

VALUTAZIONE DI
HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT (HTA) DEL
VACCINO ANTINFLUENZALE
QUADRIVALENTE ADIUVATO:
FLUAD TETRA

AUTORI

Giovanna Elisa Calabrò

VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off
dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Sara Boccalini, Paolo Bonanni, Angela Bechini

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italia.

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

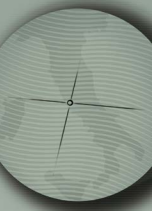
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Italia.
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova, Italia.

Caterina Rizzo

IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.

Marco Ajelli

Department of Epidemiology and Biostatistics, Indiana University School of Public Health,
Bloomington, IN, USA.
Laboratory for the Modeling of Biological and Socio-technical Systems,
Northeastern University, Boston, MA, USA.



Filippo Trentini, Stefano Merler
Fondazione Bruno Kessler, Trento, Italia.

Maria Luisa Di Pietro
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia.

Chiara Primieri, Irene Giacchetta, Sara Violi, Chiara de Waure
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Italia.

ADVISORY BOARD EXPERTS

Roberto Bernabei
Direttore Dipartimento Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo, Fondazione
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

Michele Conversano
Direttore Dipartimento di Prevenzione ASL Taranto

Roberto Ieraci
Referente Scientifico Vaccini Asl Roma 1

Tommasa Maio
Responsabile Area Vaccini Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)

Isabella Mori
Cittadinanzattiva – Roma

Fabio Pammolli
Professore ordinario di Economia e Management, Politecnico di Milano

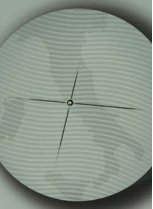
Walter Ricciardi
Presidente della World Federation of Public Health Association (WFPHA)

Ketty Vaccaro
Responsabile settore Welfare Fondazione Censis, Roma

Stefano Vella
Rappresentante Italiano Programma Quadro di Ricerca Europeo Horizon 2020 Health Cluster

Indice

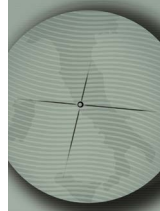
	INTRODUZIONE	
	"NEEDS ASSESSMENT VALUE-BASED HTA" PER UNA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE BASATA SUL VALORE	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI: LA SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA IN ITALIA E IL VALORE DEI DATI IN SANITÀ	7
2	CAPITOLO 2	
	IMPATTO PER LA SALUTE PUBBLICA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA	17
3	CAPITOLO 3	
	VACCINI ANTINFLUENZALI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA PER LA POPOLAZIONE ANZIANA	33
4	CAPITOLO 4	
	IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DELL'IMMUNOGENICITÀ, DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA	55
5	CAPITOLO 5	
	IL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE ADIUVATO (FLUAD TETRA): DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA	85
6	CAPITOLO 6	
	VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® (FLUAD® TETRA) NELLA POPOLAZIONE ANZIANA ITALIANA.....	97
7	CAPITOLO 7	
	LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE PER LA POPOLAZIONE ANZIANA IN ITALIA: L'APPROPRIATEZZA VACCINALE IN UN'OTTICA DI PRECISION HEALTH.....	123
8	CAPITOLO 8	
	VALUTAZIONE ETICA DELL'INTRODUZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE ADIUVATO IN ITALIA.....	135
9	CAPITOLO 9	
	IL VALORE PERSONALE E SOCIALE DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA VALUE-BASED HEALTHCARE: IL PUNTO DI VISTA DEI CITTADINI	143
10	CAPITOLO 10	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	163



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





Introduzione

"Needs Assessment Value-Based HTA" per una valutazione delle tecnologie sanitarie basate sul valore

Giovanna Elisa Calabrò

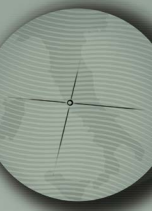
L'influenza è una malattia infettiva di rilevante importanza per la Sanità Pubblica, sia per la gestione dei casi e delle complicanze durante la stagione influenzale, sia per l'esigenza di una corretta attuazione delle idonee misure preventive atte a ridurre il *burden* sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e sui cittadini. L'epidemia influenzale stagionale è, infatti, responsabile di buona parte dell'eccesso di mortalità che ogni inverno viene registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo. Inoltre, oltre ad essere comune, può rendersi responsabile di una serie di complicanze, in particolare nei soggetti in età avanzata e nei soggetti affetti da patologie croniche come il diabete, le malattie cardiovascolari e respiratorie croniche e le malattie immunitarie (1, 2). Le complicanze legate all'influenza comprendono le infezioni del tratto respiratorio inferiore, in particolare le polmoniti batteriche, ma anche le infezioni del tratto respiratorio superiore e le complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e del sistema nervoso centrale. Inoltre, l'influenza può aggravare il decorso delle malattie croniche preesistenti. L'insorgenza di complicanze può, a sua volta, determinare ricoveri ospedalieri e cure farmacologiche con conseguenti costi per il SSN. A questo si aggiunge il problema dei decessi evitabili imputabili all'influenza (3, 4).

Le evidenze reperite in letteratura ci permettono di stimare che nell'anziano e nel soggetto con condizioni a rischio la probabilità di sviluppare complicanze può raggiungere valori del 60% (4, 5). Tra le complicanze vengono annoverate diverse condizioni. Una delle più gravi, la polmonite, sembrerebbe colpire il 5% dei soggetti affetti da condizioni

a rischio con influenza. Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, dalle statistiche correnti, risulta che la fascia di età che mostra i maggiori tassi è quella degli ultrasessantacinquenni con valori di 142,3 e 84,7 per 100.000 rispettivamente tra gli uomini e le donne. Dal punto di vista della mortalità, invece, l'influenza si rende responsabile di un eccesso medio quantificabile in 1,9-2,2 per 100.000, quando vengono considerate influenza e polmonite, e in 11,6-18,6 per 100.000, quando si considerano tutte le cause. Anche in questo caso, gli ultrasessantacinquenni fanno registrare i tassi di mortalità maggiori, con valori pari a 16,1 e 12,5 per 100.000, rispettivamente tra gli uomini e le donne. È noto che circa il 90% dei decessi per influenza si verifica in soggetti anziani (5).

In Italia sono disponibili diversi vaccini contro l'influenza: i vaccini inattivati trivalenti non adiuvati (Trivalent Inactivated Vaccines – TIV), il vaccino inattivato trivalente adiuvato con MF59® (adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine – aTIV) e i vaccini inattivati quadrivalenti prodotti su uova (Quadrivalent Inactivated Vaccines – QIVe). Dalla stagione 2019-2020 si è reso disponibile sul mercato anche il nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVcc) (6, 7) e a partire dalla stagione influenzale 2020-2021 sarà disponibile anche il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (HD). Dalla stagione 2018/2019, in conformità con le indicazioni rilasciate dal Ministero della Salute sono stati impiegati in Italia aTIV nella popolazione over 75 e i QIVe nella popolazione al di sotto dei 75 anni.

Secondo quanto riportato nell'ultima circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza:



raccomandazioni per la stagione 2020-2021” del Ministero della Salute i vaccini raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni sono: TIV adiuvato e non, QIV, QIVcc e HD (8).

Dall'isolamento del virus dell'influenza, risalente al 1933, sono stati sviluppati, quindi, diversi vaccini che, essendo in grado di fornire una protezione differente, richiedono un'attenta valutazione delle loro caratteristiche e del contesto specifico in cui il prodotto è utilizzato.

La valutazione è riconosciuta dal mondo scientifico come strumento indispensabile per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Nel mondo delle valutazioni, l'*Health Technology Assessment* (HTA) riveste un ruolo centrale, concentrandosi sulla tecnologia sanitaria e analizzandone gli effetti diretti e indiretti, a breve e lungo termine. L'HTA viene, infatti, definito come un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sugli aspetti sanitari, sociali, economici, organizzativi, etici e giuridici legati all'uso di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente, obiettivo e robusto (9, 10). L'obiettivo è supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci, incentrate sui pazienti e volte ad acquisire il massimo valore (10). Come tale, l'HTA è impiegato oggi come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute. In un contesto come quello attuale, quindi, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based* come l'HTA, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa (11).

I campi in cui l'HTA può essere applicato sono molteplici: dal mondo del farmaco a quello dei dispositivi medici, dalle grandi apparecchiature alle procedure mediche e chirurgiche e ai sistemi di supporto all'attività assistenziale (9, 10).

Anche la Sanità Pubblica, ossia la scienza che si occupa di promuovere la salute della comunità dei cittadini, deve avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione, considerando anche l'enorme potenziale di salute degli interventi di cui si occupa. Tra i principali campi di interesse della Sanità Pubblica ritroviamo la prevenzione delle malattie infettive e, in questo ambito, di estrema attualità è il tema delle vaccinazioni.

Anche il PNPV 2017-2019 (12), recependo le raccomandazioni dell'OMS del 2005 (13), ha richiamato l'HTA come elemento indispensabile per la valutazione delle vaccinazioni da offrire alla popolazione.

Recentemente, nello scenario dei vaccini contro l'influenza, si è inserito, dopo approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) (14) un altro “attore”: il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fluad Tetra). Questo vaccino ha ricevuto il 20 maggio 2020 da parte della *European Medicines Agency* (EMA) (15) l'autorizzazione al commercio nell'Unione Europea per il suo utilizzo nelle persone a partire dai 65 anni di età.

L'attuale vaccino trivalente adiuvato (Fluad) offre protezione contro tre ceppi di influenza. Il vaccino quadrivalente adiuvato include un ulteriore ceppo B e fornisce, quindi, protezione contro quattro ceppi del virus dell'influenza stagionale: A(H3N2), A(H1N1) e due ceppi del virus B.

In un contesto come quello attuale nel quale sempre più nuove sfide si presentano per la Salute pubblica (ci basti pensare all'attuale emergenza sanitaria da COVID19) risulta essere fondamentale disporre di nuove armi di prevenzione, soprattutto dirette ai pazienti più fragili come la popolazione anziana. L'impatto dell'attuale emergenza coronavirus sottolinea ulteriormente l'importanza della vaccinazione antinfluenzale nel proteggere le persone più a rischio e nel ridurre la pressione sui servizi sanitari (16).

La Sanità odierna è costantemente alla ricerca di strategie efficaci nell'ambito della prevenzione: fra tutte, la vaccinazione occupa sicuramente un ruolo di assoluta preminenza (17). Tuttavia, l'attenzione dei Paesi industrializzati si è sempre particolarmente focalizzata sulla vaccinazione della popolazione pediatrica malgrado, negli ultimi anni, lo scenario epidemiologico e demografico sia radicalmente mutato. Le istituzioni sanitarie, infatti, devono confrontarsi oggi con nuove sfide di salute pubblica, derivanti dall'incremento della speranza di vita. Tra queste sfide merita particolare attenzione la più lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche (cardiopatie, broncopneumopatie, patologie metaboliche e così via) e, quindi, di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive vaccino-prevenibili possono più frequentemente presentare complicanze o andare incontro ad uno scompenso della loro patologia di base, e la cui gestione clinica,

oltre ad essere particolarmente complessa, comporta un importante impegno di risorse umane ed economiche. Rilevante risulta essere anche il fenomeno dell'immunosenescenza, associato ad una progressiva riduzione della funzione del sistema immunitario che non garantisce una adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa alla riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia (18).

Sulla base di tali premesse, risulta evidente come sia necessario, oggi più che mai, la messa a punto di strategie efficaci finalizzate ad una adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta al pari di quella pediatrica. L'importanza di politiche di prevenzione sanitaria focalizzate anche sulla popolazione adulta e in età avanzata è stata sottolineata, negli ultimi anni, dalle principali autorità internazionali ed europee (19-21) ed accolta anche dalle nostre autorità nazionali. In Italia, anche in un contesto in cui la sostenibilità del SSN risulta essere ancora fortemente compromessa, la cultura della prevenzione si è sempre più diffusa attraverso l'approvazione di una serie di atti programmatici tra cui vi è anche il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 (11).

Tra le vaccinazioni di particolare interesse per la popolazione in età avanzata un ruolo rilevante è rappresentato dalla vaccinazione antinfluenzale, soprattutto in considerazione del *burden of disease* di questa condizione.

La disponibilità del vaccino trivalente adiuvato (Fluad) ha rappresentato sicuramente un traguardo importante per la salute pubblica e per il controllo dell'influenza nei pazienti di età avanzata ed oggi una nuova opportunità si presenta per questa popolazione speciale con il nuovo vaccino quadrivalente adiuvato (Fluad Tetra).

La disponibilità di nuove tecnologie vaccinali, pertanto, deve essere valutata al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e garantire alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione, come nel caso dell'influenza. La vaccinazione rappresenta un mezzo importante per ridurre il carico epidemiologico ed economico dell'influenza, garantendo benefici clinici significativi per i soggetti in età avanzata, nonché importanti benefici economici per il nostro SSN. L'immunizzazione della popolazione senile e la protezione contro malattie che colpiscono tipicamente questa fascia di età, come l'influenza, dovrebbe essere una priorità

per la salute pubblica, in particolare nei Paesi, come il nostro, in cui l'invecchiamento della popolazione è in continuo aumento.

Sulla base di tali premesse, il presente report si pone come obiettivo principale quello di valutare, secondo la metodologia HTA, il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fluad Tetra), al fine di analizzarne le principali implicazioni cliniche, organizzative, economiche, etiche e sociali.

Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- epidemiologia dell'influenza stagionale negli anziani: la sorveglianza dell'influenza in Italia e il valore dei dati in sanità;
- impatto per la salute pubblica dell'influenza stagionale nella popolazione anziana;
- vaccini antinfluenzali non adiuvati attualmente disponibili in Italia;
- il vaccino trivalente adiuvato con MF59®;
- il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fluad Tetra): dati di efficacia e sicurezza;
- valutazione economica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato con MF59® (Fluad® Tetra) nella popolazione anziana italiana;
- la valutazione etica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato in Italia;
- il valore personale e sociale della vaccinazione antinfluenzale nel quadro più complessivo della *Value-based Healthcare*: il punto di vista dei cittadini.

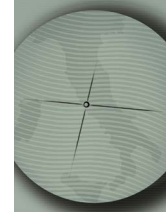
Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni sistematiche della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® dell'*European Network per l'Health*

Technology Assessment (EuNetHTA) (22). Coerentemente con l'approccio dell'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla nuova tecnologia sanitaria oggetto di valutazione.

Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte.

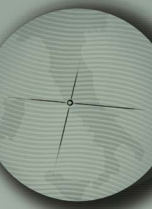
Bibliografia

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book: course textbook – 13th edition, 2015. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>.
- [2] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Seasonal influenza. Disponibile online: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx.
- [3] National Foundation for Infectious Diseases (NFID). Influenza complications. Disponibile online: <http://www.nfid.org/content-conversion/pdf/influenza/leadingcomplications.pdf>.
- [4] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
- [5] Maria Luisa Di Pietro et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *QIJPH* - 2017, Volume 6, Number 9.
- [6] GE Calabrò et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: flucelvax tetra. *QIJPH* - 2019, Volume 8, Number 5.
- [7] Giorgio Cantelli Forti, Gianni Sava, Paolo Bonanni, Rosa Prato, Giovanni Gabutti, Fausto Francia, Giovanni Corsello, Rocco Russo, Alberto Villani, Tommasa Maio, Silvestro Scotti, Giovanni Vitali Rosati, Giorgio Conforti, Giampietro Chiamenti. I vaccini e le vaccinazioni. Documento a cura di SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. 2017. Disponibile online: http://archivosif.org/docs/sif_position_paper_vaccini_vaccinazioni_feb17.pdf.
- [8] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>.
- [9] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Disponibile online: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>.
- [10] EUneHTA HTA definition. <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>.
- [11] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in “value-based healthcare”. 14 May 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/024_valuebasedhealthcare_en.pdf.
- [12] Ministero della Salute. PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
- [13] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Disponibile online: http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf.
- [14] FDA. Flud Quadivalent. 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/flud-quadivalent>.
- [15] EMA. Flud Tetra. EMA/169326/2020. Date of authorisation: 20/05/2020 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flud-tetra>.
- [16] Deus Thindwa, Maria Garcia Quesada, Yang Liu, Juia Bennett, Cheryl Cohen, Maria Deloria Knoll, Anne von Gottberg, Kayla Hayford & Stefan Flasche. Use of Seasonal Influenza and Pneumococcal Polysaccharide Vaccines in Older Adults to Reduce COVID-19 mortality. *CMMID*. 25/04/2020. Disponibile online: https://cmmid.github.io/topics/covid19/covid19_siv_ppv23.html.
- [17] Gellin BG, Shen AK, Fish R, Zettle MA, Uscher-Pines L, Ringel JS. The National Adult Immunization Plan: Strengthening Adult Immunization Through Coordinated Action. *Am J Prev Med*. 2016 Dec;51(6):1079-1083. doi: 10.1016/j.amepre.2016.04.014. Epub 2016 May 25.
- [18] Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, Solana R. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015



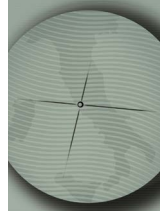
- Sep;82(1):50-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.004.
Epub 2015 May 18.
- [19] World Health Organization (WHO). EUR/RC62/9 Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013. Disponibile online: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169803/RC62wd09-Eng.pdf?ua=1;
- [20] WHO. Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011–2020. Disponibile online: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/.
- [21] European Vaccine Action Plan (EVAP) 2015–2020. Disponibile online: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/253730/64wd15e_EVAP_140459.pdf.
- [22] Core Model © 3.0. EuNetHTA. www.eunetha.eu.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Capitolo 1

Epidemiologia dell'influenza stagionale negli anziani: la sorveglianza dell'influenza in Italia e il valore dei dati in sanità

Sara Boccalini, Paolo Bonanni, Angela Bechini

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia respiratoria di origine virale. I virus influenzali determinano l'infezione delle vie aeree (naso, gola, polmoni) con sintomi alle prime vie respiratorie che spesso sono simili e indistinguibili a quelli causati da batteri o altri virus (Adenovirus, Rhinovirus, Virus Sinciziale Respiratorio, Coronavirus, etc.) [1].

In generale, i principali sintomi dell'influenza sono l'insorgenza improvvisa di febbre alta, tosse e dolori muscolari. Inoltre, l'influenza può determinare mal di testa, brividi, perdita di appetito, affaticamento e mal di gola. Nei bambini si può avere anche nausea, vomito e diarrea.

Nell'arco di una settimana o dieci giorni i soggetti che sviluppano l'influenza guariscono. Tuttavia, alcune categorie particolari di persone, come i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, i bambini molto piccoli e le persone con patologie croniche, hanno un'elevata probabilità di sviluppare complicanze più gravi o un peggioramento della loro condizione di salute [1].

L'influenza si trasmette per via aerea, attraverso le goccioline di saliva e le secrezioni respiratorie, in modo diretto (tramite la tosse, gli starnuti, la fonazione a distanza molto ravvicinata) ma anche in modo indiretto (attraverso la dispersione delle goccioline e delle secrezioni su oggetti e superfici).

Le persone con influenza sono contagiose già prima della manifestazione dei sintomi durante il periodo d'incubazione. In generale

un adulto è in grado di trasmettere il virus dell'influenza da tre a sette giorni dopo l'inizio dell'infezione [1].

L'agente eziologico dell'influenza è un virus a filamento singolo di RNA di forma elicoidale; appartiene alla famiglia degli *Orthomyxovirus*. Sono conosciuti tre tipi di virus influenzali (A, B e C) in base ai loro antigeni. Il virus A è suddivisibile in sottotipi in base agli antigeni di superficie emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N). Tra i diversi tipi di emoagglutinina tre (H1, H2 e H3) hanno un ruolo rilevante nell'attaccamento del virus alle cellule nell'uomo. Per quanto riguarda le neuraminidasi due tipi (N1 e N2) hanno dimostrato un ruolo importante nella penetrazione del virus nelle cellule. Il virus A può infettare sia gli animali (uccelli, maiali, pipistrelli, cavalli, cani, gatti, etc.) sia l'uomo, nel quale può causare malattie da moderate a gravi in tutte le fasce d'età.

Il virus dell'influenza B può infettare solo l'uomo causando generalmente una malattia più lieve rispetto al virus A. Inoltre, questo virus colpisce soprattutto i bambini. Il virus B, rispetto a quello A, presenta una minore variabilità antigenica e, conseguentemente, una maggiore stabilità immunologica: infatti, si conoscono solo due *lineage* del virus influenzale B (Victoria e Yamagata). Il virus dell'influenza C determina nell'uomo manifestazioni subcliniche, simili al raffreddore (quindi, di scarso rilievo epidemiologico per l'uomo) [2].

Ultimamente è stato scoperto un ulteriore virus influenzale, chiamato D, che sembra essere

ricontrabile solo nei suini e nei bovini [3].

L'emoagglutinina e la neuraminidasi sono soggette a variazioni genetiche periodiche chiamate *antigenic drift* e *antigenic shift*. Con l'*antigenic drift* si formano mutanti antigenici per gli antigeni di superficie che derivano da mutazioni puntiformi seriali nell'RNA del virus che codifica per l'emoagglutinina e la neuraminidasi. Queste mutazioni possono provocare le epidemie stagionali poiché la protezione che rimane dalle esposizioni passate a virus simili è incompleta e, quindi, sono tipiche dei periodi inter-pandemici. Queste mutazioni si possono verificare in tutti e tre i tipi di virus influenzali (A, B, C). A intervalli irregolari (da 10 a più di 40 anni) i virus influenzali possono subire lo *shift* antigenico, ovvero un cambiamento importante in uno o in entrambi gli antigeni di superficie (H o N) a causa della ricombinazione genetica (ovvero scambio di un segmento genico) tra i virus dell'influenza A che infettano gli esseri umani e/o gli animali. Ciò determina la comparsa di virus con importanti differenze antigeniche dai sottotipi virali prevalenti circolanti. Poiché la popolazione risulta non avere anticorpi protettivi contro questi nuovi antigeni il virus può causare le pandemie se riesce ad essere trasmesso in modo efficiente da persona a persona [2].

A seguito della grande variabilità genetica, la nomenclatura utilizzata per descrivere i diversi tipi di virus influenzali è espressa in questo ordine: 1) tipo di virus, 2) origine geografica in cui è stato isolato per la prima volta, 3) numero del ceppo, 4) anno di isolamento e 5) sottotipo del virus [2].

LA POPOLAZIONE ANZIANA IN ITALIA

In base ai dati riportati dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), la popolazione residente al 1° Gennaio 2020 in Italia è costituita da 60.244.639 di persone. Di queste, il 23,2% (13.946.954 soggetti) sono persone di età pari o superiore ai 65 anni e, in particolare, l'11,8% (7.101.783) è di età pari o superiore ai 75 anni [4].

Negli anni la popolazione anziana è andata ad aumentare e lo continuerà a fare anche in futuro, così come l'aspettativa di vita degli anziani. Infatti, in base alle previsioni per la popolazione italiana effettuate dall'ISTAT, la percentuale di soggetti anziani (65 e più anni

di età) nella popolazione andrà ad aumentare in futuro, passando dal 23,2% del 2020 al 27,0% nel 2030, al 32,2% nel 2040 fino ad arrivare al 34,0% nel 2050. Contemporaneamente, i soggetti di 85 anni e più passeranno dal 3,7% al 7,3% nel 2050, con quasi un raddoppio dei soggetti in questa fascia di età particolarmente fragile. La speranza di vita dei maschi di 65 anni passerà da 19,4 anni nel 2020 a 21,8 anni nel 2050 mentre nelle femmine da 22,8 anni a 25,3 anni, rispettivamente [5].

In futuro, oltre ad avere una popolazione sempre più anziana, avremo, conseguentemente, anche un aumento di soggetti fragili per la presenza di patologie croniche. Infatti, in base ai dati raccolti dalla Sorveglianza Passi d'Argento nel periodo 2016-2018 a circa 6 anziani su 10 (60,7%) nel corso della propria vita un medico ha diagnosticato almeno una patologia cronica (in particolare: insufficienza renale, bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria, asma bronchiale, ictus o ischemia cerebrale, diabete, infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie, altre malattie del cuore, tumori - comprese leucemie e linfomi -, malattie croniche del fegato, cirrosi). Inoltre, il 25,4% degli anziani ha riferito la diagnosi di due o più patologie croniche. La compresenza di patologie croniche aumenta con il crescere dell'età: 18,8% per le persone di 65-74 anni, 29,9% per le persone di 75-84 anni e 37% per le persone di età pari o superiore a 85 anni. Le patologie croniche maggiormente riportate sono state le cardiopatie (circa 27,8%), le malattie respiratorie croniche (20,3%), il diabete (19,7%) e, infine, i tumori (12,5%) [6]. Nel periodo 2016-2019 il 9,8% degli anziani ha dichiarato di essere fumatore e il 26,9% si è dichiarato ex-fumatore. In media il consumo di sigarette riportato è stato pari a circa 11 sigarette al giorno. Tuttavia, occorre sottolineare che oltre un quinto di tutti i fumatori di età superiore ai 65 anni ha riferito di consumare più di un pacchetto di sigarette al giorno [7].

Sempre secondo la Sorveglianza Passi d'Argento, per le campagne vaccinali antinfluenzali svolte tra il 2016 e il 2019, il 56,4% dei soggetti di età pari o uguale a 65 anni ha dichiarato di aver effettuato la vaccinazione antinfluenzale (con un *trend* in leggera crescita dal 55,2% nella stagione 2016-17, al 55,8% nel 2017-18 e al 57,8% nel 2018-19). In particolare, la copertura vaccinale per soggetti con almeno una patologia è risultata pari al 62,9% (con un *trend* in leggera crescita

dal 61,8% nella stagione 2016-17, al 62,1% nel 2017-18 e al 64,3% nel 2018-19). Questi dati, riportati dai soggetti anziani intervistati con la Sorveglianza Passi d'Argento, confermano i dati ufficiali di copertura vaccinale antinfluenzale nei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, e dimostrano ancora una volta che la vaccinazione antinfluenzale non ha ancora raggiunto i livelli di copertura immunitaria raccomandati negli anziani e nei soggetti con patologia (obiettivo minimo: 75%), anche se si evidenzia un leggero incremento negli ultimi anni [8, 9]. In particolare, la vaccinazione antinfluenzale è risultata essere più frequentemente somministrata alle persone con malattie respiratorie (67,6%), malattie cardiocerebrovascolari (67,3%), insufficienza renale (65,9%) e diabete (63,8%). Il 79% degli anziani intervistati ha riferito di aver ricevuto il consiglio a vaccinarsi dal proprio medico di famiglia e/o da altre persone [10].

Nell'ultimo anno, la pandemia di COVID-19 ha enormemente contribuito ad aggravare lo stato di salute degli anziani. Infatti, dall'inizio della pandemia in Italia (21 febbraio 2020) fino al 22 dicembre 2020, i casi diagnosticati positivi al SARS-CoV-2 tra i soggetti di età superiore ai 60 anni sono stati pari al 29,7% della popolazione (11,2% nella fascia di età 60-69 anni, 8,4% nella fascia 70-79 anni, 7,3% nella fascia 80-89 anni e, infine, 2,8% per i soggetti di età ≥ 90 anni) con un parallelo aumento della letalità con l'aumentare dell'età dei pazienti (3,0% nella fascia di età 60-69 anni, 10,2% nella fascia 70-79 anni, 19,4% nella fascia 80-89 anni e, infine, 23,9% per i soggetti di età ≥ 90 anni, versus 3,4% della popolazione totale)[11].

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA IN ITALIA

I dati epidemiologici e virologici dell'influenza in Italia vengono raccolti dal Sistema di Sorveglianza InFluNet dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I dati vengono raccolti attraverso una rete di medici sentinella costituita da Medici di Medicina Generale (MMG) e da Pediatri di Libera Scelta (PLS) rappresentativi di tutte le Regioni italiane. Ogni anno partecipano alla rete sentinella circa 1.000 medici e pediatri, per una copertura di almeno il 2% della popolazione italiana. Questi medici segnalano settimanalmente i casi di sindrome simil influenzale (ILI) che osservano tra i loro assistiti nel periodo invernale. Le ILI

sono considerate un *proxy* dell'epidemiologia dell'influenza stagionale. La sorveglianza delle ILI dura 28 settimane: inizia alla 42^a settimana dell'anno (circa metà ottobre) e finisce alla 17^a settimana dell'anno successivo (circa fine aprile). Le segnalazioni di ILI sono raccolte, elaborate settimanalmente a livello nazionale e pubblicate dall'ISS. Ai dottori della rete sentinella si affiancano medici operanti nel territorio e negli ospedali per la raccolta dei campioni biologici necessari per identificare i virus influenzali circolanti. I campioni biologici raccolti per la sorveglianza virologica sono analizzati dai Laboratori referenti della Rete InFluNet e dal Centro Nazionale per l'Influenza (NIC) dell'ISS. Il NIC raccoglie i dati regionali, effettua l'elaborazione a livello nazionale fino alla loro pubblicazione. La sorveglianza virologica ha l'obiettivo di monitorare la circolazione dei diversi tipi e sottotipi di virus influenzali circolanti in Italia. Nello specifico, questo sistema permette di monitorare i due tipi virali circolanti (A e B), in particolare i sottotipi A(H3N2) e A(H1N1), e i due *lineages* B/Yamagata e B/Victoria dei virus influenzali [12].

Per la sorveglianza epidemiologica un caso di ILI è definito come "Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di:
almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso [12].

Nei report dell'ISS l'incidenza di ILI è espressa come numero di casi osservati su 1.000 assistiti per settimana. L'incidenza viene riportata suddivisa per fasce d'età (0-4, 5-14, 15-64, ≥ 65 anni). Per definire il periodo epidemico in passato è stato utilizzato il valore soglia di incidenza settimanale $\geq 2\%$. Dalla stagione influenzale 2016-17 viene utilizzato il *Moving Epidemic Method* (MEM), sviluppato dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*). Questo metodo permette di stimare la soglia basale delle sindromi influenzali, il periodo pre-epidemico, post-epidemico ed epidemico e le soglie di intensità dell'incidenza raggiunta

durante la stagione influenzale. Le soglie epidemiche vengono calcolate annualmente utilizzando i dati disponibili di ILI di almeno cinque anni e un massimo di dieci anni. L'intensità dell'incidenza dei casi di ILI viene suddivisa in livello basale, intensità bassa, media, alta e molto alta [13].

MATERIALE E METODI

Per effettuare un'analisi dell'epidemiologia dell'influenza stagionale negli anziani in Italia sono stati raccolti ed analizzati i dati di incidenza settimanale e cumulativa di ILI per fasce di età ricavati dai report del Sistema di Sorveglianza InluNet dell'ISS. In particolare, sono stati analizzati i dati di nove stagioni influenzali (dalla stagione 2010-11 alla stagione 2018-19) e calcolati i valori medi per attenuare l'impatto della variabilità stagionale dell'influenza. Nell'analisi non è stata inclusa la stagione influenzale 2009-10 in quanto stagione con caratteristiche epidemiologiche particolari per la circolazione del virus pandemico H1N1. Inoltre, non sono stati inclusi i dati anche della stagione 2019-20 in quanto sono fortemente influenzati dalla co-circolazione del SARS-CoV-2. In particolare,

è stata valutata la situazione epidemiologia relativa alla popolazione anziana.

Infine, sono stati raccolti ed elaborati i dati relativi alla sorveglianza virologica dei virus influenzali in Italia dalla stagione 2010-11 alla stagione 2018-19 per valutare la diversa diffusione dei virus A e B, dei sottotipi del virus A e dei due *lineage* del virus B.

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI

In base ai dati riportati dal Sistema di Sorveglianza InluNet dell'ISS in media ogni anno dai 5 agli 8 milioni di italiani sono affetti da ILI. L'incidenza cumulativa varia da stagione a stagione e in base alla fascia di età (Figura 1).

In particolare, considerando i dati delle nove stagioni influenzali dal 2010-11 al 2018-19, le ILI hanno mostrato un'incidenza cumulativa media del 10,1%, con un valore minimo (7,6%) nella stagione 2013-14 e un valore massimo (14,3%) nella stagione 2017-18 (Tabella 1). Il tasso di incidenza cumulativa di ILI decresce all'aumentare dell'età: infatti, i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni hanno in media un tasso di incidenza del 4,3%, nettamente inferiore rispetto alle altre fasce di età. Nelle stagioni analizzate,

FIGURA 1

INCIDENZA CUMULATIVA DI ILI IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 PER FASCIA DI ETÀ (FONTE INFLUNET)

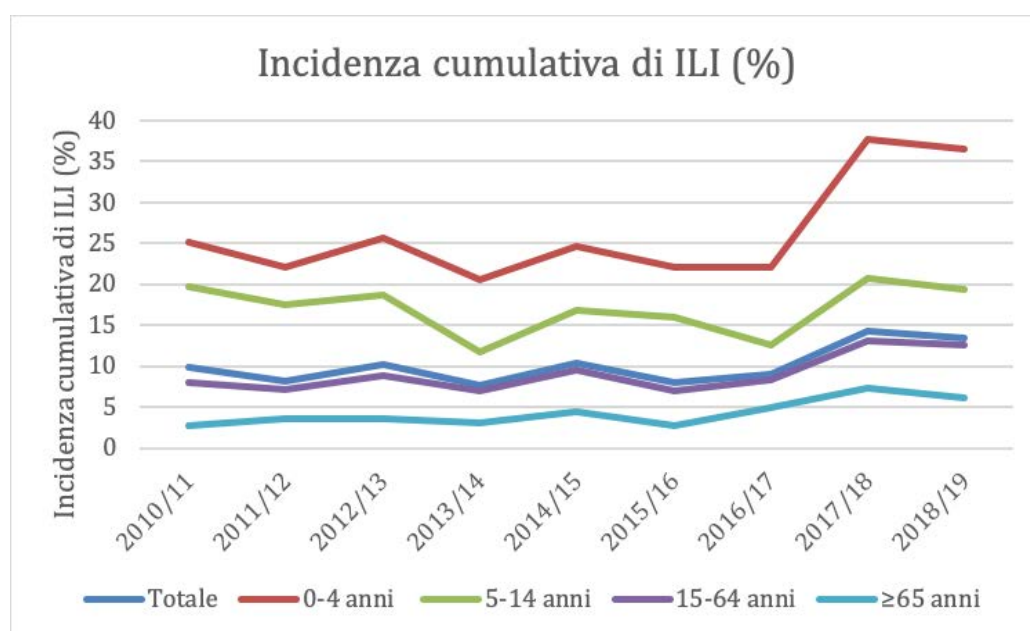
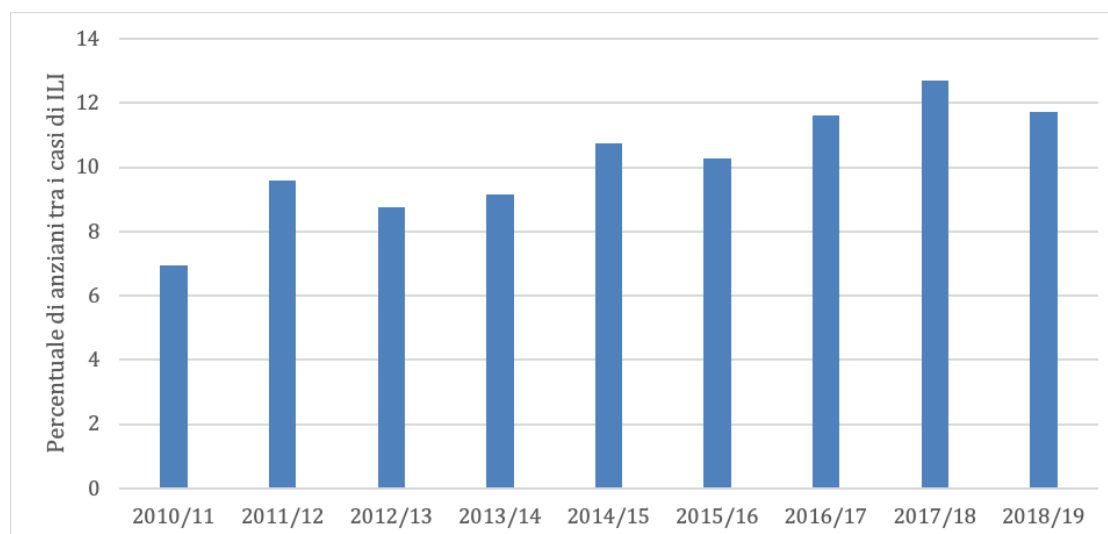


TABELLA 1

INCIDENZA CUMULATIVA DI ILI (%) IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 PER FASCIA DI ETÀ (FONTE INFLUNET)					
INCIDENZA CUMULATIVA (%)	FASCIA DI ETÀ				
STAGIONE	0-4 ANNI	5-14 ANNI	15-64 ANNI	≥65 ANNI	TOTALE
2010/11	25,1	19,7	8,0	2,7	9,8
2011/12	22,2	17,5	7,2	3,7	8,2
2012/13	25,6	18,7	8,8	3,7	10,2
2013/14	20,6	11,8	6,9	3,1	7,6
2014/15	24,6	16,9	9,6	4,5	10,4
2015/16	22,1	16,0	6,9	2,8	8,0
2016/17	22,0	12,7	8,4	4,9	9,0
2017/18	37,7	20,8	13,2	7,4	14,3
2018/19	36,6	19,3	12,6	6,1	13,4
Valore medio	26,3	17,0	9,1	4,3	10,1

FIGURA 2

PERCENTUALE DI SOGGETTI ANZIANI RISPETTO A TUTTI I CASI NOTIFICATI DI ILI IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)



negli anziani è stato registrato il valore minimo del 2,7% nel 2010-11 e il valore massimo del 7,4% nel 2017-18. Questi valori corrispondono a circa 600.000 anziani (400.000-1.000.000) all'anno con ILI e, quindi, a rischio di complicazioni, ospedalizzazioni e decessi per influenza (vedi Capitolo 2).

Tra i casi notificati di ILI, gli anziani rappresentano in media il 10,2%, con un valore minimo (7%) nella stagione 2010-11 e un valore massimo (12,7%) nella stagione 2017-18, e con un trend temporale in aumento legato alla

maggiore intensità dell'epidemia stagionale registrata negli ultimi anni (Figura 2).

La percentuale di soggetti anziani tra i casi notificati di ILI è generalmente più alta all'inizio e alla fine della stagione influenzale (Figura 3).

L'incidenza settimanale di ILI negli anziani, così come anche nelle altre fasce di età, mostra un'ampia variabilità in base alla stagione influenzale. Nella stagione 2015-16 l'incidenza settimanale massima raggiunta negli anziani è

FIGURA 3

PERCENTUALE SETTIMANALE DI SOGGETTI ANZIANI RISPETTO A TUTTI I CASI NOTIFICATI DI ILI IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)

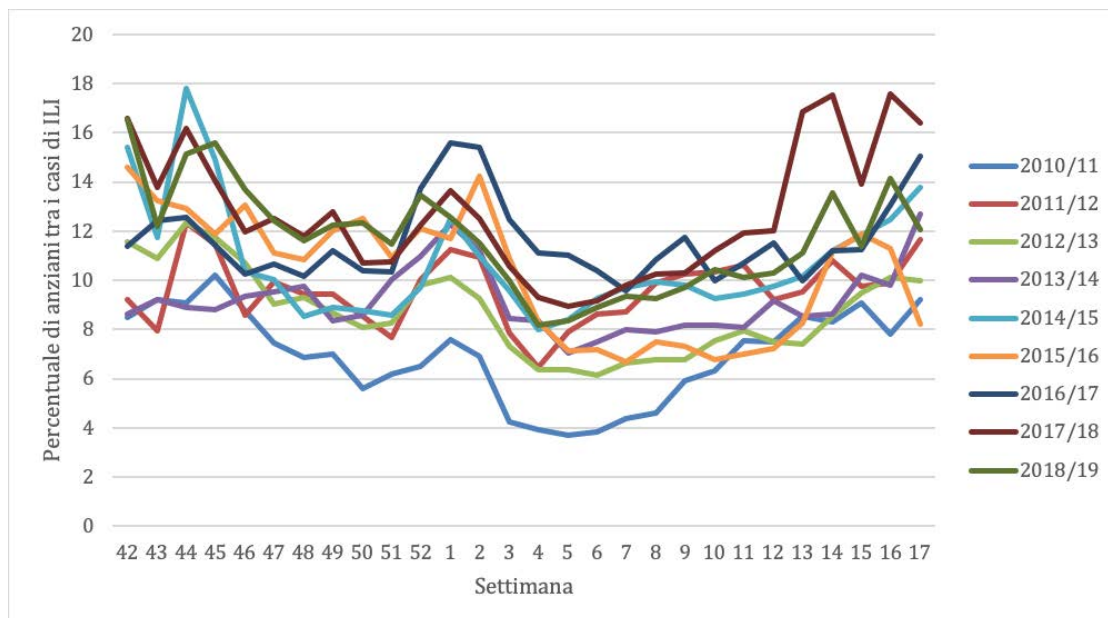
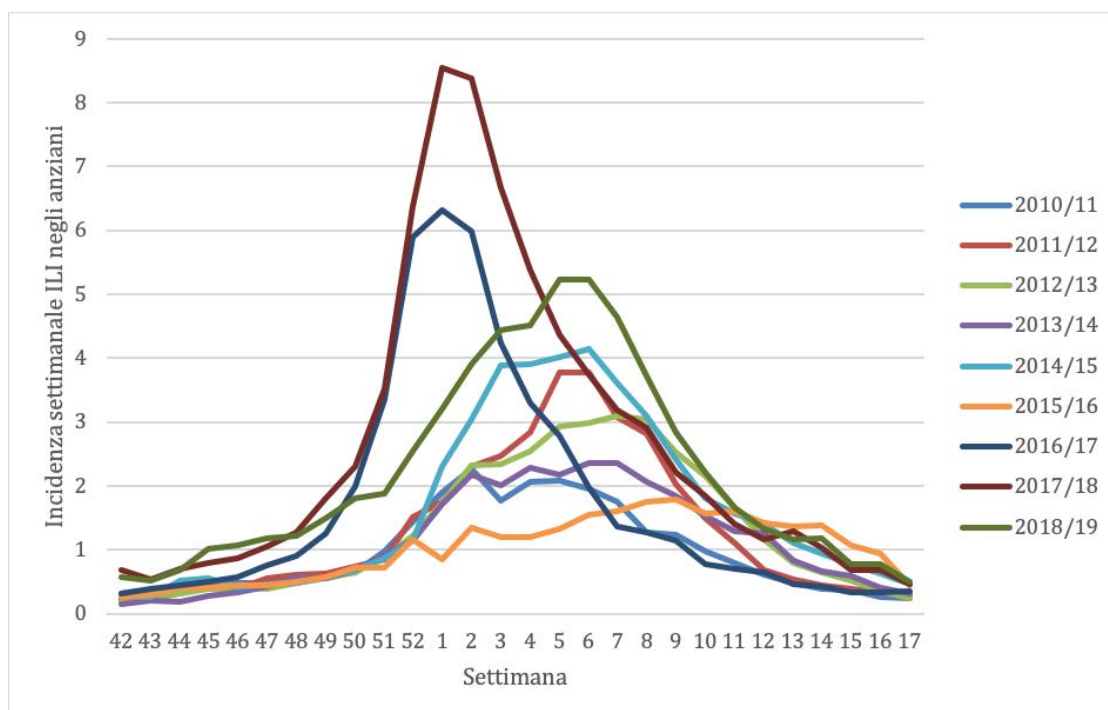


FIGURA 4

INCIDENZA SETTIMANALE (PER 1.000) DI ILI IN SOGGETTI ANZIANI IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)



stata di 1,78 casi ogni 1.000 anziani (valore più basso rilevato nelle 9 stagioni analizzate) mentre nella stagione 2017-18 è stata di 8,54 casi ogni 1.000 anziani (valore più alto raggiunto) (Figura

4). Questi valori corrispondono a circa 25.000 e 120.000 casi di ILI nella settimana di massima incidenza da gestire contemporaneamente a livello assistenziale.

In Tabella 2 sono riportate le settimane di inizio, fine, durata del periodo epidemico e di massima incidenza settimanale per ILI nei soggetti anziani e nella popolazione generale, considerando un valore di soglia epidemica pari a 2 casi di ILI ogni 1.000 soggetti. Per le stagioni 2016-17, 2017-18 e 2018-19 la soglia epidemica è stata calcolata con il metodo

Moving Epidemic Method (MEM) dell'ECDC, con valori corrispondenti, rispettivamente a 2,44, 2,57 e 2,74 casi per 1.000 persone. Le settimane di inizio, fine e durata del periodo epidemico in base a questi valori soglia per le ultime tre stagioni analizzate sono riportati tra parentesi in tabella. Negli anziani il periodo epidemico inizia generalmente più tardi (ultime

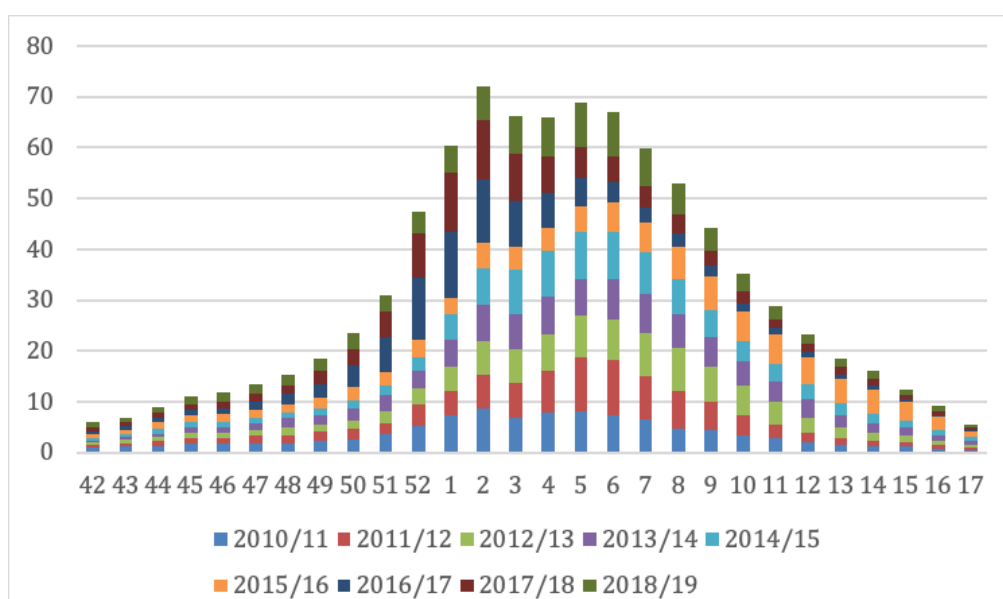
TABELLA 2

SETTIMANE DI INIZIO, FINE, DURATA DEL PERIODO EPIDEMICO E DI MASSIMA INCIDENZA SETTIMANALE (PER 1.000) PER ILI NEI SOGGETTI ANZIANI E NELLA POPOLAZIONE IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)

SETTIMANA DEL PERIODO EPIDEMICO	SOGGETTI ≥65 ANNI				POPOLAZIONE GENERALE			
	INIZIO	MASSIMA INCIDENZA SETTIMANALE (PER 1.000)	FINE	DURATA	INIZIO	MASSIMA INCIDENZA SETTIMANALE (PER 1.000)	FINE	DURATA
2010/11	2	2	5	4	50	5	11	14
2011/12	2	5	9	8	51	5	11	13
2012/13	2	7	10	9	51	6	13	15
2013/14	2	7	8	7	52	6	13	14
2014/15	1	6	9	9	51	4	13	15
2015/16	0	8	0	0	52	8	14	16
2016/17	51 (51)	1	5 (5)	7 (7)	48 (49)	52	9 (8)	14 (12)
2017/18	50 (51)	1	9 (8)	12 (10)	48 (49)	2	12 (11)	17 (15)
2018/19	52 (1)	5	10 (9)	11 (9)	47 (49)	5	13 (12)	19 (16)
Valore medio	0	5	7	7	50	4	12	15

FIGURA 5

DISTRIBUZIONE (IN PERCENTUALE) DEI CASI DI ILI IN BASE ALLA SETTIMANA DI NOTIFICA IN SOGGETTI ANZIANI IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)



settimane dell'anno-prime settimane del nuovo anno) e finisce prima (metà febbraio) rispetto al resto della popolazione. La massima incidenza settimanale viene raggiunta a fine gennaio. In base a questi dati risulta evidente come i casi di ILLI negli anziani siano concentrati soprattutto in poche settimane della stagione influenzale (Figura 5).

