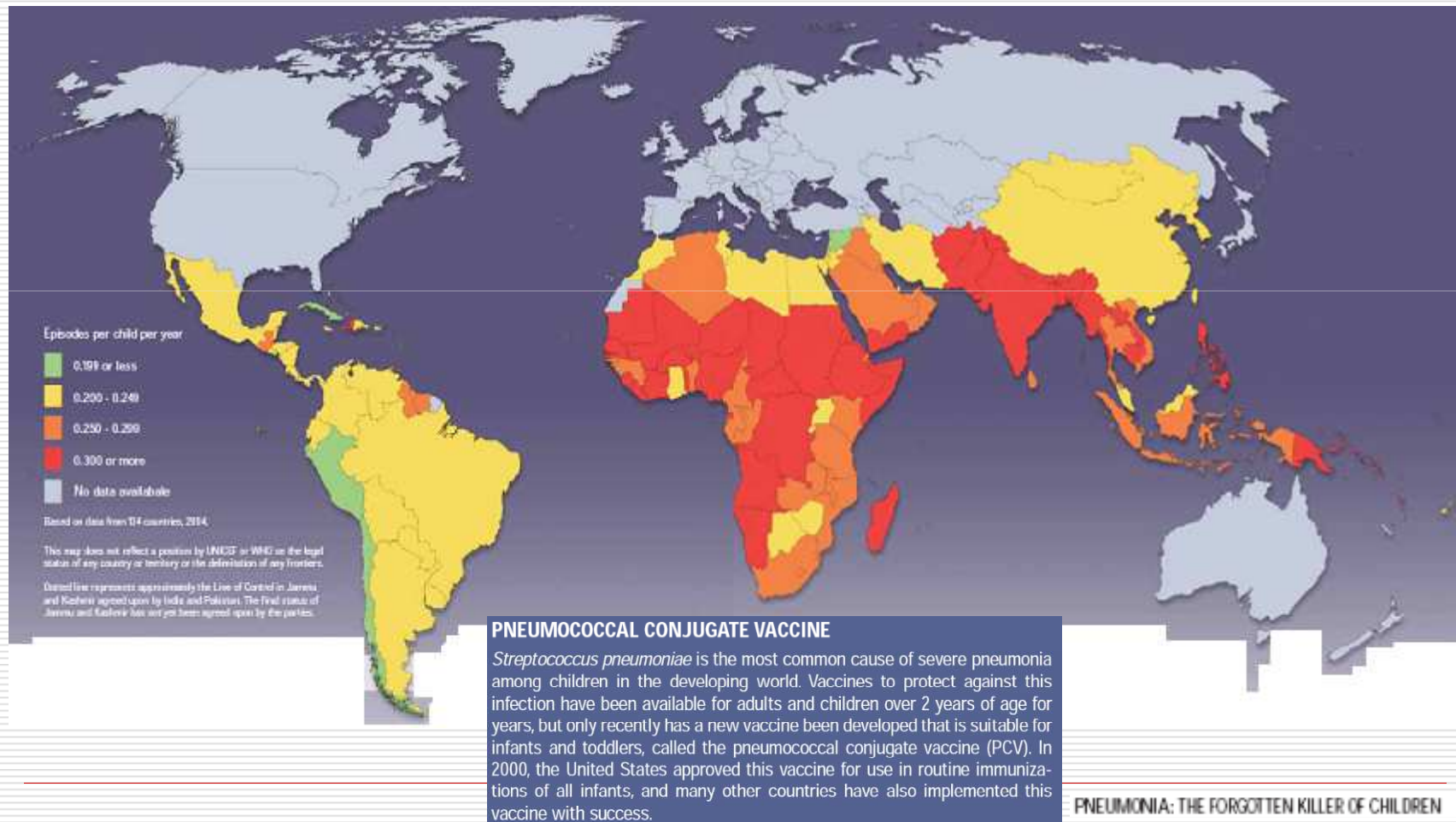
---

# Alcuni numeri...

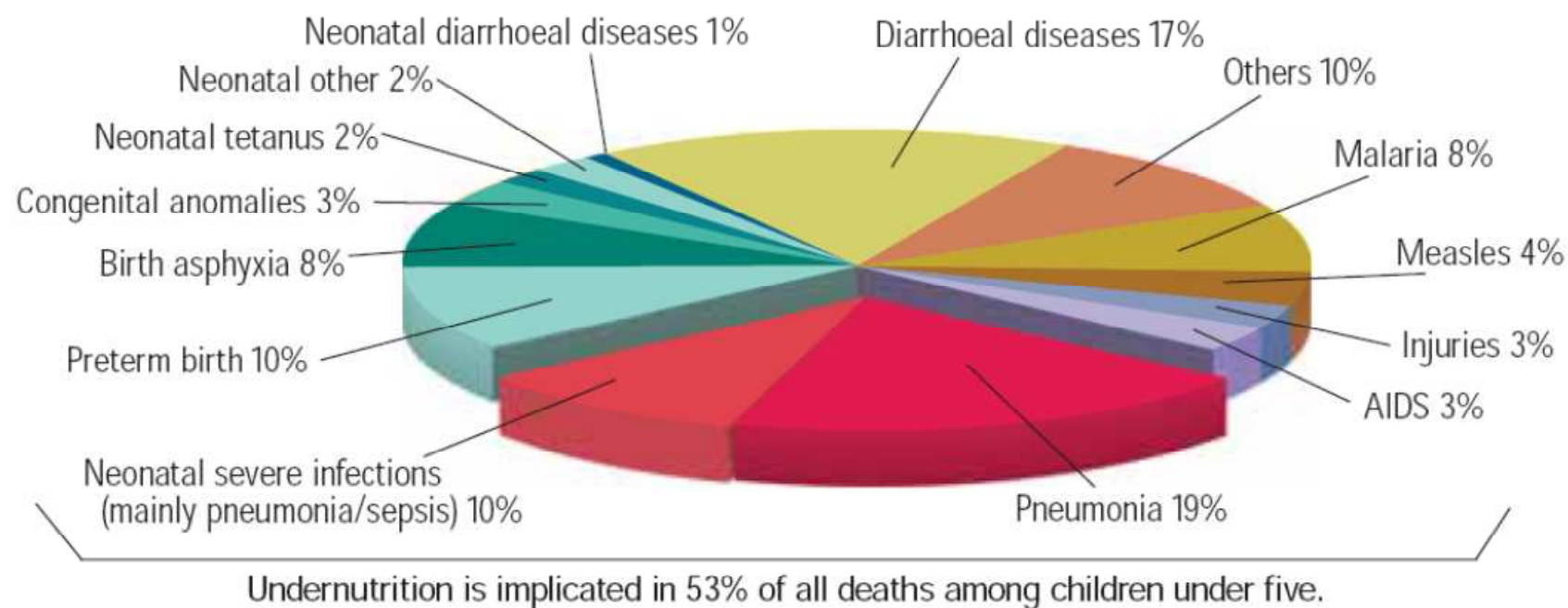
---

- ❑ Le malattie provocate dallo pneumococco sono un rilevante problema sanitario in tutto il mondo
  - ❑ Ogni anno si registrano 1.6 milioni di decessi legati a patologie pneumococciche
  - ❑ Di questi, 0.7-1 milione sono bambini <5 anni, la maggior parte dei quali vive nei Paesi in via di sviluppo
  - ❑ La patologia coinvolge anche soggetti sopra i 65 anni
-

