

Tipologia, caratteristiche ed indicazioni del vaccino antipneumococcico

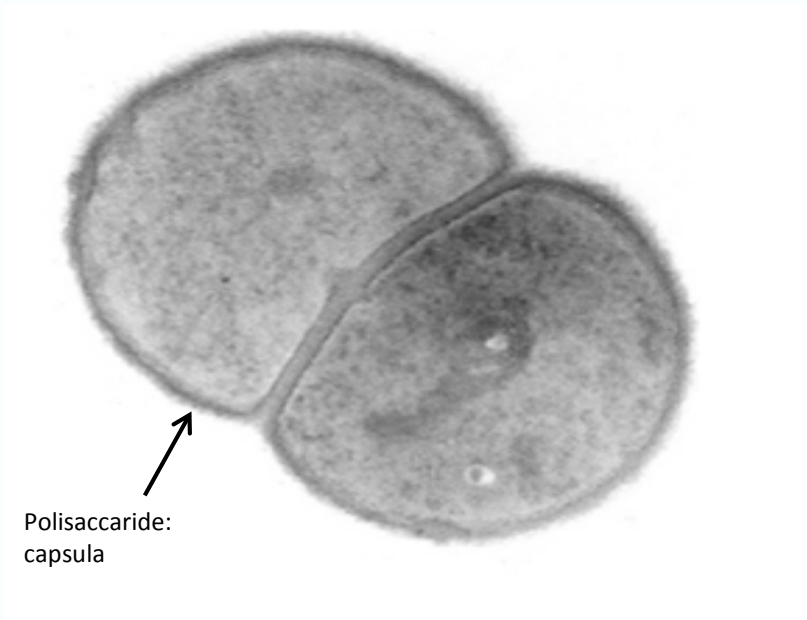
Alberto Fedele

Lo pneumococco è un comune agente patogeno

Lo *Streptococcus pneumoniae* è una causa comune di malattia, soprattutto tra i bambini piccoli, gli anziani e i soggetti con funzioni immunitarie compromesse ⁽¹⁾

La **parete cellulare** degli pneumococchi è ricoperta da uno strato viscoso polisaccaridico chiamato **capsula**

Questa rappresenta il **principale fattore di virulenza** perché **protegge i batteri dall'adesione degli anticorpi opsonizzanti e dalla distruzione da parte dei leucociti** ⁽¹⁾



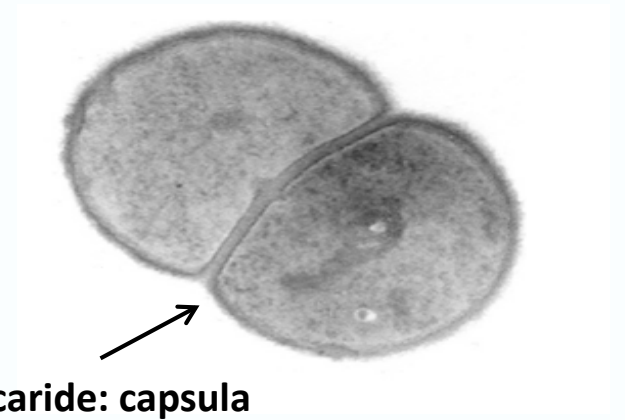
Scansione al microscopio elettronico di *Streptococcus pneumoniae* ⁽²⁾

1. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010 (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2011, p. 21.

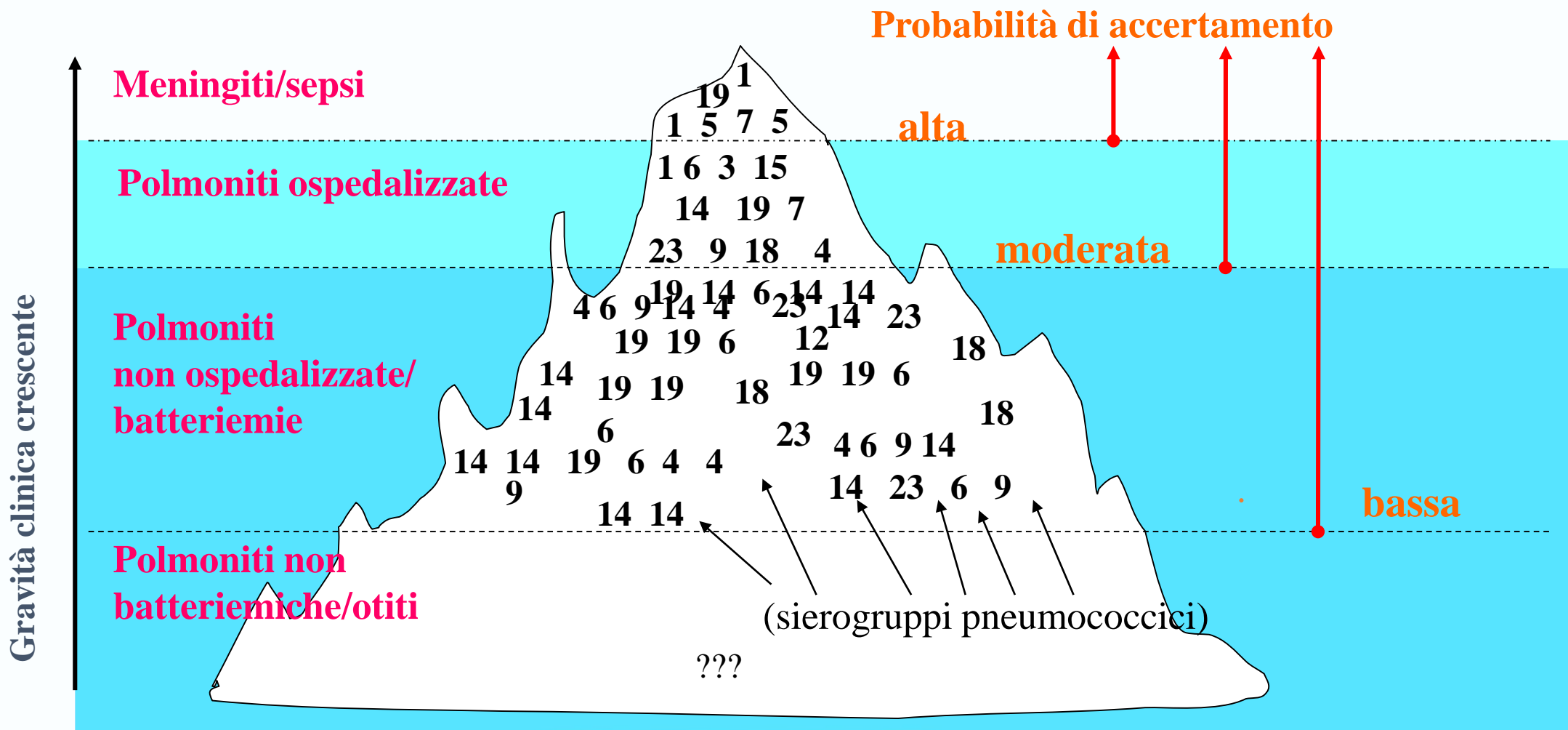
2. Pletz MW, et al. Int J Antimicrob Ag 2008; 32: 199-206.

Sierotipi (89)/sierogruppi (48) di *S.pneumoniae*

- 1
- 2
- 3
- 4*
- 5
- 6A, 6B*
- 7A,7B,7C,7F
- 8
- 9A,9L,9N, 9V*
- 10A, 10B, 10C, 10F
- 11A,11B,11C,11D
- 12A,12B,12F
- 13
- 14*
- 15A,15B,15C,15F
- 16A,16F
- 17A,17F
- 18A,18B,18C*,18F
- 19A,19B,19C,19F*
- 20
- 21
- 22A,22F
- 23A,23B,23F*
- 24A,24B,24F
- 25A,25F
- 27
- 28A,28F
- 29
- 31
- 32A,32F
- 33A,33B,33C, 33D,33F
- 34
- 35A,35B,35C,35F
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41A,41F
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47A,47F
- 48

