

# Il caso dell'antimeningococco

Gianni Bona, Matteo Castagno

XXIX Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale

**UPO**  
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Università del Piemonte Orientale  
Clinica Pediatrica di Novara  
[gianni.bona@maggioreosp.novara.it](mailto:gianni.bona@maggioreosp.novara.it)



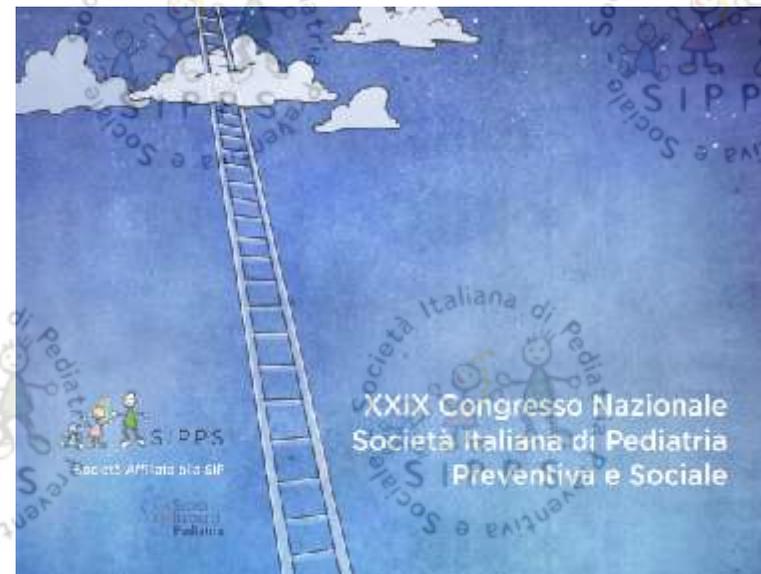
## Programma della presentazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



# Programma della presentazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



## Microbiologia

Il meningococco è un diplococco gram negativo (dalla caratteristica forma a chicco di caffè), aerobico, capsulato, asporigeno.

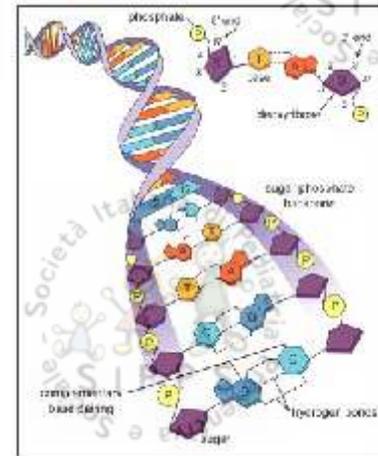
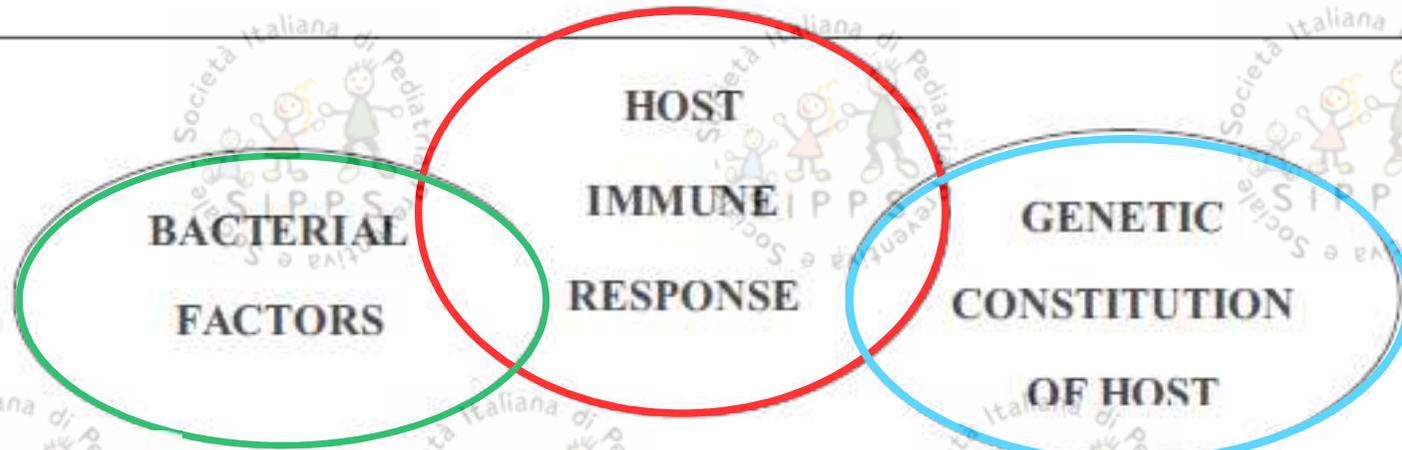


È responsabile di quadri altamente invalidanti quali la meningite meningococcica e la sepsi meningococcica.

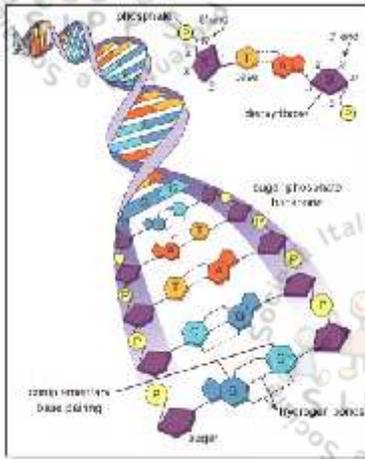
Tradizionalmente sono stati descritti 13 sierogruppi in base ai polisaccaridi capsulari presenti. 5 sierogruppi (A, B, C, W-135 e Y) sono responsabili di oltre il 90% dei casi di malattia invasiva.



# La patogenesi



## I fattori genetici



### Genetic susceptibility to meningococcal infection.

Dale AP<sup>1</sup>, Read RC.

**TLR2-TLR4/CD14 polymorphisms and predisposition to severe invasive infections by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*.**

[Article in English, Spanish]

Tellería-Oriols JJ<sup>1</sup>, García-Salido A<sup>2</sup>, Varillas D<sup>1</sup>, Serrano-González A<sup>3</sup>, Casado-Flores J<sup>3</sup>.

**Single nucleotide polymorphisms in pathogen recognition receptor genes are associated with susceptibility to meningococcal meningitis in a pediatric cohort.**

van Well GT<sup>1</sup>, Sanders MS.

Si accrescono le evidenze di una forte componente genetica che interverrebbe nello sviluppo di una IMD



## La clinica

Esordio insidioso e rapidamente progressivo

4-8 ore

Irritabilità  
Inappetenza  
Febbre  
Nausea  
Faringodinia  
Rinite

Sintomi precoci  
possono indirizzare  
verso altre  
condizioni meno  
gravi

12-15 ore

Mani/piedi freddi  
Rash purpurico  
Meningismo  
Fotofobia



*Neisseria meningitidis* si  
moltiplica  
rapidamente  
nell'organismo

15-24 ore

Confusione  
Convulsioni  
Perdita di coscienza  
Sepsi, shock  
Insuff. multiorgano  
Morte

Ricovero  
ospedaliero  
generalmente a  
≈19 ore

## La malattia meningococcica invasiva (IMD)

*rapidamente progressiva, spesso fatale, con sequele significative nei sopravvissuti*



- La malattia meningococcica, soprattutto da sierogruppo B, è una malattia temuta e spesso mortale che colpisce prevalentemente i lattanti
- E' un'importante causa di malattia batterica invasiva globalmente
- Ha significativa morbilità e mortalità
- Circa il 10% dei casi sono fatali
- Il 10-20% dei sopravvissuti hanno sequele importanti (amputazioni, sordità, deficit neurologici)

## Programma della Presentazione

- Clinica del meningococco
- **Epidemiologia: quando vaccinare?**
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