# Stime di incidenza di polmonite nel mondo (2004)

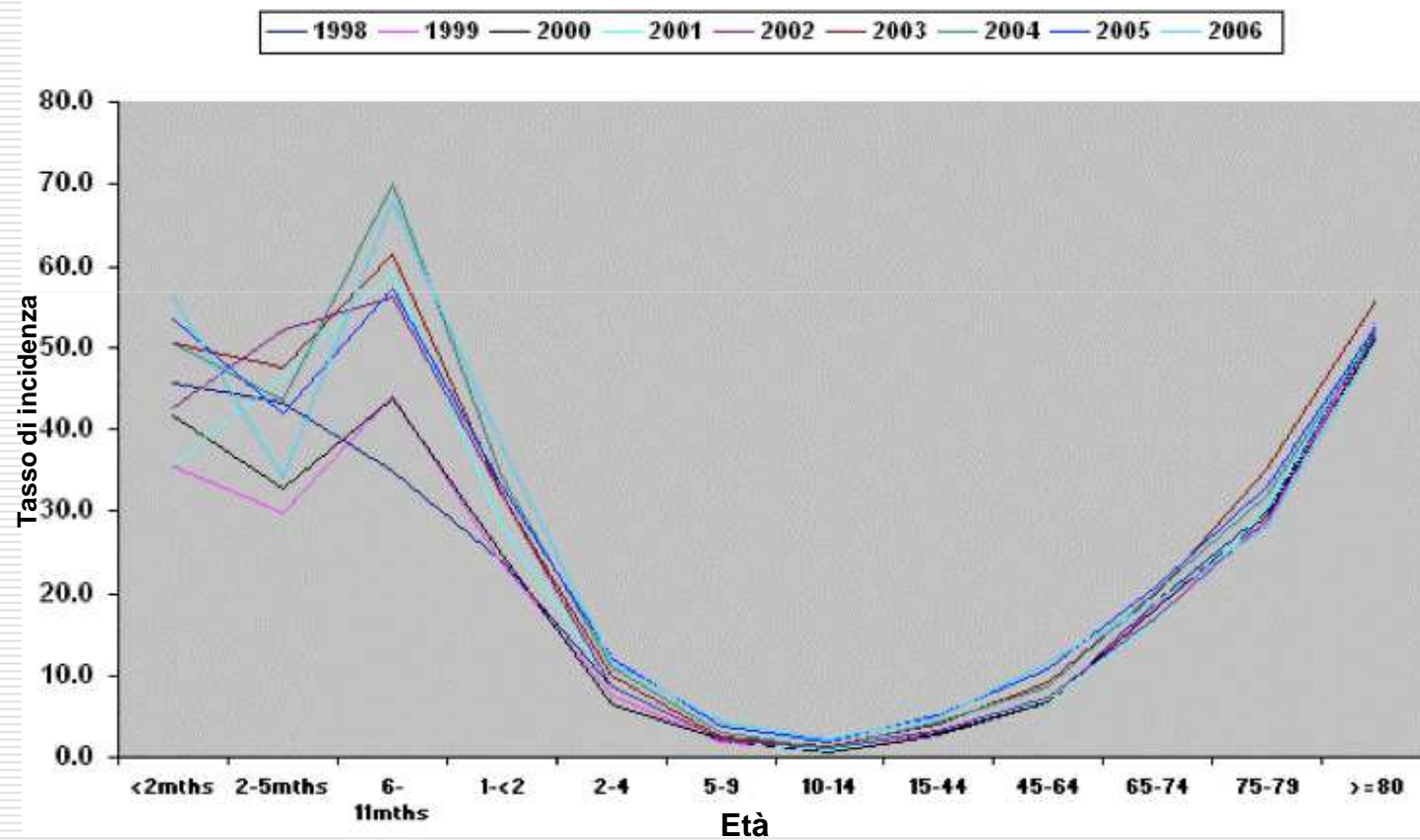


# Distribuzione per causa della mortalità sotto i cinque anni



# IPD Gran Bretagna

Incidenza di IPD/100.000 abitanti in base all'età  
Inghilterra e Galles 1998-2006



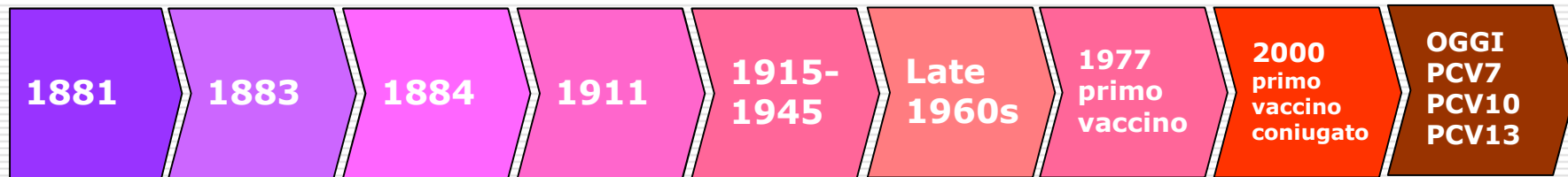


# Un po' di storia

---

Dalla fine degli anni 60 nuovo interesse per la costituzione di un vaccino polivalente

Gli sforzi per la costituzione di un vaccino iniziano dal 1911 ma con l'interesse si riduce con l'avvento della penicillina



Isolato nel 1881 da Pasteur dalla saliva di pazienti con la rabbia

La sua associazione con polmonite lobare fu descritta da Friedlander e Talamon nel 1883

Confusa con altri tipi di polmonite sino al 1884 con la scoperta della colorazione di Gram

Dal 1915 al 1945 fu studiata e discussa l'associazione tra virulenza e capsula batterica Più di 90 sierotipi sono stati descritti a a partire dal 1940

---

# Evidenze sul PnP-23: efficacia

---

- Studi clinici randomizzati e di meta-analisi hanno dimostrato un effetto protettivo del vaccino sulla
  - malattia invasiva pneumococcica
  - polmonite per tutte le cause nei giovani e negli anziani >65anni (con minor grado di protezione).  
(Moberley 2008; Huss, 2008)
- L'efficacia del vaccino è documentata negli anziani d'età superiore ai sessantacinque anni e nelle persone affette da patologie croniche che non comportino una **marcata** immunodepressione secondaria o iatrogena.
- L'efficacia protettiva sulla malattia invasiva pneumococcica **varia dal 50-80%**.

