Vaccinazioni e vaccini innovativi

Roma, 25 ottobre 2010

LR Biasio
Direttore Scientifico & Sviluppo
Sanofi Pasteur MSD

sanofi pasteur MSD
i vaccini per la vita

I vaccini hanno specifiche caratteristiche

CARATTERISTICHE	REQUISITI	CONSEGUENZE
PRODOTTI BIOLOGICI	Standard di qualità Expertise specifica	Lunghi cicli di produzione e controlli Investimenti a lungo termine
UTILIZZATI IN PREVENZIONE	Efficacia e sicurezza in soggetti sani	Ampi studi pre-registrativi Sorveglianza post marketing
STRUMENTO DI SANITA' PUBBLICA	Beneficio epidem. e socio-economico	Raccomandazioni nazion. e region. Piani d'impiego specifici

L'innovazione riguarda i vaccini come tali (nuovi prodotti),
ma anche la loro applicazione (nuove indicazioni e programmi vaccinali)
e le modalità di offerta / erogazione

Tra i vaccini di ieri e quelli di oggi esistono marcate differenze

non solo dal punto di vista dello sviluppo e della produzione

"Yesterday"	"Today"
➢ Few	➢ Many
➢ Technically simple	➢ High technology
➢ Prevent death	➢ Ensure good health
➢ No economic evaluation	➢ Evidence Based
➢ Low cost	➢ "Higher" cost
➢ High acceptability	➢ Concerns about safety

Storia dei vaccini: dall'empirismo alle tecniche moderne

Empirismo | Concetto | Progresso tecnico | Biotecnologia

Estratti mucose, croste vaccinali
Cina, India, Paesi arabi

Immunità cellulare
(Metchnikof)



Imm. attiva e passiva
(Erhlich)



Vaiolo
(Jenner)



Colera
Tifo
Peste

Rabbia
(Pasteur)



Attenuazione tossine
Colture su uova embrionate

Tetano
Difterite
Influenza
F. gialla
Pertosse

Colture cellulari
Purificazione antigenica (PS)
Ricombinazione genetica
Riassortimento genetico

Morbillo
Polio
Pertosse acellulare
Rosolia, Parotite
Varicella
Epatite A e B
Hib + Hib Coniugato
Pneumo PS et
Pneumo coniugato
Meningo
Tifo Vi

HPV
Rotavirus
H. Zoster

1798 | 1885 | 1900 | 1945 | 2010

I vaccini prevengono a oggi 28 malattie infettive:
nei prossimi anni ne verranno messi a punto diversi altri

Infezioni non ancora vaccino-prevenibili

- Campylobacter
- Chlamydia
- Cytomegalovirus
- Dengue
- Ebola
- EBV
- E. coli 0157
- Helicobacter pylori
- Hepatitis C
- Herpes simplex
- HIV

- Influenza, Pandemic
- Malaria
- Meningococcus B
- Parainfluenza
- RSV
- SARS
- Shigella
- Strep, Gp A + B
- Tuberculosis
- Urinary tract infection
- West Nile

Alcune tecniche per lo sviluppo di vaccini

- Adjuvants
- Combined vaccines
- RNA reassortment
- Reverse Genetics
- Dendritic Cell Targeting disponibili > nuova via di somministrazione
- Viral recombinants già disponibili > nuove indicazioni
- Vectors a breve / medio termine
- Omics
- .....

New Substrates for Vaccine Antigens

- Cell lines spontaneously derived, e.g. MDCK

- Cell lines derived by Ad 5 E1 transfection
  e.g. Human retina cell lines,
  chick embryo cell lines

