

GIORNATE
INFETTIVOLOGICHE
“LUIGI SACCO”
BEST PAPERS

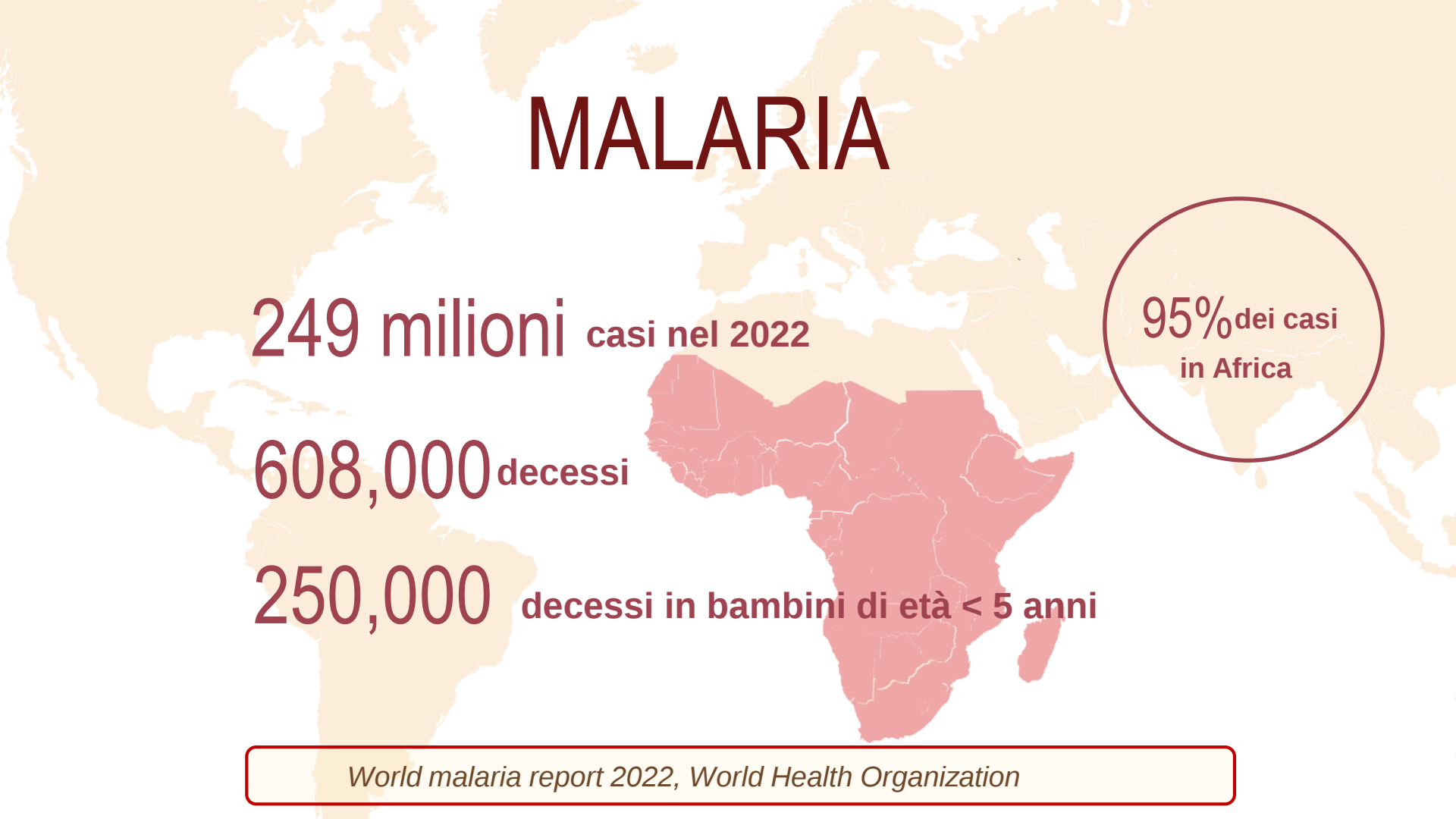
DISEASES



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Sofia Lovatti

MALARIA

A world map with a light orange background. The continent of Africa is highlighted in a darker red color. The map shows the outlines of the continents.

