Opportunità vaccinali contro le patologie respiratorie

Vincenzo Baldo

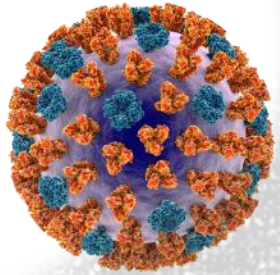
Prioritizzazione della prevenzione vaccinale contro le patologie respiratorie nell'anziano e nel fragile: esperti a confronto

16 ottobre 2024
Ministero della Salute

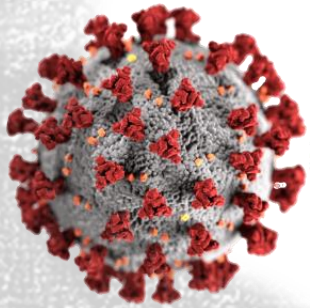
ITALIA LONGEVA
PER L'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ ATTIVA

Quali microrganismi?

- Modalità di trasmissione
- Complicazioni respiratorie
- Stagionalità
- Coinfezioni
- .....

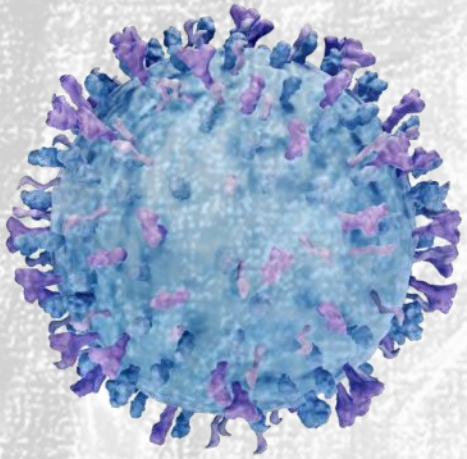


Influenzavirus



SARS-CoV-2

- Infezioni del tratto respiratorio
- Gravità nelle fasce vulnerabili
- Sintomi simili
- Spike/capsula

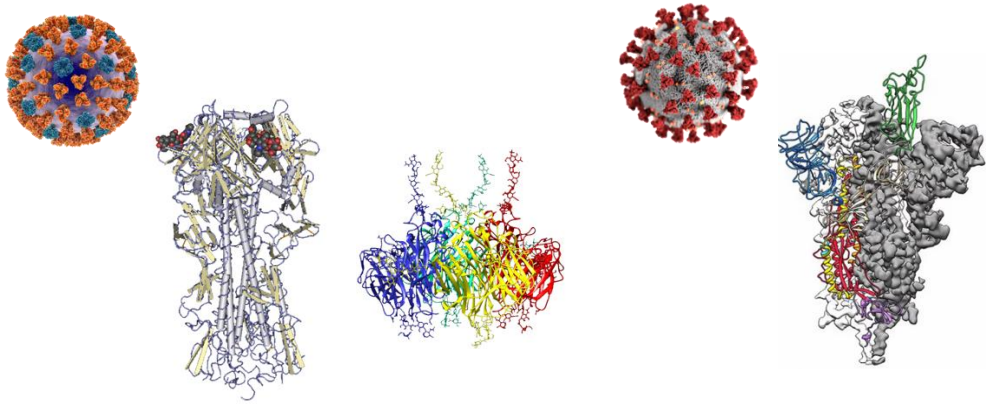


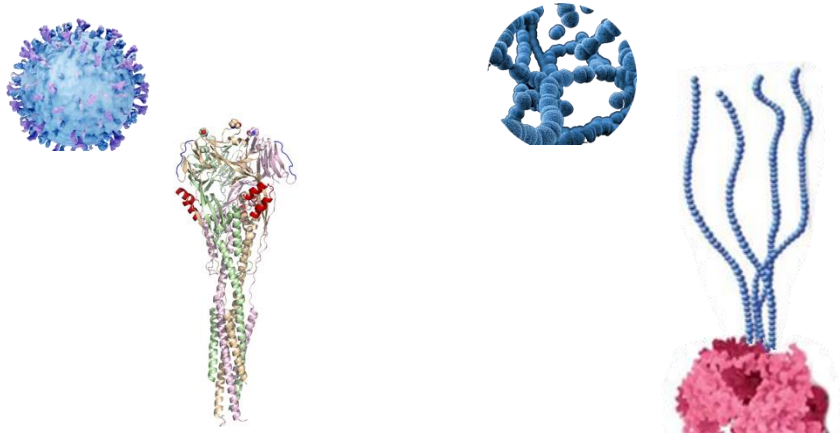
Virus respiratorio sinciziale

Streptococco pneumoniae

«difficili»

Bersaglio immmunologico





Coniugato con un carrier

Tecnologie standard

Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated

Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture

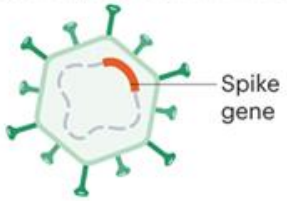
VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface

Recombinant spike-protein-based vaccines

Recombinant RBD-based vaccines

Tecnologie innovative

Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them

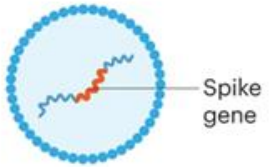


Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them

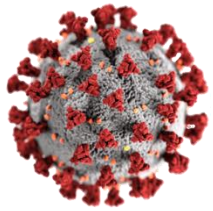
Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated

DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter

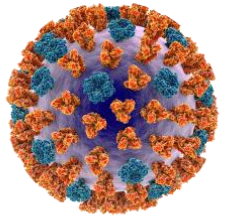
RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



