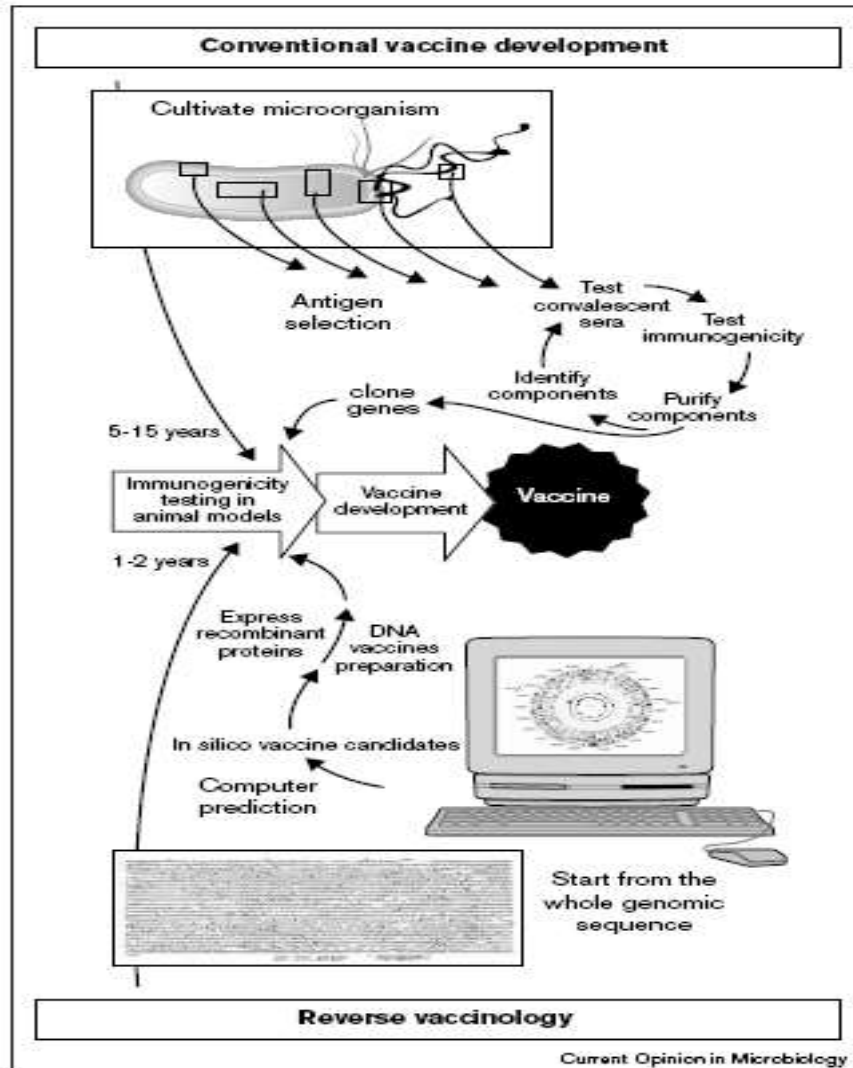


Nouveaux vaccins contre le méningocoque : Bexsero®

Muhamed-Kheir Taha, MD, PhD
Infections bactériennes invasives,
CNR des méningocoques
CCOMS
Institut Pasteur
mktaha@pasteur.fr

• 07/11/2012

Approches génomiques : « *Reverse vaccinology* »



Two Recombinants Vaccines

One contains one variant of each of 4 components (4CMenB)

fHbp1 (factor H Binding Protein)

NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen)

NadA (Neisserial adhesin A)

PorA

50 µg each

25 µg of OMV NZ98/254,

1.5 of mg aluminum hydroxide,

One contains two variants of the same protein (factor H-binding protein (fHbp)

(60 µg, 120 µg, or 200 µg) (subfamily A and subfamily B.

250 µg aluminium phosphate

Anti-Nm vaccines and the basis of the correlate of protection

Goldschneider et al., 1969

→ *Immunity is serogroup specific*

→ *No vaccine against serogroup B: homologue du self (NCAM) →*

Not immunogenic and risk of autoimmunity

OMV type vaccines and recombinant Vaccines

	Bactericidal titer ≥ 4		<i>P</i>
	Group Cases	Group Control	
Bacterial strain tested	3/54 (5,6%)	444/540 (82%)	<0.001

% of subjects with a titer ≥ 4

% of subjects with four fold increase of bactericidal titer

Geometric mean of titers of all subjects

Vaccine components 4CMenB

fHbp1 (factor H Binding Protein)

- Binds specifically human fH → downregulation of complement on Nm surface
- Could be involved in iron uptake

NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen)

- binds glycosaminoglycans (eg, heparan sulfate) on the surface of host cells
- increases bacterial serum resistance
- temperature-dependent regulatory switch which exquisitely
- Produced at higher levels at lower temperature (higher expression in the nasopharynx?)

