Meningococco B: nuove opportunità per il calendario vaccinale per la vita

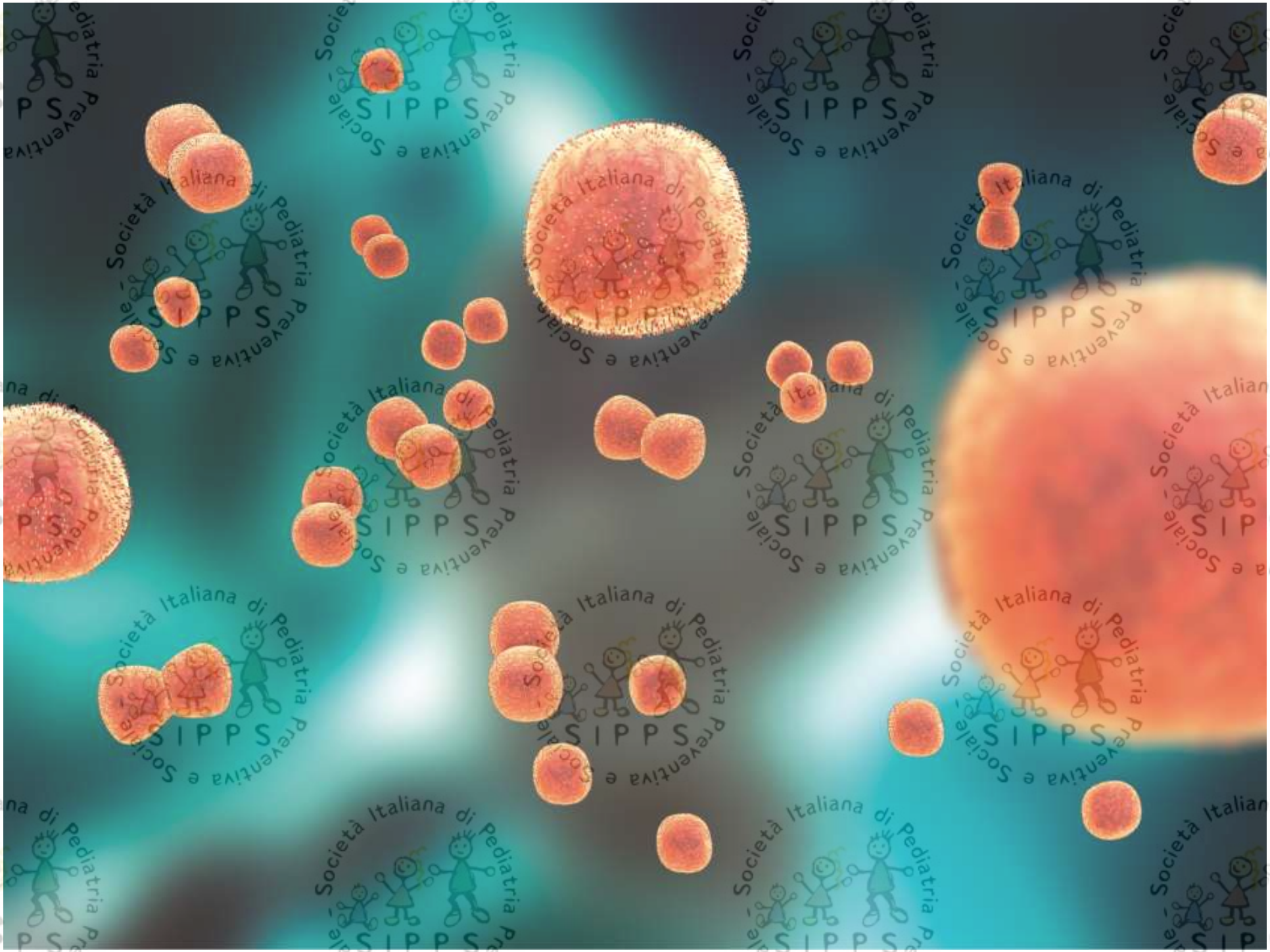
Gianni Bona

Clinica Pediatrica di Novara
Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale

UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Agenda

- Clinica del meningococco B
- Lo sviluppo del vaccini
- Epidemiologia: quando vaccinare?
- La diffusione della vaccinazione
- Primi studi di efficacia sul campo e di «safety»
- Il vaccino MenB e il nuovo calendario per la vita
- Conclusioni



La clinica

Esordio insidioso e rapidamente progressivo

4–8 ore	12–15 ore	15–24 ore
Irritabilità Inappetenza Febbre Nausea Faringodinia Rinite	Mani/piedi freddi Rash purpurico Meningismo Fotofobia	Confusione Convulsioni Perdita di coscienza Sepsi, shock Insuff. multiorgano Morte

Sintomi precoci possono indirizzare verso altre condizioni meno gravi

***Neisseria meningitidis* si moltiplica rapidamente nell'organismo**

Ricovero ospedaliero generalmente a ≈19 ore

Thompson MJ et al. *Lancet* 2006

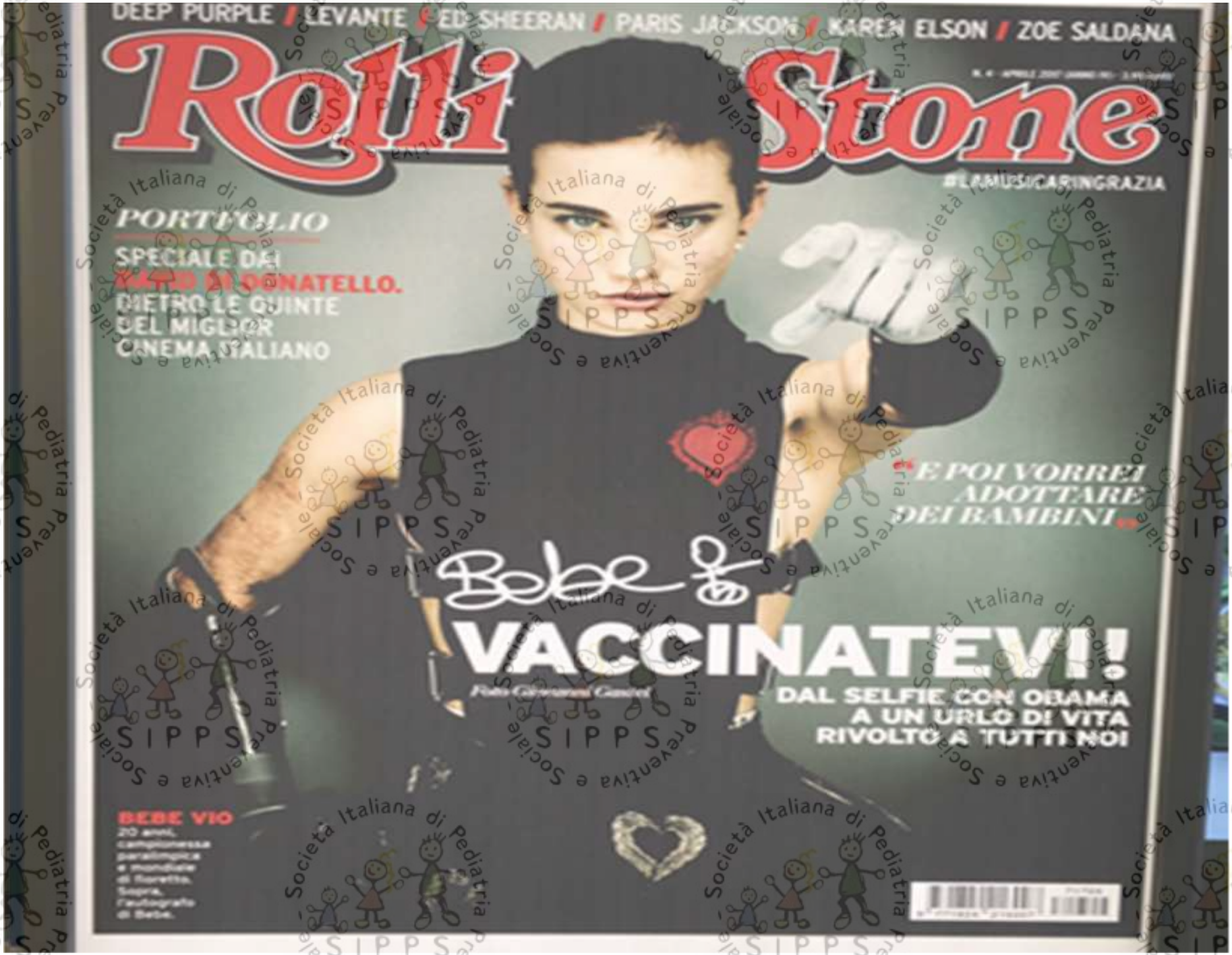
La malattia meningococcica invasiva (IMD)

rapidamente progressiva, spesso fatale, con sequele significative nei sopravvissuti

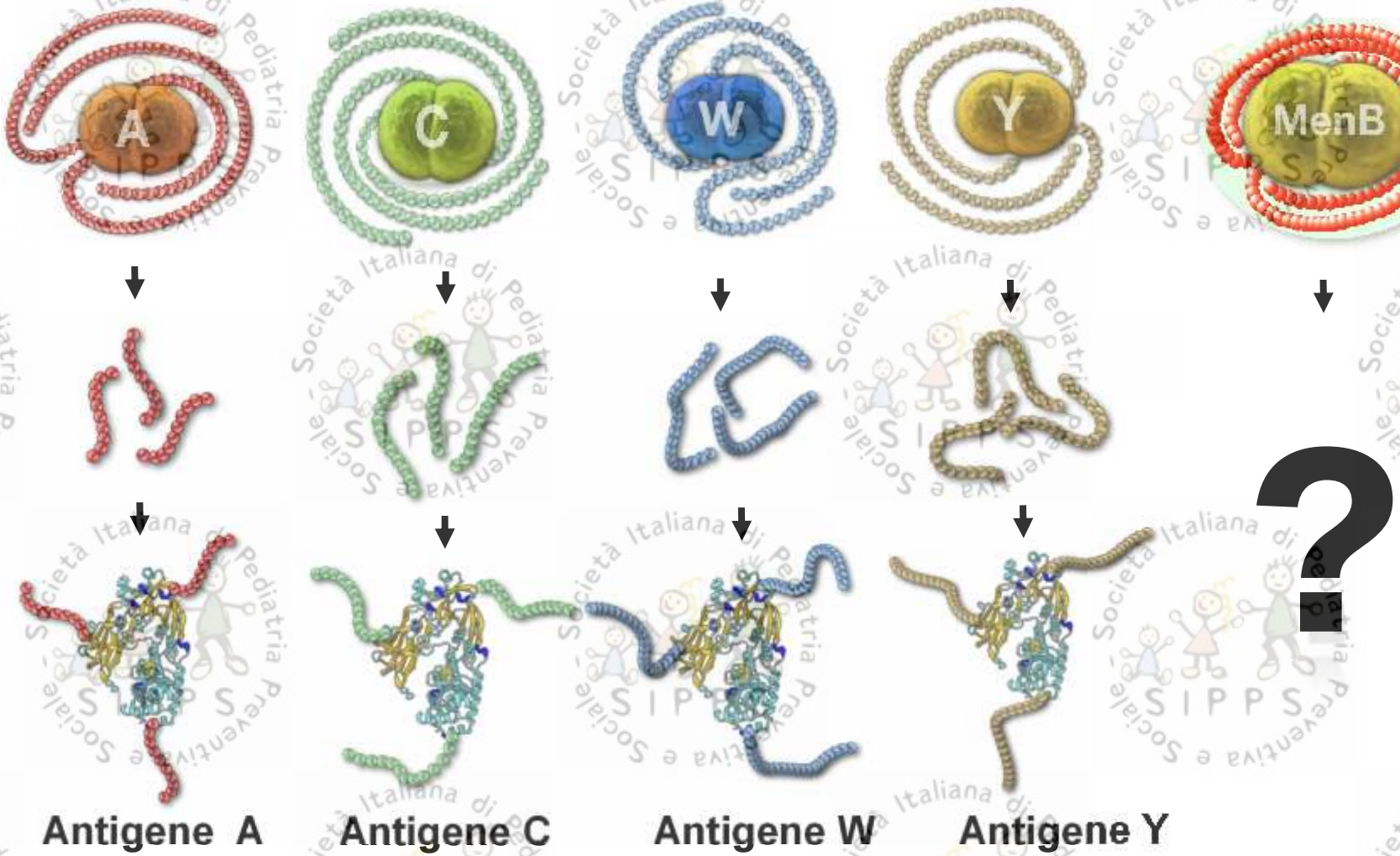
- La malattia meningococcica da sierogruppo B è una malattia temuta e spesso mortale che colpisce prevalentemente i lattanti
- E' un'importante causa di malattia batterica invasiva globalmente
- Ha significativa morbilità e mortalità
- Circa il 10% dei casi sono fatali
- Il 10-20% dei sopravvissuti hanno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

Rosenstein NE et al. *N Engl J Med* 2001

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS


DEEP PURPLE / LEVANTE / ED SHEERAN / PARIS JACKSON / KAREN ELSON / ZOE SALDANA
Rolling Stone
#LAMUSICARINGRAZIA
PORTFOLIO
SPECIALE DAI NASTRI D'ORO DONATELLO.
DIETRO LE QUINTE DEL MIGLIOR CINEMA ITALIANO
«E POI VORREI ADOTTARE DEI BAMBINI»
Bebe Vio
VACCINATEVI!
DAL SELFIE CON OBAMA A UN URLO DI VITA RIVOLTO A TUTTI NOI
BEBE VIO
20 anni, campionessa paralimpica e mondiale di fioretto. Sopra, l'autografo di Bebe.