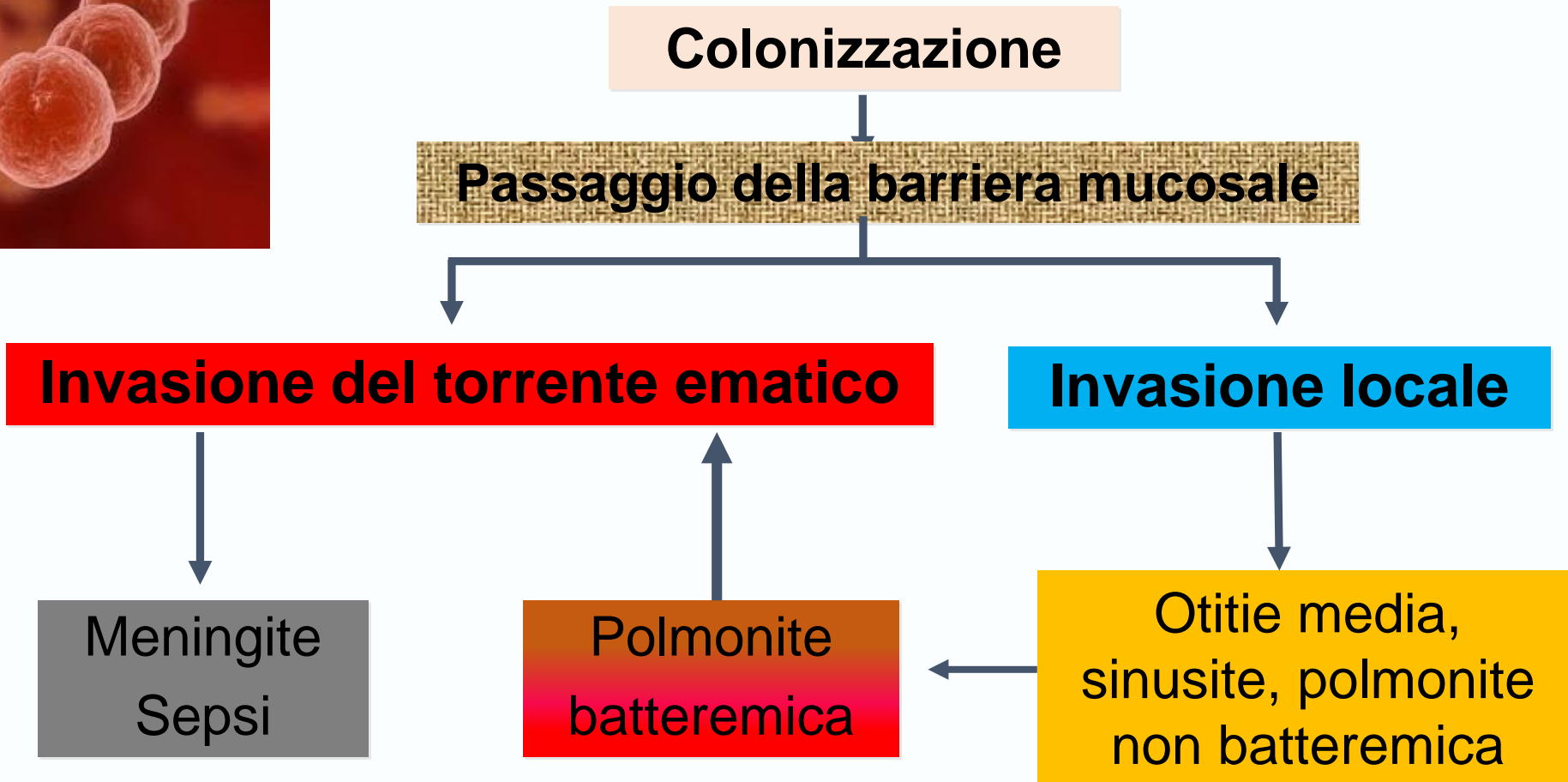


L'Iceberg delle malattie invasive da pneumococco





Malattia Penumococcica: Patogenesi



Sovrapposizione tra polmoniti da *S. pneumoniae* ed infezioni invasive

Polmoniti da *S. pneumoniae*

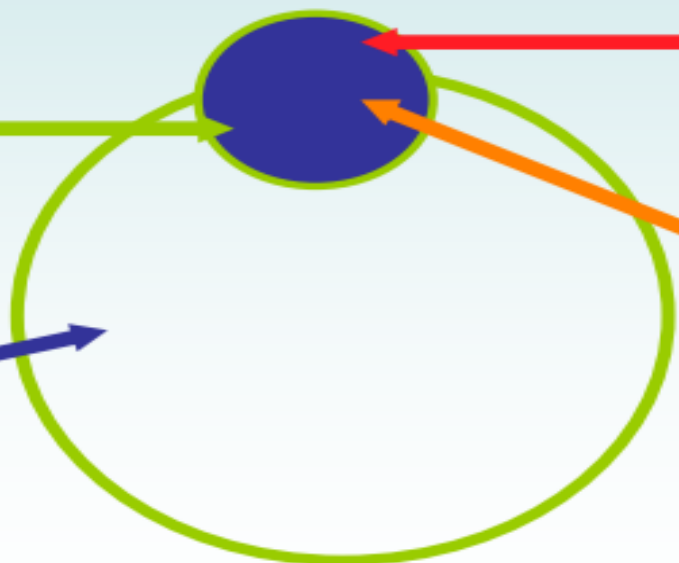
Malattie invasive da *S. pneumoniae*

Polmonite batteriémica (≈ 20%)

Polmonite non-batteriémica (≈ 80%)

Meningite (5-10%) e pleurite, artrite, ecc (< 5%)

Polmonite batteriémica (≈ 80-90%)



GM Fara, 5.07.05

Fedson, 1999 8

***Streptococco Pneumoniae*: EPIDEMIOLOGIA**

MENINGITI

1° agente causale in Europa
1.500/3.000 casi/anno in Francia
2° agente causale in Nord America
5.000 casi anno in USA

OTITI

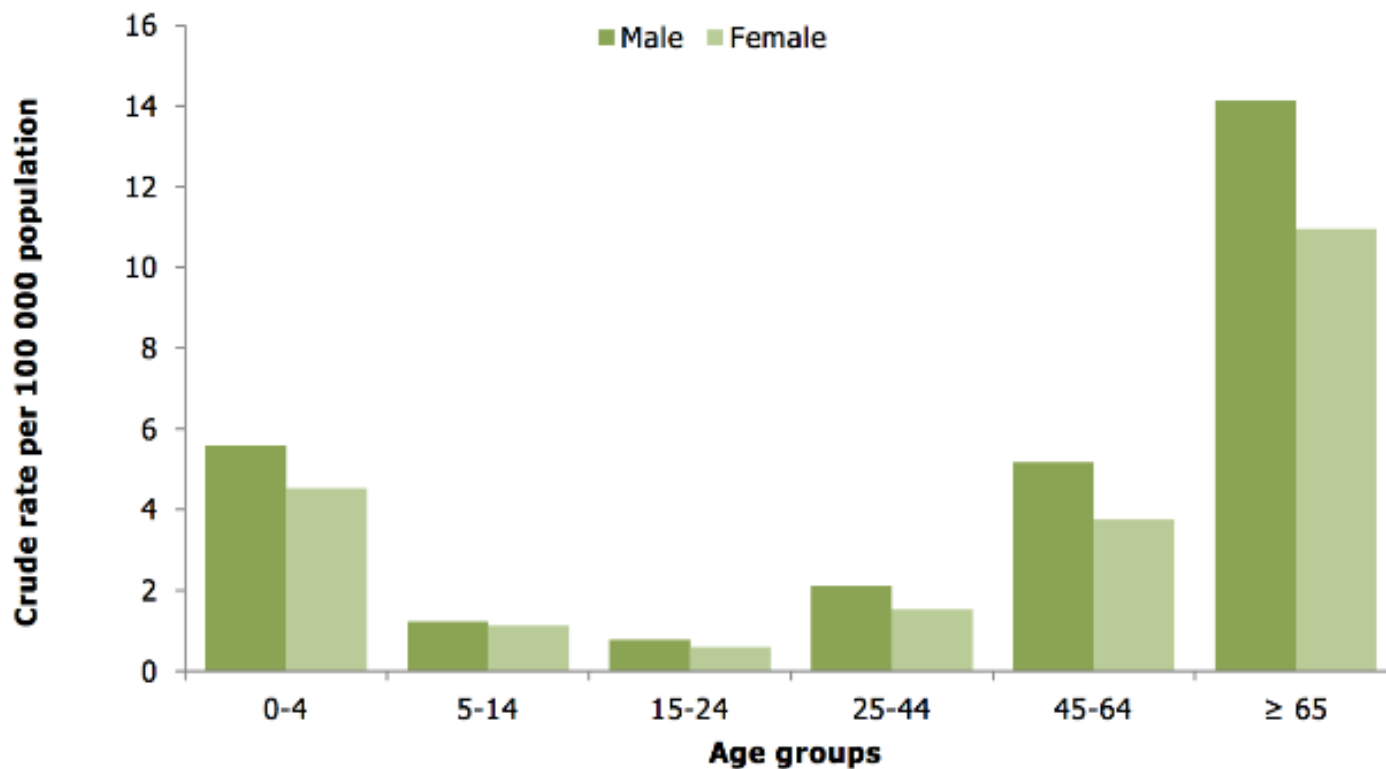
1° agente causale al mondo
50% delle otiti medie
25.0000 casi/anno in Francia

POLMONITI

USA : 500.000 casi/anno
Francia : 125.000 casi/anno
Italia : 105.000 casi/anno
1° AGENTE CAUSALE AL MONDO



Figure 14. Rates of confirmed invasive pneumococcal disease reported cases by age and gender, EU/EEA, 2012



Source: Country reports from Austria, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden and United Kingdom.



Tipi di vaccino antipneumococcico

1. Polisaccaridico

(Polisaccaridi purificati di membrana capsulare)

2. Coniugato

(polisaccaride capsulare - proteina carrier)

Anticorpi rivolti verso differenti sierotipi di polisaccaridi capsulari sono protettivi

- Anticorpi contro il polisaccaride capsulare sono protettivi¹
- La distribuzione dei sierotipi varia tra Paese e Paese¹
- La Cross-protezione è stata descritta tra diversi sierotipi ma solo all'interno di uno stesso gruppo⁴