# Evidenze sul PnP-23

---

- L'immunizzazione primaria viene effettuata con **un'unica dose di PnP-23** per via intramuscolare.
  
- La tempistica con cui effettuare la dose booster e la sua efficacia clinica non sono ben definite, le raccomandazioni variano da paese a paese. **Il WHO suggerisce una unica dose booster dopo più di 5 anni dalla primaria.**
  
- Ulteriori dati sono necessari per valutare:
  - l'introduzione di dosi ripetute nei soggetti ipo-responsivi
  - se vaccinare con PnP-23 soggetti precedentemente vaccinati con PCV7.

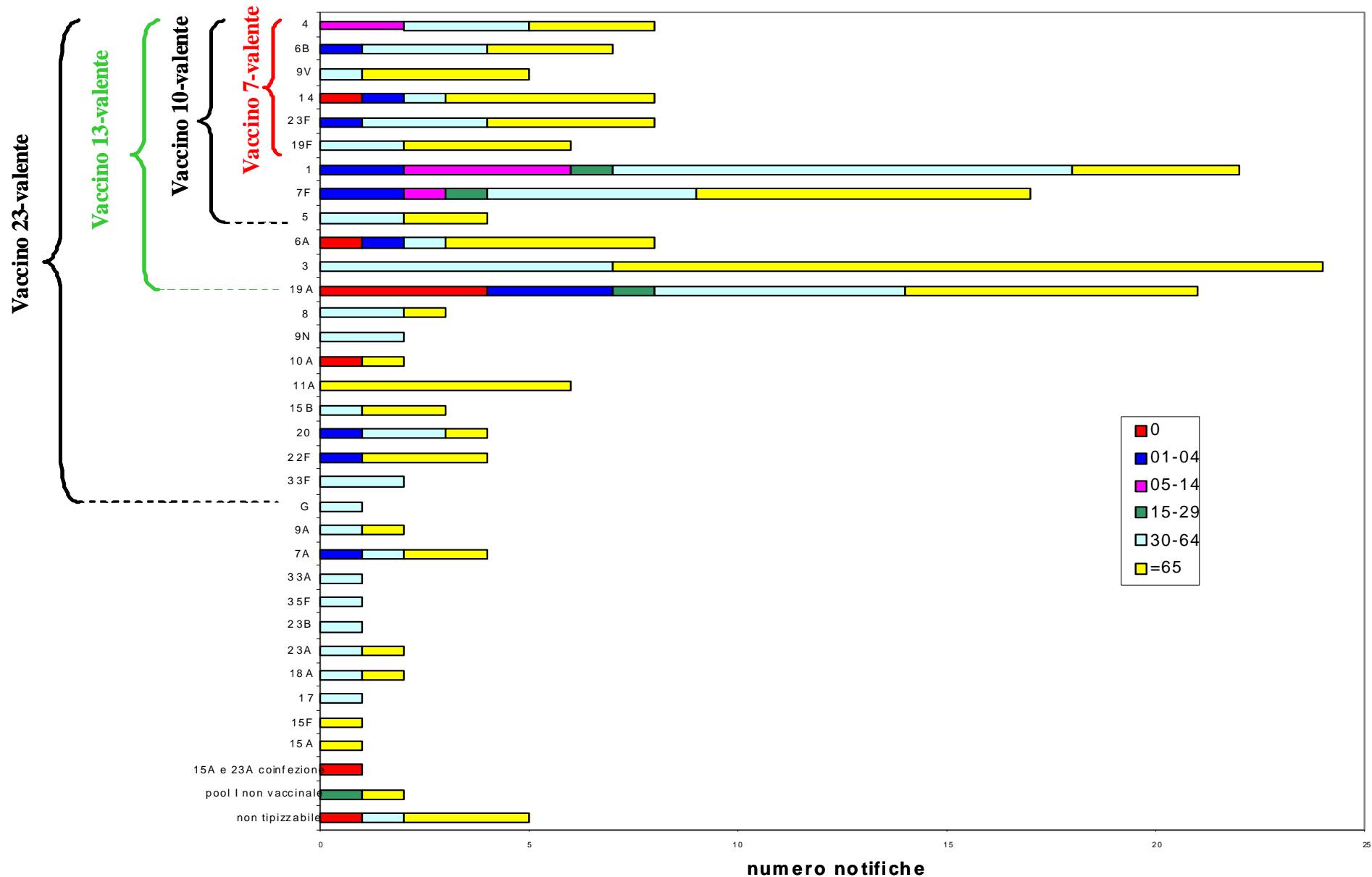
# Sierotipi inclusi nei vaccini coniugati