NadA (Neisserial adhesin A)

- Induced by 4-hydroxyphenylacetic acid (4HPA), secreted in human saliva, and 3-Cl-4-hydroxyphenylacetic acid (3Cl-4HPA), produced during inflammation

PorA

- Major porin
- increases bacterial serum resistance by binding 4CBp

Percentage of infants achieving bactericidal titers of 1:5 or greater one month post third dose

Gossger *et al.*, *Jama* 307, 573-82 (Feb 8, 2012).

	Concomitant 2, 4, 6m	Intercalated	Accelerated 2, 3, 4m	Control
Strain 44/76- SL	9.0 (6.7 to 11.7)	7.2 (5.1 to 10.0)	5.9 (3.4 to 9.4)	6.5 (3.7 to 10.3)
	99.2 (98.1 to 99.8)	99.4 (98.4 to 99.9)	99.3 (97.4 to 99.9)	4.4 (2.2 to 7.8)
Strain 5/99	5.4 (3.6 to 7.7)	6.6 (4.6 to 9.1)	4.5 (2.3 to 7.7)	6.6 (3.7 to 10.7)
	99.4 (98.3 to 99.9)	99.2 (98.0 to 99.8)	100 (98.6 to 100)	5.3 (2.8 to 9.1)
Strain NZ98/254	3.4 (2.0 to 5.3)	1.0 (0.3 to 2.2)	2.2 (0.8 to 4.8)	0.8 (0.1 to 2.9)
	79.0 (75.2 to 82.4)	86.1 (82.9 to 89.0)	81.7 (76.6 to 86.2)	4.4 (2.2 to 7.7)

Couverture des souches

La couverture d'une souche par le vaccin 4CMenB

- Le polymorphisme des gènes codants pour les antigènes du vaccin
- Le niveau d'expression pour les trois antigènes (fHbp, NHBA et NadA) est déterminé par MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*)
- Il est défini comme un ratio (*Relative Potency RP*) pour chacun des antigènes.
- niveau d'expression d'une souche donnée / niveau d'expression d'une souche référence

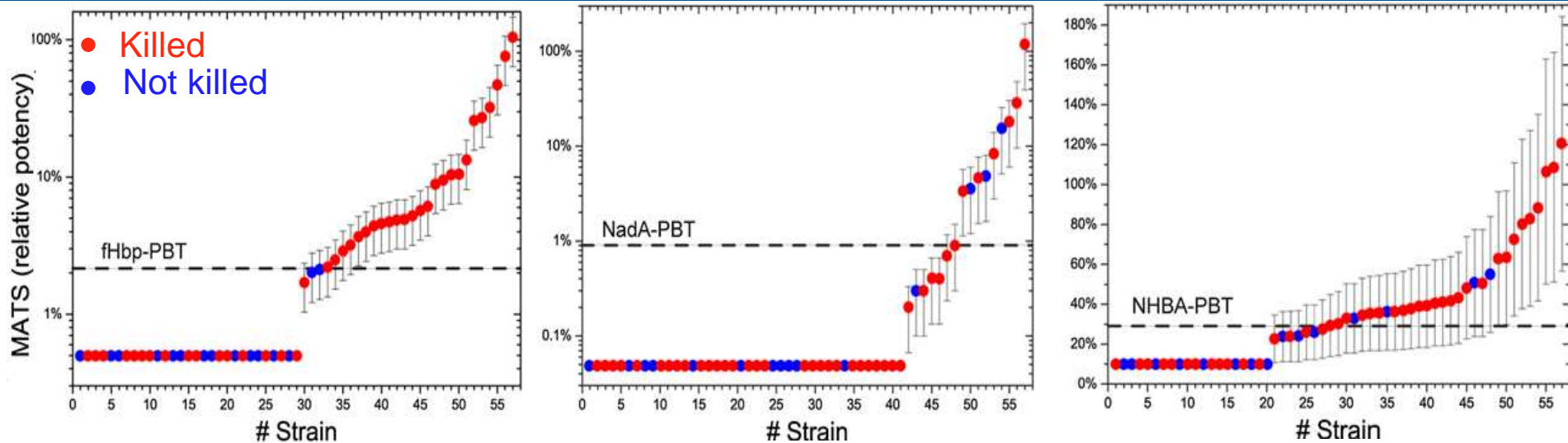
Les souche est couverte si

dépassement du seuil requis d'expression (*PBT positive bactericidal threshold*) par au moins un des trois antigènes du vaccin (fHbp, NHBP et NadA)