249 milioni casi nel 2022

608,000 decessi

250,000 decessi in bambini di età < 5 anni

95% dei casi
in Africa

World malaria report 2022, World Health Organization

PREVENZIONE



CONTROLLO
DEL VETTORE

ITNs (INSECTICIDE-TREATED NETs)
IRS (INDOOR RESIDUAL SPRAYING)

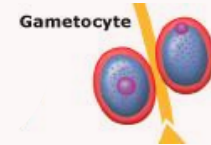
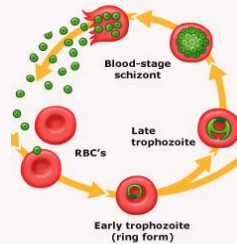


VACCINAZIONE



TERAPIE
PREVENTIVE

IPT (INTERMITTENT PREVENTIVE THERAPIES)
SMC (SEASONAL MALARIA CHEMOPREVENTION)



Raccomandazioni World Health Organization

RTS,S/AS0

1

R21/Matrix-

M

Raccomandati nei **bambini** in area endemica

Priorità per aree a **trasmissione moderata/elevata**

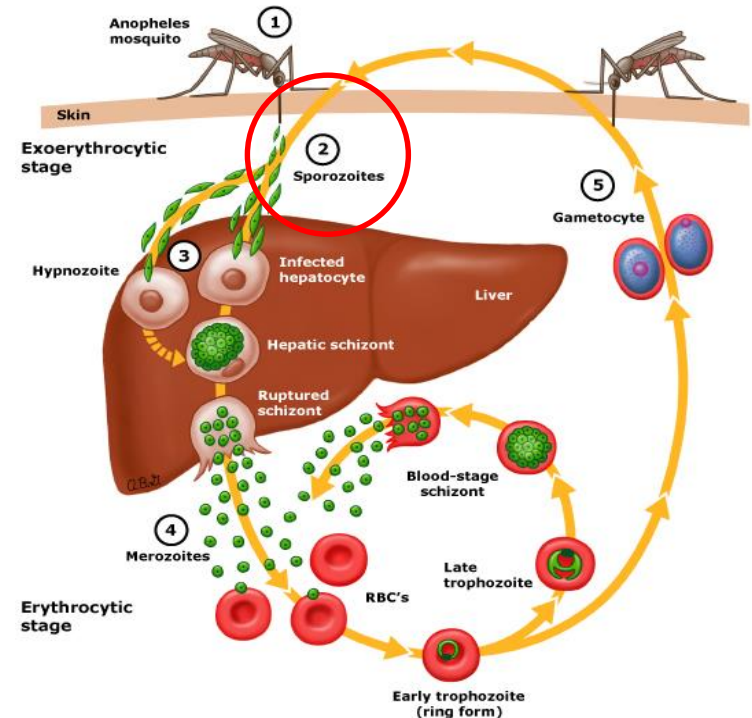
Almeno 4 dosi, 1^a dose a partire dai 5 mesi di età

RTS,S Clinical Trials Partnership. Lancet. 2015.

Efficacia RTS,S/AS01 nel ridurre i casi di malaria clinica e di malaria grave.

Dattoo MS, et al. Lancet. 2024.

Efficacia R21/Matrix-M nel ridurre i casi di malaria clinica.



Seasonal vaccination with RTS,S/AS01_E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial

Oltre il 90% dei casi di malaria in Africa
interessa la regione subsahariana

Trasmissione fortemente stagionale

SMC efficace nel ridurre morbidità e
mortalità correlate alla malaria

Nei Paesi che la utilizzano, la mortalità
rimane comunque elevata

Necessario valutare un **approccio combinato** di più strategie preventive

STUDIO DI NON INFERIORITÀ E

FASE III DOPPIO CIECO RANDOMIZZATO
SUPERIORITÀ
CONTROLLATO

5098 bambini (94%) tra i 5 e i 17 mesi di vita

Braccio I

SMC
+
vaccino
di controllo

Somministrata mensilmente nei 4
mesi di aumentata trasmissione (SP
1, AQ 3)