---

<b>7-valent</b>	Carrier: CRM <sub>197</sub>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
<b>10-valent</b>	H. influenzae Protein D, Tetanus and Diphtheria Toxoid.	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
<b>13-valent</b>	Carrier: CRM <sub>197</sub>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

---

# Distribuzione assoluta dei sierotipi di Streptococcus pneumoniae per classe di età (2007-2008-2009)



# Valutazione della efficacia

---

- PCV7 (2000)
  - **Efficacia valutata e dimostrata in trials clinici randomizzati (RCTs)**
  - **“Effectiveness” provata “sul campo” nei 9 anni dalla commercializzazione**
  
- Gli studi clinici contro placebo non sono più giudicati etici per valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo vaccino
  - **L'efficacia del PCV13 si basa sulla comparazione della immunogenicità con il vaccino esistente PCV7**
  
- WHO: Serological Criteria for Evaluation/Licensure of New PCVs
  - **IgG prodotte contro il polisaccaride capsulare (ELISA standardizzato in GMC)**
  - **Percentuale di responders con valore soglia di 0.35 µg/mL**
  - **Attività funzionale opsonizzante (OPA)**
  - **Memoria immunologica (effetto amplificante della dose booster)**

# PCV10

---

- ❑ Coniugato con la **proteina D** (haemophilus influenzae non tipizzabile), è stata ipotizzata una possibilità di protezione nei confronti di tale patogeno (responsabile di otiti medie)
  - ❑ **M** (c)
  - ❑ **Pr** l'anatossina tetanica e di altri con quella difterica
  - ❑ Indicazione dai **due mesi ai due anni**
  - ❑ Ciclo vaccinale a **quattro dosi**
  - ❑ Percentuali di protezione (ELISA) maggiore per 5 dei 7 sierotipi presenti (no 6B e 23F)
  - ❑ **Incompatibilità** tra il vaccino PCV10 e il PCV7
- 

**Nato vecchio...**

# Scheda Tecnica per PCV 13

## Approvata dall'EMA Dicembre 2009

---

- ❑ Indicazioni: IPD, **polmonite**, otite media acuta
  - ❑ Coniugato con CRM137
  - ❑ Età: da 2 mesi a 5 anni
  - ❑ Dosaggio: 3+1 o 2+1
  - ❑ Approvazione secondo i criteri WHO primari (reference standard di 0.35 µg/mL) e secondari (OPA, priming):
    - **Non-inferiorità rispetto a Prevenar per i 7 sierotipi comuni**
    - **Risposta ai 6 nuovi sierotipi che soddisfa i criteri WHO**
  - ❑ Switch/catch-up:
    - **Lo switch da Prevenar a PCV 13 può essere fatto a qualsiasi punto della schedula vaccinale**
-