# L'incidenza della malattia da meningococco

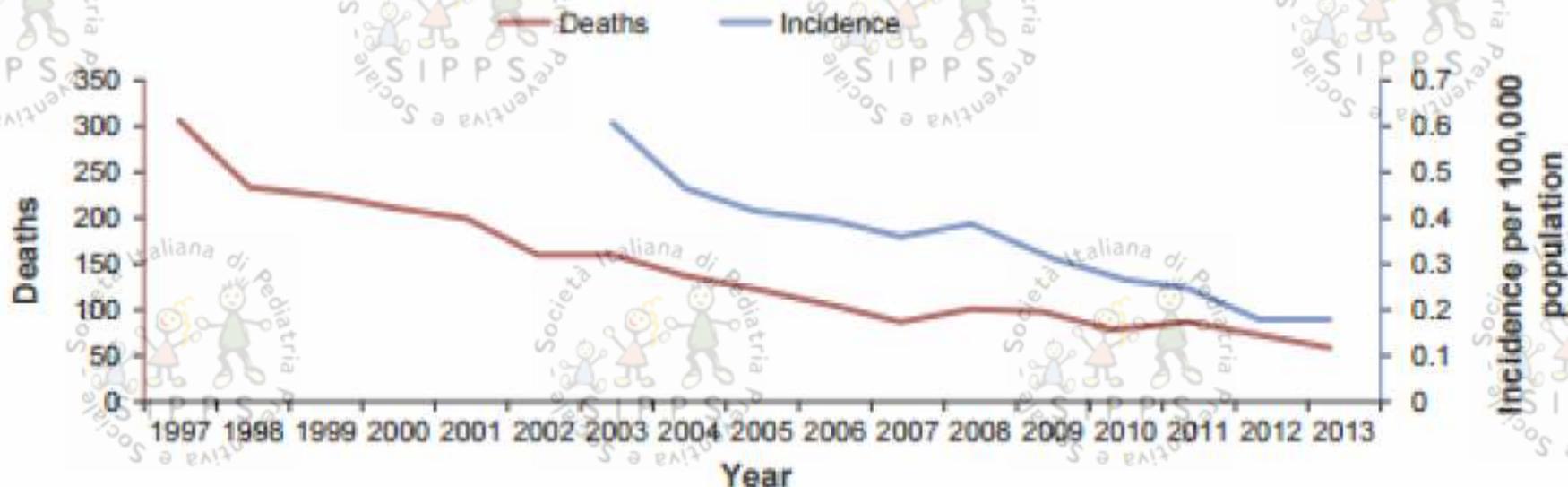
Review article

## The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines

Stephen I. Pelton, M.D.\*

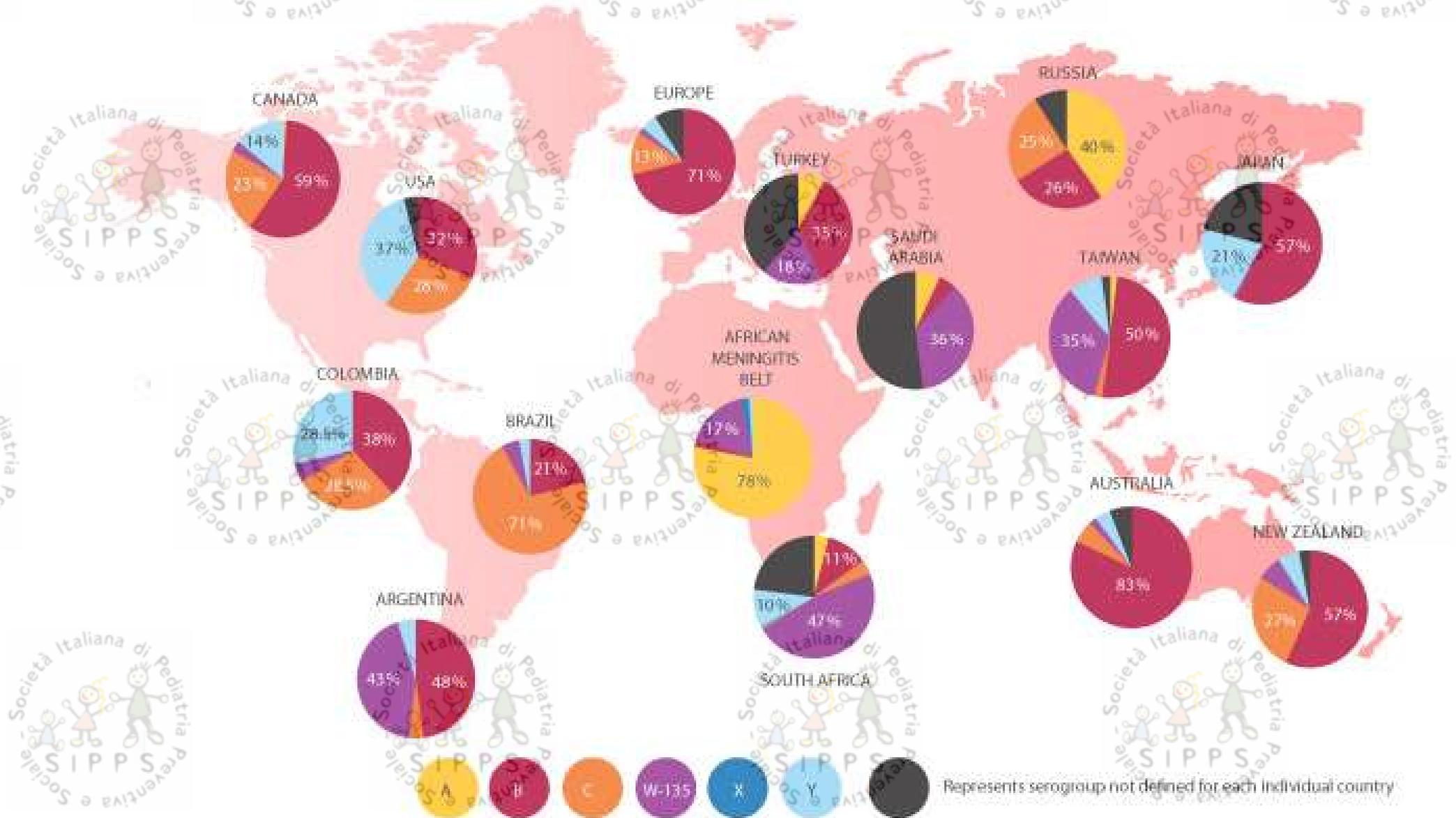
Maxwell Finland Laboratory for Infectious Diseases, Boston, Massachusetts

Article history: Received November 12, 2015; Accepted April 8, 2016

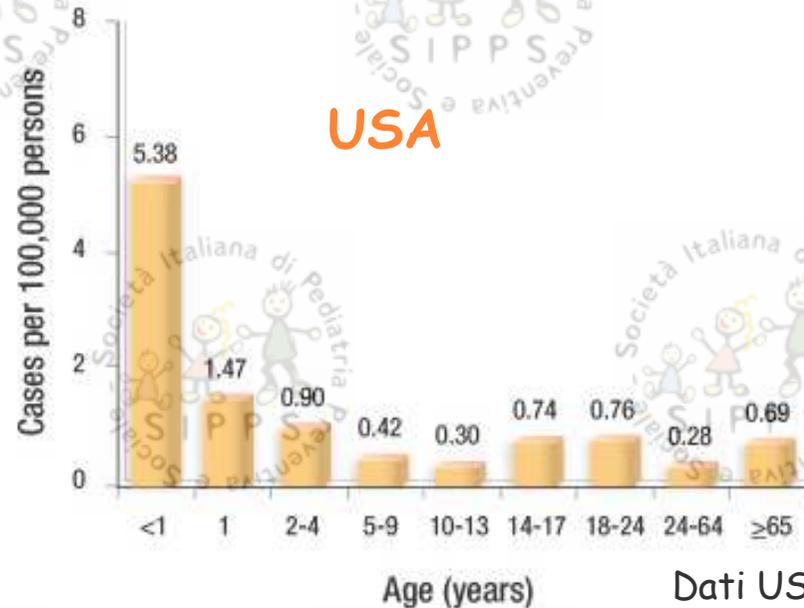
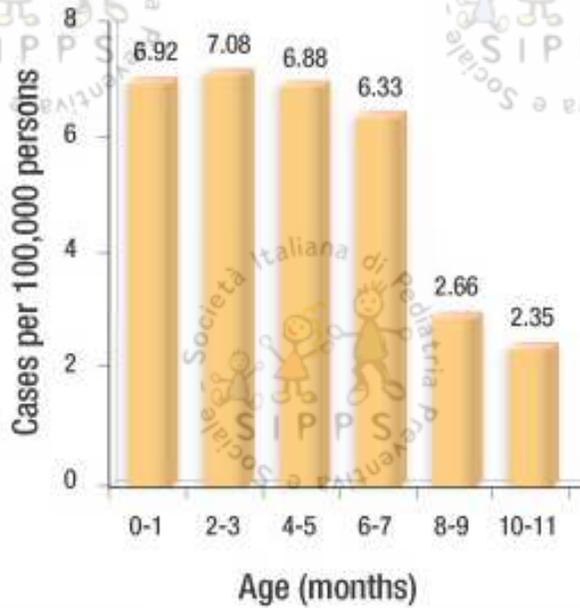


L'incidenza della malattia e la mortalità sono in progressiva diminuzione, grazie all'introduzione delle vaccinazioni anti-menC e menB.