Braccio II

RTS,S/AS01
+
placebo
SMC

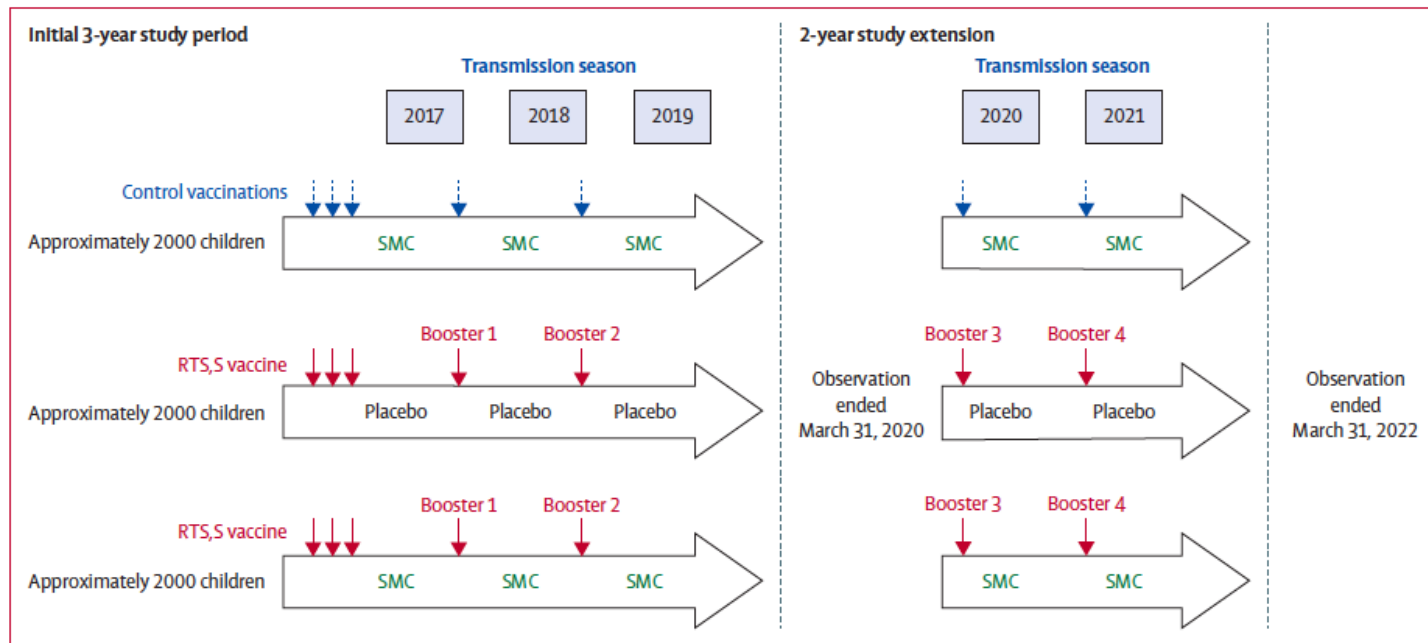
RTS,S/AS01: 1° dose tra 5° e 17°
mese, 2° e 3° dopo un mese, booster
stagionale

Braccio III

RTS,S/AS01
+
SMC

SMC e RTS,S/AS01 combinati con gli
schemi previsti negli altri bracci

Disegno dello studio



Obiettivo: stabilire se la protezione fornita dal vaccino RTS,S/AS01 + SMC persista fino al raggiungimento dei 5 anni di vita

Endpoint

Primario

Valutare l'incidenza di episodi di malaria clinica

- Febbre (misurata o anamnesi)
- Parassitemia di *P. falciparum* >5000/uL

Secondari

- Decessi totali
- Decessi per malaria
- Ricoveri per malaria
- Anemia da malaria
- Trasfusioni di sangue
- Prevalenza parassitemia al termine della stagione

