



La Prevenzione della Malattia Meningococcica

Obiettivo Zero Casi

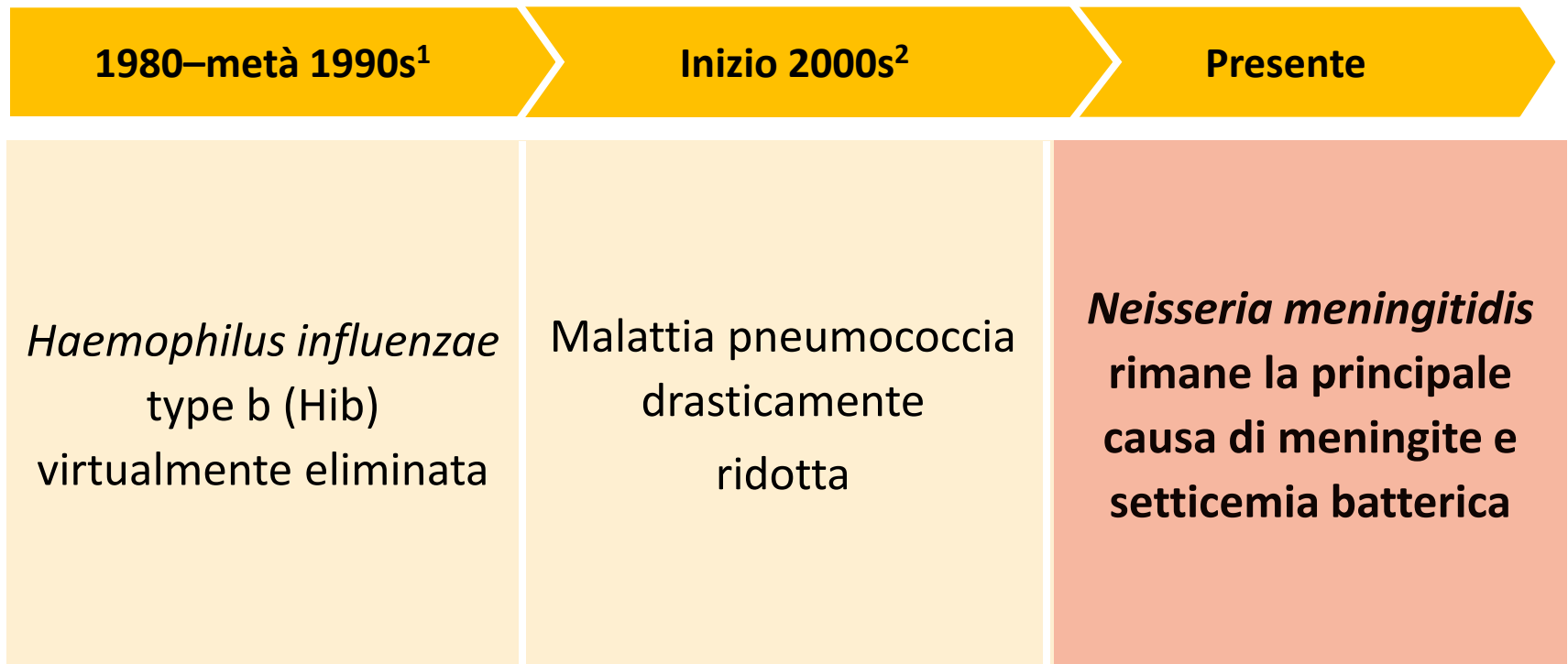
Ennio De Gregorio

Responsabile della Ricerca Novartis Vaccines (Italia)