I vaccini antimeningococcici

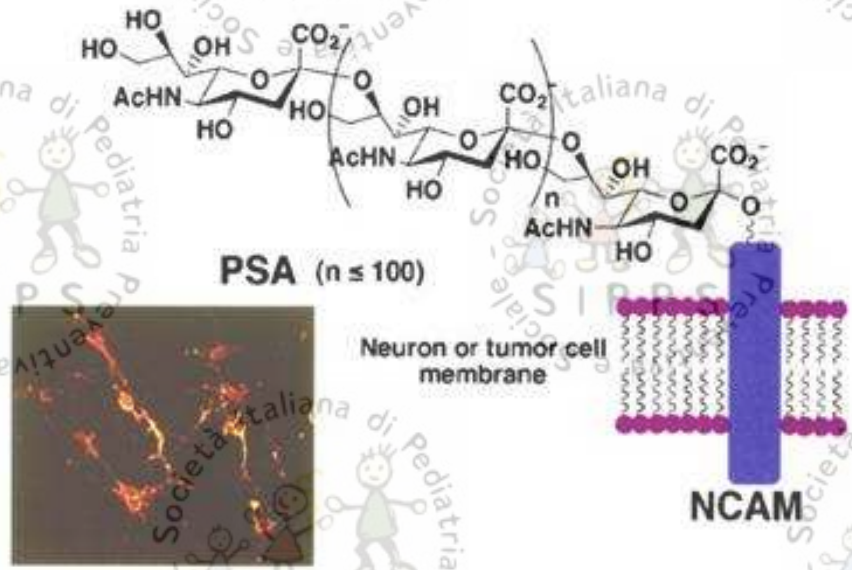


Giuliani MM et al., PNAS 2005

Capsula e proteine subcapsulari di MenB

La capsula del meningococco B è un self-antigen:

Non può essere usato per la vaccinazione[1]



I bersagli del vaccino meningococcico B:

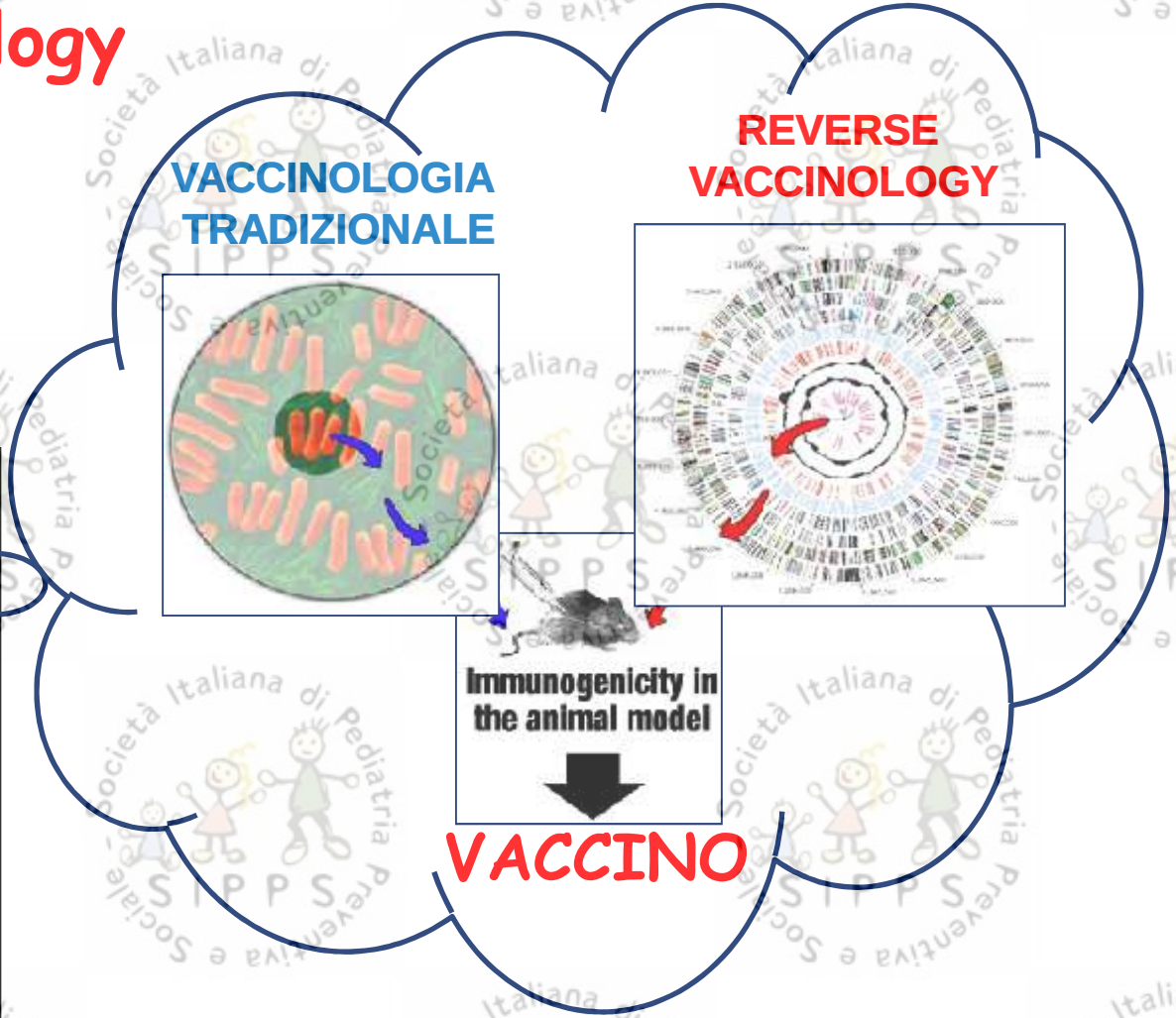
Proteine subcapsulari: potenziali bersagli per il MenB ma ce ne sono di numerosi tipi e diverse da un ceppo all'altro[1-3]

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.

L'approccio genomico per la scoperta di nuovi antigeni

Reverse vaccinology

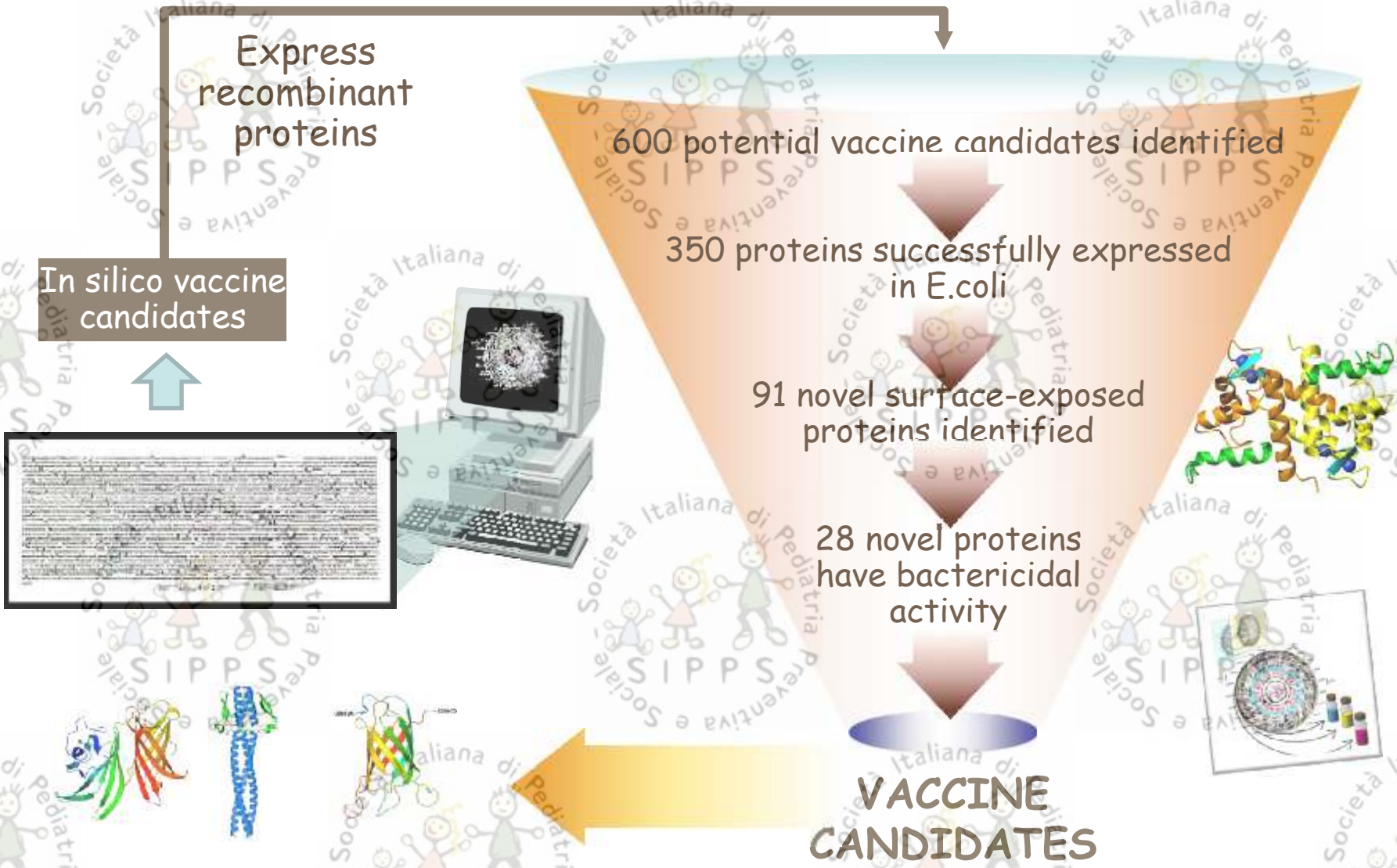
(May 11, 2001)



Pizza M. et al., Science 2000; Giuliani MM et al., PNAS 2005

Reverse vaccinology

La *Reverse Vaccinology* permette l'identificazione delle proteine bersaglio del vaccino