Et/ou

détection du soustype P1.4 (pour PorA dans le composant OMV du 4CMenB)

Determination of the positive bactericidal thresholds (PBT)



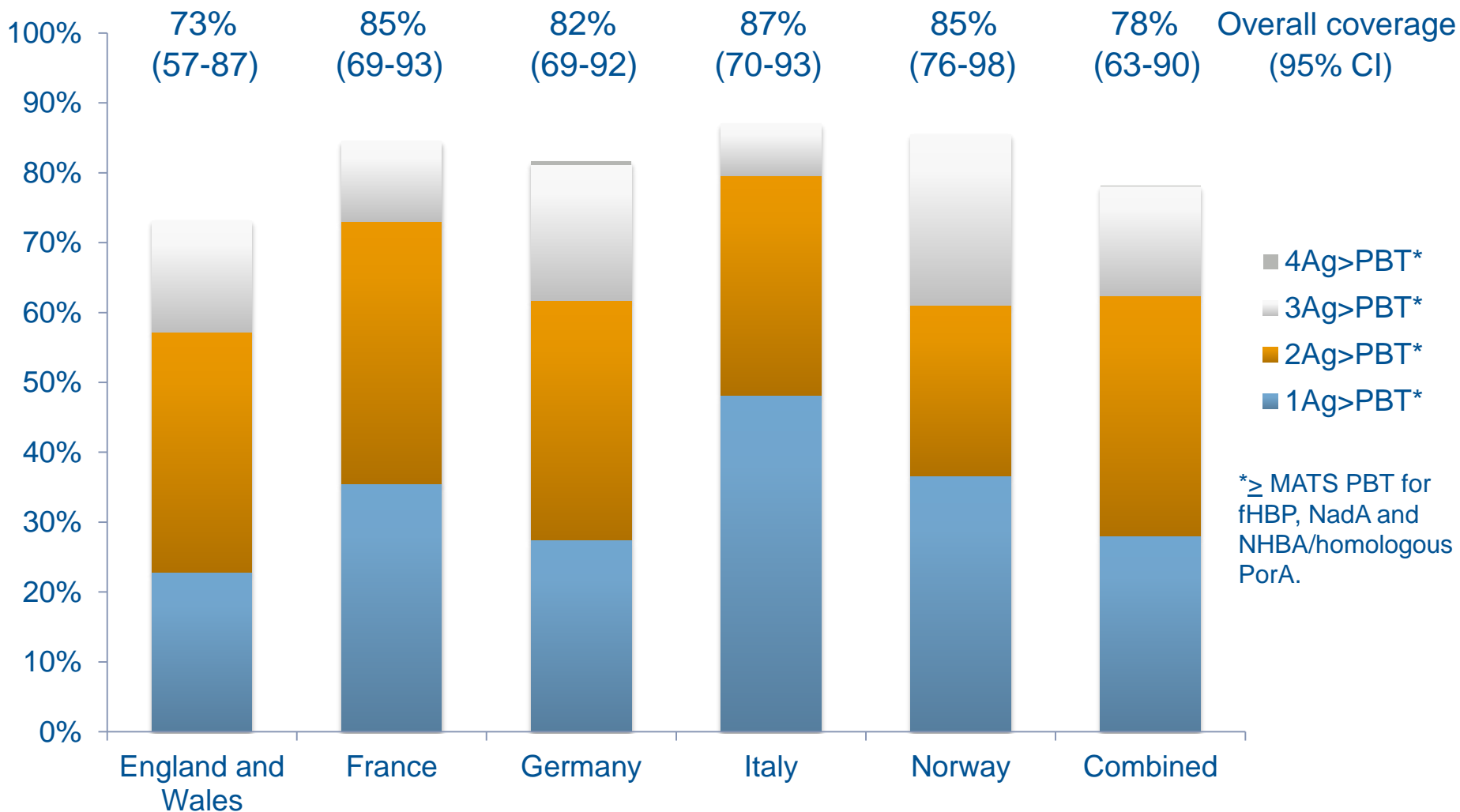
A panel of 57 serogroup B strains by pooled sera from 13-mo-old children immunized with 4CMenB at 2, 4, 6, and 12 mo of age