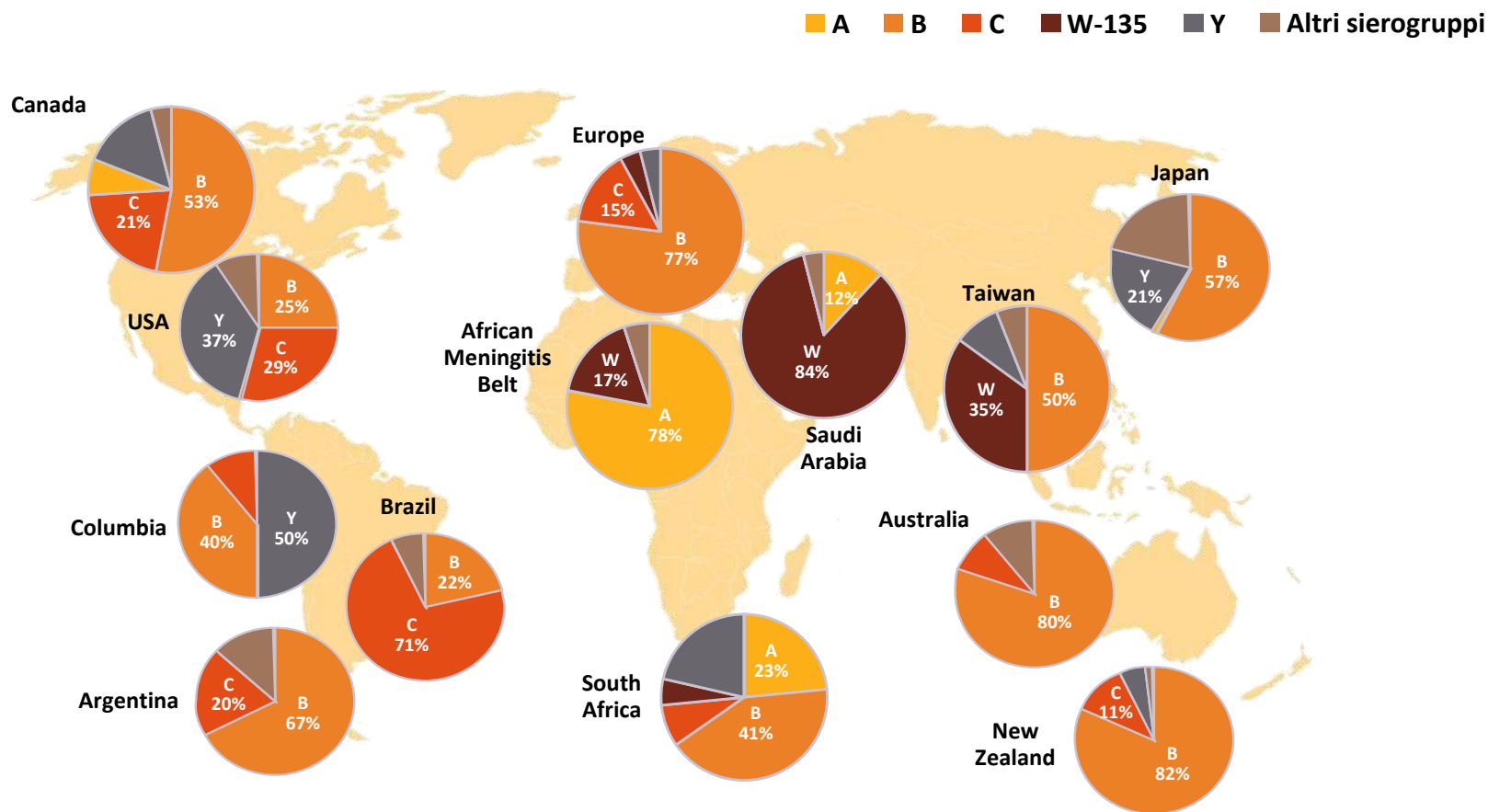
La malattia meningococcica

- ❖ È causata da diversi ceppi del batterio *Neisseria meningitidis* che provocano meningite e setticemia molto gravi
- ❖ I sierotipi A, B, C, W135 e Y sono responsabili della quasi totalità delle infezioni
- ❖ Ha un'incidenza compresa tra 0,5 e 5 per 100.000 persone, che tuttavia aumenta durante le epidemie (fino a 800 casi per 100.000)
- ❖ È associata a elevata mortalità e morbosità, soprattutto negli adolescenti e nei bambini. Nonostante il trattamento antibiotico:
 - Circa il **10%-14%** dei casi ha un esito fatale in **24-48 ore** dalla comparsa dei primi sintomi
 - Circa il **10%-20%** dei sopravvissuti manifesta gravi sequele

Il meningococco è la principale causa di meningite e setticemia in età pediatrica



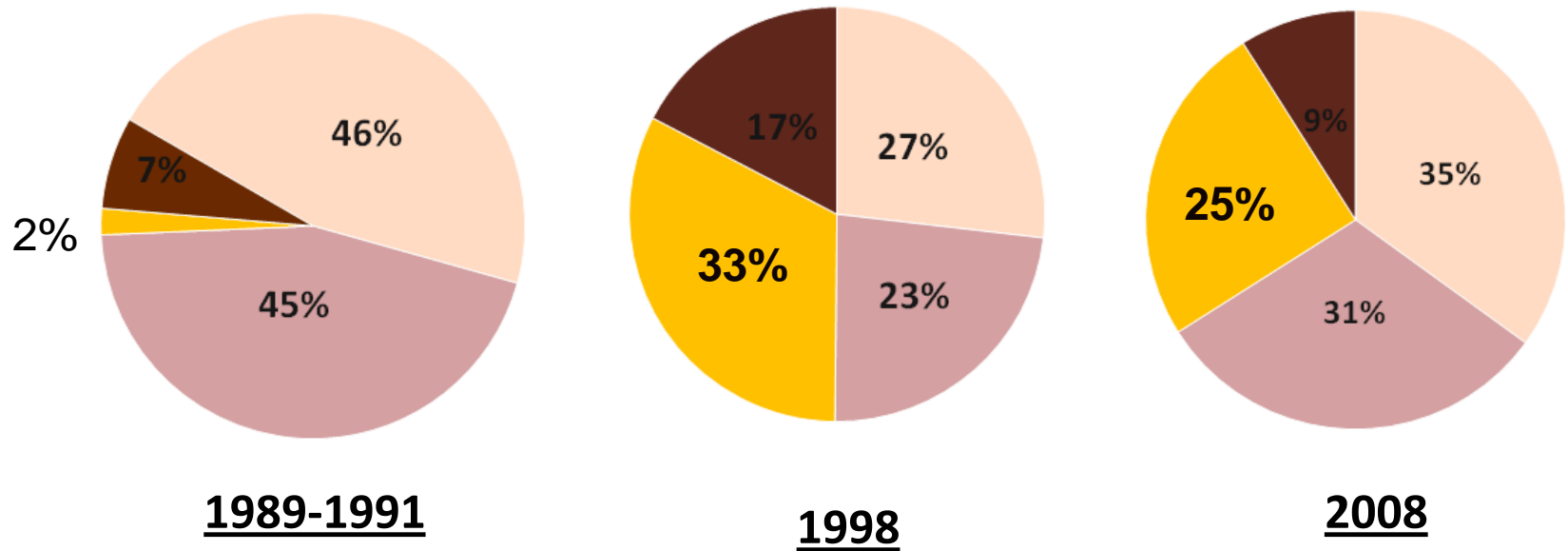
Distribuzione globale dei sierogruppi di *N. meningitidis*



L'epidemiologia del meningococco è dinamica: **varia geograficamente**

Variazione della distribuzione dei diversi sierogruppi nel tempo

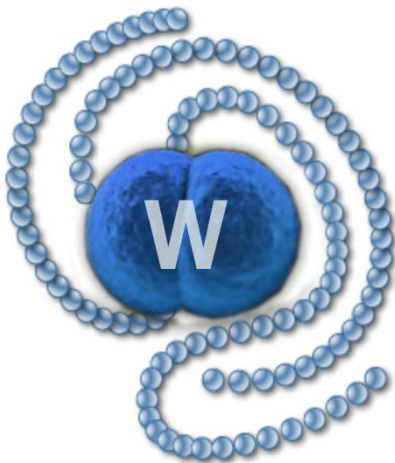
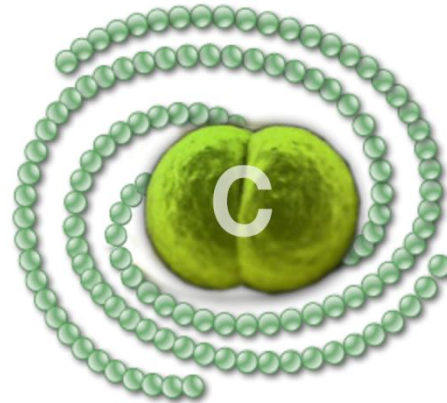
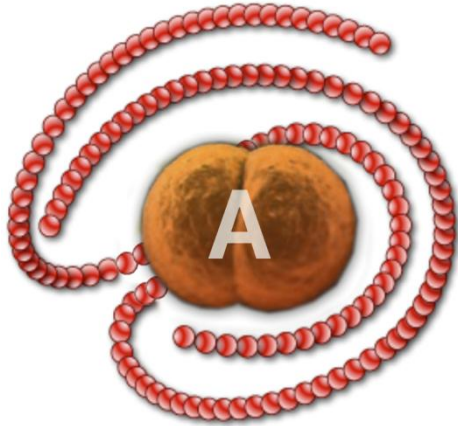
L'esempio US:



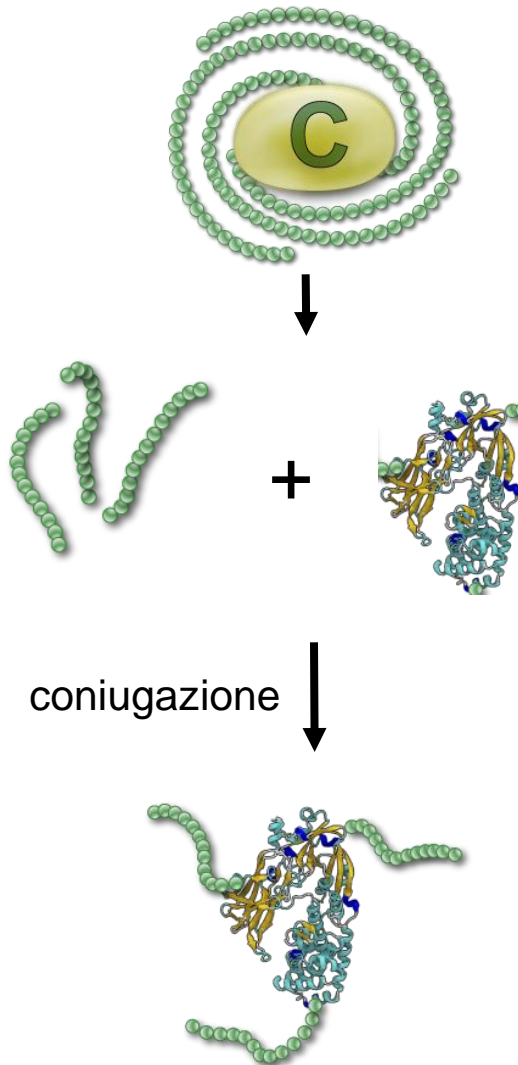
■ Sierogruppo B ■ Sierogruppo C ■ Sierogruppo Y ■ Sierogruppo W135 e non tipizzato