SORVEGLIANZA VIROLOGICA DELL'INFLUENZA IN ITALIA

La Tabella 3 è ricavata dai dati dei report virologici del Sistema di Sorveglianza InluNet dell'ISS per le stagioni dal 2010-11 al 2018-19. In particolare, sono mostrate le percentuali di distribuzione dei virus influenzali A e B, dei diversi sottotipi del virus A e dei due *lineage* del virus B. Nelle stagioni influenzali esaminate il virus influenzale di tipo A ha avuto una maggiore diffusione rispetto al virus B, con una predominanza in 6 stagioni influenzali (2010-11, 2011-12, 2013-14 2014-15, 2016-17 e 2018-19). Il virus B ha avuto una maggiore diffusione rispetto al virus A solo in tre 3 stagioni: 2012-13 (42% A vs 58% B), e soprattutto nelle più recenti stagioni 2015-16 (43% A vs 57% B) e 2017-2018 (40% A vs 60% B). È tuttavia da notare che, comunque, anche se è stato più frequente in queste tre stagioni, il virus B non ha superato una diffusione superiore al 60%. Per quanto riguarda il virus A, i sottotipi virali H1N1pdm09

e H3N2 risultano equamente distribuiti nelle 9 stagioni influenzali: il sottotipo A H1N1pdm09 ha circolato maggiormente nelle stagioni 2010-11, 2012-13, 2014-15 e 2017-18 mentre il sottotipo A H3N2 ha circolato maggiormente nelle stagioni influenzali 2011-12, 2013-14, 2015-16 e 2016-17. Nella stagione 2018-19, invece, i sottotipi virali A H1N1pdm09 e H3N2 hanno co-circolato in ugual misura. Per quanto riguarda la diffusione del virus B, nelle nove stagioni analizzate nelle stagioni 2012-13, 2014-15, 2016-17 e 2017-18 tra i virus B ha circolato quasi esclusivamente il *lineage* Yagamata mentre nelle due stagioni 2010-11 e 2015-16 ha circolato quasi esclusivamente il *lineage* Victoria. Per le stagioni influenzali 2011-12 e 2013-14 i dati non sono disponibili, ma è riportata nel report una generica predominanza del *lineage* Yamagata. Nella stagione 2018-19 il virus B è stato identificato solo in 9 campioni (3 Yamagata, 2 Victoria e 4 campioni di cui non è conosciuto il *lineage* (Tabella 3). I report virologici non riportano i dati in funzione dell'età del paziente a cui è stato effettuato il prelievo del campione analizzato.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo capitolo sono stati analizzati i dati riportati dal Sistema di Sorveglianza epidemiologica e virologica InluNet dell'Istituto Superiore di Sanità in Italia dalla stagione 2010-

TABELLA 3

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI VIRUS INFLUENZALI A E B, DEI DIVERSI SOTTOTIPI DEL VIRUS A E DEI DUE *LINEAGE* DEL VIRUS B IN ITALIA DALLA STAGIONE 2010-11 ALLA STAGIONE 2018-19 (FONTE INFLUNET)

STAGIONE INFLUENZALE	VIRUS INFLUENZALI - PERCENTUALI		VIRUS A			VIRUS B	
	VIRUS A	VIRUS B	H1N1pdm09	H3N2	A NON SOTTOTIPIZZATO	VICTORIA	YAMAGATA
2010/11	72,0	28,0	86,0	3,0	11,0	94,0	6,0
2011/12	96,5	3,5	0,2	92,5	7,3	Dato non disponibile	Dato non disponibile
2012/13	42,0	58,0	80,0	13,0	7,0	2,0	98,0
2013/14	97,0	3,0	35,0	58,0	7,0	Dato non disponibile	Dato non disponibile
2014/15	84,0	16,0	52,0	41,0	7,0	3,0	97,0
2015/16	43,0	57,0	35,0	56,0	9,0	95,0	5,0
2016/17	95,0	5,0	1,0	93,0	6,0	4,0	96,0
2017/18	40,0	60,0	89,9	5,6	4,5	0,4	99,6
2018/19	99,8	0,2	46,0	46,0	7,0		

11 fino alla stagione 2018-19, con particolare attenzione alla popolazione anziana.

La sorveglianza delle ILI evidenzia una notevole variabilità delle curve epidemiche tra le diverse stagioni influenzali analizzate attribuibile ai virus circolanti, al livello di copertura vaccinale, a eventuali *mismatch* vaccinali, così come altri fattori [14]. Tuttavia, indipendentemente dalla stagione influenzale considerata, i soggetti anziani risultano avere sempre l'incidenza cumulativa più bassa (in media pari al 4,3%) rispetto alle altre fasce di età della popolazione. Anche se questo dato può sembrare poco rilevante corrisponde a circa 600.000 soggetti anziani affetti ogni anno da ILI, arrivando a un milione di soggetti nelle stagioni a maggiore intensità epidemica. Questi casi risultano prevalentemente distribuiti nell'arco di poche settimane (mediamente 7 settimane, da fine anno/inizio anno fino a metà febbraio), raggiungendo nella settimana di massima incidenza settimanale dai 25.000 e 120.000 casi di ILI negli anziani in sette giorni. Se questi numeri possono sembrare piccoli in confronto alla diffusione delle ILI nelle altre fasce di età, occorre ricordare che, in base alla Sorveglianza Passi D'Argento, la maggior parte dei soggetti ≥ 65 anni di età è a rischio di complicanze a seguito dell'influenza. Infatti, al 60% degli anziani nel corso della propria vita un medico ha diagnosticato almeno una patologia cronica, che li rende particolarmente a rischio di complicanze, ospedalizzazione e morte in caso di influenza. Tutti questi dati, quindi ci suggeriscono che, sebbene l'influenza non sia una patologia così frequente negli anziani può determinare un elevato impatto clinico per la

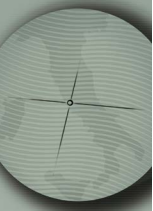
presenza di co-morbidità e sui servizi offerti dal Servizio Sanitario Nazionale sviluppandosi in un arco temporale ristretto. A ciò si aggiunge l'impatto della diffusione del SARS-CoV-2 in Italia negli ultimi mesi, che ha colpito pesantemente gli anziani e le strutture sanitarie.

Dal punto di vista virologico, nelle stagioni influenzali analizzate si evidenzia una maggiore diffusione dei virus influenzali A rispetto ai virus B, con i due sottotipi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) maggiormente diffusi ed equamente distribuiti. I report della sorveglianza virologia non forniscono dati di diffusione dei virus in base all'età. Tuttavia, è importante considerare che, come sarà evidenziato nel capitolo successivo, nelle stagioni influenzali con predominanza di circolazione del virus A(H3N2) e del virus A(H1N1) si riscontra un incremento della mortalità per i soggetti ≥ 65 anni [15-16]. Pertanto, anche l'ampia circolazione dei virus A registrata negli ultimi anni pone gli anziani come soggetti particolarmente a rischio di complicanze e morte.

Infine, nel futuro, con l'invecchiamento della popolazione, l'allungamento della vita media e l'aumento delle co-morbidità, è prevedibile un incremento dei casi di influenza tra gli anziani con un crescente rischio di grande impatto clinico e sanitario. Per questo motivo è importante continuare a monitorare in modo preciso l'epidemiologia dell'influenza stagionale, specialmente tra gli anziani. È infine necessario, ora e nel futuro, anche incrementare l'adozione di tutti i possibili interventi più appropriati per il mantenimento delle buone condizioni di salute e una qualità di vita soddisfacente per gli anziani.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Influenza. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/homeInfluenza.jsp>. Ultimo accesso: 21 settembre 2020.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. Pink Book. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#flu>. Ultimo accesso: 22 settembre 2020.
- [3] Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*. 2014;5(2):e00031-14.
- [4] GeoDemo. Demografia in Cifre. Popolazione residente al 1° Gennaio 2019 per età, sesso e stato civile (Dati provvisori) Italia. Disponibile online all'indirizzo: <http://demo.istat.it/>. Ultimo accesso 22 settembre 2020.
- [5] GeoDemo. Demografia in Cifre. Previsioni della popolazione 2018-2065. Disponibile online all'indirizzo: <http://demo.istat.it/>. Ultimo accesso 24 settembre 2020.
- [6] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. La Sorveglianza Passi d'Argento. Patologie croniche.



- Disponibile online all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/croniche#dati> .
Ultimo accesso 22 settembre 2020.
- [7] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. La Sorveglianza Passi d'Argento. Abitudine al fumo. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/fumo#dati> .
Ultimo accesso 24 settembre 2020.
- [8] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile online all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso: 9 settembre 20.
- [9] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [10] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. La Sorveglianza Passi d'Argento. Vaccinazione antinfluenzale. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/VaccinazioneAntinfluenzale#dati>. Ultimo accesso 24 settembre 2020.
- [11] Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 24 dicembre 2020. Disponibile online all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_22-dicembre-2020.pdf. Ultimo accesso 28 dicembre 2020.
- [12] Influnet. Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Protocollo operativo Influnet Stagione 2019-20. Disponibile online all'indirizzo: [file:///C:/Users/SB/Downloads/Protocollo%20Operativo%20Influnet%20Stagione%202019-20%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/SB/Downloads/Protocollo%20Operativo%20Influnet%20Stagione%202019-20%20(2).pdf). Ultimo accesso: 29 settembre 2020.
- [13] Bella A. La sorveglianza epidemiologica dell'influenza (Influnet) in Italia: I risultati della stagione 2016-17. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/ben/2017/maggio/1>. Ultimo accesso: 29 settembre 2020.
- [14] Thomas EG, McCaw JM, Kelly HA, Grant KA, McVernon J. Quantifying differences in the epidemic curves from three influenza surveillance systems: a nonlinear regression analysis. *Epidemiol Infect.* 2015;143(2):427-39.
- [15] Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, Simonsen L, Miller MA. Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine.* 2006;24(42-43):6468-75.
- [16] Determinants of Fatal Outcome in Patients Admitted to Intensive Care Units With Influenza, European Union 2009-2017. Adlhoeh C, Gomes Dias J, Bonmarin I, Hubert B, Larrauri A, Oliva Domínguez JA, Delgado-Sanz C, Brytting M, Carnahan A, Popovici O, Lupulescu E, O'Donnell J, Domegan L, Van Gageldonk-Lafeber AB, Meijer A, Kynčl J, Slezák P, Guiomar R, Orta Gomes CM, Popow-Kraupp T, Mikas J, Staroňová E, Melillo JM, Melillo T, Ikonen N, Lyytikäinen O, Snacken R, Penttinen P. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Oct 29;6(11):ofz462. doi: 10.1093/ofid/ofz462.



Capitolo 2

Impatto per la salute pubblica dell'influenza stagionale nella popolazione anziana

Chiara Primieri, Irene Giacchetta, Chiara de Waure

INTRODUZIONE

L'epidemia di influenza stagionale rappresenta ogni anno una sfida per la sanità pubblica in ragione dell'elevato numero di individui interessati e del potenziale rischio di complicanze legate all'infezione. Tale rischio riguarda prevalentemente i soggetti anziani e quelli con comorbidità o malattie croniche (1). Le complicanze più comuni si registrano a carico dell'apparato respiratorio e dell'orecchio, ma anche altri sistemi e apparati, come quello nervoso e cardiovascolare, possono essere interessati. Da un punto di vista epidemiologico, è opportuno ricordare come oltre la metà dei casi complicati riguardi soggetti di età superiore ai 65 anni (1).

Il rilevante impatto dell'influenza è stato messo in luce anche dal gruppo di lavoro del *Burden of Communicable Diseases in Europe (BCoDE) project* che, con un approccio basato sull'incidenza che ha previsto l'utilizzo dei *Disability-Adjusted Life Years (DALYs)*, ha stimato che il 30% del burden di 31 patologie infettive considerate nello studio sia imputabile a influenza (2).

L'insorgenza di complicanze, oltre a influire sullo stato di salute dell'individuo e, conseguentemente, dell'intera popolazione, determina anche importanti ripercussioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in termini di impegno di risorse.

Un recente studio statunitense ha proiettato il burden di quattro malattie infettive prevenibili da vaccino, tra le quali l'influenza, nella popolazione al di sopra dei 50 anni, stimando un aumento rilevante del numero di casi di influenza nei prossimi 30 anni, in

gran parte attribuibile alla categoria degli over 65enni, accompagnato da un incremento del 49% dei costi diretti (3).

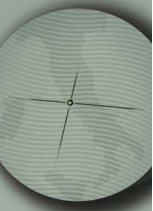
Nella descrizione del burden dell'influenza non bisogna inoltre dimenticare di annoverare l'impatto in termini di mortalità dal momento che è noto che le epidemie influenzali si associano a un incremento della mortalità per influenza e polmonite, ma anche per il peggioramento di condizioni preesistenti (4). Anche l'eccesso di mortalità riguarda prevalentemente la popolazione anziana.

Questo capitolo si pone l'obiettivo di descrivere il burden dell'influenza stagionale nella popolazione italiana anziana (over 65) analizzando in primo luogo la problematica delle complicanze e poi quella della mortalità con un approfondimento riguardo il contributo dei diversi (sotto)tipi influenzali.

METODI

Nell'elaborazione di questo capitolo sono stati adottati due approcci. Il primo è stato quello del reperimento e della (ri)elaborazione di dati sanitari italiani con la consultazione delle banche dati disponibili, mentre il secondo è stato di revisione della letteratura.

Con riferimento alle banche dati disponibili, sono stati raccolti dall'archivio *FluNews* i dati relativi ai casi gravi e ai relativi decessi delle stagioni influenzali 2013/14 - 2018/19 (la stagione 2019/2020 è stata esclusa per la concomitante pandemia da COVID-19) avendo cura di estrapolare i dati età specifici e per (sotto)tipo virale. Sono stati inoltre raccolti da *Health For All* i tassi di dimissione per



polmonite e influenza dal 1999 fino al 2018 nella popolazione generale, standardizzati per età, e nei soggetti over 65, rapportati a 10.000 abitanti. Il medesimo indicatore è stato anche estrapolato in forma grezza per la popolazione di età compresa tra 65 e 74 anni e con più di 75 anni e stratificato per età. Per un confronto con i dati internazionali sulle ospedalizzazioni, sono stati consultati *FluNews Europe*, *FluView Interactive/CDC* e *FluCAN*.

Relativamente alla mortalità, sono stati estrapolati i dati relativi ai decessi attesi ed osservati nella popolazione over 65 dalle infografiche disponibili su *FluNews* per le stagioni influenzali 2016/17-2018/19 e i tassi di mortalità per polmonite e influenza dal 1990 al 2017 nella popolazione generale, standardizzati per età, e nei soggetti over 65, rapportati a 10.000 abitanti, da *Health For All*. Il medesimo indicatore è stato anche estrapolato in forma grezza per la popolazione di età compresa tra 65 e 74 anni e con più di 75 anni e stratificato per età. Sono state inoltre consultate le stime della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla mortalità legata alle complicanze respiratorie.

Per quanto riguarda la consultazione della letteratura scientifica è stata condotta una ricerca di revisioni sistematiche di letteratura relative al burden dell'influenza e al contributo dei diversi (sotto)tipi virali attraverso la consultazione di PubMed.

Sono state inoltre condotte due revisioni sistematiche finalizzate all'identificazione di letteratura italiana in merito al burden dell'influenza e al contributo dei diversi (sotto)tipi influenzali.

La prima è stata condotta su PubMed, Web of Science ed Embase attraverso l'utilizzo della seguente stringa di ricerca: "(epidemiology OR epidemiological OR virolog* OR surveillance OR incidence OR ("attack" AND rate) OR complicat* OR hospitalization OR (inpatient AND (admission OR care)) OR (outpatient AND (admission OR care)) OR (hospital AND (admission OR care OR discharge)) OR ambulatory OR mortality OR death OR sequelae OR visit) AND (influenza OR flu) AND (Italy OR italian)". La ricerca è stata aggiornata al 31 luglio 2020 e i lavori sono stati sottoposti a un processo di selezione attraverso la lettura dei titoli e degli abstract, in prima battuta, e dei full text, in seconda, per l'identificazione di quelli che riportassero i risultati di studi primari condotti sulla popolazione anziana italiana e

relativi all'insorgenza di complicanze e alla mortalità correlate all'influenza.

La seconda ricerca è stata realizzata esclusivamente in PubMed con l'utilizzo della seguente stringa: (((influenza[Title/Abstract] OR flu[Title/Abstract]) AND (complicat*[Title/Abstract] OR hospitalization[Title/Abstract] OR (inpatient[Title/Abstract] AND (admission[Title/Abstract] OR care[Title/Abstract]))) OR (outpatient[Title/Abstract] AND (admission[Title/Abstract] OR care[Title/Abstract]))) OR (hospital[Title/Abstract] AND (admission[Title/Abstract] OR care[Title/Abstract] OR discharge[Title/Abstract])) OR ambulatory[Title/Abstract] OR mortality[Title/Abstract] OR death[Title/Abstract] OR sequelae[Title/Abstract] OR visit[Title/Abstract])) AND ("type A" OR "type B" OR "influenza A" OR "influenza B" OR "virus A" OR "virus B" OR "types" OR "subtype" OR "subtypes" OR "strain" OR "strains")) AND (Italy OR Italian). I risultati della ricerca, aggiornati al 25 agosto 2020, sono stati sottoposti a valutazione per l'identificazione dei lavori che riportassero i risultati di studi primari condotti nella popolazione italiana relativi al contributo dei diversi (sotto)tipi influenzali nell'insorgenza di complicanze e in termini di rischio di decesso. Per questa revisione si è deciso di non concentrarsi esclusivamente sulla popolazione anziana.

RISULTATI

Si riporta di seguito la descrizione del burden dell'influenza stagionale in termini di complicanze, a loro volta distinte in respiratorie ed extra-respiratorie, e mortalità e del contributo dei diversi (sotto)tipi influenzali sulla base dei dati raccolti.

Per quanto riguarda le revisioni sistematiche di letteratura, quella sul burden dell'influenza stagionale nella popolazione anziana ha restituito 6 lavori eleggibili (5-10). I dettagli relativi alla selezione degli studi sono riportati in figura 1. Dei 6 lavori, 3 (7, 8, 9) si sono concentrati sulla valutazione della mortalità, stratificata per varie fasce d'età, mentre gli altri 3 (5, 6, 10) sulle complicanze e sull'ospedalizzazione.

La revisione di letteratura sul contributo dei virus A e B ha rilasciato 11 articoli (5, 7, 8, 11-18) (Figura 2), di cui però solamente due (5, 8) si riferiscono specificamente alla popolazione

anziana. Degli altri, 2 (7, 16) si sono concentrati sulla mortalità e 3 (11, 17, 18) sull'ospedalizzazione nella popolazione generale, mentre 4 (12-15)

sono stati condotti sulla popolazione pediatrica ed hanno valutato la presentazione clinica e le ospedalizzazioni.

FIGURA 1

FLOWCHART DELLA SELEZIONE DEGLI STUDI ITALIANI SUL BURDEN DELL'INFLUENZA NEGLI ANZIANI

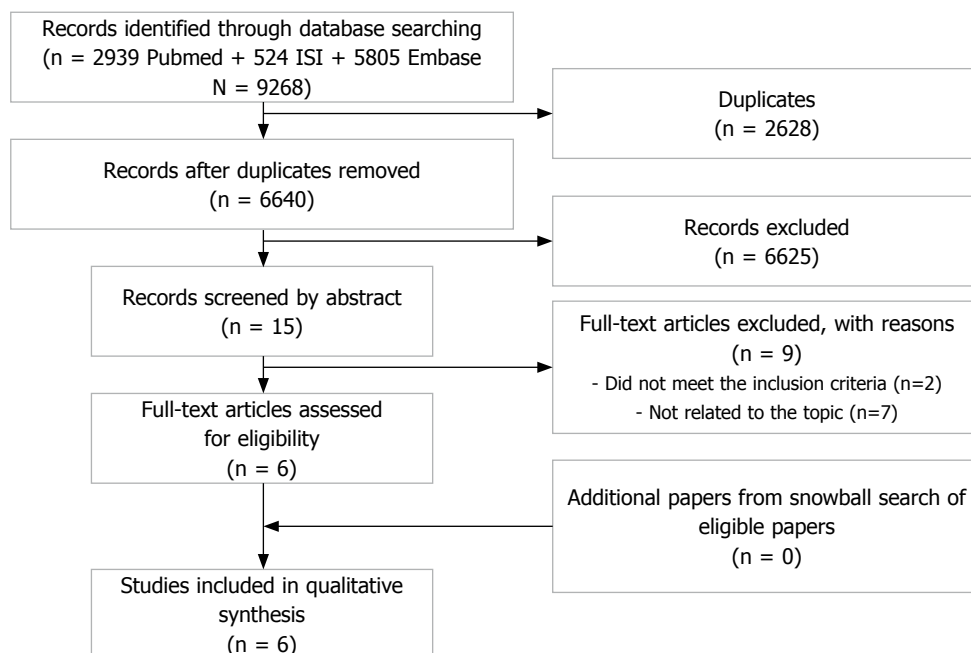
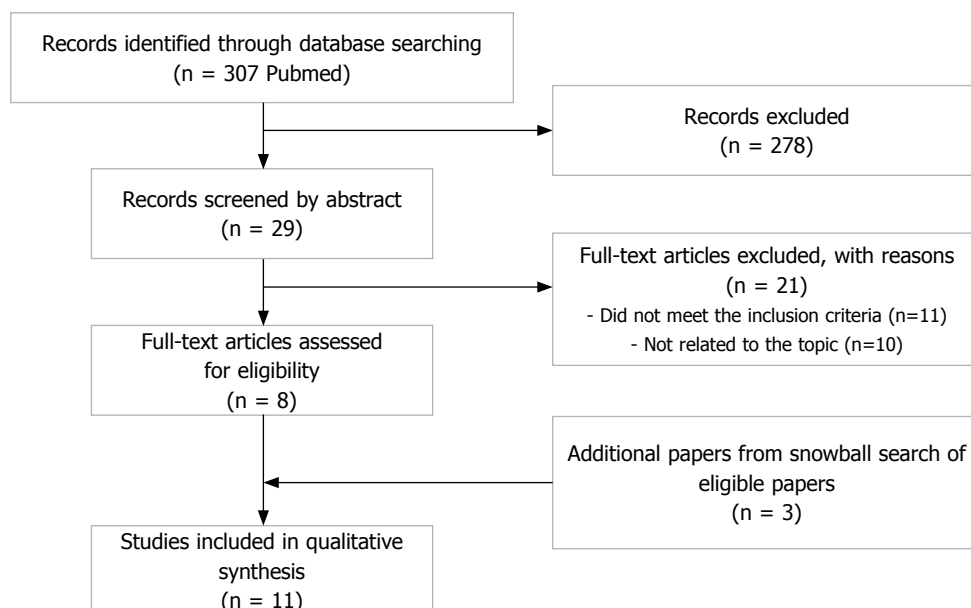


FIGURA 2

FLOWCHART DELLA SELEZIONE DEGLI STUDI SUL CONTRIBUTO DEI VIRUS A E B



Complicanze respiratorie e ospedalizzazione nella popolazione anziana

Le complicanze respiratorie sono le più comuni e sono legate principalmente alla sovrapposizione di un'infezione batterica a carico dell'apparato respiratorio. Sono più importanti in alcune categorie a rischio, come appunto la popolazione anziana o i pazienti con patologie a carico dell'apparato respiratorio (come asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO). Esse rappresentano la causa principale di ospedalizzazione, qualora l'interessamento polmonare sfoci in insufficienza respiratoria e si renda quindi necessaria la ventilazione assistita.

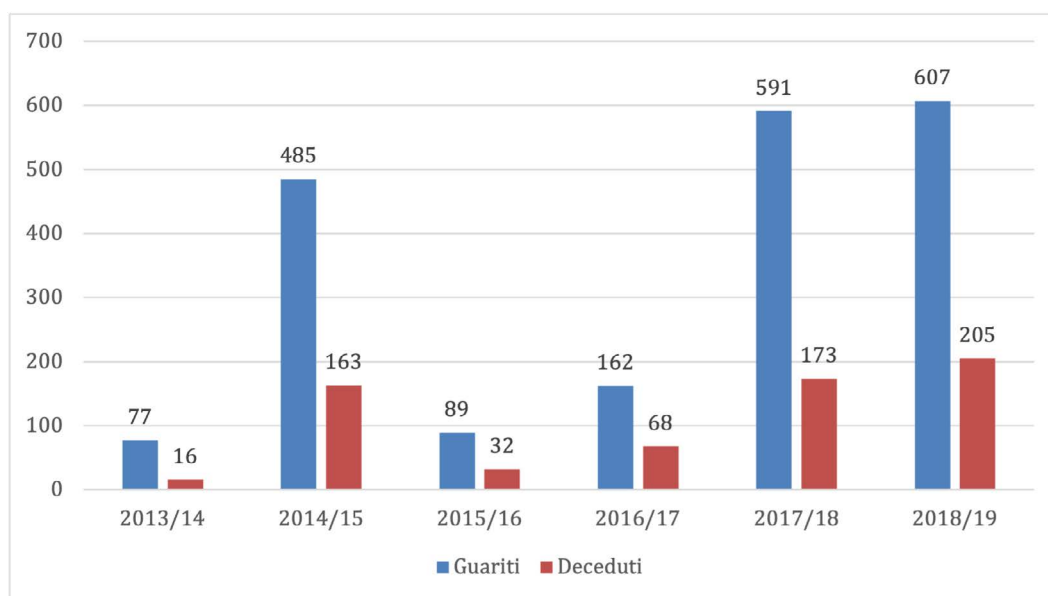
Dai dati riportati in *FluNews* emerge che durante l'ultima stagione influenzale 2018/19 sono stati segnalati 812 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection* - infezioni respiratorie acute gravi) e/o ARDS (*Acute respiratory distress syndrome* - sindromi da distress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 205 dei quali sono deceduti (20,1%). Da un confronto con le cinque stagioni precedenti (Figura 3), risulta che tali

dati sono paragonabili a quelli delle stagioni 2017/18 e 2014/15, mentre rispetto alle altre tre stagioni il numero di casi gravi e di decessi è stato da 3 a 12 volte superiore. Il 46% dei casi gravi che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva era over65, contro il 39% della stagione precedente. Tra i deceduti l'età mediana è stata di 68 anni (range: 0-105 anni). Nell'83% dei casi gravi e nel 90% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità, ecc.).

Il portale *Health for All* restituisce per il 2018 un tasso di dimissioni per polmonite e influenza standardizzato per età pari a 27,84/10.000 e 17,84/10.000, rispettivamente negli uomini e nelle donne, nella popolazione generale, e pari a 90,19/10.000 e 50,88/10.000, rispettivamente negli uomini e nelle donne, negli over 65enni. Inoltre, stratificando gli ultrasessantacinquenni tra under e over 75enni, in linea con le stagioni precedenti (Figura 4), si evidenziano tassi notevolmente più elevati tra i più anziani: gli ultrasessantacinquenni mostrano, in entrambi i sessi, tassi di dimissione più di tre volte superiori rispetto ai soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni. Nel 2018, il 68% delle dimissioni per polmonite e influenza

FIGURA 3

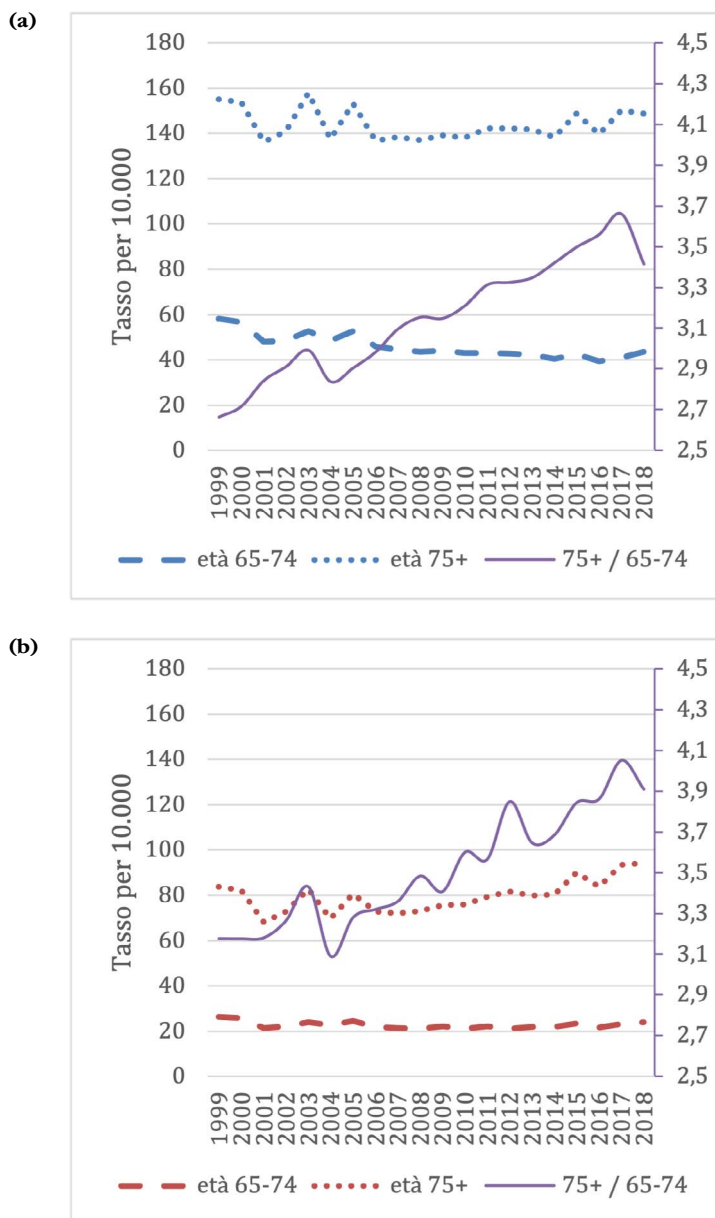
CASI GRAVI DI INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO NELLE STAGIONI 2013/14 – 2018/19*



* elaborato da *FluNews Italia*

FIGURA 4

TASSO DI DIMISSIONE PER INFLUENZA E POLMONITE IN ITALIA, DAL 1999 AL 2018, (a) NEI MASCHI E (b) NELLE FEMMINE STRATIFICATO PER ETÀ NELLA CLASSE DEGLI OVERSESSANTACINQUENNI*



* elaborato da Health for All Italia

ha riguardato soggetti over 65enni (dato medio nel periodo 1999-2018: 59%).

Anche i rapporti internazionali riportano tassi più elevati di ospedalizzazione e una maggiore percentuale di ricoveri nella popolazione anziana.

Abbiamo, in particolare, fatto riferimento, per l'ultima stagione considerata, a *FluView Interactive* (19) che riporta un tasso di ospedalizzazione negli over 65enni negli USA

pari a 212/100.000 abitanti, a dispetto di un tasso pari a 63,6/100.000 nella popolazione generale, con il 47% di ospedalizzazioni negli ultrasessantacinquenni. Anche *FluNews Europe* (20) e *FLuCAN* (21) riportano che, rispettivamente in Europa e in Australia, il 64% e il 40,4% dei casi di ospedalizzazione per influenza sono stati a carico di pazienti over 65enni.

Per quanto riguarda gli studi di letteratura,

un lavoro italiano che si è focalizzato sulla stagione 1998/1999 ha calcolato la frequenza di complicanze totali (35,1%) e di complicanze respiratorie del tratto respiratorio superiore (19,5%) e inferiore (14,7%), confermando, come atteso, un aumento del rischio di sviluppare complicanze della popolazione anziana rispetto alla popolazione generale (Odds Ratio (OR) 1,7; Intervallo di confidenza al 95% (IC95%) 1,4-2,1) (10).

La maggior suscettibilità della popolazione anziana è confermata anche dalla letteratura nazionale più recente: nella stagione influenzale 2017/18 il 28% dei casi di ARDS legati a influenza nella popolazione del sud Italia aveva tra i 65 e i 74 anni, mentre il 24% era over 75enne (6). Uno studio che si è concentrato invece sui soli pazienti over 85enni ricoverati per influenza e/o virus respiratorio sinciziale nelle stagioni influenzali 2017/18 e 2018/19 ha messo in evidenza che il 32,3% dei pazienti mostrava segni radiologici di polmonite e che l'8,8% ha necessitato della Ventilazione Non-Invasiva (NIV). Il 13,9% dei pazienti non è sopravvissuto. La presenza di asma o BPCO è risultata associata a una maggior probabilità di polmonite (OR 1,93; IC95% 1,06-3,49) e conseguente uso della NIV (OR 3,49; IC95% 1,27-9,68) (5).

Complicanze extra-respiratorie

Le complicanze legate all'influenza possono interessare anche altri organi e apparati oltre a quello respiratorio (come il cuore, il sistema nervoso centrale, il sistema muscolare e i reni), anche se il nesso di causalità tra l'infezione e lo sviluppo di un'insufficienza d'organo spesso non è appurabile.

La complicanza non respiratoria più frequente è l'esacerbazione dell'insufficienza cardiaca e coronarica che avviene attraverso molteplici meccanismi, tra cui l'ipossia, la febbre, la tempesta di citochine pro-infiammatorie e l'effetto pro-coagulante. L'ischemia del miocardio sembra essere più frequente qualora l'influenza colpisca pazienti anziani con malattie croniche renali (OR 2,52, 95% CI 1,15-5,52) (5). La revisione sistematica di Kwok 2015 (22) si pone l'obiettivo di quantificare l'eccesso di rischio di infarto del miocardio (IMA), di insufficienza cardiaca e di ictus nei soggetti con influenza muovendo dall'osservazione empirica che un maggior numero di decessi correlati ad

eventi cardiovascolari si registra proprio durante il periodo influenzale e che l'infarto sembra essere più comune a seguito di un'infezione respiratoria. L'OR di IMA in pazienti con una diagnosi sierologica di influenza è stato stimato pari a 1,27 (IC95% 0,54-2,95), mentre quello dei pazienti con sintomi simil-influenzali di 2,17 (IC95% 1,68-2,80).

L'OR per insufficienza cardiaca è stato valutato da un solo studio incluso nella revisione e si attesta a 7,05 (IC95% 1,22-40,90) (22). Per quanto riguarda il rischio di ictus è stato possibile solamente valutare il timing tra infezione da virus influenzale e ictus ischemico: il rischio maggiore si ha entro i primi 15 giorni, con un OR di 6,5 (IC95% 2,2-19,7). Un'altra metanalisi ha tentato di valutare l'associazione sia tra IMA e influenza sia tra IMA e vaccinazione influenzale (23). L'associazione tra IMA e infezioni del tratto respiratorio o *Influenza-Like-Illness* (ILI) è risultata significativa, mentre la relazione tra IMA e influenza confermata in laboratorio non lo è risultata. La vaccinazione, invece, è risultata associata ad una significativa riduzione del rischio di IMA.

Un'altra complicanza relativa all'apparato cardio-circolatorio è la miocardite, riportata nello 0,4-13% dei pazienti adulti ospedalizzati con diagnosi di influenza e nel 30-50% dei riscontri autoptici in pazienti con influenza confermata che apparentemente non avevano avuto sintomi di interessamento cardiaco (24).

Un secondo distretto che può essere colpito a seguito dell'infezione influenzale è il sistema nervoso e, più frequentemente, il sistema nervoso centrale, a causa dell'encefalite associata all'influenza. La complicanza dell'encefalite è, tuttavia, descritta in maniera predominante nella popolazione pediatrica, mentre nella popolazione adulta è stata riscontrata solamente nel 4% della popolazione ospedalizzata per influenza e la sua patogenesi rimane non ben definita. Infine, la sindrome di Guillain-Barre è stata descritta in 5 pazienti adulti dal 1959 ad oggi (24). Sono state descritte numerose altre complicanze legate al sistema nervoso (narcolessia, sindrome di Reye, encefalite letargica); tuttavia, oltre ad essere molto rare, la loro relazione con l'influenza rimane poco chiara.

Sono stati descritti casi di interessamento dell'apparato muscolare, che si presentano con miositi e rabdomiolisi, talvolta associate a insufficienza renale, ma spesso diagnosticate in ritardo a causa della frequente

manifestazione mialgica che accompagna la patologia influenzale. Su 27 case report che hanno descritto una complicanza muscolare in presenza di influenza, il 44% riguardava pazienti over 60enni. La riduzione della funzione renale, fino all'insufficienza, in occasione della patologia influenzale, può essere consecutiva, oltre che alla rabdomiolisi, anche alla glomerulopatia a lesioni minime e alla tubulopatia interstiziale (24).

Mortalità

L'epidemia stagionale di influenza contribuisce sostanzialmente al tasso di mortalità annuale complessivo, specialmente tra la popolazione con più di 65 anni. L'OMS stima che l'influenza stagionale comporti tra le

290.000 e le 650.000 morti ogni anno a causa delle complicanze respiratorie, senza tenere conto delle complicanze cardio-circolatorie. Anche la letteratura internazionale riporta che il 2% della mortalità annuale per cause respiratorie è dovuta ad influenza; di tali decessi il 67% si registra tra persone over 65enni (25). A conferma che l'età avanzata sia un significativo fattore di rischio per outcomes negativi nei pazienti con influenza, Mertz e colleghi (26) hanno quantificato l'aumento del rischio di morte nella popolazione anziana rispetto al resto della popolazione con influenza, stimando un OR di 2,95 (IC95% 1,53-5,70).

Il tasso di mortalità è molto variabile tra paesi e stagioni influenzali diversi: questo può dipendere dalla virulenza del virus circolante, dalla temperatura ambientale, dalla copertura vaccinale e dalle caratteristiche demografiche

TABELLA 1

ECCESSO DI MORTALITÀ STAGIONALE (NUMERI E TASSI PER 100.000) MEDIO (2002-2011, NON 2009) PER CAUSE RESPIRATORIE LEGATE ALL'INFLUENZA NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ INFERIORE E SUPERIORE A 65 ANNI NELLE DIVERSE AREE DEL MONDO

REGIONE GEOGRAFICA WHO	NUMERO DI DECESSI PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA UNDER 65 (RANGE)	NUMERO DI DECESSI PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA OVER 65 (RANGE)	NUMERO DI DECESSI PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA TUTTE LE ETÀ (RANGE)	% DEI CASI OVER 65 SUL TOTALE (RANGE)	DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA SUL TOTALE (%)	TASSO DI MORTALITÀ PER 100.000 PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA UNDER 65 (RANGE)	TASSO DI MORTALITÀ PER 100.000 PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA OVER 65 (RANGE)	TASSO DI MORTALITÀ PER 100.000 PER CAUSE RESPIRATORIE CORRELATE ALL'INFLUENZA TUTTE LE ETÀ (RANGE)
Sub-Saharan Africa	27.530 (17.752-41.686)	15.565 (9.446-21.079)	43.096 (31.312-62.765)	36% (28%-43%)	11%	3.7 (2.3-5.9)	65.0 (34.8-92.9)	5.6 (3.7-8.6)
Americas	13.743 (6.802-22.175)	41.498 (17.572-66.604)	55.241 (26.707-88.779)	75% (63%-80%)	14%	1.7 (0.8-2.8)	54.9 (20.7-91.2)	6.2 (2.8-10.1)
Eastern Mediterranean Europe	10.987 (8.493-13.739)	12.732 (10.485-15.823)	23.719 (18.988-28.033)	54% (49%-57%)	6%	2.2 (1.7-2.8)	57.6 (43.6-77.1)	4.5 (3.5-5.6)
South-East	7.687 (6.568-9.383)	39.064 (24.992-50.760)	46.751 (34.375-58.761)	84% (70%-86%)	12%	1.0 (0.9-1.2)	30.9 (19.1-40.8)	5.3 (3.8-6.7)
Asia	39.747 (27.649-57.319)	62.665 (25.754-91.392)	101.411 (53.403-133.228)	61% (46%-69%)	26%	2.4 (1.7-3.6)	70.3 (33.7-103.2)	5.8 (3.3-7.6)
Western Pacific	26.031 (16.491-39.293)	63.605 (42.116-85.003)	89.637 (63.495-115.419)	71% (61%-79%)	23%	1.6 (1.0-2.5)	43.4 (29.6-55.3)	5.1 (3.7-6.1)
World	128.512 (91.764-184.980)	260.701 (187.430-333.250)	389.213 (293.980-518.230)	67% (60%-72%)	100%	2.1 (1.6-3.1)	53.7 (35.6-71.7)	5.9 (4.0-8.0)

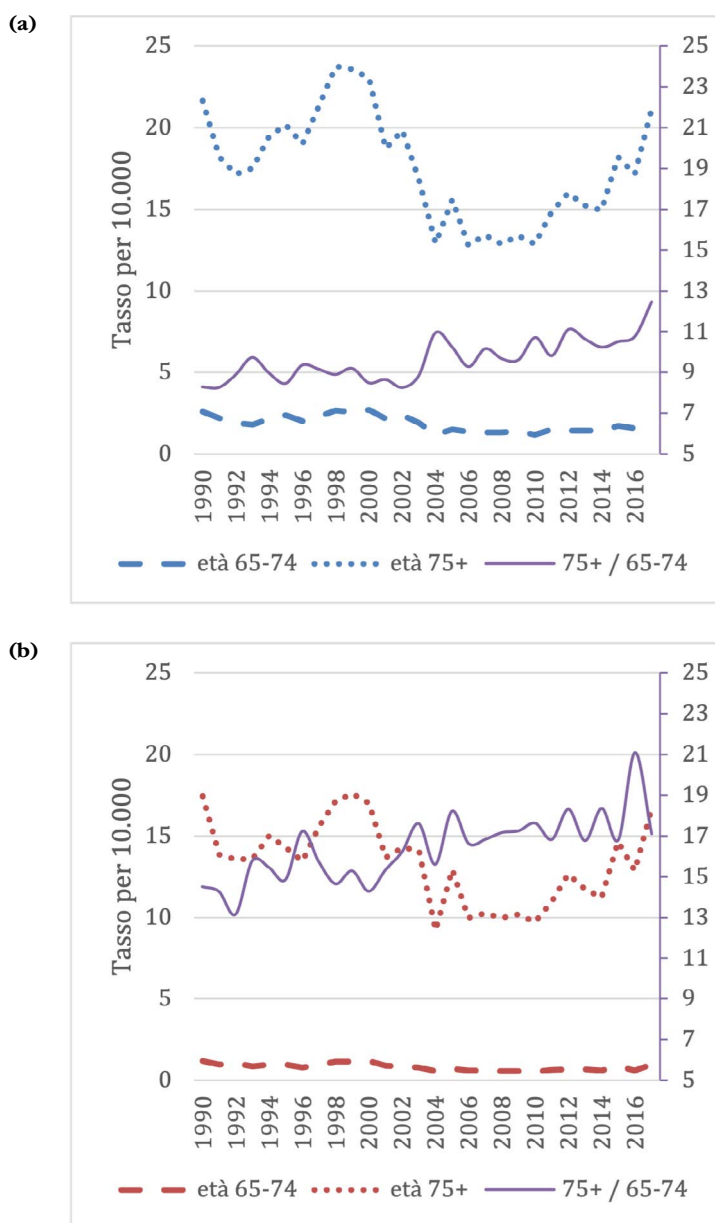
della popolazione. Lo studio di Paget et al. (25) riporta le stime dell'eccesso di mortalità stagionale medio correlato all'influenza nel mondo nella popolazione di età inferiore e superiore a 65 anni (Tabella 1).

Relativamente all'Italia, dal portale *Health For All* è possibile evidenziare che, nel periodo dal 1990 al 2017, mentre nella popolazione generale si sono registrati tassi medi standardizzati di mortalità pari a 1,94/10.000

e 1,20/10.000, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, gli ultrasessantacinquenni hanno mostrato tassi pari a 9,77/10.000 e 6,07/10.000, rispettivamente nei maschi e nelle femmine. Inoltre, tra gli over 65enni, gli ultrasessantacinquenni mostrano, in entrambi i sessi, tassi di mortalità da 8 a 21 volte superiori rispetto ai soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni (Figura 5). Inoltre, Rizzo et al. (7) riportano che, nel periodo 1970-2001, l'84% di

FIGURA 5

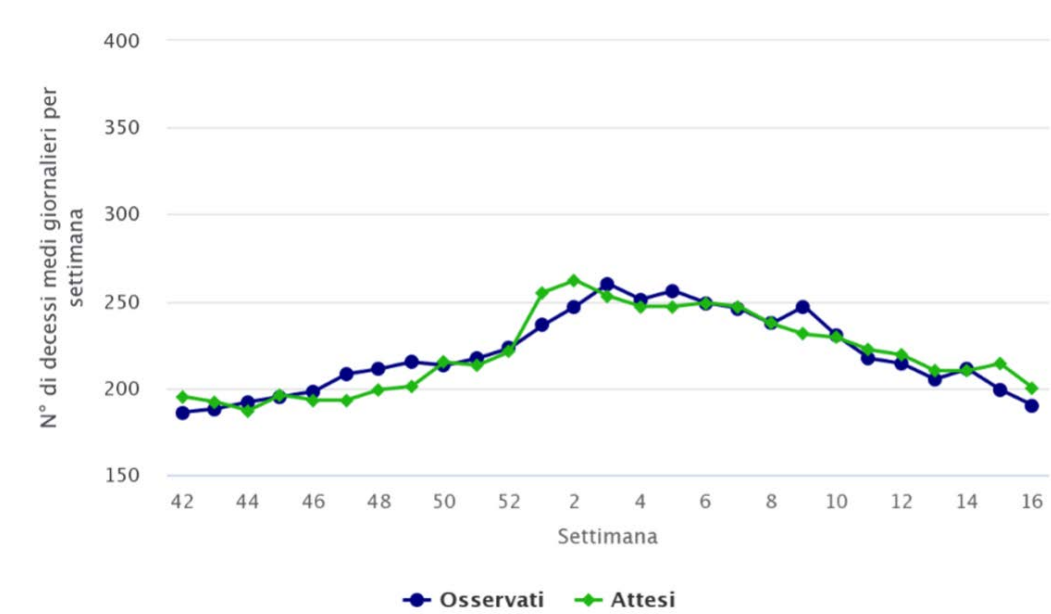
TASSO DI MORTALITÀ PER POLMONITE E INFLUENZA IN ITALIA, DAL 1990 AL 2017, (A) NEI MASCHI E (B) NELLE FEMMINE STRATIFICATO PER ETÀ NELLA CLASSE DEGLI OVERSESSANTACINQUENNI *



* elaborato da *Health for All Italia*

FIGURA 6

DECESSI MEDI GIORNALIERI OSSERVATI E ATTESI PER SETTIMANA NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ MAGGIORE O UGUALE A 65 ANNI PER LA STAGIONE 2018/19

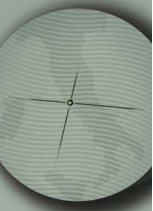


decessi per influenza ha interessato soggetti over 65enni, mentre, per il periodo 1990-2017, la percentuale di decessi per polmonite e influenza tra gli ultrasessantacinquenni rispetto alla popolazione generale, in base ai dati del portale *Health for All*, si attesta su 92% e 96% rispettivamente per i maschi e le femmine.

Dai rapporti *FluNews* sulle stagioni influenzali dal 2016/17 al 2018/19 è possibile consultare i dati provenienti dal sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera (Sismg) in Italia. Il Sismg è basato sui dati di mortalità delle anagrafi comunali incluse nel "Piano operativo nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute" e permette di valutare la variazione della mortalità settimanale per 19 città incluse nella sorveglianza nazionale. Abbiamo estrapolato l'infografica (Figura 6) sul numero di decessi medi giornalieri osservati e attesi per settimana nella popolazione di età maggiore o uguale a 65 anni per la stagione 2018/19. Da tali dati sui decessi attesi e osservati, si evince un indice di eccesso invernale di mortalità in netto calo dal 2016/17 (9,5%; IC95% 6,9-12,0%) al 2018/19 (0,1%; IC95% -2,5-2,6%).