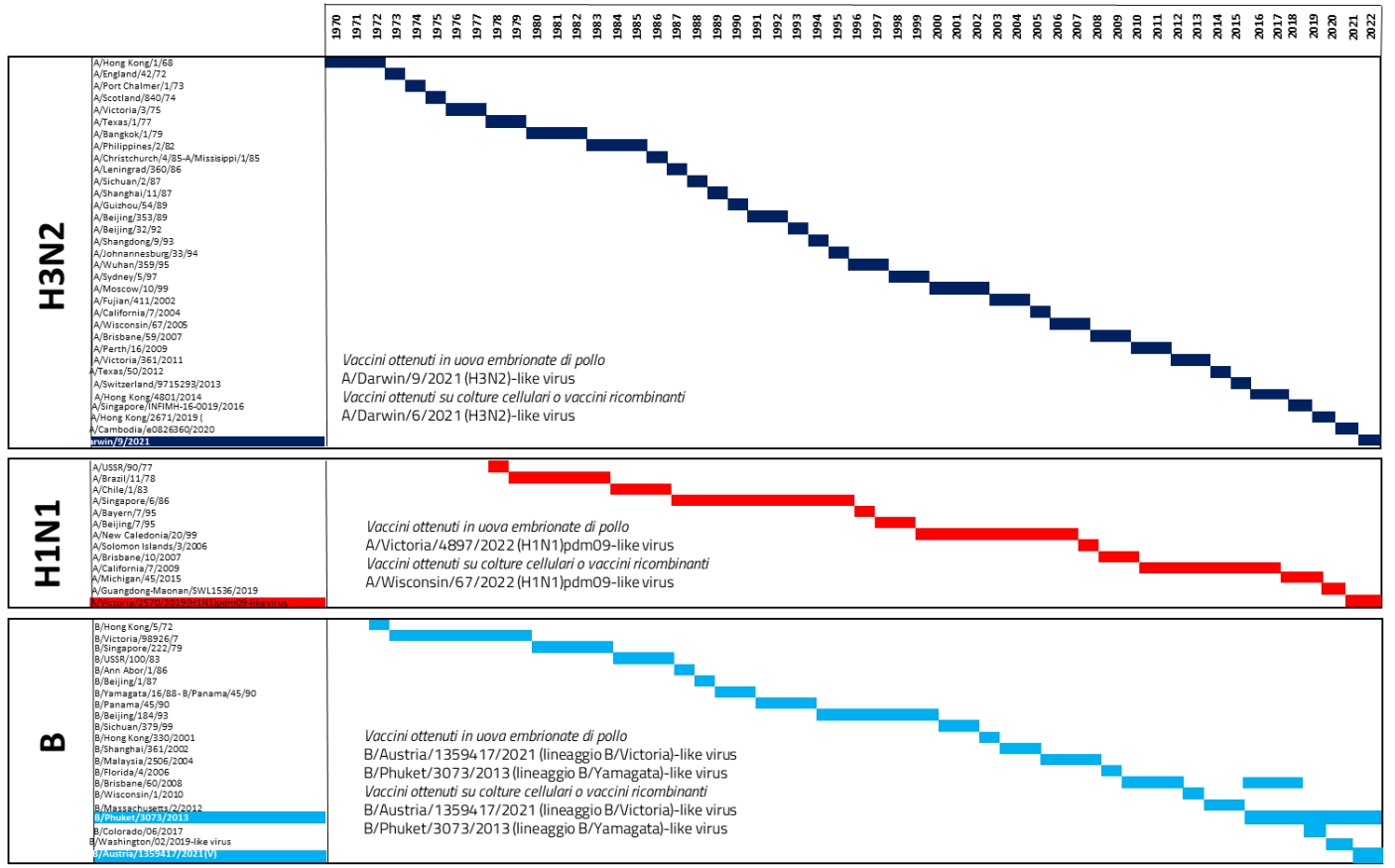
Variabilità



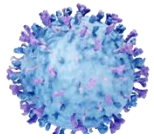
SARS-CoV-2



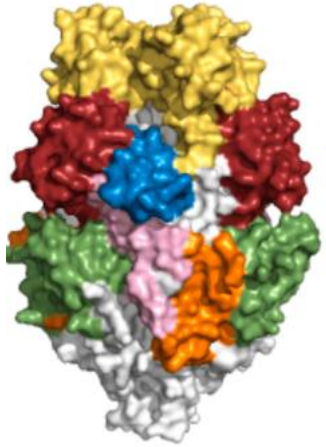
Influenzavirus



Conseguenza
Annualmente dobbiamo cambiare per difenderci

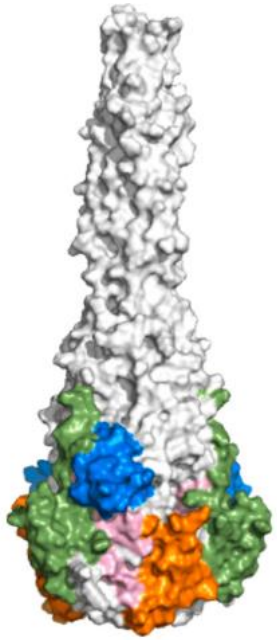


Instabilità di struttura

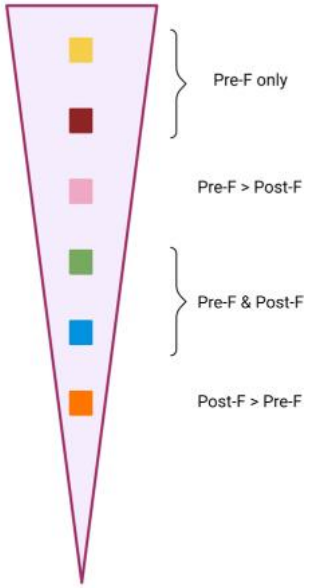


Site Ø
Site I
Site II
Site III
Site IV
Site V

Prefusion



Postfusion



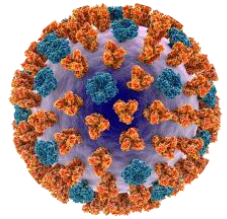
Neutralizing potency

Più sierotipi mantenendo efficacia

Streptococco pneumoniae

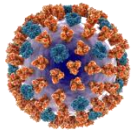
PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F																										
PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F																							
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A																				
PCV15	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F																		
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8													
PPV23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3		19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8	9N	2	17F	20								
PCV21										7F	3	6A	19A	22F	33F	10A	11A	12F		8	9N		17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B

«Armi» attuali

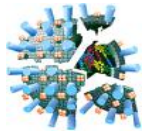


Influenzavirus

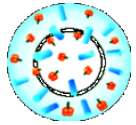
Vaccini «attenuati»