Neisseria meningitidis

Ciascun sierogruppo ha una diversa capsula polisaccaridica

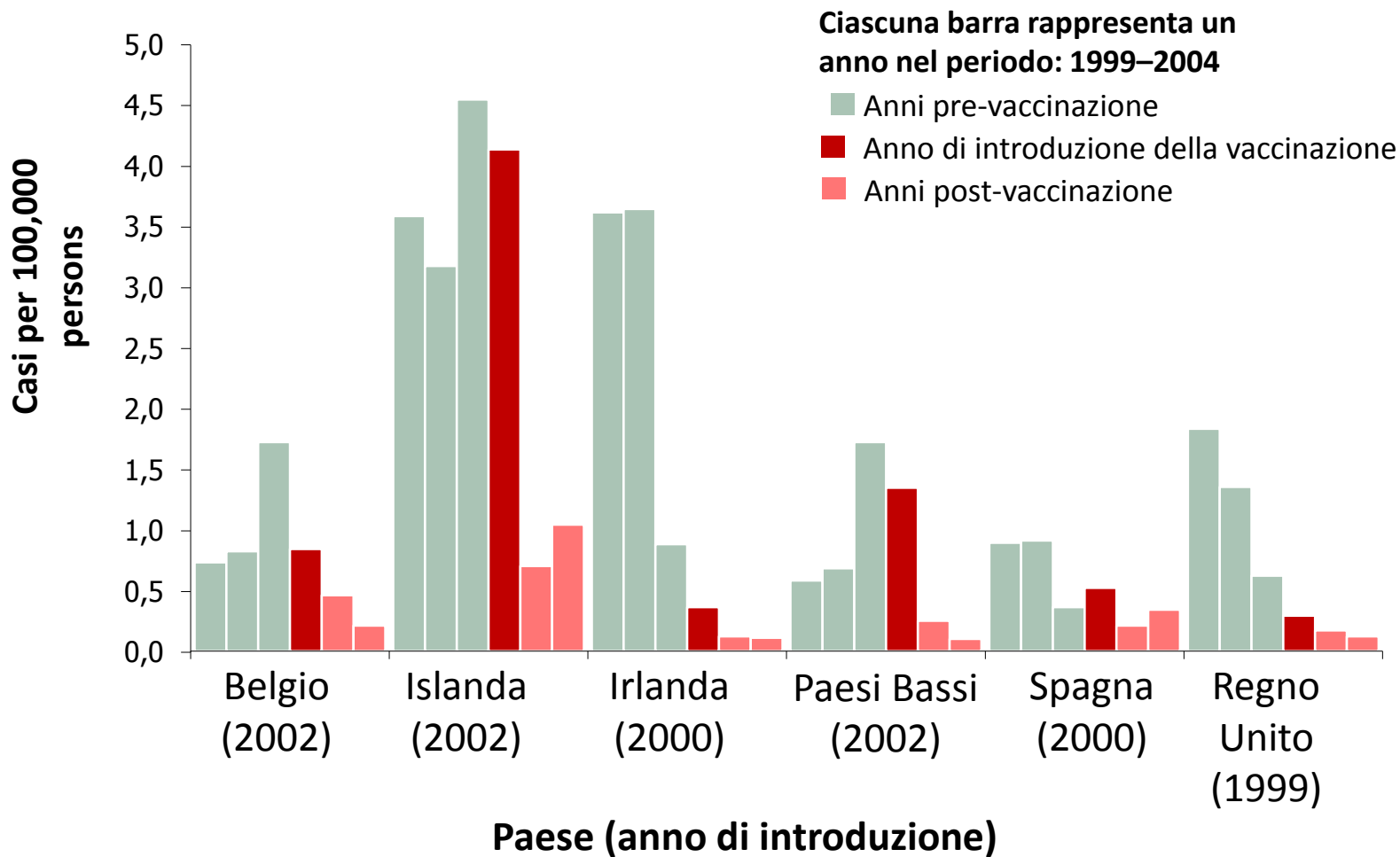


I vaccini meningococcici coniugati

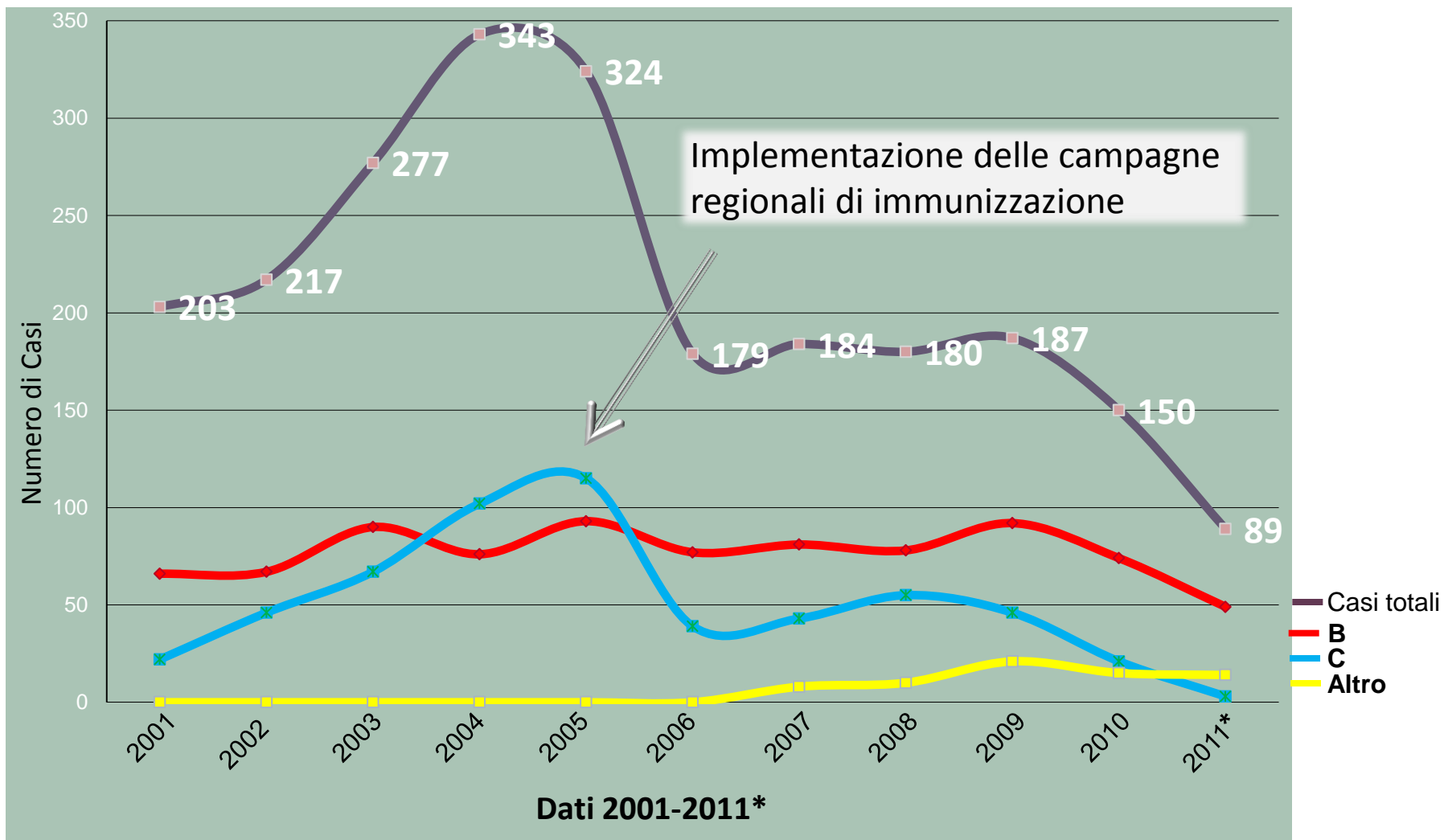


- ❖ Vaccini gliconiugati contro H. influenzae e Meningococco C sono stati sviluppati negli anni '90
- ❖ La coniugazione della capsula ad una proteina carrier aumenta l'immunogenicità del polisaccaride

I successi delle campagne di immunizzazione di massa (EU) con il vaccino coniugato contro il meningococco C



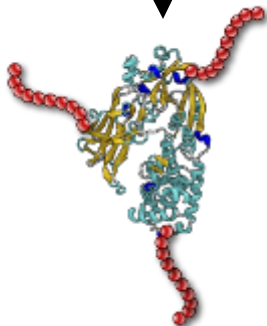
Il successo della vaccinazione contro il meningococco C in Italia



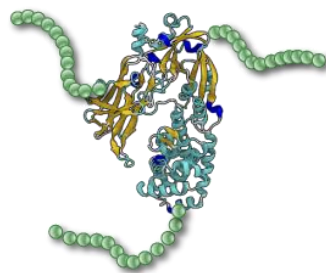
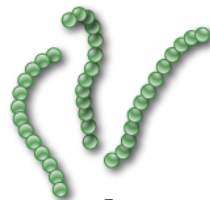
* I Dati 2011 sono parziali

Fonte: Dati SIMI (ISS)

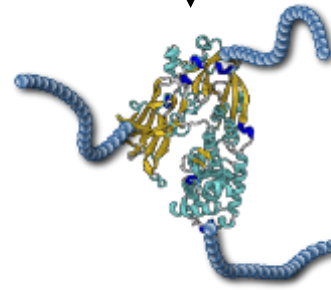
È stato sviluppato un vaccino quadrivalente coniugato per fornire protezione contro il meningococco A, C, Y, e W135