L'eccesso di mortalità per polmonite e influenza, insieme all'eccesso di mortalità per tutte le cause, è stato analizzato anche in due studi italiani di Rizzo et al. (7, 8) al

fine di quantificare il burden dell'influenza nella popolazione generale e negli anziani nel periodo 1970-2001. Da tali studi, l'eccesso di mortalità medio standardizzato per età si è attestato su 1,9-2,2/100.000 per influenza e polmonite e 11,6-18,6/100.000 per tutte le cause nella popolazione generale, mentre per gli over 65enni è risultato pari a 14,13/100.000 per influenza e polmonite e a 98,86/100.000 per tutte le cause (7, 8). Per le stagioni influenzali più recenti, riportiamo i risultati dello studio di Rosano et al. (9) che ha valutato l'eccesso di mortalità attribuibile all'influenza in Italia nelle stagioni 2013/14-2016/17, stimando oltre 68.000 decessi attribuibili all'epidemia influenzale durante il periodo in studio ed evidenziando un pattern simile a quello europeo, caratterizzato da un eccesso di mortalità particolarmente spiccato nelle stagioni 2014/15 e 2016/17 e nella popolazione ultrasessantacinquenne. Nello specifico, durante la stagione 2014/15 lo studio ha stimato per l'Italia un tasso di mortalità attribuibile all'influenza negli over 65enni di 147,32/100.000 (IC95% 125,1-170,7/100.000), comparabile al tasso riportato da *EuroMOMO* per l'Europa (147,41/100.000), mentre per la stagione 2016/17 la stima italiana è stata di 143,43/100.000 (IC95% 130,09-152,72), leggermente più alta rispetto a quella europea (129,9/100.000). Per queste due stagioni si è stimato che i decessi



attribuibili all'influenza abbiano riguardato gli over 65enni rispettivamente nel 96,1% e nel 77,7% dei casi (9).

Il contributo dei virus A e B

Nel panorama internazionale è stata recentemente condotta una revisione sistematica (27) per confrontare la gravità delle infezioni da virus influenzali A (sottotipi H1N1 pre-pandemico, H1N1 post-pandemico, H3N2) e B (*lineages* Victoria e Yamagata) in termini di presentazione clinica, decorso e tasso di letalità. Secondo tale studio, il tipo/sottotipo/*lineage* virale non risulta essere un determinante maggiore di gravità della sindrome influenzale, soprattutto quando le analisi tengono conto dell'età dei pazienti e delle patologie preesistenti. Solo il virus A/H1N1 post-pandemico sembra poter essere più frequentemente associato a ricovero in terapia intensiva e morte. È emerso inoltre che potrebbero esserci differenze tra le varie fasce d'età, ma non è stato possibile condurre un'analisi approfondita in merito. Tali risultati sembrano porsi in controtendenza rispetto ad una letteratura di origine statunitense (28-31) che, basandosi sull'analisi di dati aggregati di ospedalizzazione e di mortalità, aveva fornito evidenze ampiamente condivise a livello internazionale a sostegno della maggiore gravità dell'influenza da virus A/H3N2, soprattutto fra gli anziani. Questa contrapposizione dovrebbe essere valutata tenendo conto che la revisione di Caini prende in considerazione soprattutto papers successivi al 2000, mentre gli studi di Thompson e Simonsen si riferiscono agli ultimi decenni del secolo scorso. Tuttavia, anche un recente studio sui dati aggregati di mortalità negli Stati Uniti dal 1959 al 2016 ha concluso che le stagioni con maggiore mortalità sono state quelle caratterizzate dalla prevalenza del virus A/H3N2 e che il sottotipo virale non solo è un importante determinante della mortalità, ma risulta anche implicato in fenomeni come l'imprinting antigenico (32). D'altra parte, i dati individuali raccolti sui pazienti ricoverati in 46 ospedali di 13 paesi in 5 continenti per la stagione 2017/18 supportano i risultati della revisione di Caini et al., non riscontrando differenze significative tra influenza da virus A/H3N2, A/H1N1pdm09 e B in termini di ricovero in unità di terapia intensiva, ventilazione meccanica, mortalità intraospedaliera e durata

del ricovero (33).

Altre revisioni che hanno analizzato specifici aspetti clinici e di impegno terapeutico riportano dati utili a differenziare il contributo al burden dell'influenza dei vari (sotto)tipi virali. Sarda et al. (34) riportano che nell'ultimo decennio i ricoveri in terapia intensiva hanno riguardato soprattutto i casi di influenza da virus A/H1N1 post-pandemico, sebbene non si siano osservate significative differenze di outcome tra i vari (sotto)tipi.

Alcuni autori evidenziano che in presenza di infezione da virus A/H3N2 si riscontrano co/sovrainfezioni batteriche di maggiore gravità (35) e considerevoli livelli di ricoveri in terapia intensiva per ARDS e sepsi (36, 37). I rischi di ricovero in terapia intensiva e di morte non sembrano invece essere aumentati in presenza di coinfezioni virali da tipi A e B (38). Complicanze extra-polmonari sono in genere maggiormente associate ad infezione da virus A/H1N1 post-pandemico (24), in particolare la miocardite (34) e le complicanze a carico del sistema nervoso (39, 40). Fanno eccezione la miosite acuta (27) e l'infarto (41, 42) che si riscontrano più frequentemente in associazione ad infezione da virus di tipo B.

Due revisioni incentrate sul burden dell'influenza da virus B sottolineano l'importanza di non sottovalutarne la rilevanza delle complicanze, soprattutto nei bambini ma anche negli anziani, e la necessità di approfondire le ricerche in merito, in quanto gran parte della letteratura si concentra solo sui virus di tipo A (43, 44).

A livello nazionale, nei tre decenni successivi alla pandemia da sottotipo H3N2 (anni '70 - '90), le stagioni influenzali caratterizzate da un maggior eccesso di mortalità (per polmonite e influenza e per tutte le cause) sono state quelle dominate dal virus A/H3N2 (7). Tuttavia, uno studio sugli anziani ha evidenziato che l'eccesso di mortalità nelle stagioni dominate dall'A/H3N2 si è ridotto da quattro a sette volte negli anni '90 rispetto alla decade immediatamente successiva alla sua comparsa. Tale diminuzione potrebbe riflettere il naturale progressivo adattamento al nuovo sottotipo influenzale in circolazione nel periodo successivo alla pandemia (8). Da studi condotti sulla popolazione pediatrica sono comunque emersi dati a conferma della maggior virulenza dell'A/H3N2 anche nel primo decennio del 2000 (13, 14); in particolare, l'impatto clinico e socioeconomico dell'influenza da virus A/

H3N2 è risultato significativamente più importante di quello dell'influenza da virus A/H1N1 stagionale pre-pandemico e paragonabile a quello dell'influenza causata dal virus A/H1N1pdm2009 (12).

Dalla stagione pandemica 2009/10, la maggior parte dei casi gravi è stata determinata da virus di tipo A, con prevalenza percentuale del sottotipo H1N1 in sette stagioni su nove (Tabella 2). Tra i ricoverati in terapia intensiva con influenza confermata in laboratorio, nella maggior parte dei casi risulta essere isolato il virus A/H1N1pdm09 in tutte le fasce d'età (17). Nell'ultimo decennio (post-pandemico), la percentuale di pazienti con influenza da virus A/H1N1pdm09 ospedalizzati, soprattutto in terapia intensiva, è stata più alta rispetto a quella dei pazienti con influenza da virus A/H3N2 o B, che sono stati trattati più frequentemente sul territorio (da medici di medicina generale o pediatri di libera scelta) (18). Anche uno studio pediatrico relativo alla stagione 2012/13

ha riscontrato una maggior prevalenza del sottotipo H1N1 rispetto al sottotipo H3N2 tra gli ospedalizzati con influenza da virus A, complessivamente associata a un quadro clinico respiratorio più severo e a una maggior durata di degenza ospedaliera rispetto all'influenza da virus B (15).

I dati della sorveglianza nazionale mettono in luce che il sottotipo H3N2 risulta avere la più alta letalità tra i casi gravi (Tabella 2).

Rispetto ai casi gravi, va osservato come in alcune stagioni (2012/13, 2015/16 e 2017/18) ci sia stato un rilevante ruolo dei virus di tipo B (Tabella 3). In particolar modo, nella stagione 2017/18, secondo i dati nazionali del monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, il virus B ha causato il 39% dei casi gravi ed è risultato associato al 44% dei decessi tra i casi gravi. Percentuali ancora più alte sono state riscontrate in uno studio locale che, nella stessa stagione, ha fatto registrare un 65,5% e

TABELLA 2

LETALITÀ TRA I CASI GRAVI DI INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO PER (SOTTO)TIPO CALCOLATA SUI DATI DISPONIBILI DALLA STAGIONE 2010/11 ALLA STAGIONE 2017/18 *

A(H1N1) pdm09	22,8%
A(H3N2)	30,6%
A ns	24,1%
B	24,8%

* elaborato da Flunews Italia, Rizzo 2016

TABELLA 3

CASI GRAVI DI INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO PER (SOTTO)TIPO NELLE STAGIONI 2010/11 – 2018/19*

STAGIONE	N	(SOTTO)TIPO, %			
		A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A NS	B
2010/11	538	96	0	2	2
2011/12	42	17	79	2	2
2012/13	219	65	4	3	28
2013/14	92	66	25	8	1
2014/15	654	76	13	7	4
2015/16	121	66	11	7	16
2016/17	230	7	65	25	3
2017/18	764	51	2	9	39
2018/19	812	67	16	17	0
TOT	3472	65	13	9	13

* elaborato da Flunews Italia, Rizzo 2016

un 60% rispettivamente di ospedalizzazioni e di decessi intraospedalieri dovuti ad influenza da virus B (11). Inaspettatamente, durante tale stagione (che peraltro coincide con la stagione dalla quale i dati per (sotto)tipo virale sono disponibili stratificati per età) gli anziani sono stati particolarmente colpiti dal virus B, che è stato riscontrato nel 51% e nell'80% dei casi gravi registrati rispettivamente nella fascia di età 65-74 e 75+ (Tabella 4). In un recente studio sugli ultraottantacinquenni, nelle stagioni 2017/18 - 2018/19 è stata evidenziata un'associazione tra infezione da virus B, uso della NIV (significativa) e morte tra gli ospedalizzati con influenza (5). La stagione 2017/18 è stata oggetto di attenzione anche da parte di un altro recente articolo internazionale che, facendo riferimento ai dati di EuroMOMO e FluMOMO, ha evidenziato come in tale stagione, caratterizzata dalla prevalenza del virus B/Yamagata, sia stato riscontrato un eccesso di mortalità paragonabile, anche negli anziani, a quello di stagioni con prevalenza del virus A/H3N2 (45).

CONCLUSIONI

La letteratura scientifica e i dati che sono stati raccolti per alimentare questo capitolo dimostrano come la popolazione anziana sia

quella sulla quale si riflette il maggior burden di malattia legato all'infezione da virus influenzali. Infatti, la metà circa delle forme gravi che hanno necessitato ricovero in terapia intensiva ha riguardato soggetti over 65enni, il cui rischio di incorrere in complicanze legate all'influenza risulta significativamente maggiore rispetto a quello della restante popolazione. Va inoltre osservato che l'evidenza suggerisce che una percentuale variabile dal 77,7% al 96,1% dei decessi legati all'influenza riguardi proprio i soggetti over 65enni.

Nell'ambito della popolazione anziana va rimarcato come i tassi di dimissione e mortalità per polmonite e influenza facciano registrare valori notevolmente superiori nella classe oversettantacinquenne rispetto alla fascia 65-74 anni.

Rispetto al contributo dei diversi (sotto) tipi virali, dalla stagione pandemica il virus post-pandemico A(H1N1) ha acquisito importanza crescente in termini di complicanze, ospedalizzazioni e decessi sebbene, considerando i dati nel loro complesso, non sembrano emergere sostanziali differenze tra (sotto)tipi virali. Questo dato tuttavia ha la sua rilevanza considerando che un ruolo minoritario è stato da tempo attribuito al virus B nella popolazione anziana dove invece si è reso responsabile di una percentuale rilevante di casi gravi nella stagione 2017/2018.

TABELLA 4

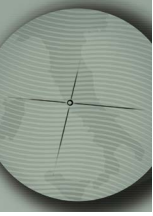
CASI GRAVI DI INFLUENZA CONFERMATI IN LABORATORIO PER (SOTTO)TIPO E FASCIA D'ETÀ NELLE STAGIONI 2017/18 - 2018/19 *

FASCIE D'ETÀ	STAGIONE 2017/18					STAGIONE 2018/19				
	%	(SOTTO)TIPO, %				%	(SOTTO)TIPO, %			
		A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A NS	B		A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A NS	B
0-4	6	59	2	12	27	3	65	15	20	0
5-14	3	65	0	5	30	1	38	25	38	0
15-49	21	68	2	9	21	18	72	4	23	1
50-64	31	66	1	11	22	33	80	7	13	0
65-74	21	43	0	6	51	25	65	18	17	0
75+	18	16	2	1	80	21	47	36	17	0

* elaborato da infografiche di Flunews Italia

Bibliografia

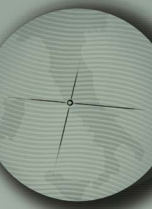
- [1] Epicentro. Influenza. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>.
- [2] Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018 Apr;23(16):17-00454. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454.
- [3] Talbird SE, La EM, Carrico J, et al. Impact of population aging on the burden of vaccine-preventable diseases among older adults in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Aug 6;1-12. doi: 10.1080/21645515.2020.1780847. Online ahead of print.
- [4] CDC. Influenza. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#impact>
- [5] Boattini, M., Almeida, A., Christaki, E., Cruz, L., Antao, D., Moreira, M. I., Bianco, G., Iannaccone, M., Tsiolakakis, G., Khattab, E., Kasapi, D., Charrier, L., Tosatto, V., Marques, T. M., Cavallo, R., & Costa, C. (2020). Influenza and respiratory syncytial virus infections in the oldest-old continent. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03959-9>.
- [6] Loconsole, D., De Robertis, A. L., Morea, A., Casulli, D., Mallamaci, R., Baldacci, S., Centrone, F., Bruno, V., Quarto, M., Accogli, M., & Chironna, M. (2019). High Public-Health Impact in an Influenza-B-Mismatch Season in Southern Italy, 2017-2018. *Biomed research international*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4643260>.
- [7] Rizzo, C., Bella, A., Viboud, C., Simonsen, L., Miller, M. A., Rota, M. C., Salmaso, S., & degli Atti, M. L. C. (2007). Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerging infectious diseases*, 13(5), 694-699. <https://doi.org/10.3201/eid1305.061309>.
- [8] Rizzo Caterina, Viboud, C., Montomoli, E., Simonsen, L., & Miller, M. A. (2006). Influenza-related mortality in the Italian elderly: No decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine*, 24(42-43), 6468-6475. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.052>.
- [9] Rosano, A., Bella, A., Gesualdo, F., Acampora, A., Pezzotti, P., Marchetti, S., Ricciardi, W., & Rizzo, C. (2019). Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *International Journal Of Infectious Diseases*, 88, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>.
- [10] Sessa, A., Costa, B., Bamfi, F., Bettoncelli, G., & D'Ambrosio, G. (2001). The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Family Practice*, 18(6), 629-634. <https://doi.org/10.1093/fampra/18.6.629>.
- [11] Bassetti, M., Peghin, M., Gallo, T., Pipan, C., D'Agaro, P., Sartor, A., Bove, T., Cocconi, R., Graziano, E., & Castaldo, N. (2019). The burden of severe cases of Influenza disease: the Friuli Venezia Giulia Region experience. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 60(3), E163-E170. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1314>.
- [12] Esposito, S., Cantarutti, L., Molteni, C. G., Daleno, C., Scala, A., Tagliabue, C., Pelucchi, C., Giaquinto, C., & Principi, N. (2011). Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *The Journal of Infection*, 62(5), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.015>.
- [13] Esposito, S., Molteni, C. G., Daleno, C., Tagliabue, C., Picciolli, I., Scala, A., Pelucchi, C., Fossali, E., & Principi, N. (2011). Impact of pandemic A/H1N1/2009 influenza on children and their families: comparison with seasonal A/H1N1 and A/H3N2 influenza viruses. *The Journal of Infection*, 63(4), 300-307. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.07.015>.
- [14] Esposito, S., Molteni, C. G., Daleno, C., Valzano, A., Fossali, E., Da Dalt, L., Cecinati, V., Bruzzese, E., Giacchino, R., Giaquinto, C., Lackenby, A., & Principi, N. (2011). Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC Infectious Diseases*, 11, 271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-271>.
- [15] Mancinelli, L., Onori, M., Concato, C., Sorge, R., Chiavelli, S., Coltella, L., Raucci, U., Reale, A., Menichella, D., & Russo, C. (2016). Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012-2013 influenza season in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1333-x>.
- [16] Rizzo, C., & Bella, A. (2016). The impact of influenza virus B in Italy: myth or reality? *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 57(1), E23-7.
- [17] Tramuto, F., Maida, C. M., Napoli, G., Mammina, C., Casuccio, A., Cala', C., Amodio, E., & Vitale, F. (2016). Burden and viral aetiology of influenza-like illness and acute respiratory infection in intensive care units. *Microbes and Infection*, 18(4), 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.11.008>.
- [18] Tramuto, F., Restivo, V., Costantino, C., Colomba, G. M. E., Maida, C. M., Casuccio, A., & Vitale, F. (2019). Surveillance Data for Eight Consecutive Influenza Seasons in Sicily, Italy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(6), 1232-



1239. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0059>.
- [19] CDC: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Weekly / June 21, 2019 / 68(24);544–551.
- [20] FLuNews Europe: Summary, week 21-32/2019, 2018-2019 season overview.
- [21] Australia Government Department of health australian influenza surveillance report No. 12, 2019, 23 September to 6 October 2019.
- [22] Kwok, C. S., Aslam, S., Kontopantelis, E., Myint, P. K., Zaman, M. J. S., Buchan, I., Loke, Y. K., & Mamas, M. A. (2015). Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Clinical Practice*, 69(9), 928–937. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12646>.
- [23] Barnes, M., Heywood, A. E., Mahimbo, A., Rahman, B., Newall, A. T., & Macintyre, C. R. (2015). Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(21), 1738–1747. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307691>.
- [24] Sellers, S. A., Hagan, R. S., Hayden, F. G., & Fischer, W. A. 2nd. (2017). The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 11(5), 372–393. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>.
- [25] Paget, J., Spreeuwenberg, P., Charu, V., Taylor, R. J., Iuliano, A. D., Bresee, J., Simonsen, L., & Viboud, C. (2019). Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *Journal of Global Health*, 9(2), 20421. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>.
- [26] Mertz, D., Kim, T. H., Johnstone, J., Lam, P.-P., Science, M., Kuster, S. P., Fadel, S. A., Tran, D., Fernandez, E., Bhatnagar, N., & Loeb, M. (2013). Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 347, f5061. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5061>.
- [27] Caini S, Kroneman M, Wieggers T, El Guerche-Séblain C, Paget J. (2018). Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*, 12(6), 780-792. doi: 10.1111/irv.12575.
- [28] Simonsen, L, Fukuda, K., Schonberger, L. B., & Cox, N. J. (2000). The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(3), 831–837. <https://doi.org/10.1086/315320>.
- [29] Simonsen, Lone, Clarke, M. J., Williamson, G. D., Stroup, D. F., Arden, N. H., & Schonberger, L. B. (1997). The impact of influenza epidemics on mortality: Introducing a severity index. *American Journal of Public Health*, 87(12), 1944–1950. <https://doi.org/10.2105/AJPH.87.12.1944>.
- [30] Thompson, W. W., Shay, D. K., Weintraub, E., Brammer, L., Bridges, C. B., Cox, N. J., & Fukuda, K. (2004). Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 292(11), 1333–1340. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1333>.
- [31] Thompson, W. W., Shay, D. K., Weintraub, E., Cox, N., Anderson, L. J., & Fukuda, K. (2003). Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 289(2), 179–186. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179>.
- [32] Acosta, E., Hallman, S. A., Dillon, L. Y., Ouellette, N., Bourbeau, R., Herring, D. A., Inwood, K., Earn, D. J. D., Madrenas, J., Miller, M. S., & Gagnon, A. (2019). Determinants of Influenza Mortality Trends: Age-Period-Cohort Analysis of Influenza Mortality in the United States, 1959-2016. *Demography*, 56(5), 1723–1746. <https://doi.org/10.1007/s13524-019-00809-y>.
- [33] Lina, B., Georges, A., Burtseva, E., Nunes, M. C., Andrew, M. K., McNeil, S. A., Ruiz-Palacios, G. M., Feng, L., Kyncl, J., Vanhems, P., Ortiz, J. R., Paget, J., & Reiner, R. C. (2020). Complicated hospitalization due to influenza: results from the Global Hospital Influenza Network for the 2017-2018 season. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 465. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05167-4>.
- [34] Sarda, C., Palma, P., & Rello, J. (2019). Severe influenza: Overview in critically ill patients. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 25, Issue 5, pp. 449–457). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000638>
- [35] Joseph, C., Togawa, Y., & Shindo, N. (2013). Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7 Suppl 2(Suppl 2), 105–113. <https://doi.org/10.1111/irv.12089>.
- [36] Kalil, A. C., & Thomas, P. G. (2019). Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. In *Critical Care* (Vol. 23, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2539-x>.
- [37] Cantan, B., Luyt, C. E., & Martin-Loeches, I. (2019). Influenza Infections and Emergent Viral Infections in Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(4), 488–497. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693497>
- [38] Pérez-García, F., Vázquez, V., de Egea, V., Catalán, P., Rodríguez-Sánchez, B., & Bouza, E. (2016). Influenza A and B co-infection: a case-control study and review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of*

- Clinical Microbiology, 35(6), 941–946. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2620-1>.
- [39] Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? In *Viruses* (Vol. 12, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v12010014>.
- [40] Tsai, J. P., & Baker, A. J. (2013). Influenza-associated neurological complications. *Neurocritical Care*, 18(1), 118–130. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9796-8>.
- [41] Estabragh, Z. R., & Mamas, M. A. (2013). The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *International Journal of Cardiology*, 167(6), 2397–2403. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.274>.
- [42] Peretz, A., Azrad, M., & Blum, A. (2019). Influenza virus and atherosclerosis. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 112(10), 749–755. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy305>.
- [43] Paul Glezen, W., Schmier, J. K., Kuehn, C. M., Ryan, K. J., & Oxford, J. (2013). The burden of influenza B: a structured literature review. *American Journal of Public Health*, 103(3), e43–51. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301137>.
- [44] Tafalla, M., Buijssen, M., Geets, R., & Vonk Noordegraaf-Schouten, M. (2016). A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(4), 993–1002. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1111494>.
- [45] Nielsen, J., Vestergaard, L. S., Richter, L., Schmid, D., Bustos, N., Asikainen, T., Trebbien, R., Denissov, G., Innos, K., Virtanen, M. J., Fouillet, A., Lytras, T., Gkolfinopoulou, K., Heiden, M. A. der, Grabenhenrich, L., Uphoff, H., Paldy, A., Bobvos, J., Domegan, L., ... Krause, T. G. (2019). European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), 1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.011>.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 3

Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione anziana

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni la ricerca in ambito di prevenzione dell'influenza ha portato allo sviluppo di numerosi preparati vaccinali con l'obiettivo di avere a disposizione prodotti sempre più sicuri ed efficaci.

In Italia,

- dal 1997 è autorizzato un vaccino inattivato trivalente prodotto su uova adiuvato con MF59® (adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine – aTIV) specificamente sviluppato in risposta all'efficacia subottimale dei vaccini influenzali osservata nei soggetti immunocompromessi e nella popolazione anziana [1];
- dalla stagione 2014/15 non è più disponibile il vaccino trivalente virosomale;
- dalla stagione 2015/16 sono disponibili vaccini quadrivalenti non adiuvati prodotti su uova (QIVe – *egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*) [2];
- dalla stagione 2018/19 il vaccino trivalente a somministrazione intradermica (idTIV – *intradermal Trivalent Influenza Vaccine*) non è più disponibile e i vaccini trivalenti non adiuvati prodotti su uova (TIVE – *egg-based Trivalent Influenza Vaccine*) non sono più utilizzati dalla Sanità Pubblica [3];
- dalla stagione 2019/20 è disponibile un vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc – *cell-based Quadrivalent Influenza Vaccine*) [4];
- nell'attuale stagione (2020-21) sono

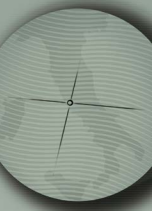
stati autorizzati per l'immunizzazione di soggetti d'età ≥ 65 anni due vaccini: il primo quadrivalente ad alto dosaggio prodotto su uova (QIV-HD) [5] e il secondo quadrivalente adiuvato con MF59® prodotto su uova (aQIV) [6].

Alla luce di questi cambiamenti è prioritario definire strategie vaccinali efficaci e calibrate per ogni fascia d'età al fine di massimizzare i risultati in termini di salute, di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Poiché, il presente report HTA ha come obiettivo principale quello di valutare il nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (aQIV) analizzandone le implicazioni sanitarie, economiche, organizzative, etiche e sociali in un programma di vaccinazione per la popolazione anziana, in questo capitolo sono analizzati solo i vaccini attualmente disponibili per questa categoria di soggetti (QIVe, QIV-HD, QIVc) ad esclusione di aTIV che è trattato separatamente (capitolo 4).

L'obiettivo di questo capitolo è fornire al lettore una *overview* sugli attuali vaccini accennando alla loro storia, al meccanismo d'azione, all'immunogenicità, all'efficacia, all'*effectiveness* e alla sicurezza.

Relativamente all'immunogenicità, all'efficacia, all'*effectiveness* e alla sicurezza, si è deciso di analizzare principalmente le revisioni sistematiche e/o meta-analisi poiché esse permettono di ottenere una panoramica sugli studi sperimentali e osservazionali pubblicati. In assenza di queste forme di ricerca secondaria sono stati analizzati gli studi pubblicati dalla stagione 2017/18.



EVOLUZIONE DEI VACCINI INFLUENZALI

Nel 1933 fu isolato il primo virus influenzale A e nel 1936 Smorodintseff realizzò il primo vaccino antinfluenzale con virus vivo attenuato. Nel 1940, fu scoperto e isolato un virus influenzale antigenicamente diverso dal virus A; esso fu chiamato "influenza B" e da quel momento fu evidente che un vaccino antinfluenzale bivalente avrebbe potuto fornire un'adeguata protezione contro entrambi i ceppi virali [7]. Nel 1942 furono testate sull'uomo 10.000 dosi del primo vaccino bivalente, contenente i ceppi virali A/PR8 e B/Lee [8]. Nel 1945 fu autorizzato negli Stati Uniti il primo vaccino antinfluenzale bivalente [7,8]. Successivamente, furono isolati diversi sierotipi di virus A. Nel 1958 fu isolato il virus A/H2N2 e dieci anni dopo il virus A/H3N2. Apparve subito evidente l'estrema variabilità dei virus influenzali e la conseguente necessità di modificare regolarmente la composizione dei vaccini antinfluenzali, selezionando i ceppi virali in base ai nuovi virus emergenti. Si iniziarono a formulare vaccini trivalenti (TIV), contenenti due ceppi del virus A (H1N1 e H3N2) e l'unico ceppo B a quel tempo noto. Il vaccino divenne trivalente dal 1968 [8].

Furono seguite due linee di sviluppo: la prima basata sull'utilizzo di virus vivi attenuati e la seconda basata su vaccini inattivati o uccisi. Successivamente, fondamentale fu la possibilità di ricorrere alla manipolazione genetica dei ceppi influenzali, che permise la crescita relativamente rapida del virus nelle uova embrionate di pollo [9,10].

Dal 1971 la manipolazione genetica fu utilizzata per l'aggiornamento annuale del vaccino e, in seguito, furono utilizzate tecnologie innovative come la centrifugazione zonale e la frammentazione del virus con etere al fine di concentrare il più possibile gli antigeni e limitare al minimo la presenza di sostanze estranee [10].

Dal 1973 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) emana annualmente raccomandazioni relative alla composizione dei vaccini influenzali per la stagione successiva sulla base dei risultati dei sistemi di sorveglianza epidemiologica e virologica mondiali. In questo modo, l'OMS individua precocemente le varianti antigeniche che con maggiore probabilità predomineranno nello scenario epidemiologico futuro. Il vaccino è, pertanto, allestito con una

visione prospettica dal momento che le varianti scelte sono incluse nel preparato delle stagioni successive.

Dal 1999 l'OMS emana due raccomandazioni annuali, una per l'emisfero nord a febbraio e l'altra per l'emisfero sud a settembre; queste indicazioni sono fornite con sufficiente anticipo in modo da consentire la produzione del vaccino [8,11]. Tuttavia, data l'estrema variabilità dei virus influenzali, le mutazioni virali dei ceppi circolanti potrebbero determinare una riduzione dell'efficacia vaccinale sul campo (*effectiveness*) dovuta alla mancata corrispondenza tra i ceppi vaccinali e i ceppi circolanti. Questo fenomeno è definito "*mismatch*" ed è alla base del razionale che ha portato allo sviluppo dei vaccini quadrivalenti [7,8]. In questo caso, si fa riferimento al possibile *mismatch* per il virus influenzale di tipo B. Prima del 1985, circolava un unico *lineage* B. Nel 1987 il virus B / Victoria/2/87 sostituì il precedente virus B in tutto il mondo e divenne il ceppo B dominante per diversi anni prima della comparsa, negli anni '90, del ceppo B/Yamagata/16/88. Per quasi dieci anni, il ceppo Yamagata fu il ceppo B dominante in tutto il mondo, ma nel 2002 il ceppo Victoria ricomparve e, inaspettatamente, il nuovo virus non sostituì il precedente e i due ceppi iniziarono a co-circolare [7]. Da allora, il ceppo B dominante varia in base al Paese e alla stagione. Sulla base di queste osservazioni è evidente come sia difficile prevedere quale ceppo B circolerà durante la stagione influenzale successiva, soprattutto perché i due *lineages* possono co-circolare durante la stessa stagione e anche all'interno di una stessa area geografica. Poiché le formulazioni trivalenti contengono un solo ceppo B, nel decennio 2000-2010 le aziende produttrici di vaccini hanno iniziato a sviluppare vaccini quadrivalenti con l'obiettivo di superare il problema del *mismatching* dei *lineages* B, fenomeno osservato di frequente nel mondo [12-15].

In Italia, il primo QIV è stato commercializzato nella stagione 2015/16 [16].

Come per tutti i vaccini, il meccanismo d'azione dei vaccini influenzali consiste nel "mimare" l'infezione naturale; infatti, la capacità protettiva è solitamente misurata tramite la quantificazione degli anticorpi neutralizzanti il virus. Evidenze dimostrano che gli anticorpi contro l'emoagglutinina (HA) correlano con la protezione verso l'infezione. Gli anticorpi indotti dalla somministrazione dei vaccini inattivati sono diretti contro HA

e neuraminidasi (NA); tuttavia, quelli rivolti contro HA hanno il ruolo principale nel conferire la protezione. La risposta anticorpale inizia dopo 2-6 giorni dalla vaccinazione e incrementa fino a raggiungere un picco dopo circa 2 settimane. Il livello anticorpale diminuisce nel tempo e, pertanto, si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio di ogni stagione invernale [10,17]. La risposta immune è dominata dalle immunoglobuline di classe G (IgG), prevalentemente di tipo 1 e, a concentrazioni minori, da quelle di classe M (IgM) e da quelle di classe A (IgA) [18]. Oltre alla risposta umorale, anche quella cellulare ha un ruolo importante: in seguito alla vaccinazione si verifica un aumento delle cellule B differenziate in cellule secernenti anticorpi e cellule CD4+ con azione citotossica, che insieme ad altri meccanismi permettono di contrastare l'infezione [17, 19-21].

Sebbene l'influenza colpisca soggetti di tutte le fasce d'età, alcune categorie presentano un maggior rischio di sviluppare complicanze e tra queste la popolazione anziana è quella principalmente coinvolta [22-24]. Pertanto, risulta evidente che per ottenere il massimo beneficio in termini di prevenzione occorre sviluppare vaccini in grado di superare le criticità legate alla risposta immunitaria subottimale della popolazione anziana ai vaccini tradizionali [1,24-26].

La causa principale associata ad un maggior rischio di malattia severa e ad una risposta non ottimale alla vaccinazione è l'immunosenescenza, definita come un declino della capacità del sistema immunitario nel combattere le infezioni e nello stimolare una risposta immunitaria adeguata. Nel fenomeno dell'immunosenescenza sono implicate sia l'immunità innata che quella adattativa. La disregolazione dell'immunità innata si verifica attraverso la funzione alterata delle molecole costimolatorie, la secrezione alterata di citochine infiammatorie e la ridotta funzione delle cellule *natural killer*, dei macrofagi e dei neutrofili. Questo fenomeno si verifica in combinazione con una ridotta capacità proliferativa dei linfociti B, una ridotta attività degli anticorpi e un alterato richiamo della memoria dei linfociti T [24,27,28].

Al fine di migliorare l'immunogenicità e l'efficacia vaccinale nella popolazione anziana, negli anni sono state investigate diverse linee di ricerca: lo sviluppo di sistemi adiuvanti, l'incremento della dose di antigene,

la somministrazione di una dose booster, la somministrazione del vaccino per via intradermica e altre tecnologie come i vaccini virosomali.

Le due linee di ricerca più promettenti hanno portato all'autorizzazione di vaccini appositamente studiati per la popolazione over65: il vaccino adiuvato con MF-59 [1,6,29] (vedi capitolo 4) e il vaccino ad alto dosaggio di antigene [5,24,25].

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA PER LA POPOLAZIONE ANZIANA

Vaccini quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

Dalla stagione 2015/2016 sono disponibili in Italia vaccini quadrivalenti prodotti su uova (QIVe) in grado di offrire una più ampia protezione verso la malattia causata dai ceppi virali B.

Attualmente, tre *brand* sono registrati, di cui due QIVe a virus frammentato e uno a subunità. Le loro caratteristiche principali sono riportate in Tabella 1 [30-32].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

Dalla stagione 2020/21, è autorizzato in Italia un vaccino quadrivalente ad alto dosaggio prodotto su uova (QIV-HD) nome commerciale Efluelda®, per l'immunizzazione attiva di soggetti d'età ≥ 65 anni. Le caratteristiche principali sono riportate in Tabella 2 [5].

L'incremento della dose di antigene si è dimostrata una strategia vincente; infatti numerosi studi hanno dimostrato che l'aumento della quantità di HA può innescare una risposta anticorpale più robusta [24,25,33-36]. Nello specifico, dosi di 60 μg di HA per singolo ceppo si sono dimostrate sicure nei soggetti anziani stimolando risposte sieriche anticorpali più alte [36].

I *Randomized Clinical Trial* (RCT) [37-39] hanno dimostrato la superiorità immunologica del vaccino trivalente ad alto dosaggio (TIV-HD) rispetto al vaccino TIVe per A(H1N1)

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEI VACCINI QUADRIVALENTI NON ADIUVATI PRODOTTI SU UOVA A DOSAGGIO STANDARD DISPONIBILI IN ITALIA

CARATTERISTICA	FLUARIX® TETRA [30]	VAXIGRIP TETRA® [31]	INFLUVAC® S TETRA [32]
Denominazione	Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, virus split (frammentato).		Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, antigene di superficie.
Composizione antigenica	Virus frammentati di quattro ceppi virali (coltivati in uova embrionate di pollo) appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero Nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo.		Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) di quattro ceppi virali (coltivati in uova embrionate di pollo) appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero Nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo.
Adiuvante	Nessuno		
Eccipienti	Cloruro di sodio, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, potassio fosfato monobasico, cloruro dipotassio, cloruro di magnesio esaidrato, α-tocoferolo succinato acido, polisorbato 80, ottoxinololo 10 e acqua per preparazioni iniettabili.	Cloruro di sodio, cloruro di potassio, sodio fosfato dibasico diidrato, potassio diidrogeno fosfato e acqua per preparazioni iniettabili.	Cloruro di potassio, potassio diidrogeno fosfato, fosfato disodico diidrato, cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, magnesio cloruro esaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile (incolore e lievemente opalescente) in siringa pre-riempita.	Sospensione iniettabile (opalescente incolore dopo l'agitazione) in siringa pre-riempita.	Sospensione iniettabile (chiaro incolore) in siringa pre-riempita.
Indicazioni (età)^a	≥6 mesi		≥3 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare. Per i bambini d'età 6 mesi-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane.	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea. Per i bambini d'età 6 mesi-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane.	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea profonda.

Note: ^a Aggiornate per la stagione 2020/21.

e A(H3N2) e la non inferiorità per i ceppi B senza un aumento significativo del tasso o gravità delle reazioni avverse e, sulla base di questi risultati, nel 2009 la *Federal Drug Administration* (FDA) statunitense ha autorizzato l'utilizzo del TIV-HD attraverso un processo accelerato di approvazione [24]. Ogni dose di vaccino contiene 60 µg di HA per ogni ceppo virale ovvero un dosaggio 4 volte superiore rispetto ai vaccini a dosaggio standard (15 µg). Successivamente il TIV-HD è stato largamente utilizzato negli Stati Uniti confermando la sua superiorità rispetto al TIVe e il suo buon profilo

di sicurezza [40-42]. Nel 2015 è stato autorizzato in Canada, nel 2017 in Australia, nel 2018 in Brasile e nel 2019 in Gran Bretagna [43].

Al fine di offrire una più ampia protezione anche nei riguardi dei ceppi virali B è stato sviluppato il QIV-HD. La sicurezza e l'immunogenicità di QIV-HD sono state valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco multicentrico dove soggetti d'età ≥65 anni hanno ricevuto il QIV-HD o il TIV-HD [43]. Lo studio incluse 2670 soggetti e fu dimostrata la non inferiorità del QIV-HD rispetto ai due TIV-HD in comparazione per

TABELLA 2

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL VACCINO QUADRIVALENTE AD ALTO DOSAGGIO PRODOTTO SU UOVA	
CARATTERISTICA	EFLUEDA® [5]
Denominazione	Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, virus <i>split</i> (frammentato).
Composizione antigenica	Virus frammentati di quattro ceppi virali (coltivati in uova embrionate di pollo) appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero Nord) in quantità di 60 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo
Adiuvante	Nessuno
Eccipienti	Soluzione di cloruro di sodio isotonica tamponata con fosfato di sodio. Cloruro di sodio, fosfato di sodio monobasico. Sodio fosfato bibasico. Acqua per preparazioni iniettabili. g-ottotxinolo.
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile (incolore e lievemente opalescente) in siringa pre-riempita. Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita. Dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore
Indicazioni (età)^a	≥65 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,7 ml. La somministrazione deve essere effettuata preferibilmente mediante iniezione intramuscolare sebbene possa essere somministrato anche per via sottocutanea. Il sito raccomandato per l'iniezione intramuscolare è la regione del deltoide

Note: ^a Aggiornate per la stagione 2020/21.

i ceppi virali in comune e la superiorità del QIV-HD per il ceppo B non condiviso. Lo studio dimostrò che, nonostante l'incremento del contenuto antigenico totale, il QIV-HD era ben tollerato e il profilo di sicurezza era simile al TIV-HD. Come atteso nel gruppo vaccinato con il QIV-HD fu osservata una proporzione leggermente più elevata di soggetti che riportarono eventi avversi sollecitati sistemici e nel sito di inoculo senza però differenze nel grado di severità [43].

La dimostrazione di non inferiorità del QIV-HD *vs* il TIV-HD ha permesso di trasferire i dati degli studi clinici e osservazionali condotti sul TIV-HD alla formulazione tetravalente. Tale approccio è definito "immunobridging" ed è utilizzato quando si introducono più ceppi nei vaccini (vaccini influenzali trivalenti *vs* quadrivalenti, vaccini coniugati pneumococcici eptavalenti *vs* tredicivalenti, vaccino anti-papilloma virus quadrivalente *vs* nonavalente).

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

Dalla stagione 2019/20, è autorizzato un vaccino quadrivalente prodotto su coltura

cellulare (QIVc) nome commerciale Flucelvax®. Le caratteristiche principali sono riportate in Tabella 3 [4]. Per le stagioni 2019/20 e 2020/21 il vaccino era autorizzato per l'immunizzazione attiva di soggetti d'età ≥9 anni; recentemente le indicazioni sono state allargate e dalla prossima stagione 2021/22, il vaccino potrà essere somministrato a soggetti d'età >2 anni.

Attualmente, la maggior parte dei vaccini antinfluenzali sono prodotti a partire da virus coltivati su uova embrionate di pollo mediante una tecnica risalente agli anni '40 del secolo scorso [22,44]. Nonostante il diffuso utilizzo di tale tecnica che, ogni anno permette di produrre milioni di vaccini, essa presenta alcune criticità associate principalmente: 1) al possibile sviluppo di mutazioni adattative del virus influenzale umano durante la crescita nelle uova (fenomeno *egg-adaptive*) che potrebbero ridurre l'*effectiveness* del vaccino [45-49]; 2) alla produzione relativamente lenta che richiede elevate quantità di uova embrionate, inoltre il tasso di produzione è imprevedibile e altamente variabile da ceppo a ceppo [45,46]; 3) ai processi di manipolazione aperti che potrebbero determinare rischi di contaminazione ed esposizione pericolose ad aerosol [50]. Infine, i vaccini prodotti su uova non sono utilizzabili per

TABELLA 3

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE	
CARATTERISTICA	FLUCELVAX® [4]
Denominazione	Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, antigene di superficie prodotto in coltura cellulare.
Composizione antigenica	Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) inattivati di quattro ceppi virali [propagati in cellule Madin Darby Canine Kidney (MDCK)] appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero Nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo.
Adiuvante	Nessuno
Eccipienti	Sodio cloruro, potassio cloruro, magnesio cloruro esaidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, potassio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita. Liquido da limpido a leggermente opalescente.
Indicazioni (età)	Stagione 2020/21: soggetti ≥9 anni Stagione 2021/22: soggetti >2 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare in soggetti d'età ≥9 anni. Per i bambini di età 2-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane (dalla stagione 2021/22)

soggetti allergici alle uova.

Sulla base di queste valutazioni l'OMS [22] ha evidenziato la necessità di: 1) investigare, diversificare e ottimizzare le tecnologie produttive (i.e. introduzione delle colture cellulari, sviluppo di vaccini ricombinanti); 2) sviluppare nuovi vaccini che possano offrire una protezione più efficace, più ampia e più duratura rispetto a quella fornita dai vaccini cresciuti nelle uova; 3) produrre vaccini in maniera più rapida ed efficiente rispetto a quanto possibile con le tecnologie standard; 4) ridurre il rischio di eventi avversi legati ad una eventuale reazione allergica alle uova.

In risposta a queste esigenze nei primi anni 2000 la ricerca si è concentrata sulle piattaforme di coltura cellulare che offrono vantaggi rispetto alla tradizionale produzione su uova. La scelta di una linea cellulare per la produzione di vaccini antinfluenzali inattivati si basa su determinati criteri; innanzitutto è necessario che sia permissiva per diversi isolati di virus influenzale, consenta la crescita del virus a titolo elevato e sia sicura. La linea cellulare MDCK si è dimostrata idonea perché altamente selettiva per la crescita dei virus influenzali con proprietà ottimali anche per la replicazione dei virus A(H3N2). Inoltre, poiché la crescita delle cellule MDCK e la propagazione dei virus influenzali avvengono in bioreattori (o fermentatori chiusi) il rischio di contaminazione è minimo [44-46].

Il primo vaccino antinfluenzale trivalente inattivato derivato da colture cellulari MDCK (TIVc) è stato autorizzato in Europa nel 2007 e negli Stati Uniti nel 2012 [44]. La produzione prevedeva una prima fase di coltura in uova embrionate di pollo e una successiva propagazione su linea cellulare MDCK. Questo vaccino trivalente è stato successivamente aggiornato a vaccino quadrivalente e autorizzato da FDA nel 2016. Tuttavia, entrambi i vaccini erano prodotti con virus coltivati almeno in parte in uova embrionate di pollo e, pertanto, nell'antigene vaccinale erano verosimilmente ancora presenti mutazioni associate all'adattamento alle uova [44].

Nell'agosto 2016, il vaccino ha ricevuto un'approvazione supplementare da FDA per l'uso dei *Candidate Virus Vaccines* (CVVs) isolati e propagati in linea MDCK in uno dei due centri WHO - CCs (*Centers of Disease Control and Prevention* negli Stati Uniti e il *Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory* in Australia). Ciò ha permesso la produzione del ceppo A(H3N2) completamente di derivazione cellulare. Nel 2017, per la prima volta, è stato somministrato un vaccino antinfluenzale stagionale (Flucelvax Quadrivalent®) a milioni di persone negli Stati Uniti contenente il ceppo A(H3N2) derivato da colture puramente mammifere [44] e dalla stagione 2019-2020 tutti e quattro i ceppi vaccinali sono di derivazione cellulare, come da indicazioni dell'OMS.

IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA TEORICA E SUL CAMPO

Immunogenicità

Nel secolo scorso alcuni studi evidenziarono che un numero limitato di persone con titoli anticorpali emoagglutino-inibenti >40 poteva sviluppare l'influenza [10]. Grazie a queste acquisizioni, titoli anticorpali determinati tramite il test di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI – *HemAgglutination Inhibition*) (HAI) $\geq 1:40$ sono ritenuti associati ad una riduzione del 50% del tasso di infezione [51]. Il test HAI è considerato il *gold standard*, infatti tale metodica è quella richiesta dall'ente regolatorio statunitense per soddisfare i criteri CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) relativi all'immunogenicità dei vaccini antinfluenzali [52]. Nella tabella 3 del capitolo 4 sono riportati i parametri sierologici CBER relativi all'uso dell'HAI. Generalmente, la valutazione della risposta immunitaria è effettuata a distanza di 3-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, tuttavia alcuni studi considerano tempi di osservazione più lunghi al fine di valutare la persistenza dei titoli anticorpali.

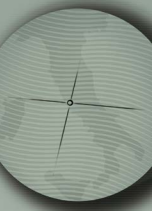
Vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

Diversi studi hanno valutato l'immunogenicità dei QIVe in soggetti d'età ≥ 18 anni [10, 53–56] considerando sia l'immunogenicità assoluta che relativa. Molti studi hanno confrontato un vaccino quadrivalente con un vaccino trivalente, autorizzato per una determinata stagione influenzale, e con un secondo vaccino trivalente contenente il ceppo B non presente nel vaccino trivalente di prima comparazione. Tutti gli studi hanno evidenziato la non inferiorità immunologica dei QIVe rispetto ai TIVE per ogni ceppo virale in comune e la superiorità immunologica per il ceppo B non compreso.

La prima revisione sistematica e meta-analisi, con l'obiettivo di valutare l'immunogenicità relativa dei QIVe vs TIVE nella popolazione adulta (>18 anni), è stata pubblicata nel 2016 da Moa et al. [57]. Gli autori analizzarono i risultati dei RCT pubblicati fino al giugno 2015 considerando solo i vaccini inattivati a somministrazione intramuscolare.

Dei 172 studi valutati, 5 furono inclusi nella revisione sistematica e meta-analisi. Nessuna differenza significativa fu osservata tra i QIVe e i TIVE per i ceppi A(H1N1), A(H3N2) e il ceppo B in comune mentre fu sempre dimostrata la superiorità dei QIVe verso il ceppo B non condiviso indipendentemente dal *lineage*. In particolare, due studi valutarono l'immunogenicità in soggetti d'età >60 anni. Anche in questa classe d'età fu osservata una risposta anticorpale simile tra i QIVe e i TIVE per gli *strain* A e una maggiore immunogenicità per il *lineage* B non compreso nei TIVE [57].