Vaccini «tradizionali»

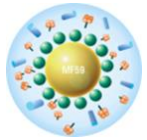


Vaccini SPLIT

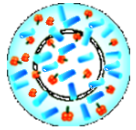


Vaccini a SUBUNTÀ

Vaccini «potenziati»



Adiuvati con MF59



Vaccini ad alto dosaggio

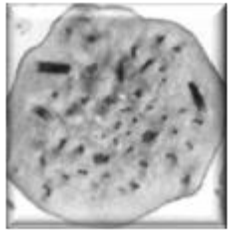
Valenze

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo

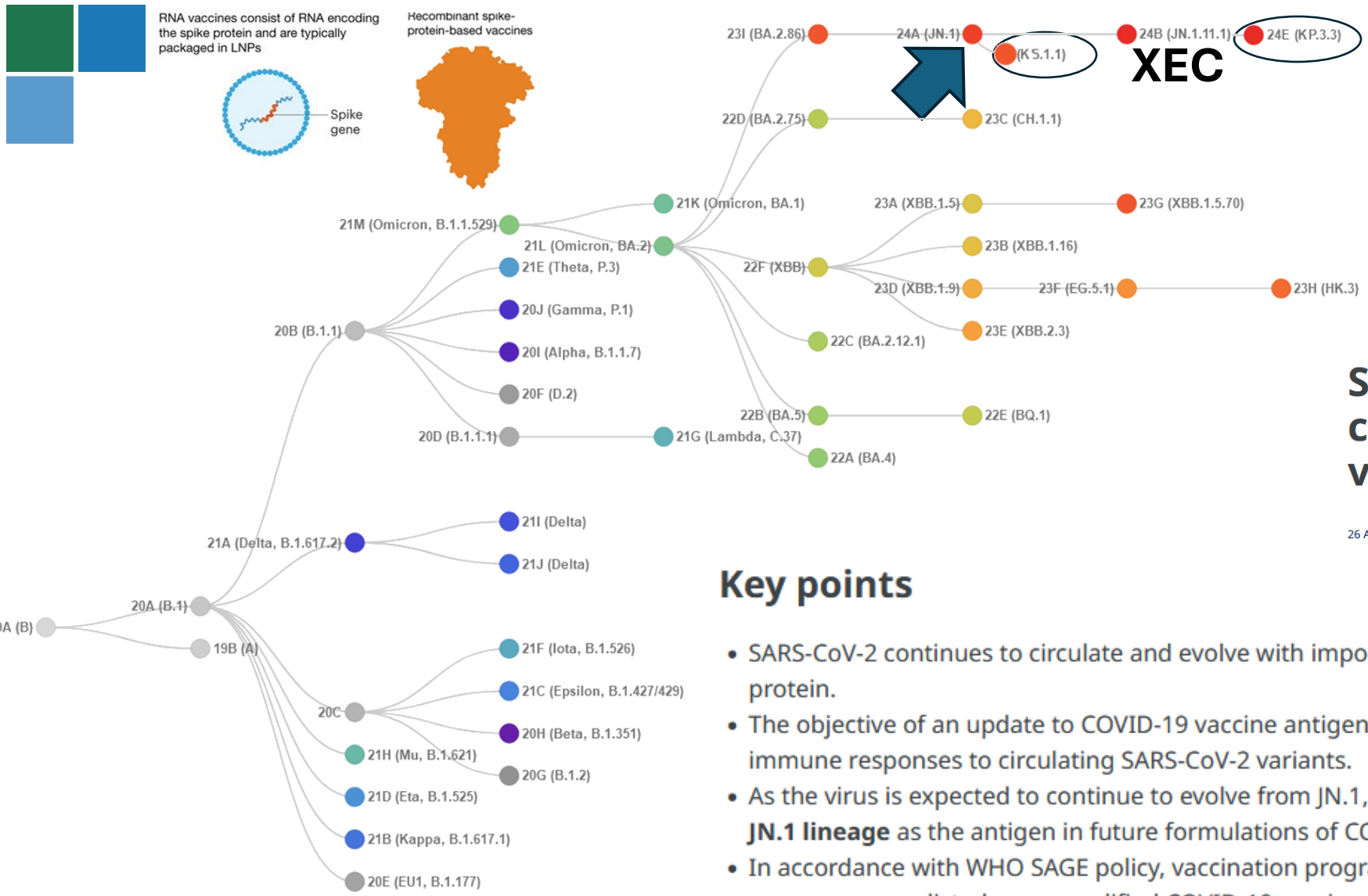
- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus
- **A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus;**
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria)

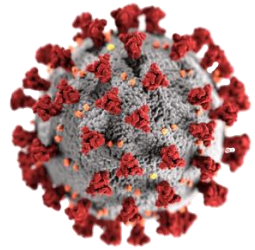
Vaccini ottenuti su colture cellulari o vaccini ricombinanti

- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus
- **A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like virus**
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria)



Poiché dal marzo 2020, nei virus in circolazione a livello globale non è stato riportato alcun caso riconducibile al virus B/Yamagata (Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season (who.int)). EMA Task Force (ETF), con l'avvallo del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA, ha raccomandato alle Aziende di escludere la componente vaccinale correlata a B/Yamagata. La transizione dai vaccini quadrivalenti a quelli trivalenti dovrà essere attuata entro la stagione 2025/2026, fatto salvo per il vaccino vivo attenuato trivalente che dovrebbe essere disponibile già dalla stagione 2024/2025