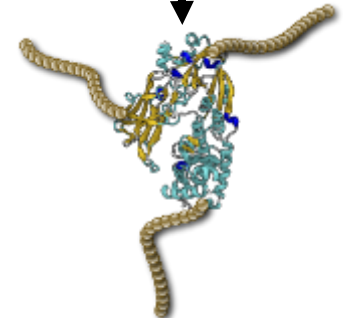
A antigen



C antigen



W antigen



Y antigen

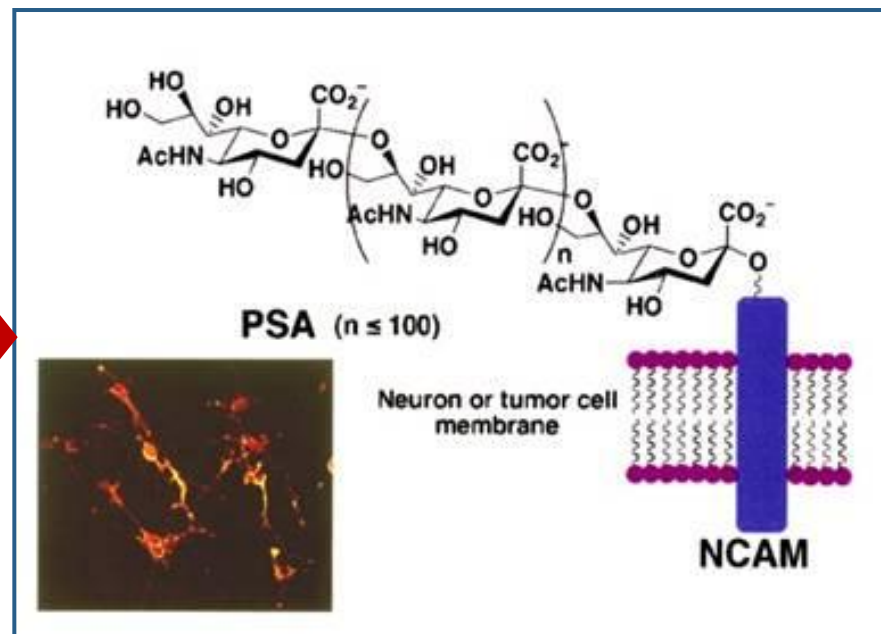
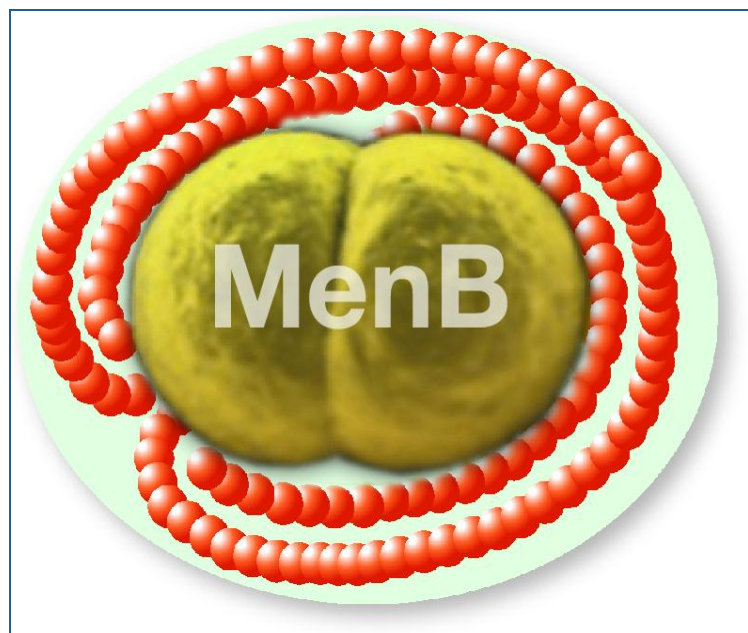
Registrato in 50 paesi

Il meningococco B

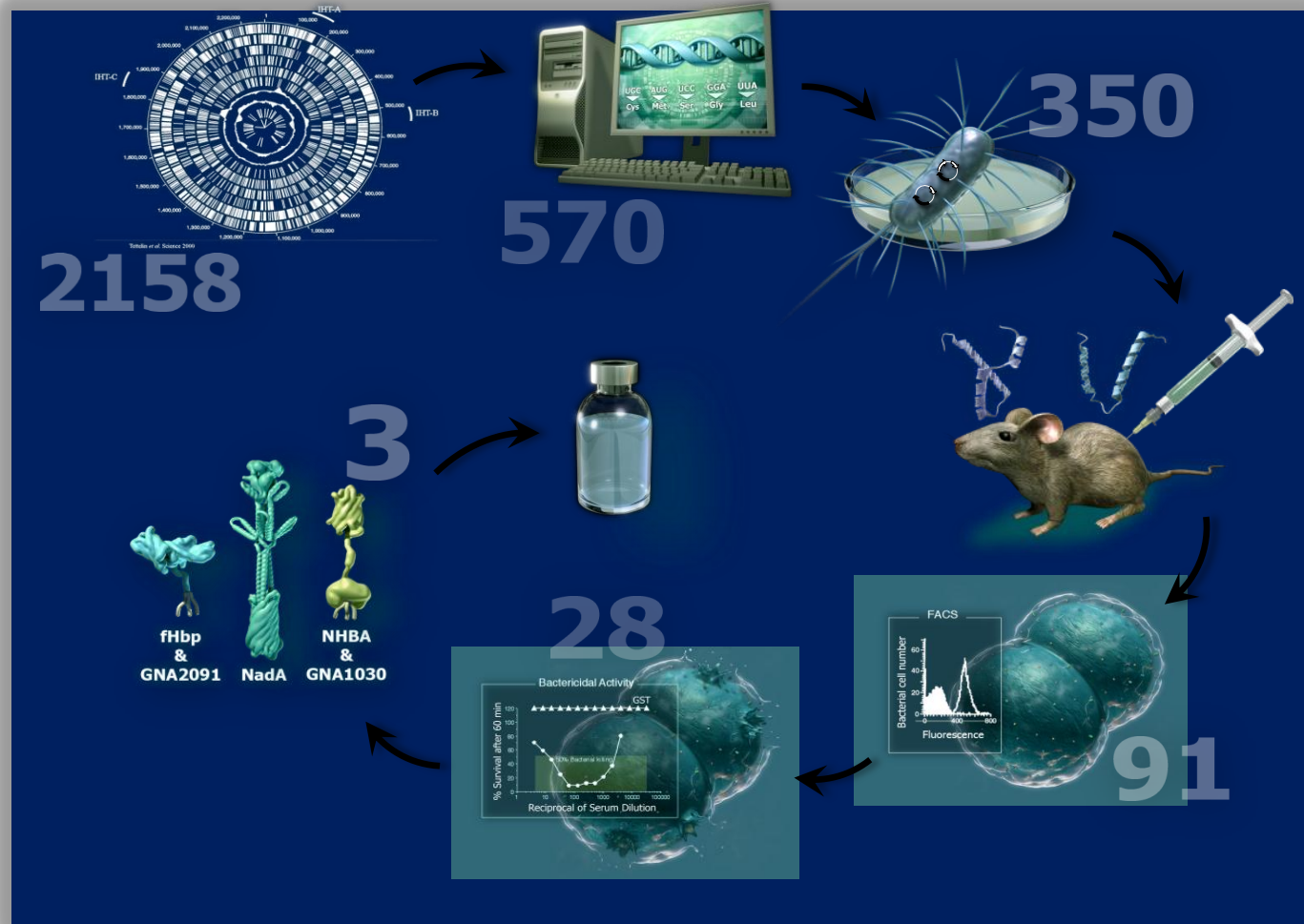
Una sfida per la ricerca scientifica

La capsula del Meningococco B è un self-antigen:

➔ *Non può essere utilizzata per la vaccinazione*



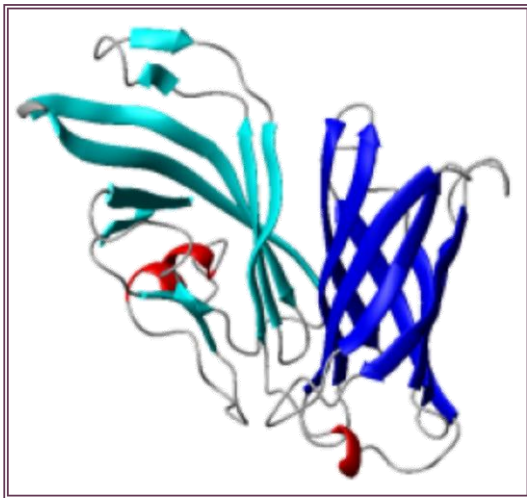
L'approccio innovativo per l'identificazione dei nuovi antigeni: la "Reverse Vaccinology"



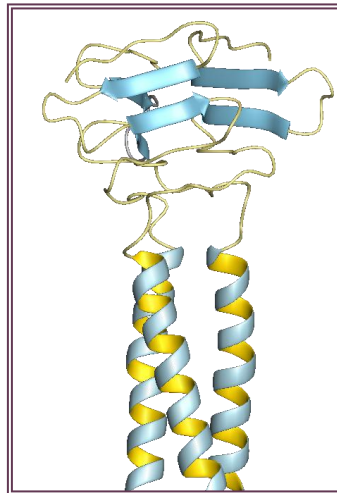
La **Reverse Vaccinology** ha permesso l'identificazione dei candidati migliori per il **vaccino contro il Meningococco B**

Il vaccino 4CMenB contiene 4 antigeni

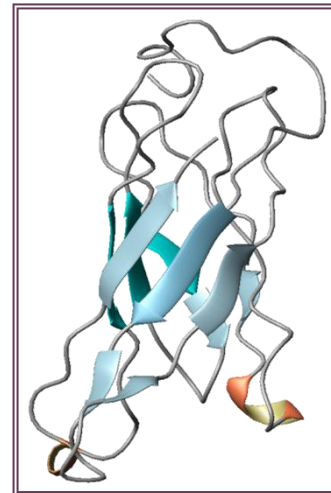
Antigeni di superficie conservati selezionati per indurre una risposta anticorpale battericida contro un ampio numero di ceppi



fHbp

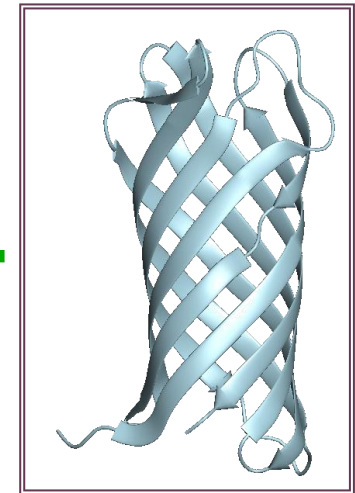


NadA



NHBA

+



**PorA 1.4
(NZ98/254 OMV)**

Piano di Sviluppo Clinico

- ✓ 8 studi clinici
 - 5 studi in bambini da 2 mesi a 6 mesi di età
 - 3 studi in adolescenti ≥ 11 anni di età e adulti
 - 6427 soggetti in totale
 - 4843 bambini inferiori ad un anno di vita
 - 1630 hanno ricevuto un richiamo durante il secondo anno di età
 - 1584 adolescenti e adulti
- ✓ In aree geografiche diverse (EU, Nord e Sud America)
 - 4CMenB è stato valutato in entrambi gli emisferi

4CMenB ha dimostrato di essere altamente immunogenico e di avere un profilo di tollerabilità accettabile a partire dai neonati di 2 mesi di età

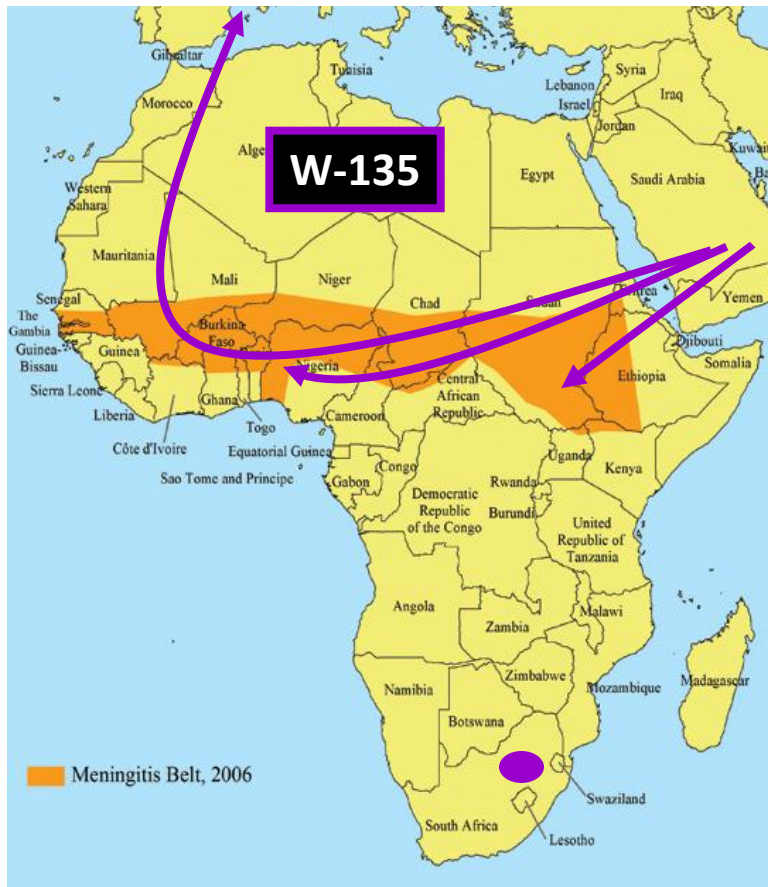
L'eradicazione della malattia meningococcica è finalmente possibile



- Nel 2010 è stata sottomessa all'Ente regolatorio europeo (EMA) la domanda di approvazione per 4CMenB
- Nel 2012 per la prima volta nella storia potremmo avere a disposizione tutti gli strumenti per combattere la malattia meningococcica
- **Abbiamo l'opportunità di eliminare la malattia meningococcica:
"Obiettivo Zero Casi"**