- Insect cell lines, using *Baculovirus* vector

- Plant cells, using *Agrobacterium* vector

Vettori

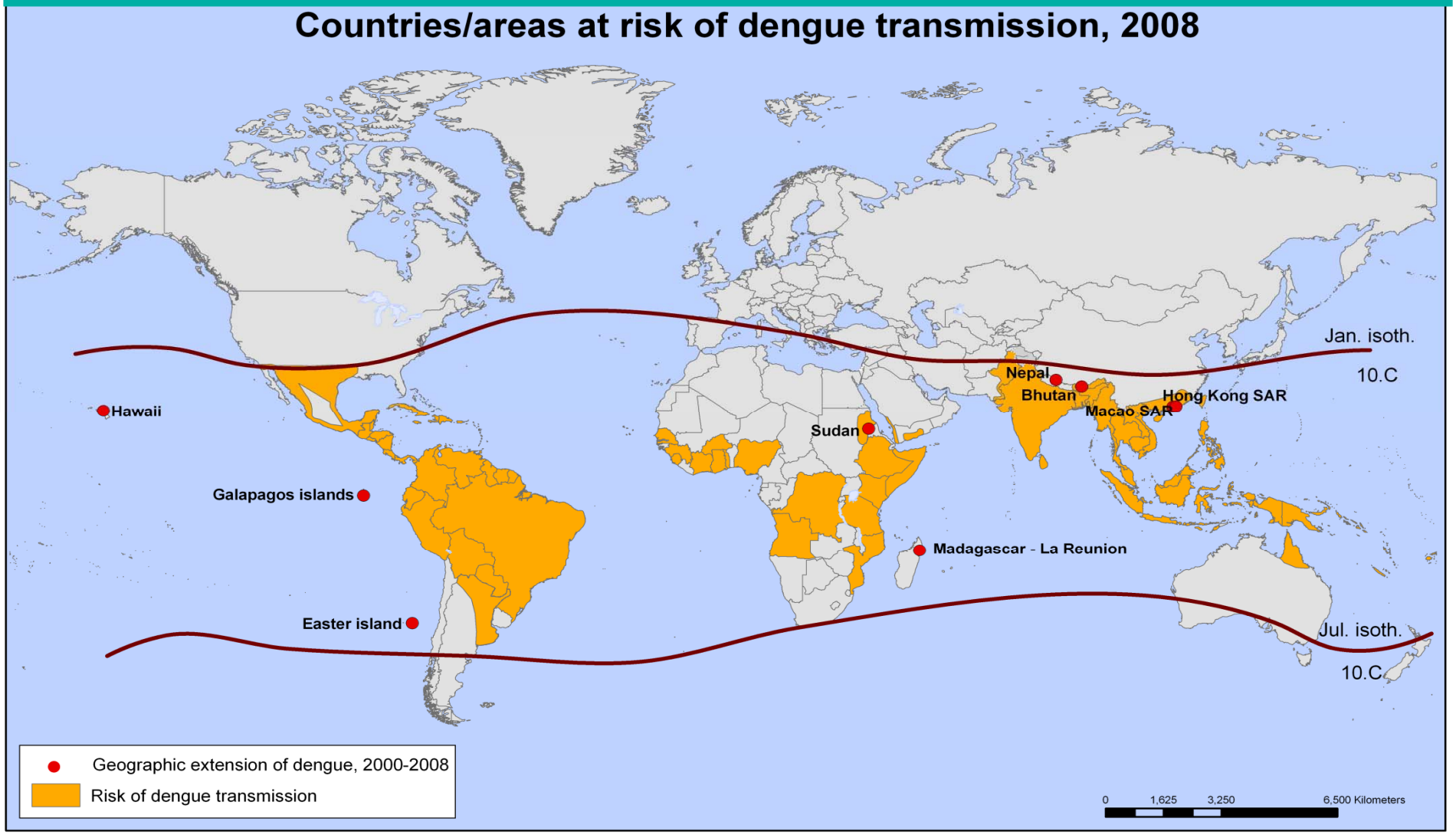
• Veicoli non patogenici nei quali vengono inseriti geni di patogeni e che sono in grado di esprimere i geni stessi

•Permettono l'espressione di antigeni immunizzanti altrimenti non ottenibili causa difficoltà varie (substrati di coltura, variabilità virale)

•Esempi: Poxvirus, Adenovirus, Alphavirus, CMV, ...