RISULTATI

Coperture rimaste elevate per tutti e 5 gli anni.
Vaccino 90%, SMC 80%

	Child-years at risk	Events	Rate per 1000 child years at risk	Protective efficacy (95% CI) combined vs seasonal malaria chemoprevention alone	Protective efficacy (95% CI) combined vs RTS,S/AS01 _E alone
Whole study, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	7887.0	2472	313.4 (301.3 to 326.0)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	7937.8	2537	319.6 (307.4 to 332.3)	-3.0% (-11.8 to 5.2)	1 (ref)
Combined	7957.4	1055	132.6 (124.8 to 140.8)	57.7% (53.3 to 61.7)	59.0% (54.7 to 62.8)
Year 4, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	1669.4	562	336.7 (309.9 to 365.7)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	1687.6	648	384.0 (355.5 to 414.7)	-14.9% (-30.5 to -1.2)	1 (ref)
Combined	1695.4	300	176.9 (158.0 to 198.1)	47.5% (38.8 to 54.9)	54.3% (47.0 to 60.6)
Year 5, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	729.2	249	341.5 (301.6 to 386.6)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	679.1	349	513.9 (462.7 to 570.7)	-49.5% (-79.3 to -24.6)	1 (ref)
Combined	713.1	131	183.7 (154.8 to 218.0)	46.8% (33.2 to 57.7)	64.4% (55.8 to 71.4)

Table 1: Protective efficacy against cases of clinical malaria during the 5-year study period and during the 2-year extension period

Limite di superiorità: 12%

Limite di non inferiorità: 20%

discussione

Sinergia degli interventi combinati

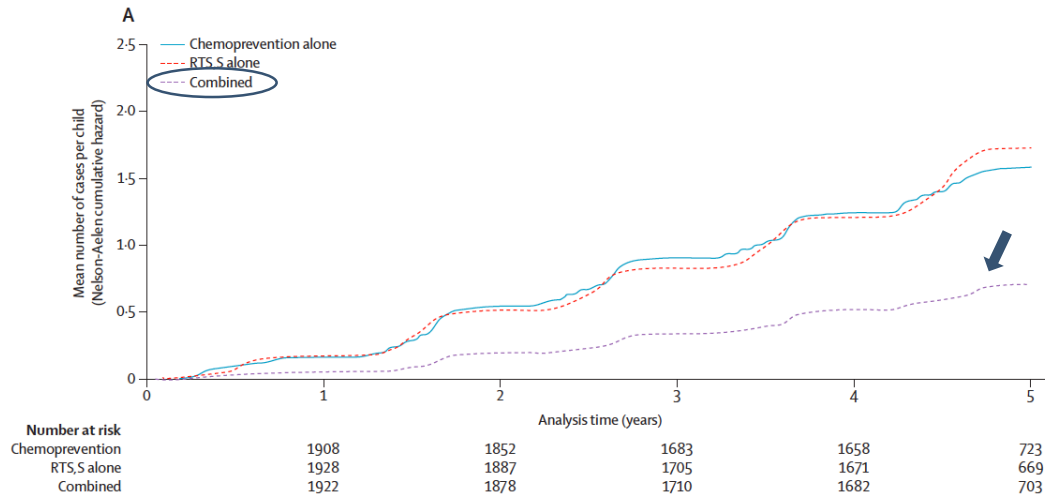
Maggior efficacia della risposta immunitaria su basse parassitemie

Sicurezza ed efficacia di RTS,S/AS01 anche con booster ripetuti

Implementazione su larga scala

Incidenza di malaria elevata anche tra i 3 e i 5 anni

Fondamentale proseguire la prevenzione in questa fascia di età



LIMITI

- Misurazione indiretta
- Tasso di abbandono (13%)
- Rischio di rebound-malaria

Blood-stage malaria vaccine candidate RH5.1/Matrix-M in healthy Tanzanian adults and children: an open-label, non-randomised, first in human, single-centre, phase 1-b trial

I vaccini approvati agiscono
sulla fase pre-eritrocitaria

1° linea di difesa
(Immunità sterilizzante)



Aggiunta di una componente
della fase eritrocitaria

2° linea di difesa

L'omologo 5 della proteina reticolocitaria (**RH5.1**) di *P. falciparum* è il candidato più avanzato della fase eritrocitaria.

RH5.1

- La sequenza **RH5**, coinvolta nell'invasione degli eritrociti, è altamente conservata.
- La vaccinazione nelle scimmie Aotus induce una risposta anticorpale protettiva anti-RH5, la cui efficacia è misurabile in vitro tramite un **saggio di inibizione della crescita (GIA)**.
- Studi nell'uomo evidenziano una maggiore produzione anticorpale con la sequenza **RH5.1** rispetto a RH5, tuttavia sotto soglia di efficacia in GIA.