A value that fulfills
 positive predictive value (PPV) $\geq 80\%$
 maximizing negative predictive value (NPV)
 maximizing overall and antigen-specific accuracy
 CI95% based on reproducibility among the
 five laboratories (E&W, France, Germany, Italy and Norway)

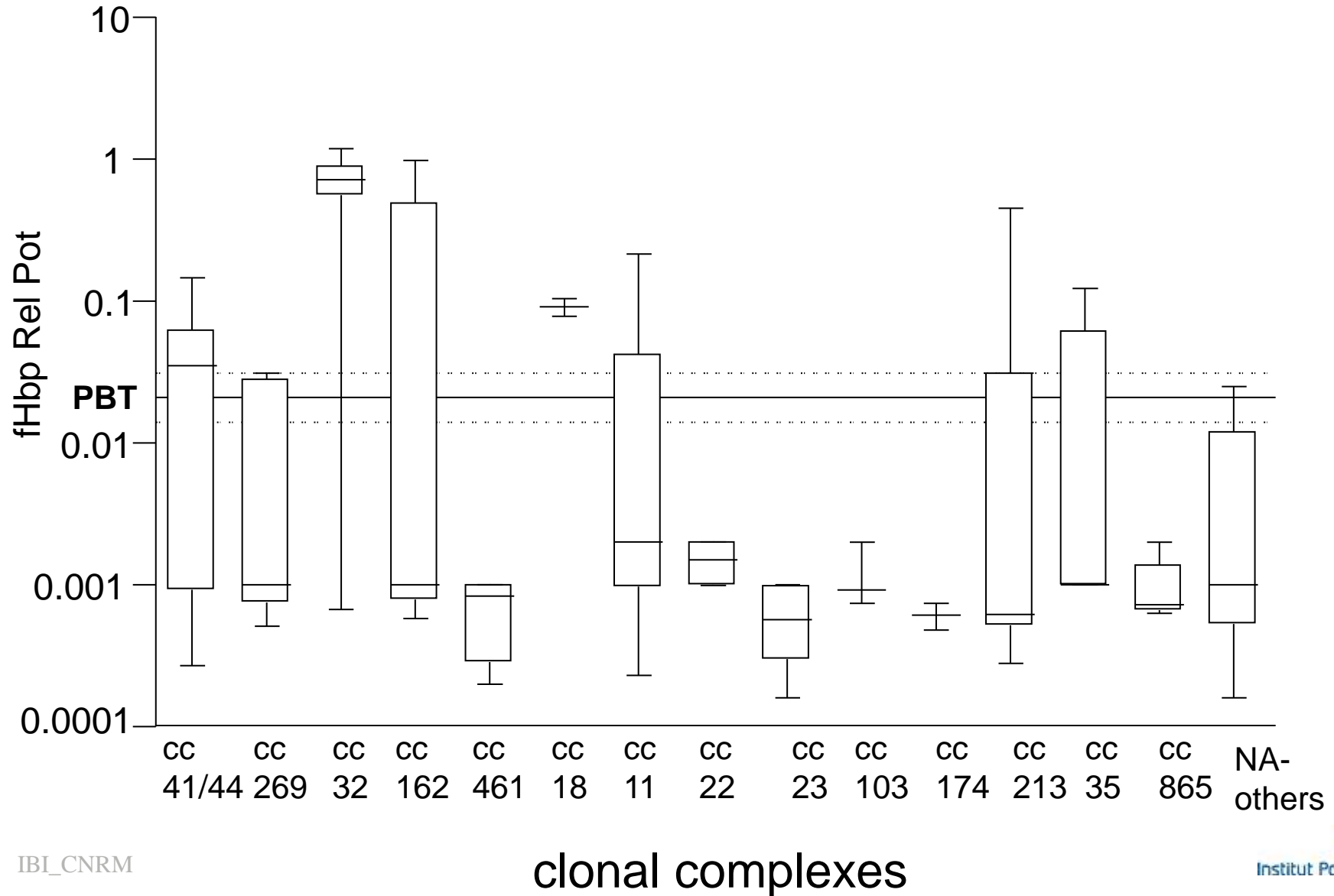
Antigen	PBT	CI 95%*
fHbp	0,021	0.014-0.031
NHBA	0,294	0.169-0.511
NadA	0,009	0.004-0.019