SARS-CoV-2

Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines

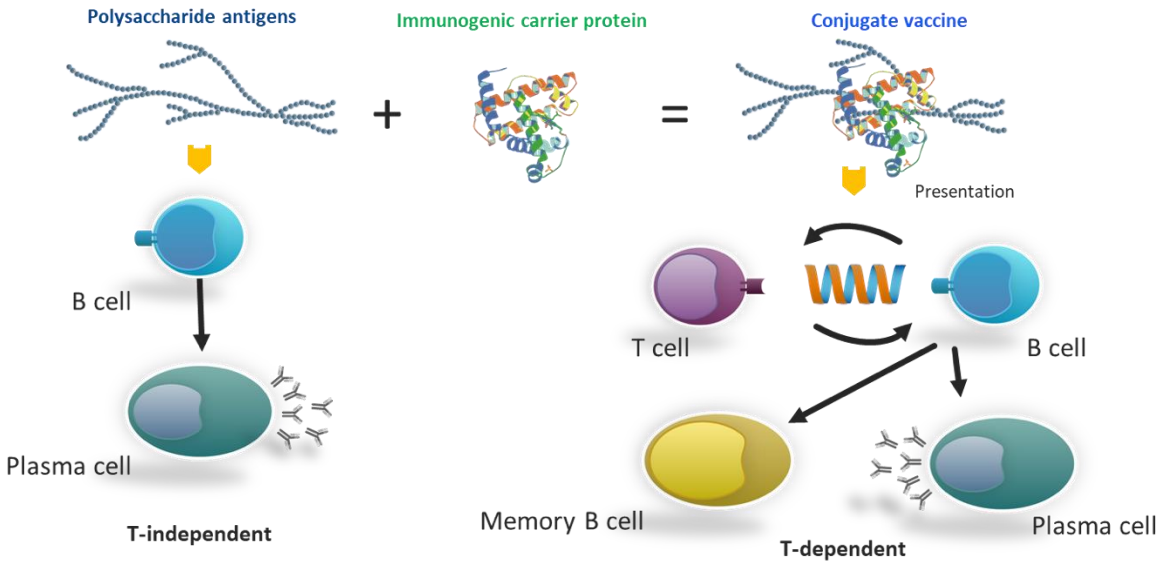
26 April 2024 | Statement |Reading time: 7 min (1878 words)

Key points

- SARS-CoV-2 continues to circulate and evolve with important genetic and antigenic evolution of the spike protein.
- The objective of an update to COVID-19 vaccine antigen composition is to enhance vaccine-induced immune responses to circulating SARS-CoV-2 variants.
- As the virus is expected to continue to evolve from JN.1, the TAG-CO-VAC advises the use of a **monovalent JN.1 lineage** as the antigen in future formulations of COVID-19 vaccines.
- In accordance with WHO SAGE policy, vaccination programmes should continue to use any of the WHO emergency-use listed or prequalified COVID-19 vaccines and vaccination should not be delayed in anticipation of access to vaccines with an updated composition.

World Health Organization

Vaccino contro lo pneumococco

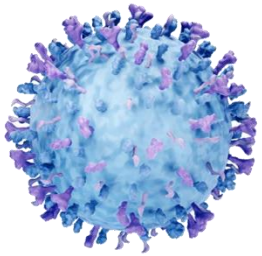


- **Efficace in bambini**
- **Memoria immunologica**
- **Effetto Booster**
- **No iporesponsività**
- **Riduzione del portatori**
- **Contribuisce all'herd effect**
- **Protezione prolungata**

PPV23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8	9N	2	17F	20												
PCV15	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F																				
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8															
PCV21										7F	3	6A	19A	22F	33F	10A	11A	12F		8	9N			17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B		

Sequenziale

https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00526-6



Virus respiratorio sinciziale

RSV Vaccine and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P=PEDIATRIC M=MATERNAL E=ELDERLY

	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	MARKET APPROVED
LIVE-ATTENUATED/ CHIMERIC	E PIV5/RSV; P RSV; P BCG/RSV (Inactive); P SeV/RSV (Inactive)	P PIV5/RSV; P RSV	P RSV	
PROTEIN-BASED • PARTICLE • SUBUNIT	E M RSV F Protein; VLP; Clover Biopharma RSV F Protein	P E RSV G Protein; E Protein ?; E RSV/hMPV VLP		E RSV F Protein; E RSV F Protein; M RSV F Protein
NUCLEIC ACID	E RNA	M P RNA; E RNA		E RNA
RECOMBINANT VECTORS				
IMMUNO-PROPHYLAXIS	P Anti-F mAb	P Anti-F mAb	P Anti-F mAb	P Nirsevimab; P Palivizumab

UPDATED: April 25, 2024

Indicates Change

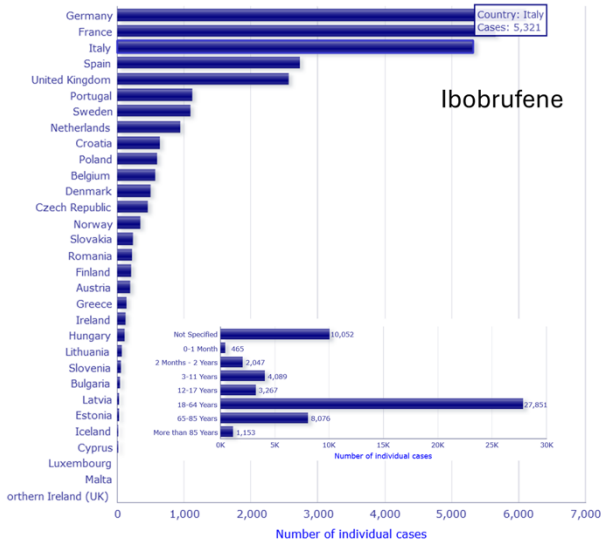
https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/

PATH

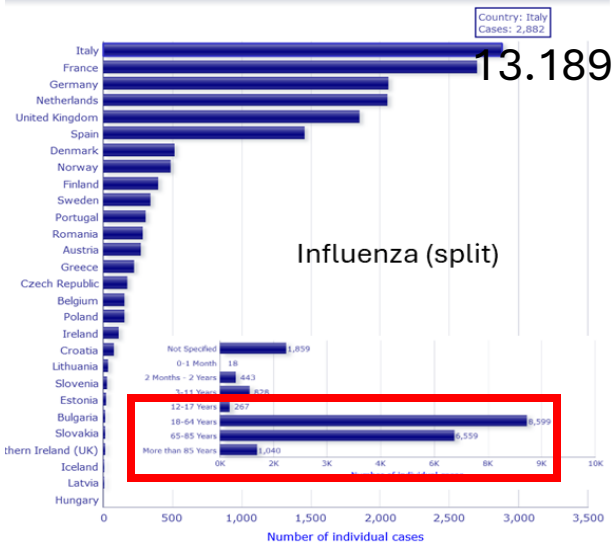
vaccino monovalente RSV A adiuvato con AS01E (50 e 59 anni e 60+)
vaccino bivalente RSV A / RSV B, non adiuvato (60+)