Back up

Diffusione del meningococco di sierogruppo W135

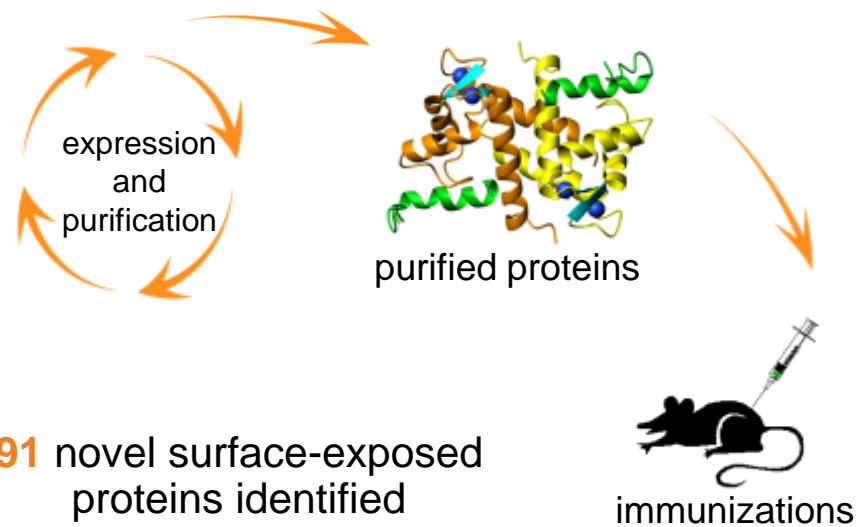
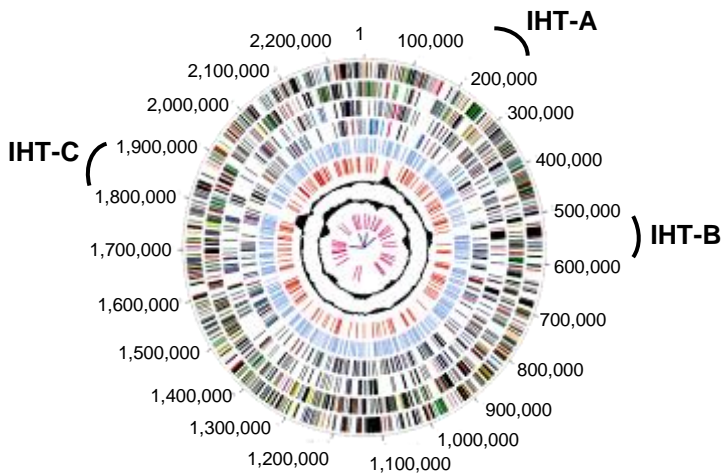


- Ha origine in Arabia Saudita nel 2000 durante un pellegrinaggio alla Mecca^{1,2}
- Si diffonde all’Africa e a tutto il mondo con il ritorno dei pellegrini in patria^{1,2}
- Diventa una causa comune di malattia nella cintura della meningite in Africa, ove la diffusione epidemica era dovuta principalmente al sierogruppo A^{1,2}
- Recentemente è diventata endemica in Sudafrica
- Casi di malattia si diffondono dall’Africa all’Europa, all’Asia e al Nord America^{1,2}

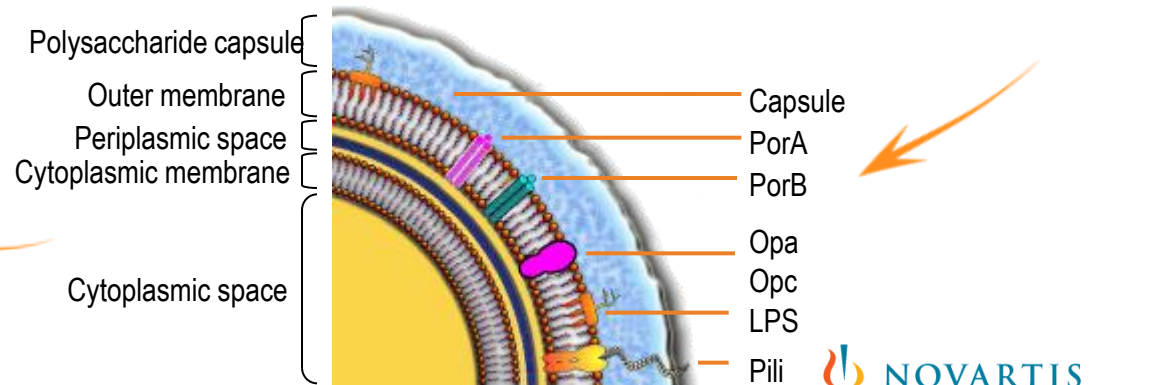
L' Approccio innovativo per l'identificazione delle proteine candidato vaccinale: "Reverse Vaccinology"

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

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

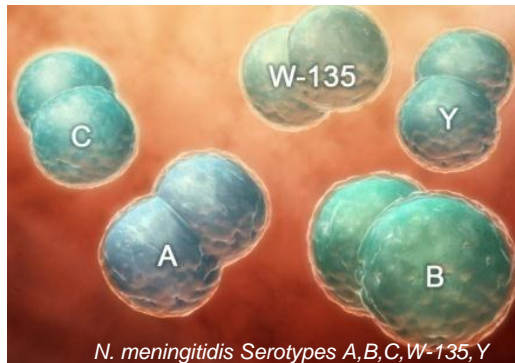


28 novel protein antigens with bactericidal activity were identified



Several types of *N. meningitidis* cause disease and vary over time

- Five major types (referred to as serogroups) of *N. meningitidis* – **A, B, C, W-135, and Y** – are responsible for nearly all meningococcal disease cases worldwide and vary in prevalence over time
- Unpredictable changes in serogroup distribution call for broader protection

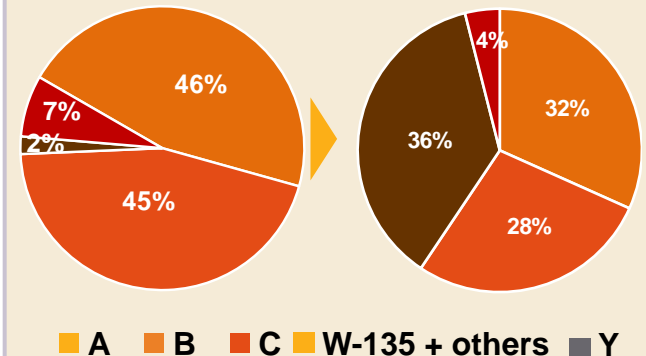


Changing epidemiology: US example – all age groups

(Has also occurred in Colombia, Brazil and other countries)

1989-1991¹

2009²



¹ Jackson LA, Wenger JD. *MMWR CDC. Surveill Summ.* 1993;42:21-30;

² CDC. ABCs, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 1998–2009.