# Studio Italia

## Disegno (2+1)

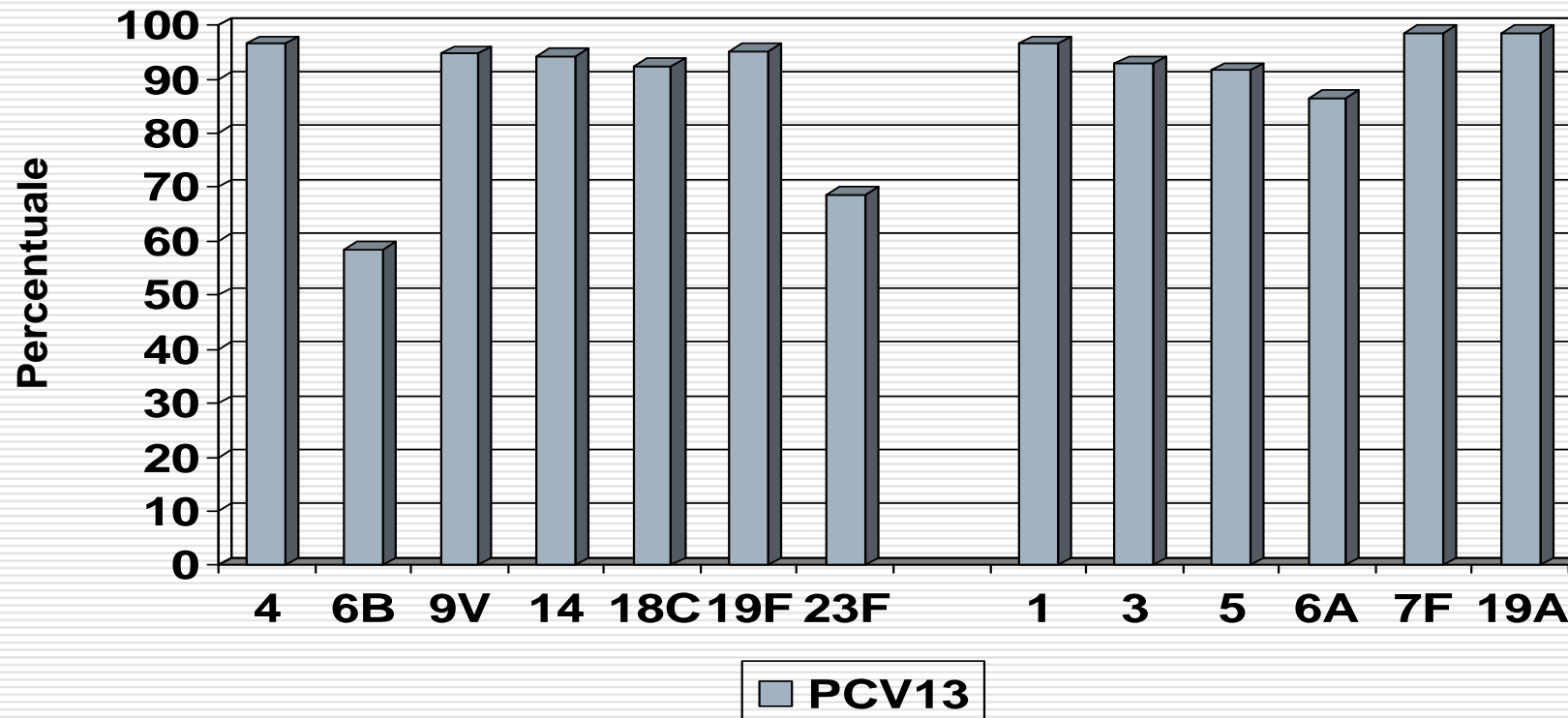
- ❑ Bambini 2 mesi
- ❑ Randomizzati PCV13 vs. PCV7 (1:1)
- ❑ ~300 bambini/braccio di trattamento

<b>Schedula</b>	Serie primaria: 3, 5 mesi Booster dose: 11-12 mesi