Dengue: causata da flavivirus (sierotipi: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4)

2,5 miliardi di persone esposte nel mondo, 50 milioni di ammalati / anno



World Health Organization

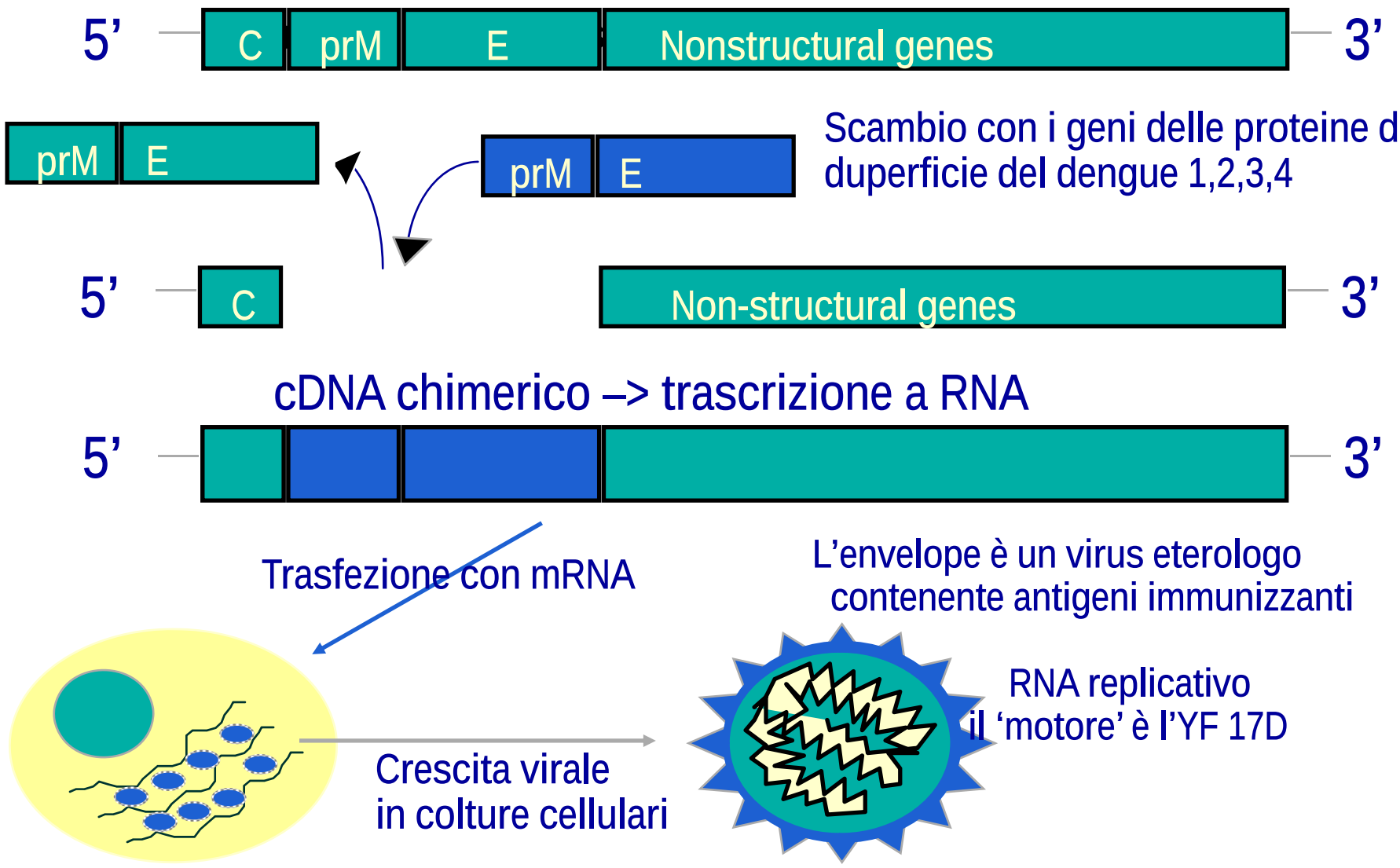
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2008. All rights reserved

Data Source: DengueNet, World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)