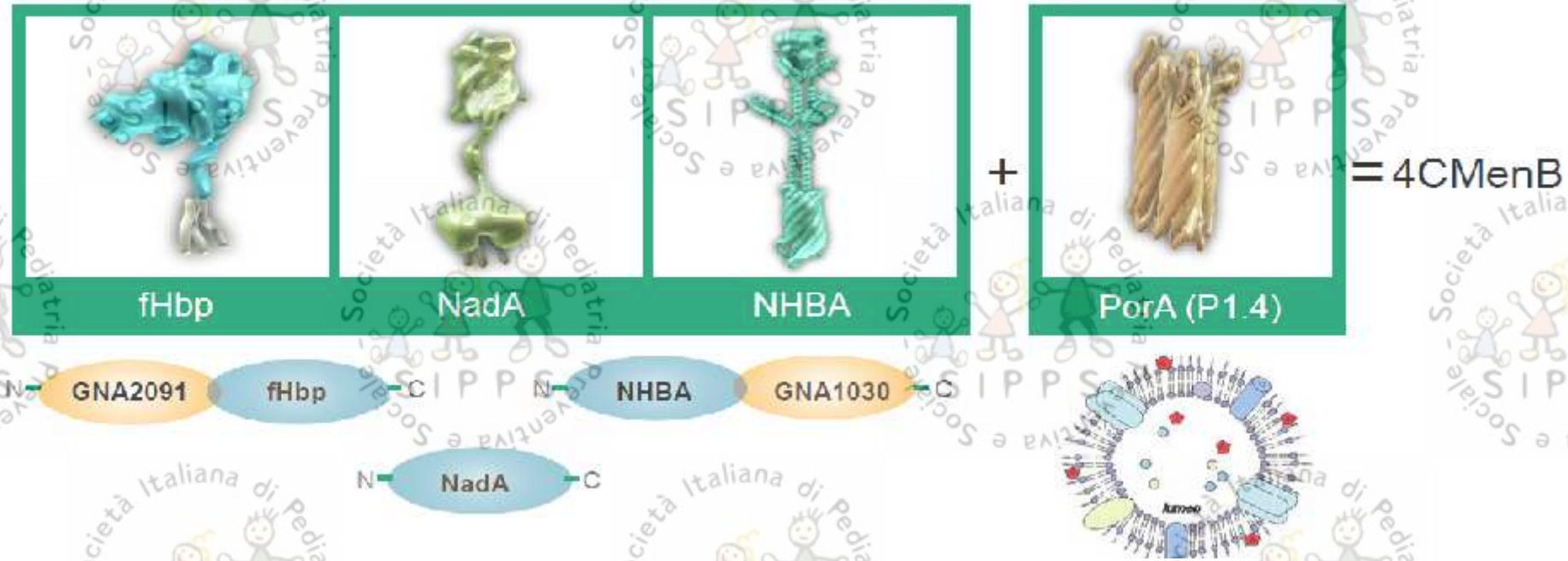


Da Rappuoli, giugno 2014

Formulazione finale del vaccino contro il meningococco B

Tre proteine ricombinanti scoperte con la reverse vaccinology

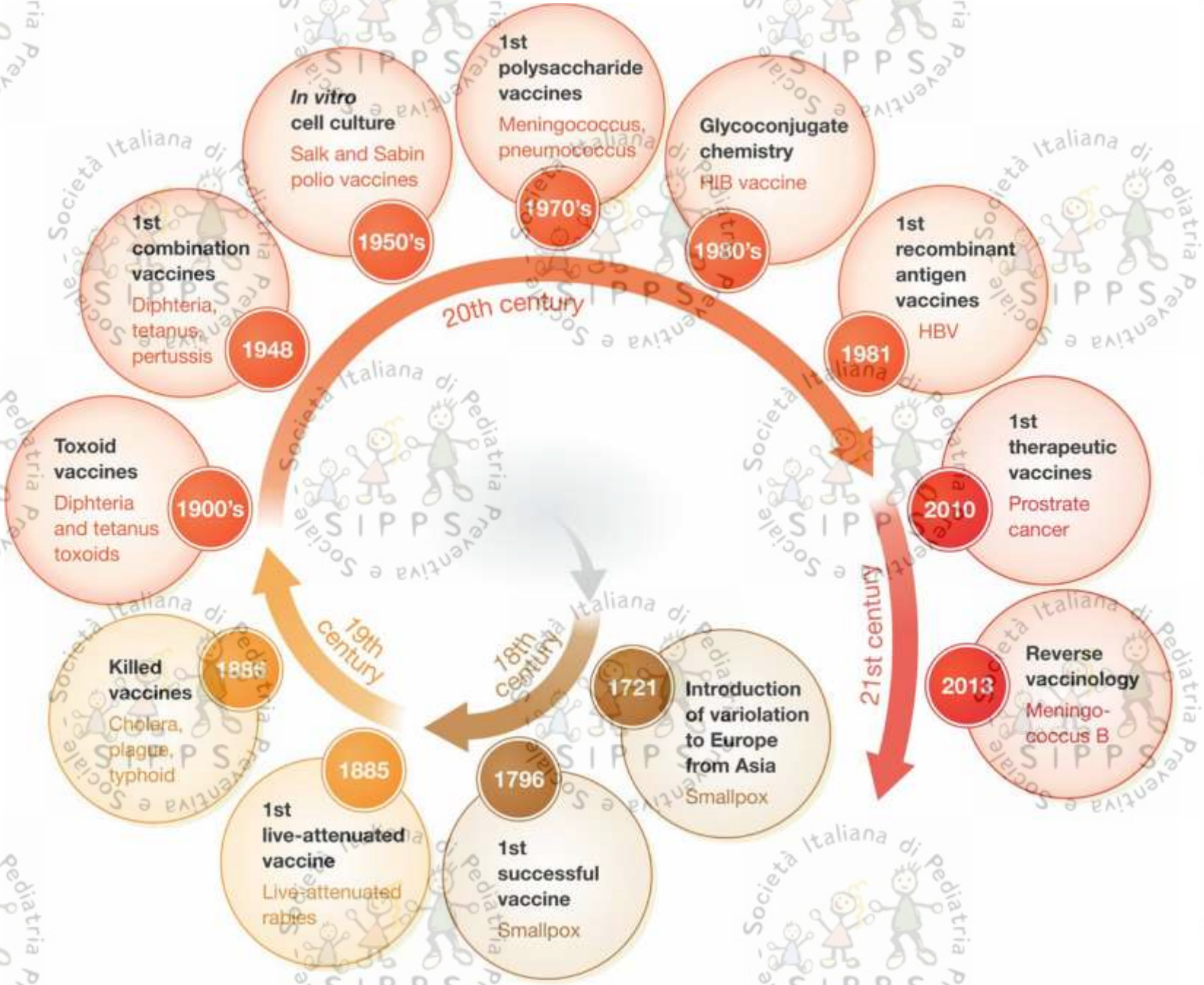
OMVs dal ceppo Neo Zelandese (NZ 98/254)



Composizione del vaccino contro il meningococco B

Dose	fHbp fusion protein	NadA protein	NHBA fusion protein	OMV	AL^{3+}
0.5 mL	50 µg	50 µg	50 µg	25 µg	0.5 mg

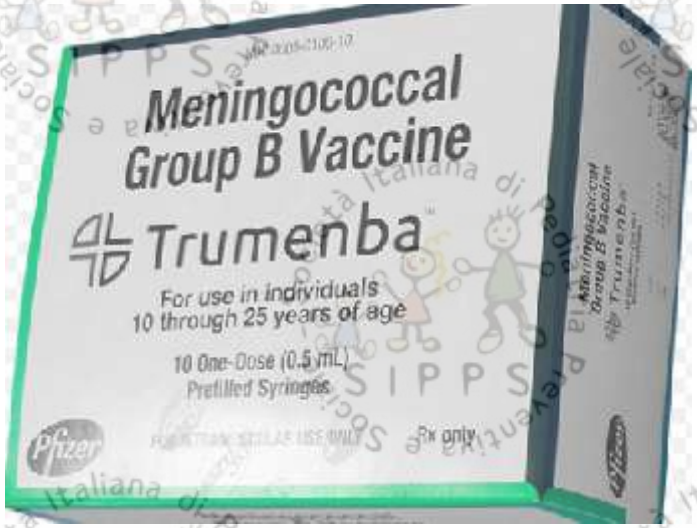
1.Donnelly J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:19490-19495; 2. BEXSERO [RCP]. Ultimo approvato.


20th century
1950's
In vitro cell culture
Salk and Sabin polio vaccines
1970's
1st polysaccharide vaccines
Meningococcus, pneumococcus
1980's
Glycoconjugate chemistry
HIB vaccine
1981
1st recombinant antigen vaccines
HBV
21st century
2010
1st therapeutic vaccines
Prostrate cancer
2013
Reverse vaccinology
Meningo-coccus B
18th century
1721
Introduction of variolation to Europe from Asia
Smallpox
1796
1st successful vaccine
Smallpox
19th century
1885
1st live-attenuated vaccine
Live-attenuated rabies
1886
Killed vaccines
Cholera, plague, typhoid
1900's
Toxoid vaccines
Diphteria and tetanus toxoids
1948
1st combination vaccines
Diphteria, tetanus, pertussis

MenB: i vaccini

Vaccino bivalente Men B (TRUMENBA ®, Pfizer) Composto da 2 proteine fHBP (A e B), presenti in tutti gli isolati studiati, approvato negli adolescenti

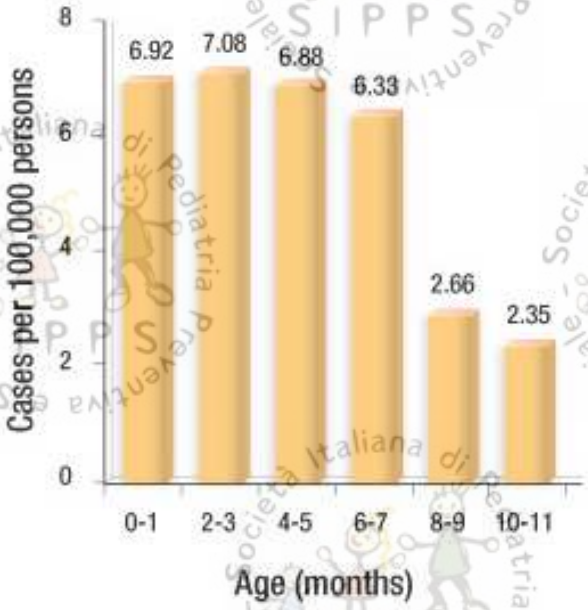
4CMenB (BEXSERO® , Novartis) approvato da parte dell'EMA dal 2° mese di vita. Composto da 3 proteine di superficie (fHBP, NHBA, NadA) + OMV