# La prevalenza dei diversi sierogruppi nel mondo



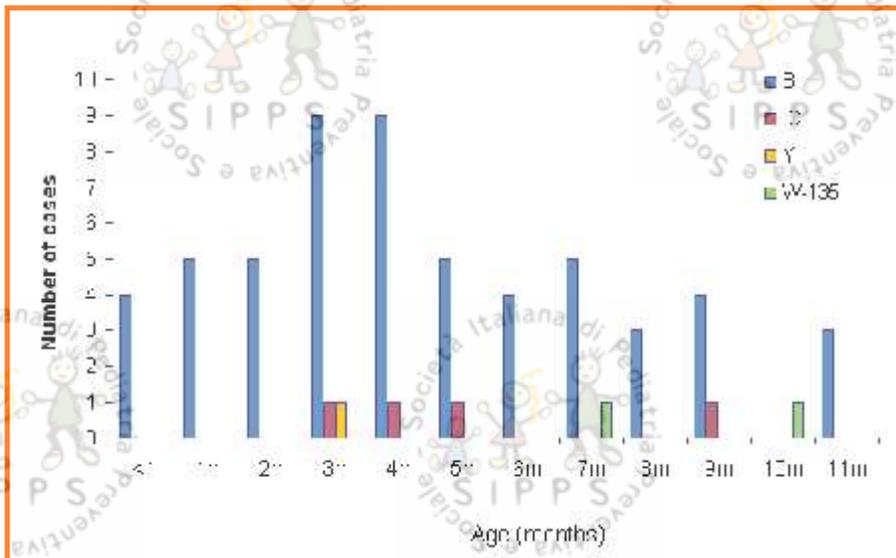
# Incidenza per fasce d'età



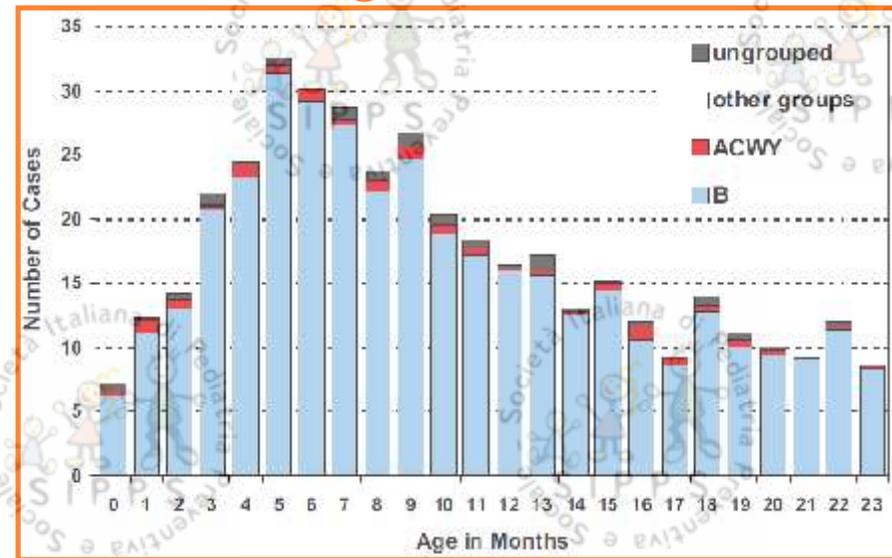
USA

Dati USA 1998-2007

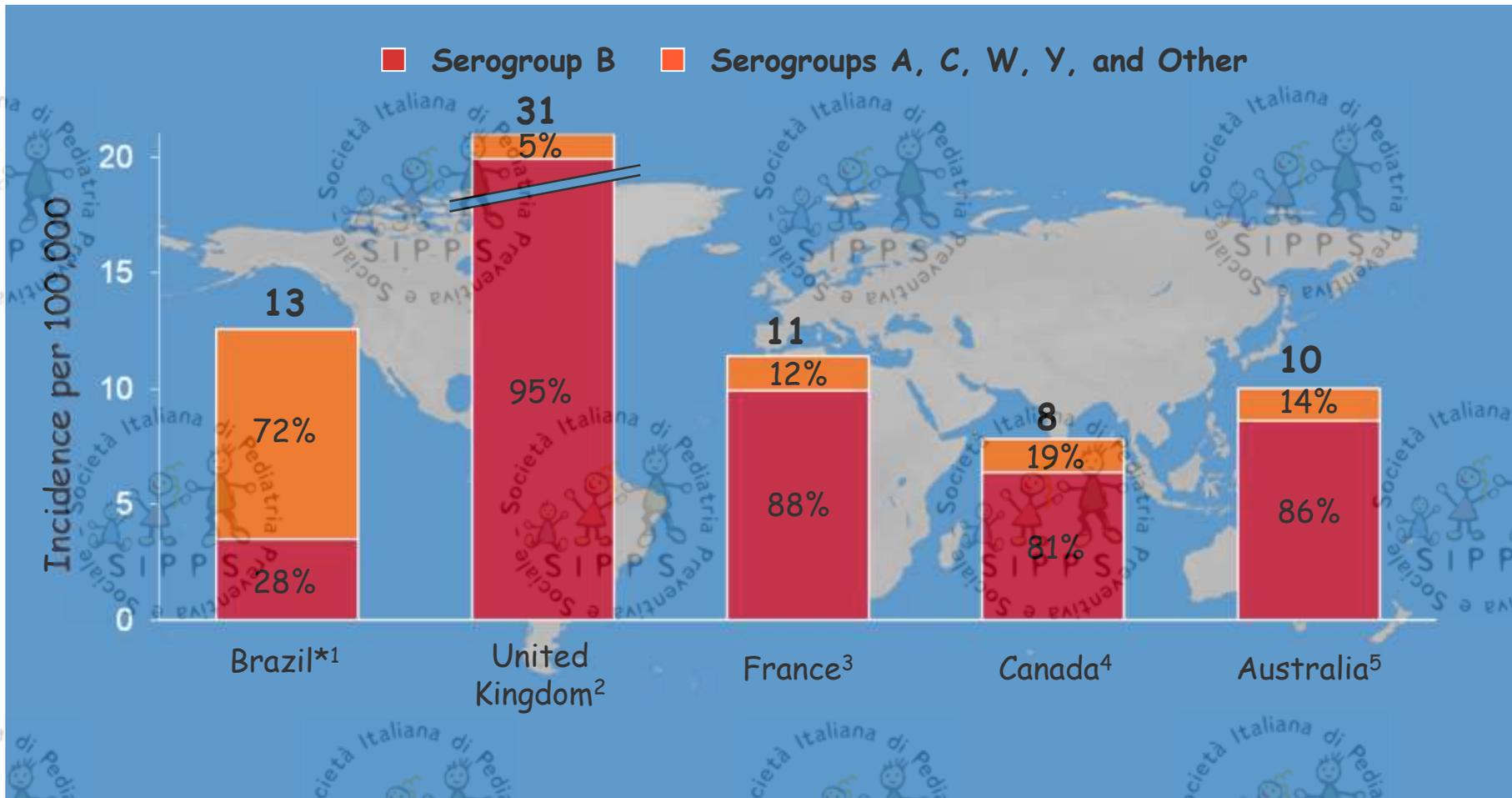
Francia



United Kingdom



# Incidenza e proporzione di malattia meningococcica da sierogruppo B verso altri sierogruppi nei lattanti



\*Does not include non-groupable isolates

1. Ministério da Saúde (SVS/MS). Departamento de Vigilância Epidemiológica

2. Health Protection Agency. <http://www.hpa.org.uk>.

3. Parent du Châtelet I, et al. *BEH* 2010

4. PHAC. *Canada Comm Dis Rep*. 2009

5. Australian Meningococcal Surveillance Programme. *CDI*. 2011

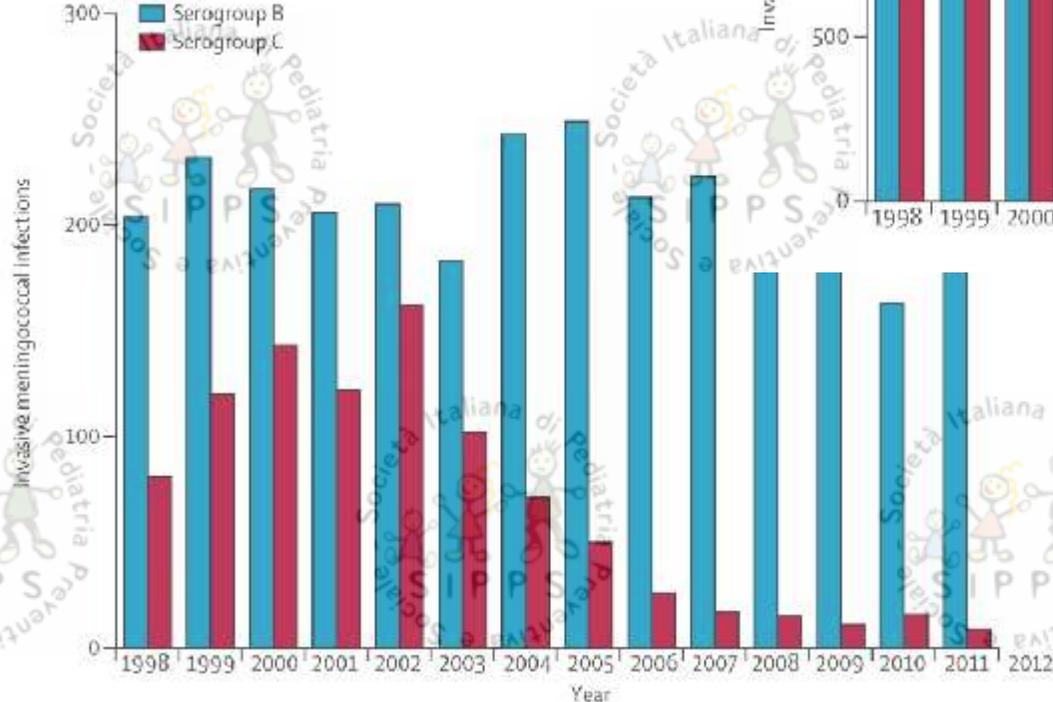
# Epidemiologia sierogruppi B e C

L'introduzione del vaccino MenC sta abbattendo i casi da sierogruppo C, ed il B la fa da padrone

England and Wales

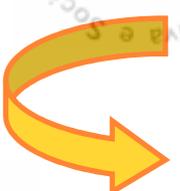


Australia



## Casi di malattia invasiva meningococcica (sepsi o meningite) per età - Italia 2006-2012

- ❖ 136 casi di mal invasiva Men B (età media 5.0 aa, mediana 2.7aa):  
70.6% (96/136) tra 0 e 5 aa,  
44.9% (61/136) tra 0 e 2 aa: di questi, il 64% nel primo anno  
di vita con la più elevata incidenza tra 4 e 8 mesi.
- ❖ Mortalità 13.2%, 27.8% <12 mesi.
- ❖ RT-PCR significativamente più sensibile di coltura (82 pz testati  
sia con coltura che RT-PCR su sangue o liquor: PCR positiva nel  
98.8% delle infezioni e coltura positiva nel 32.9%)



*Incidenza più elevata di mal invasiva da Men B avviene nel  
primo anno di vita, con un picco tra 4 e 8 mesi*

*~ 30% delle morti si verifica nei primi 12 mesi*

## Casi di meningite in Italia

Numero di casi di malattia meningococcica invasiva per fascia di età in Italia  
(Fonte ISS- Sistema MIB, 2014-2017)

	Sierogruppo	n.d.	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	TOTALE (N)	TOTALE %
2016	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	12	8	3	1	14	23	6	67	36%
	C	0	1	7	3	2	17	40	10	80	43%
	W	0	2	1	1	2	2	4	2	14	8%
	Y	0	2	0	5	5	5	4	2	23	13%
	<b>TOTALE tipizzati (N,%)</b>		<b>17</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>71</b>	<b>20</b>	<b>184</b>	
			<b>74%</b>	<b>67%</b>	<b>75%</b>	<b>100%</b>	<b>72%</b>	<b>85%</b>	<b>91%</b>	<b>79%</b>	
2017*	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	1	5	1	0	5	9	2	23	40%
	C	0	0	1	0	2	3	11	3	20	35%
	W	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2%
	Y	0	1	1	1	0	3	5	2	13	23%
	<b>TOTALE tipizzati (N,%)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>57</b>	
			<b>67%</b>	<b>88%</b>	<b>50%</b>	<b>67%</b>	<b>100%</b>	<b>90%</b>	<b>100%</b>	<b>88%</b>	

(\*dati al 3 aprile 2017)

## Programma della relazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- **Lo sviluppo del vaccino meningococcico B**
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



# Fasi chiave dello sviluppo dei vaccini meningococcici

1940



primi vaccini meningococcici con polisaccaride della capsula

1960



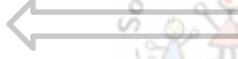
primo vaccino polisaccaridico (bivalente MenA e MenC)

1980



primo vaccino polisaccaridico quadrivalente (ACWY)