Nel 2019 il nostro gruppo di ricerca ha condotto una revisione sistematica e metanalisi sui QIVe [44] considerando diversi *outcome* (immunogenicità, efficacia e sicurezza) e tutte le fasce d'età. Relativamente all'immunogenicità assoluta e, considerando solo la popolazione anziana, sono stati inclusi nell'analisi 13 studi. L'immunogenicità assoluta di ciascun vaccino è stata quantificata per mezzo di: (i) incremento medio dei titoli HI post-/pre-vaccinazione (MFI), (ii) tassi di sieroconversione (SCR) e (iii) tassi di sieroprotezione (SPR). Per l'analisi qualitativa degli *outcome* di immunogenicità assoluta sono stati utilizzati i criteri europei predisposti da CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) e i criteri statunitensi predisposti da CBER. Tutti gli studi analizzarono solo la risposta immunitaria verso i ceppi A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata omologhi. Nell'anziano la maggior parte degli studi soddisfaceva i criteri CHMP e CBER. L'unica eccezione ha riguardato il criterio di SCR di CBER nei confronti del *lineage* B/Victoria: tale parametro era soddisfatto solo nel 46% degli studi esaminati. L'immunogenicità relativa è stata quantificata mediante: (i) la differenza delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT) dei QIVe e dei vaccini in comparazione; (ii) il rischio relativo (RR) di sieroconversione in seguito alla vaccinazione con i QIVe rispetto ai vaccini in comparazione e (iii) il RR di sieroprotezione in seguito alla vaccinazione con i QIVe rispetto ai vaccini in comparazione (in tutti gli studi identificati i comparatori erano TIVE). Tutti gli studi analizzarono solo la risposta immune verso i ceppi A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata omologhi. Negli anziani i QIVe non erano generalmente statisticamente inferiori ai TIVE per tutti i 4 ceppi condivisi. Per quel che riguarda i ceppi non condivisi i QIVe erano sempre statisticamente superiori ai TIVE, indipendentemente dal *lineage* e parametro



considerato.

Nel 2020, Meng Z et al. hanno pubblicato una revisione sistematica e meta-analisi sull'immunogenicità dei QIVE nella popolazione anziana [58]. Gli autori valutarono i RCT pubblicati in un arco temporale compreso tra il 1/1/2008 al 10/11/2018. L'immunogenicità per A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata era misurata come SPR e SCR. L'*outcome* primario era la differente risposta anticorpale *pooled* (SPR e SCR) osservata nella popolazione adulta (18-60 anni) e negli anziani (≥ 60 anni). L'*outcome* secondario era l'associazione tra i valori di immunogenicità e *effectiveness*. Dei 309 studi valutati, 6 studi furono inclusi nella meta-analisi (tutti condotti nell'emisfero settentrionale). Gli autori riportarono che negli anziani i SPR e i SCR erano inferiori rispetto a quelli osservati negli adulti per A(H1N1) e B/Victoria. Inoltre, osservarono un SCR più basso per B/Yamagata e risposte anticorpali per A(H3N2) simili nei due gruppi d'età. Infine, evidenziarono valori di RR di SPR e SCR variabili tra 0,77 e 0,94 indicando l'assenza di un'associazione significativa tra invecchiamento e risposte anticorpali. Nell'analisi di sensibilità, riportarono che le risposte anticorpali (SPR e SCR) verso A(H3N2) negli anziani avrebbero potuto aumentare nel tempo se fosse stata posticipata la valutazione dei titoli anticorpali dal giorno 21 al giorno 28 indicando questo slittamento temporale come suggerimento utile per la programmazione di studi clinici negli anziani. Relativamente all'*outcome* secondario gli autori riportarono che le risposte anticorpali al vaccino non erano significativamente associate all'*effectiveness*; infatti, le risposte anticorpali per A(H3N2) non erano inferiori rispetto a quelle per A(H1N1) e per i due *lineages* B contrariamente al fatto che l'*effectiveness* verso A(H3N2) è generalmente più bassa. Alcuni studi osservarono, in soggetti anziani vaccinati che svilupparono malattia da A(H3N2) confermata in laboratorio, livelli di titoli anticorpali specifici simili rispetto a quelli rilevati in soggetti vaccinati che non svilupparono malattia [58].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

Come descritto precedentemente il primo vaccino prodotto su uova ad alto dosaggio era trivalente. I primi RCT sono stati condotti a

partire dal 2002 e portarono all'approvazione del TIV-HD negli Stati Uniti nel 2009. Tutti i RCT dimostrarono che il vaccino trivalente ad alto dosaggio era più immunogeno rispetto ai vaccini trivalenti tradizionali [37-39].

Lo studio pivotale [38] è stato condotto con l'obiettivo di comparare l'immunogenicità e la sicurezza di TIV-HD rispetto al vaccino trivalente a dosaggio standard in soggetti d'età ≥ 65 anni. TIV-HD ha mostrato valori HAI GMT superiori relativamente per A(H1N1) e A(H3N2) e valori non inferiori per il ceppo B. Inoltre, i SCR erano significativamente più elevati nei soggetti vaccinati con TIV-HD per tutti e tre i ceppi virali. Infine, un'analisi *post-hoc* ha evidenziato che l'immunogenicità stimolata dal vaccino TIV-HD era mantenuta anche nei soggetti *over 75* e in soggetti con maggior rischio di complicanze correlate all'influenza per condizioni di cardiopatia o broncopneumopatia.

Successivamente il TIV-HD è stato largamente utilizzato negli Stati Uniti confermando la sua superiorità rispetto ai TIVE e il suo buon profilo di sicurezza [40-42]. Nello specifico il RCT multicentrico di fase IIIb/IV di DiazGranados CA et al. arruolò 31.989 partecipanti provenienti da 126 centri di arruolamento statunitensi e canadesi durante le stagioni influenzali 2011/12 e 2012/13 con l'obiettivo di confrontare TIV-HD con il vaccino trivalente a dose standard negli adulti d'età ≥ 65 anni. In un gruppo di soggetti fu valutato il livello d'immunogenicità indotto dai vaccini 28 giorni dopo la vaccinazione utilizzando il test HAI esprimendo i valori come titoli medi geometrici e tassi di sieroprotezione (cioè, la percentuale di partecipanti con un titolo HAI $\geq 1:40$). HAI GMT e i SPR erano significativamente più elevati nel gruppo vaccinato con TIV-HD rispetto a quello immunizzato con il vaccino a dosaggio standard per tutti e tre i ceppi virali [41].

Successivamente, al fine di offrire una più ampia protezione anche nei riguardi dei ceppi virali B è stato sviluppato il QIV-HD. La sicurezza e l'immunogenicità di QIV-HD sono state valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco multicentrico dove soggetti d'età ≥ 65 anni ricevettero il QIV-HD o il TIV-HD [44]. Gli obiettivi primari erano valutare la sicurezza e la tollerabilità del nuovo vaccino e dimostrarne la non inferiorità rispetto al TIV-HD per i ceppi virali in comune e la superiorità per il ceppo B non condiviso. I soggetti arruolati furono randomizzati in un rapporto 4: 1: 1 (gruppo 1: vaccinato con QIV-HD, gruppo 2: immunizzato con TIV-HD contenente un ceppo B incluso nel

QIV-HD e gruppo 3: vaccinato con un TIV-HD contenente l'altro ceppo B incluso nel QIV-HD). Gli *endpoints* primari per la valutazione dell'immunogenicità erano i titoli anticorpali misurati con il test HAI al giorno 28 dopo la vaccinazione e il tasso di sierconversione. Lo studio incluse 2670 soggetti e fu dimostrata la non inferiorità del QIV-HD rispetto ai due TIV-HD in comparazione per i ceppi virali in comune e la superiorità del QIV-HD per il ceppo B non condiviso [43].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

Come precedentemente detto, il vaccino influenzale prodotto su coltura cellulare è stato autorizzato nella formulazione trivalente nel 2007 in Europa e nel 2012 negli Stati Uniti; la formulazione quadrivalente è stata autorizzata negli Stati Uniti nel 2016. Tuttavia, entrambi i vaccini non erano prodotti interamente su coltura cellulare e, pertanto, nell'antigene vaccinale erano verosimilmente ancora presenti mutazioni associate all'adattamento alle uova [44]. Successivamente, il ceppo A(H3N2) è stato prodotto interamente su coltura cellulare e le prime somministrazioni del nuovo vaccino, negli Stati Uniti, sono state eseguite nel 2017. Dalla stagione 2019-2020 tutti e quattro i ceppi vaccinali sono di derivazione cellulare, come da indicazioni dell'OMS.

Relativamente alla formulazione trivalente, durante il programma di sviluppo clinico, sia in Europa che negli Stati Uniti, gli *endpoints* di immunogenicità sono stati formulati in accordo con i criteri europei CHMP o con i criteri statunitensi CBER e valutati in tutte e fasce d'età. La revisione del 2015 di Manini I e al. [45] riportò un profilo di immunogenicità sovrapponibile rispetto ai TIVe nella popolazione adulta e anziana. Il risultato è stato confermato anche in una successiva revisione [44].

Relativamente alla formulazione quadrivalente, dal novembre 2013 al luglio 2014 fu condotto un RCT di fase III in soggetti d'età ≥ 18 anni con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del QIVc in confronto con due TIVc per i ceppi vaccinali in comune (A(H3N2), A(H1N1) e ceppo B/Yamagata o B/Victoria) e la superiorità per il ceppo B aggiuntivo. L'immunogenicità fu valutata al giorno 22 mediante il test HI utilizzando sia i criteri CHMP sia quelli CBER. Le risposte anticorpali

erano espresse in termini di GMT e SCR. A 3 settimane dalla vaccinazione entrambi i criteri di non inferiorità erano soddisfatti, QIVc si dimostrò non inferiore ad entrambi i TIVc per i ceppi in comune e superiore per il ceppo B non condiviso [59].

Efficacia teorica

L'efficacia teorica è definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "ideali" come nel caso dei RCT [44,60]. Nella presente *overview* è stata considerata sia l'efficacia teorica assoluta che corrisponde alla riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati sia quella relativa che valuta la riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati con QIVe/QIV-HD/QIVc rispetto ai soggetti immunizzati con il *competitor* di interesse. Sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza: influenza confermata in laboratorio; sindrome simil-influenzale (ILI); visite ambulatoriali per influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per patologie respiratorie; ospedalizzazione per sindrome simil-influenzale/influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti; mortalità per tutte le cause. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio" è stato considerato il *gold standard*.

Vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

Ad oggi non risultano pubblicati studi di efficacia teorica condotti su QIVe nella popolazione adulta e anziana. Gli studi pubblicati si riferiscono alla popolazione pediatrica.

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

È stata individuata una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel 2017 da Wilkinson K et al. [61]. Lo studio ha indagato l'efficacia e la sicurezza del vaccino ad alto dosaggio utilizzando la metodologia di ricerca *Cochrane Handbook for Systematic Reviewers* in accordo

con i criteri di meta-analisi PRISMA e ha incluso come fonte di dati i RCT. L'*outcome* principale era l'influenza confermata in laboratorio e gli *outcome* secondari comprendevano le ospedalizzazioni per influenza, la mortalità per influenza e l'immunoriposta intesa come immunogenicità e sieroprotezione. Nello specifico, sono state identificate 2955 citazioni pubblicate tra il 2006 e 2014. Gli autori hanno incluso 7 RCT [38,39,41,42,62,63,64] con un numero di arruolati che variava da 101 a 31.803 soggetti (mediana 634; intervallo interquartile da 300 a 6429). L'età media dei pazienti era compresa tra 72 e 87 anni. I RCT inclusi erano condotti prevalentemente in Nord America e le popolazioni arruolate erano soggetti che accedevano a visite ambulatoriali con una condizione di salute stabile ad esclusione dello studio di Nace et al. [64] che analizzò una popolazione composta da persone fragili residenti in strutture assistenziali a lungo termine.

Gli autori giunsero alla conclusione che i pazienti vaccinati con TIV-HD avevano un rischio relativo significativamente inferiore di sviluppare influenza confermata in laboratorio (RR 0,76, IC 95% 0,65-0,90; I2 0%) corrispondente ad un'efficacia vaccinale superiore del 24% nei soggetti vaccinati con il vaccino HD. Anche i titoli geometrici medi post-vaccinazione e i tassi di sieroprotezione erano più alti nei vaccinati con HD. Nelle stagioni con buona corrispondenza tra ceppi virali vaccinali e ceppi circolanti il RR di influenza confermata in laboratorio era 0,65 (IC 95% 0,48-0,87), mentre nelle stagioni di *mismatching* il RR era 0,83 (IC 95%, 0,67-1,02).

La migliore efficacia del vaccino ad alto dosaggio fu anche dimostrata in soggetti anziani residenti in strutture assistenziali a lunga degenza negli Stati Uniti [65]. Lo studio fu condotto nella stagione 2013-14. L'obiettivo primario era valutare la riduzione delle ospedalizzazioni per cause respiratorie e polmonite in soggetti vaccinati con il vaccino HD rispetto ad individui immunizzati con il vaccino a dosaggio standard. I risultati dello studio indicarono una riduzione dei ricoveri ospedalieri del 20,9% per polmonite e del 12,7% per malattia respiratoria nei soggetti vaccinati con il vaccino HD.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un RCT condotto negli Stati Uniti e in Canada nel periodo settembre 2016 – gennaio 2019. Lo studio aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia del vaccino TIV-HD comparato con il QIVe nel ridurre la morte per

tutte le cause o l'ospedalizzazione per patologie cardiopolmonari in soggetti ad alto rischio con malattia cardiovascolare. Gli autori giunsero alla conclusione che nei pazienti con patologie cardiovascolari il vaccino TIV-HD comparato con il QIVe non mostrava migliori *performance* nel ridurre la mortalità per tutte le cause o le ospedalizzazioni per cause cardiopolmonari. In particolare, nel gruppo vaccinato con TIV-HD furono registrate 883 ospedalizzazioni per cause cardiovascolari o polmonari e 92 morti (*event rate*: 45 per 100 pazienti-anni) mentre nel gruppo immunizzato con il QIVe furono osservate 846 ospedalizzazioni per cause cardiovascolari o polmonari e 78 morti (*event rate*: 42 per 100 pazienti-anni) [hazard ratio: 1,06 (95%CI 0,97-1,17) p=0.21] [66].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

Ad oggi non risultano pubblicati studi di efficacia teorica condotti su QIVc nella popolazione adulta e anziana.

Efficacia sul campo (effectiveness)

L'efficacia sul campo (*effectiveness*) è definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "del mondo reale" come nel caso di studi osservazionali [44,60]. Come per l'efficacia teorica è stata considerata sia l'*effectiveness* assoluta che quella relativa. Sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza: influenza confermata in laboratorio; ILI; visite ambulatoriali per influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per patologie respiratorie; ospedalizzazione per sindrome simil-influenzale/influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti; mortalità per tutte le cause. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio" è stato considerato il *gold standard*.

Effectiveness assoluta

Vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

Ad oggi non risulta pubblicata alcuna revisione sistematica e meta-analisi che aveva

come obiettivo quello di valutare l'*effectiveness* dei QIVe nella popolazione anziana.

La nostra revisione di letteratura ha identificato studi di *effectiveness* assoluta condotti in stagioni differenti e con vaccini diversi.

Nella stagione 2018-19 fu condotto uno studio caso-controllo (disegno test-negative) in 5 ospedali italiani con l'obiettivo di valutare l'*effectiveness* della vaccinazione antinfluenzale (globalmente e per brand) nel prevenire casi di influenza confermata in laboratorio che richiedevano ospedalizzazione in tutte le fasce d'età [67]. L'*effectiveness* è stata valutata per ceppi virali e per età (0-17, 18-64 e ≥65 anni). 1693 pazienti sono stati arruolati nei 5 ospedali di cui 1167 controlli e 500 casi. Il 49% dei pazienti apparteneva alla classe di età 0-17 anni, il 17,5% e il 32,7% alle classi d'età 18-64 e ≥ 65 anni rispettivamente. Il confronto delle caratteristiche tra i casi e i controlli ha evidenziato una significativa differenza ($p < 0,015$) per la presenza di almeno una condizione cronica sottostante o per lo stato di fumatore. Considerando la vaccinazione globalmente, la stima dell'*effectiveness* è stata di 40,5% (95 IC: 18,7-56,4%) dopo aver effettuato l'aggiustamento per età e per presenza di condizione cronica. L'*effectiveness* per sottotipo virale è stata del 55% (95 IC 34,5-69,1) e del 2,5% (-50-36,7%) rispettivamente per A(H1N1) e A(H3N2). Stratificando questo valore per brand, sia Fludax® che Fluarix Tetra® sono risultati efficaci per A(H1N1), mentre non è stata evidenziata efficacia per A(H3N2). Valori di *effectiveness* simili furono osservati stratificando per classe d'età (0-64 anni e ≥65 anni) evidenziando una maggiore *effectiveness* per A(H1N1) nella classe d'età ≥65 anni. L'inefficacia per A(H3N2) osservata potrebbe essere associata al *mismatching* tra i il ceppo contenuto nel vaccino e quello circolante a causa del *drift* antigenico evidenziato a livello del clade 3C.2a e 3C.3 [67].

Nella stessa stagione fu condotto uno studio caso-controllo (disegno test-negative) nel contesto del sistema di sorveglianza italiano per valutare l'*effectiveness* della vaccinazione nel prevenire i casi di influenza confermati in laboratorio per brand, gruppi d'età e ceppi virali. L'*effectiveness* aggiustata osservata fu 44,8% (95 IC: 18,8-62,5) per il ceppo A(H1N1) con un decremento età correlato (over 65: 13,1%). Relativamente al ceppo A(H3N2) nessuna evidenza fu dimostrata ad eccezione del 35,2% di *effectiveness* nei soggetti vaccinati

con il vaccino adiuvato. Questi risultati sono compatibili con il *mismatch* osservato nella stagione [68].

Nella stessa stagione è stato anche condotto un caso-controllo (disegno test-negative) in 6 Paesi Europei inseriti nel network DRIVE [69] al fine in stimare l'*effectiveness* della vaccinazione antinfluenzale globalmente e per brand. Due erano gli outcome considerati: casi di influenza confermata in laboratorio che afferivano agli ambulatori medici o casi di influenza confermata in laboratorio che richiedevano ospedalizzazione. Tutte le fasce d'età erano considerate (0-17, 18-64 e ≥65 anni). In totale sono stati analizzati 3339 casi e 6012 controlli. Considerando solo la popolazione anziana, l'*effectiveness* globale osservata fu del 18% (95 IC -85-71) nei soggetti afferenti agli ambulatori e del 27% (95 IC 5-44) nei soggetti che richiedevano ospedalizzazione. La numerosità del campione non ha permesso una valutazione per brand. Il progetto DRIVE comprendeva anche uno studio di coorte condotto in Finlandia che utilizzò i registri nazionali di vaccinazione, i registri di notifica delle malattie infettive e i registri dei servizi sanitari. Nella popolazione over 65 l'*effectiveness* dell'unico vaccino disponibile (Vaxigrip Tetra®) fu stimata del 30% (95 IC 25-35) [69].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

Ad oggi, non risulta pubblicata alcuna revisione sistematica e nessuno studio che avevano come obiettivo quello di valutare l'*effectiveness* assoluta del vaccino ad alto dosaggio.

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

Ad oggi, non risulta pubblicata alcuna revisione sistematica e nessuno studio che avevano come obiettivo quello di valutare l'*effectiveness* assoluta di QIVc.

Effectiveness relativa dei vaccini attualmente disponibili

Izurieta et al. condussero 3 studi di coorte retrospettiva [70-72] in 3 stagioni sequenziali

(2017-18, 2018-19, 2019-20) con l'obiettivo di valutare l'*effectiveness* relativa (rVE) dei vaccini influenzali disponibili negli Stati Uniti (TIVe, QIVe, aTIV, TIV-HD, QIVc) in soggetti over 65 (oltre 13 milioni di vaccinati ogni stagione). L'*outcome* primario era l'ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza. Un'analisi *post hoc* fu condotta utilizzando solo le degenze ospedaliere e un'analisi secondaria che considerò le visite ambulatoriali correlate all'influenza, definite come visite presso l'ambulatorio medico di comunità o visite ambulatoriali ospedaliere con un test diagnostico rapido per influenza.

Nella prima stagione, il 5% dei vaccinati ricevette il QIVc, il 14% il QIVe, il 63% il TIV-HD, l'11% aTIV e il 7% TIVe. Considerando l'*outcome* primario (ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza) e i QIVe come valore di riferimento non fu evidenziata alcuna differenza di *effectiveness* tra i TIVe e i QIVe rVE 0,3% (95% IC -2,6-3,1), mentre valori rVE superiori erano osservati per QIVc [rVE=11% (95% IC 7,9-14,0)], per TIV-HD [rVE=9,0% (95% IC 7,2-10,6)] e per aTIV [rVE=3,9% (95% IC 1,4-6,3)]. Queste stime erano confermate dai valori di rVE relativi agli *outcome* secondari [70].

Nella seconda stagione (2018-19), il 6% degli anziani era vaccinati con il QIVc, l'11% con QIVe, il 62% con TIV-HD, il 16% con aTIV e il 2% con TIVe. Considerando l'*outcome* primario (ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza) e i QIVe come valore di riferimento, i QIVe mostrarono un'*effectiveness* inferiore rispetto a aTIV [rVE=7,7% (95% IC 3,9-11,4)] e rispetto a TIV-HD [rVE=4,9% (95% IC 1,7-8,1)], mentre nessuna differenza fu evidenziata tra i QIVe

e QIVc [rVE=0,3% (95% IC -4,6-5,9)]. Valori simili sono stati osservati per gli *outcome* secondari [71].

Nella stagione 2019-20, il 56,6% dei soggetti over65 era vaccinato con TIV-HD, il 20,1% con aTIVe, il 12,3% con QIVe e il 6,4% con QIVc. Considerando l'*outcome* primario (ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza) e i QIVe come valore di riferimento, i QIVe si dimostrarono meno efficaci rispetto aTIV [rVE=8,2% (95% IC 4,2-12)] e al TIV-HD [rVE=6,8% (95% IC 3,3-10,1)]. Non fu riscontrata differenza di *effectiveness* tra i QIVe e QIVc [rVE=2,8% (95% IC -2,8-8,2)]. Valori simili sono stati osservati per gli *outcome* secondari [72].

È stata individuata una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel 2018 da Lee et al. [73] per investigare l'efficacia/*effectiveness* del vaccino HD nel prevenire le ILI confermate in laboratorio, i ricoveri ospedalieri e i decessi nei soggetti ≥ 65 anni. La revisione ha incluso studi che hanno valutato l'*effectiveness* relativa del vaccino HD. Dei 992 studi analizzati sono stati inclusi 7 studi condotti in 6 stagioni influenzali (2013-2018). TIV-HD si è dimostrato più efficace rispetto a TIVe considerando diversi *outcome* correlati all'influenza. In Tabella 4 sono riportati i risultati più significativi dello studio. In conclusione, gli autori osservarono che il TIV-HD era più efficace rispetto ai TIVe nel ridurre gli *outcome* clinici associati con influenza negli anziani considerando sia i risultati ottenuti tramite la conduzione di RCT sia quelli osservati nel mondo reale.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati derivanti da uno studio di coorte retrospettivo condotto negli Stati Uniti in due stagioni

TABELLA 4

POOLED rVE DI TIV-HD vs TIVe NEL PREVENIRE DIVERSI OUTCOME CORRELATI ALL'INFLUENZA

OUTCOME CLINICO	rVE	P VALUE
ILI	19,5% (8,6-29,0)	<0,001
Ospedalizzazione per influenza	17,8% (8,1-26,5)	<0,001
Ospedalizzazione per polmonite	24,3% (13,9-33,4)	0,001
Ospedalizzazione per patologia cardiorespiratoria	18,2% (6,8-28,1)	0,002
Ospedalizzazione per tutte le cause	9,1% (2,4-15,3)	0,009
Mortalità per influenza	22,2% (-18,2-48,8)	0,240
Mortalità per tutte le cause	2,5% (-5,2-9,5)	0,514

Note: Le stime statisticamente significative sono evidenziate **in grassetto**.

influenzali consecutive 2016/17 - 2017/18 con l'obiettivo di valutare rVE di TIV-HD vs aTIV in soggetti ≥ 65 anni. Gli autori considerarono come esiti l'ospedalizzazione per tutte le cause respiratorie o per patologie cardiorespiratorie. Considerando le ospedalizzazioni per tutte le cause respiratorie, rVE aggiustata (TIV-HD vs aTIV) è risultata del 13% (95% CI: -6,3%, 32%) nella stagione 2016/17 e del 12% (95% CI: 2,1%, 21%) nella stagione successiva 2017/18. Considerando le ospedalizzazioni per malattie cardio-respiratorie, rVE osservata risultò del 13% (95% CI: 2,3%, 23%) nella stagione 2016/17 e del 6% (95% CI: 0,6%, 11%) nella stagione 2017/18. Gli autori giunsero alla conclusione che la vaccinazione con TIV-HD era associata con un tasso di ospedalizzazione più basso per malattie respiratorie e cardio-respiratorie rispetto a quello registrato nei soggetti immunizzati con aTIV [74].

Il recente studio di coorte retrospettivo di Pelton et al. condotto negli Stati Uniti nella stagione 2017-18 ha dimostrato un vantaggio di aTIV rispetto a TIV-HD del 16,6% (IC 95%: 10,8-22,0%) nel prevenire le visite mediche per influenza e del 2,4% (IC 95%: 0,7-4,0%) nel diminuire l'ospedalizzazione/visita al pronto soccorso per altre cause respiratorie. I valori di *effectiveness* relativa per gli altri esiti considerati non risultarono statisticamente significativi. Inoltre, aTIV si è dimostrato significativamente più efficace rispetto a QIVe nel prevenire i ricoveri ospedalieri / accessi al pronto soccorso correlati all'influenza [75].

Focalizzando l'attenzione su QIVc, sono stati individuati 13 articoli (che corrispondevano a 14 studi) che valutarono l'*effectiveness* relativa di QIVc rispetto a diversi vaccini di confronto. Occorre precisare che, tutti gli studi sono stati condotti negli Stati Uniti nelle stagioni 2017/18-2019/20 e che diversi studi non riportavano le stime di *effectiveness* specifica per l'anziano.

Come visibile dalla Tabella 5, QIVc si è dimostrato generalmente più efficace rispetto ai QIVe, sebbene la significatività statistica sia stata dimostrata solo in alcuni studi. Occorre sottolineare che, il numero di soggetti vaccinati con QIVc era spesso esiguo, in particolare negli studi con disegno *test-negative*.

L'*effectiveness* relativa di QIVc vs QIVe osservata era generalmente più alta nella popolazione pediatrica/adulta, mentre nell'anziano il vantaggio di QIVc non era sempre evidente.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Vaccini quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

La revisione sistematica e meta-analisi di Moa et al. [57] ha valutato la sicurezza e la tollerabilità dei QIVe vs TIVe nella popolazione adulta (>18 anni). Non sono state evidenziate differenze significative tra i QIVe e i TIVe per eventi avversi locali e sistemici riferiti entro 7 giorni dalla vaccinazione. Non sono stati riportati eventi avversi gravi correlati al vaccino né per i QIVe né per i TIVe. Rispetto ai TIVe, il dolore al sito di iniezione era più comune per i QIVe, con un RR aggregato di 1,18 (IC 95%: 1,03-1,35, $p = 0,02$). La valutazione della sicurezza, considerando la segnalazione di eventi avversi non sollecitati a 21 giorni o 6 mesi dopo la vaccinazione, non mostrò alcuna differenza significativa tra i QIVe e i TIVe. In particolare, le naso-faringiti, la tosse e orofaringiti erano gli eventi avversi maggiormente segnalati in entrambi i gruppi.

La revisione sistematica e metanalisi sui QIVe, condotta dal nostro gruppo di ricerca nel 2019 [44], ha valutato i dati relativi a sicurezza e tollerabilità. Negli studi esaminati la frequenza degli eventi avversi sollecitati variava notevolmente in base all'età. L'evento avverso sollecitato locale più frequente era il dolore nel sito di iniezione con un'incidenza variabile tra il 17% e il 73%. Tra gli eventi sistemici, i più frequenti erano la mialgia (*range*: 7-51%) e il malessere/affaticamento (*range*: 3-34%). La maggior parte degli eventi avversi era di entità lieve con spontanea risoluzione entro 3 giorni [44]. Nei RCT esaminati il profilo di reattogenicità dei QIVe era generalmente confrontabile con quello dei TIVe. Infatti, la meta-analisi non ha evidenziato alcun aumento del rischio nei soggetti immunizzati con i QIVe rispetto a quelli vaccinati con i TIVe per quel che riguarda l'eritema [RR: 1,19 (IC 95: 0,99-1,41)], l'indurimento [RR: 1,21 (IC 95: 0,99-1,48)], i brividi [RR: 1,18 (IC 95: 0,82-1,71)], il malessere/affaticamento [RR: 1,00 (IC 95: 0,95-1,06)], la mialgia [RR: 1,07 (IC 95: 0,99-1,14)], l'artralgia [RR: 1,19 (IC 95: 0,99-1,43)] e il mal di testa [RR: 0,77 (IC 95: 0,45-1,32)]. Tuttavia, il rischio di dolore nel sito di iniezione [RR: 1,15 (IC 95: 1,05-1,25)] e di febbre [RR: 1,15 (IC 95: 1,01-1,30)] era

TABELLA 5

EFFECTIVENESS RELATIVA DI QIVc vs IL QIVe NEL PREVENIRE GLI ESITI CLINICI CORRELABILI ALL'INFLUENZA

STUDIO [RIF]	ESITO	CLASSE DI ETÀ, ANNI	STAGIONE	STIMA CORRETTA, % (IC 95%)	
Izurieta [70]	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza	≥65	2017/18	10 (7-13)	
Divino [76]		4-64	2017/18	14.4 (9-20)	
Izurieta [71]		≥65	2018/19	0.8 (-4.6-5.9)	
Postma [77]		4-64		6.5 (0.1-12.5)	
Boikos [78]		≥4 ^a		13.4 (11.4-15.4)	
Boikos [79]		≥4		7.6 (6.5-8.6)	
Boikos [79]		2019/20	≥65	-2.3 (-5.4-0.9)	
Izurieta [72]				2.8 (-2.8-8.2)	
Izurieta [70]				2017/18	9.5 (5.3-13.4)
Izurieta [71]		2018/19	3.4 (-3.6-9.8)		
Izurieta [72]	2019/20	3.7 (-3.9-10.5)			
Izurieta [70]	Visita medica per influenza			5.7 (1.9-9.4)	
Eick-Cost (TND) [80]	Influenza confermata	≥18		5 (-10-17)	
Eick-Cost (Coorte) [80]				16 (11-20)	
DeMarcus [81]				10 (-30-40)	
Klein ^b [82]	Influenza A	4-64		8 (-10-23)	
DeMarcus [81]	Influenza A(H1N1)pdm09	≥18		20 (-10-50)	
	Influenza A(H3N2)		-60 (-340-40)		
	Influenza B		30 (0-50)		
			-10 (-90-30)		
Martin [83]	Ospedalizzazione per influenza confermata (qualsiasi virus)	≥18	2017/18	8.5 (-75.9-52.3)	
Eick-Cost (Coorte) [80]				46 (-18-76)	
Bruxvoort [84]				≥4	15 (-26-43)
				≥65	6 (-46-39)
Martin [11]	Ospedalizzazione per influenza A(H3N2)	≥18	24.9 (-78.8-68.5)		
Bruxvoort [12]		≥4	12 (-40-45)		
		≥65	-4 (-70-37)		
Martin [83]	Ospedalizzazione per influenza B/Yamagata	≥18		1.8 (-254-72.8)	
Divino [76]	Ospedalizzazione per tutte le cause	4-64		11.8 (10-13)	
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per polmonite		4.2 (-1-9)		
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per asma/BPCO/bronchiti		8.3 (6-11)		
Boikos [85]	Sindrome influenzale	≥4		36.2 (26.1-44.9)	
		≥65		-7.3 (-51.6-24.0)	
Eick-Cost (Coorte) [80]	Ospedalizzazione per sindrome influenzale	≥18		2 (1-4)	
Postma [77]	Ospedalizzazione per cause respiratorie	4-64	2018/19	7.7 (6.1-9.4)	

Note: Le stime statisticamente significative sono evidenziate **in grassetto**; ^aI soggetti a rischio con malattie croniche sottostanti; ^bI soggetti sono stati vaccinati sia con QIVe che con TIVe

del 15% più elevato nei soggetti vaccinati con QIVE rispetto ai soggetti immunizzati con TIVE [44].

In Europa, dalla stagione 2014/15 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) richiede ai produttori di vaccini influenzali di condurre annualmente *Enhanced Safety Surveillances* (ESS) sui vaccini commercializzati.

Nel 2018, de Lusignan et al. [86] hanno pubblicato i risultati della sorveglianza ESS del vaccino QIVE (Fluarix Tetra) per la stagione 2016/17. Lo studio è stato condotto in Inghilterra e ha monitorato (sia in modalità attiva che passiva) gli eventi avversi verificatisi nei 7 giorni dopo la vaccinazione. La popolazione dello studio era composta da soggetti d'età >6 mesi. L'ESS non ha rivelato alcun *safety signal*. In particolare, nel periodo dello studio i presidi dei medici delle cure primarie vaccinarono il 13,1% (12.864/98.091) dei loro assistiti. Il 5,6% (IC 95%: 5,20-6,00) riportò almeno un evento avverso di interesse, nessuno dei quali fu classificato come serio. Gli eventi avversi riportati più frequentemente erano: eventi respiratori (2,60% 95%IC: 2,33-2,88), disordini muscoloscheletrici (1,82 95%IC: 1,59-2,05) ed eventi neurologici (1,05 95%IC: 0,88-1,23). Gli adulti riportarono un numero maggiore di eventi avversi rispetto bambini (5,9% vs 1,5%). Nei soggetti over 65 la frequenza di eventi avversi fu del 5,66% (95%IC: 5,16-6,17).

Gandhi-Banga et al. hanno pubblicato [87] nel 2019 i risultati della sorveglianza EPSS 2017-18 condotta in Inghilterra e Irlanda per i vaccini commercializzati da Sanofi. L'obiettivo primario era valutare i tassi di reazioni avverse nei primi 7 giorni dopo la vaccinazione. Considerando il vaccino Vaxigrip Tetra, a 957 soggetti vaccinati è stata una carta di vaccinazione. 20 soggetti (2,1%) hanno riportato 56 eventi avversi. Le reazioni più frequenti erano mal di testa, febbre e infiammazione al sito d'iniezione. Nessun cambio nel profilo di sicurezza è stato osservato.

Dos Santos et al. hanno pubblicato nel 2020 i risultati relativi alla ESS condotta nella stagione 2018/19 sul QIVE di GSK. In totale 1035 soggetti (bambini e adulti) completarono lo studio. Il 43% dei soggetti riferirono almeno un evento avverso entro 7 giorni dalla vaccinazione. Gli eventi avversi più frequenti furono: il dolore e gonfiore al sito d'iniezione, eritema e sintomi respiratori (rinorrea, tosse, congestione nasale). Nessun evento avverso grave fu segnalato [88].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

Lo studio pivotale [38] ha evidenziato che i soggetti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio riportavano una frequenza più elevata di reazioni locali nei primi 7 giorni dopo la somministrazione del vaccino rispetto al gruppo immunizzato con il vaccino a dosaggio standard. Il dolore era il sintomo più frequentemente (36% dei soggetti vaccinati con TIV-HD vs il 24% dei soggetti immunizzati con il TIVE), seguito da eritema e gonfiore. Riguardo alle reazioni sistemiche non furono registrate differenze significative tra i due gruppi (34% vs 29%). Tutti gli eventi avversi locali e sistemici furono di moderata entità con risoluzione in 3-4 giorni. La frequenza delle reazioni avverse non sollecitate entro 28 giorni fu comparabile nei due gruppi di studio.

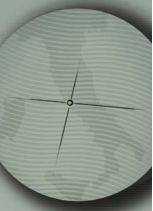
Successivamente il TIV-HD è stato largamente utilizzato negli Stati Uniti confermando il suo buon profilo di sicurezza [40-42].

La sicurezza di QIV-HD è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco multicentrico dove soggetti d'età ≥65 anni ricevettero il QIV-HD o il TIV-HD [44]. Lo studio dimostrò che, nonostante l'incremento del contenuto antigenico totale, il QIV-HD era ben tollerato e il profilo di sicurezza era simile al TIV-HD. Come atteso nel gruppo vaccinato con il QIV-HD fu osservata una proporzione leggermente più elevata di soggetti che riportarono eventi avversi sollecitati sistemici e nel sito di inoculo senza però differenze nel grado di severità. Il dolore al sito d'iniezione, mal di testa e mialgia erano riferiti più frequentemente dai soggetti vaccinati con QIV-HD rispetto agli individui immunizzati con TIV-HD. Riguardo le reazioni non sollecitate i due vaccini mostrarono un profilo di sicurezza comparabile [43].

La revisione sistematica e meta-analisi di Wilkinson [61] relativamente alla sicurezza riportò che il vaccino ad alto dosaggio era scuro e ben tollerato. Nessuno dei RCT inclusi riportò casi di morte, di sindrome Guillain-Barré o di reazioni anafilattiche associate al vaccino.

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

La revisione di Manini e al. [45] riportò che in tutti i RCT il TIVc si dimostrò sicuro e



ben tollerato sia negli adulti che negli anziani. Le reazioni sollecitate locali e sistemiche erano di grado lieve o moderato e nessun evento grave fu correlato al vaccino. La spossatezza e il mal di testa erano gli eventi avversi più frequentemente riportati. Nel confronto con i TIVe nessuna differenza nel profilo di sicurezza è emersa. Il risultato è stato confermato anche in una successiva revisione [44].

Relativamente alla formulazione quadrivalente, dal novembre 2013 al luglio 2014 fu condotto un RCT di fase III in soggetti d'età ≥ 18 anni con l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza del QIVc in confronto con due TIVc [59]. Non è emersa alcuna differenza significativa nel profilo di sicurezza. L'evento avverso sollecitato riportato più frequentemente era il dolore nel sito di iniezione, la cui incidenza globale era leggermente più alta nel gruppo QIVc (33,6%) rispetto a TIV1c (27,8%) e TIV2c (29,4%). Il dolore severo fu segnalato dallo 0,2% e dallo 0,1% dei soggetti nel gruppo QIVc e nel gruppo TIV1c, rispettivamente. Gli eventi avversi sistemici più frequenti furono stanchezza (13,5% nel gruppo QIVc, 16,3% nel gruppo TIV1c e 12,2% nel gruppo TIV2c) e mal di testa (14,0%; 13,4%; 13,4%). Eventi sistemici gravi furono segnalati da meno dell'1% dei soggetti. Quando analizzati per coorti d'età, le percentuali di qualsiasi evento avverso sollecitato erano maggiori nella coorte d'età 18-65 anni (61,8% in QIVc, 56,7% in TIV1c, 59,6% in TIV2c) rispetto alla coorte >65 anni (41,3% in QIVc, 39,1% in TIV1c, 43,2% in TIV2c). Relativamente agli eventi avversi non sollecitati, la percentuale è risultata simile nei 3 gruppi QIVc (16,1%), TIV1c (14,7%) e TIV2c (16,5%) e gli eventi più comunemente segnalati erano emorragia nel sito di iniezione (0,8% in QIVc, 0,4% in TIV1c, 0,6% in TIV2c), stanchezza (0,5% in QIVc, 0,4% in TIV1c, 0,6% in TIV2c) e mialgia (0,5% in QIVc, 0,1% in TIV1c, 0,5% in TIV2c) [59].

CO-SOMMINISTRAZIONE CON ALTRI VACCINI

Vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova a dosaggio standard non adiuvati

Alcuni studi hanno esaminato la co-somministrabilità di QIVe con altre tipologie di vaccini in adulti di età ≥ 50 anni.

Nel RCT di Ofori-Anyinam et al. [89] è stato dimostrato che la co-somministrazione di QIVe (Fluarix® Tetra) con PPV23 non interferisce con la risposta immune sia verso gli antigeni influenzali sia verso i 12 sierotipi di pneumococco testati nello studio. Considerando gli eventi avversi sollecitati, il gruppo di co-somministrazione (QIVe+PPV23) ha riportato tassi simili al gruppo di somministrazione separata. Soltanto il dolore nel sito di iniezione era più frequente nel gruppo QIVe+PPV23.

La co-somministrazione di QIVe e PCV13 (QIVe+PCV13) è stata recentemente studiata da Thompson et al. [90]. Sia GMR che Δ SCR tra i due gruppi (i.e. QIVe+PCV13 e QIVe+Placebo) verso tutti i 4 ceppi influenzali hanno raggiunto i criteri di non inferiorità. GMT a un mese dalla vaccinazione per il sottotipo A(H3N2) erano significativamente più alti [GMR: 1,2 (IC 95%): 1,01-1,32] nel gruppo QIVe+PCV13 rispetto al gruppo QIVe+Placebo. Un quadro analogo è emerso per quel che concerne l'immunogenicità verso i 13 sierotipi di pneumococco in quanto il criterio della non inferiorità prestabilito (il limite inferiore dell'IC 95% $>0,5$) era soddisfatto. Tuttavia, i titoli anticorpali a un mese dalla vaccinazione verso i sierotipi 3, 4, 6A e 14 erano significativamente più bassi nel gruppo QIVe+PCV13.

Infine, il vaccino adiuvato contro HZ è stato co-somministrato con QIVe (Fluarix® Tetra) nello studio di fase III di Schwarz et al. [90]. Analogamente, il profilo tra il gruppo in co-somministrazione e il gruppo di controllo era paragonabile sia dal punto di vista di immunogenicità che di sicurezza.

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Vaxigrip® Tetra riporta che sulla base dell'esperienza clinica condotta su Vaxigrip trivalente, la formulazione quadrivalente può essere somministrata contemporaneamente ad altri vaccini in siti di iniezione separati [31].

RCP di Fluarix® Tetra riporta che il vaccino può essere co-somministrato con i vaccini pneumococcici polisaccaridici in soggetti d'età ≥ 50 anni e con il vaccino adiuvato contro l'herpes zoster. Le somministrazioni devono essere effettuate in siti d'iniezione diversi [30].

RCP di Influvac® S Tetra riporta che non sono stati effettuati studi di interazione. In caso di co-somministrazione, la vaccinazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere considerato che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse [32].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio

Non sono stati effettuati studi d'interazione, né sono presenti dati per valutare la somministrazione concomitante di Efluelda® con altri vaccini. In caso di somministrazione contemporanea ad altro/i vaccino/i iniettabile/i, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono essere intensificate da qualsiasi co- somministrazione [5].

Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Flucelvax® Tetra. Non ci sono dati disponibili sulla co-somministrazione di Flucelvax Tetra con altri vaccini. Sulla base all'esperienza clinica con TIVc, QIVc può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini [4].

CONCLUSIONI

La presente *overview* fornisce una visione generale e aggiornata sui vaccini disponibili in Italia per la popolazione anziana ad esclusione di aTIV trattato nel capitolo 4.

I vaccini QIVe si sono dimostrati:

- immunogeni negli adulti e anziani;
- generalmente non inferiori a TIVe per i ceppi in comune e statisticamente superiori per il ceppo B non condiviso indipendentemente dal *lineage* considerato. In particolare, in due studi che valutarono l'immunogenicità in soggetti d'età >60 anni fu osservata una risposta anticorpale simile tra i QIVe e i TIVe per gli *strain* A e una maggiore immunogenicità per il *lineage* B non compreso nei TIVe [57];
- sicuri e ben tollerati. Il loro profilo di sicurezza è stato confermato dalle sorveglianze *post-marketing*.

Gli studi di *effectiveness* relativa hanno evidenziato una minore efficacia dei QIVe rispetto al vaccino adiuvato con MF-59 e al vaccino ad alto dosaggio antigenico indipendentemente dall'*outcome* considerato. Nessuna differenza significativa, invece, è stata

osservata tra i QIVe e i TIVe.

I vaccini antinfluenzali prodotti su coltura cellulare (TIVc e QIVc) si sono mostrati immunogeni ed efficaci nel prevenire diversi *outcome* correlati all'influenza e non destano alcuna preoccupazione relativamente al profilo di sicurezza e tollerabilità, con il vantaggio aggiuntivo di derivare da un processo produttivo molto più agevole e veloce. Gli studi osservazionali disponibili, inoltre, suggeriscono una possibile maggiore *effectiveness* di QIVc rispetto a QIVe. In sintesi, i vaccini prodotti su coltura cellulare MDCK offrono i seguenti vantaggi: 1) migliore potenziale *effectiveness* per una migliore corrispondenza genetica ed antigenica dei virus vaccinali con i ceppi virali circolanti per l'assenza del fenomeno *egg-adaptive* e 2) sistema produttivo più efficiente, più sicuro e altamente controllabile e standardizzabile con possibilità di soddisfare una maggiore richiesta di vaccini in tempi più rapidi (soprattutto in caso di pandemia).

Il vaccino ad alto dosaggio antigenico (TIV-HD e QIV-HD) si è dimostrato più immunogeno rispetto ai vaccini trivalenti tradizionali. La formulazione quadrivalente si è dimostrata non inferiore alla formulazione trivalente per i ceppi virali in comune e superiore (differenza statisticamente significativa) per il ceppo B non condiviso.

Gli studi di efficacia e di *effectiveness* hanno mostrato una significativa superiorità del vaccino ad alto dosaggio antigenico rispetto ai vaccini a dosaggio standard non adiuvati (TIVe e QIVe) nel ridurre gli *outcome* clinici associati con influenza considerando sia i risultati ottenuti tramite la conduzione di RCT sia quelli osservati attraverso la conduzione di studi osservazionali.

In conclusione, la presente *overview* sottolinea l'importanza di vaccinare la popolazione anziana con vaccini specificatamente sviluppati per questa categoria di soggetti, meno responsiva allo stimolo antigenico (vaccino adiuvato con MF-59 e vaccino ad alto dosaggio antigenico). I dati "real-world" confermano che: il vaccino adiuvato con MF-59 e il vaccino ad alto dosaggio (TIV-HD e QIV-HD) sono significativamente più efficaci rispetto ai QIVe nel prevenire diversi *outcome* correlati all'influenza (influenza confermata in laboratorio, ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso per influenza, ospedalizzazione per patologia respiratoria, ecc.).

Al fine di ottenere il massimo beneficio in termini di salute ed economici dalla campagna di vaccinazione antinfluenzale stagionale nella popolazione anziana, occorre considerare tali evidenze scientifiche per la stesura di raccomandazioni specifiche per

fasce d'età [91,92]. Inoltre, dato il continuo cambiamento nel panorama dei vaccini autorizzati e/o disponibili, il processo di HTA della vaccinazione antinfluenzale in Italia dovrebbe essere continuo, come recentemente dimostrato [93].