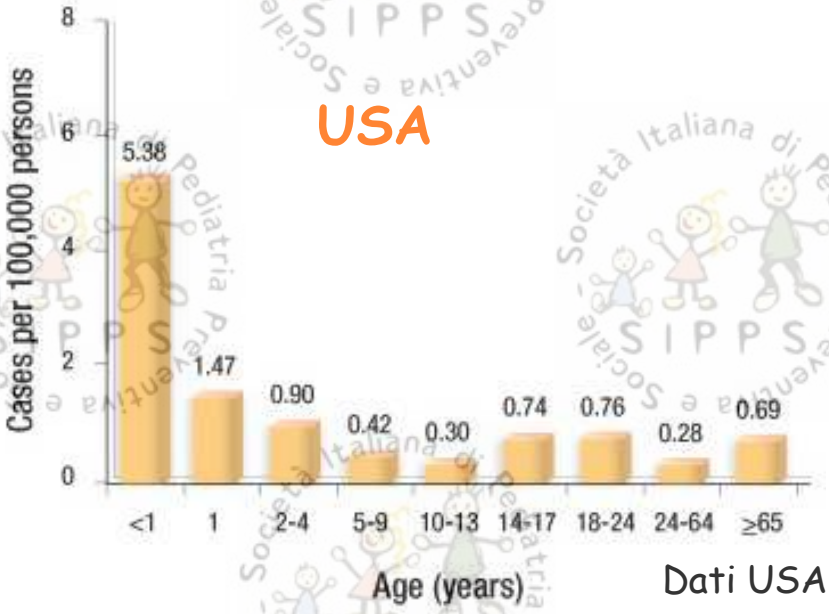


Murphy E et al. *J Infect Dis* 2009

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

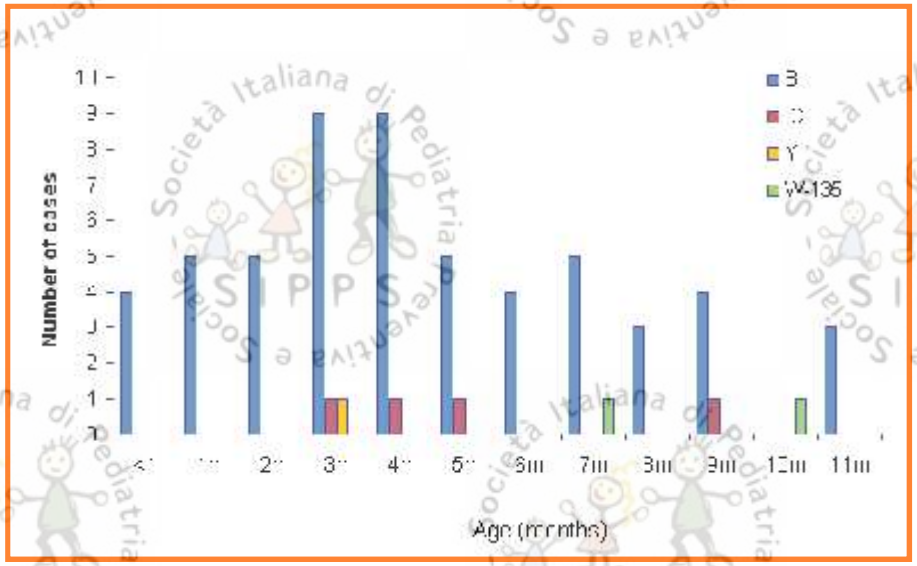
Incidenza per fasce d'età





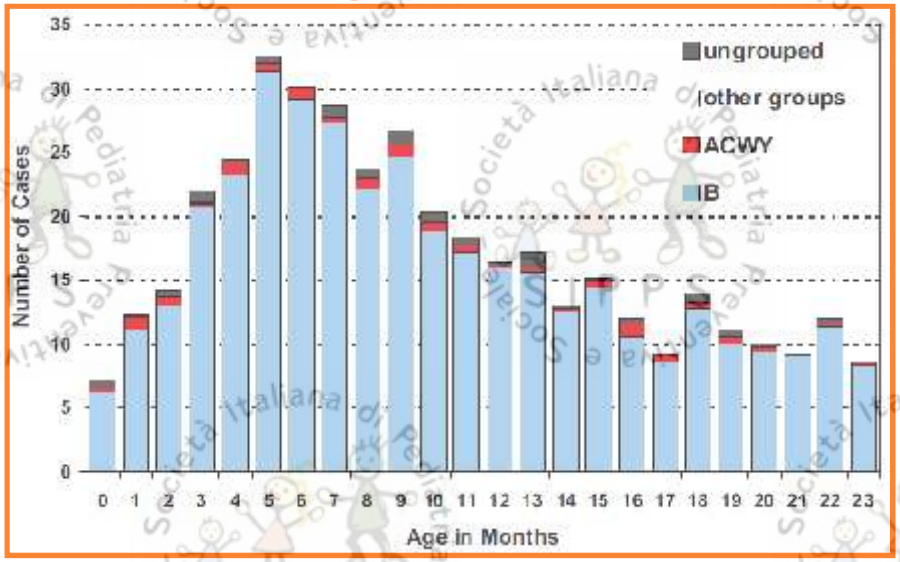
Dati USA 1998-2007

Francia, 2009



Parent du Châtelet I et al. *BEH* n 31-32, 2010

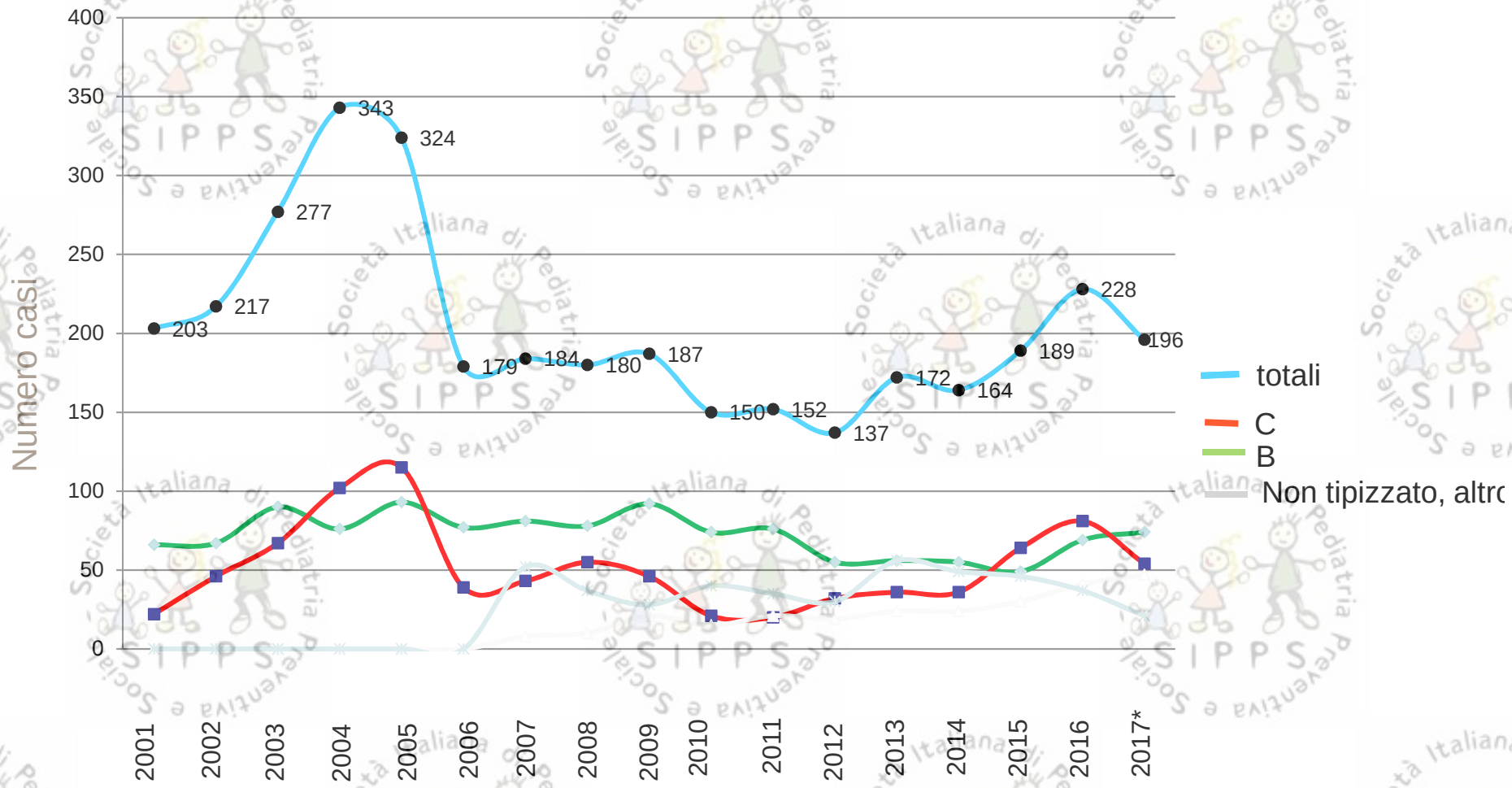
United Kingdom, 2006-2010



Ladhani SN, *Vaccine* 2012

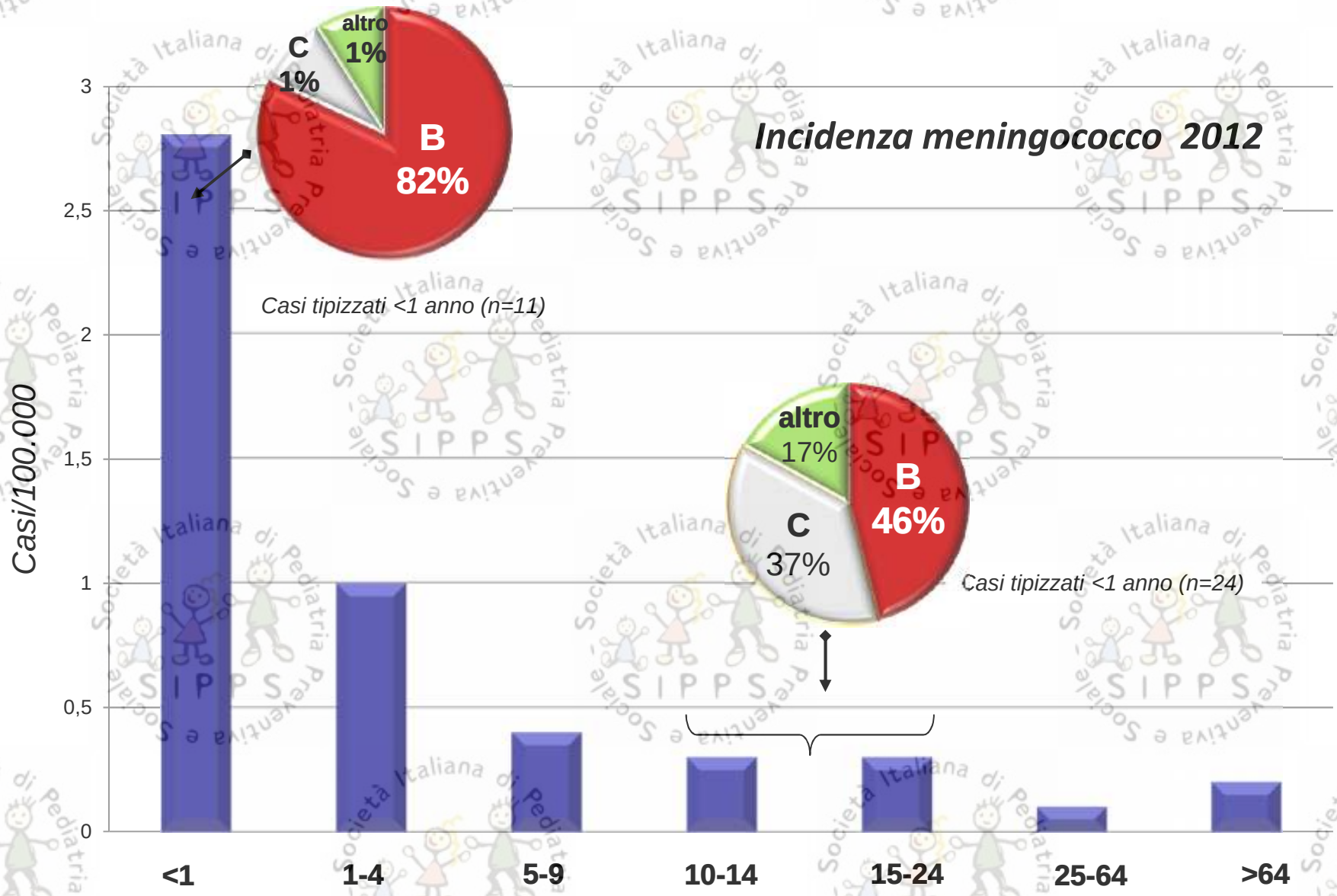
Epidemiologia in Italia: Casi di *N. Meningitidis* 2001-2017

Dati Sorveglianza Malattie Batteriche Invasive Aprile 2018



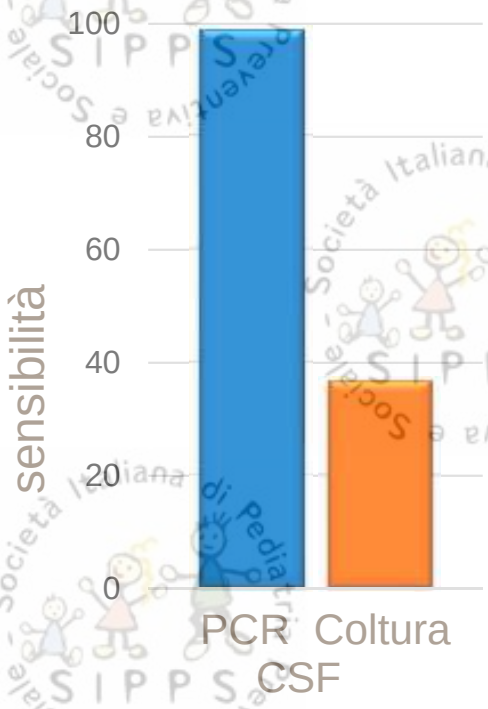
http://www.iss.it/mabi/index.php?lang=1&anno=2015&tipo=4 (ultimo accesso aprile 2017)

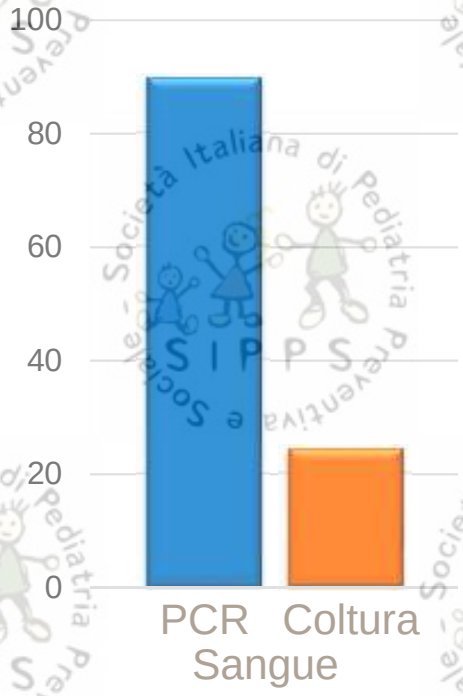
Incidenza e distribuzione *N. meningitidis* nelle diverse fasce di età (dati SIMI 2012)



Sottostima della Malattia Meningococcica Invasiva in Italia

Casi di IMD riclassificati post-mortem attraverso rPCR





Il fattore di sottostima associato al solo uso della coltura è pari a 3.28

Il fattore di sottostima dovrebbe/potrebbe essere applicato al totale del numero dei casi di malattia meningococcica invasiva (IMD) per anno

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 3, March 2016

Indicazioni terapeutiche di 4CMenB

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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'epidemiologia dell'antigene per i diversi ceppi di gruppo B nelle diverse aree geografiche. Per informazioni sulla protezione contro ceppi specifici di gruppo B vedere paragrafo 5.1.
L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

- Il vaccino MenB è indicato a partire dai 2 mesi di età
- Non è indicato il limite superiore

Programma di sviluppo clinico di 4CMenB

Circa 8.000 soggetti (a partire dai 2 mesi di età) hanno ricevuto almeno una dose di vaccino

Bambini 2 mesi-2 anni

- 5859

Bambini 2-10 anni

- 250

Adolescenti (≥11 anni) e adulti

- 1703

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

Nicoletta Gossger, MD; Matthew D. Snape, MD, FRCPCH; Ly-Mee Yu, MSc; Adam Finn, PhD, FRCP; Gianni Bona, MD; Susanna Esposito, MD; Nicola Principi, MD; Javier Diez-Domingo, 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, FRCPCH 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); 371 in Italia – 150 a Novara

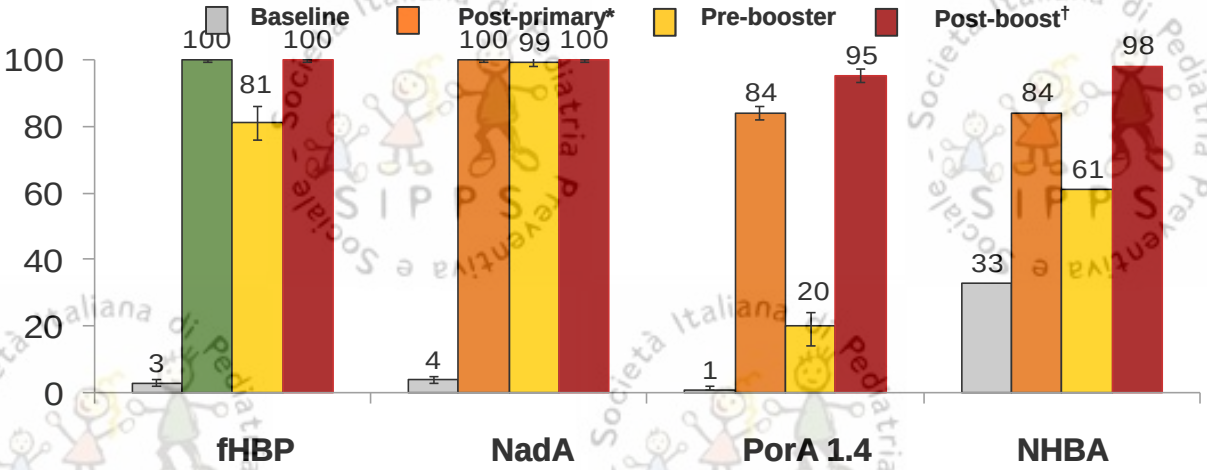
Scopo: immunogenicità e tollerabilità di un vaccino contro MenB (4CMenB) somministrato con o senza le vaccinazioni di routine (esavalente+PCV7)

1) 4CMenB + routine a 2,4,6 m (*CONCOMITANTE*)
2) 4CMenB a 2,4,6 m + routine a 3,5,7 m (*INTERCALATA*)
3) 4CMenB + routine a 2,3,4 m (*ACCELERATA*)
4) Routine a 2,3,4 m (*CONTROLLO*)

Immunogenicità

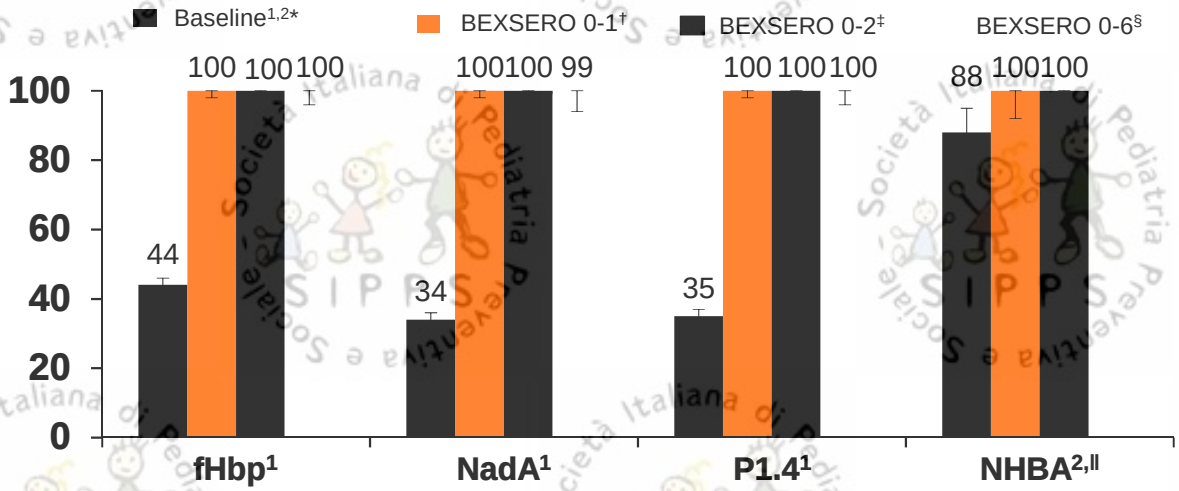
Percentuale di soggetti con hSBA ≥1:4 (adolescenti) o ≥1:5 (lattanti)

Lattanti



*Blood drawn at 7 months, N=1149-1152. †Blood drawn at 13 months, N=421-424.