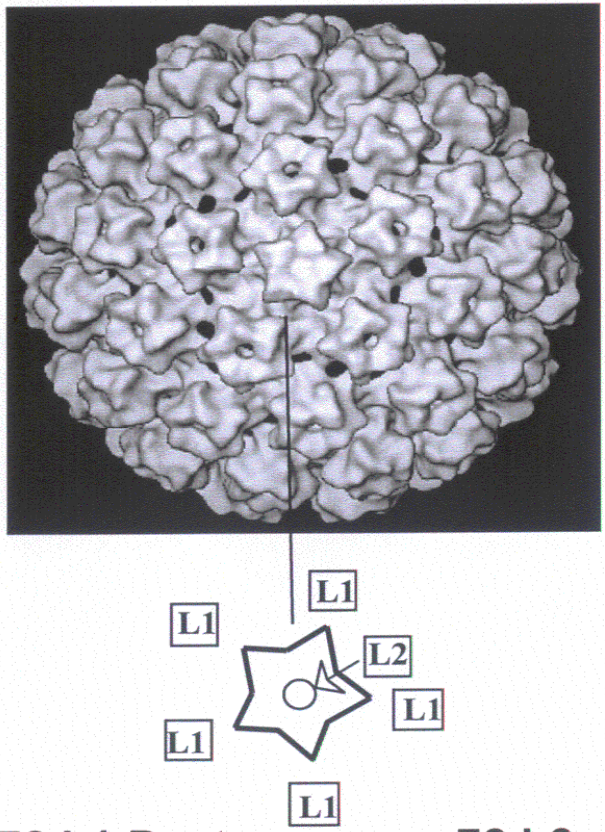
Dengue: tecnologia vettore ChimeriVax™

Genoma della F.gialla 17D clonato come cDNA



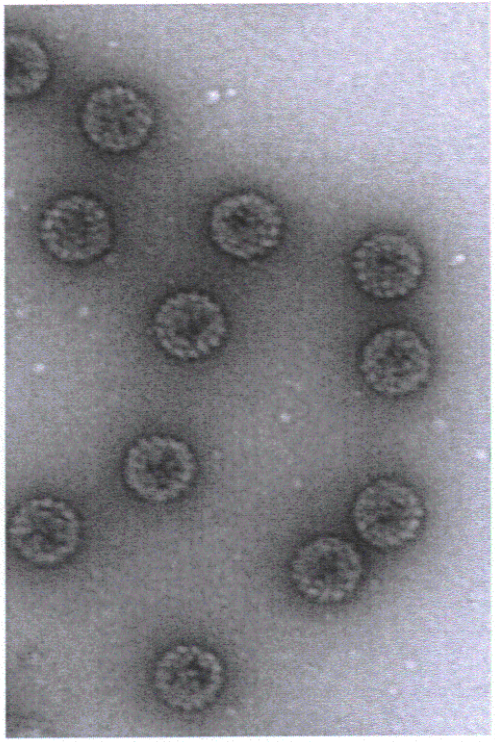
Vaccini Virali Ricombinanti – particelle virali difettive: vaccino HPV