Combinazione della proteina **RH5.1** formulata con l'adiuvante Matrix-M

Dose-escalation trial

FASE IB open-label non
RANDOMIZZATO

12 adulti (20-30 anni) e **48** bambini (5-17 mesi)
(36 con bassa esposizione, 12 con elevata esposizione)



M: schema mensile a 0, 1, 2 mesi

D: schema ritardato a 0, 1, 6 mesi

FX: dose frazionata (prima 50 ug poi 10 ug)

Arruolamento tra gennaio e giugno 2021

22 mesi di follow-up terminato a luglio 2023

obiettivo

Valutare sicurezza e immunogenicità della proteina **RH5.1** formulata con l'adiuvante Matrix-M, in una regione endemica della Tanzania

Primario

Sicurezza e tollerabilità

- Eventi avversi nei 28 giorni dopo ogni vaccinazione (nei soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino)
- Eventi avversi gravi durante il periodo di studio

Endpoint

Secondari

Immunogenicità

- Concentrazione e avidità degli anticorpi anti-RH5.1 (ELISA)
- Grado di inibizione in vitro (GIA)
- Effetto del vaccino sul sistema immunitario in bambini esposti ad elevati tassi di trasmissione

Risultati – sicurezza e tollerabilità

Non si sono verificati problemi di sicurezza

EFFETTI AVVERSI

LOCALI

Reazioni nel sito di iniezione: **tumefazione** nel 40% dei casi dopo la seconda dose, di grado severo con **indurimento** in 4 casi.

Anomalie laboratoristiche

Anemia e/o **linfopenia** di grado lieve e a risoluzione spontanea

EFFETTI AVVERSI

SISTEMICI

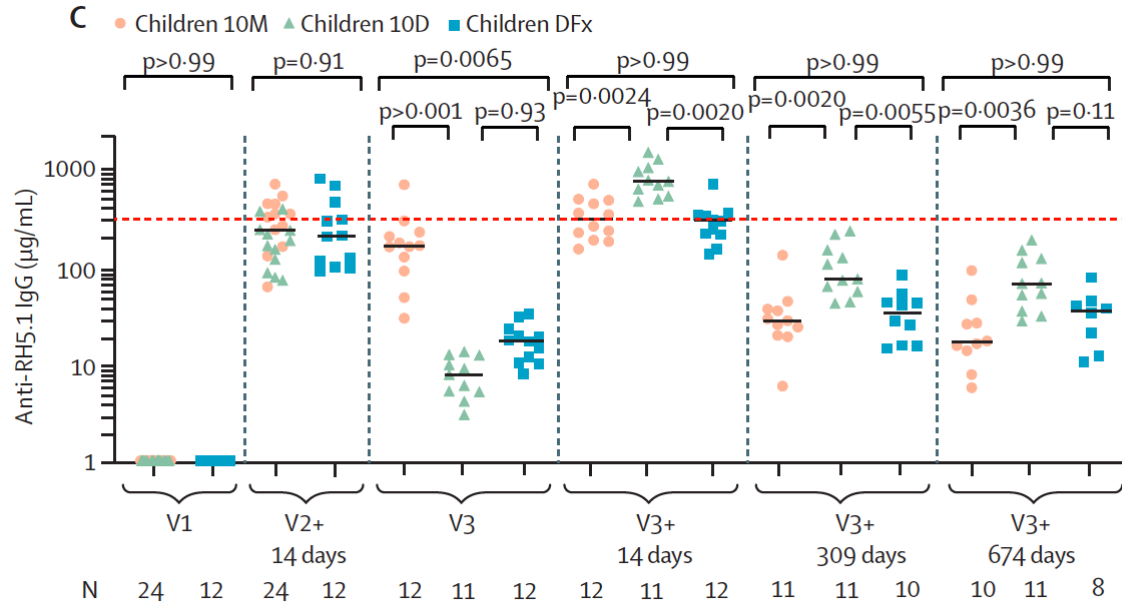
Febbre (18% delle somministrazioni),
vomito e diarrea più raramente

decess

Due bambini deceduti per altra causaⁱ
accertata, nessuna correlazione con il
vaccino secondo DSMB.