2000



primo vaccino coniugato monovalente (MenC)



primo vaccino coniugato quadrivalente (ACWY)



primo vaccino coniugato monovalente (MenA)

2014



vaccino con proteine ricombinate/vescicole della membrana esterna di MenB

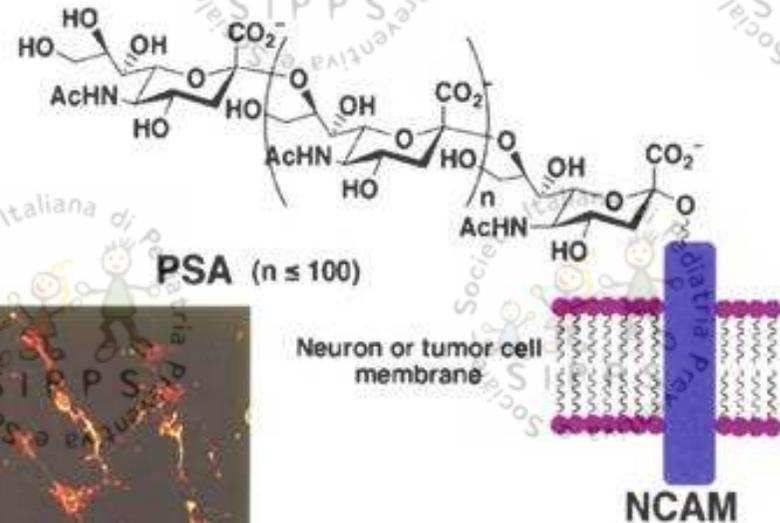
Era dei vaccini  
seccitrati

Vaccini OMV

1. Stephens DS. FEMS Microbiol Rev. 2007; 31:3-14;
2. Daugla DM, et al. Lancet. 2014;383:40-47;
3. Novartis receives EU approval for Bexsero®, first vaccine to prevent the leading cause of life-threatening meningitis across Europe [press release]. Basel, Switzerland; Novartis International AG; January 22, 2013.

# Capsula e proteine subcapsulari di MenB

La capsula del meningococco B è un self-antigen:  
Non può essere usato per la vaccinazione<sup>1</sup>



I bersagli del vaccino meningococcico B:  
Proteine subcapsulari: potenziali bersagli per il MenB ma ce ne sono di numerosi tipi e diverse da un ceppo all'altro<sup>1-3</sup>

1. Perrett KP, Pollard AJ. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(12):1611-1625;
2. Granoff DM. *Clin Infect Dis.* 2010;50(suppl 2):S54-S65;
3. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. *Science.* 2010;287:1816-1820.

# La soluzione: usare multipli antigeni sottocapsulari

Il polisaccaride della capsula?

NON funziona per il MenB

Un singolo componente subcapsulare?

Variabilità genetica e antigenica

Potenziale sviluppo di escape-mutants

Componenti subcapsulari multipli ?

Ampio spettro di copertura





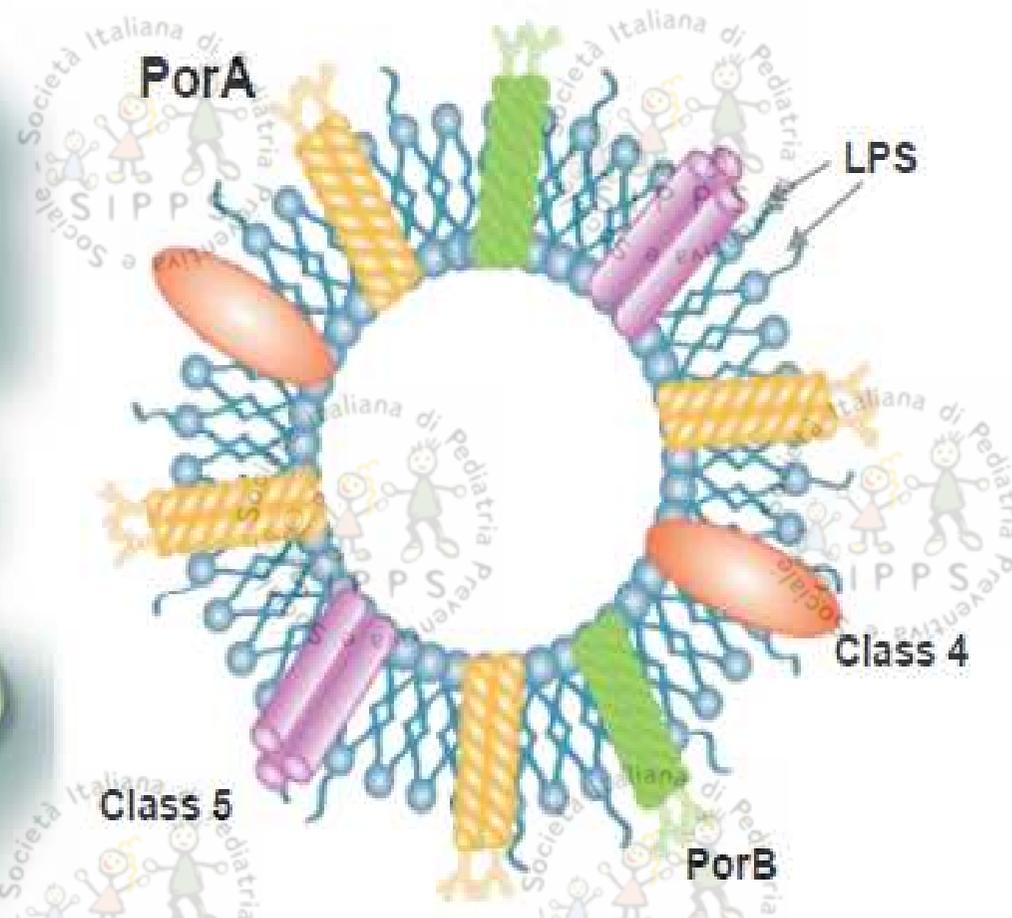
**fHbp**



**NadA**



**NHBA**



**OMV-NZ**

## MenB: i vaccini



4CMenB (BEXSERO® , Novartis)  
approvato da parte dell'EMA  
Composto da 3 proteine di  
superficie (fHBP, NHBA, NadA)  
+ OMV

Vaccino bivalente Men B  
(TRUMENBA® , Pfizer)  
Composto da 2 proteine fHBP  
(A e B), presenti in tutti gli  
isolati studiati ma ad  
espressione variabile



Murphy E et al. *J Infect Dis* 2009

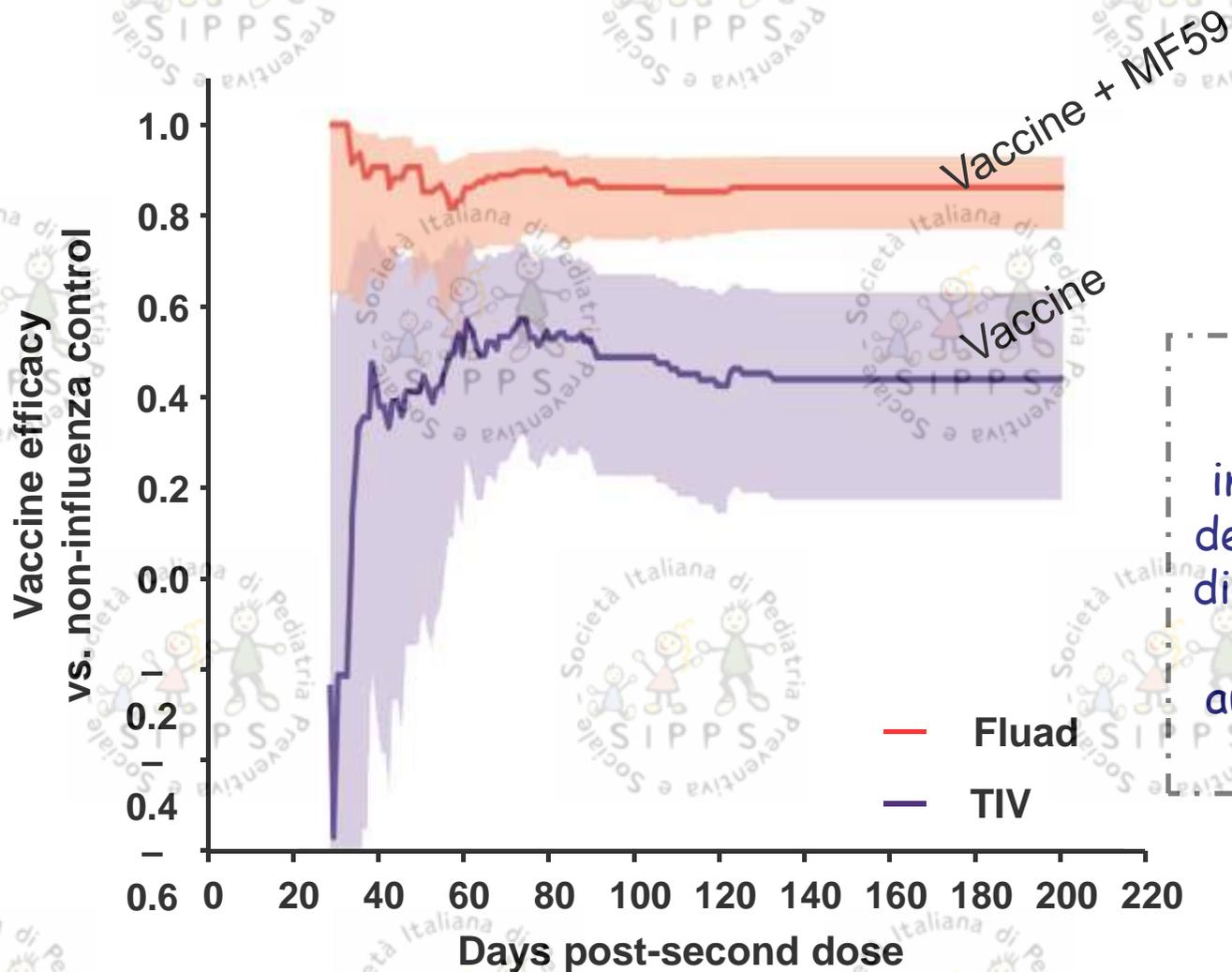
Snape MD et al. Presented at: International Pathogenic Neisseria Conference  
Rotterdam, The Netherlands, September 2008

## Programma della presentazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- **Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB**
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



# Immunogenicità: adiuvanti di 4CMenB



L'aggiunta di MF59 quale adiuvante incrementa l'efficacia del vaccino nei soggetti di età pediatrica dal 43 all'86% senza aumentare il rischio di effetti collaterali.