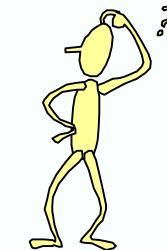
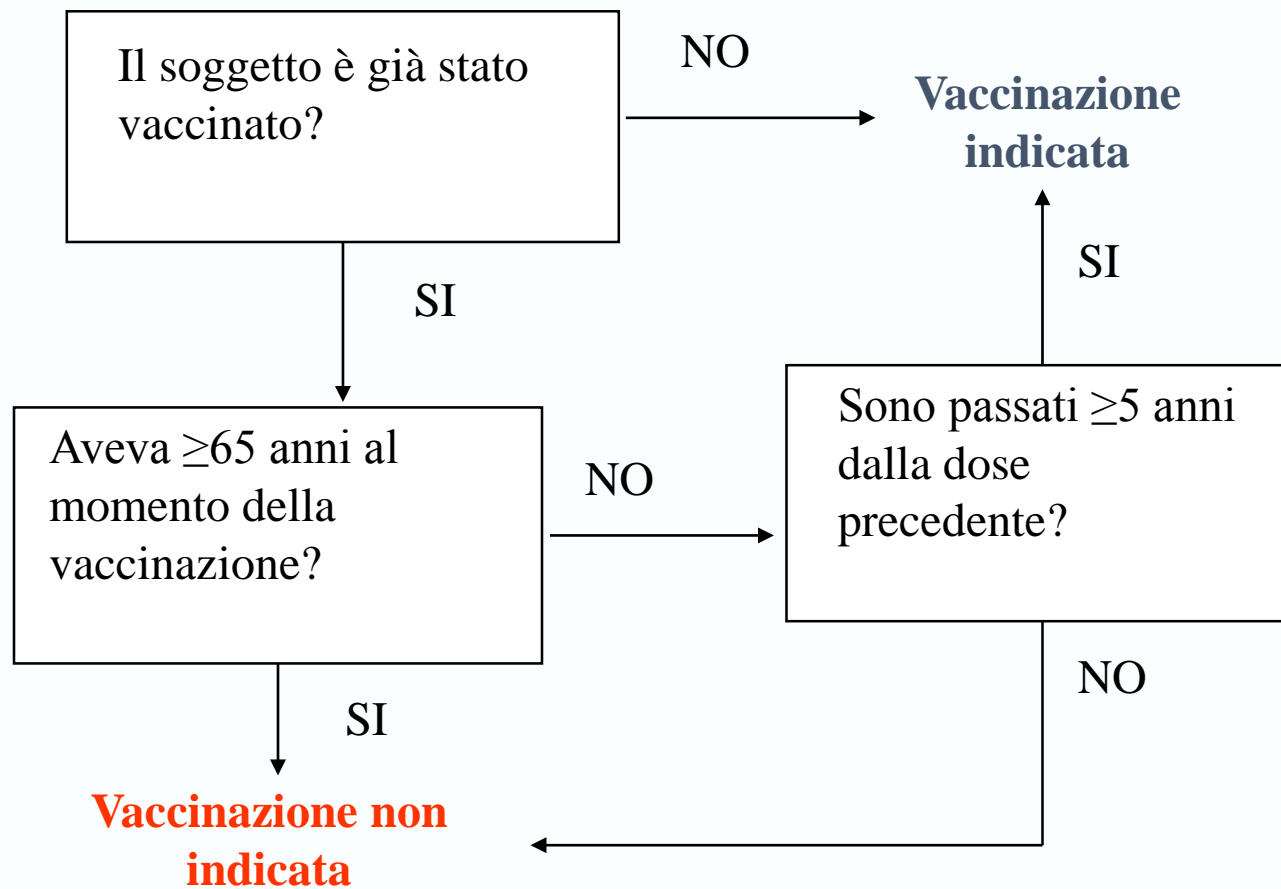
1. Pneumococcal Vaccines. The impact of conjugate vaccines. (Ed.) Siber GR, et al. ASM Press. 2008.

2. Martens P, et al. *BMC Infect Dis.* 2004;30;4(1):21.

3. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.

4. Robbins JB, et al. *J Infec Dis.* 1983;148:1136-59.

Vaccinazione dei soggetti ≥ 65 anni



MMWR - ACIP Recommendations, April 1997

Sulla base del fatto che anticorpi rivolti verso la capsula sono protettivi, già dagli inizi del XX secolo si è lavorato per ottenere dei vaccini contro lo pneumococco

VACCINI DI PRIMA GENERAZIONE

- 1911-14 preparazioni di cellule intere
- 1930 sviluppo del vaccino polivalente con sierotipi attenuati
- Metà anni '30 sviluppo di vaccini polivalenti contenenti materiale capsulare parzialmente purificato
- Fine anni '40 primi studi di efficacia; entrano in commercio i vaccini polisaccaridici polivalenti
- Primi anni '50 la prima generazione di polisaccaridi pneumococcici esce dal mercato

VACCINI DI SECONDA GENERAZIONE

- **VACCINI POLISACCARIDICI POLIVALENTI**
- 1977 un vaccino 14-valente viene registrato negli USA
- 1983 il vaccino 23-valente viene registrato negli USA

Dopo i primi tentativi con approccio jenneriano con preparati a cellule intere, altamente reattogeni, si è compreso che per la protezione era sufficiente elicitare una risposta verso i polisaccaridi della capsula. Sono così nati i primi vaccini polisaccaridi. Questi vaccini però non ebbero successo in quanto non ben tollerati e scarsamente efficaci a causa della scarse possibilità di purificazione nella loro produzione. A partire dagli anni '70, grazie alle nuove tecniche di purificazione si sono ottenuti vaccini polisaccaridici di seconda generazione.

In particolare il vaccino 23 valente, registrato negli USA nel 1983 e poi da noi è tuttora in uso.

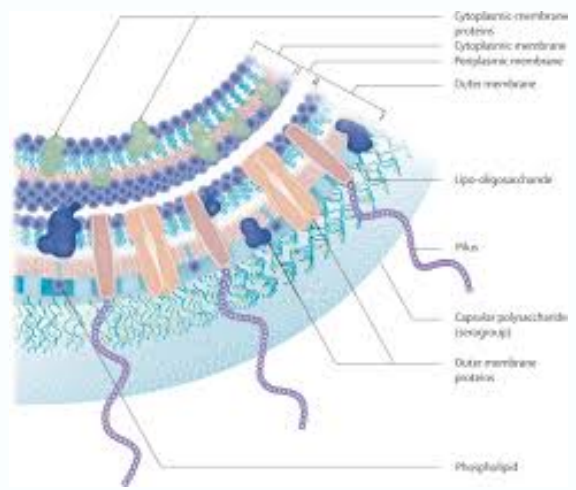
- 1 3 4 5 6B 7F 9V 14 18C 19A 19F 23F
- 2 8 9N 10A 11A 12F 15B 17F 20 22F 33F

Vaccino polisaccaridico 23 valente

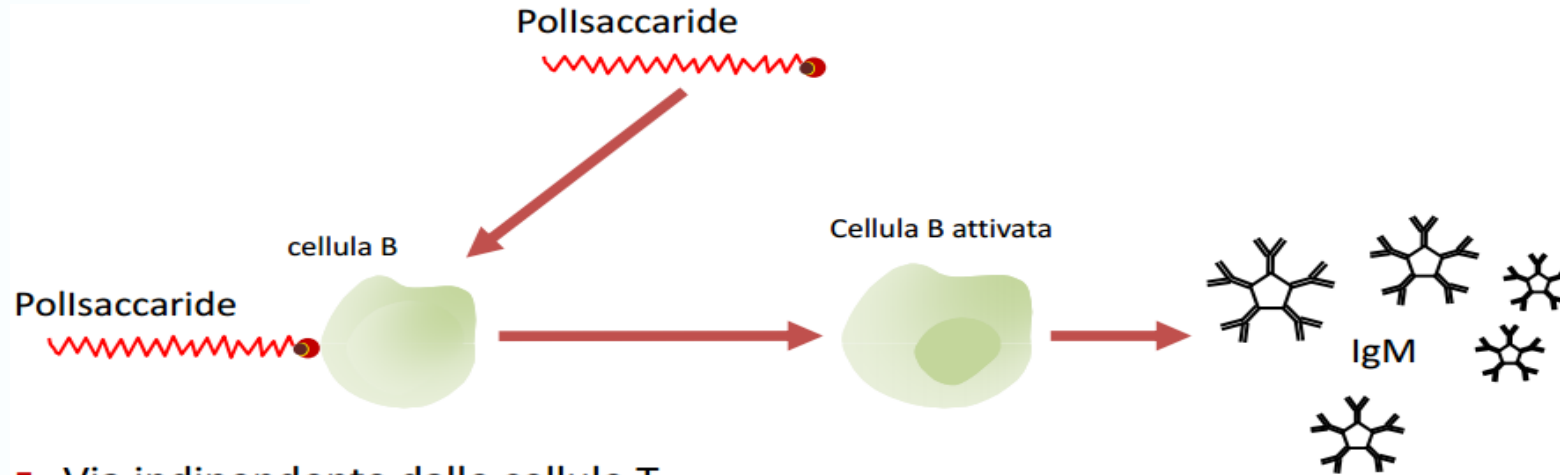


Polisaccaridi semplici

25 mcg x 23 = **575 mcg** di polisaccaridi



I vaccini Polisaccaridici attivano le cellule B ma non inducono memoria immunologica. Inefficaci nel bambino al di sotto dei 2 anni di età^{1,2}



- Via indipendente dalle cellule T
- Stimolano elettivamente le cellule B della memoria nella corticale della milza* (nota alla slide successiva)
- Risposta con IgM debole e di breve durata
- Scarsa affinità per l'antigene, e mancato switch a IgG
- Mancanza di effetto booster alla rivaccinazione
- Limitato o nullo impatto sul trasporto (carriage) nasofaringeo

1. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(3):213-20.