A. Papillomavirus Virion



72 L1 Pentamers + ~ 72 L2

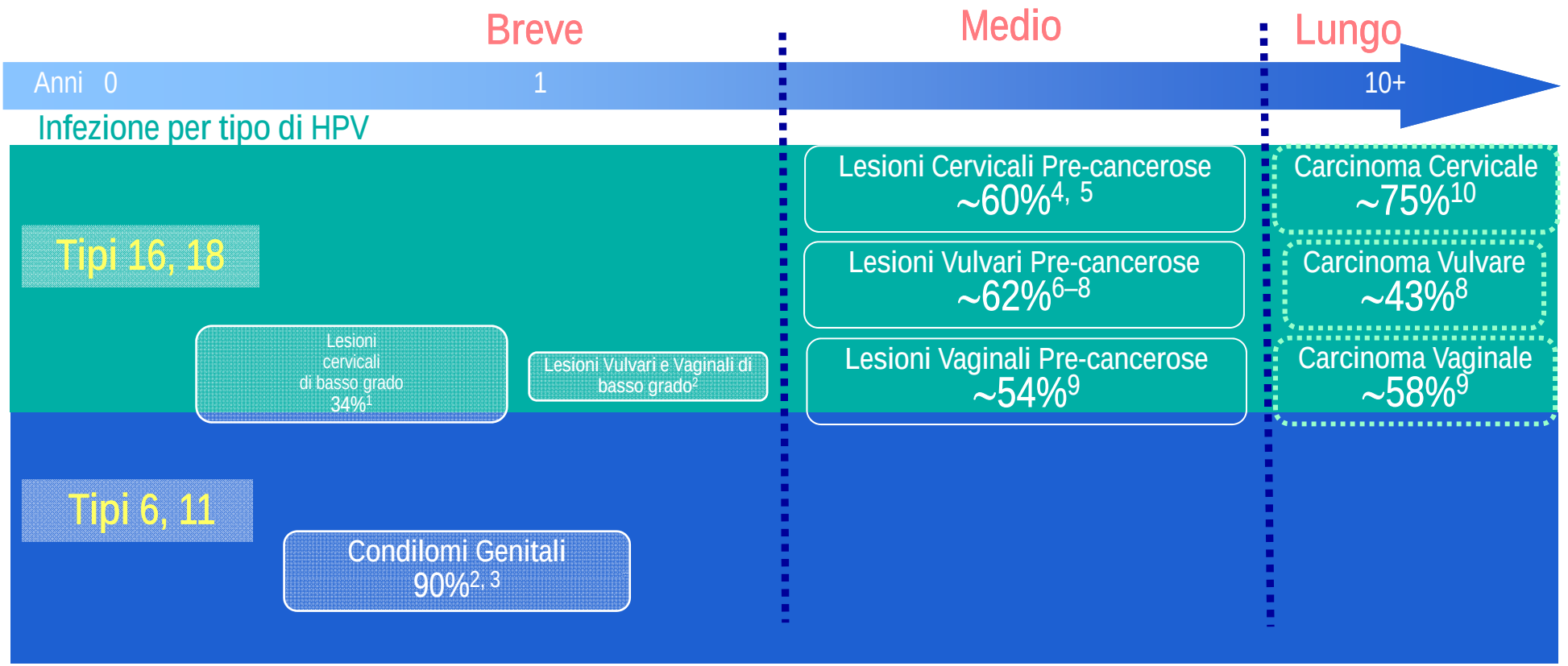
B. HPV16 L1 VLP



72 L1 Pentamers

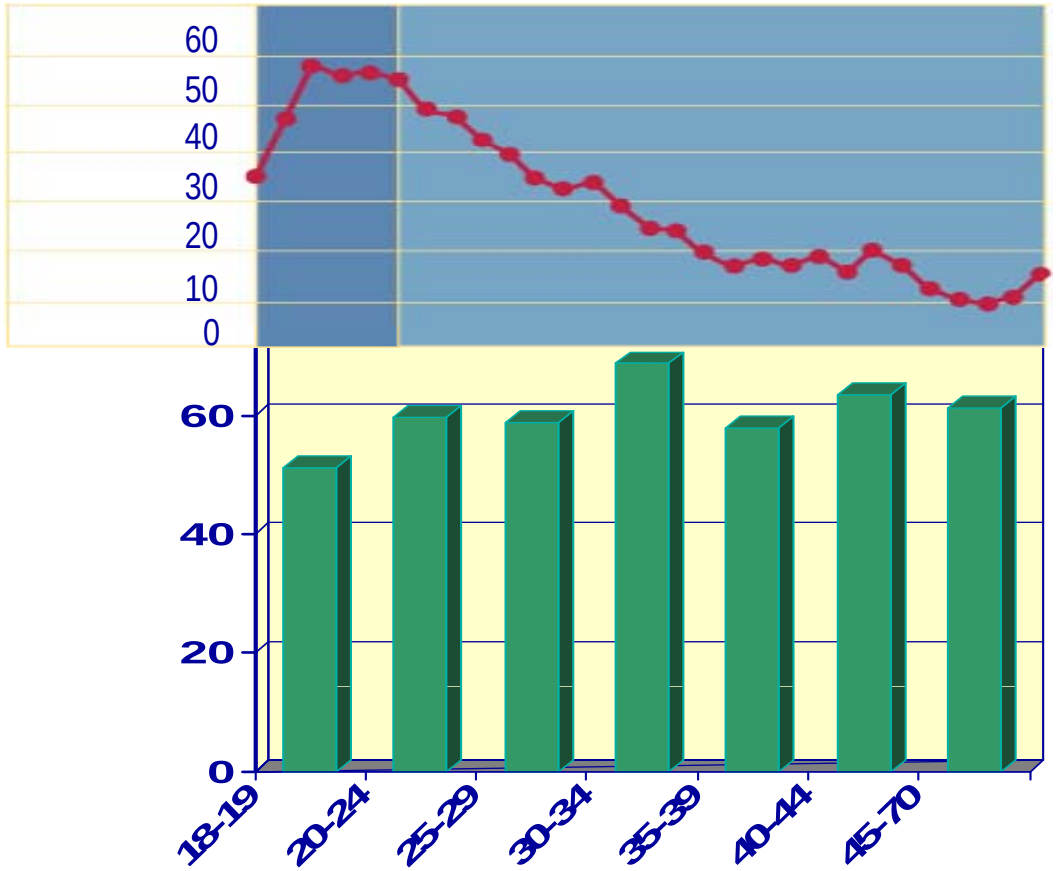
Il vaccino anti-HPV quadrivalente contiene i tipi virali 6, 11, 16, 18

Patologie correlate ad HPV 6,11,16,18 nella donna



1. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade lesions: Comparison by geographic region with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164. 2. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. p1–18. 3. von Krogh G. Management of genital warts (condyloma acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598–603. 4. Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176–3184. 5. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV distribution type in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101–105. 6. Van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879–2884. 7. Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276–279. 8. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516–1523. 9. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–270. 10. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63–73.

Prevalenza dei virus HPV nella popolazione femminile e maschile



Nel maschio la probabilità di acquisire un'infezione da HPV è indipendente dall'età