FDA e EMA approves mRNA-based RSV vaccine

Sicurezza



Ibobrufene



13.189

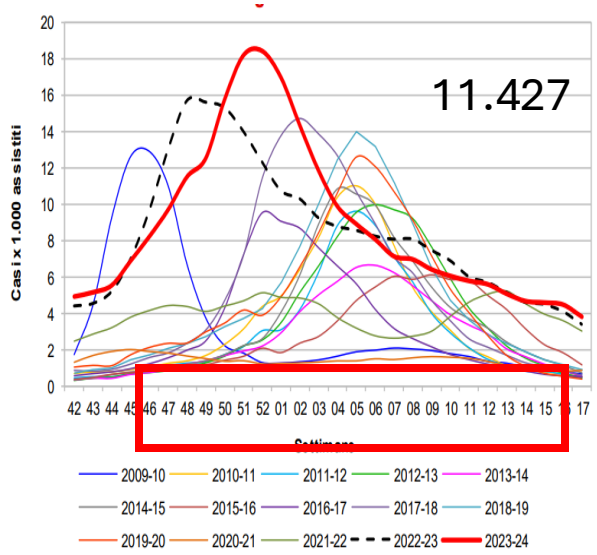
Influenza (split)

5.189

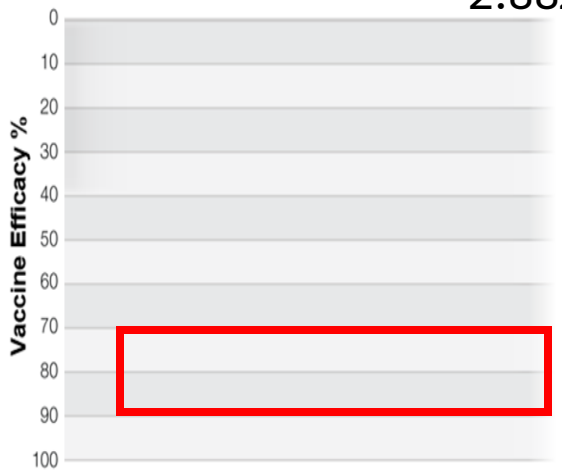
Influenza vaccine failure: Failure to protect or failure to understand?

Gregory A. Poland

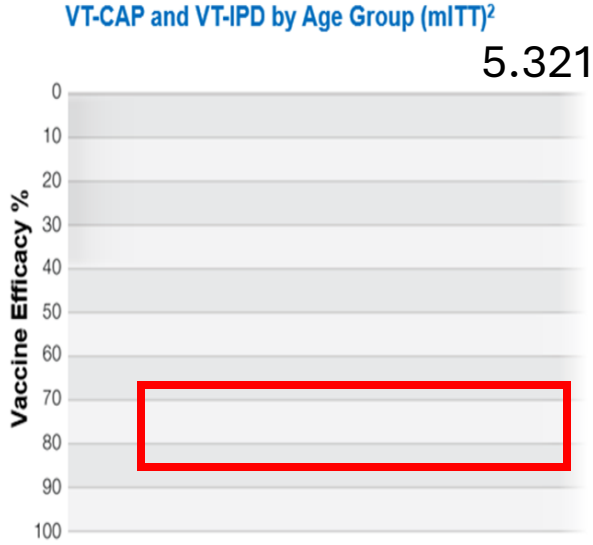
Expert Rev Vaccines. 2018 June ; 17(6): 495–502. doi:10.1080/14760584.2018.1484284.



11.427



2.882



5.321

Efficacia vaccinale

Micro organismo

- Matching
- Coinfezioni
- Meccanismi di evasione immunitaria

Soggetto

- Comorbosità e sistema immunitario
- Fattori individuali (Età, BMI, geni HLA)
- Altre terapie
- Ruolo dell'immunità umorale vs. cellulare
- Contatto precedenti
- Waining immunitario

Vaccino

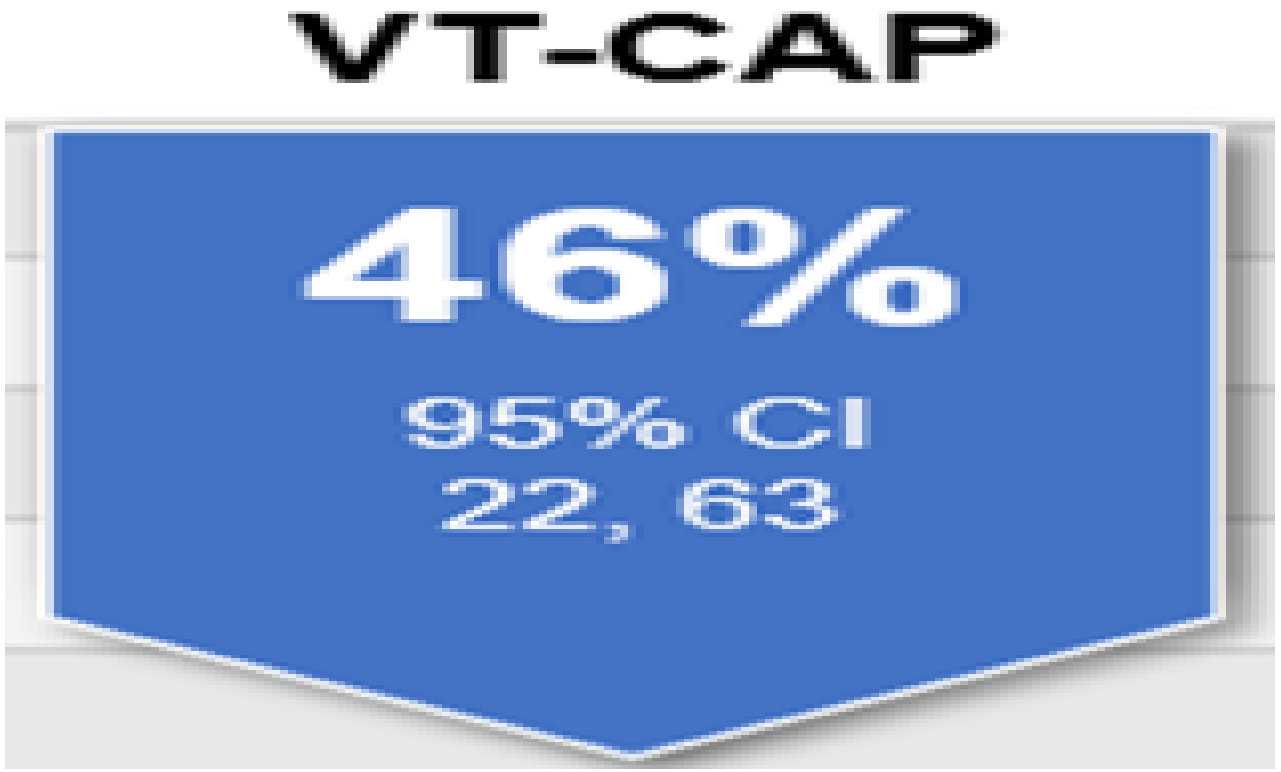
- Somministrazione non corretta
- Tipologia di vaccino utilizzato
- Intempestività della vaccinazione
- Cambiamenti antigenici
- Non corretta manipolazione