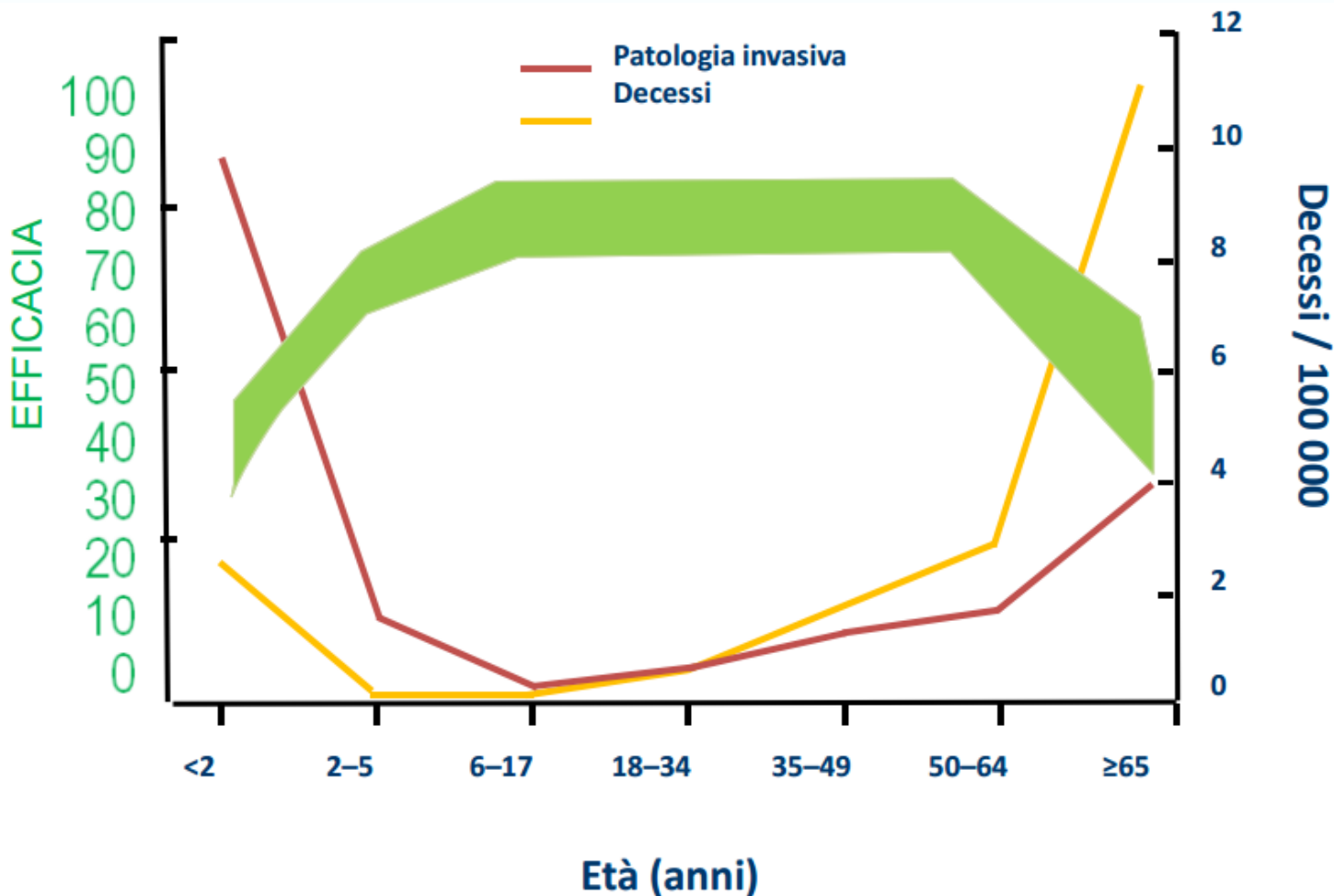
2. Overturf GD, et al. *Pediatrics*. 2000;106:367-376.

Indicazioni alla vaccinazione antipneumococcica

- Adulti ≥ 65 anni
- Soggetti 2-64 anni diabetici o portatori di patologie croniche cardiache, polmonari, epatiche
- Soggetti 2-64 anni con asplenia anatomica o funzionale
- Soggetti immunocompromessi: HIV, malattie linfoproliferative, insufficienza renale, terapia immunosoppressoria, trapiantati

MMWR - ACIP Recommendations, April 1997

L'efficacia sul campo (effectiveness) di PPV23 appare diminuire tra gli immunocompetenti più anziani. In definitiva funziona bene ma alle età in cui vi è minore rischio per MPI



Il Polisaccaride Capsulare e la Coniugazione con le Proteine Carrier



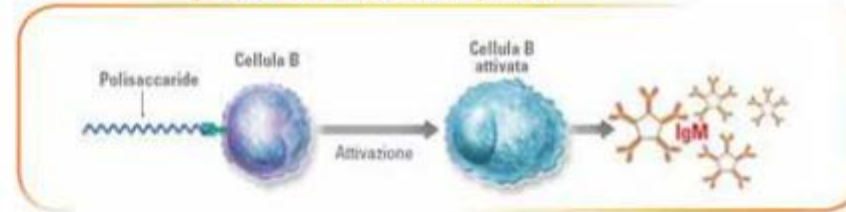
- Differenti proteine carrier sviluppate con caratteristiche specifiche:
 - **CRM197 - analogo non-tossico del tossoide difterico**
 - DT - tossoide difterico
 - TT - tossoide tetanico
 - OMP - proteina membrana esterna
 - PD - proteina D dell'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile
- I Tossoidi sono spesso usati poichè sono efficaci proteine carrier

PCV10			<i>Vaccine Type</i>
Protein D*	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F DT TT	6A,19A	
PCV13			
CRM197	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	3, 6A,19A	

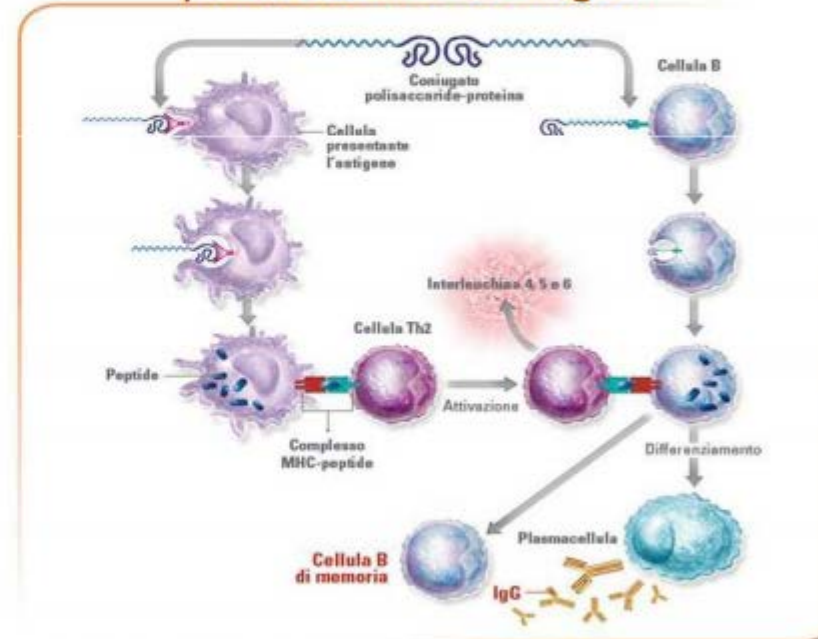
Vantaggi dei vaccini antipneumococcici coniugati

• I vaccini coniugati attivano entrambe le risposte innata e adattativa del sistema immunitario di un individuo portando alla produzione di anticorpi di classe IgG a più alta affinità per l'antigene ed alla formazione di cellule della memoria garantendo una risposta secondaria. Inoltre producono anticorpi di tipo secretorio che a livello delle mucose diminuiscono la possibilità di carriage.

polisaccaridici puri



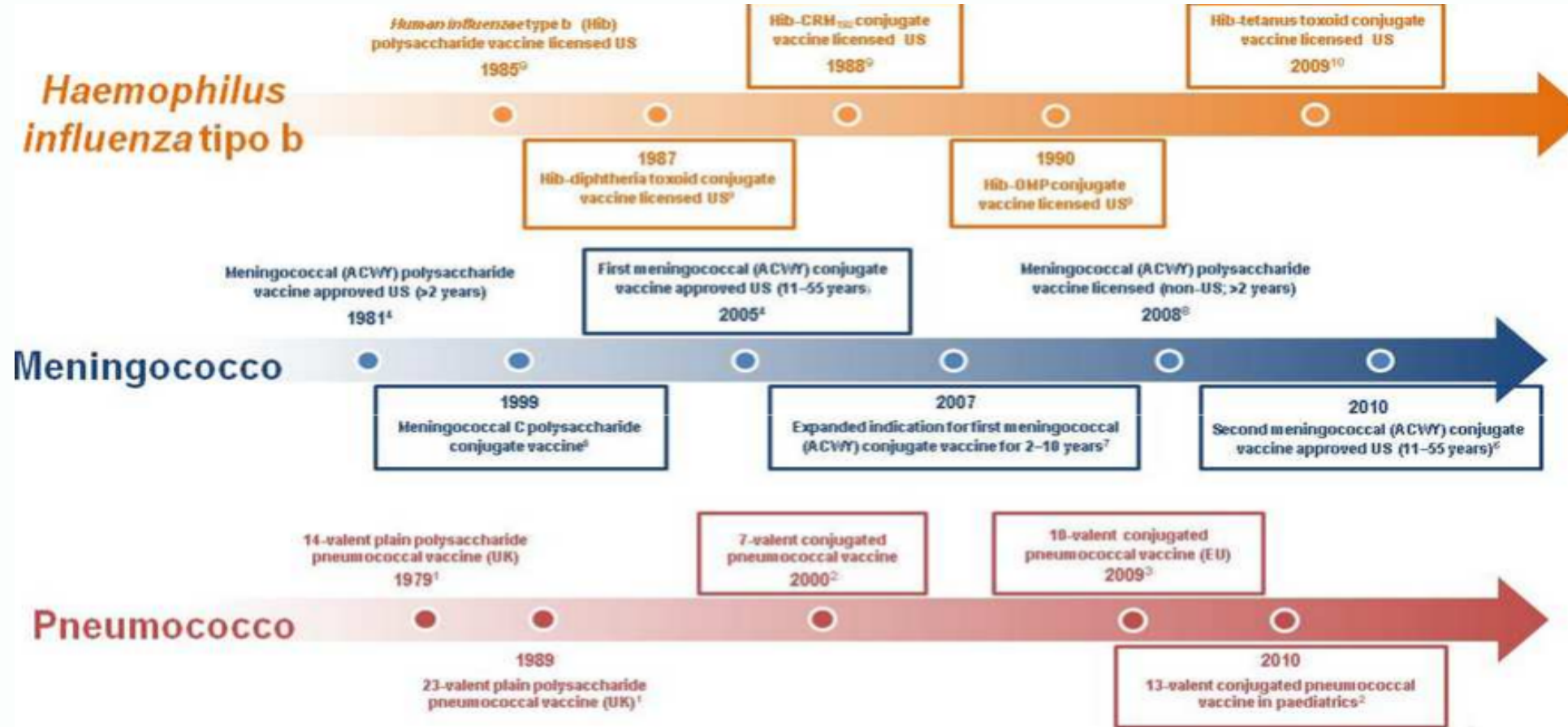
polisaccaridici coniugati



Risposta anticorpale agli antigeni coniugati alle proteine da parte del sistema immunitario ospite