<b>Vaccini concomitanti</b>	Infanrix hexa
<b>Prelievi</b>	6, 12, 13 mesi
<b>Immunologia</b>	Binding anticapsulare IgG con ELISA Attività funzionale OPA

# Italian study 500:

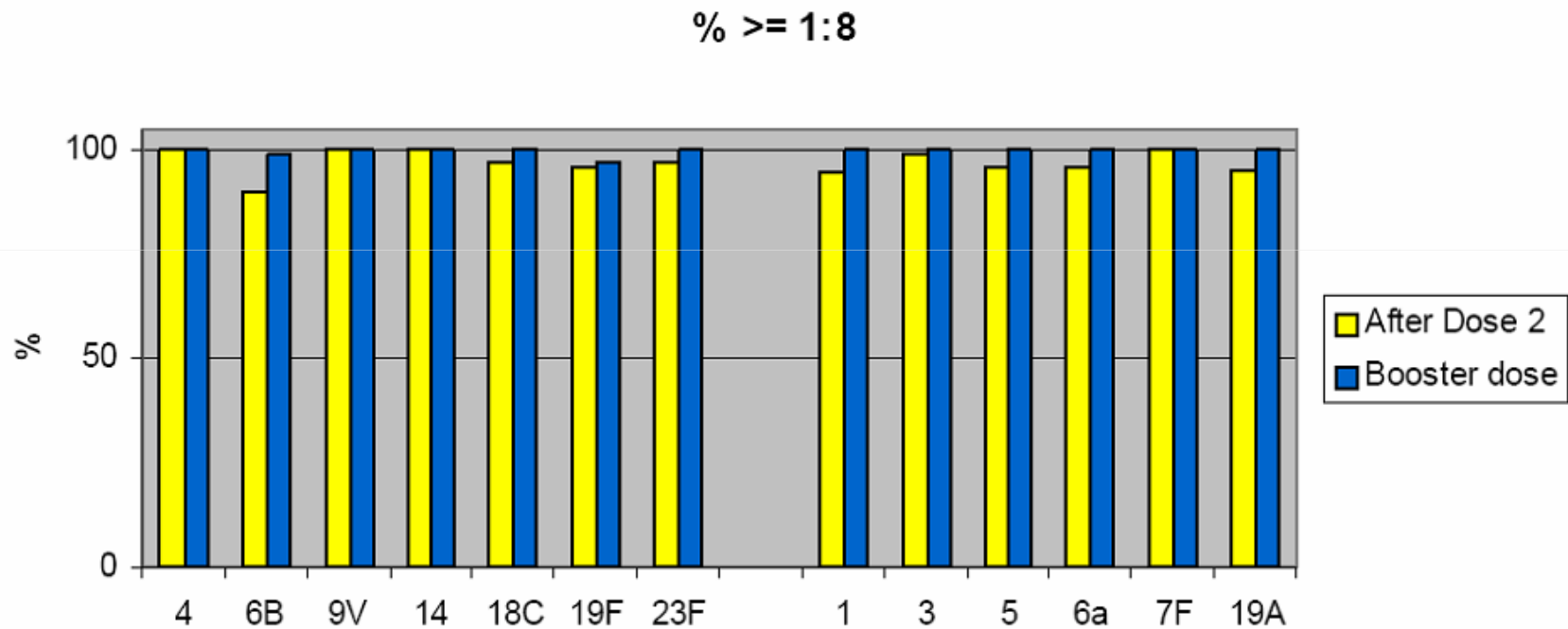
Immunogenicità post serie primaria (3, 5 mesi)