Tipologia di studio

- Area geografica
- Distorsioni confondenti
- Efficacy vs. effectiveness
- Momento dello studio
- Diagnostica utilizzata

- Importante conoscere e capire questi aspetti per **prevenire percezioni errate** che a loro volta influenzano la copertura vaccinale
- Il vaccino può offrire la **massima protezione** quando
  - Matching vaccinale
  - Conservazione, utilizzo e somministrazione corretta
  - Viene somministrato ad un soggetto in grado di rispondere immunologicamente con risposte protettive
  - Appropriatezza vaccinale

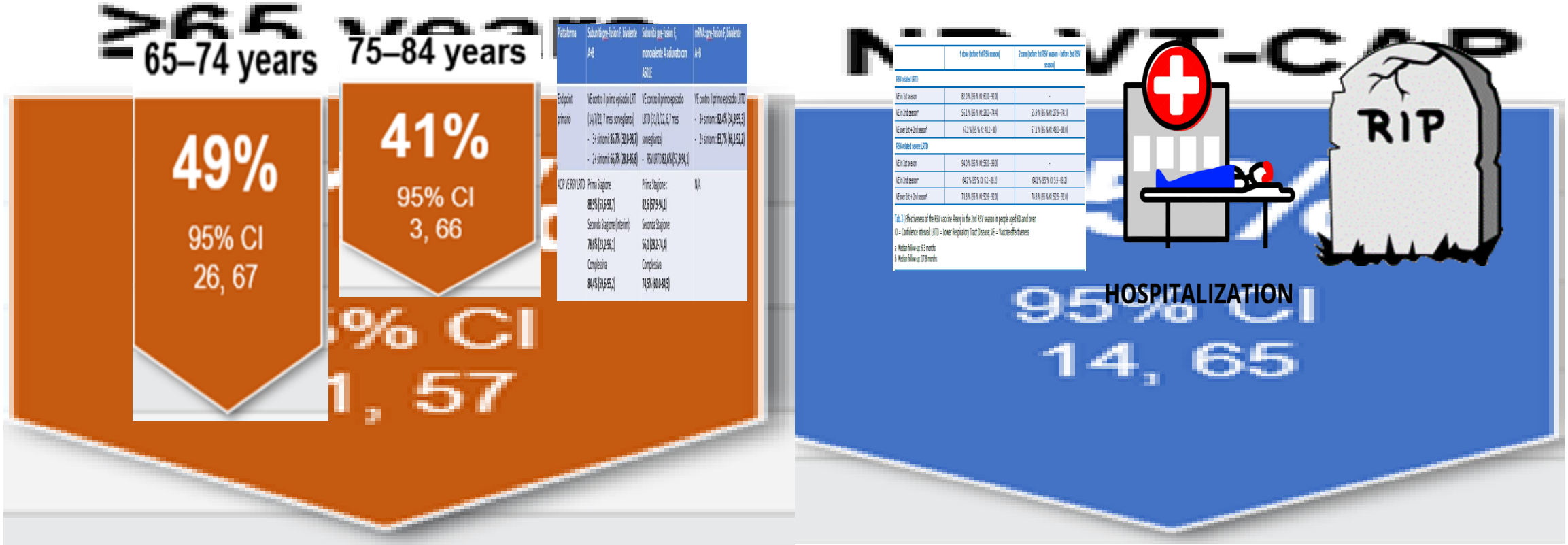
Ultima stagione: ITALIA



- **Stimati circa 15 milioni** di casi a partire dall'inizio della sorveglianza

- **Se supponiamo un'efficacia 60% (dato sottostimato).....**

Trial in soggetti età ≥65 anni (CAPiTA) per la valutazione dell'efficicia vaccinale (84,496 soggetti) vaccino pneumo