Adolescenti (11-18 anni)

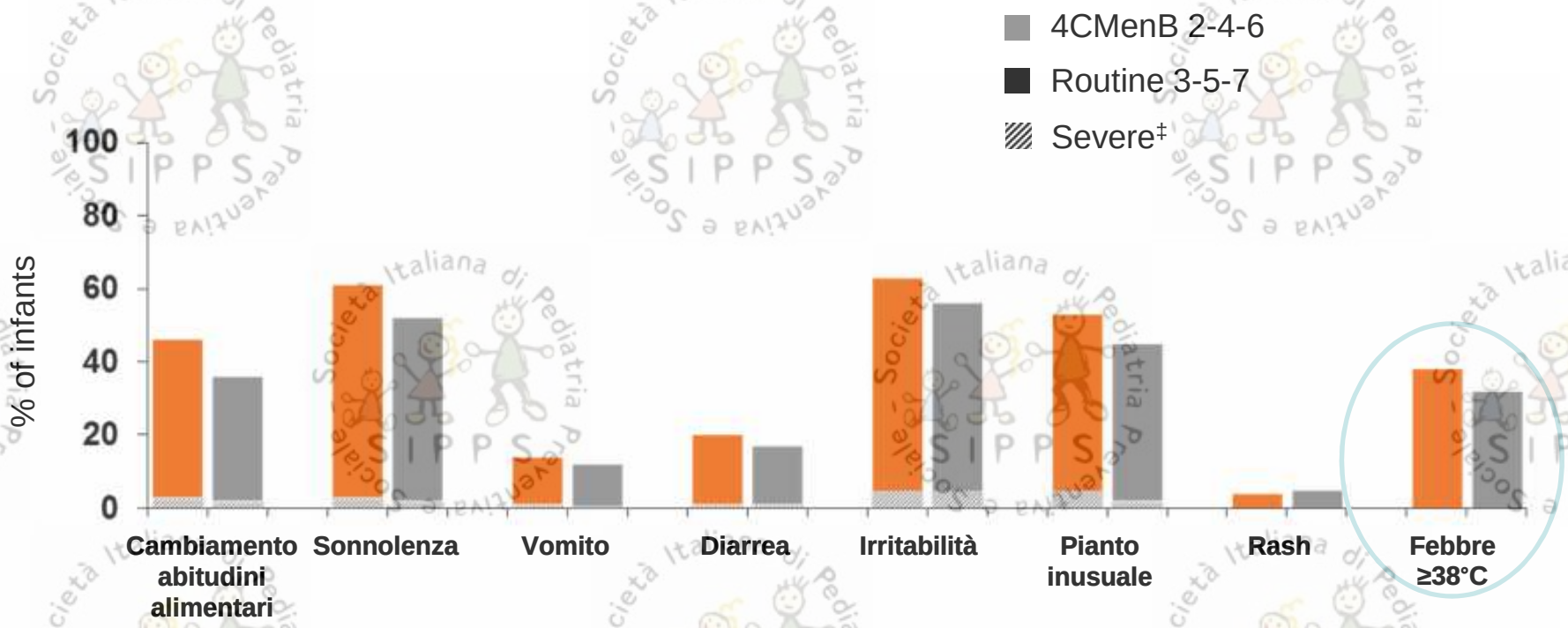


*N=1470–1471, fHpb, NadA, PorA P1.4 baseline of all subjects receiving BEXSERO at Month 0;
N=92, NHBA baseline data represent the blended rate for BEXSERO 0-1 and 0-2 groups; †N=222; ‡N=215; §N=86; ‖N=46.
Data shown are 1 month post the last dose in the series.

BEXSERO,RCP ultimo approvato - Santolaya ME, et al. *Lancet*. 2012;379:617-624; Vesikari T, et al. Lancet. 2013

Tollerabilità nei lattanti

Reattogenicità sistemica



Post-dose 1

- L'incidenza o la gravità delle reazioni non aumenta con le dosi successive.
- Nei lattanti e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) le più comuni reazioni avverse sistemiche osservate nelle sperimentazioni cliniche erano **febbre** e **irritabilità**.

Gossger N, et al. JAMA. 2012;307:573-582;

Eventi febbrili: comparazione RCP Esa - MenB

Esavalente:

	≥38°C	>39.5°C
Esa	30.5%	1.5%
Esa+PCV	43.4%	2.6%

MenB:

	≥38°C	≥40°C
MenB	26-41%[1]	~1%[2]
Esa+PCV	44-59%	~1%[2]
MenB+Esa+PCV	69-79%	~1%[2]

I dati riportati in scheda tecnica sono relativi alla co-somministrazione, non alla somministrazione singola del vaccino contro il MenB

Bexsero Summary of Product Characteristic ; Infanrix Hexa Summary of Product Characteristic; 1.Gossger et al. 2012; 2. O'Ryan et al. 2014

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 comunica di diversa classificazione.

Farmaci di nuova registrazione mediante procedura centralizzata.

BEXSERO

Codice ATC **Principio Attivo**

J07AH09 Meningococco B, vaccino multicomponente

Titolare NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.

GUUE 22/02/2013 – corrigendum 02.05.2013

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'epidemiologia 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 meningococcici 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 meningococcici di gruppo B aveva un profilo antigenico MATS approprato 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

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

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)

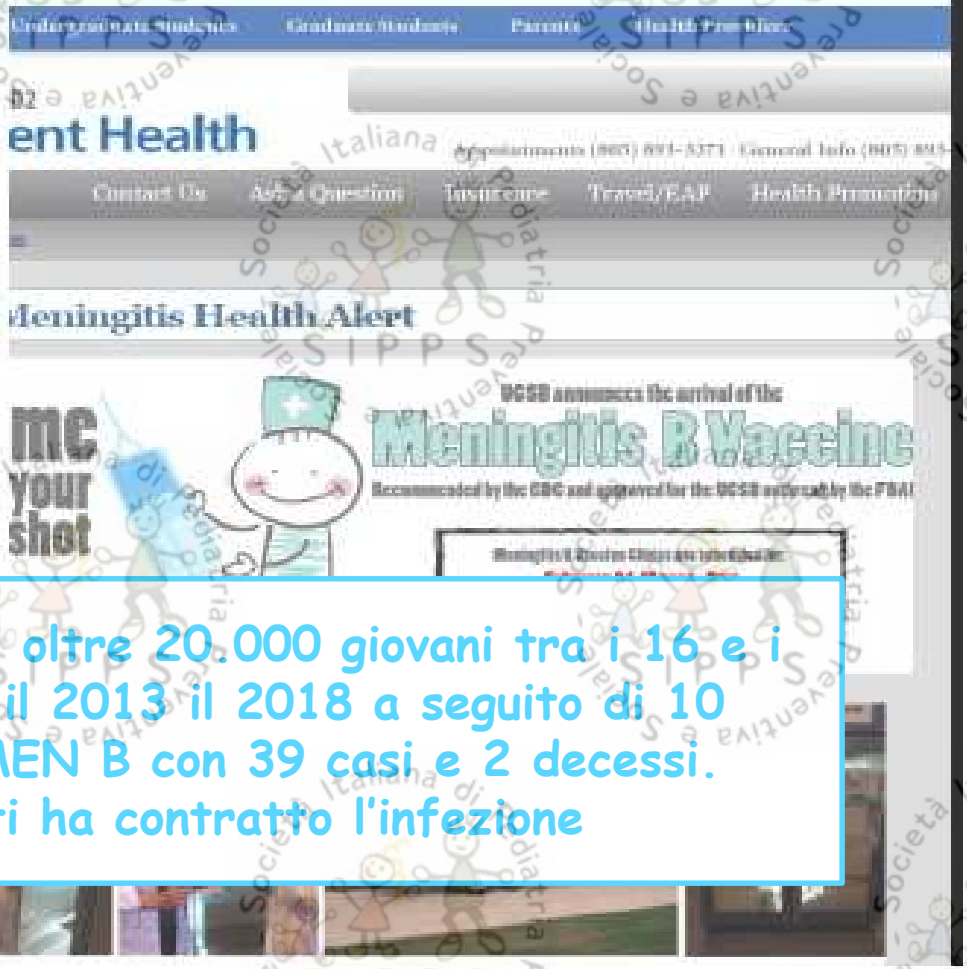
Il Piano nazionale vaccini in Gazzetta. Tra le novità il vaccino HPV per i maschi e l'anti-meningococco B. E niente ticket

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 ≥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.

4CMenB negli USA

Miglialia di studenti immunizzati in US per controllare epidemie nei college di Princeton e Santa Barbara

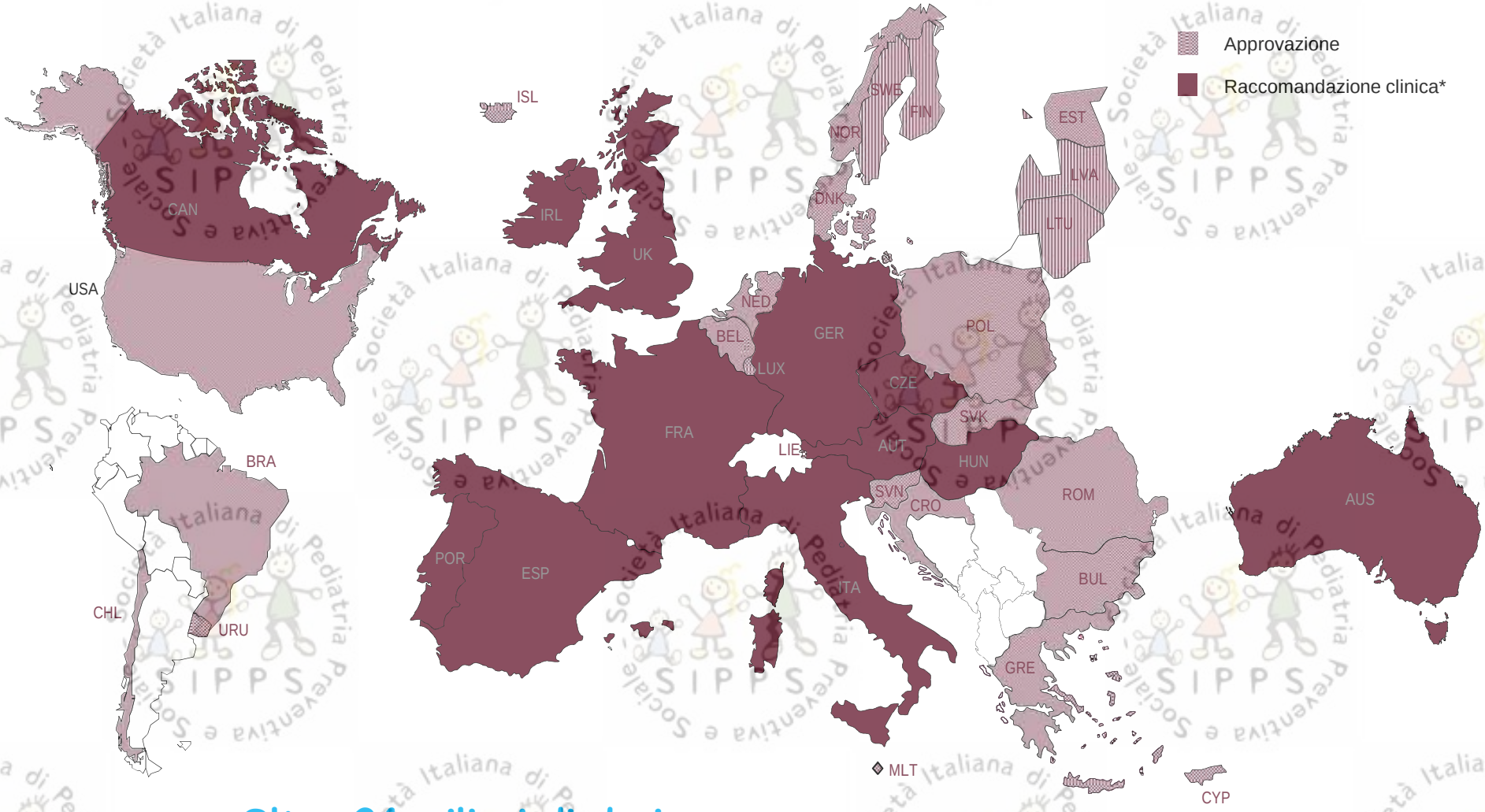
Novartis starts supplying meningitis B vaccine to Princeton



In totale sono stati vaccinati oltre 20.000 giovani tra i 16 e i 24 anni in sette Stati tra il 2013 il 2018 a seguito di 10 epidemie di infezione da MEN B con 39 casi e 2 decessi. Nessuno dei vaccinati ha contratto l'infezione

Marzo 2014, il JCVI raccomanda il vaccino MenB a tutti i bambini nel Regno Unito

Il punto nel mondo



Oltre 24 milioni di dosi somministrate fino a giugno 2019

INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, en 2014 : rapport au 30 juin 2018

RAPPORT D'ÉVALUATION

Octobre 2018

Sommaire

Méthodes	2
Résultats	3
Interprétation et conclusions	6

Résumé

Au Québec, une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIM-B) a été constatée à partir de 2003 et a été causée par l'émergence d'une souche virulente appartenant au complexe clonal 269. Après une période d'incidence augmentée s'étendant de 2006 à 2013, la fréquence de ces infections a diminué progressivement à partir de la seconde moitié de l'année 2013 pour revenir à sa valeur de base. La région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ ou RSS02) a été particulièrement touchée avec un taux d'incidence des IIM de sérogroupe B de l'ordre de 3,4 pour 100 000 personnes-années durant les années 2006-2014, contre 0,6/100 000 dans les autres régions.