I vaccini coniugati sono infatti in grado di ovviare ai problemi propri di quelli polisaccaridici puri

Lo sviluppo dei vaccini coniugati

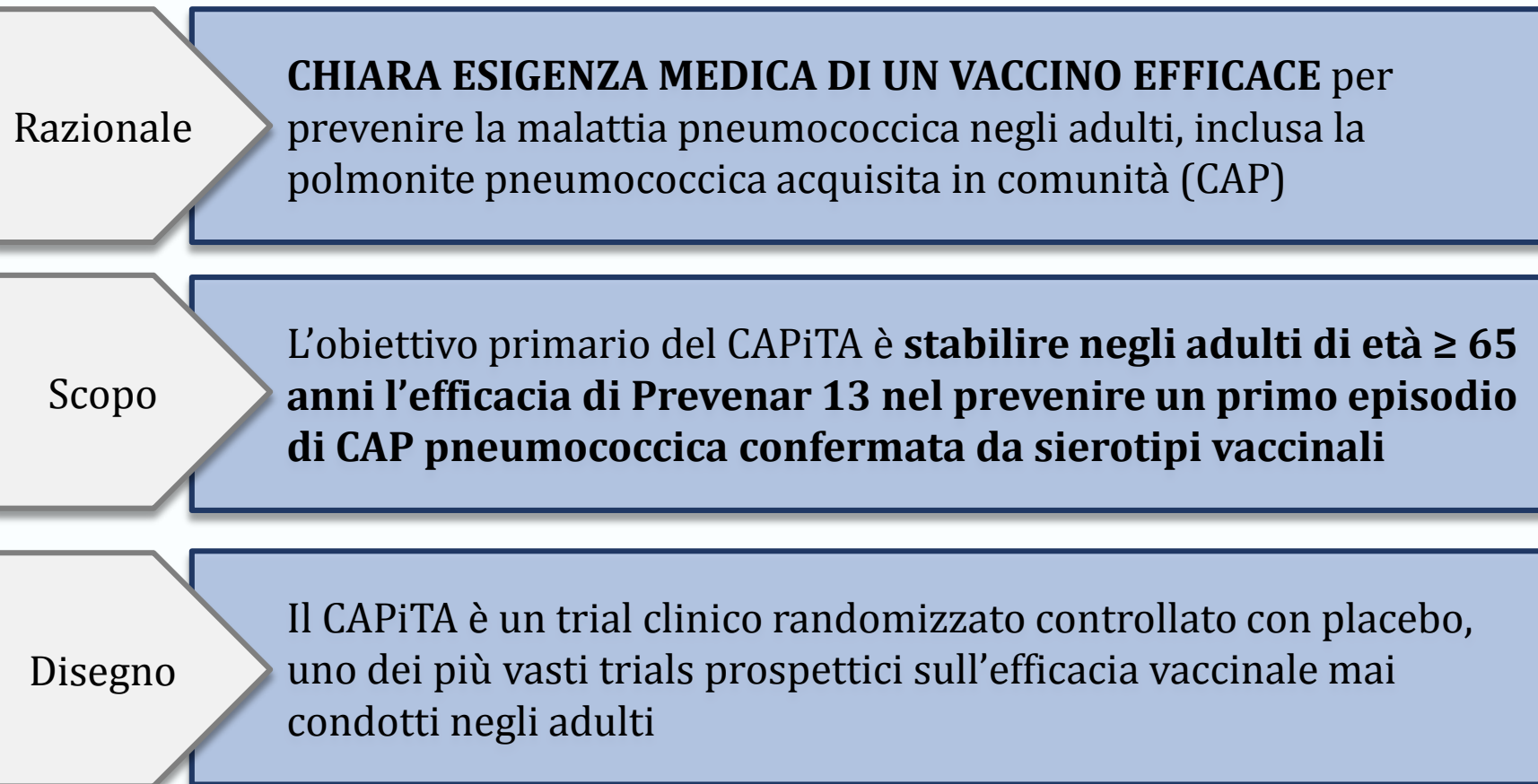


1. Kyaw MH, et al. *Proc R Coll Physicians Edinb* 2001;31:124-133.
2. Immunization Action Coalition (Pneumococcal). <http://www.immunize.org/catg.d/p4213.pdf>.
3. Synflorix, GlaxoSmithKline. Press release. http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10039.htm.
4. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2005;116:496-505.
5. MENINGITEC® Product Monograph. Pfizer Inc.
6. Immunization Action Coalition (Meningococcal). <http://www.immunize.org/catg.d/p4210.pdf>.
7. FDA approval letter (Menactra®) . <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131174.htm>. Accessed January 2011.
8. ACWY Vax. Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline.
9. Adams WG, et al. *JAMA* 1993;269:221-226.
10. FDA approval letter (Hiberix). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm179531.htm>.

Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA)

- *Trial clinico di fase 4 randomizzato controllato con placebo sull'efficacia del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente nella prevenzione della polmonite pneumococcica acquisita in comunità da sierotipi vaccinali e della malattia pneumococcica invasiva*

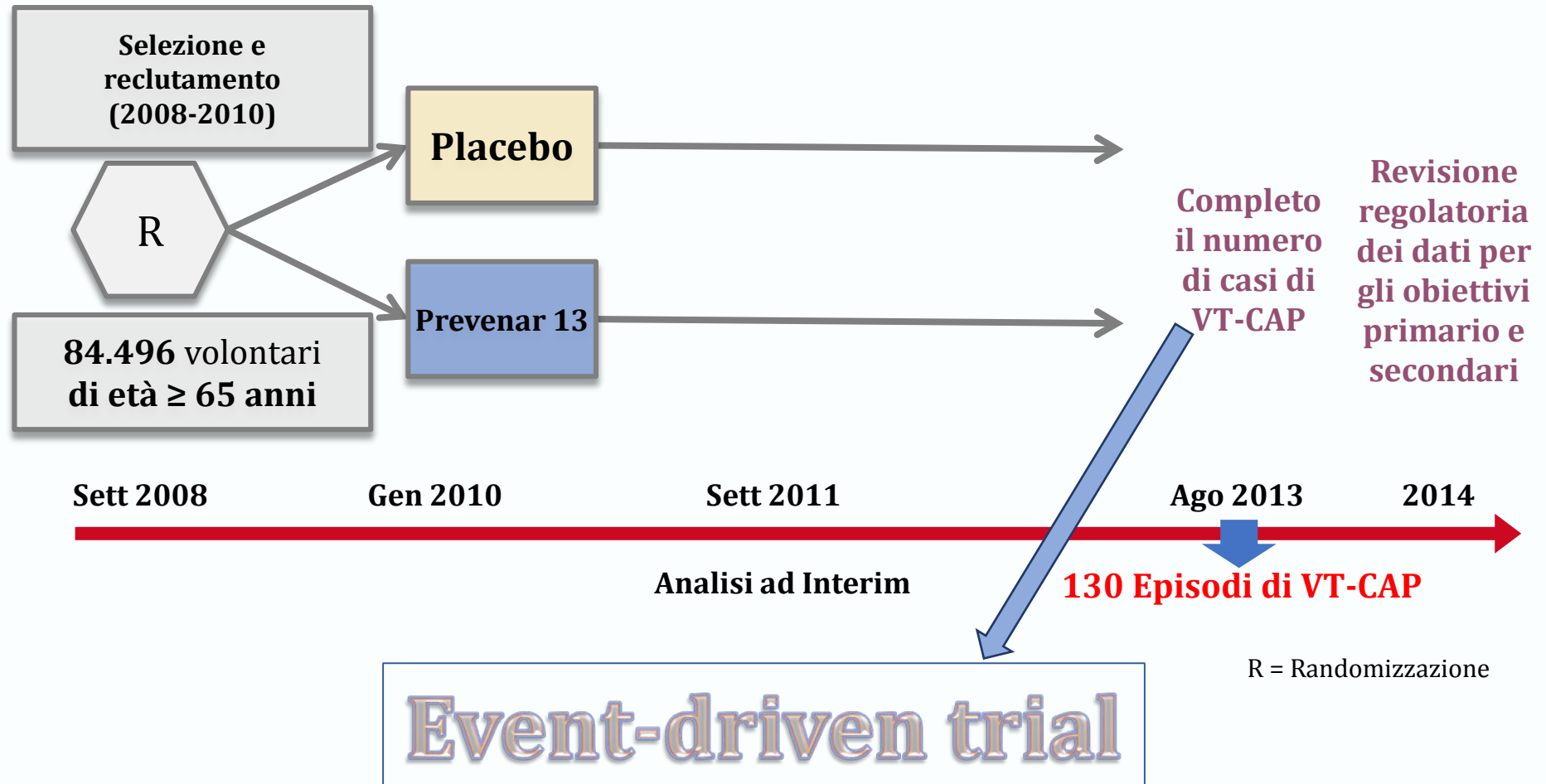
Key Points



Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. *Netherlands J Med.* 2008;66:378-383.