Donnelly al. 2010; Plikaytis et al., 2012

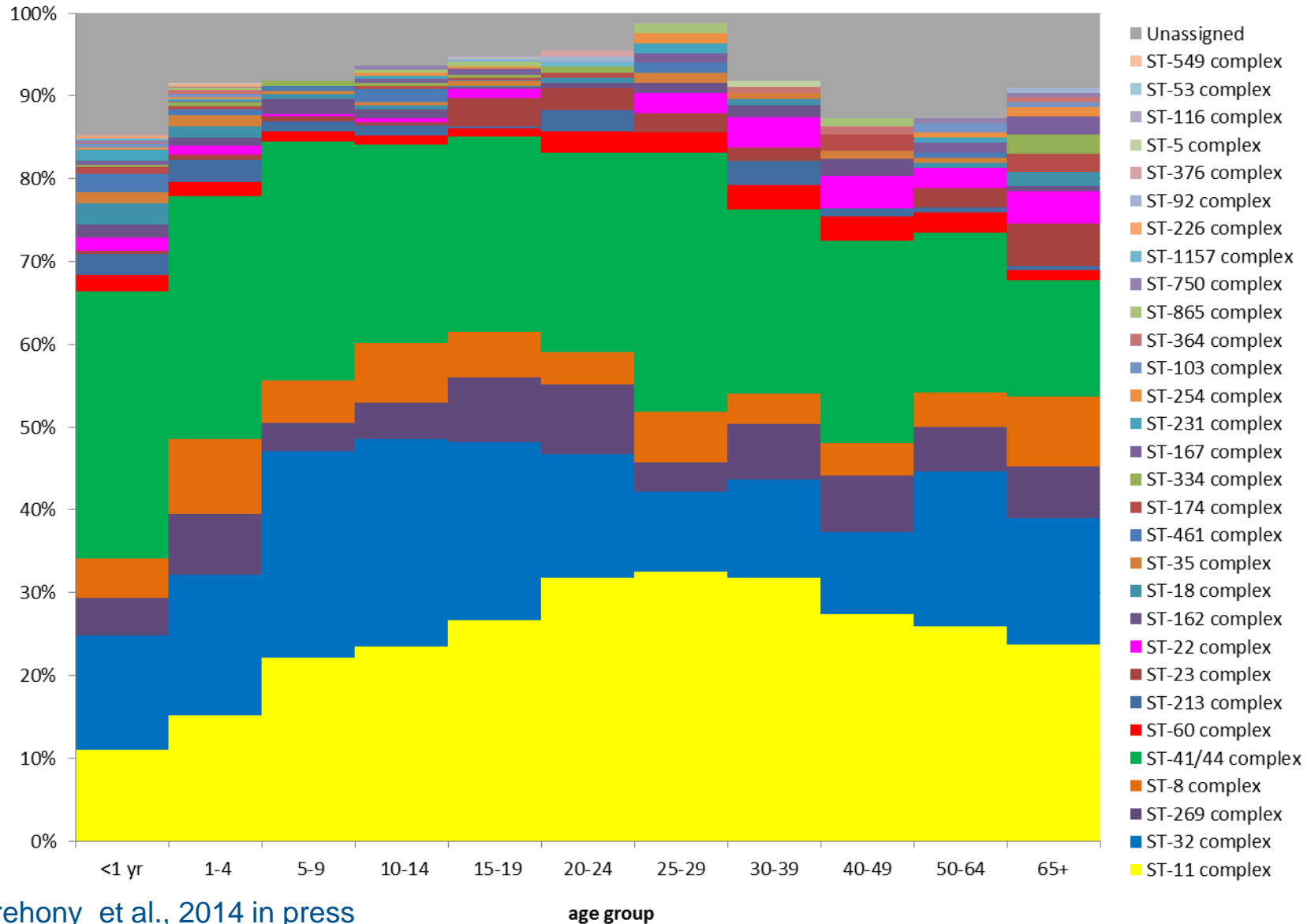
MATS predicted coverage of European MenB isolates from 2007/08