En mai 2014, une campagne de vaccination de masse visant les personnes âgées 20 ans et moins qui résidaient ou fréquentaient un établissement scolaire au SLSJ a été entreprise et le recrutement s'est terminé le 31 décembre 2014. On estime que 83 % des quelque 59 400 résidents ciblés ont reçu au moins une dose du vaccin méningococcique à quatre composantes de sérogroupe B (4CMenB). La couverture vaccinale a été moins élevée chez les 17-20 ans (47 %) que dans les autres groupes d'âge.

Après la campagne, l'incidence des IIM-B a fortement diminué dans le groupe d'âge visé au SLSJ, passant de 11,4/100 000 en 2006-2014 à 0,4/100 000 en 2014-2018, une différence de 96 % qui est statistiquement significative. Chez les personnes âgées de 21 ans et plus, l'incidence est passée de 1,1/100 000 à 0,5/100 000, une diminution de 50 % qui n'est pas statistiquement significative. Durant la période post-campagne s'étendant du 1er juillet 2014 au 30 juin 2018, 5 cas d'IIM-B ont été identifiés chez des résidents du SLSJ, incluant un jeune enfant de 6 ans vacciné, un jeune adulte de 21 ans appartenant au groupe ciblé, mais non vacciné et 3 adultes plus âgés non vaccinés. Toutes les souches appartenaient au complexe clonal 269 et étaient *a priori* couvertes par le vaccin 4CMenB.

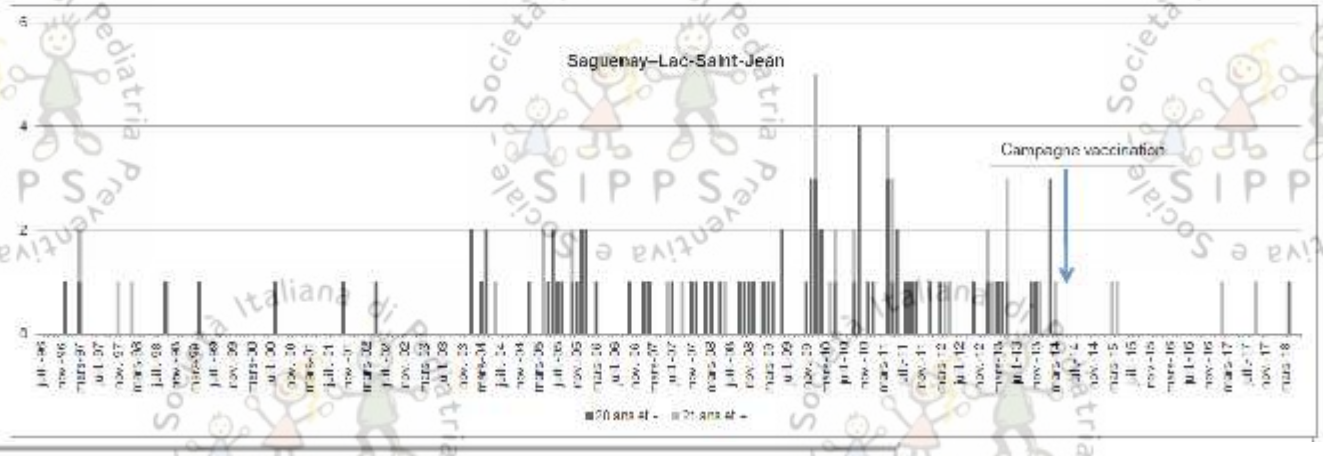
L'estimé de la protection directe conférée par le vaccin était de 78 % (intervalle de confiance à 95 % : -231 % à 99 %). Une analyse multivariée, tenant compte des variations dans l'incidence annuelle des IIM-B dans l'ensemble de la province, indique un impact global de la campagne chez les vaccinés au SLSJ de 86 % de réduction du risque de maladie, ce qui est à la limite de la signification statistique (p = 0,06). Par contre, le risque de maladie chez les non-vaccinés au SLSJ n'a pas été réduit de manière significative après la campagne. Les données récoltées dans le cadre d'une étude épidémiologique réalisée dans une petite population et concernant une maladie rare doivent toujours être interprétées avec prudence.

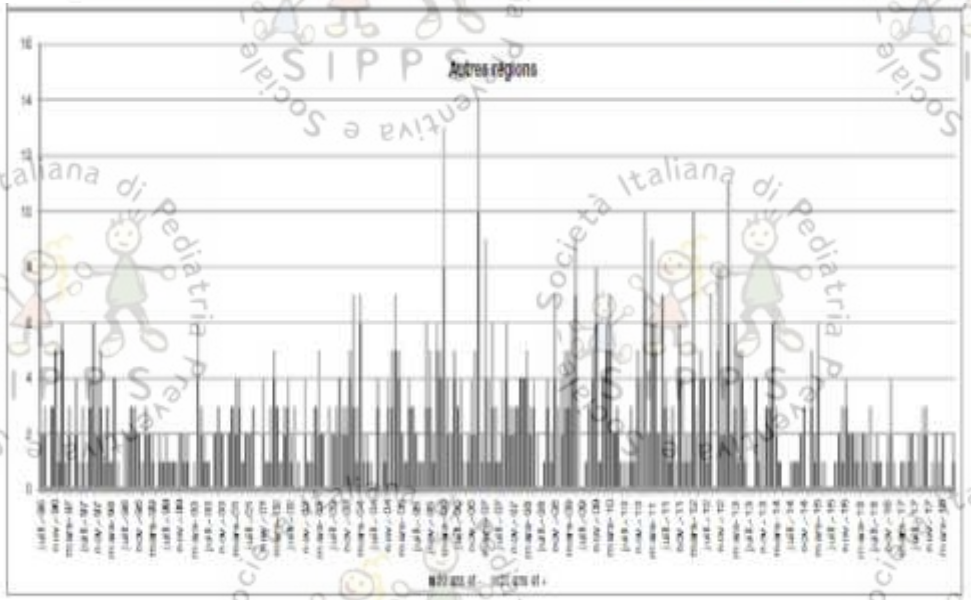
Pour conclure, les résultats de cette étude appuient toutefois l'hypothèse d'une protection directe conférée par le vaccin et appuient son utilisation pour l'ensemble des indications mentionnées dans les avis du Comité consultatif national de l'immunisation et du Comité sur l'immunisation du Québec.

Québec

Dati di impatto ed effectiveness: Quebec

Figure 1 Nombre mensuel de cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B en fonction du groupe d'âge et de la région de résidence (RSS02 = Saguenay–Lac-Saint-Jean), de juillet 1996 à juin 2018, au Québec





Dimostrazione di protezione diretta nel corso dei 4 anni successivi alla somministrazione di 4cMenb in soggetti vaccinati dai 2 mesi ai 20 anni di età

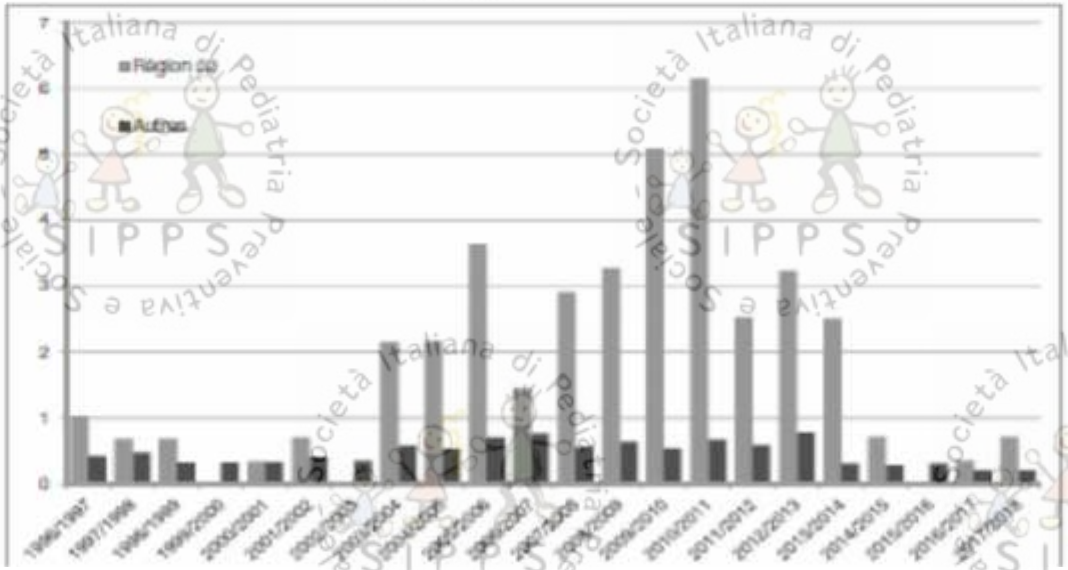
* INSPQ Rapport d'evaluation. Octobre 2018

Tableau 2 Taux d'incidence [TI par 100 000 personnes-années] des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B au Québec en fonction du groupe d'âge, de la région de résidence et de la période d'observation, 2006-2018

Groupe d'âge en années	Région	Juillet 2006 - Juin 2014		Juillet 2014 - Juin 2018		Différence de taux	Différence %	Ratio des taux	Valeur p
		N° Cas	TI/100 000	N° Cas	TI/100 000				
Tous âges	Province	446	0,7	87	0,3	-0,4	-63 %	0,37	< 0,0001
	RSS02	75	3,4	5	0,5	-2,9	-87 %	0,13	< 0,0001
	Autres	373	0,6	82	0,3	-0,4	-58 %	0,42	< 0,0001
< 20 ans	Province	294	2	51	0,7	-1,3	-65 %	0,35	< 0,0001
	RSS02	56	11,4	1	0,4	-10,9	-96 %	0,04	0,0013
	Autres	238	1,7	50	0,7	-1,0	-58 %	0,42	< 0,0001
> 20 ans	Province	154	0,3	36	0,1	-0,2	-56 %	0,44	< 0,0001
	RSS02	19	1,1	4	0,5	-0,7	-59 %	0,41	0,1 (NS)
	Autres	135	0,3	32	0,1	-0,2	-56 %	0,44	< 0,0001

RSS02 : Saguenay-Lac-Saint-Jean; NS : Non significatif

Figure 2 Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B en fonction de l'année (juillet-juin) et de la région de résidence (RSS02 – Saguenay–Lac-Saint-Jean), de 1996 à 2018



L'incidenza di malattia nelle coorti eleggibili a vaccinazione (2 mesi – 20 anni) è diminuita da 11,4 casi/100.000 ab. (2006-2014) a 0,4 casi/100.000 ab. (2014-2018)*

↓ 96% di incidenza della malattia nelle coorti eleggibili a vaccinazione*

Public Health England

UK MenB programme

Negotiations to procure at cost-effective price were concluded in late March 2015

MenB vaccine given with routine immunisation appointments from 1st September 2015

Routine cohort: infants born on or after the **1 July 2015**

Schedule: 2, 4 and 12 months (2+1)