Giuliano AR et al. CEBP 2008

IARC: assessment carcinogenicità dell'HPV

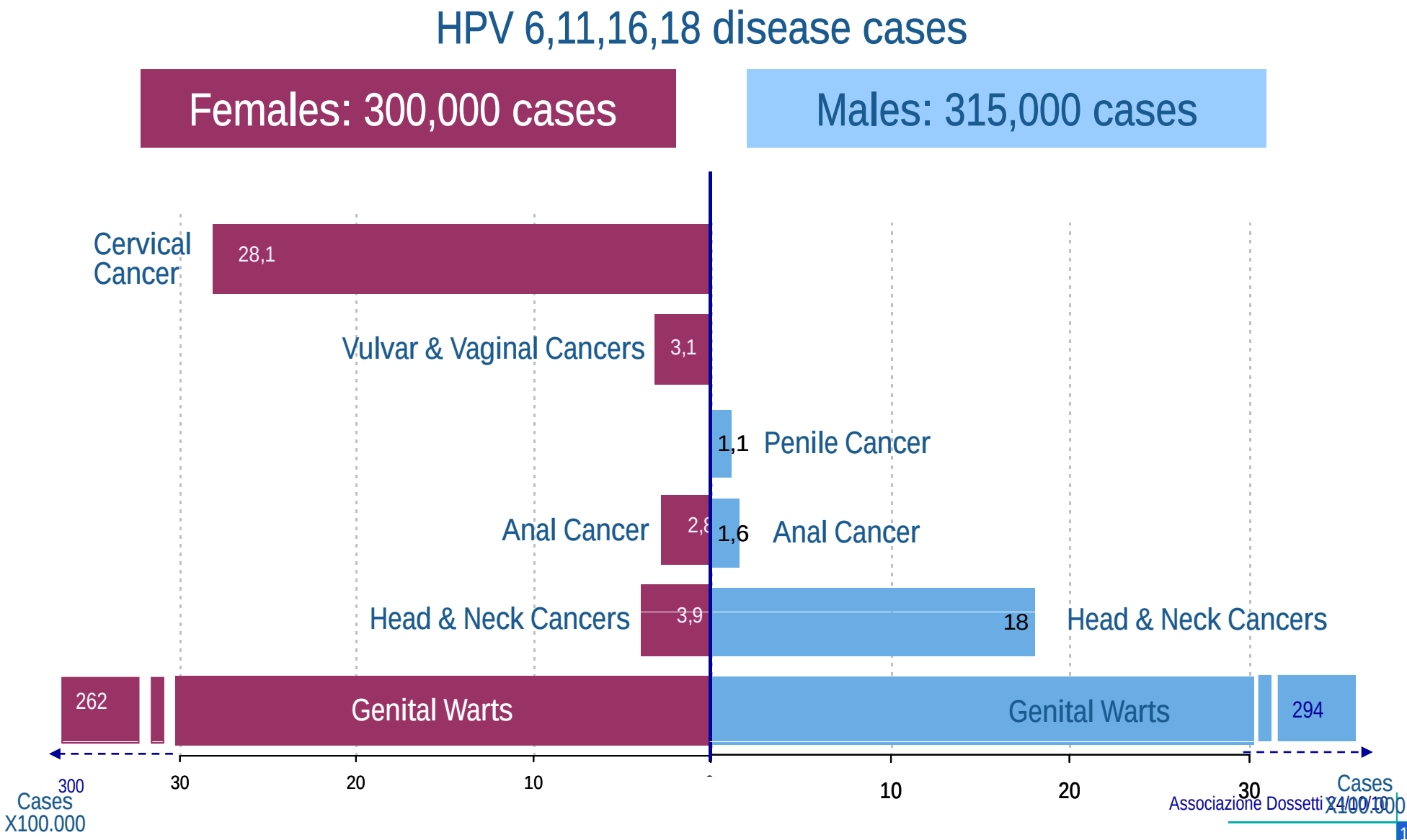
- 1995: HPV 16 e 18 causano il tumore della cervice uterina

- 2005: 13 tipi di HPV causa del tumore della cervice uterina
  HPV 16 causa altri diversi tumori:
  - vulvare
  - vaginale
  - anale
  - penieno
  - orofaringeo

  HPV potrebbe essere correlato anche
  al tumore della laringe e della cute (non melanoma)

Diversamente dal tumore della cervice uterina per le patologie nell'uomo non esistono procedure e programmi di prevenzione secondaria (screening) di routine