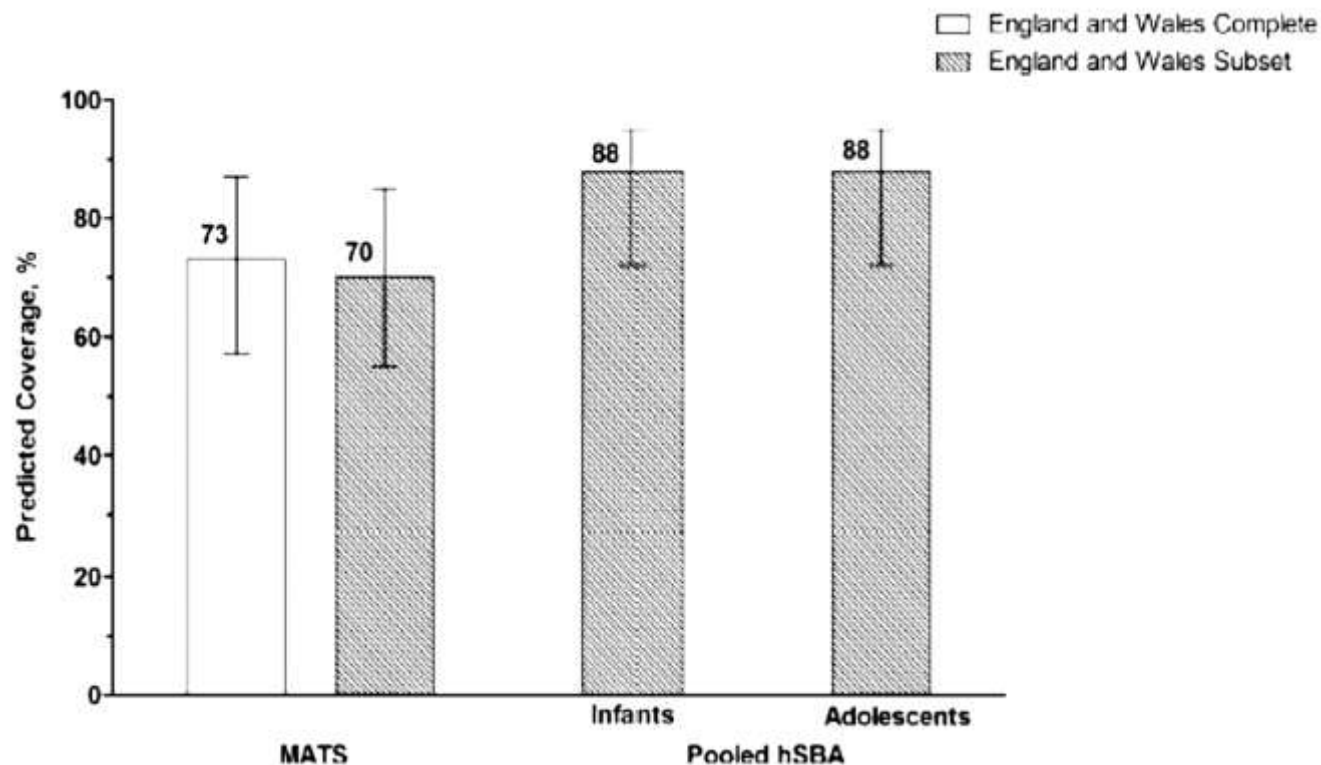
Distribution of relative potencies for fHbp according to clonal complexes



Age distribution amongst common clonal complexes by proportion



MATS is a conservative predictor of serogroup B strain coverage



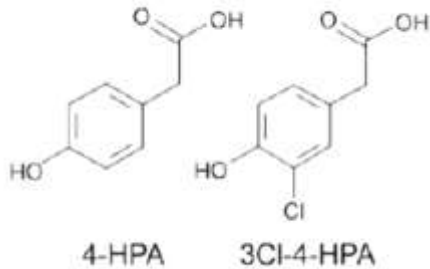
		hSBA	
		+	-
MATS	+	27	1
	-	8	4

MATS predictions and hSBA results were significantly associated ($P = 0.022$).