Concentrazione di anticorpi IgG  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  post serie primaria

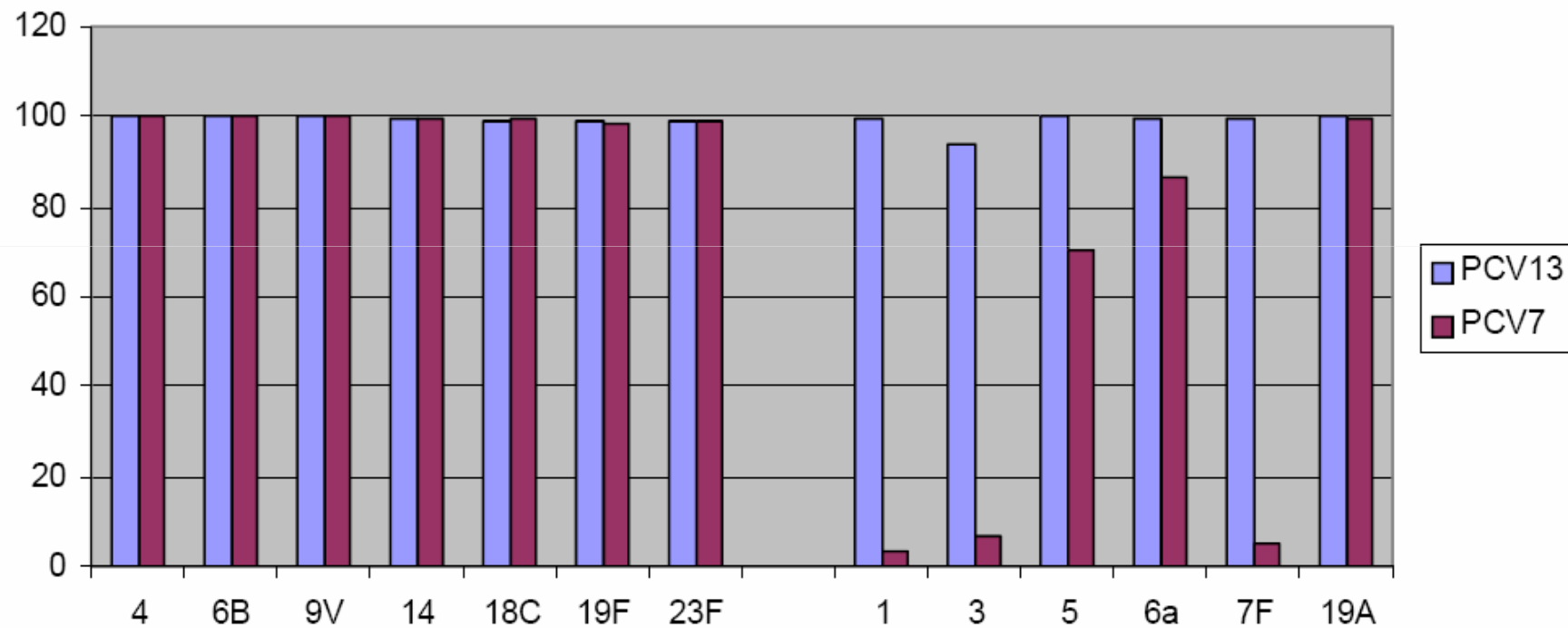


ESPOSITO S. et al, Study 500: poster presentato al 27mo Meeting Annuale ESPID,  
9-13 giugno 2009, Bruxelles, Belgio