Bibliografia

- [1] O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, Rappuoli R, Giudice GD. The history of MF59[®] adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(1):13-30.
- [2] Pitrelli A. Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg*. 2016; 57(1):E34-40.
- [3] Ministero della Salute. Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019". Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null>.
- [4] Riassunto delle caratteristiche del prodotto Flucelvax[®]. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004980_047475_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [5] Riassunto delle caratteristiche del prodotto Efluelda. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001634_048644_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [6] Riassunto delle caratteristiche del prodotto Flud Tetra[®]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flud-tetra-epar-product-information_it.pdf.
- [7] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, et al. La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra[®] in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA). *J Prev Med Hyg*. 2018;59(1):E1-E86.
- [8] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:1085-94.
- [9] Kilbourne ED. Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):643-5.
- [10] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zaccaro D, Gasparini R, et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *QIJPH*. 2017;6(8). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
- [11] Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 4):D31-4.
- [12] Kheiraoui F, Chira Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, et al. Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra[®]). *QIJPH*. 2017;6(8). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2015-v4-n5.pdf>.
- [13] Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(7):1640-52.
- [14] Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Sabaiduc S, Winter AL, Dickinson JA, et al. Vaccine effectiveness against lineage matched and mismatched influenza B viruses across 8 seasons in Canada, 2010-11 to 2017-18. *Clin Infect Dis*. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy876.
- [15] Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine*. 2017;35(33):4167-76.
- [16] Prevenzione e controllo dell'influenza, le raccomandazioni per la stagione 2015-2016. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioNotizieInfluenza.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2218> (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_2218_listaFile_itemName_0_file.pdf).
- [17] Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):476-92.
- [18] Huber VC. Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(1):31-42.
- [19] Halliley JL, Kyu S, Kobbie JJ, Walsh EE, Falsey AR, Randall TD, et al. Peak frequencies of circulating human influenza-specific antibody secreting cells

- correlate with serum antibody response after immunization. *Vaccine*. 2010;28(20):3582-7.
- [20] Hua L, Yao S, Pham D, Jiang L, Wright J, Sawant D, et al. Cytokine-dependent induction of CD4+ T cells with cytotoxic potential during influenza virus infection. *J Virol*. 2013;87(21):11884-93.
- [21] Moss P. Cellular immune responses to influenza. *Dev Biol (Basel)*. 2003;115:31-7.
- [22] World Health Organization (WHO). Global influenza strategy 2019–2030. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
- [23] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
- [24] Sullivan SJ, Jacobson R, Poland GA. Advances in the vaccination of the elderly against influenza: role of a high-dose vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(10):1127-33. doi: 10.1586/erv.10.117.
- [25] Robertson CA, DiazGranados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:12, 1495-1505, DOI: 10.1080/14760584.2016.1254044.
- [26] Apostolico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res*. 2016;2016:1459394.
- [27] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211(2):144-56.
- [28] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. 2013;14(5):428-36.
- [29] Caratteristiche tecniche del prodotto Fluad. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004166_031840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [30] Caratteristiche tecniche del prodotto Fluarix Tetra®. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_043132_FL.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [31] Caratteristiche tecniche del prodotto Vaxigrip Tetra®. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_044898_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [32] Caratteristiche tecniche del prodotto Inluvac® S Tetra. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004157_045452_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [33] Keitel WA, Couch RB, Cate TR, et al. High doses of purified influenza A virus hemagglutinin significantly augment serum and nasal secretion antibody responses in healthy young adults. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2468-2473.
- [34] Ruben FL, Potter CW, Stuart-Harris CH. Humoral and secretory antibody responses to immunization with low and high dosage split influenza virus vaccine. *Arch Virol*. 1975;47:157-166.
- [35] Sullivan KM, Monto AS, Foster DA. Antibody response to inactivated influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J Infect Dis*. 1990;161:333-335.
- [36] Keitel WA, Cate TR, Atmar RL, et al. Increasing doses of purified influenza virus hemagglutinin and subvirion vaccines enhance antibody responses in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3:507-510.
- [37] NIH Study Phase I Dose-ranging, Safety e lo studio FIM05 Phase III <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391053>. (Phase III Lot Consistency, Immunogenicity and Safety Study of Three Lots of Fluzone High Dose Vaccine Compared With One Lot of Standard Fluzone® in Adults ≥ 65 Years of Age).
- [38] Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200(2):172-80. doi: 10.1086/599790.
- [39] Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, Sigurdardottir B, Hoepfer A, Graham IL, Edelman R, He F, Nino D, Capellan J, Ruben FL. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25(44):7656-63. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.042.
- [40] DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, et al. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015;33:4988-4993.
- [41] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
- [42] Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone® intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine*. 2014;32:2507-2517.
- [43] Chang LI, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3

- randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-5834. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
- [44] Calabrò GE, Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIJPH*. 2019;8(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n5.pdf>.
- [45] Manini I, Domnich A, Amicizia D et al. Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Jun;14(6):789-804.
- [46] Manini I, Trombetta CM, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. *Vaccines (Basel)*. 2017 Jul 18;5(3):18. doi: 10.3390/vaccines5030018.
- [47] Raymond DD, Stewart SM, Lee J, Ferdman J, Bajic G, Do KT, Erandes MJ, et al. Influenza immunization elicits antibodies specific for an egg-adapted vaccine strain. *Nat Med*. 2016;22(12):1465-1469. doi: 10.1038/nm.4223.
- [48] Mameli C, D'auria E, Erba P, Nannini P, Zuccotti GV. Influenza vaccine response: future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):1-5. doi: 10.1080/14712598.2018.1391786.
- [49] Galli C, Orsi A, Pariani E, Lai PL, Guarona G, Pellegrinelli L, et al. In-depth phylogenetic analysis of the hemagglutinin gene of influenza A(H3N2) viruses circulating during the 2016-2017 season revealed egg-adaptive mutations of vaccine strains. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(1):115-122. doi: 10.1080/14760584.2020.1709827.
- [50] WHO. Guidelines for the safe development and production of vaccines to human pandemic influenza viruses and viruses with pandemic potential. 12 November 2018.
- [51] Benoit A, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv067.
- [52] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-seasonal-inactivated-influenza-vaccines>.
- [53] Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol*. 2015;59(10):597-604.
- [54] Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine*. 2014;32(13):1480-7.
- [55] Pépin S, Donazzolo Y, Jambreca A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013;31(47):5572-8.
- [56] Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infect Dis*. 2013;13:343.
- [57] Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(35):4092-102.
- [58] Meng Z, Zhang J, Shi J, Zhao W, Huang X, Cheng L, Yang X. Immunogenicity of influenza vaccine in elderly people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, and its association with real-world effectiveness. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(11):2680-2689.
- [59] Bart S, Cannon K, Herrington D et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2278-88. doi: 10.1080/21645515.2016.1182270.
- [60] World Health Organization (WHO). Evaluation of influenza vaccine effectiveness. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255203/9789241512121-eng.pdf;jsessionid=B092B012B861998787BEB21F028387EA?sequence=1>.
- [61] Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775-2780. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092.
- [62] Keitel W, Atmar R, Cate T, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006;166 (10):1121-7.
- [63] DiazGranados C, Dunning A, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot H. High- dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative

- efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine* 2013;31(6):861–6.
- [64] Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1915–24. doi: 10.1093/infdis/jiu622.
- [65] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):738–746. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30235-7.
- [66] Vardeny O, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, Farkouh ME, et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(1):39–49. doi: 10.1001/jama.2020.23649.
- [67] Rizzo C, Gesualdo F, Loconsole D, Pandolfi E, Bella A, Orsi A et al. Moderate Vaccine Effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection Caused by A(H1N1)pdm09 Influenza Virus and No Effectiveness against A(H3N2)Influenza Virus in the 2018/2019 Season in Italy. *Vaccines* 2020, 8: 427. doi:10.3390/vaccines8030427.
- [68] Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The Influnet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1201–1209. doi: 10.1080/14760584.2019.1688151.
- [69] Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Biccler J, Díez Domingo J, Nohynek H et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe – Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine.* 2020 38:6455–6463. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.063.
- [70] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017–2018. *J Infect Dis.* 2019;220(8):1255–1264. doi: 10.1093/infdis/jiy716. Erratum in: *J Infect Dis.* 2019 ;220(1):179. PMID: 30561688.
- [71] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018–2019. *J Infect Dis.* 2020;222(2):278–87.
- [72] Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, Pratt D, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019–20 season. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19:ciaa1727. doi: 10.1093/cid/ciaa1727.
- [73] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(5):435–443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989.
- [74] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, Chit A. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2020;38(2):372–379. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.105.
- [75] Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, et al. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the US during the 2017–2018 influenza season. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):446.
- [76] Divino V, Krishnarajah G, Pelton SI, Mould-Quevedo J, Anupindi VR, DeKoven M, et al. A real-world study evaluating the relative vaccine effectiveness of a cell-based quadrivalent influenza vaccine compared to egg-based quadrivalent influenza vaccine in the US during the 2017–18 influenza season. *Vaccine.* 2020;38(40):6334–43.
- [77] Postma M, Pelton SI, Divino V, Mould-Quevedo JF, Anupindi V, DeKoven M, et al. CELL RESPONSE 2: Relative vaccine effectiveness against influenza-related hospitalizations and any respiratory event during the 2018/19 high influenza activity period. Real-World Analysis to compare quadrivalent cell-based and egg-based influenza vaccines. Presentato a ESWI Influenza Conference 2020 virtual edition.
- [78] Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA. Relative effectiveness of cell-derived versus egg-derived quadrivalent influenza vaccines in individuals with underlying medical conditions in the U.S. 2018–2019 influenza season. Presentato a ESWI Influenza Conference 2020 virtual edition.
- [79] Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative effectiveness of cell-derived quadrivalent inactivated influenza vaccine (ccIV4) versus egg-derived IIV4 in preventing influenza-related medical encounters during the 2018–2019 influenza season in the United States. Presentato a ESWI Influenza Conference 2020 virtual edition.
- [80] Eick-Cost A, Hu Z. Relative effectiveness of cell-based influenza vaccines compared with egg-based influenza vaccines, active component US

- Sservice members, 2017-18 season. Presentato a International Conference on Emerging Diseases. Atlanta 2018. Disponibile su: <http://www.cdc.gov/EID/pdfs/ICEID2018.pdf>.
- [81] DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine*. 2019;37(30):4015-21.
- [82] Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, et al. Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229279.
- [83] Martin ET, Cheng C, Petrie JG, Alyanak E, Gaglani M, Middleton DB, et al. Low influenza vaccine effectiveness against A(H3N2) associated hospitalizations in the 2016-2017 and 2017-2018 seasons of the Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN). *J Infect Dis*. 2020;jiaa685. doi: 10.1093/infdis/jiaa685.
- [84] Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, et al. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018. *Vaccine*. 2019;37(39):5807-5811.
- [85] Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, Mansi JA. Relative Effectiveness of the cell-cultured quadrivalent influenza vaccine compared to standard, egg-derived quadrivalent influenza vaccines in preventing influenza-like illness in 2017-2018. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa371. doi: 10.1093/cid/ciaa371.
- [86] de Lusignan S, Dos Santos G, Byford R, Schuind A, Damaso S, Shende V, et al. Enhanced safety surveillance of seasonal quadrivalent influenza vaccines in English primary care: interim analysis. *Adv Ther*. 2018;35(8):1199-214.
- [87] Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymic C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2154-2158. doi: 10.1080/21645515.2019.1581538.
- [88] Dos Santos G, Nguyen BY, Damaso S, Godderis L, Martínez-Gómez X, Eckermann T, Loos H, Salamanca de la Cueva I, Shende V, Schmidt AC, Yeakey A. Brand-Specific Enhanced Safety Surveillance of GSK's Quadrivalent Seasonal Influenza Vaccine in Belgium, Germany and Spain for the 2018/2019 Season. *Drug Saf*. 2020 Mar;43(3):265-279. doi: 10.1007/s40264-019-00893-4.
- [89] Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, Aerssens A, Maes C, Amanullah A, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥ 50 years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine*. 2017;35(46):6321-8.
- [90] Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1352-61.
- [91] Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F, et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):699-705.
- [92] Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, Bechini A, Bonanni P, Panatto D. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: A pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. *Vaccine*. 2019;37(7):915-8.
- [93] de Waure C, Boccalini S, Bonanni P, Amicizia D, Poscia A, Bechini A, et al. Adjuvanted influenza vaccine for the Italian elderly in the 2018/19 season: an updated health technology assessment. *Eur J Public Health*. 2019;29(5):900-905. doi: 10.1093/eurpub/ckz041.



Capitolo 4

Il vaccino trivalente adiuvato con MF59®: una revisione sistematica e meta-analisi dell'immunogenicità, dell'efficacia e della sicurezza

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

INTRODUZIONE

Sebbene l'influenza colpisca prevalentemente i bambini, alcuni gruppi di popolazione presentano un elevato rischio di sviluppare complicanze gravi e tra questi la categoria over65 è quella principalmente coinvolta [1]. Il rischio di *outcome* severo tende ad incrementare con l'età: studi americani stimano che i "grandi anziani", con età ≥ 85 anni, abbiano un rischio di morire per influenza 16 volte maggiore rispetto ai soggetti più giovani di 65–69 anni; il rischio aumenta fino a 32 volte per le polmoniti influenza correlate [2]. Inoltre, occorre considerare che gli anziani sono soggetti fragili, in quanto presentano co-morbidità, e questa condizione li espone ad un incrementato rischio di ospedalizzazione e decesso [2].

Una delle principali cause correlate al maggior rischio di sviluppare complicanze gravi da influenza è l'immunosenescenza determinata dal progressivo deterioramento del sistema immunitario con l'età. Questo fenomeno è responsabile dell'incrementata suscettibilità alle infezioni e della riduzione dell'efficacia sul campo dei vaccini [3].

L'immunosenescenza è un processo complesso che comprende diversi fenomeni che vanno dalla deficienza del processo emopoietico nel midollo osseo all'insufficiente migrazione, maturazione e funzionamento dei linfociti periferici [3]. Questi difetti determinano una minore capacità di risposta agli antigeni (inclusi quelli vaccinali), un'inadeguata memoria immunologica e uno stato basale

iper-infiammatorio [4]. Pertanto, la risposta immunitaria del soggetto anziano alla vaccinazione è meno efficace e di minore durata.

Al fine di migliorare l'immunogenicità e l'efficacia vaccinale in questo gruppo di soggetti, sono state seguite diverse linee di ricerca tra cui lo studio di sistemi adiuvanti con l'obiettivo di: potenziare la risposta immunitaria in individui in cui l'efficienza dell'immunità cellulo-mediata e umorale è ridotta (es. soggetti immunocompromessi, anziani), potenziare l'azione dell'antigene per consentire una migliore stimolazione a livello mucosale, indurre risposte immunitarie più rapide e durature e predisporre vaccini in grado di innescare cross-reattività verso un ampio spettro di ceppi simili a quelli contenuti nel preparato vaccinale [5]. Sebbene siano stati studiati molti adiuvanti, solo pochi sono attualmente autorizzati e utilizzati nei vaccini antinfluenzali in commercio [6].

MF59®: RAZIONALE, SVILUPPO, CARATTERISTICHE E MECCANISMO D'AZIONE

Il sistema adiuvante MF59® è stato sviluppato alla fine degli anni '80 per rispondere al problema dell'efficacia subottimale dei vaccini influenzali osservata nei soggetti immunocompromessi e nella popolazione anziana. MF59® è il primo adiuvante, dopo l'alluminio, approvato grazie alla sua potente azione immunostimolante e al suo ottimale

profilo di sicurezza e tollerabilità [5, 7, 8].

MF59® è un'emulsione olio (squalene) in acqua di color bianco latte opalescente, dove lo squalene è microfluidizzato nel tampone citrato, creando particelle di circa 160 nm di diametro. Le particelle sono in sospensione grazie all'azione di due surfattanti, Span 85 e Tween 80. Questi ultimi sono di origine vegetale, largamente utilizzati nell'industria cosmetica, farmaceutica e alimentare [8].

Lo squalene è un componente naturale delle membrane cellulari sia vegetali che animali, pertanto è un composto totalmente biocompatibile e biodegradabile. Esso è un precursore diretto del colesterolo: la sintesi avviene nel fegato in quantità superiore a 1 g al giorno (una dose di vaccino antinfluenzale adiuvato contiene solo 10 mg di squalene). Inoltre, la sostanza è introdotta nell'organismo umano con gli alimenti (50–200 mg al giorno) [5–11].

Il meccanismo d'azione di MF59® è molteplice e ampiamente studiato. L'effetto adiuvante di MF59® si ottiene attraverso l'attivazione dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche. Quest'ultime rispondono allo stimolo rilasciando diverse chemochine, le quali attraggono le cellule immunocompetenti (es. i monociti e granulociti) nel sito di iniezione. I monociti e granulociti producono a loro volta gli stessi fattori, amplificando la risposta immune.

È stato dimostrato che MF59® incrementa e accelera la differenziazione cellulare verso le cellule dendritiche, alterando il loro fenotipo. Un maggior numero di cellule disponibili consente un trasporto più efficace ed efficiente dell'antigene ai linfonodi, dove si innesca la risposta immunitaria tramite l'attivazione dei linfociti B (produzione di anticorpi) e T

(immunità cellulo-mediata) [5, 9, 10].

Inoltre, MF59® incrementa il repertorio di anticorpi, inducendo una notevole immunogenicità crociata legata alla capacità di indurre più cloni di anticorpi contro la subunità 1 dell'emoagglutinina (HA1), la quale contiene la maggior parte degli epitopi neutralizzanti. Infatti, la presenza di anticorpi contro i diversi epitopi di HA1 correla con la neutralizzazione *cross-clade* e, di conseguenza, determina una protezione più ampia, rispetto ai vaccini non adiuvati, verso ceppi antigenicamente diversi e/o "driftati" [9, 10].

In sintesi, l'utilizzo di MF59® nei vaccini antinfluenzali: (i) intensifica la risposta immunitaria al netto della quantità di antigene; (ii) amplifica il repertorio anticorpale (i.e. verso i ceppi non contenuti nel vaccino); (iii) prolunga la durata della risposta immunitaria e (iv) permette di diminuire la quantità sufficiente di antigene capace di indurre una risposta immunitaria efficace in caso di emergenze sanitarie (es. pandemia).

IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®: CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

Il vaccino trivalente adiuvato con MF59® (aTIV - *adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine*) è un vaccino influenzale trivalente a subunità prodotto su uova (TIVe - *egg-based Trivalent Influenza Vaccine*) adiuvato con MF59®, autorizzato in Italia fin dal 1997 [8, 9].

In Tabella 1 sono sintetizzate le principali caratteristiche di aTIV estratte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per la stagione 2020/21 nell'emisfero nord [11].

TABELLA 1

LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE TECNICHE DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® PER LA STAGIONE 2020/21 [11]

Denominazione	Vaccino influenzale inattivato, antigene di superficie, adiuvato con MF59C.1
Nome commerciale	Fluad®
Composizione antigenica	<p>Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) di tre ceppi virali (coltivati in uova embrionate di gallina) appartenenti a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Guandong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Victoria/2454/2019 IVR-207) (15 mcg di emoagglutinina). • A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) -ceppo equivalente (A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208) (15 mcg di emoagglutinina). • B/Washington/02/2019-ceppo equivalente (B/Victoria/705/2018 BVR-11) (15 mcg di emoagglutinina). <p>Questo vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alla raccomandazione dell'UE per la stagione 2020/2021.</p>

TABELLA 1

LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE TECNICHE DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® PER LA STAGIONE 2020/21 [11]

Adiuvante	MF59C.1 è un adiuvante esclusivo che contiene: 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.
Eccipienti	Sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico biidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro biidrato e acqua per preparazioni iniettabili.
Forma farmaceutica	Sospensione (di colore bianco lattiginoso) iniettabile in siringa pre-riempita.
Indicazioni terapeutiche	Immunizzazione attiva contro l'influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente in soggetti con un maggior rischio di complicazioni associate all'influenza.
Posologia e modo di somministrazione	Una singola dose da 0,5 ml deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare al livello del muscolo deltoide. Data la presenza dell'adiuvante, l'iniezione deve essere eseguita utilizzando un ago da 25 mm.
Controindicazioni	Ipersensibilità ai principi attivi, ai componenti dell'adiuvante, agli eccipienti, ai residui (per es. uova o proteine del pollo, come ovoalbumina). Il vaccino è controindicato in qualsiasi persona abbia manifestato una reazione anafilattoide ad una precedente vaccinazione antinfluenzale. Il vaccino può contenere residui delle seguenti sostanze: kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e idrocortisone. L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili o infezioni acute.
Effetti indesiderati	È stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni lievi a seguito dell'immunizzazione con Flud® rispetto ai vaccini influenzali non adiuvati. <i>Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici</i> Molto comuni ($\geq 1/10$): cefalea, mialgia, dolorabilità, dolore nel punto di iniezione, affaticamento. Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nausea, diarrea, vomito, sudorazione, artralgia, febbre, malessere, brividi. Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): rash. Reazioni locali: arrossamento, gonfiore, ecchimosi, indurimento. La maggior parte delle reazioni registrate è di grado lieve o moderato e si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 giorni. <i>Reazioni avverse rilevate dalla sorveglianza post-marketing</i> Le reazioni avverse rilevate dalla sorveglianza post-marketing, in aggiunta alle reazioni osservate durante gli studi clinici, sono le seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia (in alcuni rarissimi casi erano gravi, con conte piastriniche inferiori a 5000 per mm^3), linfadenopatia; • Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, malattia simil-influenzale (IL); • Gonfiore esteso nell'arto sede di iniezione, per più di una settimana, reazione simile alla cellulite nel punto di iniezione (in alcuni casi gonfiore, dolore e arrossamento che interessano un'area maggiore di 10 cm e con durata superiore ad una settimana); • Patologie del sistema immunitario: reazioni allergiche, incluso lo shock anafilattico (in rari casi), anafilassi e angioedema; • Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore alle estremità, debolezza muscolare; • Patologie del sistema nervoso: encefalomielite, sindrome di Guillain-Barré, convulsioni, neuriti, nevralgia, parestesia, sincope, pre-sincope; • Patologie cutanee e del tessuto sottocutaneo: reazioni cutanee generalizzate tra cui eritema multiforme, orticaria, prurito o rash aspecifico; • Patologie vascolari: vasculite che può essere associata ad interessamento renale transitorio.

OBIETTIVI

L'obiettivo di questo capitolo è aggiornare la revisione sistematica sull'immunogenicità, efficacia e sicurezza di aTIV nella popolazione

anziana eseguita originalmente dal nostro gruppo di ricerca nell'ambito della valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) del vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc - *cell culture-derived Quadrivalent*

Influenza Vaccine) [12]. La revisione sistematica precedente è stata condotta tra marzo e giugno 2019, applicando come standard di reporting le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [13].

METODI

Strategia di ricerca

L'aggiornamento della revisione sistematica precedente [12] è stata eseguita il 05/08/2020 e successivamente aggiornata prima delle analisi (20/11/2020), come suggerito dalle raccomandazioni internazionali [14].

La ricerca è stata condotta attraverso due modalità complementari e consecutive: automatica e (semi)manuale.

La ricerca automatica ha utilizzato la stessa sintassi della ricerca originale [12] con un'unica differenza relativa al periodo dello studio (trattandosi di un aggiornamento) indicato in: "01/01/2019–Presente". La ricerca originale [12] era limitata al periodo "01/01/1990–Presente" dal momento che il primo studio clinico su aTIV era stato condotto nei primi anni '90. Una sovrapposizione temporale di qualche mese (rispetto alla revisione originale condotta il 5/06/2019 [12]) è stata esplicitamente voluta al fine di correggere una potenziale differenza nelle tempistiche dell'indicizzazione degli articoli nelle principali banche dati adottate dalle singole riviste scientifiche.

La ricerca automatica è stata condotta utilizzando l'interfaccia OVID (<https://www.ovid.com>) e ricercando nelle seguenti quattro banche dati: (i) *MEDLINE*; (ii) *Biological Abstracts*; (iii) *CAB Abstracts* e (iv) *Global Health*. Come nella ricerca originale [12] nessun altro filtro è stato applicato. La sintassi completa della ricerca automatica utilizzata è riportata nella Tabella 2.

In seguito, gli articoli individuati *ex novo* sono stati sottoposti allo *screening* manuale, utilizzando la modalità di "*cross-checking*" (revisione della bibliografia dei nuovi studi).

Abbiamo, inoltre, ricercato eventuali articoli nella banca dati Google Scholar (<https://scholar.google.com>) utilizzando una sintassi relativamente semplice ("MF59" OR "adjuvanted" AND "influenza" AND vaccin*), poiché, in base alla nostra esperienza precedente, tale motore di ricerca è risultato

poco adatto alle ricerche sistematiche con sintassi complessa. Inoltre, Google Scholar è poco specifico (e quindi altamente sensibile). Infine, il produttore di aTIV (Seqirus) è stato contattato per verificare la completezza della lista degli studi inclusi.

Criteria di inclusione e di esclusione degli studi

Come nella revisione originale [12], abbiamo adottato il modello PICOS (*P – Population, I – Intervention, C – Comparators, O – Outcome, S – Study design*) al fine di selezionare gli studi idonei seguendo le seguenti definizioni:

- *P*: soggetti anziani di età maggiore o uguale ai 60/65 anni, come da raccomandazioni delle Nazioni Unite per la definizione del "soggetto anziano" [15];
- *I*: vaccinazione con una dose di aTIV;
- *C*: non vaccinazione/placebo o qualsiasi vaccino influenzale autorizzato attualmente e/o storicamente;
- *O*: *set* predeterminato (vedi sotto) di esiti relativi all'immunogenicità, all'efficacia o alla sicurezza di aTIV;
- *S*: studi sperimentali di qualsiasi fase od osservazionali con qualsiasi disegno.

Abbiamo considerato studi di immunogenicità che valutavano sia l'immunogenicità assoluta (i.e. vs la non vaccinazione/placebo/vaccinazione non influenzale) sia quella relativa (vs un comparatore attivo). Abbiamo valutato idoneo qualsiasi saggio immunologico capace di misurare la risposta immune acquisita umorale, cellulo-mediata o innata. Tuttavia, il nostro focus primario era il test di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI – *HemAgglutination Inhibition*), dal momento che era quello precedentemente richiesto dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA – *European Medicines Agency*) per la registrazione/aggiornamento annuale della formulazione dei vaccini influenzali [16] ed è ancora richiesto dall'ente regolatorio statunitense per i criteri CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) [17]. Inoltre, è uno dei due saggi [insieme all'emolisi singola radiale (SRH – *Single Radial Hemolysis*)] che ha un riconosciuto correlato di protezione (un titolo HAI $\geq 1:40$) [18]. La Tabella 3 riporta i principali parametri sierologici relativi all'uso dell'HAI, come dai criteri CBER [17].

Per il nostro criterio di ricerca, l'analisi della

TABELLA 2

SINTASSI DELLA RICERCA AUTOMATICA (TRAMITE L'INTERFACCIA OVID) UTILIZZATA PER INDIVIDUARE GLI STUDI RELATIVI ALL'IMMUNOGENICITÀ, ALL'EFFICACIA E ALLA SICUREZZA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®	
#	SINTASSI
1	(flud* or MF59* or MF 59*).mp
2	exp Influenza Vaccines/ or influenza vaccin*.mp. or ((influenza or flu*) adj5 (vaccin* or immuni* or innoculat*)).mp.
3	influenza.mp. or exp Influenza, Human/
4	exp Vaccines/ or vaccin*.mp. or exp Viral Vaccines/ or immuni*.mp. or Vaccines, Subunit/ or Vaccines, Synthetic/
5	3 and 4
5	3 and 4
6	exp Adjuvants, Immunologic/ or adjuvant*.mp. or squalene*.mp. or Polysorbate*.mp. or Emulsion*.mp.
7	(2 or 5) and 6
8	1 or 7
9	exp Adult/
10	Men/
11	Women/
12	Retirement/
13	((old* or age*) adj3 (people* or person* or adult* or women* or men* or citizen* or residen*)).tw.
14	(pension* or retire* or adult* or aged or elderly or senior* or geriatric*).tw.
15	long-term care/ or nursing care/ or palliative care/
16	homes for the aged/ or nursing homes/
17	nursing home*.tw.
18	or/9-17
19	8 and 18
20	limit 19 to yr="2019-Current"
21	remove duplicates from 20

TABELLA 3

CRITERI STATUNITENSISI CBER RELATIVI ALL'IMMUNOGENICITÀ DEI VACCINI ANTINFLUENZALI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA (≥65 ANNI), PER PARAMETRO [17]			
PARAMETRO	DISEGNO DELLO STUDIO	DEFINIZIONE	VALORE SOGLIA PER I SOGGETTI DI ETÀ ≥65 ANNI
Tasso di sieroconversione (SCR – SeroConversion Rate)	Studio clinico randomizzato controllato con placebo (approvazione accelerata per i nuovi vaccini)	% dei soggetti con un incremento ≥ a 4 volte nei titoli HAI dalla pre-vaccinazione alla post-vaccinazione ovvero incremento del titolo da <1:10 a ≥1:40	Il limite inferiore dell'IC al 95% a due code dei soggetti sieroconvertiti ≥30%
Tasso di sieroprotezione (SPR – SeroProtection Rate)		% dei soggetti con titolo HAI ≥1:40 in seguito alla vaccinazione	Il limite inferiore dell'IC al 95% a due code dei soggetti sieroprotetti ≥60%
Rapporto tra i titoli medi geometrici (GMT – Geometric Mean Titer)	Studio clinico randomizzato controllato con un comparatore attivo registrato (non inferiorità)	Rapporto GMT _{vaccino autorizzato} / GMT _{nuovo vaccino}	Il limite superiore dell'IC al 95% a due code <1,5
Differenza nei tassi di SCR		Differenza % SCR _{vaccino autorizzato} - SCR _{nuovo vaccino}	Il limite superiore dell'IC al 95% a due code <10%

risposta immune a seguito della vaccinazione (i.e. le tempistiche del prelievo sanguigno) poteva avvenire in qualsiasi momento a partire da t_0 (immediatamente prima della vaccinazione). La risposta immune solitamente è misurata [18] a distanza di 3–4 settimane (t_1) da t_0 ; tuttavia, alcuni studi considerano periodi di tempo più lunghi (fino a 12 mesi, $t_{>1}$) al fine di valutare la persistenza della risposta immunitaria.

Infine, la risposta immune poteva essere quantificata sia verso i ceppi simil-vaccinali (i.e. antigenicamente simili) sia verso quelli antigenicamente dissimili (eterovarianti o “driftati”) in quanto l’immunogenicità crociata è particolarmente importante, essendo una misura *proxy* della protezione vaccinale nel caso del *mismatch* (definita *cross-protection*). Un ceppo è solitamente definito come antigenicamente simile (*vaccine-like*) quando la differenza dei titoli HAI tra il ceppo vaccinale e quello wild type è ≤ 2 diluzioni [19].

L’efficacia di aTIV è stata definita seguendo le linee guida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [20] che distingue l’*efficacy* (efficacia “teorica”) dall’*effectiveness* (efficacia sul campo). L’*efficacy* è definita come la riduzione del rischio di esiti riconducibili all’influenza osservati in condizioni ideali ed è stimata dai risultati ottenuti tramite la conduzione di studi clinici randomizzati (RCT – *Randomized Controlled Trial*). L’*effectiveness*, invece, è la stessa riduzione ma stimata attraverso la conduzione di studi osservazionali e quindi nel contesto del “mondo reale” [20]. Analogamente all’immunogenicità, sia l’*efficacy* che l’*effectiveness* sono state ulteriormente suddivise in assoluta e relativa.

Per quel che riguarda gli esiti riconducibili all’influenza, abbiamo considerato i seguenti eventi [12]:

- Influenza confermata in laboratorio tramite PCR (*Polymerase Chain Reaction*) o coltura;
- Sindrome simil-influenzale (ILI – *Influenza-Like Illness*);
- Visite mediche ambulatoriali per influenza, ILI e/o polmonite;
- Ospedalizzazione per sindrome ILI/ influenza e/o polmonite;
- Ospedalizzazione per patologie respiratorie;
- Ospedalizzazione per eventi cardio/ cerebrovascolari acuti.

Inoltre, altri esiti ritenuti di interesse e

non specificati sopra erano potenzialmente valutabili.

Per gli aspetti di sicurezza sono stati considerati sia la reattogenicità (reazioni avverse “sollecitate”, raccolte attivamente e tipicamente durante la prima settimana dopo la vaccinazione, nel corso di uno studio clinico) sia gli eventi avversi riportati spontaneamente in periodi di tempo più lunghi (tipicamente mesi, valutati nel corso dei diversi sistemi di farmacovigilanza). Per gli eventi relativi alla reattogenicità di aTIV abbiamo considerato sia le reazioni locali nel sito di iniezione (dolore/dolorabilità, eritema/arrossamento, indurimento) sia le reazioni sistemiche (febbre $\geq 38^\circ\text{C}$, brividi, malessere generale, mialgia, artralgia, mal di testa) [12]. I risultati degli studi di farmacovigilanza di fase IV sono stati sintetizzati narrativamente.

I criteri di esclusione sono stati formulati come segue:

- Casi clinici/serie di casi clinici, revisioni e altri tipi di ricerca secondaria;
- Insufficiente dimensione campionaria (definita *a priori* come numero di vaccinati con aTIV < 20);
- Utilizzo di formulazioni sperimentali di aTIV o l’uso di preparati vaccinali monovalenti (es. pandemici o pre-pandemici);
- Studi di modellistica matematica, farmaco-economica o di HTA.

Il processo di selezione degli studi e di estrazione dei dati

I risultati della nuova ricerca bibliografica sono stati inseriti in un foglio elettronico che è stato successivamente combinato con il file originale della prima ricerca [12], il quale conteneva 50 studi. Considerando la sovrapposizione temporale del periodo di inclusione relativo alla revisione originale [12] e a quello aggiornato (vedi sopra), i duplicati sono stati rimossi manualmente da PLL. Successivamente, gli studi non inclusi nel lavoro precedente sono stati valutati da DP e DA con due modalità consecutive. Inizialmente, sono stati esaminati i titoli e/o gli *abstracts* ed i manoscritti chiaramente non idonei sono stati esclusi. In seguito, i *record* potenzialmente idonei sono stati valutati in *full*, applicando i criteri di inclusione e di esclusione. Considerando il numero esiguo

di nuovi studi, non è stata osservata alcuna discordanza di giudizio tra i due valutatori.

Come nella revisione precedente [12], sono stati estratti i seguenti parametri, aggiornando il database precedentemente creato *ad hoc*:

- Principali dati bibliografici (i.e. la citazione in formato OVID);
- Disegno dello studio;
- Principali caratteristiche della popolazione dello studio;
- Paese/i coinvolti nello studio;
- Periodo dello studio;
- Dimensione campionaria;
- Comparatori (se applicabile);
- Dati relativi agli esiti di immunogenicità, efficacia o sicurezza considerati con qualsiasi misura di dispersione disponibile;
- Altre informazioni ritenute potenzialmente rilevanti.

I dati sono stati considerati separatamente (ove specificato e ritenuto possibile) per ognuno dei tre (sotto)tipi virali, il grado di *matching* e l'*outcome* di interesse (vedi sopra).

Analisi dei dati

Tutti i dati sono stati riassunti qualitativamente. Ove possibile, è stato considerato un approccio meta-analitico. I modelli meta-analitici a effetti casuali (RE – *Random Effects*) sono stati prediletti a priori, considerando un'eterogeneità potenzialmente alta tra i singoli studi condotti in unità spazio-temporali diverse. Inoltre, i modelli a effetti "fissi" (FE – *Fixed Effects*) sono stati applicati nuovamente nei casi in cui l'eterogeneità osservata è risultata relativamente bassa. L'eterogeneità è stata quantificata tramite I².

In particolare, per quel che riguarda i parametri binari (i.e. SCR – *SeroConversion Rate* e SPR – *SeroProtection Rate*) di immunogenicità relativa, la meta-analisi è stata eseguita, stimando il rischio relativo (RR) con i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95%. Tutti i modelli sono stati costruiti separatamente per (sotto)tipo virale e grado di somiglianza antigenica. La magnitudine della risposta anticorpale aTIV vs i vaccini non adiuvati è stata espressa tramite il parametro di GMR (*Geometric Mean Ratio*) che rappresenta il rapporto tra le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT – *Geometric Mean Titer*) di due vaccini a confronto. Le meta-

analisi di GMR sono state condotte dopo una serie di trasformazione dei dati, come dalle raccomandazioni dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) statunitense [21]. Infatti, avendo tipicamente le GMT una distribuzione log-normale, quest'ultime GMT disponibili sono state innanzitutto convertite in logaritmi normali. In seguito, la meta-analisi è stata eseguita, utilizzando la metodologia della differenza tra medie ponderate (WMD – *Weighted Mean Difference*). Il risultato *pooled* è stato infine posto all'esponente al fine di ottenere il GMR.

L'efficacia clinica (sia assoluta che relativa; sia *efficacy* che *effectiveness*) di aTIV è stata espressa come $(1-RR/OR)*100\%$; RR è stato utilizzato negli studi clinici randomizzati e negli studi osservazionali di coorte, mentre OR (*Odds Ratio*) è stato considerato negli studi osservazionali caso-controllo. Qualora la categoria di riferimento risultasse diversa da aTIV, è stato utilizzato il reciproco al fine di invertire la categoria di riferimento di interesse. Tutte le meta-analisi sull'efficacia clinica sono state condotte separatamente per tipo di esiti potenzialmente riconducibili all'influenza.

Un eventuale incremento di reattogenicità di aTIV rispetto ai vaccini non adiuvati è stato analizzato meta-analiticamente tramite RR con gli IC al 95%.

Tutte le analisi sono state (ri)eseguite tramite l'utilizzo dei software MetaXL 5.0 [22] e R 4.0.0 [23].

RISULTATI

La selezione degli studi e le principali caratteristiche degli studi inclusi

Rispetto al set di 50 manoscritti inclusi [24–73] nella versione precedente [12], è stato possibile individuare ulteriori 23 studi [74–96]. Un report inglese, individuato manualmente tramite la letteratura "grigia" [71], è stato sostituito con il corrispettivo studio pubblicato successivamente in modalità "*peer-reviewed*" [82]. Occorre sottolineare che i risultati dei due *record* si sono rivelati identici, confermando la validità del report precedente [12]. Inoltre, un RCT condotto nella stagione 2017/18 a Hong Kong ha prodotto tre diversi manoscritti [74–76]. I tre documenti [74–76] presentano risultati diversi e quindi non ritenuti ridondanti. In

sintesi, un totale di 71 studi [24–70, 72–95] sono stati analizzati qualitativamente nel presente lavoro. Il numero di studi inclusi nell'analisi quantitativa (meta-analisi) differisce a seconda dell'*outcome* considerato ed è descritto nelle sezioni successive. La Figura 1 descrive l'intero processo di aggiornamento della revisione sistematica. La *flowchart* della ricerca sistematica originale è disponibile in Panatto et al. [12]. Inoltre, nel presente lavoro nessuno studio potenzialmente idoneo è stato escluso. Il lettore interessato alla lista degli studi esclusi è invitato a consultare Panatto et al. [12].

IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Caratteristiche degli studi di immunogenicità inclusi

Trentasei manoscritti hanno riportato almeno un aspetto relativo all'immunogenicità di aTIV [24–26, 28–32, 34–37, 39–44, 46,

47, 50–55, 58–60, 63–67, 74, 75]. Il primo studio è stato condotto nella stagione 1992/93 mentre i manoscritti di Cowling et al. [74] e di Kavian et al. [75] (corrispondenti allo stesso RCT) riportano i risultati di uno studio condotto nella stagione 2017/18. Tutti gli studi inclusi hanno utilizzato HAI. I saggi immunologici di microneutralizzazione (MN – *MicroNeutralization*), SRH e quelli esaminanti l'immunità cellulo-mediata (CMI – *Cell-Mediated Immunity*) sono stati utilizzati rispettivamente nell'11%, 9%, 6% degli studi. I comparatori più frequenti erano i TIVE non adiuvati a subunità (TIVsu – subunit Trivalent Influenza Vaccine) o frammentati/split (TIVsp – *split Trivalent Influenza Vaccine*). Altri tipi di comparatori [TIVwv – *whole-virion* TIVE a dosaggio standard; vTIV – TIVE virosomale; idTIV – TIVE a somministrazione intradermica in dose 15 µg; QIVe – il vaccino quadrivalente su uova a dosaggio standard; hdTIV – il vaccino TIVE ad alto dosaggio (60 µg) e rQIV – il vaccino quadrivalente ricombinante], sono stati riscontrati raramente. La Tabella 4 sintetizza le caratteristiche principali degli studi di immunogenicità esaminati.

FIGURA 1

IL PROCESSO DELLA SELEZIONE DEGLI STUDI (AGGIORNAMENTO DEL [12] AL 20/11/2020)

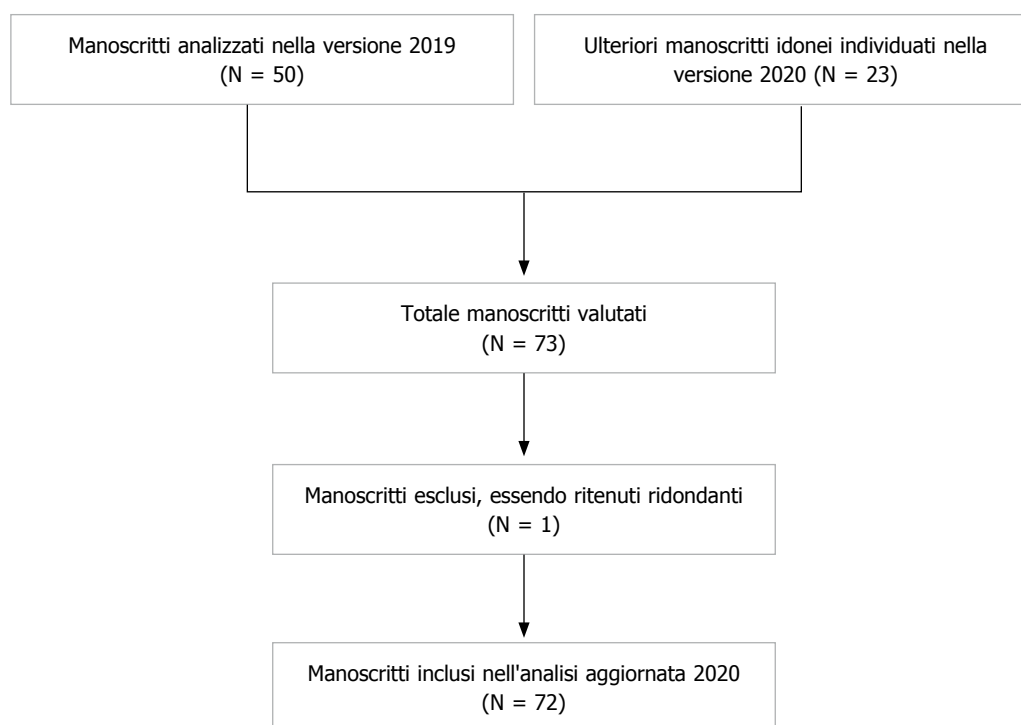


TABELLA 4

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI IMMUNOGENICITÀ CONSIDERATI

DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE	STAGIONE INFLUENZALE	POPOLAZIONE DELLO STUDIO (ETÀ, ANNI)	COMPARATORE ATTIVO	TEST IMMUNOLOGICO	N VACCINATI CON aTIV	RIF
Di fase II, prospettico, observer-blind, a gruppi paralleli, randomizzato, monocentrico	Italia	1992/93-1994/95	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI	46	24
Randomizzato, observer-blind, controllato, monocentrico	Italia	1993/94-1995/96	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI	106	25
Di fase II, prospettico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico	Italia	1994/95	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI	204	26
Randomizzato, in doppio cieco, monocentrico	Italia	1998/99	Soggetti istituzionalizzati (56-99)	vTIV	HAI	81	28
Prospettico, observer-blind, randomizzato, multicentrico	Italia	1998/99	Anziani istituzionalizzati (≥ 65)	TIVwv; vTIV	HAI	207	29
Randomizzato, in doppio cieco, multicentrico	Italia	1998/99	Anziani istituzionalizzati (≥ 65)	TIVsp; vTIV	HAI	100	30
Di fase IV, in aperto, randomizzato	Italia	1998/99	Anziani (≥ 65)	TIVsp	HAI	1074	31
Rianalisi di [30] per comparare le risposte omologhe ed eterologhe	Italia	1998/99	Anziani istituzionalizzati (≥ 65)	TIVsp; vTIV	HAI	72	32
Randomizzato, in doppio cieco	Italia	2001/02	Anziani (≥ 65)	TIVsp	HAI	NA	34
Di immunogenicità per valutare l'impatto degli steroidi sulla risposta immune post-vaccinale	Germania	2001/02	Soggetti con BPCO (≥ 60)	-	HAI	162	35
In aperto, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli	Germania	2002/03	Anziani (≥ 60)	TIVsp; vTIV	HAI	275	36
Randomizzato, controllato	Italia	2002/03	Anziani istituzionalizzati (≥ 65)	TIVsu	HAI, SRH	96	37
Di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi A(H3N2) eterovarianti	NA	2003/04	Anziani (≥ 61)	TIVsu; TIVsp	HAI	60	39
Studio di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso i due <i>lineage</i> del virus B	Italia	2003/04	Anziani (≥ 63)	-	HAI	91	40

TABELLA 4

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI IMMUNOGENICITÀ CONSIDERATI

DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE	STAGIONE INFLUENZALE	POPOLAZIONE DELLO STUDIO (ETÀ, ANNI)	COMPARATORE ATTIVO	TEST IMMUNOLOGICO	N VACCINATI CON aTIV	RIF
Randomizzato, observer-blind, a tre bracci, a gruppi paralleli, multicentrico	Germania, Svezia, Lituania, Bulgaria	2004/05	Anziani (≥ 61)	vTIV; TIVsu	HAI	130	41
Randomizzato, controllato	Italia	2004/05	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI, MN	25	42
Randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, incrociato	Italia	2004/05	Soggetti di età ≥ 18 anni in terapia con anticoagulanti orali	–	HAI	104	43
Di immunogenicità per valutare la risposta immune verso ceppi omologhi e un ceppo H ₃ N ₂ “driftato”	Italia	2004/05	Anziani istituzionalizzati (≥ 60)	–	HAI	67	44
Di fase I, in aperto, seguito da uno studio di fase II/III randomizzato, observer-blind, controllato	Cina	2005/06	Anziani (≥ 60)	TIVsu	HAI	25/400	46
Randomizzato, controllato	Italia	2005/06	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI, MN	25	47
Di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di non inferiorità	Francia, Belgio	2007/08	Anziani (≥ 65)	idTIV	HAI, SRH	397	50
Di immunogenicità in una stagione caratterizzata da “mismatch”	Italia	2007/08	Anziani istituzionalizzati (≥ 61)	–	HAI	67	51
Multicentrico, randomizzato, observer-blind, dose-finding	Polonia, Germania, Belgio	2008/09	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI, CMI	47	52
Randomizzato, in aperto, monocentrico	Corea del Sud	2009/10	Anziani (≥ 65)	TIVsp	HAI	47	53
Di fase III, randomizzato, observer-blind, multicentrico	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti	2010/11	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI	3552	54
Analisi post hoc di [54] per valutare l'impatto delle statine sulla risposta immune	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti	2010/11	Anziani (≥ 65)	TIVsu	HAI	3552	55
Prospettico, randomizzato, controllato, evaluator-blinded, a gruppi paralleli	Canada	2011/12	Anziani (≥ 65)	idTIV; TIVsu	HAI, SRH, MN	306	58

TABELLA 4

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI IMMUNOGENICITÀ CONSIDERATI

DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE	STAGIONE INFLUENZALE	POPOLAZIONE DELLO STUDIO (ETÀ, ANNI)	COMPARATORE ATTIVO	TEST IMMUNOLOGICO	N VACCINATI CON aTIV	RIF
Randomizzato, multicentrico	Italia	2011/12	Anziani istituzionalizzati (≥ 64)	idTIV	HAI	40	59
Multicentrico, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli	Corea del Sud	2011/12	Anziani (≥ 65)	idTIV; TIVsu	HAI	118	60
Di fase I, in aperto, randomizzato, multicentrico	Germania, Belgio	2012/13	Anziani (≥ 65)	idTIV; vTIV	HAI	63	63
Osservazionale, comparativo	Italia	2012/13	Anziani istituzionalizzati (≥ 60)	TIVsp; idTIV	HAI	137	64
Monocentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud	2013/14	Anziani (≥ 65)	–	HAI	168	65
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud	2013/14	Adulti emodializzati	TIVsu	HAI	91	66
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud	2014/15	Anziani (≥ 60)	–	HAI	781	67
Randomizzato, a gruppi paralleli, in triplo cieco	Hong Kong	2017/18	Anziani (≥ 60)	QIVe, hdTIV, rQIV	HAI, MN, CMI	508	74,75

Immunogenicità assoluta di aTIV (tutti i soggetti anziani)

Partendo dall'analisi della risposta anticorpale assoluta verso i ceppi simil-vaccinali è emerso che il criterio CBER per SCR è stato soddisfatto nell'82,9%, 89,2% e 50,0% dei casi, rispettivamente, per i (sotto)tipi A(H1N1), A(H3N2) e B. Per quel che riguarda il criterio CBER per SPR la percentuale degli studi che soddisfacevano tale parametro è stata del 74,2%, 100% e 68,8%, rispettivamente, per i (sotto)tipi A(H1N1), A(H3N2) e B.