Risultati - immunogenicità

Livello della risposta anticorpale misurato tramite test ELISA.



Nessuna differenza nel gruppo con aumentata esposizione basale

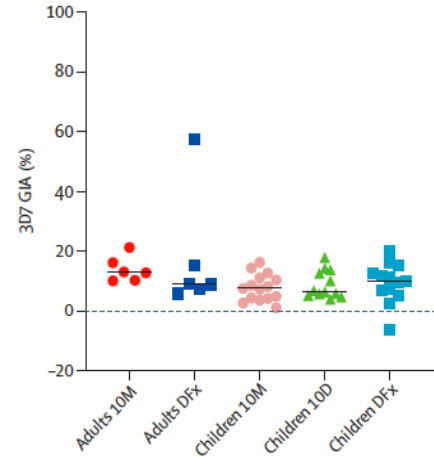
- Pre-vaccinazione
- Basso livello anticorpale anti-RH5.1

- Post-vaccinazione
- Livello anticorpale **diminuisce** all'aumentare dell'età (4-5 volte più elevato nei bambini, sia dopo la seconda che dopo la terza dose).
 - Livello anticorpale **diminuisce** nel corso del tempo.
 - Nel **gruppo 10D** rispetto al gruppo 10M livello anticorpale più elevato a 12-24 mesi e avidità IgG maggiore.

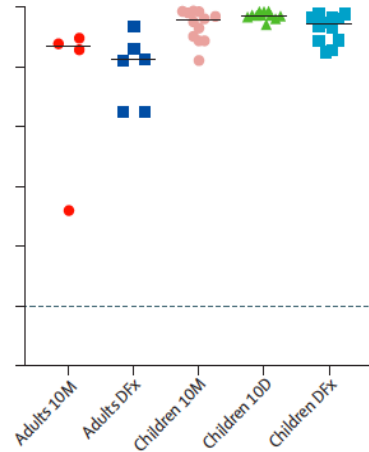
Risultati - immunogenicità

Effetto delle IgG purificate in vitro contro *P. falciparum* tramite test di inibizione della crescita (**GIA**)

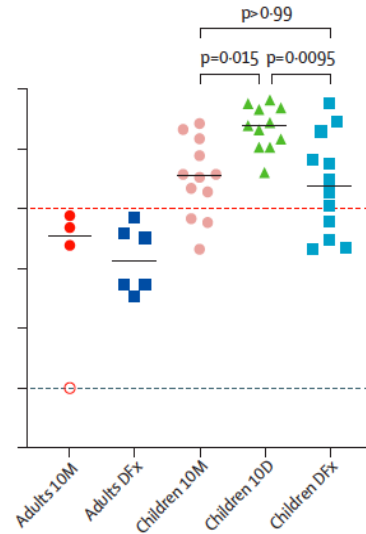
A Baseline at 10 mg/mL



B V3+14 days at 10 mg/mL



C V3+14 days at 2.5 mg/mL



Pre-vaccinazione
GIA basale trascurabile (<20%)

Post-vaccinazione

- Dopo la **terza dose** GIA elevato (>80% in tutti i bambini)
- Dopo 2 diluizioni, GIA ancora sopra soglia nei bambini
- Livelli in GIA più elevati (88%) nel gruppo 10D

conclusioni

Buon profilo di **sicurezza**

I bambini in tutti i gruppi con terza dose ritardata hanno **superato la soglia** GIA associata a **protezione** nelle scimmie

Soglia protettiva raggiunta anche nel 75% dei bambini vaccinati con **dosi a 0, 1, 2 mesi**

Buona **immunogenicità**

Con la terza dose ritardata ottenuti i **più alti livelli di GIA** riportati finora negli esseri umani vaccinati

Vaccino anti-RH5 allineabile all'attuale programma vaccinale antimalarico (RTS,S/AS01 e R21/Matrix-M)