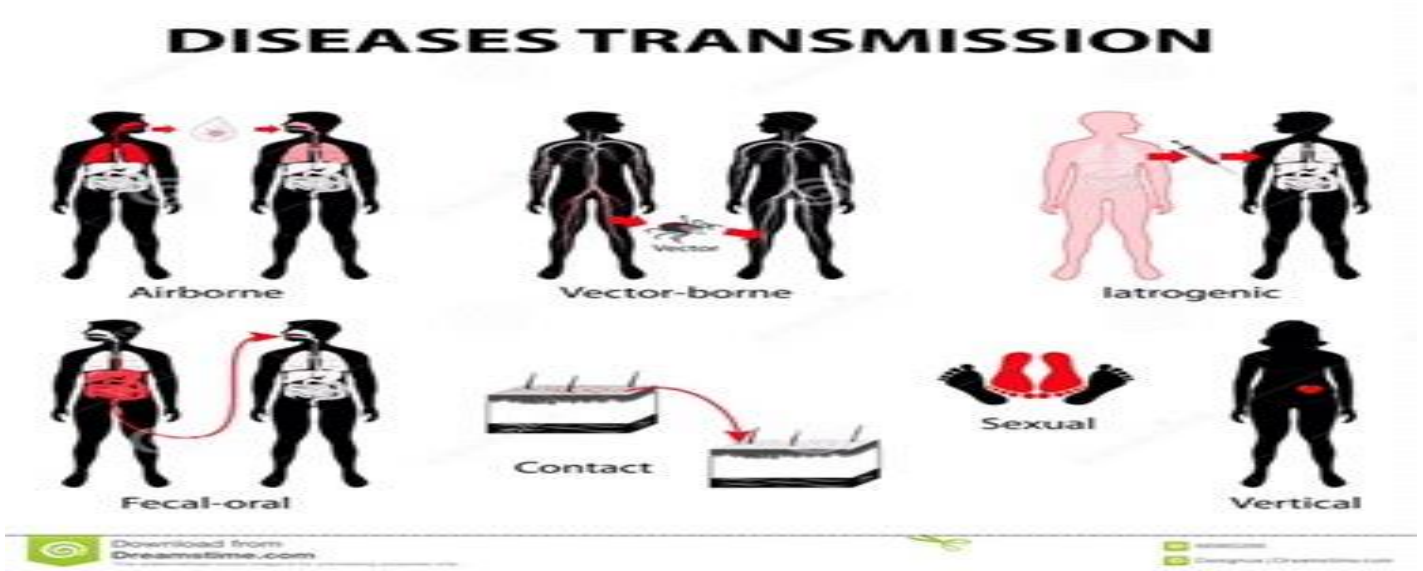


CAP = community-acquired pneumonia; CAPiTA = Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults; PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; VT-IPD = vaccine type invasive pneumococcal disease; VT-CAP = vaccine type community-acquired pneumonia; NB VT-CAP = non-bacteremic VT-CAP, CI = confidence interval: PP=per protocol; ITT=intent to treat

1. Bonten MJ, et al. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114–1125. 2. van Werkhoven CH, et al. *Clin Infect Dis* 2015;61(12):1835–8

Efficacia

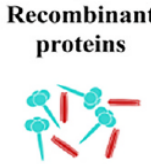
Stiko: real world



Quali obiettivi della vaccinazione

Ridurre il rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte.

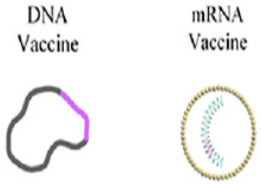
Ridurre il rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze od ospedalizzazione.

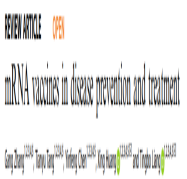


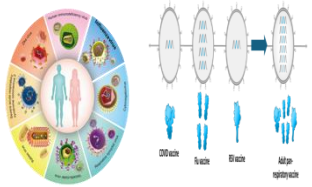
Ridurre i costi sociali connessi con morbosità e mortalità.