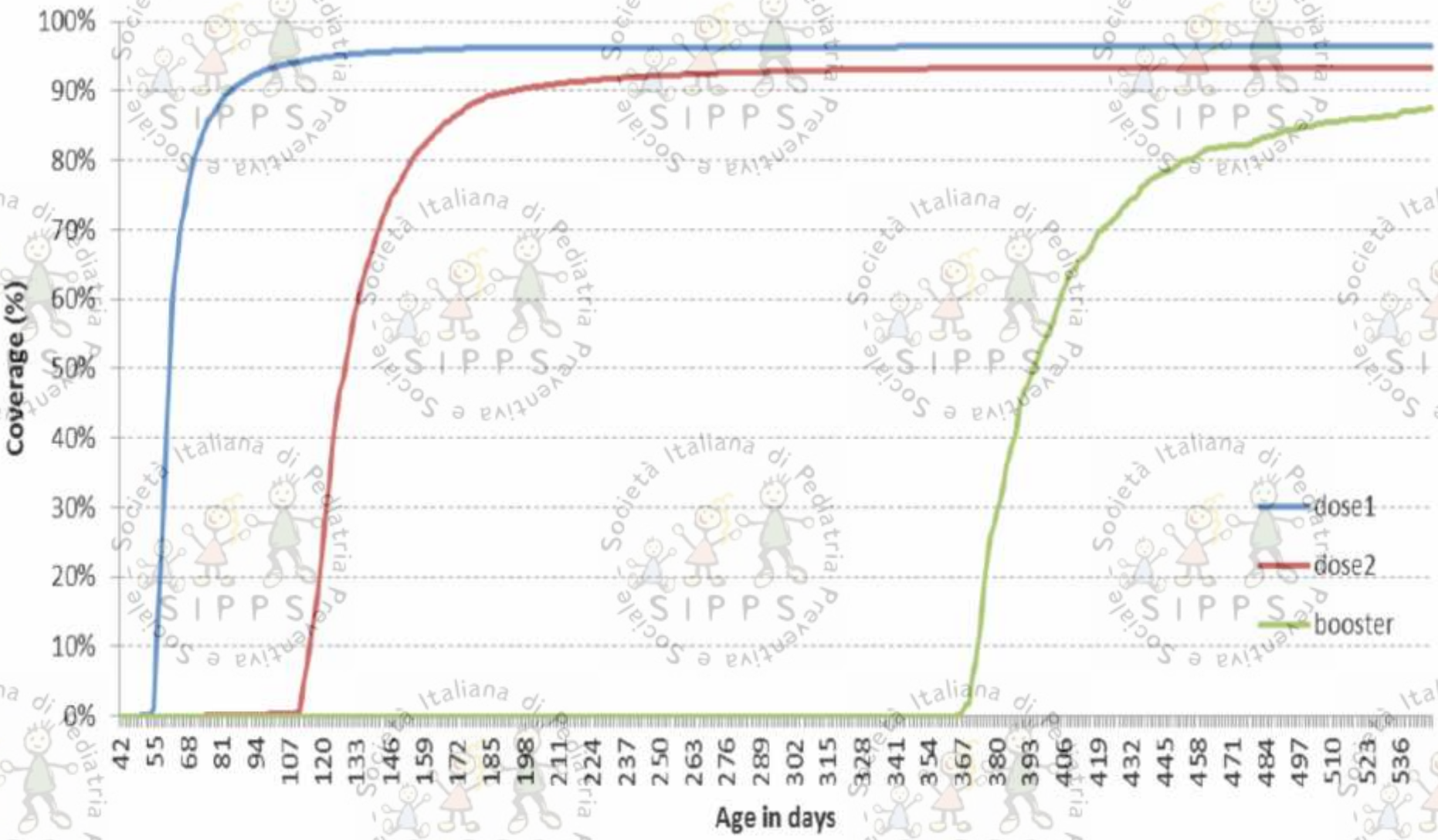
Catch-up cohort: infants born from **1 May to 30 June 2015**

Schedule: 3, 4 and 12 months (2+1)

Schedule: 4 and 12 months (1+1)

Public Health England

Vaccine Uptake



Dati di impatto ed effectiveness: UK

21. On the MenB vaccination programme, the Committee noted that:

- in the second year of the programme, there had been an estimated 72% reduction in the number of cases of MenB IMD in infants;
- in the third year of the programme there had been a 60% reduction in the estimated number of cases of MenB IMD in infants;

250 cases prevented in the vaccine-eligible cohort after 3 years!!

the second year of life;

- effectiveness estimates for those less than 12 months (2+0), were 64% against all MenB strains, and 82.9% against vaccine preventable strains (based on MATS, not taking into account any cross protection);
- vaccine effectiveness for the 2+1 was estimated at 70% against all MenB strains, and 88% against vaccine preventable strains(based on MATS, not taking into account any cross protection); and
- there were no safety concerns after ~3 million doses had been given.

JCVI: Minute of the meeting on 03 October 2018

Vaccinazione 4CMen B nei bambini asplenici

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function

Federico Martinon-Torres, Ewa Bernatowska, Anna Shcherbina, Susanna Esposito, Leszek Szenborn, Magda Campins Marti, Stephen Hughes, Saul N. Faust, Luis I. Gonzalez-Granado, Ly-Mee Yu, Diego D'Agostino, Marco Calabresi, Daniela Toneatto and Matthew D. Snape

Pediatrics originally published online August 1, 2018;

Conclusioni: La somministrazione di 4CMenB è immunogenica sia in bambini sani che asplenici o con disfunzione splenica. Il significato della tendenza alla riduzione le risposte dei titoli SBA in bambini con deficit del complemento (specialmente in quelli affetti da deficit della catena terminale complemento o quelli in terapia con eculizumab) deve essere determinato attraverso la sorveglianza continua di eventuali fallimenti da vaccino.

Dati in categorie a rischio

- Studio di fase 3 che indica che
- Bexsero somministrato con la schedula a due dosi è immunogenico

Bambini ed adolescenti con deficit del complemento, asplenia o disfunzioni spleniche

In uno studio clinico di fase 3, bambini ed adolescenti dai 2 ai 17 anni di età con deficit del complemento (40), con asplenia o disfunzione splenica (107) e soggetti sani associati per età (85) hanno ricevuto due dosi di Bexsero a distanza di due mesi. Dopo 1 mese dal ciclo vaccinale da 2 dosi, le percentuali di soggetti con hSBA ≥1:5 negli individui con deficit del complemento e asplenia o disfunzione splenica sono state, rispettivamente,87% e 97% per l'antigene fHbp, 95% e 100% per l'antigene NadA, 68% e 86% per l'antigene PorA P1.4, 73% e 94% per l'antigene NHBA, indicando una risposta immunitaria in questi soggetti immunocompromessi. Le percentuali di soggetti sani con hSBA ≥1:5 sono state 98% per l'antigene fHbp, 99% per l'antigene NadA, 83% per l'antigene PorA P1.4 e 99% per l'antigene NHBA.

What is the schedule for MenB?

Trumenba (Pfizer) is either a 2-dose series with doses administered at least 6 months apart or a 3-dose series with the second and third doses administered 1-2 and 6 months after the first dose. Bexsero (GSK) is a 2-dose series with doses given at least 1 month apart.

Which patients should receive a 2-dose schedule of Trumenba (MenB, Pfizer)?

Healthy adolescents who are not at increased risk for meningococcal disease should receive 2 doses of Trumenba administered at 0 and 6 months. If the second dose is given at an interval of less than 6 months, a third dose should be given at least 4 months after the 2nd dose.

For persons at increased risk for meningococcal disease (those with functional or anatomic asplenia or persistent complement component deficiency, including people taking eculizumab (Soliris), and microbiologists who work with meningococcus bacteria in a laboratory) and for use during serogroup B outbreaks, 3 doses of Trumenba should be administered at 0, 1–2, and 6 months.

Booster Doses

Which groups should receive a booster dose of MenB?

ACIP does not currently recommend booster doses of MenB for any group.

Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study

Studio prospettico di sorveglianza per la valutazione di eventi avversi sospetti di 4CMenB in bambini fino ai 18 mesi di età in UK.

- Campione: i dati sono stati raccolti attraverso il sistema Yellow Cards Scheme (sorveglianza passiva UK) nel periodo compreso fra settembre 2015 e maggio 2017, contando 1,29 milioni di prime dosi, 1,17 milioni di seconde dosi e 585.000 di terze dosi di 4CMenB, oltre 3 milioni di dosi totali, somministrate ad approssimativamente 1.29 milioni di bambini sino ai 18 mesi di età.

- Outcomes valutati: febbre, convulsioni, reazioni locali, malattia di Kavasaki, morte improvvisa (SIDS).

- Risultati: 902 report di sospette reazioni avverse raccolte nel periodo dello studio di cui: 41% reazioni locali; 40% febbre; 6% convulsioni.

Bryan P. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Jun;2(6):395-403.

Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study

	Number of adverse events in serious reports	Number of adverse events in non-serious reports	Total
Cardiac disorders	34	1	35
Ear and labyrinth disorders	0	1	1
Eye disorders	17	0	17
Gastrointestinal disorders	101	65	166
General disorders and administration site conditions	434	593	1027
Immune system disorders	11	4	15
Infections and infestations	59	14	73
Injury, poisoning, and procedural complications	14	1	15
Investigations	65	15	80
Metabolism and nutrition disorders	44	26	70
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44	12	56
Nervous system disorders	183	20	203
Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions	1	0	1
Psychiatric disorders	110	86	196
Renal and urinary disorders	2	0	2
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	88	11	99
Skin and subcutaneous tissue disorders	124	173	297
Social circumstances	1	0	1
Vascular disorders	46	29	75

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Table 1: Distribution of suspected adverse reactions received by MedDRA System Organ Class

	Total number of reactions (n=2429)	Total number of reactions reported as serious (n=1489)
Fatal	5 (<1%)	5 (<1%)
Not recovered or not resolved	373 (15%)	225 (15%)
Recovered or resolved	1147 (47%)	704 (47%)
Recovered or resolved with sequelae	25 (1%)	17 (1%)
Recovering or resolving	414 (17%)	221 (15%)
Unknown	465 (19%)	317 (21%)

Data are n (%). The reaction outcomes detailed in all the tables are stated at the time of reporting or last update, so might not always reflect whether there was subsequent recovery.

Table 2: Reported outcomes of adverse events

Unica reazione avversa non attesa è «nodulo persistente in sito di iniezione», riportata in 160 report relativi a reazioni locali

Non ci sono preoccupazioni significative sulla sicurezza di 4CMenB dopo il suo largo impiego nei lattanti in UK

Bryan P. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Jun;2(6):395-403.

Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalised premature infants

- Campione: 133 lattanti prematuri vaccinati con 4CMenB, DTaP-IPV-Hib, PCV13, anti-rotavirus (108 hanno ricevuto dose profilattica di paracetamolo).

- Controllo (PUNS*): coorte storica di 68 lattanti prematuri vaccinati con MenC, DTaP-IPV-Hib, PCV13.

  - Dati pre-vaccinazione: temperatura; uso paracetamolo; stato cardiovascolare, respiratorio e neurologico
  - Dati post-vaccinazione (48h): temperatura; uso paracetamolo; stato cardiovascolare; respiratorio e neurologico; esami del sangue (analisi proteina C e microbiologiche) e uso di antibiotici.

Kent A, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;**104**:F171–F175.

Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalised premature infants

	PUNS	Bexsero (all)	Bexsero with paracetamol	Bexsero without paracetamol
N	68	122	108	25
Fever	0 (0)	13 (10)	8 (7)	5 (20)
Apnoea	11 (16)	19 (14)	18 (17)	1 (4)
Improved	3 (4)	3 (2)	2 (2)	1 (4)
Deteriorated	8 (12)	15 (11)	14 (13)	1 (4)
No change	57 (84)	102 (77)	80 (74)	22 (88)
Desaturations	26 (38)	72 (54)	53 (49)	19 (76)*
Improved	9 (13)	12 (9)	8 (7)	4 (16)
Deteriorated	18 (26)	43 (32)	33 (31)	10 (40)
No change	39 (57)	52 (39)	45 (42)	7 (28)
Bradycardia	15 (22)	44 (33)	36 (33)	8 (32)
Improved	4 (6)	5 (4)	4 (4)	1 (4)
Deteriorated	12 (18)	32 (24)	25 (23)	7 (28)
No change	50 (74)	76 (57)	60 (56)	16 (64)
Respiratory support	40 (59)	102 (77)	82 (76)	20 (80)
Improved	2 (3)	5 (4)	6 (6)	0 (0)
Deteriorated	4 (6)	14 (12)	11 (12)	3 (14)
No change	62 (91)	102 (84)	82 (82)	19 (86)
Reduced consciousness	N/A	3 (3)	3 (2)	0 (0)
Improved		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deteriorated		3 (2)	3 (3)	0 (0)
No change		110 (83)	88 (81)	22 (88)

Kent A, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;**104**:F171–F175.

Non ci sono significative differenze fra le coorti nella proporzione di lattanti con apnea, brachicardia, desaturazione e necessità di supporto respiratorio dopo la vaccinazione.

4CMenB non incrementa il rischio di reazioni avverse gravi in lattanti prematuri ospedalizzati.