Vesikari T, et al. NEJM.

# La nuova era dei vaccini/Men B/sviluppo del vaccino

JAMA. 2012;307(6):573-582. doi: 10.1001/jama.2012.85

## 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

Niccoletta Gossger, MD; Matthew D. Srapa, MD, FRCPC; Ly-Mee Yu, MSc; Adam Finn, PhD, FRCP; Gianni Bona, MD; Susanna Esposito, MD; Nicola Principi, MD; Javier Díez-Domínguez, MD, PhD; Etienne Sokal, MD, PhD; Birgitta Becker, MD; Dorothee Kieninger, MD; Roman Prymula, MD, PhD; Peter Dull, MD; Elen Ypma, MSc; Daniela Toneatto, MD; Alan Kimura, MD, PhD; Andrew J. Pollard, PhD, FRCPC for the European MenB Vaccine Study Group

**1885 lattanti** arruolati a **2 mesi** di età tra **Agosto 2008 e Luglio 2010 in Europa** (UK, Italia, Germania, Repubblica Ceca, Belgio, Spagna); di cui **371 in Italia**

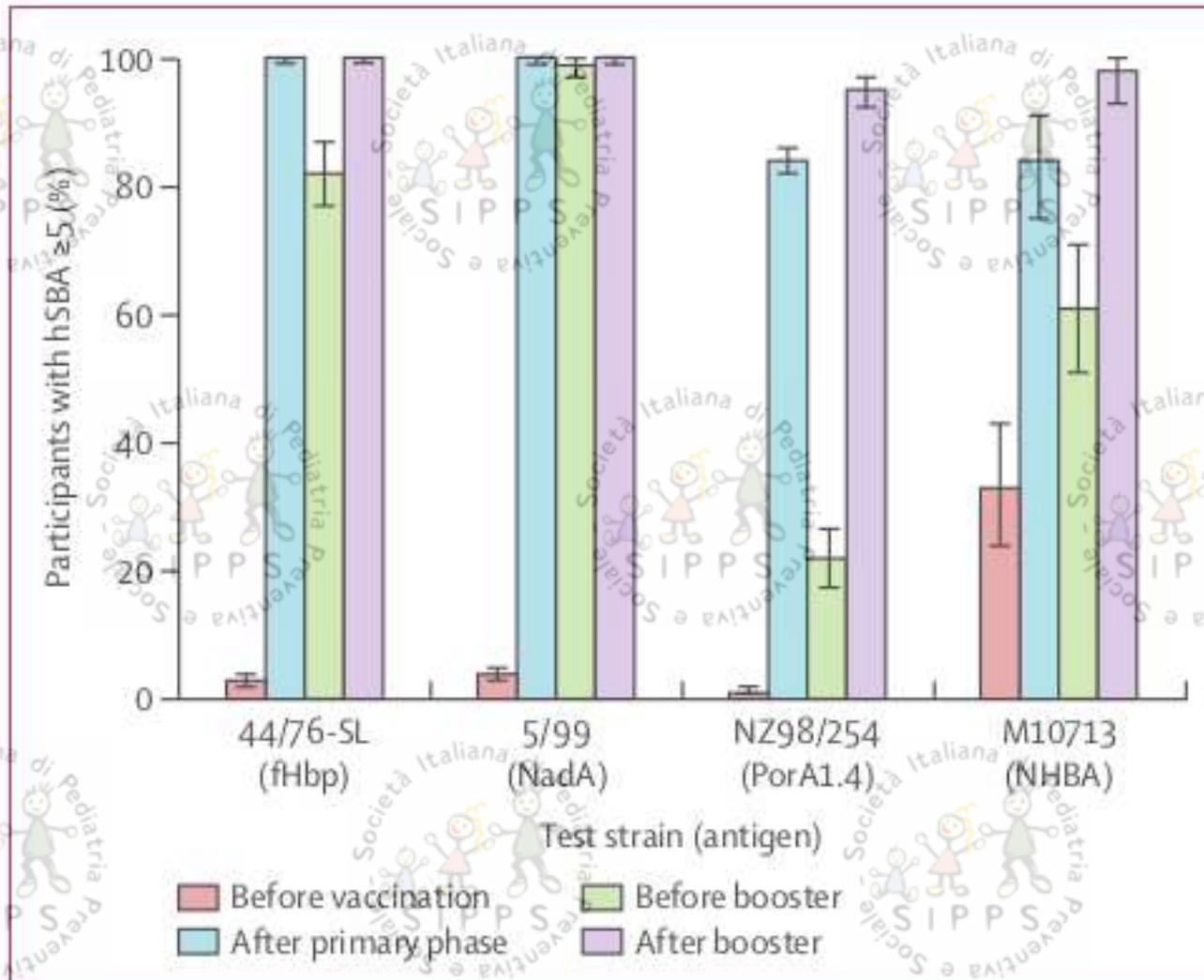
Scopo: **immunogenicità e tollerabilità** di un vaccino multicomponente verso MenB (4CMenB) somministrato con o senza le vaccinazioni di routine (esavalente+PCV7)

**Raggiunto titolo protettivo in 86- 99% dei soggetti dopo 3 dosi**

**Possibile la co-somministrazione con vaccini di routine e PCV7 senza interferenza immunologica**

**Reattogenicità contenuta: febbre (>38,5°) di breve durata nel 70-80% dei casi**

## 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



Fase III: **3630** lattanti

2,4,6 m:

- 4CmenB+routine
- Solo routine
- Routine + MenC

12 m: booster

- 4CmenB+MMRV
- Solo 4CMenB

Buona immunogenicità vs tutti gli antigeni con schedula a 3 dosi.  
Risposta anamnastica a 12 m

# 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

1631 adolescenti (11-17 anni) in Cile  
tra Giugno 08 e Dicembre 10

Scopo: immunogenicità e tollerabilità di un  
vaccino multicomponente verso MenB  
(4CMenB); una, due o tre dosi (ad intervallo  
di 1m, 2m, 6m)



Mentre in Nord America la prevalenza dei sierogruppi B, C e Y è sostanzialmente uguale, in America Latina prevale il sierogruppo B; in particolare, in **Cile il 60%** dei casi di malattia meningococcica è causato dal sierogruppo **B**

Dopo 2 o 3 dosi, il **99-100%** dei soggetti raggiungeva **titolo hSBA protettivo verso tutti i ceppi testati**, rispetto al 92-97% dopo 1 dose ( $p < 0.0145$ ) e al 29-50% del gruppo placebo

A 6 mesi il **91-100%** dei partecipanti aveva ancora **titoli hSBA protettivi** dopo 2 o 3 dosi; solo il 73-76% dopo 1 dose

A 6 mesi il tasso di **risposta sierica** raggiungeva il **99-100%** per ciascun ceppo dopo la seconda o la terza dose.

I titoli anticorpali verso hSBA mostravano gli stessi pattern di risposta dei titoli hSBA (aumento dopo 1 mese dalla dose di 4CMenB; in assenza di ulteriore dose, riduzione dei titoli nell'arco di 6 mesi, ma incremento dopo seconda dose (1 o 2 o 6 mesi dopo). La **terza dose** elicitava solo un **lieve aumento** della risposta.



Negli adolescenti la **scheda a due dosi** (a distanza di 1-6 mesi) fornisce protezione verso l'infezione da MenB. La terza dose non fornisce beneficio immunologico aggiuntivo

## 4CMenB: tollerabilità

### Reazioni locali

<1% eritema, gonfiore o indurimento in sede vaccinale di grado severo;

tuttavia 12-16% **dolore** di grado severo dopo 4CMenB (schedula concomitante o accelerata) vs 1-3% dopo vaccinazioni di routine

### Febbre

- nell'80% dopo 4CMenB + routine (concomitante)
- nel 76% dopo 4CMenB + routine (accelerata)
- nel 71% dopo 4CMenB + vaccinazioni di routine (intercalata)
- nel 51% dopo vaccinazioni di routine (controllo)

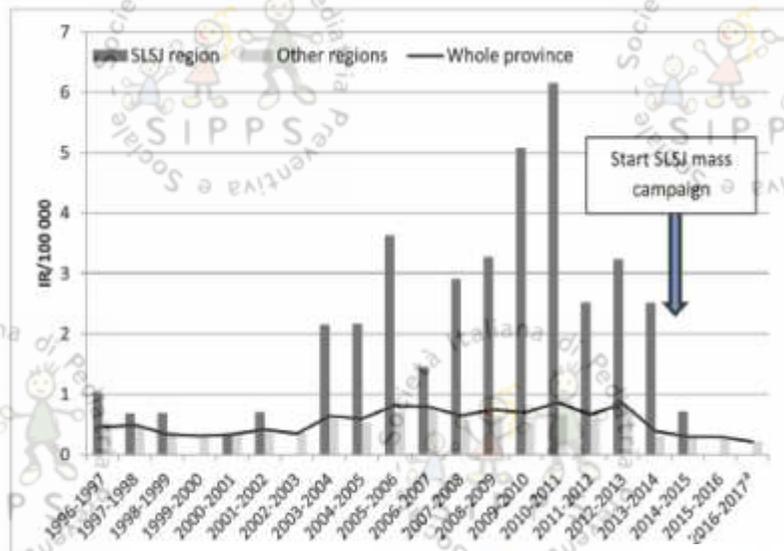
4CMenB sembra meno reattogenico se somministrato separatamente rispetto ai vaccini di routine; febbre soprattutto dopo 1° e 2° dose della schedula concomitante (non aumentato R di CF)



# Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada

Philippe De Wals,<sup>1,2,3</sup> Geneviève Deceuninck,<sup>3</sup> Brigitte Lefebvre,<sup>4</sup> Raymond Tsang,<sup>5</sup> Dennis Law,<sup>5</sup> Gaston De Serres,<sup>2</sup> Vladimir Gilca,<sup>2</sup> Rodica Gilca,<sup>2</sup> and Nicole Boulianne<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Preventive Medicine, Laval University; <sup>2</sup>Division of Biological Risks and Occupational Health, Quebec National Public Health Institute (Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec), and <sup>3</sup>Quebec University Hospital Research Centre, Quebec City; <sup>4</sup>Quebec Public Health Laboratory, Quebec National Public Health Institute (Laboratoire de santé publique du Québec), Sainte-Anne-de-Bellevue; and <sup>5</sup>National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Canada



## DISCUSSION

This is the first assessment of the effectiveness of MenB-4C used in a mass immunization campaign to control an increased incidence of B-IMB at a regional level. More than 2 years after the start of the campaign, no IMD case was observed among approximately 49 000 vaccinees in SLSJ. As no case was observed

**Figure 1.** Annual (July–June) incidence rate (IR) of serogroup B meningococcal disease in the province of Quebec, in Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) and other regions, July 1996–December 2016. \* June to December 2016

# TRUMENBA

**La Commissione Europea approva TRUMENBA® di Pfizer nella prevenzione della malattia meningococcica di gruppo B per adolescenti e adulti**

*Il Meningococco di Gruppo B (MenB) è responsabile del 60% dei casi di malattia meningococcica negli adolescenti e nei giovani adulti in Europa. TRUMENBA è approvato in Europa con la schedula a due o tre dosi*

**NEW YORK, 30 maggio 2017** - Pfizer ha annunciato oggi che la Commissione Europea (CE) ha approvato TRUMENBA® (vaccino meningococcico di gruppo B) per la prevenzione della malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B (MenB) nei **soggetti dai 10 anni in su**. Adolescenti e giovani adulti sono una fascia di età critica per la vaccinazione contro il MenB.

**TRUMENBA è stato introdotto negli Stati Uniti nell'ottobre 2014 come immunizzazione attiva per prevenire la malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B nei soggetti dai 10 ai 25 anni di età.**

**TRUMENBA è una sospensione sterile composta da due varianti proteiche lipidate ricombinanti di *N. meningitidis* sierogruppo B leganti il fattore H (fHbp), una della sottofamiglia A e una della sottofamiglia B (A05 e B01, rispettivamente).**

Trumenba [prescribing information]. Philadelphia, PA: Pfizer Inc; 2017.

# Vaccino rLP2086: immunogenicità

Vaccine. 2012 Sep 21;30(43):6163-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.065. Epub 2012 Aug 5.

## A bivalent *Neisseria meningitidis* recombinant lipidated factor H binding protein vaccine in young adults: results of a randomised, controlled, dose-escalation phase 1 trial.

Richmond PC<sup>1</sup>, Nissen MD, Marshall HS, Lambert SB, Robertson D, Gruber WC, Jones T

### Author information

#### Abstract

*Neisseria meningitidis* is a leading cause of meningitis and septicaemia, but a t endemic serogroup B disease is not licensed and available. The conserved, ou binding protein (fHBP, also known as LP2086) is expressed as one of two subfa meningococci. This study investigated the safety, tolerability, and immunogenic fHBP (r-fHBP) vaccine in healthy adults. Participants (N=103) aged 18-25 years dose level cohorts of 20, 60, and 200µg of a bivalent r-fHBP vaccine formulatio placebo at 0, 1, and 6 months. The vaccine was well tolerated. Geometric mean titres (GMTs) for r-fHBP subfamily-specific IgG antibodies increased 19-168-fold from pre-vaccination to post-dose 2 in a dose level-dependent manner. In addition, robust serum bactericidal assay using human complement (hSBA) responses for strains expressing both homologous and heterologous fHBP variants were observed. After three vaccinations, 16-52% of the placebo group and 47-90%, 75-100%, and 88-100%, of the 20, 60, and 200µg dose levels, respectively, had seroprotective ( $\geq 1:4$ ) hSBA titres against six serogroup B strains. The bivalent r-fHBP vaccine was well tolerated and **induced robust bactericidal activity against six diverse serogroup B strains in young adults** at the 60 and 200µg dose levels.



# Vaccino rLP2086

*Pediatr Infect Dis J.* 2012 Oct;31(10):1061-8.

## **Safety and immunogenicity of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy toddlers aged 18-36 months: a phase 1 randomized-controlled clinical trial.**

Marshall HS<sup>1</sup>, Richmond PC, Nissen MD, Jiang Q, Anderson AS, Jansen KU, Reynolds G, Ziedler JB, Harris SL, Jones TR, Perez JL.

movement were reported. Four toddlers developed fever >40.0°C, 3 in the 200 µg group and 1 in the 60 µg group. Postdose 3, seroconversion (serum bactericidal activity assay using human complement ≥4-fold rise from baseline) was observed in 61.1-88.9% of participants against MnB strains expressing LP2086 variants homologous or nearly homologous to vaccine antigens and 11.1-44.4% against MnB strains expressing heterologous LP2086 variants. Seroconversion was observed in 77.8-100% of participants against additional, exploratory MnB strains expressing vaccine-homologous or heterologous LP2086 variants.

**CONCLUSIONS:** This study shows that the bivalent rLP2086 vaccine is well tolerated and immunogenic in toddlers.

*Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):364-71. doi: 10.1097/INF.0b013e31827b0d24.

## **A randomized, controlled, phase 1/2 trial of a Neisseria meningitidis serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents.**

Nissen MD<sup>1</sup>, Marshall HS, Richmond PC, Jiang Q, Harris SL, Jones TR, Jansen KU, Perez JL.

each group. Post-dose 3 seroconversion rates against strains expressing B02 and A05 variants were 68.8-95.3% for rLP2086 recipients and 0% for Twinrix recipients.

**CONCLUSIONS:** The bivalent rLP2086 vaccine was well-tolerated and immunogenic in healthy children and adolescents, supporting further evaluation as a broadly protective MnB vaccine.

## Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)

Monica E. Patton, MD<sup>1</sup>; David Stephens, MD<sup>2</sup>; Kelly Moore, MD<sup>3</sup>; Jessica R. MacNeil, MPH<sup>1</sup>

Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine –  
Advisory Committee on Immunization Practices, 2016

*Weekly* / May 19, 2017 / 66(19):509–513

**L'ACIP ha aggiornato le proprie raccomandazioni del 2015 sull'impiego del vaccino anti-meningococco B MenB-FHbp a due o tre somministrazioni e per il vaccino MenB-4C, che viene somministrato in due dosi. Entrambi i vaccini sono stati approvati per l'impiego nei soggetti di 10-25 anni negli USA.**

**Entrambi i vaccini possono essere impiegati indifferentemente secondo le indicazioni, ma non sono intercambiabili. Una volta iniziato un protocollo con uno di essi, le somministrazioni vanno portate a termine con lo stesso vaccino.**

# Recenti review sui vaccini contro MenB

Review

## Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines

[Expert Review of Vaccines >](#)

Daniela Toneatto, Mariagrazia Pizza, Vega Masignani & Rino Rappuoli 

Pages 433-451 | Received 07 Nov 2016, Accepted 16 Mar 2017, Accepted author version posted online: 04 Apr 2017,

Volume 16, 2017 - Issue 5

**Expert commentary:** The immunogenicity and acceptable safety profile of 4CMenB and rLP2086 has been demonstrated in clinical trials. Continuing uncertainties exist around the appropriate age groups to be immunized, the degree and duration of efficacy, and the impact on nasopharyngeal carriage which has implications for strategies to interrupt transmission and maximize herd protection effects. Universal vaccination programs such as those undertaken in Quebec and the United Kingdom are providing important information on these issues. The potential for MenB vaccines to prevent infection by other serogroups appears promising, and the impact of MenB vaccines on other pathogenic neisserial species with similar surface proteins warrants further investigation.

## Persistenza del titolo anticorpale

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 randomised controlled trial

Mildred A. Iro<sup>a,\*</sup>, Matthew D. Snape<sup>a</sup>, Merryn Voysey<sup>a,b</sup>, Sena Jawad<sup>b</sup>, Adam Finn<sup>c</sup>, Paul T. Heath<sup>d</sup>, Gianni Bona<sup>e</sup>, Susanna Esposito<sup>f</sup>, Javier Diez-Domingo<sup>g</sup>, Roman Prymula<sup>h</sup>, Adefowope Oduyungbo<sup>i,1</sup>, Daniela Toneatto<sup>j</sup>, Peter Dull<sup>i,2</sup>, Andrew J. Pollard<sup>a</sup>, The European Men B Vaccine Study Group

**Dopo 3 anni dalla vaccinazione l'89-100% dei bambini aveva titoli anticorpali considerati protettivi per NadA; 12-35% per fHbp; 8-12% per porA e 53-80% per NHBA.**

## Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines

Andrew J. Pollard, Kirsten P. Perrett and Peter C. Beverley

1 **La protezione del singolo individuo** è correlata alla persistenza degli anticorpi battericidi; il mantenimento degli Ab al di sopra del livello protettivo è cruciale perché l'evoluzione dell'infezione è particolarmente rapida (mentre la risposta delle cellule B della memoria impiega circa 4 giorni)



I dati ad oggi disponibili dimostrano che il vaccino contro il MenB protegge i soggetti più a rischio <1 anno, il target primario della vaccinazione

2 Da RCP e studio di Iro et al.: dopo una dose booster a 4 anni è stata ottenuta una robusta risposta immunitaria indicativa di **memoria immunologica**