Non interferenze tra risposta immunitaria naturale e indotta da vaccino

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

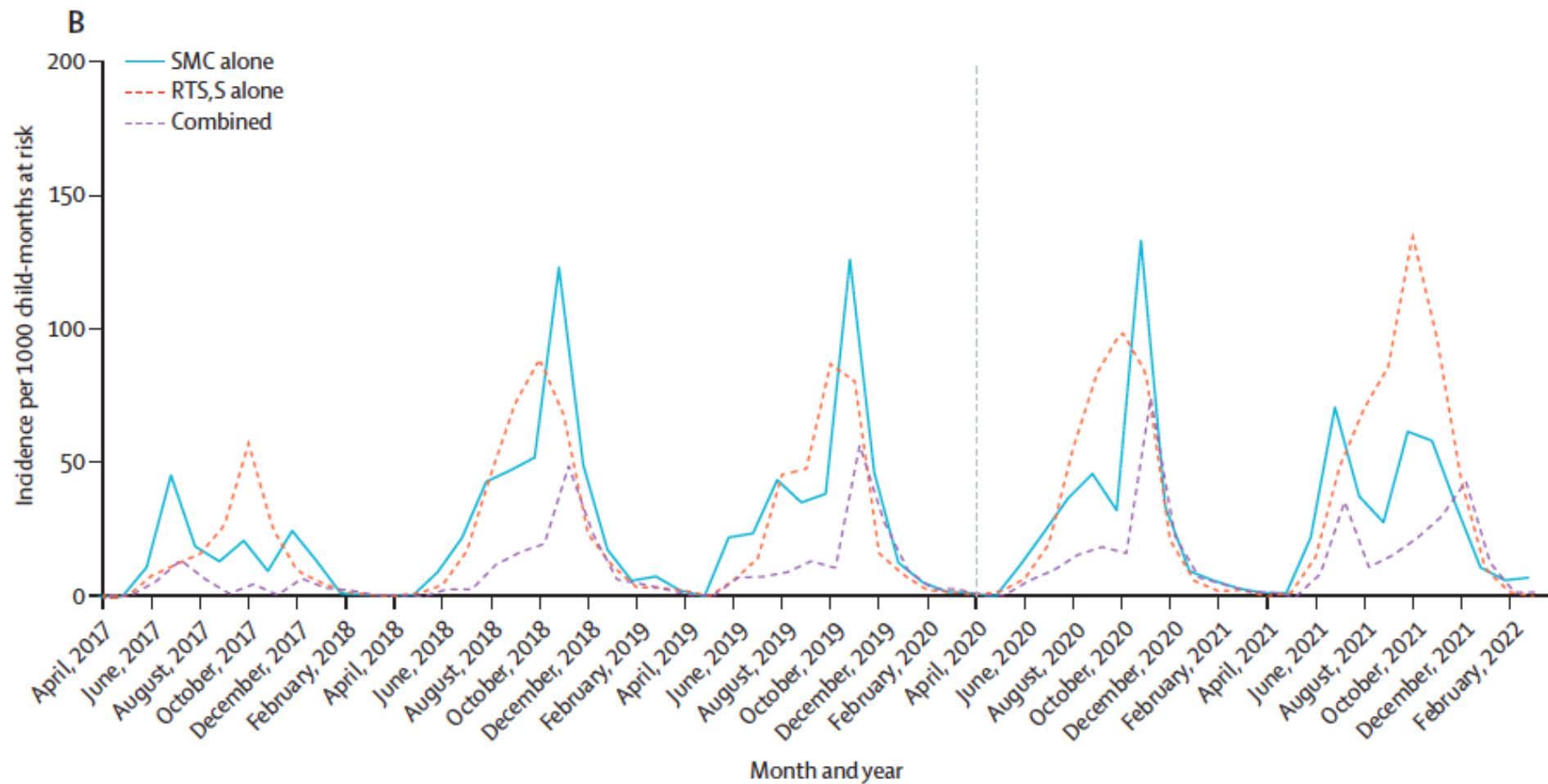


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Sofia Lovatti

	Child-years at risk	Events	Rate per 1000 child years at risk	Protective efficacy (95% CI) combined vs seasonal malaria chemoprevention alone	Protective efficacy (95% CI) combined vs RTS,S/AS01 _E alone
Whole study, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	7887.0	2472	313.4 (301.3 to 326.0)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	7937.8	2537	319.6 (307.4 to 332.3)	-3.0% (-11.8 to 5.2)	1 (ref)
Combined	7957.4	1055	132.6 (124.8 to 140.8)	57.7% (53.3 to 61.7)	59.0% (54.7 to 62.8)
Whole study, Burkina Faso					
Seasonal malaria chemoprevention alone	3775.0	1482	392.6 (373.1 to 413.1)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	3695.6	1617	437.6 (416.7 to 459.4)	-11.5% (-22.1 to -1.8)	1 (ref)
Combined	3799.0	678	178.5 (165.5 to 192.4)	54.7% (49.2 to 59.6)	59.3% (54.4 to 63.7)
Whole study, Mali					
Seasonal malaria chemoprevention alone	4111.9	990	240.8 (226.2 to 256.2)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	4242.2	920	216.9 (203.3 to 231.3)	9.60% (-5.67 to 22.6)	1 (ref)
Combined	4158.4	377	90.7 (82.0 to 100.3)	62.3% (54.8 to 68.6)	58.3% (49.9 to 65.4)
Year 4, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	1669.4	562	336.7 (309.9 to 365.7)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	1687.6	648	384.0 (355.5 to 414.7)	-14.9% (-30.5 to -1.2)	1 (ref)
Combined	1695.4	300	176.9 (158.0 to 198.1)	47.5% (38.8 to 54.9)	54.3% (47.0 to 60.6)
Year 5, both countries					
Seasonal malaria chemoprevention alone	729.2	249	341.5 (301.6 to 386.6)	1 (ref)	..
RTS,S/AS01 _E -alone	679.1	349	513.9 (462.7 to 570.7)	-49.5% (-79.3 to -24.6)	1 (ref)
Combined	713.1	131	183.7 (154.8 to 218.0)	46.8% (33.2 to 57.7)	64.4% (55.8 to 71.4)

Table 1: Protective efficacy against cases of clinical malaria during the 5-year study period and during the 2-year extension period