# Sieroprotezione (OPA $\geq 1:8$ ) per PCV13 dopo il booster



# Sieroprotezione ( $\geq 0.35\mu\text{g/mL}$ ) per PCV13 dopo la seconda dose e dopo il booster

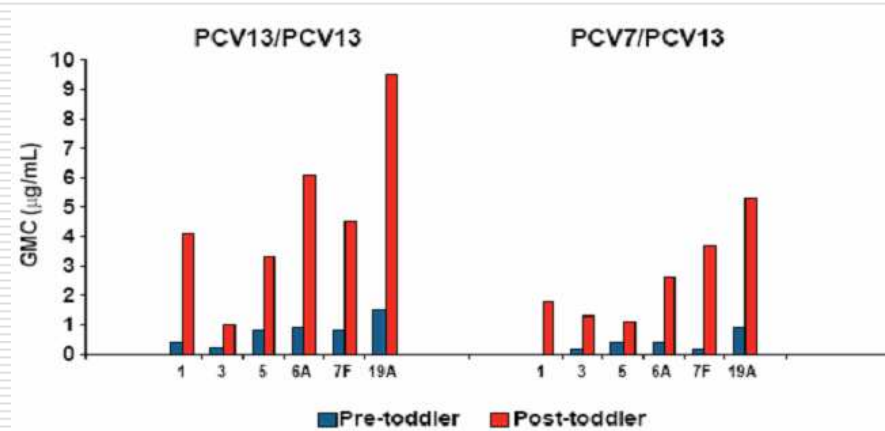
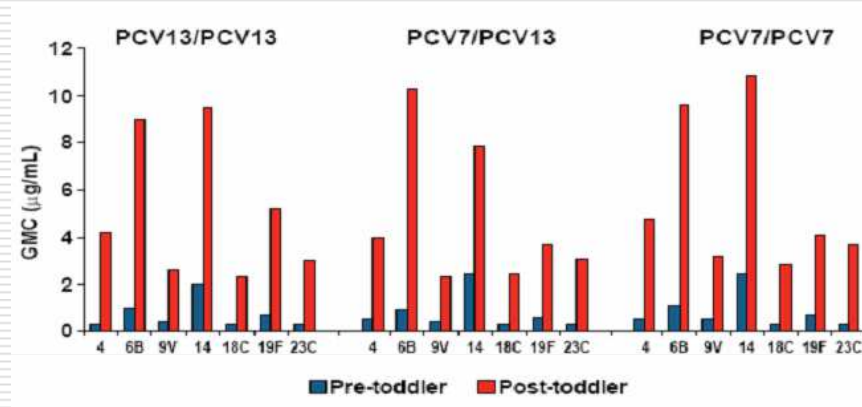


# Studio Francia (Switch study):

- Bambini 2 mesi
- Randomizzati PCV13/PCV13, PCV7/PCV7, PCV7/PCV13 (2:1:1)
- 562 bambini

<b>Schedula</b>	PCV13/PCV13: 2, 3, 4,12 mesi PCV7/PCV7: 2, 3, 4,12 mesi PCV7: 2, 3, e 4 mesi; PCV13 12 mesi
<b>Vaccini concomitanti</b>	Pentavac (DTaP-IPV/Hib)
<b>Prelievi</b>	5, 13 mesi
<b>Immunologia</b>	Binding anticapsulare IgG con ELISA Attività funzionale OPA

# Confronto delle GMC tra i gruppi "switch" studiati



Switch da PCV7 a PCV13, catch-up, PCV 7 naive

Switch e catch-up nei vaccinati con PCV7

☐ Lattante		☐ ≥12 mesi	
☐ PCV7	☐ PCV7	☐ PCV13	☐ --
☐ P			☐ --
☐ P			CV13
Catch vaccini			reviste
7-11 mesi		3	
12-23 mesi		2	
24 mesi-5 anni		1	

**È valsa la pena aspettare e adesso catch-up si o no?**

- 
- Come utilizzare queste nuove opportunità

Grazie per  
l'attenzione!

---