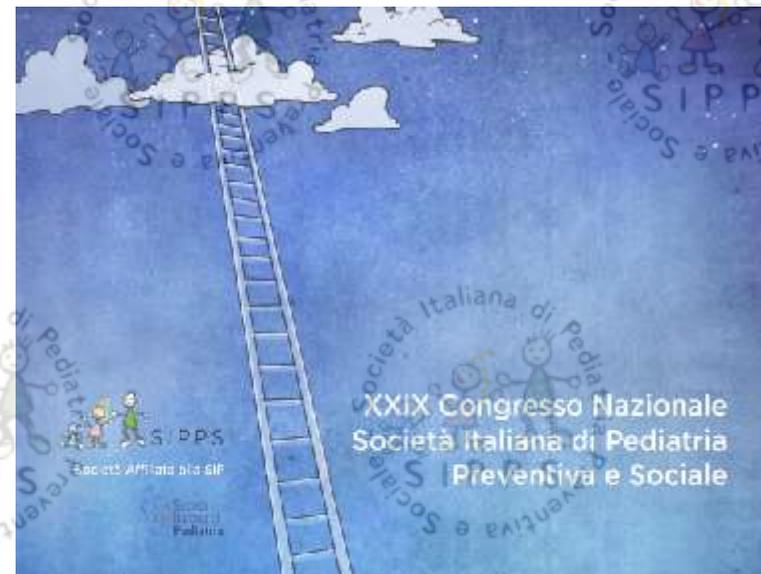
3 Il principale meccanismo di **protezione a livello di popolazione** è rappresentato dalla herd immunity, che è correlata alla persistenza anticorpale



Si stanno producendo dati sull'effetto sullo stato di portatore

## Programma della presentazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- **E il meningococco C?**
- Fotografia dello stato attuale
- Conclusioni



# Casi di meningite in Italia

ORE: 16:58 | DOMENICA, 20 LUGLIO 2014

PONTE SAN MARCO

## Morto per meningite, donati gli organi

### Bimba si ammala di meningite in vacanza al mare

MARTEDÌ 01 AGOSTO 2017 ORE 13:50



Una bambina di otto anni è ricoverata in gravi condizioni all'ospedale di Perugia. La piccola era tornata da una vacanza in Toscana. Non era vaccinata

LIVORNO — Una bambina di otto anni è ricoverata da domenica scorsa nella struttura complessa di pediatria dell'ospedale di Perugia per una "forma severa" di meningite. La piccola si è

## Ragazzo di 17 anni

Il giovane, di Montelupo Fiorentino, è un professionista

muore

## Empoli: ragazzo tredicenne muore per sospetta meningite

21 marzo 2015

# Casi di meningite in Italia

Numero di casi di malattia meningococcica invasiva per fascia di età in Italia  
(Fonte ISS- Sistema MIB, 2014-2017)

	Sierogruppo	n.d.	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	TOTALE (N)	TOTALE %
2016	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	12	8	3	1	14	23	6	67	36%
	C	0	1	7	3	2	17	40	10	80	43%
	W	0	2	1	1	2	2	4	2	14	8%
	Y	0	2	0	5	5	5	4	2	23	13%
	TOTALE tipizzati (N,%)		17	16	12	10	38	71	20	184	
			74%	67%	75%	100%	72%	85%	91%	79%	
2017*	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	1	5	1	0	5	9	2	23	40%
	C	0	0	1	0	2	3	11	3	20	35%
	W	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2%
	Y	0	1	1	1	0	3	5	2	13	23%
	TOTALE tipizzati (N,%)	0	2	7	2	2	11	26	7	57	
			67%	88%	50%	67%	100%	90%	100%	88%	

(\*dati al 3 aprile 2017)

## Seconda dose negli adolescenti

### Toscana. Meningococco C. Richiamo vaccinale per gli adolescenti tra 11 e 18 anni

*La misura preventiva è stata introdotta oggi da una delibera approvata in Giunta. La stessa delibera introduce anche l'offerta gratuita della vaccinazione antipneumococcica con vaccino coniugato 13valente, nella popolazione adulta, ai 65enni. Marroni: "In questo modo si garantisce una maggiore protezione nella fascia dei giovani adulti".*

30 MAR

### Meningococco C, in Toscana seconda dose di vaccino per adolescenti

Attualmente viene effettuata una sola dose nel secondo anno di vita e nel caso questa non sia stata eseguita, i ragazzi vengono richiamati al dodicesimo anno

26 marzo 2015

## Stato dell'arte in Italia prima del nuovo PNPV

Negli anni precedenti la vaccinazione anti-meningococco C è stata prevista per i bambini nei primi anni di vita: ai nuovi nati prima dose dal 13° al 15° mese di vita (preferibilmente al 15°) e seconda dose dai 6 anni compiuti al 9 non compiuti.



In Toscana, prima tra tutte, ai ragazzi appartenenti alla fascia di età 9 - 20 anni (dai 9 compiuti ai 20 non compiuti) già vaccinati con una dose di vaccino da più di cinque anni, era offerta gratuitamente ed attivamente il richiamo della seconda o della terza dose, con vaccino coniugato tetravalente ACWY.

Veniva anche consigliata anche la vaccinazione nell'adolescente per il MenB.

## E attualmente?

Attualmente l'indicazione è la seguente:

- la vaccinazione anti-meningococco C (o ACW135Y) nei bambini che abbiano compiuto un anno di età (1 dose al 13°-15° mese)
- la vaccinazione con vaccino ACW135Y nell'adolescenza, sia come richiamo per chi è già stato vaccinato contro il meningococco C da piccolo sia per chi non è mai stato vaccinato

### Calendario Vaccinale per la Vita 2016 (Siti, SIP, FIMP, FIMMG)

(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	0-10gg	1° mese	2° mese	3° mese	4° mese	5° mese	11° mese	13° mese	15° mese	1° anno	13°-15° anno	16-45 anni	16-64 anni	>64 anni
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa						DTPa**				
IPV		IPV	IPV	IPV						IPV				
Epatite B	EpB - EpB*	EpB	EpB*											
Hib		Hib	Hib											
Pneumococco		PCV	PCV						**PCV		PCV/PPV			PCV
MPRV								MPRV		MPRV				
MPR								MPR		oppure MPR + V				
Varicella								V		oppure MPR + V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato					
Meningococco B		Men B	Men B	Men B				Men B	Men B					
HPV														
Influenza								Influenza**						
Herpes Zoster														1 dose#
Rotavirus			Rotavirus#											
Epatite A										EpA##	EpA##			2 dosi (9-12 mesi)

# Programma della relazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- **Fotografia dello stato attuale**
- Conclusioni



# 4CMenB: le tappe

Allegato alla Determina AIFA Numero 548/2013 del 27/05/2013.

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 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** Prindpio Attivo  
J07AH09 Meningococco B, vaccino multicomponente  
**Titolare** NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.  
**GULIE** 27/07/2013 - convalida 07.05.2013

### Indicazioni terapeutiche

Bexsero è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B. Per la vaccinazione è necessario valutare l'impatto della malattia invasiva nei diversi gruppi di età così come la variabilità dell'eziologia dell'antigene per i diversi ceppi di gruppo B nelle diverse aree geografiche.

Bexsero non protegge contro tutti i ceppi di meningococco di gruppo B circolanti.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

### Protezione contro ceppi specifici di gruppo B

L'immunizzazione con Bexsero è volta a stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono gli antigeni del vaccino NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nella componente OMV) e che si ritiene svolgano un'azione protettiva contro la malattia meningococcica invasiva (Invasive Meningococcal Disease, IMD). Poiché questi antigeni sono espressi con un certo grado di variabilità da diversi ceppi, i meningococchi che li esprimono a livelli sufficienti sono suscettibili all'uccisione da parte degli anticorpi prodotti per azione del vaccino. Il Sistema di Tipizzazione Antigenica Meningococcica (Meningococcal Antigen Typing System - MATS) è stato sviluppato per correlare il profilo degli antigeni di diversi ceppi di meningococco B all'uccisione dei ceppi nel saggio dell'attività battericida sierica con complemento umano (hSBA).

Un'indagine su circa 1.000 diversi isolati meningococchi di gruppo B invasivi, raccolti nel periodo 2007 - 2008 in 5 Paesi europei ha dimostrato che, a seconda del Paese di origine, tra il 73% e l'87% degli isolati meningococchi di gruppo B aveva un profilo antigenico MATS appropriato suscettibile di essere coperto dal vaccino. Nel complesso, il 78% (95% limiti di confidenza 63 - 90%) dei circa 1.000 ceppi era potenzialmente suscettibile agli anticorpi generati dal vaccino.

Efficacia clinica



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

➤ 11/2012  
Parere favorevole EMA

➤ 22/1/2013  
Autorizzazione EMA  
all'immissione in commercio  
(indicato dai 2 mesi di età)



Agenzia Italiana del Farmaco  
AIFA

➤ 27/5/2013  
Determina AIFA

# Regione Basilicata

## 24 febbraio 2014, la Regione Basilicata prima in Italia ad introdurre 4CMenB



REGIONE BASILICATA

DIPARTIMENTO SALUTE  
SICUREZZA E SOLIDARIETA' SOCIALE  
SERVIZI ALLA PERSONA E ALLA COMUNITA'  
UFFICIO POLITICHE DELLA PREVENZIONE,  
SANITA' PUBBLICA, MEDICINA DEL LAVORO,  
SICUREZZA NEI LUOGHI DI VITA E LAVORO

Via Vincenzo Verrastro, 9  
85100 Potenza (PZ)  
tel 0971.668839  
fax 0971.668900  
gabriella.cauzillo@regione.basilicata.it

Inoltre, per i soggetti che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione prima dei 2 anni di età, è prevista la somministrazione di una dose di richiamo (booster).

### Strategia vaccinale

In merito alla strategia vaccinale da adottare la Regione Basilicata condivide e raccomanda la seguente modalità intercalata di somministrazione del vaccino

- 61° giorno (3° mese) ESA-PCV;
- 75°/90° giorno (3° mese + 15/30 giorni) **Meningococco B**;
- 121° giorno ESA-PCV (5° mese);
- 135°/150° giorno **Meningococco B** (5° mese + 15/30 giorni);
- 181°/210° giorno **Meningococco B** (7° mese + 15/30 giorni);
- 11° mese ESA-PCV;
- dopo il 13° mese **Meningococco B**.