- Criteri di inclusione: età fra 5 e 17 mesi all'arruolamento, intenzione a rimanere nel trial per l'intera durata, consenso. Criteri di esclusione: residenza temporanea, reazione avversa a SP+AQ, altra partecipazione a trial su vaccino o interventistici, HIV o altre condizioni immunosoppressive
- Non resistenza dei trattati nel cross sectional study
- L'incidenza di episodi clinici di malaria all'anno nei bambini del gruppo combinato è stata di 0.18 episodi per bambino/anno in Burkina Faso e di 0.09 episodi per bambino/anno in Mali, molto inferiore ai tassi di incidenza di 2.88 e 1.79 registrati nel 2008 in bambini di età simile in Burkina Faso e in Mali, protetti solo da reti trattate con insetticidi.
- Il rollout dei vaccini contro la malaria RTS,S e R21 è ben avviato. Al 18 luglio 2024, 10 Paesi africani (Benin, Burkina Faso, Camerun, Costa d'Avorio, Ghana, Kenya, Liberia, Malawi, Sierra Leone e Sud Sudan) offriranno vaccini contro la malaria come parte dei loro programmi di immunizzazione infantile e secondo i loro piani nazionali di controllo della malaria. Si prevede che quest'anno 15 Paesi introdurranno i vaccini contro la malaria RTS,S e R21. La domanda di vaccini contro la malaria è senza precedenti. Almeno 30 Paesi africani prevedono di introdurlo. Per soddisfare la domanda dei Paesi, saranno necessarie almeno 40-60 milioni di dosi entro il 2026. Il Programma di implementazione del vaccino contro la malaria (MVIP) è stato completato alla fine del 2023. I Paesi del MVIP, Ghana, Kenya e Malawi, continueranno e amplieranno i loro programmi di vaccinazione contro la malaria con il sostegno di Gavi.
- Il MVIP, terminato nel 2023, (malaria vaccination implementation program) è stato progettato per valutare l'uso del vaccino RTS,S in Ghana, Kenya e Malawi. Dal 2019, più di 2 milioni di bambini sono stati raggiunti dal vaccino contro la malaria nei 3 Paesi e l'implementazione ha portato a un sostanziale calo della mortalità (13%) tra i bambini di età eleggibile per il vaccino e a una riduzione dei ricoveri per malaria grave.
- Bougouni district and neighbouring areas in Mali and Houndé district, Burkina Faso.