Future opportunità : influenza di un vaccino universa

Fase 1	Fase 2	Fase 3
18	7	5

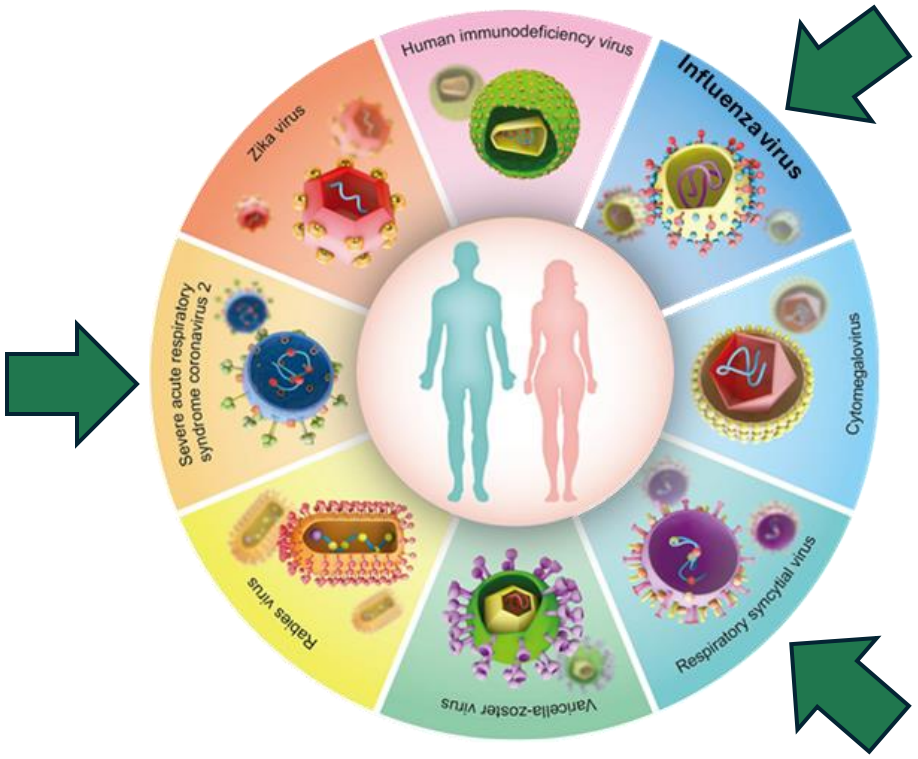


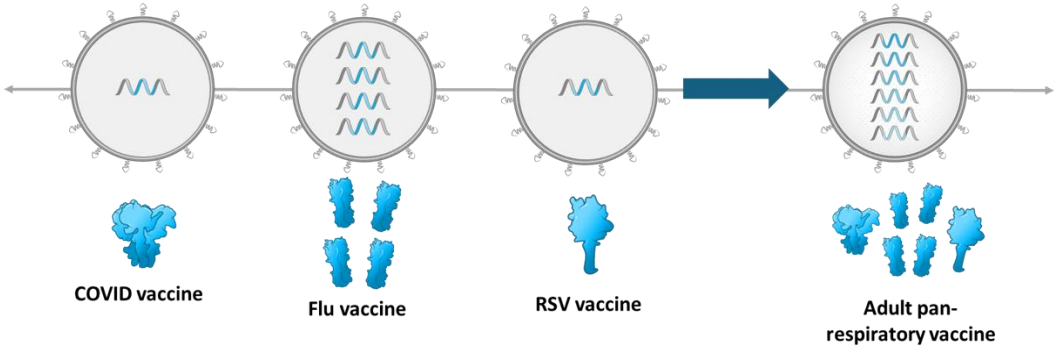




- De-optimized liveattenuated HIN1 - Chimeric HA LAIV and IIV - Four inactivated whole AIV	- Four tandem copies of M2e and conserved fragments of HA stem - Conserved epitopes of M1 IAV-NP, IBV-NP, and M2 -Four tandem copies of the M2e	- M2e	- 2 HA stem - Quadrivalent HA	- Quadrivalent HA - Monovalent - 2 Bivalent HA - 2 N.A,	- H5 HA - NP and M1
- M2-deficient replication deficient H3N2 - NS1-deficient, replication-deficient (H1N1)-like virus	- Conserved epitopes of M1, IAV-NP, IBV-NP, and M2		- NP		- 2 HA - NP and M1
	- Conserved epitopes of M1,NP, and HA	- Quadrivalent HA	- Quadrivalent HA	- 2 Quadrivalent HA	

Viste le caratteristiche la piattaforma a mRNA a molte possibilità





- **2012** • dimostrati l'efficacia di un vaccino mRNA contro l'influenza nell'animale
- **2017** • un vaccino mRNA racchiuso in LNP conferma risultati
- **2019** • primo studio clinico randomizzato di fase I (safety buona) ed immunogeno
- **2021** • utilizzato mRNA non modificato e incapsulato in LNP dimostrano la capacità di suscitare robuste risposte anticorpali funzionali e immunitarie cellulari nei primati.
- **2022** • valutata l'immunogenicità e l'efficacia protettiva di un vaccino a mRNA quadrivalente modificato con nucleosidici contro l'influenza nei topi.
- **2022** • vaccino mRNA pentavalente che forniva protezione dalla morbilità con una dose sorprendentemente bassa (50 ng per antigene)
- **2022** • **sviluppo un vaccino multivalente a mRNA modificato con nucleosidi mirato a tutti i sottotipi di virus influenzali conosciuti (20 sottotipi conosciuti influenza A/B)**
- **2024** • **Molte le aziende con studi in fase III vaccino stagionale**

REVIEW ARTICLE OPEN
mRNA vaccines in disease prevention and treatment
Gang Zhang[1,2,3,4,5], Tianyu Tang[1,2,3,4,5], Yinfeng Chen[1,2,3,4,5], Xing Huang[1,2,3,4,5]✉ and Tingbo Liang[1,2,3,4,5]✉
Signal Transduction and Targeted Therapy (2023)8:365

Positive Phase 3 Data for Combination Vaccine Against Influenza and COVID-19

NCT06097273

June 10, 2024

Lo scopo dello studio è quello di valutare **l'immunogenicità, la sicurezza e la reattogenicità** di mRNA-1083 (bivalente) rispetto alla co-somministrazione di influenza (high-dose) e SARS CoV 2 in adulti sani di 65+ anni e adulti sani da 50 a 65 anni di età.

mRNA-1083 ha mostrato un **buon profilo di sicurezza**. La maggior parte delle reazioni avverse di gravità di grado 1 o 2. Le reazioni avverse più comunemente sollecitate sono state il dolore al sito di iniezione, la stanchezza, la mialgia e il mal di testa.

Nei 65 anni e più anziani

- GMR **vs HD**
  - 1.155 (95% CI: 1.094, 1.220) per A/H1N1
  - 1.063 (95% CI: 1.007, 1.122) per A/H3N2
  - 1.118 (95% CI: 1.070, 1.167) per B/Victoria
- GMR **vs mRNA** (XBB.1.5)
  - 1.641 (95% CI: 1.526, 1.765).

Nei 50-64 anni e più anziani

- GMR **vs HD**
  - 1.414 (95% IC: 1.333, 1.500) per A/H1N1
  - 1.380 (95% CI: 1.310, 1.454) per A/H3N2
  - 1.216 (IC 95%: 1.163, 1.270) per B/Victoria
- GMR **vs mRNA** (XBB.1.5)
  - 1.308 (95% CI: 1.219, 1.404)

Non finisce qua… pneumococco

	Fase	PCV13	2	6C	7C	8	9N	10A	11A	12F	15A	15B	15C	16F	17F	20A	20B	22F	23A	23B	24F	31	33F	35B
PCV 20	Approved	all				■		■	■	■		■						■					■	
PCV21	Approved FDA	3, 6A, 7F, 19A				■	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■
PCV21	III nel 2024	all				■	■	■	■	■		■						■					■	
PCV24	II adulti e II bambini	all	■			■	■	■	■	■		■			■		■	■					■	
PCV24	III adulti e bambini	all	■			■	■	■	■	■		■			■		■	■					■	
PCV24	II in partenza	all				■		■	■	■	■							■	■	■	■		■	■
PCV25	II adulti	all no 6A	■	■		■	■	■		■	■	■		■				■			■		■	■
PCV31	Fase I/II		■		■	■	■	■	■	■	■	■		■	■		■	■	■	■		■	■	■

Aumento dei sierotipi…

Diminuisce l'immunogenicità

PCV21: diverse proteina combinati
PCV24: multiple antigen presentation system (MAPS)
PCV24: nuova piattaforma che permette di usare carrier diversi
PCV25: utilizza tecnologia innovative che elicita la risposta evitando la soppressione dei carrier

Riflessioni

- Quali saranno le necessità future
- Nuove tecnologie da utilizzare
- Valutare sempre la sicurezza e l’efficacia sul campo
- Possibilità di inserirle e di offrire nuove opportunità di salute
- Al momento abbiamo vaccini sicuri, efficaci ma basse coperture…