Il vantaggio di questa proposta risiede:

- nel conferire un'adeguata protezione prima del picco di casi di Meningococco B;
- limitare eventuali complicazioni legate alla reattogenicità;
- utilizzare la possibilità di effettuare la co-somministrazione dei tre vaccini come recupero della seduta vaccinale eventualmente persa o dove necessario per problemi organizzativi e di compliance;
- sfruttare la prima seduta vaccinale (ESA+PCV) per informare i genitori riguardo la successiva vaccinazione antimeningococcica;
- nel poter meglio gestire l'inserimento di ulteriori nuove vaccinazioni, quali l'antirotavirus.

ITALIANA DELLA GIUNTA  
REGIONALE 11 febbraio 2014, n. 167.  
Approvazione del documento tecnico-  
scientifico dal titolo programma di campagna  
vaccinale per la prevenzione primaria della  
malattia invasiva da meningococco di gruppo  
B.



La conferenza stato-regioni del 7 settembre 2016 ha approvato i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

Intesa, ai sensi dell'articolo 1, comma 553 della legge 28 dicembre 2015, n. 208, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sullo schema di decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA).

Rep. Atti n. 157/csr del 7 settembre 2016

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO



E' stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017 il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 con i nuovi Livelli essenziali di assistenza - LEA (Supplemento ordinario n.15).

L'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza:

Il nuovo decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, sostituisce integralmente il precedente dPCM 29 novembre 2001, recante "Definizione dei Livelli essenziali di assistenza".

Il provvedimento è stato predisposto in attuazione della legge di stabilità 2016 (articolo 1, commi 553 e 554, legge 28 dicembre 2015, n. 208), che ha stanziato 800 milioni di euro per l'aggiornamento dei LEA.

### **VACCINI:**

introduzione di nuovi vaccini (come: anti-Papillomavirus, antiPneumococco, anti-Meningococco); estensione a nuovi destinatari (ad esempio, per il Papillomavirus il vaccino viene erogato anche agli adolescenti maschi).



## INTESA 19 gennaio 2017

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019». (Rep. atti n. 10/CSR). (17A01195) (GU Serie Generale n. 41 del 18-2-2017)

## **Il Piano nazionale vaccini in Gazzetta. Tra le novità il vaccino HPV per i maschi e l'anti-meningococco B. E niente ticket**

*Il nuovo Piano, oltre alle vecchie vaccinazioni (contro difterite, tetano, polio, epatite B, Hib, pertosse, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, meningococco C nei nuovi nati, HPV nelle ragazze undicenni e influenza nei soggetti di età  $\geq 65$  anni) introduce le vaccinazioni anti-meningococco B, anti-rotavirus e antivaricella nei nuovi nati, estende la vaccinazione anti-HPV ai maschi undicenni, introduce la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACWY135 e il richiamo anti-polio con IPV negli adolescenti; prevede le vaccinazioni anti-pneumococco e anti-Zoster nei sessantacinquenni.*

## Novità del PNPV 2017-2019

Il Piano prevede una serie di nuove vaccinazioni.  
Nel corso del 2017:

-Introduzione della vaccinazione anti-meningococcica B ai nuovi nati della coorte 2017

- Introduzione della vaccinazione anti-meningococcica C o tetravalente ACWY al 13° mese e un richiamo (o una dose singola) nell'adolescente





PARLAMENTO  
ITALIANO

## Vaccini, la Camera approva: il decreto Lorenzin è legge.

La Legge 31 luglio 2017, n. 119 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 5 agosto 2017 insieme al testo coordinato

Sono, inoltre, indicate ad offerta attiva e gratuita, da parte delle Regioni e Province autonome, ma senza obbligo vaccinale, le vaccinazioni: anti-meningococcica B, anti-meningococcica C, anti-pneumococcica e anti-rotavirus.



## I gruppi e i post su Facebook

«Immuni in modo naturale» Un gruppo su Facebook promuove incontri tra bimbi al fine di favorire il contagio come una volta.

Contro l'epidemia di rosolia delle pagine free Vax dice che farà appello alla polizia postale per evitare la diffusione di fake news sui vaccini

**Descrizione**  
Questo gruppo fa parte di un movimento di genitori che legge 7 giorni su 7 il giornale di oggi. Qui ognuno può segnalare la malattia esantematica dei figli e informare il resto del gruppo. Questo produce 2 volte a settimana dal punto di vista dei genitori: quello di permettere incontri tra bimbi al fine di immunizzare in modo naturale e a vita il proprio figlio "come una volta" e quello di evitare il contatto per non incorrere in possibili conseguenze negative a bimbi immunodepressi o a bimbi i cui genitori preferiscono rivolgersi alle vaccinazioni correnti.

**Nota**  
Vax, per cui sarebbe utile avere una "patologia" locale delle malattie esantematiche.



Vi chiedo un parere. Ho un bimbo di tre mesi. Un pediatra visto due mesi anziano mega passivo sui vaccini. Avevo risposto un anno fa che mi ha detto di dargli se non lo face malato del bimbo poteva andare ad esclusione. Premesso che non mi piace come pediatra, entro il fare il bilancio di salute. Il bimbo dato due leggi da firmare, uno X la privacy e l'altro ho riportato firmati. Se non gliel'ho dato, mi può lo stesso avvisare? Aspettando.

Vieni con la tua famiglia!

### Morbillo Party!

Walter, perché non si frega delle autorità e della libertà di parlarci

Morbillo Party - Ce l'è venuto a dire Vaccinari  
Pubblico: Ospedale, via Dr. Hans...

**Mamma contro pediatra**  
«Non ho intenzione di vaccinare mio figlio di tre mesi: il pediatra può avvisare l'Asl», chiede una mamma.

L'evento famiglia a Roma. C'è anche chi, per sbeffeggiare gli anti-vaccinisti e attrarre condivisioni, crea morbillo party fasulli su Facebook

## La mossa del Renzi vuole candidare il virologo anti-bufale

**FRANCESCA SCHIARDA ROMA**

«I segnali ci sono tutti dopo gli inviti a ogni assemblea importante, i rettili citazioni nei comizi. I giorni fa, poi, parlando ai miei amici, Matteo ha confermato. «Non cercherà a chi è magari montare da quattro lire ed è sempre stato voio delle trattative, che arriva Renzi e ti prof che si occupa di ni», ha battuto il colpo per indicare il tipo filia a cui, alle prossime elezioni, varrebbe per l'elezione grazie ai carabinieri, mentre i politici professionisti dovessero darsi le preferenze. Sarà stato solo un pio tra tanti, ma il rifuto è apparso subito a tutti: Roberto Burioni, professore di microbiologia all'Università Salute San Raffaele di no. «Non so se lo capirò magari non gli interverranno, ma avrei senso coinvolgere personalità simbolo di

# Morbillo party e chat private. Così la galassia No Vax tenta di boicottare la legge

### La promotrice di incontri per il contagio: decreto incostituzionale

**G**ruppi sui social, chat private tra genitori, eventi pubblici (veri o presunti tali), moduli fai da te. Quelli del «non ci fidiamo» delle autorità, e della legge sull'obbligo vaccinale voluta dal governo e dal ministro della Salute Beatrice Lorenzin, hanno due obiettivi. Primo: prendere tempo, per aspettare così la decisione della Consulta sul ricorso della Regione Veneto. Secondo, e testuale, «fare come una volta». Ossia «permettere incontri tra bimbi al fine di immunizzare in modo naturale e a vita il proprio figlio». Così si legge nella descrizione di un gruppo privato su Facebook («Gruppo segnalazione malattie esantematiche», il nome completo, ndr): «Una comunità di 400 iscritti ha dopo essere stata segnalata alla polizia postale dal Carante per l'infanzia e l'adolescenza delle Marche, non è più attiva sul social network».

**Chi c'è dietro gli incontri**  
Nel gruppo Facebook, non più esistente, i membri si scambiavano informazioni su quelli che chiamavano «bacilli sani». Un'espressione con cui intendevano i batteri da sfruttare per il «contagio naturale». Tradotto: l'idea era di far incontrare i bimbi tra loro per far diffondere «naturalmente

po poteva essere in contrasto con la legge sull'epidemia (...). Io so che non è così, ma mi dispiace

pertura vaccinale per «Mpr» (morbillo, parotite e rosolia) in sette anni (dal 2008 al 2015).

Così l'allarme diventa condiviso. Foto di bugiardini dove si evidenziano componenti



# La ricerca delle "fonti"...

NCBI Resources How To PubMed.gov  
US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed meningooccal b vaccine Search

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to Filters: [Manage Filters](#)

## Search results

Items: 1 to 20 of 2208

1.

[No authors listed]  
EBioMedicine. 2017 Aug;22:1. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.07.026. No abstract available.  
PMID: 28802678 [Free Article](#)  
[Similar articles](#)

## Related searches



meningooccal b vaccine

Tutti Notizie Immagini Shopping Video Altro Impostazioni Strumenti

Circa 2.080.000 risultati (0,31 secondi)

# 2.080.000 RISULTATI su GOOGLE

# Programma della relazione

- Clinica del meningococco
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- Lo sviluppo del vaccino meningococcico B
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino MenB
- E il meningococco C?
- Fotografia dello stato attuale
- **Conclusioni**



## TAKE HOME MESSAGES

- ✓ La malattia meningococcica è rapidamente progressiva, spesso fatale, con sequele significative (10% morti, 10-20% sequele a lungo termine)
- ✓ Un approccio basato sulla "reverse vaccinology" ha permesso di identificare nuovi antigeni per il vaccino contro il Men B. Sono stati sviluppati due vaccini a 2 (Trumenba) e a 4 componenti (Bexsero). Al momento solo Bexsero è approvato per l'uso in lattanti.
- ✓ Sono disponibili da alcuni anni 2 vaccini tetravalenti coniugati che proteggono contro i ceppi A,C, W135,Y (Menactra, Menveo).
- ✓ Il PNPV 2017/19 prevede una serie di nuovi vaccini. In particolare dal gennaio 2017: introduzione dell'anti-meningococco B ai nuovi nati e dell'anti-meningococco C o tetravalente ACW135Y a 13 mesi e del tetravalente nell'adolescente.
- ✓ Si può quindi considerare completo il quadro della copertura dei ceppi invasivi di Meningococco, in attesa di un prossimo vaccino combinato pentavalente che ne renderà più semplice l'impiego.

# Grazie per l'attenzione