Novartis' rally to fight meningococcal disease

Aiming to protect people of all ages from all serogroups



¹Serogroup W-135

²Bexsero Marketing Authorization Application submitted for use in ages 2months onward

Setting new standards in meningitis prevention

Fighting Meningococcal Disease

- The Novartis meningococcal vaccines portfolio aims to:
 - set new standards by helping to provide the most comprehensive protection for the broadest ages and serogroups
 - help prevent significant devastation caused by meningococcal disease
 - Meningococcal disease leads to 10-30% mortality and 10-20% morbidity
 - make a sustainable contribution to pediatric vaccination



Bexsero[®]: a revolutionary science approach

MenB remains an unmet public health challenge

- Meningococcal disease caused by serogroup B remains an important unmet public health challenge
 - Serogroup B is the most common cause of bacterial meningitis for which there is no effective routine vaccine
- Challenges to Vaccine Development
 - Traditional vaccine approaches have been unsuccessful
 - Diversity of strains which vary by region and shift over time
- Bexsero is the first investigational vaccine to help protect against a broad range of strains that cause meningococcal disease worldwide
 - As a multicomponent vaccine, Bexsero is well-suited to address the diversity of MenB strains
 - Developed by Novartis' breakthrough Reverse Vaccinology method
 - EU Marketing Authorization submitted end of 2010²



¹ Example: Novartis' Menveo (MenACWY-CRM), a quadrivalent conjugate vaccine for the prevention of the A, C, Y and W-135 strains

² Bexsero Marketing Authorization Application submitted for use in ages 2 months onward

La meningite meningococcica è la malattia invasiva più letale prevenibile con la vaccinazione

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

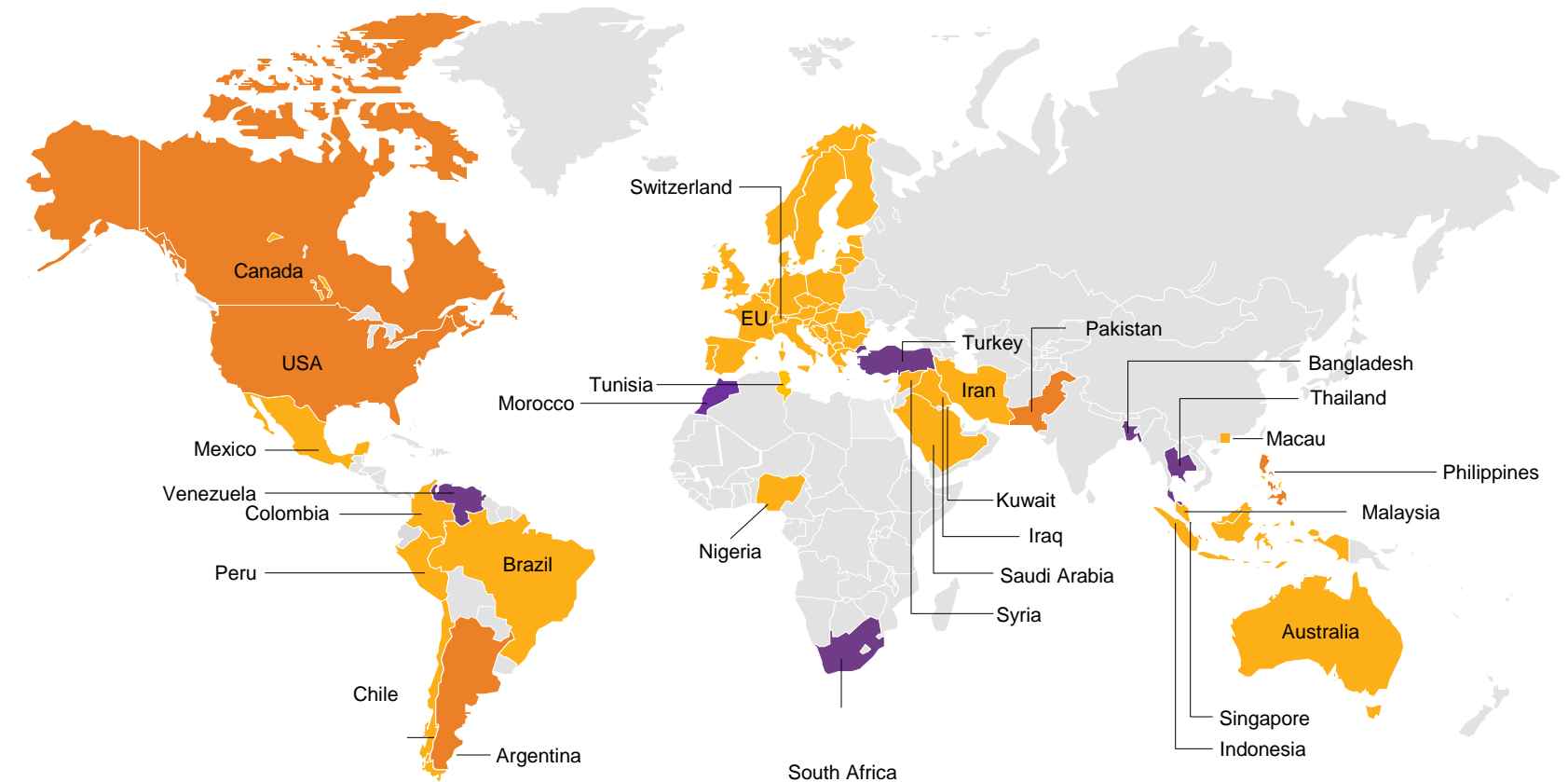
1. Rouquet P, et al. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:283-290; 2. WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_12_09/en/index.html;

3. WHO. Plague factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/print.html>; 4. Atkinson W et al, eds. *Epi and Prev of Vacc-Prev Dis.* 11th ed.

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm>; 5. Gerba CP, et al. *Wat Res.* 1996;30:2929-2940.

Dove è registrato il vaccino quadrivalente coniugato MENVEO®?

Registrato in 50 paesi



- Sottomesso per la registrazione
- Registrato a partire da 11 anni di età/raccomandato <11 anni in assenza di registrazione
- Registrato a partire dai 2 anni di età

Razionale per un vaccino multicomponente

Un vaccino multicomponente fornisce efficacia verso:

- Una **ampia varietà** di ceppi geneticamente diversi di meningococco di sierogruppo B, inclusi i ceppi ipervirulenti, che causano la malattia endemica e iperendemica
- per fronteggiare la costante evoluzione/dinamicità del batterio
- Minimizza la possibilità di insorgenza di escape mutants