Almeno un ceppo eterovariante o "driftato" è stato testato in 11 studi [32, 39, 40, 42, 44, 47, 51, 53, 54, 59, 74] e il sottotipo A(H3N2) è stato il più rappresentativo (un totale di 20 diversi ceppi antigenicamente dissimili sono stati valutati in HAI). Il SCR per i (sotto)tipi

A(H1N1), A(H3N2) e B variava, rispettivamente, dal 6,3% al 68,1%, dal 25,0% al 84,0% e dal 12,0% al 52,8%. I corrispettivi SPR rientravano nell'intervallo del 31,9–87,5%, 47,5–100% e 52,7–96,7%, rispettivamente (Figura 2). Da notare che nello studio di Camilloni et al. [40] e in quello di Cowling et al. [74] è stata anche esaminata l'immunogenicità *cross-lineage* di aTIV; in entrambi i casi aTIV conteneva il *lineage* B Victoria. In particolare, Camilloni et al. [40] hanno dimostrato che, in seguito a somministrazione di una dose di aTIV, il 96,7% e il 52,7% degli anziani presentavano titoli HAI $\geq 1:40$ nei confronti, rispettivamente, dei ceppi B/Sichuan/379/99 e B/Shanghai/361/02, entrambi appartenenti al *lineage* B Yamagata non incluso nella formulazione 2003/04 di aTIV. Cowling et al. [74] hanno, invece, testato il ceppo B/Pukhet/3073/13: una dose

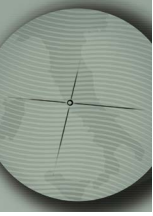
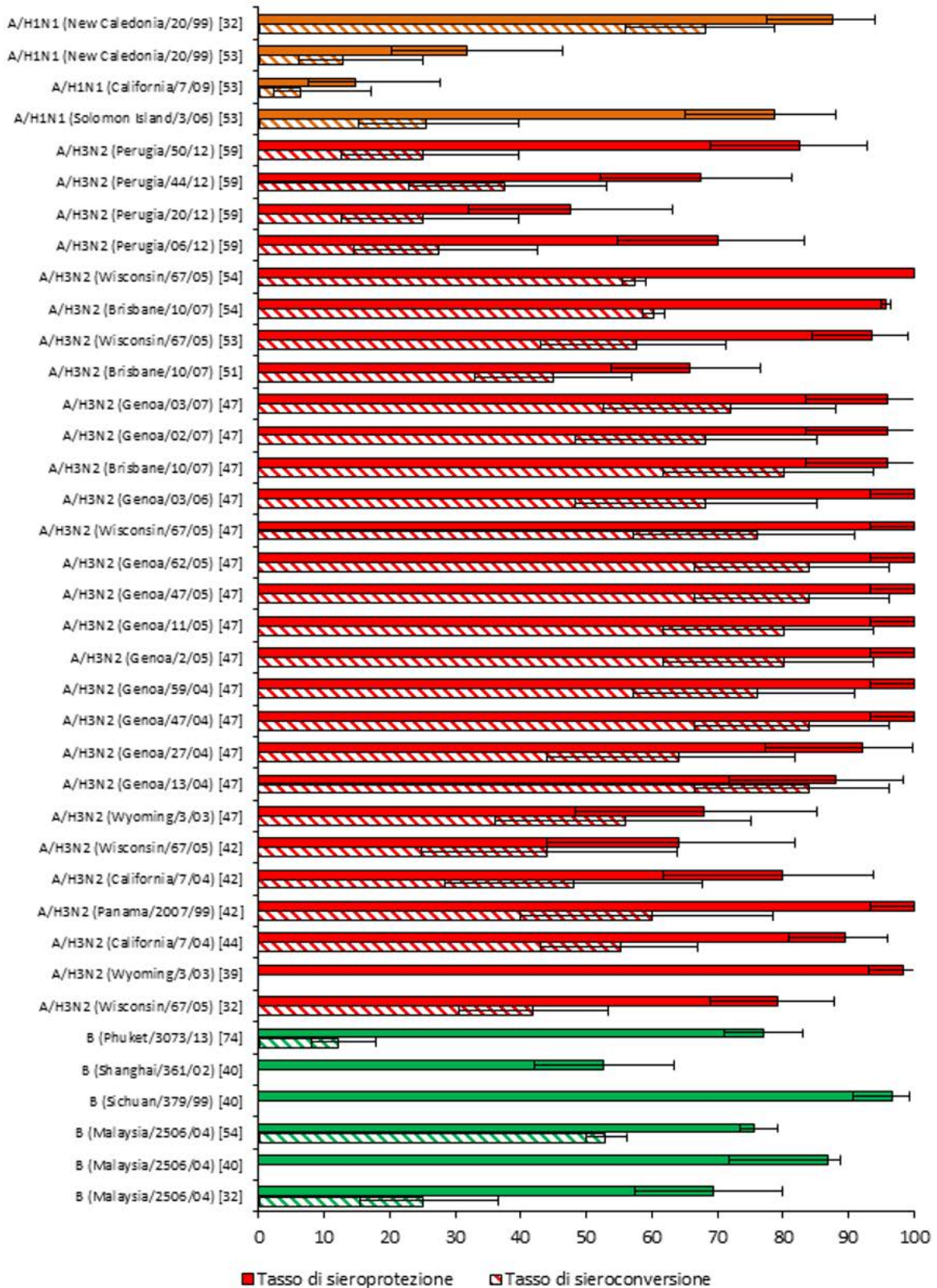


FIGURA 2

TASSI DI SIEROCONVERSIONE E DI SIEROPROTEZIONE (UTILIZZANDO IL TEST DI INIBIZIONE DELL'EMOAGGLUTINAZIONE) VERSO I CEPPI A(H3N2) ETEROVARIANTI



di aTIV contenente il ceppo Victoria (B/Brisbane/60/08) è stata associata ad un SPR del 77% e un SCR del 12%.

I saggi di SRH e di MN utilizzati negli studi [37, 42, 47, 50, 58, 74] correlavano generalmente bene con quello di HAI.

Immunogenicità relativa di aTIV (tutti i soggetti anziani)

Abbiamo, in seguito, analizzato i RCT che hanno effettuato il confronto diretto aTIV vs TIVE in termini di diversi parametri di immunogenicità relativa quantificata per mezzo di HAI. I RCT inclusi sono stati meta-analizzati, applicando i modelli RE. A seconda del parametro di immunogenicità relativa e/o del (sotto)tipo virale valutato, sono stati meta-analizzati 14–21 studi (Tabella 5). aTIV è risultato più immunogeno di TIVE, indipendentemente dal parametro di immunogenicità considerato. In particolare, a seconda del (sotto)tipo simil-vaccinale, il RR di sierconversione è stato del 17–28% più alto ($P < 0,05$) nel braccio di aTIV. È interessante notare che il vantaggio di aTIV su TIVE è risultato più pronunciato (+35%) per quel che riguarda il SCR verso i ceppi A(H3N2) “driftati”. La magnitudine della risposta anticorpale è stata del 26–51% più alta nel gruppo di aTIV. Un quadro simile è stato osservato per il SPR. L’eterogeneità tra gli studi inclusi è stata

sostanziale (I^2 del 48–88%), giustificando l’uso dei modelli RE (Tabella 5).

I risultati analizzati negli studi che utilizzavano anche MN [42, 47] hanno prodotto esiti paragonabili: aTIV era generalmente associato al più alto titolo di anticorpi neutralizzanti sviluppato contro i ceppi A(H3N2) “driftati”.

La risposta cellulo-mediata di aTIV è stata estensivamente valutata in un RCT pubblicato da Cowling et al. [74] e da Kavian et al. [75]. In questi due studi [74, 75] l’uso di aTIV è stato associato con vantaggi significativi.

Immunogenicità di aTIV in alcune categorie di anziani

Un RCT di fase 3 *pivotal* [54] ha incluso anche un sottogruppo di over65 definiti ad alto rischio (es. affetti da alcune patologie concomitanti) pari al 37% circa. L’immunogenicità relativa di aTIV vs TIVE in questo sottogruppo di anziani era sovrapponibile a quella osservata nella popolazione anziana generale (i.e. tutta la popolazione dello studio). In particolare, per quel che riguarda la differenza nei tassi di SCR misurata da HAI, aTIV è risultato significativamente più immunogeno rispetto a TIVE dell’11,1% (IC 95%: 7,5–14,6%), del 13,5% (IC 95%: 9,8–17,2%) e del 5,0% (IC 95%: 1,4–8,5%) rispettivamente per i ceppi A(H1N1), A(H3N2) e B simil-vaccinali. Nella

TABELLA 5

MODELLI A EFFETTI CASUALI DI CONFRONTO DIRETTO TRA IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® E I VACCINI TRIVALENTI NON ADIUVATI, PER PARAMETRO DI IMMUNOGENICITÀ, (SOTTO)TIPO VIRALE E SIMILITUDINE ANTIGENICA

CRITERIO	N STIME	VIRUS	SIMILITUDINE ANTIGENICA	STIMA POOLED (IC 95%)	P, %
Tasso di sierconversione, rischio relativo	17	A(H1N1)	Simil-vaccinale	1.17 (1.08–1.26)	72
	19	A(H3N2)	Simil-vaccinale	1.21 (1.12–1.30)	75
	17	B	Simil-vaccinale	1.28 (1.17–1.40)	61
	21	A(H3N2)	Eterovariante	1.35 (1.23–1.49)	57
Tasso di sieroprotezione, rischio relativo	14	A(H1N1)	Simil-vaccinale	1.05 (1.02–1.09)	88
	16	A(H3N2)	Simil-vaccinale	1.05 (1.02–1.08)	75
	14	B	Simil-vaccinale	1.06 (1.02–1.08)	75
	21	A(H3N2)	Eterovariante	1.03 (1.01–1.06)	73
Geometric Mean Ratio	15	A(H1N1)	Simil-vaccinale	1.32 (1.13–1.55)	83
	20	A(H3N2)	Simil-vaccinale	1.51 (1.35–1.68)	65
	15	B	Simil-vaccinale	1.26 (1.17–1.36)	48

sottopopolazione considerata aTIV si è dimostrato più immunogeno (come misurato dalla differenza nei tassi di SCR) verso i ceppi eterovarianti, sebbene la significatività statistica sia stata raggiunta solo per i ceppi del tipo A [A(H1N1): 12,3% (IC95%: 4,8–19,9%); A(H3N2): 12,6% (IC 95%: 5,0–20,2%); B: 4,8% (IC95%: -2,1–11,8%)] [54]. Inoltre, lo studio *pivotal* di Frey et al. [54] ha eseguito un'analisi *post-hoc* [55] al fine di verificare l'impatto immunosoppressivo delle statine sull'immunogenicità dei vaccini influenzali. È stato dimostrato che l'assunzione cronica di questi farmaci può determinare la diminuzione sia dell'immunogenicità di aTIV che di TIVe, specialmente in caso di statine sintetiche e verso ceppi appartenenti al sottotipo A(H3N2). In particolare, tale analisi ha evidenziato un'associazione tra l'uso delle statine e la riduzione relativa dei GMT del 38% (IC 95%: 27–50%), del 67% (IC 95%: 54–80%) e del 38% (IC 95%: 28–49%), rispettivamente per i ceppi A(H1N1), A(H3N2) e B. Il gruppo di controllo considerato era composto da soggetti non in terapia con le stesse [55].

L'immunogenicità assoluta di aTIV nei pazienti anziani affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata analizzata da de Roux et al. [35]. Uno degli obiettivi dello studio era comprendere se l'uso cronico di una terapia steroidea (sommministrata per via inalatoria o sistemica) avesse potuto alterare l'immunogenicità di aTIV. A tale proposito, i soggetti di età 60–89 anni sono stati suddivisi in tre gruppi: (i) anziani in terapia steroidea sistemica; (ii) anziani in terapia steroidea somministrata per via inalatoria e (iii) gruppo di controllo anamnesticamente sano. È stato dimostrato che, rispetto ai controlli sani, l'uso di corticosteroidi (sia sistemici che locali) non influenzava la risposta anticorpale sviluppata, indipendentemente dal (sotto)tipo virale e parametro immunologico considerato. Gli autori hanno concluso che aTIV è immunogeno in questo gruppo di pazienti anziani [35].

Iorio et al. [43] hanno invece dimostrato l'immunogenicità di aTIV nei pazienti in terapia cronica anticoagulante somministrata *per os* (soggetti affetti da malattie cardio/cerebrovascolari croniche). Non è stata dimostrata alcuna interferenza da parte degli anticoagulanti sulla risposta anticorpale in seguito alla somministrazione di aTIV [43].

Infine, l'immunogenicità di aTIV nei pazienti dializzati è stata studiata da Noh et al. [66]. In questo studio in aperto i pazienti affetti da

insufficienza renale cronica erano randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere una dose di aTIV (N=88, di cui il 24% ≥65 anni) o TIVe (N=86, di cui il 33% ≥65 anni). Sebbene lo studio abbia arruolato anche soggetti adulti non anziani, sono stati presi in considerazione solo i dati riguardanti gli over65. Un mese dopo la vaccinazione con aTIV il 52,4% (IC 95%: 32,4–71,7%), il 47,6% (IC 95%: 28,3–67,6%) e il 33,3% (IC 95%: 17,1–54,8%) degli over65 erano sierconvertiti contro, rispettivamente, A(H1N1), A(H3N2) e B. I corrispettivi tassi di SCR nel gruppo di TIVe sono risultati sostanzialmente più bassi [A(H1N1): 25,0% (IC 95%: 12,4–43,6%); A(H3N2): 28,6% (IC 95%: 15,1–47,2%); B: 7,1% (IC 95%: 0,9–23,7%)]. Nonostante la differenza di SCR tra aTIV vs TIVe fosse del 66–469% maggiore nel gruppo di aTIV, essa è risultata statisticamente significativa (anche tenendo conto dell'esigua numerosità del campione) solo per il virus B 33,3% vs 7,1% (P=0,03). Un quadro paragonabile è stato osservato anche per gli altri parametri di immunogenicità misurata tramite HAI [66].

Persistenza anticorpale

Il primo RCT in assoluto di Minutello et al. [24] ha dimostrato che 360 giorni dopo la prima dose (stagione 1992/93), aTIV era associato ad un valore più alto di GMT rispetto a TIVe del 15%, 4% e 43%, rispettivamente verso i (sotto) tipi A(H1N1), A(H3N2) e B [24]. Lo studio *pivotal* di Frey et al. [54] ha valutato la persistenza di anticorpi HAI in un sotto-campione di anziani vaccinati con aTIV (N=189) o TIVe (N=191) a distanza di 181 e 366 giorni. Nel gruppo di aTIV le GMT erano tendenzialmente più alte, sia contro i ceppi vaccinali che eterovarianti, anche se la significatività statistica è stata raggiunta solo il ceppo A(H3N2) omologo [54]. Altri studi disponibili [36, 53, 58, 60, 63] hanno generalmente sottolineato una persistenza anticorpale in seguito alla vaccinazione con aTIV, la quale, nella maggior parte dei casi, soddisfaceva gli ex-criteri di immunogenicità europei.

A conferma dei risultati soprariportati, lo studio di Kavian [75], condotto su modello animale, ha dimostrato che il vaccino adiuvato determinava un significativo aumento selettivo delle IGG ad alta avidità nei confronti dell'HA-H3N2 al giorno 7 e tale aumento si manteneva 1 anno dopo la vaccinazione. Inoltre, è stato osservato che il vaccino stimolava un incremento degli anticorpi specifici del gambo dell'HA

al giorno 7 che anche in questo caso i livelli anticorpali rimanevano invariati 1 anno dopo la vaccinazione. Tali risultati dimostrano che il vaccino adiuvato induce risposte anticorpali superiori in termini di memoria a lungo termine.

EFFICACIA CLINICA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Caratteristiche degli studi di efficacia clinica inclusi

Sono stati individuati 29 studi [33, 38, 45, 48, 56, 57, 61, 62, 68, 72, 73, 77–80, 82–89, 91–96] relativi agli aspetti di efficacia clinica assoluta o relativa di aTIV; la loro descrizione è riportata nella Tabella 6. In breve, le stime provenivano da un totale di 20 stagioni diverse (1998/99, 2002/03–2019/20) e la maggior parte degli studi ($N=20$) erano condotti in Europa (in particolar modo in Italia, $N=11$). Dal punto di vista del disegno dello studio, 17 lavori erano di tipo caso–controllo, di varia impostazione, 9 di coorte retrospettiva, 2 di coorte prospettica e uno studio era un RCT a *cluster*. Quest'ultimo [94] disegno di studio combina gli aspetti di *efficacy* ed *effectiveness* ed è particolarmente vantaggioso per studiare l'efficacia vaccinale nell'ambito delle strutture residenziali [97]. Per tale motivo, questo studio [94] sarà presentato separatamente.

Efficacia clinica relativa di aTIV vs TIVe come da studio randomizzato a cluster

Uno studio statunitense recentemente pubblicato [94] ha valutato alcuni aspetti di efficacia clinica relativa di aTIV vs TIVe. Durante la stagione 2016/17 un totale di 823 strutture residenziali (SR) sono state randomizzate per ricevere una dose di aTIV (N complessivo di anziani = 24.926) o TIVe (N complessivo di anziani = 25.086). È emerso che aTIV era significativamente ($P<0,05$) più efficace rispetto a TIVe del 20% [RR=0,80 (IC 95%: 0,66–0,98)] e del 6% [RR=0,94 (IC 95%: 0,89–0,99)] nel prevenire, rispettivamente, le ospedalizzazioni dovute all'influenza/polmonite o quelle dovute a qualsiasi causa. Non è stata, invece, osservata una differenza statisticamente significativa per quel che riguarda l'ospedalizzazione per tutte le malattie respiratorie [RR=0,93 (IC 95%:

0,83–1,04)] o la mortalità per tutte le cause [RR=1,05 (IC 95%: 0,99–1,10)]. Gli autori hanno concluso che aTIV è stato più efficace rispetto a TIVe nel prevenire le ospedalizzazioni relative all'influenza/polmonite e per tutte le cause in una stagione caratterizzata dalla predominanza del virus A(H3N2), dove TIVe è stato relativamente inefficace [94].

Effectiveness assoluta di aTIV

La Tabella 7 riporta 24 stime disponibili, riguardanti l'*effectiveness* assoluta di aTIV nei confronti di diversi parametri relativi all'influenza confermata in laboratorio. I parametri estratti variavano notevolmente a seconda del *setting*, della stagione e soprattutto del (sotto)tipo considerato. Tuttavia, l'*effectiveness* assoluta è stata statisticamente diversa dallo zero in più della metà dei casi. È interessante notare che lo studio di Bella et al. [73] abbia dimostrato un'*effectiveness* assoluta di aTIV pari al 44,5% (IC 95%: 8,5–66,3%) in una stagione 2017/18 caratterizzata (almeno in Italia) da un B *lineage mismatch* quasi totale [73], supportando quindi la tesi della *cross-protection* di aTIV descritta sopra.

L'*effectiveness* assoluta *pooled* ($N=6$) di aTIV contro l'influenza di tipo A o B è stata del 44% (IC 95%: 21–60%) con un importante livello di eterogeneità ($I^2=55%$). Per quanto riguarda l'analisi di sensibilità, nel momento in cui lo studio di Mira-Iglesias et al. [86] è stato escluso, l'eterogeneità è diventata nulla ($I^2=0%$) e l'*effectiveness pooled* è incrementata al 53% (IC 95%: 42–62%). La stratificazione della stima meta-analitica per *setting* ha evidenziato che l'*effectiveness* risultava più alta nell'ambito delle cure primarie ($N=2$) [64% (IC 95: 17–84%); $I^2=0%$] rispetto al *setting* ospedaliero ($N=4$) [40% (IC 95: 11–60%); $I^2=71%$].

La Tabella 8 riporta gli *outcomes* derivanti dagli studi che riportavano gli esiti relativi alle cosiddette misure *proxy* dell'influenza (i.e. eventi che correlano con influenza confermata in laboratorio). Di 14 stime estratte solo uno [57] è risultato non statisticamente significativo all' $\alpha<0,05$ (nonostante l'enorme *effect size* dell'88%, $P=0,09$). Per quel che riguarda l'*effectiveness* assoluta di aTIV contro l'ospedalizzazione per influenza e/o polmonite verosimilmente attribuibile al virus influenzale le stime variavano dal 20% al 87,8%. La stima meta-analitica ($N=6$) è stata del 42% (IC

TABELLA 6

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI EFFICACIA CLINICA CONSIDERATI

DISEGNO DELLO STUDIO	ESITO RELATIVO ALL'INFLUENZA	PAESE	STAGIONE INFLUENZALE	RIF
Prospettico	Sindrome influenzale (ILI)	Italia	1998/99	33
Caso-controllo	Ospedalizzazione urgente per polmonite	Spagna	2002/03	38
Caso-controllo	Ospedalizzazione per polmonite, eventi cardio- e cerebrovascolari acuti	Spagna	2004/05	45
Prospettico	Ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2006/07–2008/09	48
Caso-controllo prospettico	Ospedalizzazione per influenza confermata	Spagna	2010/11	56
Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2010/11	57
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione per influenza confermata e non	Spagna	2010/11	77
Caso-controllo prospettico	Influenza confermata	Canada	2011/12	61
Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2010/11, 2011/12	62
Caso-controllo innestato	Ospedalizzazione per polmonite e eventi cardio/cerebrovascolari acuti	Italia	2002/03–2015/16	72
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2011/12–2016/17	91
Caso-controllo a test negativo	Ospedalizzazione per influenza A(H ₃ N ₂)	Canada	2014/15	80
Caso-controllo a test negativo	Influenza confermata	Europa	2014/15	79
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o mortalità per influenza, polmonite o cause cardiorespiratorie	Italia	2014/15–2016/17	85
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o mortalità per influenza, polmonite o cause cardiorespiratorie	Italia	2016/17	95
RCT a cluster	Ospedalizzazione per influenza o polmonite, cause respiratorie o tutte le cause, mortalità per tutte le cause	Stati Uniti	2016/17	94
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione per cause respiratorie e cardiorespiratorie	Stati Uniti	2016/17, 2017/18	92
Caso-controllo a test negativo	Influenza confermata	Europa	2016/17, 2017/18	88
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza, visita medica per influenza	Stati Uniti	2017/18	68
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza, visita medica per influenza, ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per cause cardiorespiratorie	Stati Uniti	2017/18	93
Caso-controllo a test negativo	Gravi infezioni respiratorie acute (SARI – Severe Acute Respiratory Infection) confermata in laboratorio	Italia	2017/18	73

TABELLA 6

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI EFFICACIA CLINICA CONSIDERATI

DISEGNO DELLO STUDIO	ESITO RELATIVO ALL'INFLUENZA	PAESE	STAGIONE INFLUENZALE	RIF
Caso-controllo a test negativo	Ospedalizzazione per influenza confermata	Spagna	2017/18	86
Caso-controllo a test negativo	Ospedalizzazione per influenza confermata	Regno Unito	2018/19	83
Caso-controllo a test negativo	Influenza confermata (cure primarie)	Regno Unito	2018/19	82
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza	Stati Uniti	2018/19	87
Caso-controllo a test negativo	Influenza confermata (cure primarie)	Italia	2018/19	84
Caso-controllo a test negativo	Gravi infezioni respiratorie acute (SARI – Severe Acute Respiratory Infection) confermata in laboratorio	Italia	2018/19	89
Caso-controllo a test negativo	Influenza confermata	Australia	2019	78
Coorte retrospettiva	Ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza	Stati Uniti	2019/20	96

TABELLA 7

EFFECTIVENESS ASSOLUTA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO

STUDIO [RIF]	(SOTTO)TIPO	SETTING	STAGIONE	EFFECTIVENESS CORRETTA, % (IC 95%)
Puig-Barberà et al. [56]	A/B	O	2010/11	43,2 (-111,2-84,7)
Van Buynder et al. [61]	A/B	CP+SR	2011/12	58 (5-82)
Van Buynder et al. [61]	A/B	CP	2011/12	72 (2-93)
Pebody et al. [82]	A/B	CP	2018/19	62,0 (3,4-85,0)
Bella et al. [73]	A/B	O	2017/18	48,3 (18,7-67,2)
Mira-Iglesias et al. [86]	A/B	O	2017/18	9,97 (-24,3-34,86)
Pebody et al. [83]	A/B	O	2018/19	53,8 (39,8-64,5)
Pebody et al. [82]	A	CP	2018/19	62,0 (3,4-85,0)
Rizzo et al. [89]	A	O	2018/19	40,2 (11,9-59,4)
Bellino et al. [84]	A	CP	2018/19	21,4 (-49,5-58,7)
Valenciano et al. [79]	A(H1N1)pdm09	CP	2014/15	79,8 (31,0-94,1)
Mira-Iglesias et al. [86]	A(H1N1)pdm09	O	2017/18	54,12 (15,32-75,14)
Bella et al. [73]	A(H1N1)pdm09	O	2017/18	67,5 (8,9-88,4)
Pebody et al. [83]	A(H1N1)pdm09	O	2018/19	65,9 (50,6-76,4)
Bellino et al. [84]	A(H1N1)pdm09	CP	2018/19	2,0 (-116,8-55,8)
Valenciano et al. [79]	A(H3N2)	CP	2014/15	14,0 (-34,1-44,9)
Gilca et al. [80]	A(H3N2)	O	2014/15	-39 (-142-20)
Kissling et al. [88]	A(H3N2)	CP	2016/17, 2017/18	49 (12-71)
Mira-Iglesias et al. [86]	A(H3N2)	O	2017/18	-23,93 (-87,94-18,28)

TABELLA 7

EFFECTIVENESS ASSOLUTA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO

STUDIO [Rif]	(SOTTO)TIPO	SETTING	STAGIONE	EFFECTIVENESS CORRETTA, % (IC 95%)
Pebody et al. [83]	A(H ₃ N ₂)	O	2018/19	39,5 (4,8–69,5)
Bellino et al. [84]	A(H ₃ N ₂)	CP	2018/19	35,2 (-50,8–72,1)
Sullivan et al. [78]	A(H ₃ N ₂)	CP	2019	50 (16–70)
Valenciano et al. [79]	B	CP	2014/15	51,9 (-6,2–78,2)
Bella et al. [73]	B	O	2017/18	44,5 (8,5–66,3)

Note: Le stime statisticamente significative ($P < 0,05$) sono riportate **in grassetto**. CP: cure primarie; O: ospedalizzazione; SR: strutture residenziali.

TABELLA 8

EFFECTIVENESS ASSOLUTA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI CORRELABILI ALL'INFLUENZA

STUDIO [Rif]	ESITO	SETTING	STAGIONE	EFFECTIVENESS CORRETTA, % (IC 95%)
Iob et al. [33]	Sindrome influenzale (ILI)	SR	1998/99	94 (47–100)^a
Puig-Barberà et al. [38]	Ospedalizzazione per polmonite	O	2002/03	48 (20–66)
Puig-Barberà et al. [45]		O	2004/05	69 (29–86)
Bellino et al. [85]		O	2014/15–2016/17	20 (12–28)
Bellino et al. [85]	Ospedalizzazione per influenza	O	2014/15–2016/17	34 (17–48)
Gasparini et al. [57]	Ospedalizzazione per influenza o polmonite	O	2010/11	87,8 (0–98,9)
Spadea et al. [62]		O	2011/12	49 (30–60)
Puig-Barberà et al. [45]	Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti	O	2004/05	87 (35–79)
Bellino et al. [85]		O	2014/15–2016/17	10 (3–16)
Puig-Barberà et al. [45]	Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti	O	2004/05	93 (52–99)
Bellino et al. [85]	Ospedalizzazione per cause respiratorie	O	2014/15–2016/17	13 (3–22)
Bellino et al. [85]	Ospedalizzazione per tutte le cause	O	2014/15–2016/17	13 (10–15)
Bellino et al. [85]	Mortalità per eventi attribuibili all'influenza	Q	2014/15–2016/17	37 (31–42)
Fabiani et al. [95]	Ospedalizzazione o mortalità per eventi attribuibili all'influenza	Q	2016/17	16 (12–19)

Note: Le stime statisticamente significative ($P < 0,05$) sono riportate **in grassetto**. ^aSolo la stima non corretta è disponibile. O: ospedalizzazione; Q: qualsiasi setting; SR: strutture residenziali.

95%: 24–55%) con un livello di eterogeneità sostanziale ($I^2=74%$).

Effectiveness relativa di aTIV

La Tabella 9 riporta i risultati riguardanti l'effectiveness relativa di aTIV rispetto ad altri vaccini. È stata individuata un'alta variabilità

delle stime, a seconda del periodo o dei parametri del disegno dello studio, dell'outcome relativo all'influenza e del comparatore. Nella Figura 3 è riportato un *forest plot* che confronta aTIV con altri vaccini a dosaggio standard tri- e/o quadrivalenti non adiuvati con MF59® a seconda delle principali caratteristiche degli studi. Si evince che aTIV è risultato generalmente più efficace rispetto ai comparatori

indipendentemente dall'*outcome* considerato. È da notare che negli studi condotti in periodi pluriennali (da 3 a 15 stagioni consecutive [48, 72, 91]) aTIV è stato costantemente più efficace ($P<0,05$) rispetto a TIVe e/o QIVe del 25–39%.

Abbiamo condotto una meta-analisi RE sull'*effectiveness* relativa contro influenza confermata/ILI di aTIV vs i vaccini trivalenti non adiuvati con MF59®, includendo 4 studi [33, 61, 77, 83]. La stima *pooled* ($I^2=0\%$) è risultata del 41,9% (IC 95%: 29,7–52,1%). Tuttavia, lo studio di Iob et al. [33], condotto tra soggetti istituzionalizzati, aveva come esito ILI senza

conferma di laboratorio ed era l'unico che riportava una stima non corretta. Per tale motivo, abbiamo rieseguito la meta-analisi di tre studi [61, 77, 83] che riportavano le stime dell'*effectiveness* relativa corretta contro l'influenza confermata in laboratorio. La stima *pooled* è risultata pari al 34,6% (IC 95%: 2,0–66,0%).

Per quel che riguarda le cosiddette misure *proxy* dell'influenza confermata, è stato ritenuto possibile meta-analizzare l'*effectiveness* relativa aTIV vs TIVe e/o QIVe per i seguenti esiti: ospedalizzazione per influenza e/o polmonite, ospedalizzazione o visita al pronto soccorso

TABELLA 9

EFFECTIVENESS RELATIVA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA

STUDIO	OUTCOME	STAGIONE	CONFRONTO	EFFECTIVENESS RELATIVA CORRETTA, % (IC 95%)
Puig-Barberà et al. [77]	Influenza confermata di qualsiasi tipo	2010/11	aTIV vs vTIV	25 (-24–54)
Van Buynder et al. [61]		2011/12	aTIV vs TIVe	63 (4–86)
Pebody et al. [83]		2018/19	aTIV vs TIVe/QIVe	29,6 (-83,4–73)
Pebody et al. [83]	Ospedalizzazione per influenza A(H1N1)pdm09	2018/19	aTIV vs TIVe/QIVe	2,8 (-358,1–79,4)
Pebody et al. [83]	Ospedalizzazione per influenza A(H3N2)	2018/19	aTIV vs TIVe/QIVe	42,5 (-133,7–85,8)
Iob et al. [33]	Sindrome influenzale (ILI)	1998/99	aTIV vs TIVe	44 (18–47)^a
Mannino et al. [48]	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	2006/07–2008/09	aTIV vs TIVe	25 (2–43)
Cocchio et al. [91]		2011/12–2016/17	aTIV vs TIVe/QIVe	33 (25–41)
Izurieta et al. [68]	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza	2017/18	aTIV vs TIVe	3,6 (0,7–6,4)
			aTIV vs QIVe	3,9 (1,4–6,3)
			hdTIV vs aTIV	5,3 (3,3–7,3)
QIVc vs aTIV			7,5 (4,1–10,7)	
Pelton et al. [93]		aTIV vs TIVe	11,2 (2,3–19,4)	
		aTIV vs QIVe	8,6 (1,2–15,6)	
		aTIV vs hdTIV	3,2 (-2,7–8,9)	
Izurieta et al. [87]		2018/19	aTIV vs QIVe	7,7 (3,9–11,4)
			QIVc vs aTIV	-7,5 (-13,1–-2,2)
			hdTIV vs aTIV	-3,0 (-6,1–0,0)
2019/20	aTIV vs QIVe		8,2 (4,2–12,0)	
	QIVc vs aTIV	-5,8 (-11,7–-0,3)		
	hdTIV vs aTIV	-1,6 (-4,8–1,6)		
	rQIV vs aTIV	5,6 (-0,6–11,4)		
Izurieta et al. [68]	Ospedalizzazione per influenza (<i>inpatient stays</i>)	2017/18	aTIV vs TIVe	4,7 (0,9–8,3)

TABELLA 9

EFFECTIVENESS RELATIVA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA

STUDIO	OUTCOME	STAGIONE	CONFRONTO	EFFECTIVENESS RELATIVA CORRETTA, % (IC 95%)
Izurieta et al. [68]	Ospedalizzazione per influenza (<i>inpatient stays</i>)	2017/18	aTIV vs QIVe	2,5 (-0,8-5,8)
			hdTIV vs aTIV	7,7 (5,1-10,2)
			QIVc vs aTIV	7,1 (2,7-11,3)
Izurieta et al. [87]		2018/19	aTIV vs QIVe	6,5 (1,5-11,3)
			QIVc vs aTIV	-3,4 (-10,5-3,2)
			hdTIV vs aTIV	-1,4 (-5,4-2,4)
Izurieta et al. [96]		2019/20	aTIV vs QIVe	6,8 (1,4-11,9)
			QIVc vs aTIV	-3,4 (-11,0-3,8)
			hdTIV vs aTIV	0,1 (-4,1-4,2)
	rQIV vs aTIV		10,7 (2,7-17,9)	
Izurieta et al. [68]	Visita medica per influenza	2017/18	aTIV vs TIVe	-11,9 (-15,9--8,1)
			aTIV vs QIVe	-6,6 (-9,7--3,5)
			hdTIV vs aTIV	6,8 (4,6-8,9)
			QIVc vs aTIV	11,5 (7,9-15,0)
Pelton et al. [93]			aTIV vs TIVe	25,0 (17,0-32,2)
			aTIV vs QIVe	36,3 (31,0-41,2)
van Aalst et al. [92]	Ospedalizzazione per cause respiratorie	2016/17	hdTIV vs aTIV	13 (-6,4-32)
		2017/18	hdTIV vs aTIV	12 (2,1-21)
	Ospedalizzazione per cause cardiorespiratorie	2016/17	hdTIV vs aTIV	13 (2,3-23)
		2017/18	hdTIV vs aTIV	6 (0,6-11)
Lapi et al. [72]	Ospedalizzazione polmonite ed eventi cario/cerebrovascolari acuti	2001/02-2016/17	aTIV vs TIVe	39 (4-61)
		2016/17	aTIV vs TIVe	39 (6-60)
Pelton et al. [93]	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per polmonite	2017/18	aTIV vs TIVe	7,6 (3,7-11,3)
			aTIV vs QIVe	2,7 (-0,5-5,9)
			aTIV vs hdTIV	0,6 (-1,9-3,1)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per asma, BPCO o bronchiti		aTIV vs TIVe	4,0 (0,6-7,3)
			aTIV vs QIVe	-1,2 (-4,2-1,7)
			aTIV vs hdTIV	0,6 (-1,6-2,8)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per coronaropatie		aTIV vs TIVe	2,7 (-0,8-6,0)
			aTIV vs QIVe	-2,8 (-5,8-0,1)
			aTIV vs hdTIV	-0,1 (-2,3-2,0)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per infarto miocardico		aTIV vs TIVe	5,7 (-2,6-13,3)
			aTIV vs QIVe	2,7 (-4,2-9,0)
			aTIV vs hdTIV	-2,8 (-8,2-2,4)

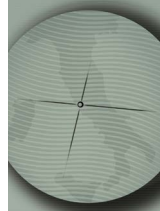


TABELLA 9

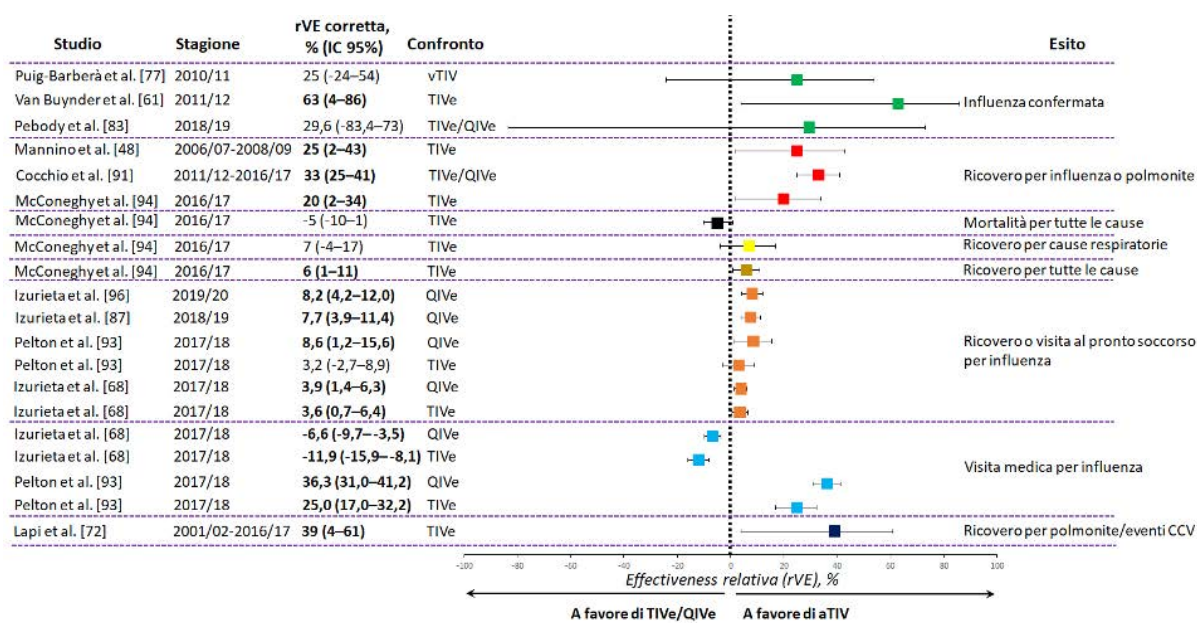
EFFECTIVENESS RELATIVA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA

STUDIO	OUTCOME	STAGIONE	CONFRONTO	EFFECTIVENESS RELATIVA CORRETTA, % (IC 95%)
Pelton et al. [93]	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per scompenso cardiaco congestizio	2017/18	aTIV vs TIVe	2,1 (-1,7-5,8)
			aTIV vs QIVe	1,5 (-1,6-4,5)
			aTIV vs hdTIV	1,5 (-0,8-3,8)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per eventi cerebrovascolari		aTIV vs TIVe	4,7 (-0,2-9,3)
			aTIV vs QIVe	3,3 (-0,7-7,2)
			aTIV vs hdTIV	0,5 (-2,6-3,6)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per ictus		aTIV vs TIVe	4,0 (-1,1-8,8)
			aTIV vs QIVe	3,7 (-0,4-7,7)
			aTIV vs hdTIV	0,5 (-2,7-3,6)
	Ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per altre cause respiratorie		aTIV vs TIVe	7,2 (4,6-9,7)
			aTIV vs QIVe	4,0 (1,9-6,2)
			aTIV vs hdTIV	2,4 (0,7-4,0)

Note: Le stime statisticamente significative ($P < 0,05$) sono riportate **in grassetto**. "Solo la stima non corretta è disponibile.

FIGURA 3

EFFECTIVENESS RELATIVA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® vs VACCINI TRI- E/O QUADRIVALENTI NEL PREVENIRE GLI ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA



per influenza, ospedalizzazione per influenza e visita medica per influenza. La stima meta-analitica dei due studi italiani aTIV vs TIVe [48] e aTIV vs TIVe/QIVe [91], i quali avevano come obiettivo l'analisi dell'esito relativo ai casi di

ospedalizzazione per influenza e/o polmonite, ha dimostrato un vantaggio significativo di aTIV vs TIVe e/o QIVe del 31,7% (IC 95%: 23,8-38,8%); non è stata osservata alcuna eterogeneità ($I^2=0\%$). Per l'esito relativo all'ospedalizzazione/

visita al pronto soccorso per influenza, è stato possibile ottenere le stime *pooled* separate per TIVe (N=2 studi, $I^2=0\%$) e QIVe (N=4 studi, $I^2=43\%$), rispettivamente, del 3,5% (IC 95%: 0,9–6,0%) e del 9,4% (IC 95%: 9,1–9,6%). Considerando, invece, solo le ospedalizzazioni (in inglese “*inpatient stays*”; N=3 studi) per influenza, aTIV è risultato più efficace di QIVe del 4,6% (IC 95%: 1,6–7,6%) con un' I^2 del 28%. Infine, non è stata osservata una differenza significativa tra aTIV e TIVe [8,1% (IC 95%: -36,0–37,9%)] e tra aTIV e QIVe [17,5% (IC 95%: -36,7–50,2%)] per quanto concerne le visite mediche per influenza; tuttavia, queste due meta-analisi erano associate a un'eterogeneità elevatissima ($I^2>98\%$).

Sono stati individuati anche 5 studi di coorte retrospettiva [68, 87, 92, 93, 96] riportanti un confronto diretto tra aTIV e hdTIV contro una varietà di esiti relativi all'influenza. Tutti i 5 studi sono stati condotti negli Stati Uniti nelle stagioni 2016/17 [92], 2017/18 [68, 93, 93], 2018/19 [87] e 2019/20 [96]. In particolare, i tre studi condotti da Izurieta et al. nelle stagioni 2017/18 [68], 2018/19 [87] e 2019/20 [96], che consideravano come con esito “ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza”, hanno dimostrato un'efficacia finale opposta e generalmente non significativa [2017/18: *effectiveness* relativa hdTIV vs aTIV: 5,3% (IC 95%: 3,3–7,3%); 2018/19: *effectiveness* relativa hdTIV vs aTIV: -3,0% (IC 95%: -6,1–0,0%); 2019/20: *effectiveness* relativa hdTIV vs aTIV: -1,6% (IC 95%: -4,8–1,6%);]. Lo studio di van Aalst et al. [92] ha, invece, analizzato esiti meno specifici (ospedalizzazione per tutte le cause respiratorie o cardiorespiratorie) ed ha stabilito un'*effectiveness* relativa di hdTIV vs aTIV del 6–13% (a seconda dell'*outcome* e della stagione). Infine, il recente studio di Pelton et al. [93] ha dimostrato un vantaggio di aTIV rispetto a hdTIV del 16,6% (IC 95%: 10,8–22,0%) nel prevenire le visite mediche per influenza e del 2,4% (IC 95%: 0,7–4,0%) nel diminuire l'ospedalizzazione/visita al pronto soccorso per altre cause respiratorie. I valori di *effectiveness* relativa per gli altri esiti considerati non erano statisticamente significativi [93] (Tabella 9).

L'analisi *pooled* di 4 studi [68, 87, 93, 96] di *effectiveness* relativa contro l'ospedalizzazione/visita al pronto soccorso per influenza non ha evidenziato alcuna differenza tra aTIV e hdTIV [0,3% (IC 95%: -4,6–5,1%)]. Analogamente non è stata osservata alcuna differenza significativa relativamente all'*outcome* “visite mediche dovute

all'influenza” [68, 93] [aTIV vs hdTIV: 5,2% (IC 95%: -21,3–25,9%)] e all'esito “ospedalizzazioni (*inpatient stays*) per influenza” [68, 87, 96] [aTIV vs hdTIV: -2,4% (IC 95%: -9,1–3,9%)]. Tuttavia, in tutti i tre modelli RE l'eterogeneità era particolarmente alta ($I^2>89\%$).

SICUREZZA DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Secondo l'RCP di aTIV [11], durante lo sviluppo clinico le reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$) erano cefalea, mialgia, dolorabilità/dolore nel sito di iniezione e affaticamento. Quelle comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sono risultate nausea, diarrea, vomito, sudorazione, artralgia, febbre, malessere e brividi, mentre il rash cutaneo è risultato di non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) riscontro. Per quel che concerne la reattogenicità nel sito di iniezione, l'arrossamento, il gonfiore, l'ecchimosi e l'indurimento sono risultati prevalenti. La maggior parte delle reazioni registrate erano di grado lieve o moderato e si risolvevano spontaneamente nell'arco di 1-2 giorni.

La Tabella 10 riporta le stime meta-analitiche relative al confronto tra aTIV e TIVe in termini di reattogenicità locale e sistemica, come dai RCT. aTIV risulta più reattogeno soprattutto a livello del sito di iniezione (dell'89%, del 54% e del 58% rispettivamente per il dolore, l'eritema e l'indurimento). Considerando le reazioni sistemiche, è stato osservato un aumento significativo dei brividi (RR=1,48) e della mialgia (RR=1,39). L'incremento della frequenza di febbre, malessere generale, artralgia e cefalea non è risultato, invece, statisticamente significativo (Tabella 10).

Il confronto con le altre tipologie di vaccini è disponibile in un RCT di Cowling et al. [76]. In particolare, al giorno 1 post-vaccinazione, la frequenza di indolenzimento nel sito di iniezione, paragonata a QIVe (17%), è stata più alta nei soggetti vaccinati sia con aTIV (21%, $P=0,05$) che con hdTIV (24%, $P=0,04$). Di rimando, al giorno 3–4 post-vaccinazione, gli anziani vaccinati con aTIV hanno riportato meno ($P<0,01$) dolore e gonfiore (rispettivamente 1,1% e 0,9%) rispetto a quelli vaccinati con QIVe (rispettivamente 4,8% e 4,6%) [76].

Successivamente abbiamo sintetizzato narrativamente i principali risultati sulla sicurezza di aTIV provenienti dagli studi di fase IV. Aggazzotti et al. [27] hanno condotto uno studio

TABELLA 10

 CONFRONTO TRA IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® E I VACCINI TRIVALENTI NON ADIUVATI
IN TERMINI DI REATTOGENICITÀ LOCALE E SISTEMICA

REAZIONE AVVERSA		N STUDI	STIMA POOLED		
			RR	IC 95%	I ² , %
Locale	Dolore	12	1,89	1,60–2,24	33
	Eritema	12	1,54	1,27–1,86	8
	Indurimento	11	1,58	1,10–2,28	44
Sistemica	Febbre ≥38°C	11	1,18	0,95–1,46	0
	Brividi	9	1,48	1,24–1,77	0
	Malessere	12	1,20	0,94–1,54	35
	Mialgia	11	1,39	1,05–1,83	43
	Artralgia	10	1,07	0,93–1,23	0
	Mal di testa	11	1,08	0,91–1,27	8

sul campo durante la stagione 1997/98 che ha coinvolto 13.721 anziani (aTIV: 9.171; TIVE: 4.550). Nei primi 7 giorni dopo la vaccinazione qualsiasi evento avverso è stato riscontrato nell'1,4% dei vaccinati con aTIV e nell'1,3% dei vaccinati con TIVE; di questi solo lo 0,3% e lo 0,4%, rispettivamente, erano possibilmente correlati alla vaccinazione. La differenza non è stata ritenuta significativa [RR=1,06 (IC 95%: 0,78–1,44)]. Un quadro analogo è emerso considerando l'intero periodo dello studio [8,2% vs 8,5% di cui lo 0,01% e lo 0,02%, rispettivamente, erano possibilmente correlati alla vaccinazione; RR=0,96 (IC 95%: 0,84–1,08)] [27]. La frequenza degli eventi avversi spontaneamente riportati è stata analogamente bassa anche in un altro studio italiano [90] condotto nell'ambito dell'*Enhanced Passive Safety Surveillance* (EPSS) durante tre stagioni consecutive (2015/16–2017/18). Su un totale di circa 1.000 dosi di aTIV somministrate in ogni stagione, 0,5%, 0,7% e 0,5% *case safety report* individuali, che corrispondevano a 9, 18 e 12 eventi avversi, sono stati ricevuti complessivamente in tre stagioni influenzali. La maggior parte degli eventi avversi riportati erano di gravità lieve/moderata ed erano al di sotto della frequenza attesa (a seconda del RCP) [90].