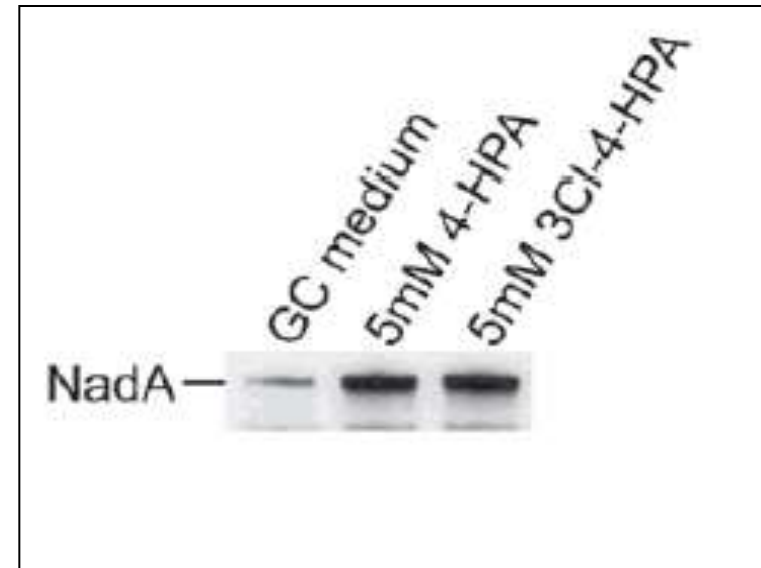
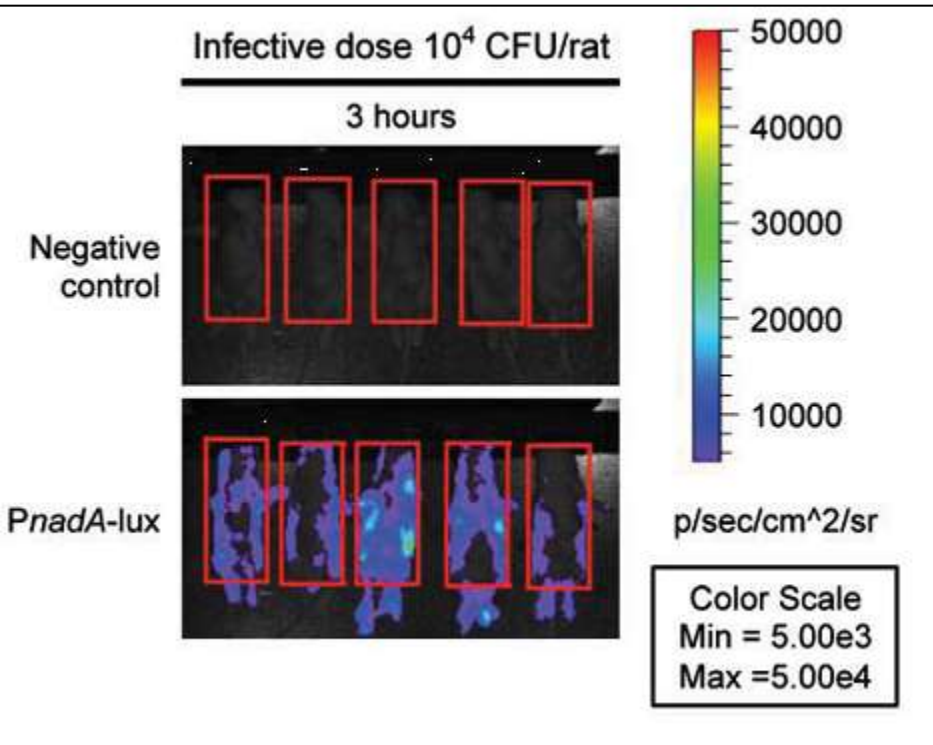
MATS predicted coverage of 70% (95% CI, 55–85%) was largely confirmed by 88% killing in the hSBA (95% CI, 72–95%).

MATS had 78% accuracy and 96% positive predictive value against hSBA.