Calendario Vaccinale per la Vita

4° Edizione 2019

Vaccino	0gg-30gg	3° mese		4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇨	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa			DTPa			*DTPa***				*DTPa***	dTpa	*dTpa**** ogni 10 anni		
IPV		IPV			IPV			IPV				IPV	IPV			
Epatite B	*Ep B**	Ep B			Ep B			Ep B								
Hib		Hib			Hib			Hib								
Pneumococco		PCV			PCV			PCV	*PCV ^^*			PCV13/PPV23				PCV13/PPV23
MPRV									MPRV	MPRV			*MPRV*****			
MPR									MPR		*oppure* MPR + V		*MPR***** + V^*			
Varicella									V							
Meningococco ACWY									Men ACWY coniugato §	Men ACWY coniugato §		Men ACWY coniugato	Men ACWY coniugato §	*Men ACWY coniugato*		
Meningococco B			*Men B 3 # dosi (2 dosi dopo inserimento schedula 'inglese' in RCP – vedi testo)*						Men B#	Men B#		Men B#	Men B#	*Men B#*		
HPV													HPV°		*HPV°*	
Influenza									*Influenza°°*				Influenza		Influenza°°	
Herpes Zoster															HZ	*HZ ##*
Rotavirus			*Rotavirus*													
Epatite A										*EpA ####						

Men B

Cosomministrare nella stessa seduta

In seduta separata/possibile cosomministrazione con Rotavirus

Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate

Vaccini per categorie a rischio o suscettibili

Tabella 1. Quadro riassuntivo della posologia

Età alla prima dose	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi[a]	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi di età con un intervallo di almeno 6 mesi tra la serie primaria e la dose di richiamo [b,c]
Bambini di età compresa tra 3 e 5 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	
Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Nei soggetti a rischio continuativo di esposizione alla malattia meningococcica deve essere tenuta in considerazione una dose di richiamo, sulla base delle raccomandazioni ufficiali [d]
Adolescenti (a partire dagli 11 anni) e adulti[e]			

Tabella 1. Quadro riassuntivo della posologia

Età alla prima dose	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi[a]	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi di età con un intervallo di almeno 6 mesi tra la serie primaria e la dose di richiamo [b, c]
Bambini di età compresa tra 3 e 5 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	
Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Nei soggetti a rischio continuativo di esposizione alla malattia meningococcica deve essere tenuta in considerazione una dose di richiamo, sulla base delle raccomandazioni ufficiali [d]
Adolescenti (a partire dagli 11 anni) e adulti*			

Cosa cambia?

Per i soggetti con più di 2 anni di età a rischio continuativo di malattia meningococcica deve essere presa in considerazione una dose booster:

- La necessità e la tempistica della somministrazione della dose booster viene demandata agli enti deputati a stilare raccomandazioni
- Ad oggi- pur raccomandando la vaccinazione contro menB negli a rischio- non ci sono indicazioni specifiche sul se e quando somministrare il booster

Vaccinazione contro il meningococco B

Abbiamo oggi a disposizione due diversi vaccini contro il Meningococco B:

- il vaccino 4cMenB, un vaccino a 4 componenti (3 proteine ricombinanti di membrana – fHbp, NHBA, NadA – e le vescicole di membrana OMV) autorizzato con schedule diverse a seconda dell'età a partire dal terzo mese di vita;
- Il vaccino a 2 componenti (due varianti fHbp) autorizzato con due schedule a 2 o 3 dosi, a partire dai 10 anni di età.

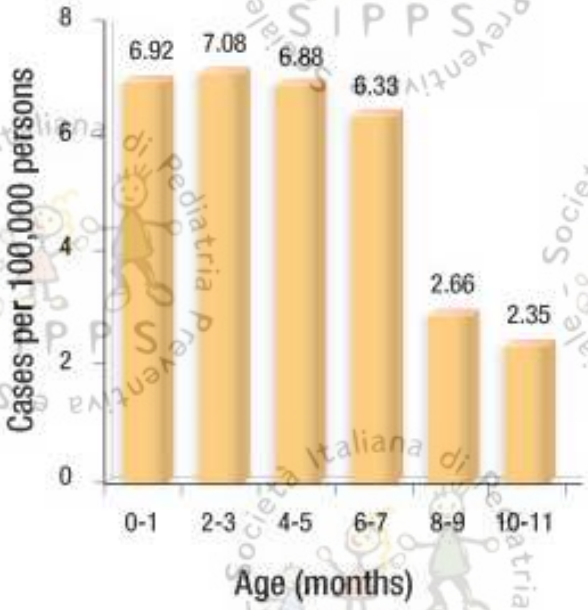
La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile.

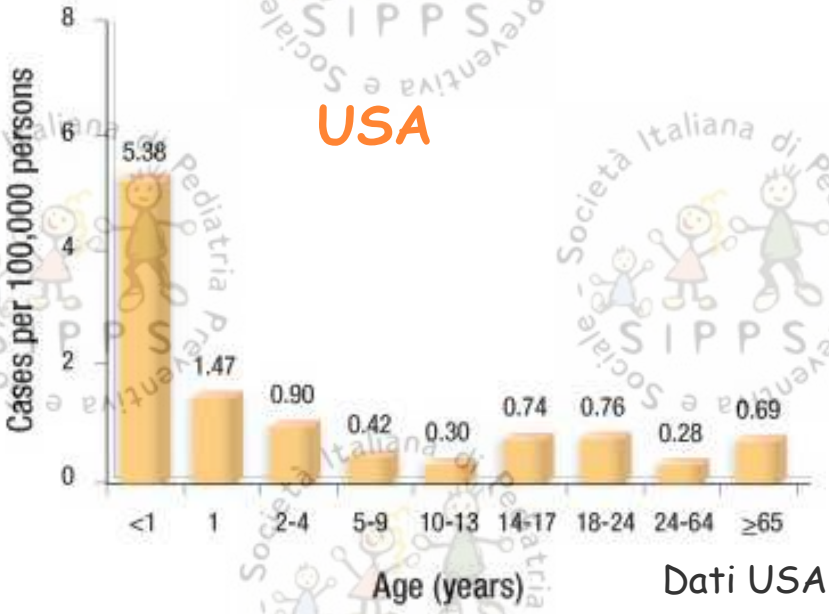
Per tali ragioni, **il Board del Calendario per la Vita raccomanda di mantenere l'offerta attiva e gratuita per tutti i lattanti con vaccino 4cMenB** come indicata dal PNPV 2017-2019. Peraltro, il Board, valutata l'evidenza di **efficacia sul campo e sicurezza dimostrata dalla schedula off-label del vaccino 4cMenB a tre dosi (2+1)** per i lattanti nel Regno Unito a partire dai 2 mesi di vita (di cui sono state ormai somministrate centinaia di migliaia di dosi), ritiene opportuno raccomandare di **mantenere la attuale schedula a 4 dosi (3+1) a partire dai 2 mesi di vita, e di valutare il possibile passaggio alla schedula 2+1 'inglese'** (eliminando quindi la attuale 3° dose effettuata al 6°-7° mese di vita) **non appena i dati dell'esperienza del Regno Unito saranno pubblicati e verrà conseguentemente aggiornata la scheda tecnica del vaccino.**
L'inizio precoce della vaccinazione anti-meningococco B consente infatti di conferire una protezione almeno parziale prima del picco dei casi, che si colloca tra il 4° e l'8° mese di vita.

La scelta della collocazione delle dosi di meningococco B ha rappresentato infatti un problema di non facile risoluzione, considerate le contrastanti necessità di effettuare 4 somministrazioni nel volgere di pochi mesi, di non effettuare più di 2 iniezioni simultaneamente e, nel limite del possibile, di evitare le co-somministrazioni del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini, visto l'incremento delle febbri di grado moderato/elevato ad esse conseguente rilevato durante i trial clinici registrativi del vaccino.
A tale proposito, si vuole sottolineare la **dimostrata sicurezza del vaccino 4cMenB nell'esperienza del Regno Unito, dove il vaccino è stato co-somministrato con le altre vaccinazioni di routine e con il paracetamolo per ridurre il rischio di rialzi febbrili.**

Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire gli schemi di inserimento del vaccino sia con la schedula 3+1 già da tempo adottata sulla base del PNPV2017-2019, sia con la schedula 2+1 'inglese', che sarebbe la migliore soluzione possibile per la protezione precoce contro il meningococco B, ma comporta lo svantaggio di un ritardo nella somministrazione della seconda dose di esavalente e pneumococco e l'inversione della sequenza dei vaccini rispetto alla schedula attuale; sia, ancora, con la schedula 2+1 attualmente approvata in scheda tecnica (schedula 'spagnola'), che inizia dai 3 mesi compiuti.
Tale schedula ritarda il completamento del ciclo di base contro il meningococco B ai 5 mesi compiuti, ma consente come vantaggio di non ritardare il completamento del ciclo di base dei vaccini esavalente+pneumococco, e di non modificare l'attuale sequenza vaccinale (che inizia a 61 giorni con esavalente+pneumococco, seguita dopo un mese dalla prima dose di meningococco B).

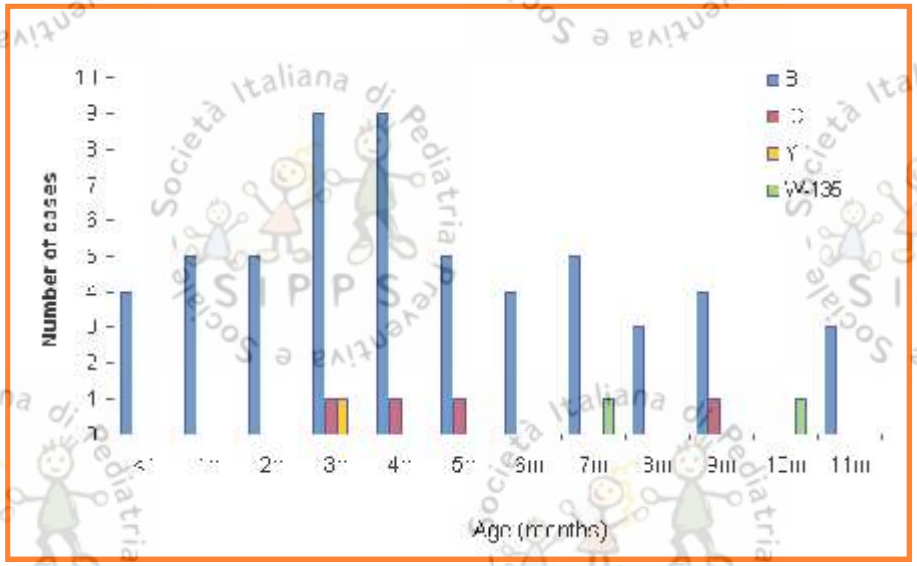
Incidenza per fasce d'età





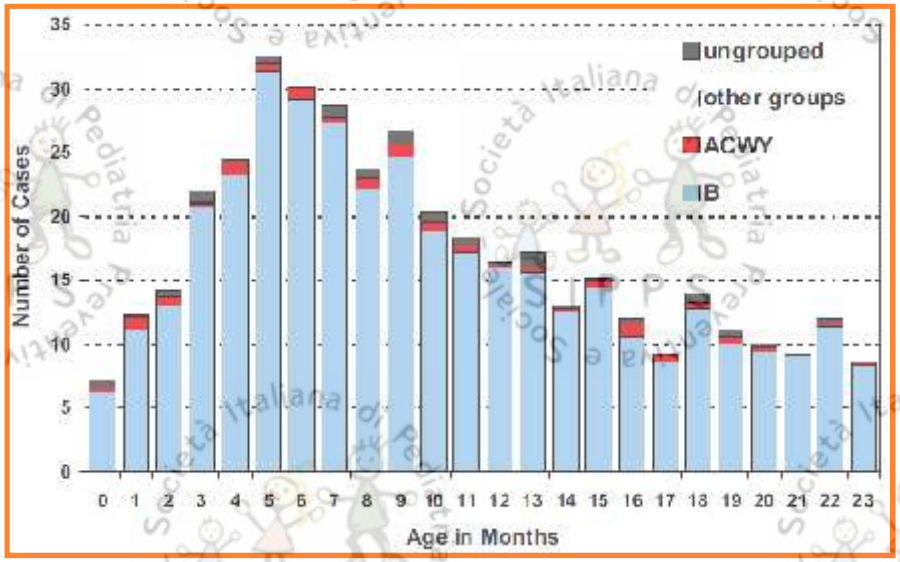
Dati USA 1998-2007

Francia, 2009



Parent du Châtelet I et al. *BEH* n 31-32, 2010

United Kingdom, 2006-2010



Ladhani SN, *Vaccine* 2012

TAKE HOME MESSAGES 1

- ✓ Il sierotipo B è responsabile del 70% delle meningiti in Europa, con un'incidenza di 1,5-2 casi/100000.
- ✓ Nei bambini <2 anni la malattia invasiva da Men B rappresenta oltre l'80% delle infezioni da meningococco
- ✓ Un approccio basato sulla "reverse vaccinology" ha permesso di identificare nuovi antigeni per il vaccino contro il Men B.
- ✓ Sono stati sviluppati due nuovi vaccini a 2 (antigeni fHBP A e B) e a 4 componenti: 3 antigeni (fHbp, NHBA e NadA) e le OMV-New Zealand.
- ✓ Ciascun antigene di 4CMenB induce anticorpi battericidi in soggetti vaccinati a partire dai 2 mesi di età.
- ✓ Il vaccino si è dimostrato immunogeno in lattanti e adolescenti, la risposta anticorpale è evidente dopo 2 dosi di vaccino nei lattanti ed è possibile stimolare una risposta con dose di richiamo

TAKE HOME MESSAGES 2

- ✓ Sono oggi disponibili in Italia i 2 vaccini, Bexsero®, a partire dai 2 mesi, e Trumenba®, a partire dai 10 anni.
- ✓ La nuova scheda tecnica approvata da EMA prevede la possibilità di uno schema a 2 dosi nel primo anno di vita (3-5 mesi) e richiamo dopo l'anno, in attesa della scheda inglese (2-5 mesi) e richiamo dopo l'anno.
- ✓ Dal 2017 per tutti i nuovi nati c'è l'offerta attiva e gratuita del vaccino a partire dal 61° giorno di vita.
- ✓ Alcune regioni stanno avviando la vaccinazione anche di adolescenti (12 anni compiuti) con un ciclo a 2 dosi, senza al momento necessità di richiami.
- ✓ Poiché al momento sembra che il vaccino non elimini lo stato di portatore, è necessario vaccinare il massimo numero possibile di soggetti eleggibili, per eradicare una malattia non frequente ma dalle conseguenze drammatiche.

Grazie per l'attenzione