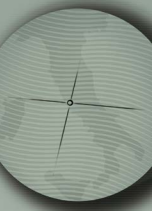
Lo studio sulla sicurezza di Villa et al. [49] condotto durante 3 stagioni influenzali (2006/07–2008/09) in Lombardia non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra gli over65 immunizzati con aTIV (esposizione totale: 88.449 dosi) o TIVE (esposizione totale: 82.539 dosi) in termini di ospedalizzazioni per eventi avversi di particolare interesse (anafilassi, epatite autoimmune, paralisi di

Bell, convulsioni, patologie demielinizzanti, encefaliti, sindrome di Guillain-Barré, porpora trombocitopenica autoimmune e vasculiti).

Nello studio sudcoreano di fase IV (sorveglianza *post-marketing*) di Yoo et al. [69], su un totale di 770 anziani vaccinati con aTIV, il 33% e il 19% hanno riportato, rispettivamente, eventi avversi sollecitati locali o sistemici. Per quel che riguarda gli eventi avversi non sollecitati (probabilmente o possibilmente correlati alla vaccinazione), la frequenza è stata dello 0,05% (4/765); gli eventi avversi erano: nasofaringite (N=1), disestesia nel sito di iniezione (N=1), prurito (N=1) e vertigini (N=1) [69].

Haber et al. [70] hanno analizzato i dati disponibili dal 1/07/2016 al 30/06/2018 nel sistema statunitense VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). Sono stati individuati 630 report relativi all'uso di aTIV; da notare che nel 48% dei casi aTIV è stato co-somministrato con un altro vaccino, come il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23 – *23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*) o il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13 – *13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*). Circa il 3% (N=21) degli eventi avversi sono stati classificati come seri ed è stato concluso che la frequenza dei report era simile tra aTIV e gli altri vaccini antinfluenzali disponibili [70].

Infine, il recente studio australiano di Pillsbury et al. [81] ha posto a confronto la sicurezza dei vaccini utilizzati nella stagione 2018. Qualsiasi evento avverso è stato riportato nel 6,3% (140/2.211), nel 6,4% (1.796/28.003) e nell'8,9% (1.716/19.306) degli anziani vaccinati



rispettivamente con QIVe, aTIV e hdTIV ($P<0,001$). Nell'analisi multivariata, rispetto ad aTIV, hdTIV era associato ad un significativo ($P<0,001$) incremento di qualsiasi evento avverso (RR=1,1) [81].

CO-SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® CON ALTRI VACCINI

Un RCT di Song et al. [65] ha esaminato la co-somministrazione di aTIV con PPV23. Nello studio un totale di 224 anziani è stato randomizzato 1:1:1:1 in quattro gruppi: (i) aTIV solo, (ii) aTIV+PPV23 uno per braccio, (iii) aTIV+PPV23 nello stesso braccio e (iv) PPV23 solo. Gli ex-criteri di immunogenicità europei erano soddisfatti in tutti i tre gruppi di vaccinati con aTIV. La differenza tra i gruppi non era statisticamente significativa per SCR, SPR ed incremento dei GMT indipendentemente dal ceppo vaccinale ad eccezione di SCR per il sottotipo A(H3N2) (Gruppo 1: 33,9%, Gruppo 2: 46,2%, Gruppo 3: 23,6%; $P=0,049$) e SPR per il virus B (Gruppo 1: 76,8%, Gruppo 2: 67,3%, Gruppo 3: 89,1%; $P=0,024$). L'immunogenicità verso gli antigeni pneumococcici era generalmente comparabile tra i gruppi per i sierotipi 5 ($P=0,599$), 18C ($P=0,385$) e 19A ($P=0,075$) anche se i GMT verso il sierotipo 6B del gruppo 3 erano più alti ($P=0,010$) rispetto al gruppo 4 (solo PPV23). La frequenza delle reazioni avverse locali e sistemiche era comparabile tra i quattro gruppi e la maggior parte era di natura lieve. Tuttavia, la frequenza di cefalea e brividi era significativamente maggiore nei gruppi 2, 3 e 4 rispetto al gruppo 1. Non sono stati registrati eventi avversi seri correlati alla vaccinazione.

Lo stesso gruppo di ricerca sudcoreano [67] ha successivamente studiato gli aspetti relativi all'immunogenicità e alla sicurezza della co-somministrazione di aTIV con PCV13. Un totale di 1.149 soggetti anziani è stato randomizzato secondo il criterio 1:1:1 in tre gruppi: (i) aTIV+PCV13, (ii) PCV13 solo e (iii) aTIV solo. La co-somministrazione dei due vaccini non ha prodotto un'interferenza clinicamente significativa a livello della risposta immune sia nei confronti degli antigeni influenzali che di quelli pneumococcici. La co-somministrazione dei due vaccini è stata giudicata sicura e comparabile tra i tre gruppi. Tuttavia, il dolore locale era significativamente ($P<0,01$) più frequente nel gruppo 1 (55,2%)

rispetto ai gruppi 2 (41,4%) e 3 (29,8%). L'arrossamento nel sito di iniezione era, invece, più frequente nei gruppi 1 e 2 rispetto al gruppo 3 (14% vs 8,6%). La mialgia è stata riscontrata più frequentemente ($P=0,017$) nei gruppi 1 e 2 rispetto al gruppo 3 (20,1/17,3% vs 12,8%). Le reazioni avverse erano tendenzialmente di gravità lieve e non sono stati registrati eventi avversi seri correlati alla vaccinazione [67].

CONCLUSIONI

La presente revisione sistematica e meta-analisi rappresenta un aggiornamento delle revisioni sistematiche pubblicate precedentemente dal nostro gruppo di ricerca [12, 98, 99] ed, ad oggi, rappresenta una delle rassegne sistematiche più complete ed aggiornate sull'immunogenicità, sull'efficacia e sulla sicurezza di aTIV. Un continuo aggiornamento delle revisioni sistematiche è altamente consigliabile al fine di catturare nuove evidenze [100].

Nel presente lavoro è emerso che aTIV nella popolazione anziana:

- È altamente immunogeno verso i tre componenti del vaccino e i parametri di immunogenicità generalmente riscontrati nei numerosi RCT di fase II-IV hanno soddisfatto i criteri regolatori;
- È generalmente più immunogeno relativamente ai ceppi simil-vaccinali rispetto alle formulazioni trivalenti non adjuvate. Le nostre stime meta-analitiche suggeriscono che la magnitudine della risposta anticorpale nei soggetti vaccinati con aTIV è del 26–51% più alta rispetto a TIVE;
- È tendenzialmente più immunogeno, rispetto alle formulazioni non adjuvate, relativamente ai ceppi antigenicamente dissimili o “driftati”, specialmente quelli appartenenti al sottotipo A(H3N2). L'immunogenicità crociata è confermata da alcuni studi di *effectiveness* condotti durante le stagioni caratterizzate da un *mismatch*;
- È efficace nella prevenzione sia dell'influenza confermata in laboratorio sia di altri eventi riconducibili all'influenza e le sue complicanze, sebbene le stime dell'efficacia vaccinale varino notevolmente di

- anno in anno;
- È generalmente più efficace sul campo, rispetto alle formulazioni tri- o quadrivalenti prodotte su uova non adiuvate con MF59®, nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e altri *outcome* riconducibili all'influenza. La nostra meta-analisi sull'*effectiveness* relativa di aTIV vs TIV ha dimostrato un vantaggio significativo ($P < 0,05$) del 34,6% (IC 95%: 2,0–66,0%) se si considera come *outcome* l'influenza confermata in laboratorio;
- Rispetto a hdTIV, presenta generalmente lo stesso profilo di *effectiveness* anche se gli studi disponibili sono pochi e le stime variano a seconda della stagione e/o dell'*outcome* considerato;
- Ha un profilo di sicurezza accettabile, anche se tende ad essere più reattogeno (soprattutto per quel che riguarda gli eventi avversi sollecitati nel sito di iniezione) rispetto alle

formulazioni non adiuvate. La sicurezza è stata confermata nei diversi studi di farmacovigilanza;

- Può essere co-somministrato con i vaccini antipneumococcici raccomandati per l'anziano italiano (PCV13 e PPV23) senza un'interferenza clinicamente significativa sia in termini di immunogenicità che di sicurezza.

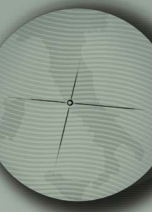
Per concludere, aTIV è in commercio dal 1997 e centinaia di milioni di dosi sono state distribuite nel mondo [5]. In questi 23 anni, l'uso di aTIV è stato preferenzialmente raccomandato in diversi Paesi, come l'Italia (per i soggetti di età ≥ 70 anni [101]), il Regno Unito (per tutti i soggetti di età ≥ 65 anni [102, 103]) e l'Australia (per tutti i soggetti di età ≥ 65 anni [104]). Infine, la formulazione quadrivalente di aTIV (vedi il capitolo successivo) è stata recentemente autorizzata in Europa [105] (Italia inclusa [106]), Stati Uniti [107] e Australia [108].

Bibliografia

- [1] World Health Organization (WHO). Global influenza strategy 2019–2030. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
- [2] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
- [3] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211(2):144-56.
- [4] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. 2013;14(5):428-36.
- [5] O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, Rappuoli R, Giudice GD. The history of MF59 adjuvant: A phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(1):13-30.
- [6] Apostolico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res*. 2016; 2016:1459394.
- [7] Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine*. 2008;26(26):3209-22.
- [8] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1733-41.
- [9] O'Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine*. 2012;30(29):4341-8.
- [10] Tritto E, Mosca F, De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2009;27(25):3331-4.
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Flud, caratteristiche tecniche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004166_031840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [12] Panatto D, Lai PL, Amicizia D. Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia: una revisione sistematica e meta-analisi dell'immunogenicità, dell'efficacia e della sicurezza. In: Calabrò et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare:

- Flucelvax Tetra. QIJPH 2019;8(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n5.pdf>.
- [13] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence*. 2015;7(6):e1000114.
- [14] University of York. PROSPERO Database. Disponibile su: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
- [15] United Nations (UN). World population ageing 2019. Disponibile su: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
- [16] European Medicines Agency (EMA). Guideline on influenza vaccines. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
- [17] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-seasonal-inactivated-influenza-vaccines>.
- [18] Domnich A, Manini I, Panatto D, Calabrò GE, Montomoli E. Immunogenicity measures of influenza vaccines: A study of 1164 registered clinical trials. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):325.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antigenic characterization. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/professionals/antigenic.htm>.
- [20] World Health Organization (WHO). Evaluation of influenza vaccine effectiveness. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255203/9789241512121-eng.pdf;jsessionid=B092B012B861998787BEB21F028387EA?sequence=1>.
- [21] The United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Handbook for developing evidence-based recommendations. Version 1.2. Disponibile su: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/downloads/handbook.pdf>.
- [22] Barendregt JJ, Su hail AD. MetaXL User Guide. Disponibile su: http://www.epigear.com/index_files/MetaXL%20User%20Guide.pdf.
- [23] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponibile su: <http://www.R-project.org/>.
- [24] Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 1999;17(2):99-104.
- [25] De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17(23-24):3094-101.
- [26] Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fracapane E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(2):135-40.
- [27] Aggazzotti G, Righi E, Belevi E, Tanzi ML, Lambertini A, Ferrari L, et al. A phase IV trial of an adjuvanted vaccine. *J Prev Med Hyg*. 2010; 42:26-9.
- [28] Baldo V, Menegon T, Buoro S, Scalici C, Vesco A, Perale S, et al. Vaccinazione antinfluenzale in anziani. Esperienza con vaccini adiuvati. *Ann Ig*. 1999; 11:369-74.
- [29] Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, Speccher L, Masella P, Belloni A. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging (Milano)*. 2001;13(1):38-43.
- [30] Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R; "Mariotto" Collaborative Group. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine*. 2001;19(25-26):3472-5.
- [31] Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1268-74.
- [32] Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, Angiolelli G, Majori S, Floreani A, et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol*. 2010; 2010:517198.
- [33] Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect*. 2005;133(4):687-93.
- [34] Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Minuzzo M, Trivello R. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(11):843-5.
- [35] de Roux A, Marx A, Burkhardt O, Schweiger B, Borkowski A, Banzhoff A, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine*. 2006;24(10):1537-42.
- [36] Ruf BR, Colberg K, Frick M, Preusche A. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine

- with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. *Infection*. 2004;32(4):191-8.
- [37] Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, Cannavò G, Bacilieri S, Panatto D, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg*. 2009;50(2):121-6.
- [38] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23(3):283-9.
- [39] Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine*. 2006;24(16):3063-5.
- [40] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Iorio AM. Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages. *Vaccine*. 2009; 27:4099-103.
- [41] de Bruijn I, Meyer I, Gerez L, Nauta J, Giezeman K, Palache B. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. *Vaccine*. 2007;26(1):119-27.
- [42] Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(12):1525-9.
- [43] Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, Guercini F, Conti S, Ferrante F, et al. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine*. 2006; 24:6624-8.
- [44] Iorio AM, Neri M, Lepri E, Camilloni B, Basileo M, Sigismondi N, et al. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine*. 2006; 24:6615-9.
- [45] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.
- [46] Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, Pellegrini M, Podda A. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing*. 2008; 5:2.
- [47] Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine*. 2010;28(25):4123-9.
- [48] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):527-33.
- [49] Villa M, Black S, Groth N, Rothman KJ, Apolone G, Weiss NS, et al. Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: results of a comparative study of MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1139-45.
- [50] Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:134.
- [51] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Basileo M, Sigismondi N, Puzelli S, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine*. 2010;28(47):7536-41.
- [52] Della Cioppa G, Nicolay U, Lindert K, Leroux-Roels G, Clement F, Castellino F, et al. Superior immunogenicity of seasonal influenza vaccines containing full dose of MF59 (®) adjuvant: results from a dose-finding clinical trial in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):216-27.
- [53] Song JY, Cheong HJ, Noh JY, Seo YB, Choi WS, Cho GJ, et al. Long-term and cross-reactive immunogenicity of inactivated trivalent influenza vaccine in the elderly: MF59-adjuvanted vaccine versus unadjuvanted vaccine. *J Med Virol*. 2013;85(9):1591-7.
- [54] Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014;32(39):5027-34.
- [55] Black S, Nicolay U, Del Giudice G, Rappuoli R. Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1224-8.
- [56] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Arnedo-Pena A, Ruiz-García M, Pérez-Vilar S, Micó-Esparza JL, et al. Effectiveness of the 2010-2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza hospitalizations in adults: a case-case comparison,



- case-control study. *Vaccine*. 2012;30(39):5714-20.
- [57] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Flud®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(1):144-52.
- [58] Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, Coleman B, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2460-73.
- [59] Camilloni B, Basileo M, Di Martino A, Donatelli I, Iorio AM. Antibody responses to intradermal or intramuscular MF59-adjuvanted influenza vaccines as evaluated in elderly institutionalized volunteers during a season of partial mismatching between vaccine and circulating A(H3N2) strains. *Immun Ageing*. 2014; 11:10.
- [60] Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(7):989-96.
- [61] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
- [62] Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine*. 2014;32(41):5290-4.
- [63] Levin Y, Kochba E, Shukarev G, Rusch S, Herrera-Taracena G, van Damme P. A phase 1, open-label, randomized study to compare the immunogenicity and safety of different administration routes and doses of virosomal influenza vaccine in elderly. *Vaccine*. 2016;34(44):5262-72.
- [64] Basileo M, Iorio A, Bartolini G, Bianchini C, Menculini G, Tozzi P, et al. Comparative study of immunogenicity of split, intradermal and MF59-adjuvanted influenza vaccines in elderly institutionalized subjects. *Procedia Vaccinol*. 2014:18-23.
- [65] Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, Chang HA, Choi MJ, Jeon JH, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults. *Vaccine*. 2015;33(36):4647-52.
- [66] Noh JY, Song JY, Choi WS, Lee J, Seo YB, Kwon YJ, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccines in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2902-8.
- [67] Song JY, Cheong HJ, Hyun HJ, Seo YB, Lee J, Wie SH, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in 60-year-old adults. *Vaccine*. 2017;35(2):313-20.
- [68] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among the U.S. elderly, 2017-18. *J Infect Dis*. 2018;220(8):1255-64.
- [69] Yoo BW, Kim CO, Izu A, Arora AK, Heijnen E. Phase 4, post-marketing safety surveillance of the MF59-adjuvanted influenza vaccines Flud® and Vantaflu® in South Korean subjects aged ≥65 years. *Infect Chemother*. 2018;50(4):301-10.
- [70] Haber P, Moro PL, Ng C, Dores GM, Lewis P, Cano M. Post-licensure surveillance of trivalent adjuvanted influenza vaccine (aIV3; Flud), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, July 2016-June 2018. *Vaccine*. 2019;37(11):1516-20.
- [71] Public Health England (PHE). Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK: Winter 2018 to 2019. Disponibile su: <https://www.gov.uk/government/publications/annual-influenza-surveillance-and-vaccine-uptake-reports-pre-release-access-list/annual-flu-surveillance-and-vaccine-uptake-reports-pre-release-access-list>.
- [72] Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, et al. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. *Exp Rev Vaccines*; 2019;18(6):663-70.
- [73] Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, et al. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1) pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017-2018 season. *Exp Rev Vaccines*. 2019;18(6):671-9.
- [74] Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, Leung NHL, Iuliano AD, Tam YH, et al. Comparative immunogenicity of several enhanced influenza vaccine options for older adults: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1704-14.
- [75] Kaviani N, Hachim A, Li AP, Cohen CA, Chin AW, Poon LL, et al. Assessment of enhanced influenza vaccination finds that FluAd conveys an advantage in mice and older adults. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(2):e1107.
- [76] Cowling BJ, Thompson MG, Ng TWY, Fang VJ,

- Perera RAPM, Leung NHL, et al. Comparative reactogenicity of enhanced influenza vaccines in older adults. *J Infect Dis.* 2020;222(8):1383-91.
- [77] Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martínez-Úbeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine.* 2013;31(37):3995-4002.
- [78] Sullivan SG, Arriola CS, Bocacao J, Burgos P, Bustos P, Carville KS, et al. Heterogeneity in influenza seasonality and vaccine effectiveness in Australia, Chile, New Zealand and South Africa: early estimates of the 2019 influenza season. *Euro Surveill.* 2019;24(45):1900645.
- [79] Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Rizzo C, Gherasim A, Horváth JK, et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. *Euro Surveill.* 2016;21(7):30139.
- [80] Gilca R, Skowronski DM, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Rouleau I, et al. Mid-season estimates of influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) hospitalization in the elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132195.
- [81] Pillsbury AJ, Fathima P, Quinn HE, Cashman P, Blyth CC, Leeb A, et al. Comparative postmarket safety profile of adjuvanted and high-dose influenza vaccines in individuals 65 years or older. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e204079.
- [82] Pebody RG, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, et al. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine.* 2020;38(3):489-97.
- [83] Pebody R, Whitaker H, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, et al. Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in ≥65 year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine.* 2020;38(2):173-9.
- [84] Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1201-9.
- [85] Bellino S, Piovesan C, Bella A, Rizzo C, Pezzotti P, Ramigni M. Determinants of vaccination uptake, and influenza vaccine effectiveness in preventing deaths and hospital admissions in the elderly population; Treviso, Italy, 2014/2015-2016/2017 seasons. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(2):301-12.
- [86] Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Baselga-Moreno V, Tortajada-Girbés M, Mollar-Maseres J, Carballido-Fernández M, et al. Influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in hospitalised adults aged 60 years or older, Valencia Region, Spain, 2017/18 influenza season. *Euro Surveill.* 2019;24(31):1800461.
- [87] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. *J Infect Dis.* 2020;222(2):278-87.
- [88] Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Rizzo C, Gherasim A, et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016-17 and 2017-18). *Vaccine X.* 2019; 3:100042.
- [89] Rizzo C, Gesualdo F, Loconsole D, Pandolfi E, Bella A, Orsi A, et al. Moderate vaccine effectiveness against severe acute respiratory infection caused by A(H1N1)pdm09 influenza virus and no effectiveness against A(H3N2) influenza virus in the 2018/2019 season in Italy. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):427.
- [90] Panatto D, Haag M, Lai PL, Tomczyk S, Amicizia D, Lino MM. Enhanced Passive Safety Surveillance (EPSS) confirms an optimal safety profile of the use of MF59®-adjuvanted influenza vaccine in older adults: Results from three consecutive seasons. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(1):61-6.
- [91] Cocchio S, Gallo T, Del Zotto S, Clagnan E, Iob A, Furlan P, et al. Preventing the risk of hospitalization for respiratory complications of influenza among the elderly: Is there a better influenza vaccination strategy? A retrospective population study. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):344.
- [92] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2020;38(2):372-9.
- [93] Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, et al. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the US during the 2017-2018 influenza season. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):446.
- [94] McConeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, Saade E, Mor V, et al. Cluster-randomized trial of adjuvanted vs. non-adjuvanted trivalent influenza vaccine in 823 U.S. nursing homes. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 4: ciaa1233. doi: 10.1093/cid/ciaa1233.

- [95] Fabiani M, Volpe E, Faraone M, Bella A, Pezzotti P, Chini F. Effectiveness of influenza vaccine in reducing influenza-associated hospitalizations and deaths among the elderly population; Lazio region, Italy, season 2016-2017. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(5):479-89.
- [96] Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis*. 2020: ciaa1727. doi: 10.1093/cid/ciaa1727.
- [97] Van Ness PH, Peduzzi PN, Quagliarello VJ. Efficacy and effectiveness as aspects of cluster randomized trials with nursing home residents: methodological insights from a pneumonia prevention trial. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(6):1124-31.
- [98] Panatto D, Amicizia D, Arata L, Boccalini S, Bechini A, Bonanni P, et al. Vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con Mf59®. In: Di Pietro et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *QIJPH* 2017;6(9). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
- [99] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(4):513-20.
- [100] Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC, Eccles M, Grimshaw J, Sampson M, et al. When and how to update systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):MR000023.
- [101] Calendario Vaccinale per la Vita, 4° edizione 2019. Disponibile su: <http://www.igienistonline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>.
- [102] Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI advice on influenza vaccines for the 2019/2020 influenza season. Disponibile su: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo/file/334815965677>.
- [103] Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI advice on influenza vaccines for the 2019/2020 influenza season. Disponibile su: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo/file/529004924372>.
- [104] Australian Government, Department of Health of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA). 2019 seasonal influenza vaccines. Disponibile su: <https://www.tga.gov.au/alert/2019-seasonal-influenza-vaccines>.
- [105] European Medicines Agency (EMA). Flud Tetra. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flud-tetra>.
- [106] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 87 del 30/07/2020 Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1207494/DETERMINA_87-2020_FLUAD-TETRA.pdf/85f40316-20c8-6ca4-39c9-b04a3fbd39b4.
- [107] Food and Drug Administration (FDA). Flud Quadrivalent. Disponibile su: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/flud-quadrivalent>.
- [108] Australian Government, Department of Health of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA). Flud Quad. Disponibile su: <https://www.tga.gov.au/apm-summary/flud-quad>.



Capitolo 5

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fluad Tetra): dati di efficacia e sicurezza

Sara Violi, Giovanna Elisa Calabrò, Chiara de Waure

INTRODUZIONE

La storia dei vaccini influenzali parte dagli anni '40 del secolo scorso (1) e ha visto importanti tappe e sviluppi che sono stati resi possibili grazie all'approfondimento delle conoscenze del virus influenzale e agli avanzamenti tecnologici. Dal 1978 si sono resi disponibili e sono entrati in uso vaccini influenzali trivalenti diretti contro due differenti tipi di virus A (A(H1N1) e A(H3N2)) e un tipo di virus B. Tali vaccini sono stati sviluppati in ragione della mancata *cross-protection* tra i sottotipi di virus A (2). Tale problematica, unita alla co-circolazione di due *lineage* del virus B a partire dagli anni '80 del secolo scorso e all'incapacità di predire con certezza il *lineage* circolante per la sua inclusione nella composizione del vaccino trivalente, ha contribuito all'avvio dello sviluppo dei vaccini quadrivalenti, ossia diretti contro due tipi del virus A e due del virus B (2). I vaccini quadrivalenti sono in grado di conferire maggiore protezione nei confronti dell'infezione da virus influenzale proprio perché ovviano al problema del potenziale *mismatching* tra *lineage* B circolante e incluso nel vaccino trivalente e della co-circolazione di *lineages* durante la medesima stagione influenzale (2).

I primi vaccini quadrivalenti sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2012 (3) e il loro utilizzo ha preso progressivamente piede seppur con importanti differenze nel mondo. Sottolineiamo però come le raccomandazioni dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* per la stagione influenzale 2020/2021 riportino

come la gran parte dei prodotti utilizzabili per l'immunizzazione contro l'influenza sono quadrivalenti con l'eccezione del vaccino adiuvato con MF59 (4) di cui, tuttavia, è ormai disponibile anche la versione quadrivalente.

L'utilizzo di adiuvanti nel mondo della vaccinologia è avvenuto per anni, a partire dagli anni '30 del secolo scorso, senza problematiche di sicurezza (5).

L'adiuvante è una componente aggiunta che serve a rendere il prodotto più immunogeno grazie alla stimolazione della risposta immunitaria, che può avvenire attraverso diversi meccanismi, come il trattenimento dell'antigene o l'induzione di una risposta infiammatoria in loco. Tra gli adiuvanti ritroviamo l'MF59, un'emulsione «olio in acqua» costituita da gocce di squalene stabilizzate da un surfattante dotato di una parte idrofilica e di una idrofobica (6), che è stato utilizzato per la produzione del vaccino influenzale trivalente Fluad®. Il primo trial del vaccino trivalente adiuvato con MF59 è stato condotto nel 1992 e il prodotto è stato approvato per l'uso in Italia nel 1997 (7), avendo all'attivo oltre 20 anni di utilizzo sul campo.

L'impiego di un adiuvante si è reso necessario per contrastare la ridotta risposta immunitaria dei soggetti anziani alla vaccinazione (8, 9). Tale fenomeno è da imputare alla riduzione della risposta immunitaria innata e acquisita che accompagna l'avanzare dell'età (10, 11), quest'ultima, a sua volta, fattore di rischio per quadri clinici più severi d'infezione.

L'incremento della speranza di vita rappresenta una sfida di salute pubblica anche

alla luce della più lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche - cardiopatie, broncopneumopatie, patologie metaboliche e così via - e quindi di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive vaccino-prevenibili possono più frequentemente presentare complicanze o andare incontro ad uno scompenso della loro patologia di base impegnando ingenti risorse umane ed economiche (11).

Sulla base di tali premesse, risulta evidente come sia necessario, oggi più che mai, la messa a punto di strategie efficaci finalizzate ad una adeguata profilassi vaccinale (12) nonché la disponibilità di nuove tecnologie nell'armamentario per la lotta all'influenza, in particolare, nella popolazione anziana ed in un contesto pandemico, come quello attuale, che sottolinea ulteriormente l'importanza della vaccinazione antinfluenzale nel proteggere le persone più a rischio e nel ridurre la pressione sui servizi sanitari (13).

IL NUOVO VACCINO QUADRIVALENTE ADIUVATO FLUAD® TETRA

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fluad® Tetra), prodotto da Seqirus Netherlands B.V., ha ricevuto il 20 maggio 2020 da parte della *European Medicines Agency* (EMA) l'autorizzazione al commercio nell'Unione Europea (UE) (14) nelle persone a partire dai 65 anni di età. Il vaccino trivalente adiuvato (Fluad®) offre protezione contro tre ceppi di influenza. Il vaccino quadrivalente adiuvato include un ulteriore ceppo B, e fornisce quindi protezione contro quattro ceppi del virus dell'influenza stagionale: A(H3N2), A(H1N1) e due ceppi del virus B (15).

Descrizione e caratteristiche tecniche (15)

Composizione qualitativa e quantitativa

Fluad® Tetra contiene antigeni di superficie di quattro diversi ceppi di virus inattivati dell'influenza A e B (due ceppi del virus influenzale di tipo A dei sottotipi H1N1 e H3N2 e due ceppi del tipo B), coltivati in uova embrionate di gallina provenienti da allevamenti di polli sani e adiuvati con MF59C.1 (Tabella 1). I ceppi sono scelti in base alla raccomandazione ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la stagione influenzale.

L'adiuvante MF59C.1 contiene: 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico.

Fluad® Tetra può contenere tracce di uova come ovalbumina o proteine di pollo, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e idrocortisone, che vengono utilizzati durante il processo produttivo.

Forma farmaceutica ed informazioni cliniche

Fluad® Tetra è disponibile come iniezione in una siringa pre-riempita. L'indicazione terapeutica è l'immunizzazione attiva contro l'influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente in soggetti con un maggior rischio di complicazioni associate.

È raccomandata una singola dose da 0,5 ml che deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare al livello del muscolo deltoide.

TABELLA 1

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DI FLUAD® TETRA

	PER DOSE DI 0.5 ML
A/xxxxx (H1N1) – like strain	15 microgrammi HA*
A/xxxxx (H3N2) – like strain	15 microgrammi HA*
B/xxxxx – like strain	15 microgrammi HA*
B/xxxxx – like strain	15 microgrammi HA*

*emoagglutinina

Tra le controindicazioni al vaccino vi sono: l'ipersensibilità ai principi attivi, ai componenti dell'adiuvante, agli eccipienti, ai residui come ovoalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, CTAB e idrocortisone. Il vaccino è altresì controindicato in chiunque abbia manifestato una reazione anafilattoide ad una precedente vaccinazione antinfluenzale.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili o infezioni acute.

Come per tutti i vaccini iniettabili, Fluvad® Tetra deve essere somministrato con cautela a soggetti con trombocitopenia o disturbi emorragici poiché può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

A seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena alla somministrazione con ago, possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress. Queste possono essere accompagnate da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. È importante adottare procedure atte a evitare danni conseguenti allo svenimento.

La risposta anticorpale può essere insufficiente in pazienti con immunodeficienza endogena o iatrogena ed inoltre è possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutte le persone vaccinate.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione concomitante con altri vaccini. Se Fluvad® Tetra deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, l'immunizzazione deve essere effettuata in arti differenti. Si rappresenta

che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

Effetti indesiderati

La sicurezza di Fluvad® Tetra nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni è stata valutata in due studi clinici (17, 18), in cui 4.269 soggetti hanno ricevuto il vaccino quadrivalente adiuvato.

Le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 10\%$) in entrambi gli studi sono state dolore nel sito di iniezione (16,3% e 31,9%), affaticamento (10,5% e 16,0%) e cefalea (10,8% e 12,0%), per gli studi V118_18 (17) e V118_20 (18), rispettivamente. La maggior parte delle reazioni sono state di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro i primi tre giorni dopo la vaccinazione.

Le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici sono riportate in tabella 2 secondo le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$).

Al momento non sono disponibili dati post-marketing sulle reazioni avverse correlate alla vaccinazione con Fluvad® Tetra. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con Fluvad® (formulazione trivalente) può essere rilevante anche per Fluvad® Tetra in quanto entrambi i vaccini sono prodotti utilizzando il medesimo processo e presentano composizioni sovrapponibili.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dalla sorveglianza post-marketing con Fluvad® (formulazione trivalente):

- *Patologie del sistema emolinfopoietico:* trombocitopenia (alcuni casi molto rari sono stati gravi con conta piastrinica inferiore a 5.000 per mm³), linfadenopatia;
- *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:* gonfiore esteso dell'arto iniettato della durata di più di una settimana, reazione simile alla cellulite al sito di iniezione (alcuni casi di gonfiore, dolore e arrossamento che si estendono per più di 10 cm e durano più di 1 settimana);
- *Disturbi del sistema immunitario:* reazioni allergiche, incluso shock anafilattico (in rari casi), anafilassi e angioedema;
- *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* debolezza

TABELLA 2

REAZIONI AVVERSE SEGNALATE NEGLI STUDI CLINICI A SEGUITO DELLA VACCINAZIONE CON FLUAD® TETRA IN SOGGETTI ANZIANI DI ETÀ PARI O SUPERIORE A 65 ANNI

SISTEMA/ORGANO	MOLTO COMUNE (≥1/10)	COMUNE (≥1/100 - <1/10)	NON COMUNE (≥1 /1.000 - <1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito	
Disturbi del Sistema Nervoso	Cefalea		
Disturbi gastrointestinali		Nausea Diarrea	
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo		Mialgia Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito di iniezione Affaticamento	Ecchimosi o lividi nel sito di iniezione Brividi Eritema Indurimento Sindrome simil-influenzale	Febbre (≥ 38°C)

muscolare;

- *Patologie del sistema nervoso:* encefalomielite, sindrome di Guillain-Barré, convulsioni, neurite, nevralgia, parestesia;
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* reazioni cutanee generalizzate inclusi eritema multiforme, orticaria, prurito o eruzione cutanea aspecifica;
- *Patologie vascolari:* vasculite che può essere associata a un coinvolgimento renale transitorio.

Infine, si rappresenta che per quanto riguarda un eventuale sovradosaggio del vaccino risulta improbabile che lo stesso possa avere alcun effetto indesiderato.

Informazioni farmaceutiche

Per quanto riguarda gli eccipienti presenti nel vaccino, oltre l'adiuvante, abbiamo sodio cloruro, potassio cloruro, potassio di idrogeno fosfato, disodio fosfato diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro biidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

In assenza di studi di compatibilità, Flud® Tetra non deve essere miscelato con altri medicinali.

Per la conservazione del vaccino vengono indicate le seguenti precauzioni particolari: conservare in frigorifero (2°C–8°C); non congelare; tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita con o senza ago (vetro di Tipo I) con un tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica) contenente 0,5 ml di sospensione iniettabile. Le confezioni possono contenere 1 o 10 siringhe, con o senza aghi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare il vaccino delicatamente prima dell'uso. Dopo l'agitazione, Flud Tetra si presenta come una sospensione bianca lattiginosa.

Controllare visivamente il contenuto di ciascuna siringa preriempita per rilevare eventuali particelle e / o variazioni nell'aspetto prima della somministrazione. Se si osserva una delle due condizioni, non somministrare il vaccino.

Quando si utilizza una siringa preriempita fornita senza ago, rimuovere il cappuccio di protezione della siringa e attaccare un ago adatto per la somministrazione. Per le siringhe Luer Lock, rimuovere il cappuccio di copertura svitandolo in senso antiorario. Una volta rimosso il cappuccio della punta, collegare un ago alla siringa avvitandolo in senso orario finché non si blocca. Una volta che l'ago è bloccato in posizione, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

Non utilizzare il prodotto, se il vaccino è stato congelato.

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

REVISIONE DEI DATI DI IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO QUADRIVALENTE ADIUVATO FLUAD® TETRA

La raccolta dei dati di immunogenicità, efficacia e sicurezza è un passaggio fondamentale per la valutazione delle potenzialità di una nuova tecnologia. Per tale ragione abbiamo condotto una ricerca bibliografica dei lavori scientifici che hanno analizzato il vaccino quadrivalente adiuvato con MF-59 (aQIV) e, contestualmente, ripreso in questo capitolo i dati relativi al suo precursore (il vaccino trivalente adiuvato con MF-59, aTIV), dato che entrambi i vaccini sono prodotti utilizzando il medesimo processo e presentano composizioni sovrapponibili.

Metodi

Per la raccolta delle evidenze relative ad aQIV è stata effettuata una ricerca su PubMed, aggiornata al 19/11/2020, utilizzando la

seguente stringa di ricerca: “(Adjuvanted AND quadrivalent AND influenza AND vaccine) AND (effectiveness or immunogenicity or safety or efficacy)”.

È stata inoltre acquisita e consultata la documentazione (*assessment report, clinical review*) disponibile sui siti dell'EMA e della FDA.

Sono stati quindi selezionati per l'inclusione gli studi sperimentali condotti sulla popolazione ≥ 65 anni che hanno analizzato l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza di aQIV.

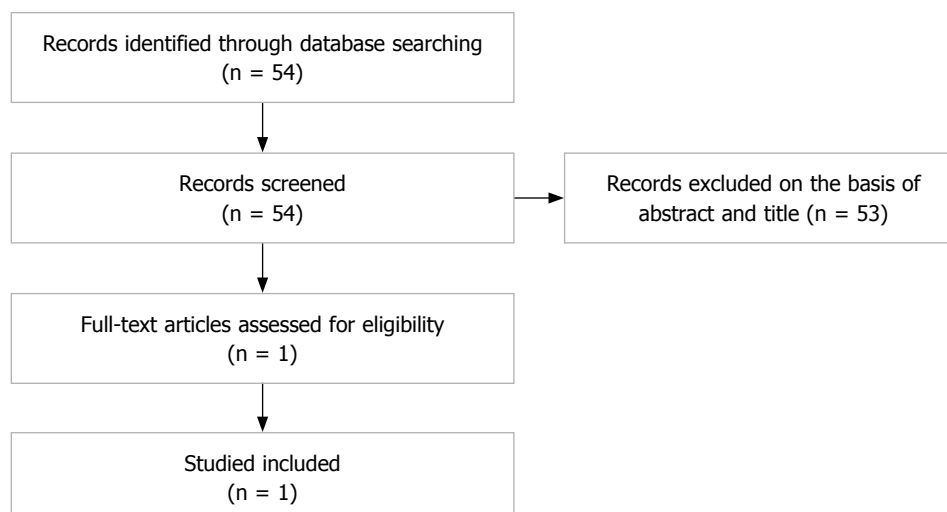
Per quanto riguarda invece gli aspetti metodologici relativi alla ricerca delle evidenze su aTIV e alla loro sintesi, si rimanda al capitolo precedente.

Risultati

La ricerca effettuata su PubMed ha restituito 54 studi di cui tuttavia soltanto uno è risultato eleggibile (18) (Figura 1). Tale studio, randomizzato controllato, in doppio cieco, multicentrico, è stato condotto negli Stati Uniti e ha arruolato 1.778 soggetti adulti di età ≥ 65 anni. Di questi 889 hanno ricevuto la vaccinazione con aQIV, 445 con aTIV-1 (vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato autorizzato per la stagione influenzale in cui è stato condotto lo studio) e 444 con aTIV-2 (vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato contenente il ceppo B alternativo) durante la

FIGURA 1

FLOWCHART DELLA SELEZIONE DEGLI STUDI SU aQIV



stagione influenzale 2017-2018. Lo studio ha analizzato l'immunogenicità, la sicurezza e la reattogenicità di aQIV.

Inoltre, dalla documentazione sottomessa ad EMA e FDA è stato possibile raccogliere i dati di uno studio non pubblicato, il V118_18 (16). Trattasi di uno studio randomizzato controllato, *observer blinded*, multicentrico, condotto in 89 centri in 12 nazioni durante la stagione 2016/2017 (emisfero nord) e 2017 (emisfero sud) che ha arruolato 6.761 soggetti che hanno ricevuto aQIV (3.381) o il vaccino difterico-tetanico-pertossico (3.380) (16, 19).

Immunogenicità

Con riferimento all'immunogenicità, lo studio di Essink (18) ha analizzato se aQIV è in grado di indurre una risposta immunitaria non inferiore rispetto ad aTIV e di avere una superiorità immunologica per il ceppo B aggiuntivo rispetto ad aTIV.

L'immunogenicità verso ceppi influenzali omologhi è stata valutata mediante test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) condotto su campioni di siero raccolti prima e 21 giorni dopo la vaccinazione.

Rispetto ad aTIV, aQIV ha soddisfatto i criteri di non inferiorità sia per i rapporti della media geometrica dei titoli anticorpali (*geometric mean titer* - GMT) sia per le differenze del tasso di sierconversione (*seroconversion rate* - SCR), inteso come proporzione di soggetti con titolo <1:10 alla pre-vaccinazione e titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi

alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte. Infatti, i limiti superiori dell'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) dei rapporti dei GMT sono risultati <1,5 per tutti e quattro i ceppi (A/H1N1 = 1,27, A/H3N2 = 1,09, B-Yamagata = 1,08, B-Victoria = 1,08); ugualmente, i limiti superiori dell'IC95% delle differenze nel SCR sono state <10% per tutti e quattro i ceppi (A/H1N1 = 7,76%, A/H3N2 = 4,96%, B-Yamagata = 3,27%, B-Victoria = 2,55%) (Figura 2).

aQIV ha inoltre soddisfatto i criteri di superiorità (limite superiore dell'IC95% dei rapporti di GMT <1 e differenze nel SCR <0%) per il ceppo B assente nei comparatori aTIV (B-Yamagata: rapporto di GMT = 0,70, differenza nel SCR = -8,81%; B-Victoria: rapporto di GMT = 0,78, differenza nel SCR = -8,11%) (Figura 3).

Da un punto di vista immunologico non si sono osservate differenze significative legate all'età e all'indice di comorbidità in termini di proporzioni di soggetti che hanno mostrato titoli HI post-vaccinazione $\geq 1:40$ (tasso di sieroprotezione, seroprotection rate - SPR) e sierconversione. Tuttavia, va osservato che benché i criteri europei dell'EU Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) relativi al SCR ($\geq 30\%$) siano stati soddisfatti per tutti i ceppi, quelli statunitensi del Center for Biologics Evaluation and Research - CBER - (limite inferiore dell'IC95% $\geq 30\%$) lo siano stati solo per i ceppi A e non per quelli B. Lo stesso risultato è stato constatato per il SPR dal momento che il limite inferiore dell'IC95% ha superato la soglia del 60% per i soli ceppi A ma non per quelli B (Tabella 3).

FIGURA 2

RISULTATI RELATIVI ALLA NON-INFERIORITÀ DI aQIV RISPETTO AD aTIV

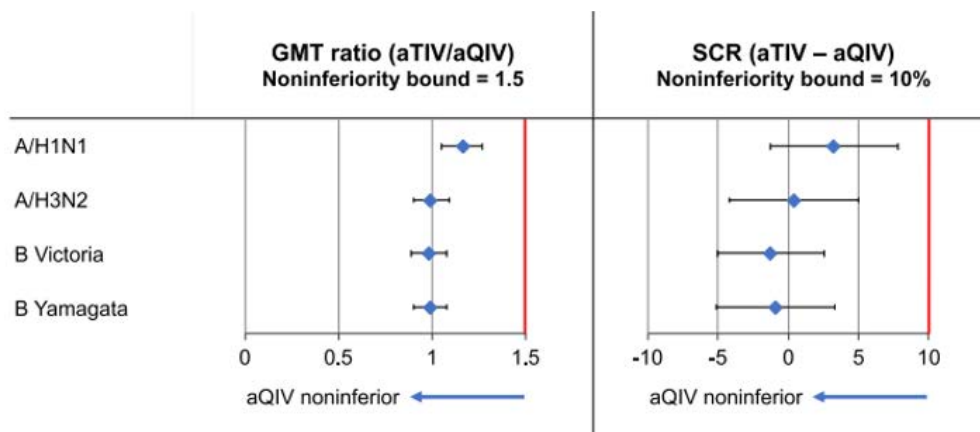


FIGURA 3

RISULTATI RELATIVI ALLA SUPERIORITÀ DI aQIV RISPETTO AD aTIV PER IL CEPPLO B NON IN COMUNE

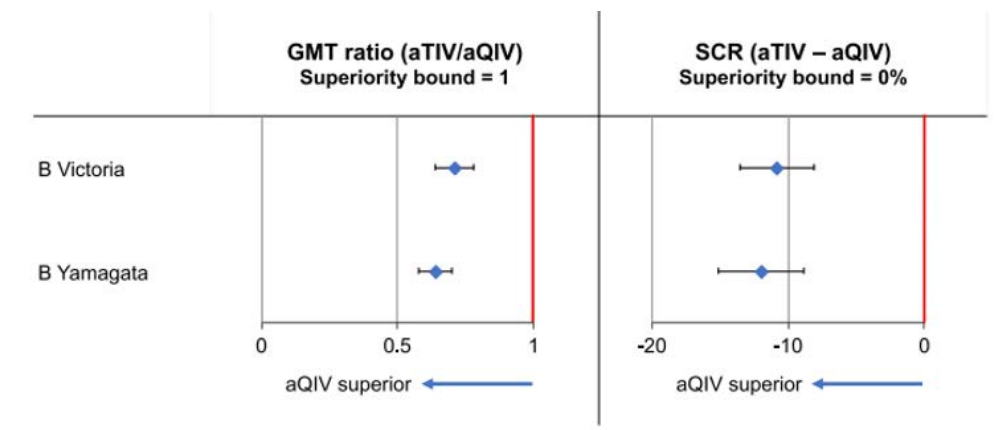


TABELLA 3

TASSI DI SIEROPROTEZIONE E SIEROCONVERSIONE DEI SOGGETTI VACCINATI CON aQIV E aTIV

		aQIV	aTIV
A/H1N1	SCR	35,2% (32,0-38,5%)	38,4% (35,2-41,7%)
	SPR	69,4% (66,2-72,4%)	70,3% (67,2-73,3%)
A/H3N2	SCR	39,3% (36,1-42,7%)	39,7% (36,4-43,0%)
	SPR	93,9% (92,1-95,4%)	94,8% (93,1-96,2%)
B Victoria	SCR	13,4% (11,2-15,7%)	12,2% (9,2-15,6%)
	SPR	38,2% (34,9-41,5%)	36,9% (32,4-41,7%)
B Yamagata	SCR	16,4% (14,0-19,0%)	15,5% (12,2-19,2%)
	SPR	32,8% (29,7-36,0%)	36,9% (32,4-41,7%)

Criteria CHMP: SPR \geq 60% - SCR \geq 30%;

Criteria CBER: limite inferiore dell'IC95% del SPR \geq 60% - limite inferiore dell'IC95% del SCR \geq 30%

Sempre per quanto concerne l'immunogenicità, lo studio V118_18 (16) ha condotto un'analisi dei titoli anticorpali in un sottogruppo di 1.656 pazienti tramite test di inibizione dell'emoagglutinazione 21 giorni dopo la vaccinazione. I risultati hanno dimostrato che aQIV è stato in grado di soddisfare tanto i criteri CBER che quelli CHMP (Tabella 4). Anche questo studio non ha messo in evidenza differenze significative nella risposta immunitaria rispetto a età e comorbosità.

A completamento della descrizione dei dati di immunogenicità, riportiamo di seguito anche quanto emerso sull'aTIV. Con riferimento all'immunogenicità assoluta, i dati disponibili su aTIV hanno messo in luce che nel 74-97%, nel 97-100% e nell'88-100% degli studi inclusi i parametri relativi a SCR, SPR e all'incremento medio dei titoli HI post-/pre-vaccinazione, hanno superato, per i ceppi simil-vaccinali, i valori soglia suggeriti dai criteri europei della CHMP. Gli studi sull'immunogenicità relativa hanno inoltre dimostrato che aTIV è

TABELLA 4

TASSI DI SIEROPROTEZIONE E SIEROCONVERSIONE DEI SOGGETTI VACCINATI CON aQIV E VACCINO DIFTERICO-TETANICO-PERTOSSICO

	aQIV (1324)	VACCINO DIFTERICO-TETANICO-PERTOSSICO (332)
A/H1N1	SCR 78,0% (75,7-80,2%)	2,1% (0,9-4,3%)
	SPR 96,2% (95,0-97,2%)	46,7% (41,2-52,2%)
A/H3N2	SCR 84,6% (82,5-86,5%)	3,9 (2,1-6,6%)
	SPR 95,6% (94,4-96,7%)	41,7% (36,3-47,2%)
B Yagamata	SCR 60,8% (58,1-63,4%)	3,6 (1,9-6,3%)
	SPR 79,2% (76,9-81,4%)	21,5% (16,9-26,0%)
B Victoria	SCR 65,5% (62,8-68,1%)	2,1 (0,8-4,3%)
	SPR 81,6% (79,4-83,6%)	18,4% (14,4-23,0%)

Criteria CHMP: SPR \geq 60% - SCR \geq 30%;

Criteria CBER: limite inferiore dell'IC95% del SPR \geq 60% - limite inferiore dell'IC95% del SCR \geq 30%

in grado di produrre una risposta immunitaria significativamente superiore in termini di sieroconversione verso tutti i ceppi (A(H1N1), A(H3N2) e B) rispetto ai vaccini non adiuvati.