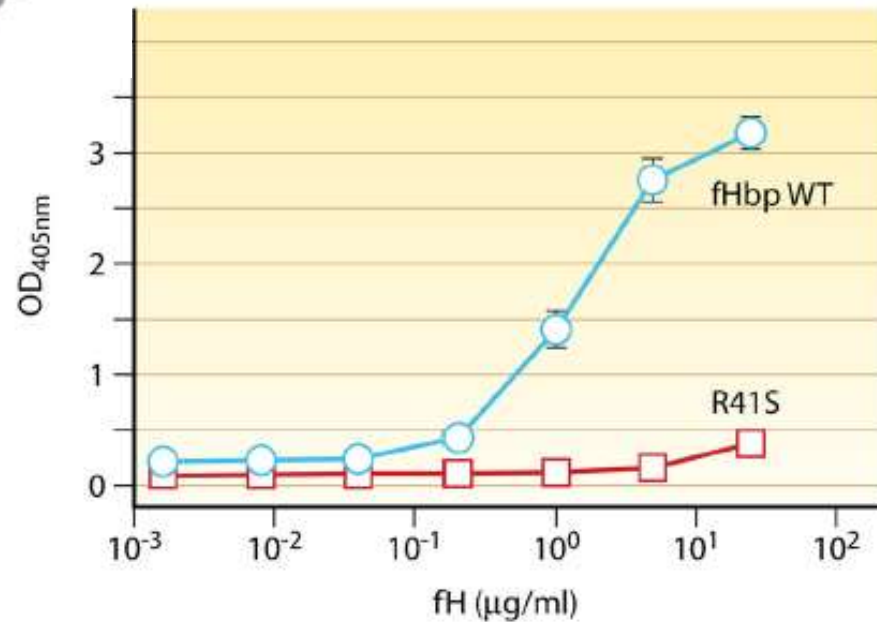
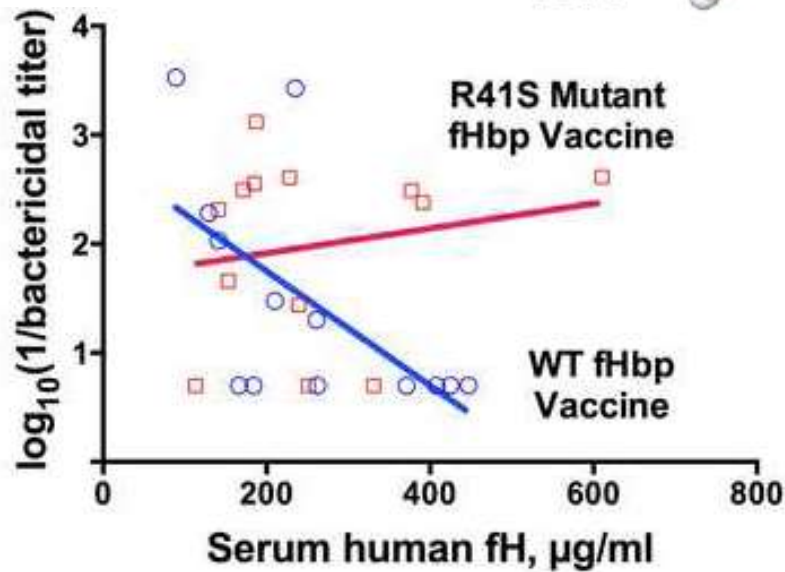
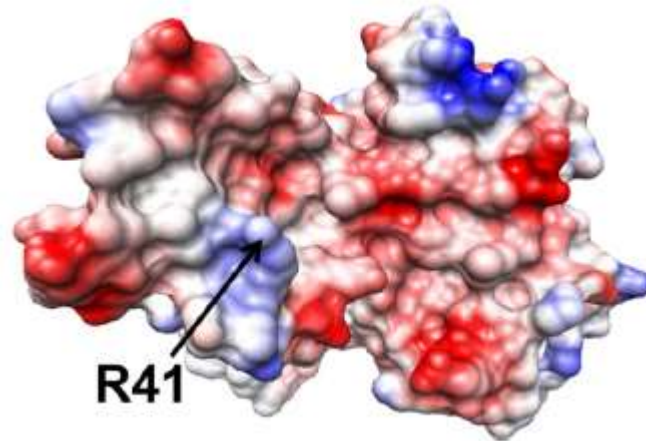
Hydroxyphenylacetic acid are present in saliva or during inflammation induce nadA expression



Strain	Inducer	NadA MATS RP	hSBA	
			study3	
			Infant	
			routine	4CMenB post 4
NGP165	none	0.005	2	4
NGP165	3Cl4-HPA	0.028	4	128
NGP165 <i>nadR</i> ⁻	none	0.503	2	>256



fHbp immunogenicity can be improved in humans by using mutant fHbp vaccines with decreased fH binding



implications for developing improved fHbp vaccines

Granoff et al., 2013

European Positions:

JCVI takes interim position to not recommend Bexsero for the routine:

-Evaluation based on cost-effectiveness assumptions

-- Efficacy against acquisition/carriage was highly uncertain in either direction.

-Insufficient evidence to support introduction of a routine adolescent immunisation programme using Bexsero

Meningitis B vaccine to be introduced in UK after U turn on its cost effectiveness

BMJ 2014;348:g2327 doi: 10.1136/bmj.g2327 (Published 24 March 2014)

Jacqui Wise

- The ability to procure vaccines at a cost-effective price.
- An abbreviated schedule was likely to be sufficiently immunogenic → cost-effectiveness could be improved by using a three-dose (2+1) schedule (2, 4, and 12 months).

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®
(Novartis Vaccines and Diagnostics)

25 octobre 2013

- La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :
 - grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines¹ ;
 - et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées.
 - situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique¹;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin Bexsero®.
- Deux autres situations doivent faire l'objet d'un avis d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le vaccin Bexsero®.
 - grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois ;
 - survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées.

Conclusions

- **Nouvelles générations de vaccins contre le méningocoque B?**
- **Combiner ACYW avec les vaccins ciblant le méningocoque B?**
- **Explorer « l'universalité » des vaccins contre le méningocoque B**
- **Explorer le rôle/expression des antigènes vaccinaux**
- **Utilisation des ces vaccins en fonction des données épidémiologiques (Différente épidémiologie dans le monde)**
- **Surveillance épidémiologique**