Burden of HPV related diseases in both genders in Europe



Stato registrativo vaccino quadrivalente HPV nella popolazione maschile

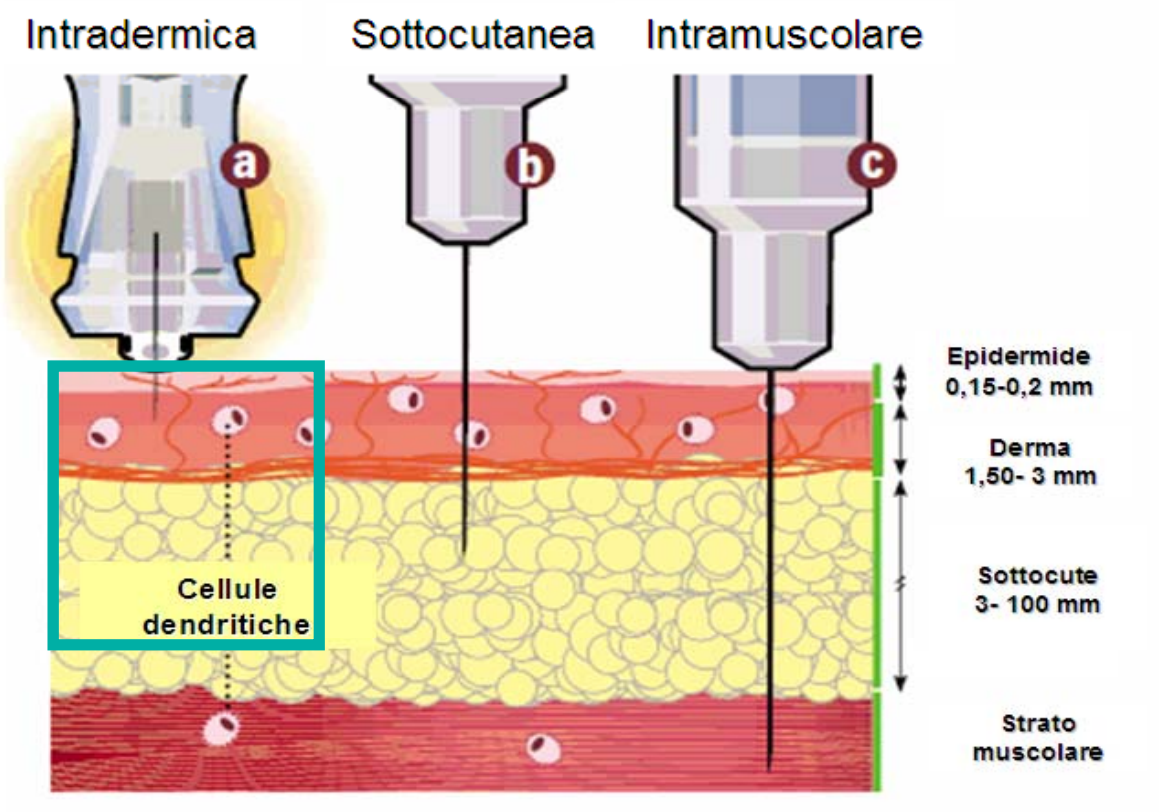
- In Europa le indicazioni sono basate sulla dimostrazione di efficacia in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambini ed adolescenti di età 9-15 anni

- In USA il vaccino è approvato fino a 26 anni di età per la prevenzione dei condilomi causati dai tipi virali HPV 6 e 11

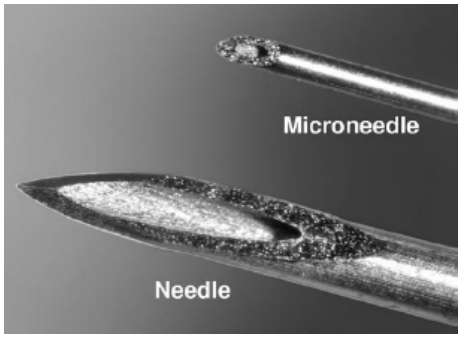
- Prossime indicazioni potenziali:
  - ➔ Prevenzione del tumore anale
  - ➔ Prevenzione del tumore orofaringeo?

NUOVO CONCETTO DI IMMUNIZZAZIONE

VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE PER VIA INTRADERMICA







Il vaccino intradermico sfrutta i particolari meccanismi immunitari che si attivano nel derma e potenziano la risposta immunitaria anche nei pauci-rispondenti alla somministrazione intramuscolare (circol. minsal 2010-11)

Nuovi sistemi di erogazione potrebbero facilitare l'aumento delle coperture vaccinali

- Coperture vaccinali in Italia contro l'influenza (epicentro):
  - ➔ Soggetti > 65 anni: 65%
  - ➔ malati cronici < 65 anni: 26% (con sostanziali differenze regionali)
  - ➔ tumorali e patologie respiratorie croniche: 21%
  - ➔ insufficienza renale: 33%
  - ➔ malattie cardiovascolari: 31%
  - ➔ diabete: 36%

Conclusioni

- Il progresso tecnologico permetterà lo sviluppo e la produzione di sempre più nuovi vaccini contro gravi e frequenti patologie
- Nuove indicazioni e specifici programmi vaccinali permettono di migliorare le coperture e l'efficienza dei programmi stessi
- Nuovi sistemi e modalità di erogazione contribuiscono a superare difficoltà di accesso e di accettazione della vaccinazione