Bonten et al. *N Engl J med* 372;12 nejm.org March 19, 2015

Disegno del Trial Clinico e *Timeline*



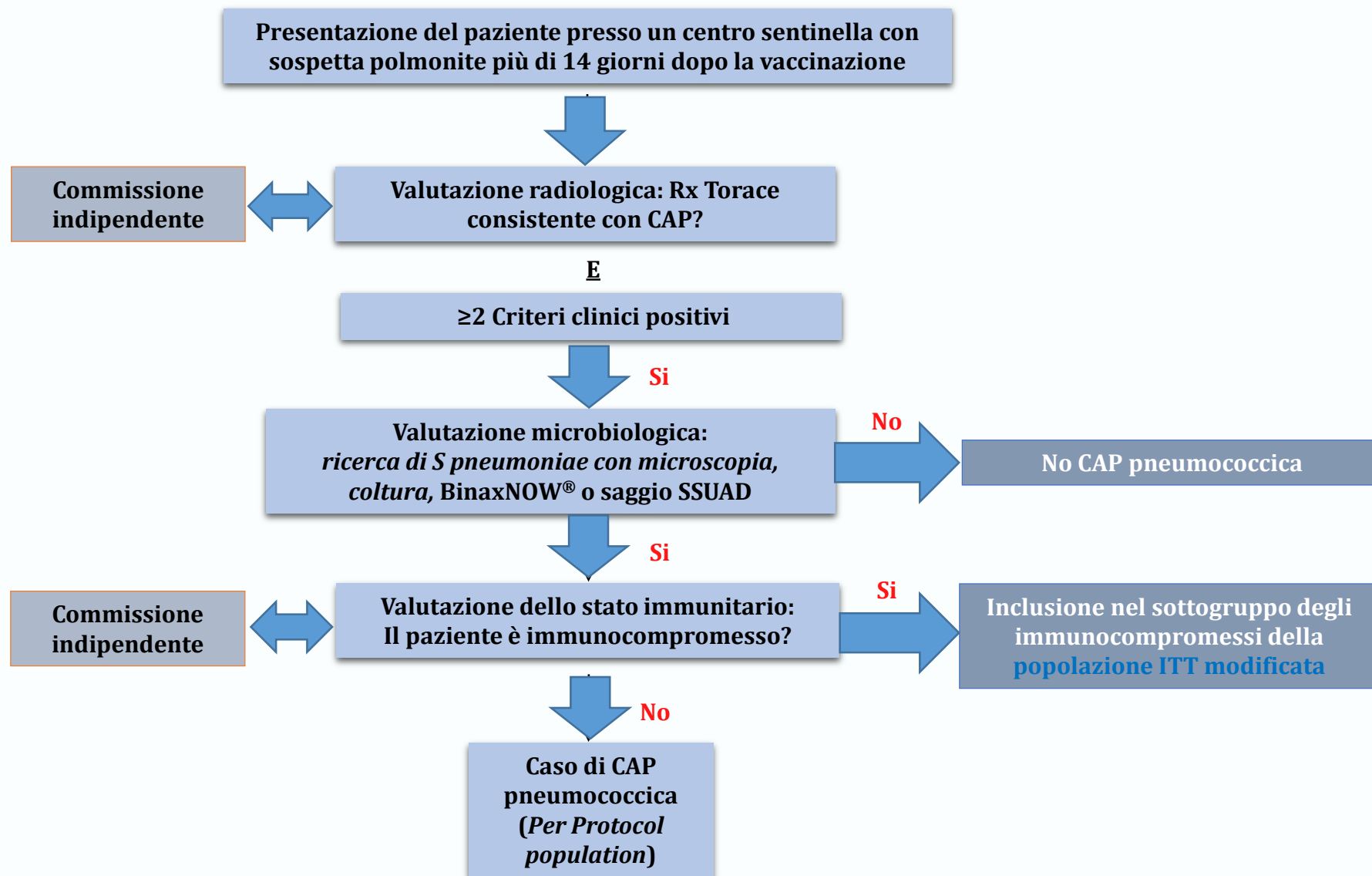
Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Netherlands J Med. 2008;66:378-383
 Bonten et al. N Engl J med 372;12 nejm.org March 19, 2015

Criteri di Inclusione/Esclusione

Criteri di Inclusione	Criteri di Esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Maschio o Femmina di età ≥ 65 anni • Registrato con un medico di base che assegna i soggetti allo studio • In grado di soddisfare i requisiti dello studio 	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente vaccinazione pneumococcica • Uso di un vaccino o di un farmaco di ricerca nei passati 30 giorni • Istituzionalizzato o lungodegente • Immunodeficienza o immunosoppressione* • Storia di reazione avversa severa ad un vaccino o ad un suo componente • Controindicazione alla vaccinazione antinfluenzale, nel caso il vaccino per l'influenza dovesse essere somministrato insieme • Controindicazione a Prevenar 13
<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti immunocompetenti con comorbidità sono stati inclusi (ad es. Cardiopatia cronica, diabete mellito, malattia polmonare cronica). Individui immunodeficienti o immunosoppressi non erano eleggibili per lo studio. • Comunque nel caso i soggetti fossero diventati immunodeficienti o immunosoppressi <u>dopo</u> aver ricevuto il vaccino in studio (ad es. durante il periodo di individuazione dei casi) manifestando un episodio di CAP o IPD, questi eventi sarebbero inclusi nell'analisi ITT (<i>Intention To Treat</i>). 	

CAP – polmonite acquisita in comunità
 IPD – malattia pneumococcica invasiva

Identificazione dei casi di polmonite acquisita in comunità (CAP)



Obiettivi dello Studio

Obiettivi di Efficacia Primari e Secondari

Dimostrare l'efficacia di Prevenar 13 nella prevenzione di un primo episodio di:

- 1° CAP pneumococcica da sierotipo vaccinale (Vaccine-serotype, VT)**
- invasive o non-invasiva
- 2° VT-CAP pneumococcica Non-Batteriemica/Non-Invasiva (NB/NI)**
- 2° Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD)-VT**
- con o senza polmonite

Caratteristiche bilanciate nei 2 gruppi all'arruolamento

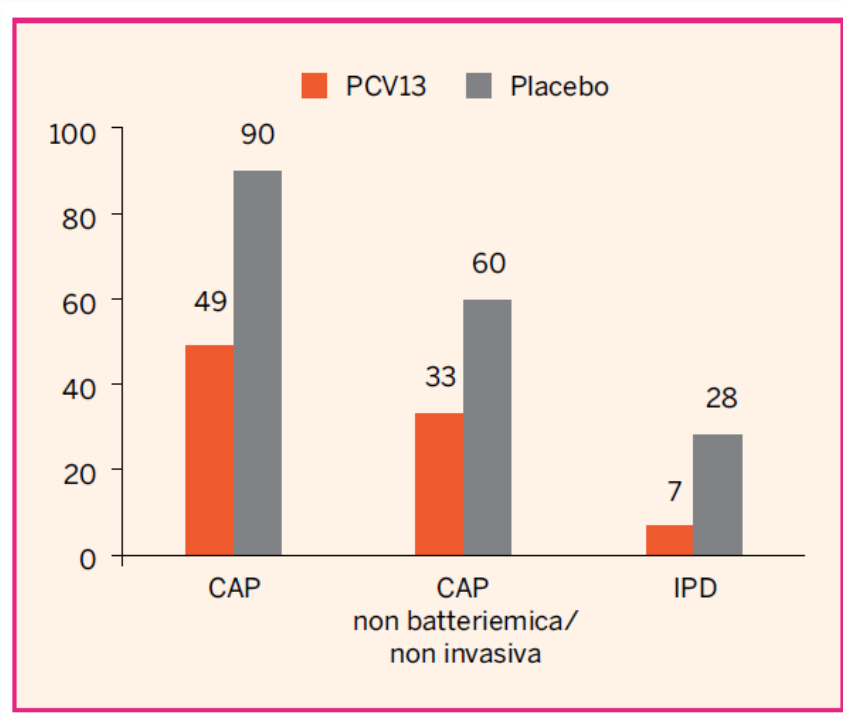
	Prevenar 13 N=42.237	Placebo N=42.255
Età, media (DS, Range)	72,8 (5,7) (61,9 - 101,1) [†]	72,8 (5,6) (63,3 - 99,5) [†]
Maschi %, (n)	55,5 (23.447)	56,3 (23.801)
Femmine % (n)	44,5 (18.790)	43,7 (18.454)
Comorbilità riportate dal paziente:		
Una qualsiasi, %	42,3	42,4
Asma, %*	4,8	5,0
Diabete mellito: Insulino-dipendente, %*	3,3	3,2
Diabete mellito: Non Insulino-dipendente, %*	9,1	9,4
Cardiopatìa, %*	25,3	25,4
Epatopatìa, %*	0,5	0,5
Pneumopatìa, %*	10,1	10,3
Splenectomia, %*	<0,1	<0,1
Fumo, %	12,3	12,2

Perdite al follow-up 12% in entrambi i gruppi (7% per decessi).

[†] Soggetti < 65 anni di età sono stati esclusi dall'analisi di efficacia per protocollo. * Non mutualmente esclusivi

Risultati

Nella popolazione per protocollo, il numero di primi episodi di CAP, CAP non-batteriemica / non-invasiva e IPD da sierotipi vaccinali è stato notevolmente più basso nel gruppo **PCV13** vs gruppo **Placebo**



45,6% nel prevenire un primo episodio di CAP da sierotipo vaccinale

45% nei confronti di un primo episodio di CAP non batteriemica / non invasiva da sierotipo non vaccinale

75% per un primo episodio di IPD da sierotipo vaccinale

Risultati

Efficacy Endpoint di Efficacia	Gruppi		VE (%)	95,2% CI [§]	P-value
	Prevenar 13 (n=42.240)	Placebo (n=42.256)			
1°: Primo episodio di VT CAP pneumococcica confermata *	49	90	45,56	(21,82-62,49)	0,0006
2°: Primo episodio di VT CAP pneumococcica confermata NB/NI [^]	33	60	45,00	(14,21-65,31)	0,0067
2°: Primo episodio di VT-IPD	7	28	75,00	(41,43-90,78)*	0,0005

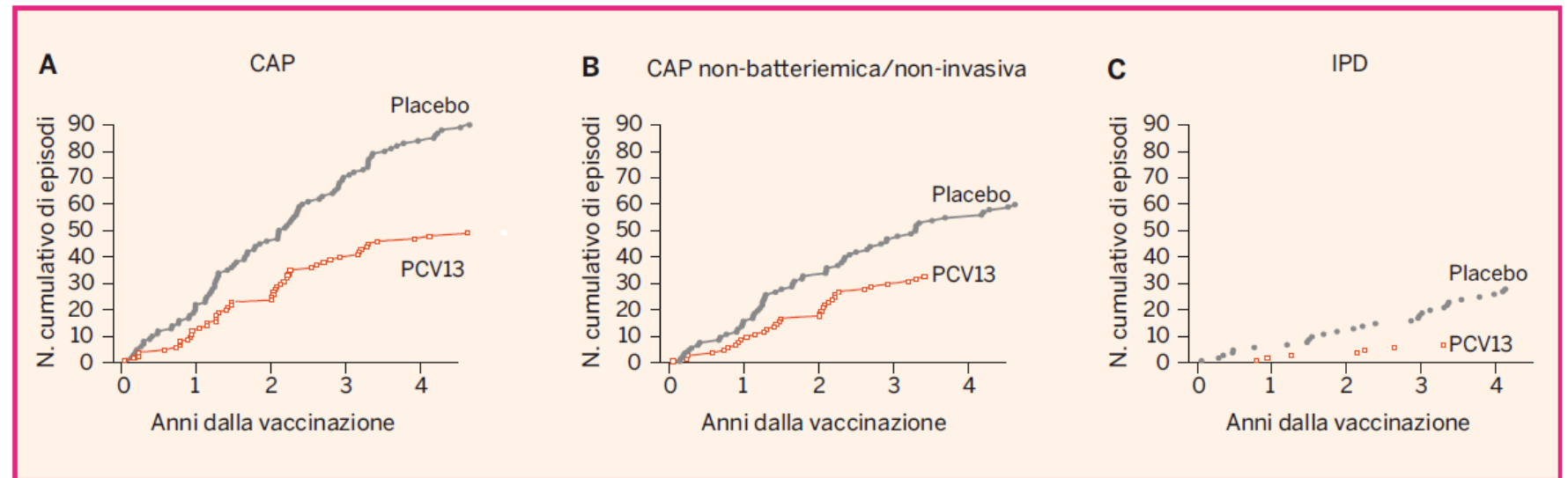
*compresi tutti i casi del 1° endpoint secondario e alcuni del 2°.
[^] solo SSUAD positivi, emocoltura negativa.

IC 95,2% richiesto da FDA. * 95% CI

VT = vaccine-type, da sierotipo vaccinale
 CAP = community-acquired pneumonia, polmonite acquisita in comunità
 NB/NI - non bacteremic/noninvasive, non batteriemia/non invasiva
 IPD = invasive pneumococcal disease, malattia pneumococcica invasiva

Efficacia duratura nel tempo

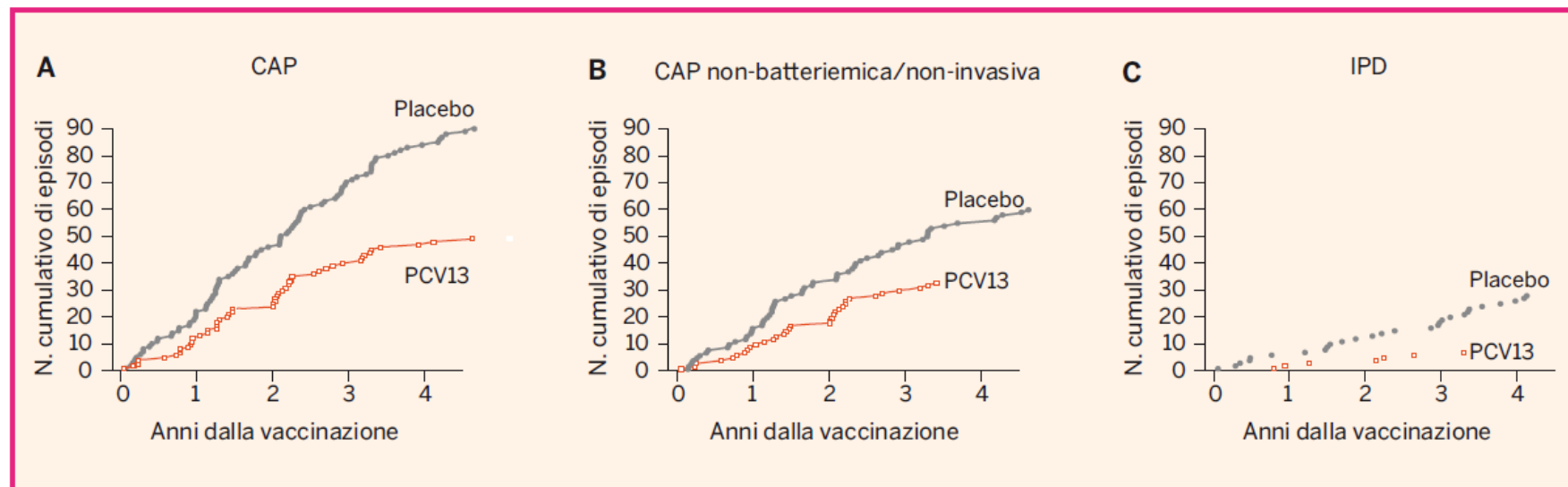
Numero cumulativo di episodi di CAP, CAP non-batteriemica/non-invasiva e IPD da sierotipi vaccinali dopo la vaccinazione



L'efficacia come dimostrato dalle analisi *post-hoc* inizia poco dopo la vaccinazione e si mantiene nel tempo (follow up medio di circa 4 anni)

Efficacia duratura nel tempo

Numero cumulativo di episodi di CAP, CAP non-batteriemica/non-invasiva e IPD da sierotipi vaccinali dopo la vaccinazione



L'efficacia come dimostrato dalle analisi *post-hoc* inizia poco dopo la vaccinazione e si mantiene nel tempo (follow up medio di circa 4 anni)

Numero cumulativo dei casi – Post Hoc Analysis (Durata media del Follow Up = 3,97 anni)-Per Protocol Population



“A POST-HOC ASSESSMENT OF DURATION OF PROTECTION IN CAPITA (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IMMUNIZATION TRIAL IN ADULTS)”

Table 1: Vaccine Efficacy Estimates (p-values) for VT-CAP by Years since Vaccination

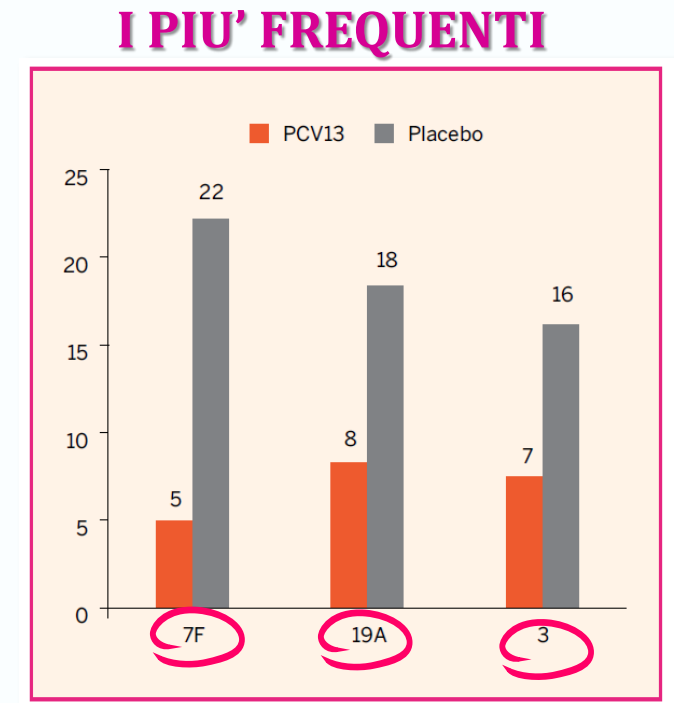
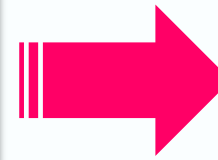
Endpoint	Years since Vaccination	Vaccine Efficacy (%)	p-value
VT-CAP	1	45.45%	0.1214
	≤ 2	50.00%	0.0076
	≤ 3	42.86%	0.0054
	≤ 4	44.05%	0.0016
	≤ 5	45.56%	0.0006

Sierotipi Vaccinali coinvolti nelle CAP

Numero di primi episodi confermati di polmonite acquisita in comunità (CAP) da sierotipi vaccinali per singolo sierotipo

Sierotipo	Episodi totali	Gruppo dello studio	
		PCV13 (N = 42.240)	Placebo (N = 42.256)
VT	139	49	90
1	20	9	11
3	23	7	16
4	5	2	3
5	3	1	2
6A	9	5	4
6B	7	4	3
7F	27	5	22
9V	2	1	1
14	4	2	2
18C	9	4	5
19A	26	8	18
19F	2	0	2
23F	3	1	2

n = episodi associati a ciascun sierotipo.



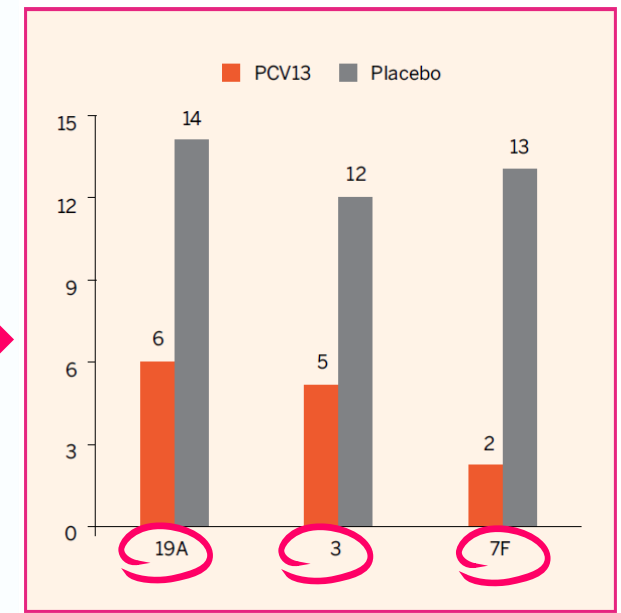
Sierotipi Vaccinali coinvolti nelle CAP non batteriemiche/ non invasive

CAP non-batteriemiche/non-invasive

Sierotipo	Episodi totali	Gruppo dello studio	
		PCV13 (N = 42.240)	Placebo (N = 42.256)
		n	n
VT	93	33	60
1	13	7	6
3	17	5	12
4	3	1	2
5	2	1	1
6A	6	4	2
6B	3	2	1
7F	15	2	13
9V	1	1	0
14	2	0	2
18C	8	4	4
19A	20	6	14
19F	2	0	2
23F	2	0	2

n = episodi associati a ciascun sierotipo.

I PIU' FREQUENTI



Sierotipi Vaccinali coinvolti nelle IPD

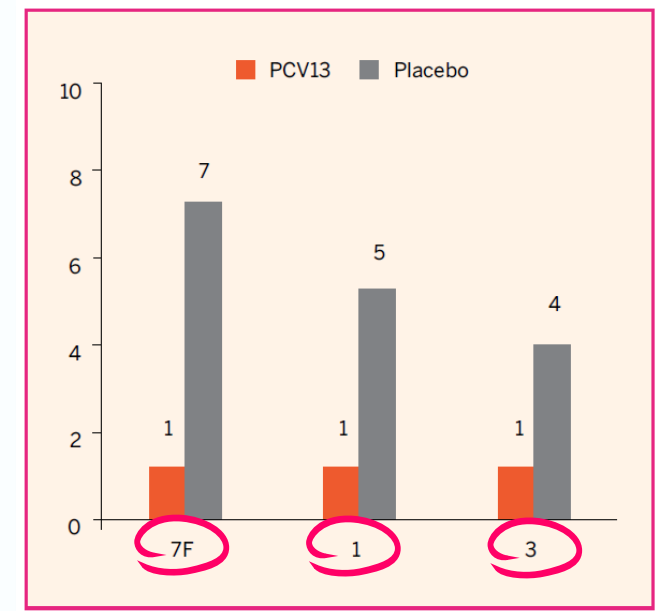
IPD

Sierotipo	Episodi totali	Gruppo dello studio	
		PCV13 (N = 42.240)	Placebo (N = 42.256)
VT	35	7	28
1	6	1	5
3	5	1	4
4	3	1	2
5	1	0	1
6A	2	0	2
6B	2	0	2
7F	8	1	7
9V	1	0	1
14	2	2	0
18C	1	0	1
19A	3	1	2
19F	1	0	1

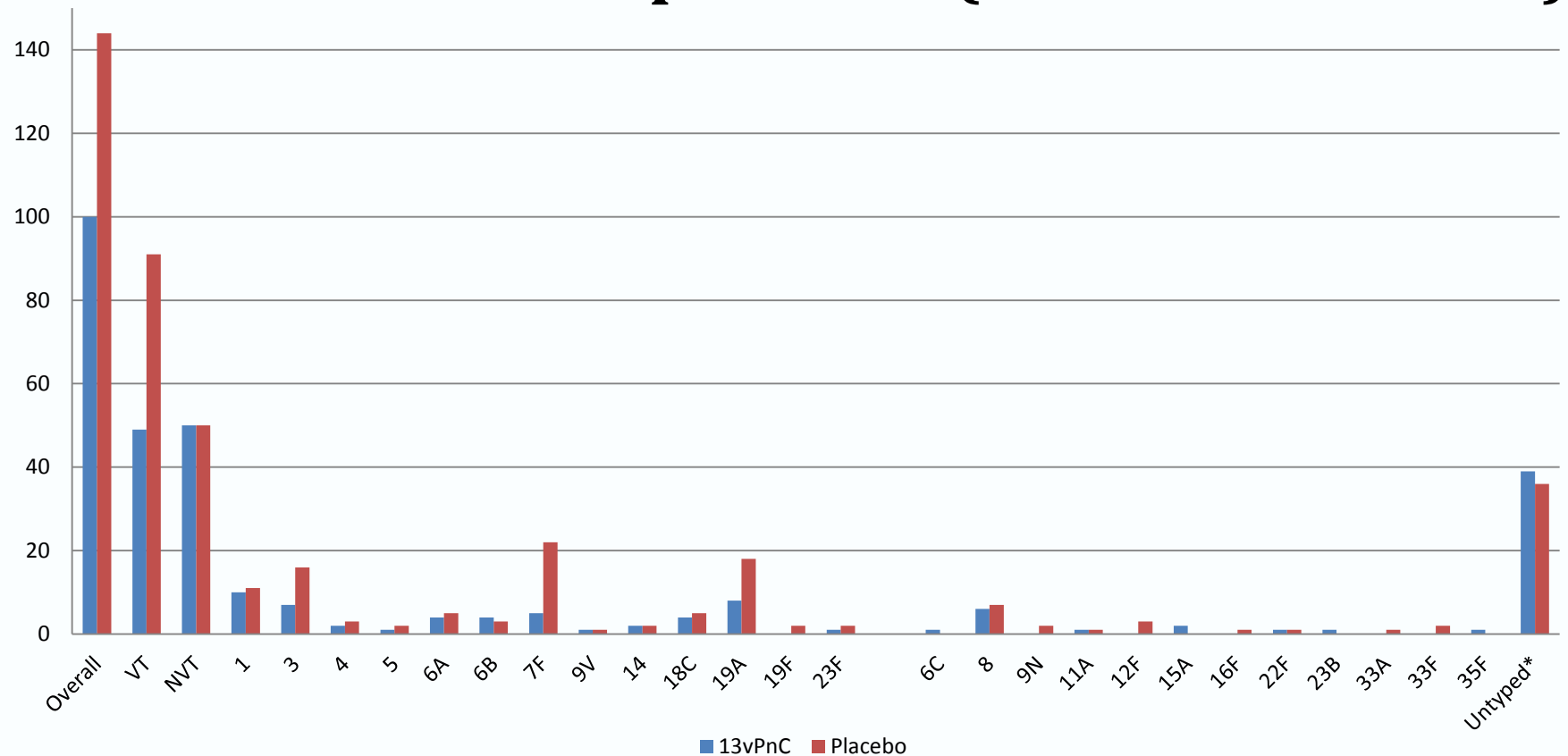
n = episodi associati a ciascun sierotipo.

In tutti questi casi è stata confermata l'efficacia del vaccino nella prevenzione di nuovi episodi di malattia

I PIU' FREQUENTI



Sierotipi nel primo episodio di VT-CAP, Per Protocol Population* (TUTTI I SIEROTIPI)



VT = vaccine-type
 NVT = nonvaccine-type

*Untyped:

- Episodes with missing or untyped serotype from culture and negative UAD results (for all VT serotypes) are assumed to be NVT. (37 Prevenar 13;32 Placebo)
- Episodes with missing culture, or culture with missing serotype, also lacking sufficient UAD information allowing VT or NVT categorization. 2 Prevenar 13:4 Placebo)

CAPiTA: conclusioni

- **Negli adulti di età ≥ 65 anni Prevenar 13 ha dimostrato un'efficacia del**
 - **45,56%** nel prevenire un primo episodio di **VT-CAP**
 - **45,00%** nel prevenire un primo episodio di **NB/NI VT-CAP**
 - **75,00%** nel prevenire un primo episodio di **VT-IPD**
 - *Comparabile all'esperienza pediatrica*
- **Tutti i 13 sierotipi vaccinali erano circolanti**
 - Efficacia soprattutto evidente per i sierotipi 3, 7F, 19A
 - Prevenar nei bambini olandesi dal 2006 (3+1), Synflorix (10-valente) introdotto a marzo 2011 (3+1)
- **La protezione si instaura poco dopo la vaccinazione e l'efficacia vaccinale è durata per tutti 4 anni di follow up (durata media di follow up 3,97 anni)**
- **Profilo di sicurezza di Prevenar 13 in questo studio paragonabile a quello osservato in precedenti studi con Prevenar 13 in Pediatria (PCV7 / PCV9)**

Aggiornamento scheda tecnica PCV13 per includere i dati dello studio CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults)



26 Febbraio 2015:

La Commissione Europea ha approvato l'estensione dell'indicazione di Prevenar13 (vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato [13-valente, adsorbito] per la prevenzione della **polmonite** causata dai 13 sierotipi contenuti nel vaccino, negli adulti con più di 18 anni.

La scheda tecnica è stata aggiornata per includere i dati di efficacia dallo studio **CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults)** che ha dimostrato riduzioni statisticamente significative di **Polmoniti pneumococciche acquisite in comunità (CAP)** per i sierotipi contenuti nel vaccino, incluse CAP non invasive/non batteriemiche e malattia pneumococcica invasiva (IPD) negli adulti con più di 65 anni.

PCV13

Posologia & Somministrazione

- Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del vaccino polisaccaridico 23- valente è considerato appropriato, **PCV13 deve essere somministrato per primo**
- PCV13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza

Posologia negli adulti con 18 anni di età e oltre:
Una dose singola

PCV13

Popolazioni Speciali

Popolazioni speciali

Gli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, possono ricevere **almeno una dose** di Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1).

Negli individui con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi di Prevenar 13, da 0,5 ml ciascuna. La serie primaria consiste di tre dosi, la prima somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT e con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. A 6 mesi dalla terza dose si raccomanda la somministrazione di una quarta dose (richiamo) (vedere paragrafo 5.1).

Grazie!