Efficacia

Dei due studi inclusi in questo capitolo, solo il V118_18 (16) ha esaminato l'efficacia assoluta del vaccino aQIV in quanto quest'ultimo è stato confrontato con un vaccino non influenzale.

L'analisi dell'efficacia assoluta è stata possibile tramite la raccolta dei tamponi rinofaringei dai soggetti con influenza like illness (ILI) a partire dal 22 giorno dalla vaccinazione e fino ai 6 mesi successivi o, in alternativa, fino alla fine della stagione influenzale. La definizione di ILI adottata ha previsto la presenza di almeno un sintomo respiratorio tra tosse, mal di gola, respiro affannoso, produzione di espettorato, e uno sistemico tra febbre (>37,2°C), malessere/spossatezza, mal di testa, dolori muscolari, brividi. I tamponi sono stati processati con RT-PCR e coltura. L'endpoint primario dello studio è stato rappresentato dai casi confermati con RT-PCR dovuti a qualsiasi ceppo influenzale, mentre l'endpoint secondario principale è stato rappresentato dai casi confermati in coltura da ceppi influenzali omologhi.

L'efficacia di aQIV nel prevenire l'influenza A e/o B confermata mediante RT-PCR da qualsiasi ceppo è stata del 19,80% (97,45%CI: -5,27%, 38,91%). Considerati i criteri stabiliti nello studio per definire il raggiungimento degli endpoint primario e secondario principale (limite inferiore dell'IC \geq 40%), non è stato possibile dimostrare l'efficacia di aQIV nei confronti dell'endpoint primario. Tuttavia, va sottolineato che il virus A/H3N2, che nella stagione influenzale in cui è stato condotto lo studio ha mostrato un mismatch rispetto al ceppo vaccinale, ha rappresentato il maggior responsabile dei casi di influenza nello studio.

Un altro aspetto interessante da osservare si riferisce alla definizione di ILI. Rispetto a questo aspetto, l'analisi degli endpoint primario e secondario è stata anche condotta adottando la definizione di ILI descritta sopra e quella modificata del Center for Disease Control and Prevention (CDC). Inoltre, in un'analisi post-hoc sono state anche adottate le definizioni di ILI del CDC e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Come indicato nella tabella 5, con l'adozione di tali definizioni, che pongono criteri più stringenti per la definizione di ILI e possono essere quindi considerate più specifiche nonché maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico (in quanto la febbre, soprattutto se elevata, si associa generalmente ad una risoluzione più complessa dell'influenza

TABELLA 5

EFFICACIA NEI CONFRONTI DEI CASI DI ILI CONFERMATI CON RT-PCR A SECONDA DELLE DEFINIZIONI ADOTTATE

CDC modificata (febbre >37,2°C + tosse o mal di gola)	32,1% (95%CI 10,23-48,67%)
CDC (febbre >37,8°C + tosse o mal di gola)	41,87% (95%CI 18,64-58,46%)
WHO (febbre >38°C + tosse)	51,08% (95%CI 28,21-66,67%)

e ad una potenziale maggiore insorgenza di complicazioni), l'efficacia nei confronti dei casi confermati con RT-PCR è aumentata.

Rispetto ai casi da ceppi omologhi confermati con coltura, l'efficacia del vaccino aQIV è risultata del 49,94% (95% CI: -24,03%, 79,79%) ma anche in questo caso il criterio di soddisfazione dell'endpoint non è stato raggiunto.

Tuttavia, sebbene lo studio V118_18 non abbia raggiunto gli obiettivi di efficacia primaria e secondaria, i risultati mostrano una protezione ragionevole anche in considerazione del fatto che durante le stagioni influenzali in cui è stato condotto lo studio c'è stato un mancato mismatch tra i ceppi influenzali circolanti e quelli vaccinali.

A completamento di quanto descritto si sintetizzano in questa sede anche i risultati di efficacia sul campo emersi su aTIV e descritti nel capitolo precedente. L'efficacia assoluta sul campo contro l'influenza confermata in laboratorio è risultata pari al 44% (6 studi, 95% CI: 21-60%) mentre quella relativa nei confronti dei vaccini trivalenti non adiuvati pari al 34,6% (3 studi, 95% CI: 2,0-66,0%).

Sicurezza

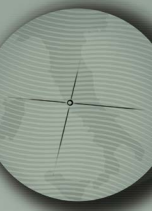
Lo studio di Essink (18) incluso nella revisione di letteratura ha valutato la reattogenicità e il profilo di sicurezza di aQIV.

I soggetti arruolati nello studio sono stati osservati per almeno 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino per monitorare possibili reazioni immediate. Ai soggetti è stata inoltre fornita una scheda-diario per la registrazione degli eventi avversi locali (dolore al sito di iniezione, indurimento, eritema ed ecchimosi) e sistemici (febbre, perdita di appetito, nausea, affaticamento, mialgia generalizzata, artralgia generalizzata, mal di testa, brividi, vomito e diarrea) dal giorno 1 al giorno 7 dopo la vaccinazione. Sono stati,

infine, raccolti anche i dati relativi agli eventi avversi non sollecitati nel corso dei 21 giorni successivi alla vaccinazione.

La maggior parte degli eventi avversi locali e sistemici sono risultati di entità lieve/moderata e di breve durata (2-4 giorni) e si sono manifestati entro i primi 2 giorni dalla vaccinazione. L'evento avverso locale più comune è stato il dolore nel sito di iniezione, riportato rispettivamente dal 31,9%, 29,1% e 25,7% dei soggetti che hanno ricevuto aQIV, aTIV-1 e aTIV-2 senza differenze significative tra i tre gruppi. Gli eventi avversi sistemici più comunemente riportati sono stati l'astenia (16,0% dei soggetti nel gruppo aQIV vs. 15,4% e 11,5% nei gruppi aTIV-1 e aTIV-2 rispettivamente) e la cefalea (12,0%, 10,6% e 11,3% nei gruppi che hanno ricevuto aQIV, aTIV-1 e aTIV-2). La febbre è stata invece segnalata dallo 0,5%, 0,2% e 0,2% dei soggetti, rispettivamente. Anche per le reazioni sistemiche non si sono quindi registrate differenze significative tra i tre gruppi. La percentuale di soggetti che hanno riportato eventi avversi è risultata maggiore nel gruppo 65-74 anni rispetto a quello 75-84 anni. Non sono state osservate invece differenze legate a sesso e razza. Almeno un evento avverso non sollecitato è stato segnalato dal 15,3%, dall'11,3% e dal 15,3% dei soggetti che hanno ricevuto aQIV, aTIV-1 e aTIV-2 rispettivamente. Tuttavia, eventi avversi non sollecitati correlati a vaccino sono stati registrati solo nel 4,4%, 3,8% e 4,3% dei soggetti rispettivamente.

Complessivamente, 83 soggetti (4,7%) hanno riportato almeno un evento avverso serio entro 6 mesi dalla vaccinazione; tuttavia, la percentuale è risultata simile tra i tre gruppi (aQIV, 4,2%; aTIV-1, 6,3%; aTIV-2, 4,1%). Peraltro, nessun evento avverso serio è stato giudicato correlato a vaccino. Nel gruppo che ha ricevuto aQIV si sono verificati due decessi, entrambi considerati non correlati al vaccino in studio. Due soggetti, uno nel gruppo aTIV-1 e uno in quello aQIV, hanno



sviluppati patologie immunomediate che non sono state considerate riconducibili ai vaccini. Un totale di 53 soggetti (3,0%) ha infine presentato malattie croniche di nuova insorgenza non correlabili a vaccino; le frequenze di questi eventi sono risultate comparabili tra i gruppi in studio (aQIV, 2,6%; aTIV-1, 3,6%; aTIV-2; 3,2%).

Anche dallo studio V118_18 (16) sono emersi risultati analoghi. L'evento avverso locale più comune è stato il dolore nel sito di iniezione, registrato nel 16,3% dei soggetti che ha ricevuto aQIV e in una percentuale leggermente inferiore di coloro che hanno ricevuto il vaccino difterico-tetanico-pertossico (11,2%). Gli eventi avversi sistemici più comuni sono stati cefalea e affaticamento, riportati rispettivamente dal 10,8% e dal 10,5% dei soggetti vaccinati con aQIV e dall'8,3% e dall'8,8% dei soggetti arruolati nell'altro braccio. Rispetto agli eventi avversi non sollecitati riportati nelle tre settimane successive alla vaccinazione, rispettivamente il 21,5% e il 21,2% dei soggetti che hanno ricevuto aQIV e il vaccino difterico-tetanico-pertossico sono stati interessati. La proporzione di soggetti interessati da eventi avversi non sollecitati verosimilmente correlabili a vaccino è stata simile tra i due gruppi, rispettivamente pari a 9,0% e a 7,7%. Infine, nel corso dell'anno successivo alla vaccinazione si sono verificati eventi avversi seri non fatali rispettivamente nel 7% e nel 6,9% delle persone vaccinate con aQIV e vaccino difterico-tetanico-pertossico. L'1% di soggetti in entrambi i gruppi è andato incontro a decesso, ma nessuno di tali eventi è stato giudicato correlabile a vaccino. Infine, lo 0,1% e lo 0,2% dei soggetti nei due gruppi (aQIV e vaccino difterico-tetanico-pertossico) hanno mostrato eventi avversi di speciale interesse (2 casi di artrite reumatoide, 1 di polimialgia e 1 di pemfigo nel gruppo aQIV, 2 casi di tiroidite autoimmune, 1 di artrite reumatoide, 1 di paralisi flaccida, 1 di psoriasi e 1 di paralisi del IV nervo cranico nel gruppo del vaccino difterico-tetanico-pertossico). In particolare, un evento tra i quattro registrati nel gruppo vaccinato con aQIV è stato considerato verosimilmente da ricondurre a vaccino.

Anche i dati disponibili su aTIV mettono in luce che la maggior parte degli eventi avversi osservati nei primi giorni dopo la vaccinazione sono quelli locali e ricomprendono

prevalentemente dolore ed eritema nel sito di iniezione. Tra gli eventi sistemici è invece la mialgia a fare registrare la maggiore frequenza (stima metanalitica pari al 10,2%). Altri eventi sistemici (febbre, brividi, malessere, artralgia, cefalea) si presentano con minore frequenza (<10%). I dati post-marketing provenienti dagli studi di farmacovigilanza di fase IV mettono in luce una percentuale simile di individui tra coloro immunizzati con aTIV e TIV che hanno riportato un evento avverso.

CONCLUSIONI

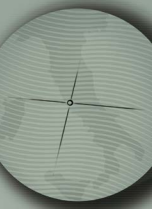
Il vaccino influenzale quadrivalente adiuvato rappresenta un prodotto in grado di coniugare la possibilità di proteggere nei confronti di entrambi i *lineage* dell'influenza di tipo B con l'esigenza di stimolare una maggiore risposta immunitaria nel soggetto anziano grazie alla presenza dell'adiuvante. Quest'ultimo è rappresentato dall'MF59, già usato nel precursore del vaccino quadrivalente, il vaccino trivalente adiuvato Fluvad® autorizzato e impiegato in Italia per l'immunizzazione contro l'influenza dei soggetti anziani dalla fine degli anni '90. I dati di efficacia e di sicurezza che sono stati raccolti nel corso degli oltre 20 anni di utilizzo del vaccino trivalente adiuvato rappresentano pertanto un patrimonio scientifico di estrema importanza, considerato il fatto che entrambi i vaccini, il trivalente e il quadrivalente adiuvato, sono prodotti utilizzando il medesimo processo e presentano composizioni sovrapponibili.

Inoltre, i due studi che hanno valutato sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino quadrivalente adiuvato hanno dimostrato che il profilo di sicurezza del nuovo prodotto è sovrapponibile a quello del vaccino trivalente adiuvato e che il vaccino quadrivalente non è inferiore rispetto al trivalente nell'elicitare la risposta immunitaria, dimostrando, inoltre, superiorità nei confronti del ceppo B alternativo. I dati di efficacia assoluta dimostrano che il vaccino quadrivalente adiuvato è moderatamente efficace nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio ma tale risultato, ottenuto da un unico studio, è ampiamente giustificabile in considerazione dell'elevato *mismatch* tra ceppi influenzali circolanti e ricompresi nel vaccino registrato nel corso della stagione influenzale di conduzione dello studio.

Bibliografia

- [1] Hannoun C. The Evolving History of Influenza Viruses and Influenza Vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-1094.
- [2] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jan 1; 8(1): 81-88.
- [3] Tisa V, Barberis I, Faccio V, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg* 2016;57:E28-33.
- [4] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2020–21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-8):1–24.
- [5] CDC. Adjuvants and Vaccines. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>.
- [6] Le vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie. Roma: Società Editrice Universo; 2013.
- [7] O'Hagan DT, OttGS, Van Nest G, et al. The history of MF59(®) adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Jan;12(1):13-30. doi: 10.1586/erv.12.140.
- [8] Deng Y, Jing Y, Campbell AE, Gravenstein S. Age-related impaired type 1 T cell responses to influenza: reduced activation ex vivo, decreased expansion in CTL culture in vitro, and blunted response to influenza vaccination in vivo in the elderly. *J Immunol* 2004, 172(6):3437-3446.
- [9] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006, 24(8):1159-1169.
- [10] Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
- [11] Cantelli Forti G, Sava G, Bonanni P, et al. I vaccini e le vaccinazioni. Documento a cura di SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. 2017. Disponibile online: http://archivosif.org/docs/sif_position_paper_vaccini_vaccinazioni_feb17.pdf.
- [12] Calabrò GE, Tognetto A, Carini E, et al. Strategies to Improve Vaccination among At-Risk Adults and the Elderly in Italy. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3): E358.
- [13] Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv*. 2020 Jun 26;2020.06.24.20129817. doi: 10.1101/2020.06.24.20129817. Preprint.
- [14] EMA. Flud Tetra. EMA/169326/2020. Date of authorisation: 20/05/2020 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flud-tetra>.
- [15] EMA. Flud Tetra - Summary of Product Characteristics. 29/05/2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flud-tetra-epar-product-information_en.pdf.
- [16] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02587221 (Study ID number: V118_18). Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Non-influenza Vaccine Comparator in Adults ≥ 65 Years of Age. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02587221>.
- [17] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03314662 (Study ID number: V118_20). Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of aQIV in Elderly Adults. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03314662?term=MF59-Adjuvanted+Quadrivalent+Influenza+Vaccine&draw=2&rank=3>.
- [18] Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020;38(2):242-250.
- [19] EMA. Assessment report Flud Tetra; BLA Clinical Review Memorandum.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 6

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato con MF59® (Fluad® Tetra) nella popolazione anziana italiana

Caterina Rizzo, Marco Ajelli, Filippo Trentini, Stefano Merler

INTRODUZIONE

La valutazione farmacoeconomica di una tecnologia sanitaria rappresenta il fulcro dell'intero processo di *Health Technology Assessment* (HTA) [1] e riveste una particolare rilevanza nell'ambito della prevenzione vaccinale [2]. Infatti, l'importanza dell'HTA e della valutazione economica dei vaccini è sottolineata dal vigente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019 [3].

La vaccinazione antinfluenzale annuale è ritenuta la misura più efficace nel ridurre l'impatto sociosanitario dell'influenza stagionale [4, 5]. Dal punto di vista economico, è un riconosciuto intervento di *value-for-money* [6]. Tuttavia, l'armamentario dei vaccini antinfluenzali è variegato e le tipologie attualmente disponibili sul mercato presentano numerose differenti caratteristiche [7, 8]. In Italia, in base a quanto riportato nell'ultima Circolare Ministeriale per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2020/21 [8], i seguenti tipi di vaccini risultano autorizzati per l'uso umano: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard (QIVe – *egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*), il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare a dosaggio standard (QIVc – *cell culture-derived Quadrivalent Influenza Vaccine*), il vaccino quadrivalente su uova ad alto dosaggio (hdQIV – *high-dose Quadrivalent Influenza Vaccine*), il vaccino quadrivalente su uova vivo attenuato (QLAIV – *Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*) e il vaccino trivalente su uova a dosaggio standard adiuvato con MF59® (aTIV

– *adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine*). Sebbene sia citato nella Circolare [8], il vaccino trivalente “standard” (TIVe – *egg-based Trivalent Influenza Vaccine*) non è più disponibile in Italia dalla stagione 2019/20 [9] e pertanto non verrà considerato nel presente studio. Recentemente è stato autorizzato in Italia il vaccino quadrivalente su uova a dosaggio standard adiuvato con MF59® (aQIV – *adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine*) [10]. Nonostante ciò, considerando l'attuale pandemia da COVID-19 e le problematiche legate all'approvvigionamento di vaccini antinfluenzali, aQIV è stato distribuito nella Regione Lombardia già nella stagione 2020/21 (tramite importazione dagli Stati Uniti), allo scopo di fronteggiare la richiesta regionale aumentata.

In Italia, aTIV è in uso a partire dal 1997 [11, 12]. Una recente revisione sistematica sul profilo economico di aTIV [13] ha individuato un totale di 18 studi farmacoeconomici ed ha concluso che l'uso di aTIV nella popolazione anziana è altamente costo-efficace o *cost-saving*, sia rispetto alla non vaccinazione che rispetto ai vaccini non adiuvati. Il primo studio italiano condotto da Baio et al. [14] ha dimostrato che, al valore soglia di disponibilità a pagare (WTP – *Willingness-To-Pay*) di € 0, la probabilità che aTIV produca un beneficio netto incrementale positivo rispetto a TIVe è >90%. Iannazzo [15] ha successivamente evidenziato che la sostituzione di TIVe con aTIV in Italia, nella popolazione di età superiore ai 65 anni, potrebbe portare ad un risparmio stimato di € 124,3 milioni (-10.9%) in termini di soli costi diretti. Il più recente studio di Capri et al. [16]

ha stabilito che nell'italiano anziano, rispetto alla vaccinazione con QIVe, aTIV sia associato sia a costi totali diretti inferiori che a benefici superiori, misurati in termini di anni di vita ponderati per la qualità (QALY - *Quality-Adjusted Life Year*); in altre parole, rispetto a QIVe, aTIV è risultato una strategia "dominante" (*cost-saving*). Nello stesso studio [16], l'uso di aTIV è risultato anche altamente costo-efficace sia rispetto a TIVe che alla non vaccinazione, con un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER - *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) pari, rispettivamente, a € 4.527/QALY e € 10.750/QALY. Ad oggi non sono disponibili studi relativi al profilo economico di aQIV.

aQIV è una "naturale" evoluzione di aTIV che sarà disponibile in Italia (probabilmente in maniera più diffusa) dalla prossima stagione 2021/22. In questo capitolo del report HTA sarà analizzato il profilo di costo-efficacia dell'introduzione di aQIV in Italia.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo generale dello studio è quello di stimare il profilo economico dell'introduzione in Italia di aQIV nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Tale obiettivo è stato raggiunto tramite l'analisi di costo-efficacia (CEA - *Cost-Effectiveness Analysis*) adottando le linee guida per il *reporting* di valutazioni economiche CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement*) [17].

METODI

Outcome del modello

L'*outcome* finale del modello è rappresentato da ICER espresso come €/QALY guadagnato.

L'intervento è stato ritenuto costo-efficace nel caso in cui ICER risultasse < € 30.000/QALY. Sebbene non esista un valore soglia di WTP riconosciuto per la popolazione italiana, tale valore è stato adottato in quanto frequentemente utilizzato in Italia [9, 16, 18] e vicino al prodotto interno lordo (PIL) italiano pro capite [19]. Inoltre, tale valore è stato considerato conservativo in quanto in abito farmaceutico viene solitamente utilizzato un valore pari a €45.000/QALY [90].

Gli *outcomes* intermedi, come gli eventi naturali evitati ed i corrispondenti costi, sono stati riportati al fine di facilitare la comprensione dell'*output* del modello da parte dei diversi *stakeholders* italiani.

Popolazione target, setting e luogo

Considerando l'indicazione attuale di aQIV [10], la popolazione di riferimento principale è stata quella dei soggetti residenti in Italia di età ≥65 anni. Tuttavia, essendo il modello dinamico (vedi sotto), tiene conto anche della protezione indiretta (di gregge) e, pertanto, abbiamo considerato anche tutta la popolazione italiana di età ≥6 mesi estratta dalla banca dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) [20]. Inoltre, considerando che sia la storia naturale dell'influenza (es. la probabilità di complicanze) [21, 22] che le coperture vaccinali (CV) [23, 24] dipendono dal profilo di rischio dei soggetti, la popolazione di età ≥18 anni è stata ulteriormente suddivisa in due categorie: a rischio basso e a rischio alto. La Tabella 1 riporta i principali parametri demografici utilizzati nel modello [20, 21, 23, 24].

Prospettiva dello studio

Come dalle raccomandazioni emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

TABELLA 1

I PARAMETRI DEMOGRAFICI DEL MODELLO			
CLASSE DI ETÀ, ANNI	N [20]	SPERANZA DI VITA MEDIA, ANNI [20]	PROBABILITÀ ≥1 CRONICITÀ, % [23, 24]
0,5-8	4.302.132	79,3	-
9-17	5.157.859	70,3	-
18-64	36.896.832	40,9	15,7
≥65	13.783.580	12,3	60,8

(OMS) [25] e dalle linee guida CHEERS [17], abbiamo considerato sia la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano (i.e. considerando solo i costi diretti) sia la prospettiva più ampia della società (i.e. considerando non solo i costi diretti ma anche quelli indiretti dovuti alla perdita di produttività).

Orizzonte temporale

Considerando che la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata annualmente [8] e il fatto che, nella maggior parte dei casi, la storia naturale della malattia è limitata nel tempo, l'orizzonte temporale adottato è stato di un anno che corrisponde quindi ad una stagione influenzale. Inoltre, l'orizzonte temporale di un anno è facile da interpretare da parte di un decisore politico che deve affrontare scelte di investimento a breve termine.

Il modello dinamico (descritto in dettaglio sotto) è stato utilizzato per simulare la prossima stagione influenzale 2021/22, nella quale è prevista l'introduzione del vaccino aQIV. Tale stagione è stata approssimata come una media storica delle dieci stagioni influenzali post-pandemiche (2010/11–2019/20). Gli scenari valutati sono descritti nel paragrafo successivo.

Anno di riferimento per i costi, conversione dei costi e tasso di sconto

Tutti i costi utilizzati sono espressi in Euro e sono relativi all'anno 2020. L'eventuale conversione dei costi provenienti dagli studi italiani pubblicati precedentemente è stata effettuata utilizzando l'indice dei prezzi al consumo ISTAT riferibile al periodo di gennaio 2020 [26]. I benefici, in termini di QALY e di costi indiretti guadagnati per morte evitata, sono stati scontati al tasso annuale del 3%, come da raccomandazioni italiane [27].

Intervento e comparatori

L'intervento è rappresentato dalla vaccinazione contro l'influenza stagionale. L'eventuale strategia della non vaccinazione non è stata presa in considerazione in quanto ritenuta non plausibile; infatti, la vaccinazione

antinfluenzale dell'anziano è altamente raccomandata da tutte le Autorità Sanitarie Nazionali [8] ed internazionali [4].

Considerando che in Italia la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata e rimborsata solo per alcune categorie di soggetti [8], esiste un'ampia variabilità nelle CV tra le singole fasce di età. La Tabella 2 riporta le CV utilizzate nelle analisi provenienti dai flussi informativi ufficiali [28, 29]. Al fine di ottenere le CV riguardanti i soggetti ≥ 18 anni, suddivisi per categoria di rischio, abbiamo applicato la correzione dovuta in caso di presenza di almeno una malattia cronica sottostante, utilizzando l'incremento del rischio di essere vaccinati. Tali rischi relativi (RR) provengono dai sistemi di sorveglianza "Passi" [23] e "Passi d'Argento" [24], rispettivamente, per i soggetti adulti ed anziani. Abbiamo stimato un RR (alto vs basso) di 4,2 e 1,4 per i soggetti di età 18–64 e ≥ 65 anni [23, 24]. Infine, la stagione 2020/21 è stata caratterizzata da un notevole incremento della domanda dei vaccini antinfluenzali da parte delle Regioni. Tuttavia, le stime ufficiali delle CV relative alla stagione 2020/21 saranno disponibili a distanza di diversi mesi dalla pubblicazione del presente report HTA. Inoltre, come da nostra esperienza precedente (durante la pandemia del 2009), l'incremento della domanda può non corrispondere all'aumento delle CV [30]. Per tali motivi abbiamo condotto un'analisi di scenario, laddove le CV considerate sono state incrementate del 25% rispetto a quelle ufficialmente disponibili (Tabella 2).

Dal punto di vista dei comparatori, lo scenario base di riferimento è rappresentato da QIVe somministrato a tutta la popolazione italiana dai 6 mesi in su. Il caso base del modello è rappresentato dalla sostituzione di QIVe con aQIV in tutta la popolazione over65 (scenario alternativo 1). La scelta di non usare come comparatore aTIV nel caso base è stata fatta ipotizzando la sostituzione completa del aTIV con il aQIV. È stata anche condotta un'analisi secondaria (scenario alternativo 2), laddove QIVe è stato sostituito con QIVc nella fascia di età 9–64 anni, come da Circolare Ministeriale per la stagione 2020/21, dove QIVc è indicato per la popolazione di età maggiore o uguale ai 9 anni [8]. Tuttavia, l'indicazione di QIVc è stata recentemente ampliata (come dal riassunto delle caratteristiche di QIVc reso disponibile dall'Agenzia Italiana del Farmaco in data 5 novembre 2020 [31]), diventando dai 2

TABELLA 2

COPERTURE VACCINALI IN ITALIA ATTUALI E PREVISTE, PER FASCIA DI ETÀ				
CLASSE DI ETÀ, ANNI	CASO BASE			ANALISI DI SCENARIO
	CV, %	RIF	RANGE (+/- 20%)	CV, %
0,5-8	2,6	29	2,1-3,1	3,2
9-17	1,9	29	1,5-2,3	2,4
18-64	5,7	29	4,5-6,8	7,1
18-64 a basso rischio	3,8	23, 29	3,0-4,6	4,7
18-64 ad alto rischio	15,8	23, 29	12,6-19,0	19,8
≥65	54,6	28	43,7-65,5	68,3
18-64 a basso rischio	44,6	24, 28	35,7-53,5	55,7
18-64 ad alto rischio	61,1	24, 28	48,8-73,3	76,3

TABELLA 3

SCENARI CONSIDERATI NELL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA, PER FASCIA DI ETÀ				
CLASSE DI ETÀ, ANNI	ANALISI PRIMARIA		ANALISI SECONDARIA	
	SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 1	SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 2
0,5-8	QIVe	QIVe	QIVe	QIVe
9-17	QIVe	QIVe	QIVe	QIVc
18-64	QIVe	QIVe	QIVe	QIVc
≥65	QIVe	aQIV	QIVe	aQIV

anni in su. Per tale motivo abbiamo condotto un'analisi *post-hoc* dove QIVe è stato sostituito con QIVc nella popolazione di età 2-64 anni.

Infine, per quel che riguarda il nuovo vaccino hdQIV, indicato per i soggetti di età ≥65 anni [8], non è stata condotta una CEA formale sul confronto aQIV vs hdQIV. Tale scelta è stata determinata dal fatto che gli studi finora disponibili [32-36] utilizzano esiti relativi all'influenza poco specifici (i.e. non è stato individuato alcuno studio che avesse l'influenza confermata in laboratorio come esito primario) e la stima dell'*effectiveness* relativa dei due vaccini si colloca spesso in direzioni opposte o è non statisticamente significativa. Infatti, l'analisi *pooled* riportata nel capitolo 3 non ha dimostrato alcun vantaggio di un vaccino rispetto all'altro. Per tale motivo si è deciso di non effettuare l'analisi comparativa, visto che il ruolo discriminante principale sarebbe stato il costo dei due vaccini. La Tabella 3 riassume gli scenari esaminati.

Scelta degli *outcomes* ed efficacia degli interventi

Come misura dell'effetto della vaccinazione influenzale, abbiamo considerato l'influenza confermata in laboratorio, che indubbiamente rappresenta l'*outcome* più specifico in assoluto. Le stime di efficacia dell'intervento relative allo scenario base (i.e. QIVe) provengono dalle recenti revisioni sistematiche e meta-analisi [37-39] e tengono conto sia della fascia di età che del (sotto) tipo virale. Considerando che le meta-analisi citate [37-39] hanno considerato principalmente TIVe, per quel che riguarda il tipo virale B abbiamo estratto solo le stime di *effectiveness* nel caso di *lineage match* (Tabella 4).

L'efficacia degli interventi alternativi è una funzione che tiene conto dell'*effectiveness* assoluta di QIVe (Tabella 4) e dell'*effectiveness* relativa dei vaccini comparati [16, 18, 40]. Per quel che riguarda aQIV, abbiamo utilizzato una stima meta-analitica del 34,7% [Intervallo di Confidenza (IC) al 95%: 2,0-66,0%] descritta

TABELLA 4

LE STIME META-ANALITICHE DELL'EFFECTIVENESS DEL VACCINO QUADRIVALENTE A DOSAGGIO STANDARD PRODOTTO SU UOVA (QIVe), PER FASCIA DI ETÀ E (SOTTO)TIPO VIRALE			
CLASSE DI ETÀ, ANNI	EFFECTIVENESS ASSOLUTA DI QIVe, % (IC 95%) [Rif]		
	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
0,5-8	69,0 (49,0-81,0) [37]	43,0 (28,0-55,0) [37]	66,5 (57,7-73,6) [38]
9-17	69,0 (49,0-81,0) [37]	43,0 (28,0-55,0) [37]	66,5 (57,7-73,6) [38]
18-64	73,0 (52,0-84,0) [37]	35,0 (14,0-41,0) [37]	77,0 (18,0-94,0) [39]
≥65	62,0 (36,0-78,0) [37]	24,0 (-6,0-45,0) [37]	52,1 (41,5-60,8) [38]

TABELLA 5

EFFECTIVENESS RELATIVA DI QIVc vs QIVe CONTRO INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO, PER STUDIO	
STUDIO [Rif]	STIMA (IC 95%), %
Bruxvoort et al. [46] ^a	15 (-26-43)
DeMarcus et al. [47] ^a	0 (-20-30)
Klein et al. [48] ^a	8 (-10-23)
Martin et al. [49] ^a	8,5 (-75,8-52,3)
Eick-Cost et al. [50] ^a	5 (-14-17)
Eick-Cost et al. [50] ^b	16 (11-20)

Note: ^aStudio caso-controllo a test negativo; ^bStudio di coorte

nel capitolo 5. In breve, tale stima proviene da un modello meta-analitico ($I^2=0\%$) di tre studi [41-43] che hanno posto a confronto aTIV con altri tipi di vaccini trivalenti, analizzando l'esito di influenza confermata in laboratorio; tutte le stime dell'*effectiveness* relativa risultano corrette in base ai principali fattori di confondimento presenti. Tuttavia, considerando un certo grado di incertezza sull'*effectiveness* relativa di aQIV vs QIVe, abbiamo condotto una serie di analisi secondarie, in cui sono state utilizzate le stime provenienti da quattro diversi studi [32, 41, 44, 45], i quali si erano posti come obiettivo l'analisi di vari esiti riconducibili all'influenza. Questi lavori hanno riportato un ampio *range* di stime (dal 3,9% al 63,0%) e sono stati condotti in differenti Paesi e durante diverse stagioni influenzali. Gli studi esaminati ed i relativi esiti sono i seguenti:

- Izurieta et al. [32]: *effectiveness* relativa aTIV vs QIVe nel prevenire l'ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per influenza (stagione 2017/18, Stati Uniti) del 3,9% ($P<0,05$);
- Mannino et al. [44]: *effectiveness* relativa aTIV vs TIVe nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza o

polmonite (3 stagioni consecutive, da 2006/07 a 2008/09, Italia) del 25% ($P<0,05$);

- Lapi et al. [45]: *effectiveness* relativa aTIV vs QIVe nel prevenire l'ospedalizzazione per le complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza (15 stagioni consecutive, da 2001/02 a 2016/17, Italia) del 39% ($P<0,05$);
- Van Buynder et al. [41]: *effectiveness* relativa aTIV vs TIVe nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio (stagione 2011/12, Canada) del 63% ($P<0,05$).

Per quel che riguarda l'*effectiveness* relativa di QIVc vs QIVe abbiamo aggiornato la stima utilizzata nel modello precedente [9], dal momento che diversi studi che avevano utilizzato l'esito di influenza confermata in laboratorio [46-50] sono stati resi successivamente disponibili. Per tale motivo abbiamo condotto una meta-analisi comprendente anche i nuovi lavori pubblicati (con l'*outcome* dell'*effectiveness* relativa corretta di QIVc vs QIVe contro influenza confermata) (Tabella 5). La stima *pooled* è stata del 14% (IC 95%: 10-18%). Tutti gli studi [46-50] sono stati condotti negli Stati Uniti.

Scelta, descrizione e struttura analitica del modello e le sue principali assunzioni

La presente CEA è un'ulteriore evoluzione del modello eseguito dal nostro gruppo di ricerca nel 2019 [9], che aveva come intervento di interesse l'introduzione in Italia del vaccino QIVc. Per la presente analisi, abbiamo costruito un modello ex novo con lo scopo di valutare il profilo di costo-efficacia del nuovo vaccino aQIV, aggiornando, ove possibile, i parametri utilizzati. Infatti, è stato possibile aggiornare il modello con i dati epidemiologici relativi a tre ulteriori stagioni influenzali (dalla 2017/18 alla 2019/20).

In breve, il modello si struttura in due moduli, i.e. epidemiologico e del *burden*. Il modulo epidemiologico rappresenta un modello di tipo deterministico e permette di stimare il numero di casi di influenza confermata stagione per stagione (nel periodo post-pandemico, dalla stagione 2010/11 alla stagione 2019/20); tale modello è costruito utilizzando i dati provenienti dal sistema di sorveglianza InluNet (sia epidemiologica che virologica) [51] e dagli studi italiani di sieroepidemiologia [52, 53]. L'output finale del modello epidemiologico è il numero di infezioni dovute ai tre (sotto)tipi virali [i.e. A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B] sia sintomatiche che asintomatiche. Non è stata considerata l'ulteriore suddivisione del virus di tipo B in *lineages* per i due seguenti motivi: (i) nel periodo considerato, i dati relativi ai *lineages* B/Victoria e B/Yamagata sono spesso frammentati e tale analisi non è stata eseguita da tutti i laboratori di riferimento [51]; (ii) tutti i vaccini esaminati nella presente CEA sono quadrivalenti e quindi includono entrambi i *lineages*.

Abbiamo scelto il modello di tipo "dinamico", al fine di poter incorporare l'effetto indiretto della vaccinazione influenzale [25].

Il modulo del *burden* è, invece, un albero decisionale di tipo "statico" che parte dall'output finale del modello epidemiologico e simula la storia naturale della malattia nella seguente catena di possibili eventi: influenza → complicanza → ospedalizzazione → morte. Il modello permette quindi di ottenere il numero atteso degli eventi naturali e i corrispondenti costi e QALY risparmiati grazie all'intervento in oggetto.

Di seguito saranno brevemente descritti i passaggi principali per la costruzione del modello CEA.

Calibrazione del modello per (sotto)tipo virale

L'epidemiologia del virus A(H1N1)pdm09 è stata modellizzata partendo dai dati di sieroepidemiologia ottenuti da due studi italiani [52, 53]. Il primo studio [52], rappresentativo della popolazione italiana, ha valutato un totale di 1.152 campioni di siero raccolti nel periodo pre-pandemico e ha permesso di stimare il livello di immunità pre-esistente nelle diverse fasce di età. Il secondo studio [53] è stato, invece, condotto in tre regioni italiane (un totale di 1.436 sieri) nel periodo post-pandemico immediato (tra agosto e settembre del 2010).

Dopo aver combinato i dati provenienti dai due studi sieroepidemiologici [52, 53], è stato possibile stimare il tasso di attacco di infezione A(H1N1)pdm09 separatamente per i soggetti di età 0–14 anni e 15+ anni, utilizzando l'equazione:

$$AR_a = (POS_a^{post} - POS_a^{pre}),$$

laddove a è la fascia di età 0–14 o 15+ anni, AR è il tasso di attacco di infezione nella fascia di età a , POS^{pre} è la proporzione dei soggetti positivi al virus A(H1N1)pdm09 prima del 2009 nella fascia di età a e POS^{post} è la proporzione dei soggetti positivi al virus A(H1N1)pdm09 immediatamente dopo la pandemia 2009 nella fascia di età a .

Il tasso di attacco di casi con sindrome influenzale (ILI – *Influenza-Like Illness*) stimato dal sistema di sorveglianza nazionale [51] per le stesse fasce di età può essere quindi parametrizzato come:

$$AR_a^{ILI} = f_{H1N1}^+ * \sum_{w=1}^{32} ILI_a(w),$$

laddove a è la fascia di età 0–14 o 15+ anni, f_{H1N1}^+ è la proporzione dei campioni dei casi con sindrome influenzale (ILI – *Influenza-Like Illness*) risultati positivi al virus A(H1N1)pdm09; w è la settimana della sorveglianza; $ILI_a(w)$ è l'incidenza delle ILI per la fascia di età a nella settimana w della sorveglianza epidemiologica [51].

In seguito, al fine di ottenere il numero di infezioni verificatesi nelle diverse fasce di età, è stata costruita una popolazione sintetica. In breve, il risultato ottenuto dall'equazione sopra è stato moltiplicato per la popolazione media ed età specifica ISTAT [20] (considerando lo stesso lasso di tempo). È da sottolineare che la stima ottenuta si riferisce sia ai casi sintomatici (che

quindi si recano dal proprio medico) che quelli asintomatici. Al fine di ottenere la proporzione di casi dovuti al virus A(H1N1)pdm09 nelle diverse fasce di età, abbiamo moltiplicato il numero totale dei casi di ILI per la proporzione dei casi di A(H1N1)pdm09 in quella fascia di età, come da sorveglianza virologica InFluNet [51]. Quest'ultimo dato proviene dalla sorveglianza virologica della Regione Lombardia (per le stagioni dalla 2010/11 alla 2016/17) [9] e dalla sorveglianza nazionale per le rimanenti tre stagioni (2017/18, 2018/19 e 2019/20) [51]. Il dato relativo alla sorveglianza virologica condotta nella regione Lombardia può essere definito altamente rappresentativo della sorveglianza nazionale, come dimostrato dal calcolo dell'indice di correlazione di Pearson $\geq 0,97$, $P < 0,0001$ [9].

In seguito, abbiamo stimato la percentuale dei casi sintomatici e, quindi, dei casi che visitano il proprio medico nelle fasce di età 0–14 anni e ≥ 15 anni, che rappresentano i fattori di scala rispettivamente θ_{0-14} and θ_{15+} . A questo scopo, il numero di casi nelle date fasce di età, riferiti alle infezioni associabili al sottotipo A(H1N1)pdm09 nella stagione 2009/10, è stato diviso per il numero totale di infezioni. Sono state ottenute le seguenti stime: 0,18366 (IC 95%: 0,16383–0,20828) e 0,29333 (IC 95%: 0,20382–0,44455) rispettivamente per fasce di età 0–14 anni e ≥ 15 anni.

Ciascuno dei tre (sotto)tipi virali è stato modellizzato per fascia di età come dai dati della sorveglianza virologica descritti sopra. La Tabella 6 riassume i dati grezzi della sorveglianza virologica utilizzati.

Stima dell'incidenza per fasce di età e (sotto)tipi virali

I tassi di attacco specifici per le fasce di età sono stati ottenuti tramite la moltiplicazione dei casi di ILI in un dato anno y e in una data fascia di età a ($III_{y,a}$) per le proporzioni riportate nella Tabella 6. Il numero di infezioni nella fascia di età a , dovute a un (sotto)tipo virale s , stimate in ciascuna delle 10 stagioni y ($I_{y,s,a}$), può essere espresso tramite l'equazione:

$$I_{y,s,a} = \{III_{y,a} * \frac{f_{y,s,a}}{\theta_{0-17}}\},$$

$$se a = 1,2 \quad III_{y,a} * f_{y,s,a} / \theta_{18+} \quad se a = 3,4$$

La Figura 1 dimostra il risultato ottenuto: si evidenzia, infatti, una buona *performance* del modello in quanto le stime osservate e quelle modellizzate risultano molto simili.

Calibrazione dei modelli stagionali

La trasmissione dell'influenza, dovuta a ciascuno dei tre (sotto)tipi virali, è stata riprodotta applicando un modello di tipo deterministico strutturato per età. Per maggiori informazioni il lettore è invitato a consultare Merler et al. [53]. In breve, il modello è stratificato in 85 fasce di età ed è basato sull'assunzione di un *mixing* eterogeneo per ogni fascia di età considerata. La popolazione è, inoltre, distinta nelle seguenti categorie

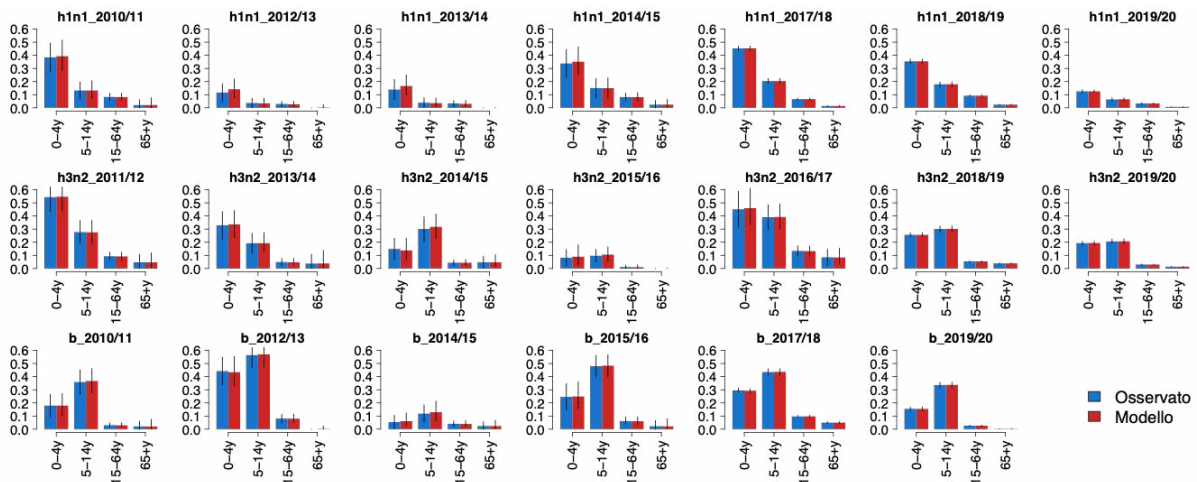
TABELLA 6

FREQUENZA RELATIVA DEI CASI DI INFLUENZA, PER STAGIONE E (SOTTO)TIPO VIRALE (LE FREQUENZE SONO RIPIPORTATE PER FASCIA DI ETÀ: 0–4 ANNI; 5–14 ANNI; 15–64 ANNI; ≥ 65 ANNI)

STAGIONE	H1N1	H3N2	B
2010/11	0,28; 0,12; 0,3; 0,15	–	0,13; 0,33; 0,11; 0,13
2011/12	–	0,44; 0,41; 0,38; 0,42	–
2012/13	0,08; 0,04; 0,10; 0,04	–	0,31; 0,55; 0,27; 0,07
2013/14	0,13; 0,07; 0,13; 0,04	0,29; 0,3; 0,21; 0,26	–
2014/15	0,26; 0,16; 0,25; 0,17	0,11; 0,32; 0,14; 0,27	0,04; 0,13; 0,13; 0,12
2015/16	–	0,07; 0,11; 0,05; 0,11	0,21; 0,55; 0,26; 0,16
2016/17	–	0,37; 0,57; 0,47; 0,50	–
2017/18	0,22; 0,18; 0,15; 0,05	–	0,14; 0,38; 0,22; 0,20
2018/19	0,18; 0,17; 0,21; 0,11	0,13; 0,29; 0,13; 0,19	–
2019/20	0,07; 0,06; 0,08; 0,04	0,11; 0,19; 0,08; 0,07	0,09; 0,31; 0,07; 0,01

FIGURA 1

LA FREQUENZA RELATIVA DELLE INFEZIONI NELLA POPOLAZIONE ITALIANA, PER (SOTTO)TIPO, STAGIONE E FASCIA DI ETÀ (OSSERVATO VERSUS MODELLO)



(i.e. modello SEIR):

- *S*: suscettibili all’infezione;
- *E*: esposti all’infezione;
- *I*: infetti;
- *R*: “rimossi” (*recovered*).

In seguito saranno descritte le principali assunzioni del presente modello SEIR. Ogni individuo suscettibile può essere esposto al rischio di infezione da un dato (sotto)tipo, tramite il contatto diretto con i soggetti infetti. Se risulta infetto, il soggetto entra nel comparto latente dove permane per una media di 36 ore (1,5 giorni) [53]. Trascorso il periodo di latenza, il soggetto può trasmettere il virus per i successivi 1,2 giorni, in media [53]. Tuttavia, va ricordato che una quota dei soggetti potrebbe essere stata vaccinata prima dell’inizio della stagione influenzale (Tabella 2). Le transizioni da uno stato all’altro appena descritte possono essere espresse tramite il seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{aligned} \frac{dS(a,t)}{dt} &= -\beta \rho_a S(a,t) \sum_{a'=0}^{85} \frac{C_{a,a'} I(a',t)}{N(a',t)} - \epsilon(s) \sum_{a'=0}^{85} \delta(a,a') c(a',t) S(a',t) \\ \frac{dE(a,t)}{dt} &= \beta \rho_a S(a,t) \sum_{a'=0}^{85} \frac{C_{a,a'} I(a',t)}{N(a',t)} - \delta E(a,t) \\ \frac{dI(a,t)}{dt} &= \delta E(a,t) - \gamma I(a,t) \\ \frac{dR(a,t)}{dt} &= \gamma I(a,t) + \epsilon(s) \sum_{a'=0}^{85} \delta(a,a') c(a',t) S(a',t) \\ N(a,t) &= S(a,t) + E(a,t) + I(a,t) + R(a,t) \end{aligned}$$

laddove $S(a,t)$, $E(a,t)$, $I(a,t)$ e $R(a,t)$ sono, rispettivamente, il numero dei soggetti suscettibili, esposti, infettivi e “rimossi” di età a e all’istante t .

Il parametro β è il tasso di trasmissione, mentre ρ_a è la suscettibilità all’infezione dei soggetti di età a (dove la suscettibilità dei soggetti di età 0–4 anni è la categoria di riferimento pari a 1). Ogni elemento nella matrice dei contatti $C_{a,a'}$ rappresenta un numero medio di contatti tra gli individui di età a e quelli di età a' . Per quel che riguarda la matrice dei contatti nella popolazione generale italiana, abbiamo adattato quella descritta in dettaglio da Fumanelli et al. [54]. La durata media dei periodi latente ed infettivo è rispettivamente $1/\delta$ (1,5 giorni) e $1/\gamma$ (1,2 giorni).

Il parametro $c(a,t)$ rappresenta la CV degli individui di età a all’istante t (Tabella 2), mentre $\epsilon(s)$ è l’*effectiveness* dei vaccini descritta precedentemente. Infine, $N(a,t)$ è la popolazione di età a all’istante t e $\delta(a,a')$ è la funzione delta di Dirac equivalente a 1 se $a = a'$ e 0 altrimenti.

Tutti i modelli sono stati calibrati separatamente per ciascuna delle dieci stagioni post-pandemiche (dalla 2010/11 alla 2019/20) e i (sotto)tipi circolanti, considerando il tasso di trasmissione β e la suscettibilità all’infezione $\rho_{1,3}$ dei soggetti di età 5–14, 15–64 e ≥ 65 anni come parametri liberi (Figura 1).

Il metodo Markov Chain Monte Carlo (MCMC – *Monte Carlo Markov Chain*) è stato utilizzato per calibrare il modello, utilizzando l’algoritmo Metropolis-Hastings (*random walk Metropolis-Hastings sampling*) applicato

alla verosimiglianza binomiale dell'incidenza specifica per stagione e (sotto)tipo virale (Figura 1). La verosimiglianza del tasso di trasmissione e della suscettibilità all'infezione (tenendo conto di dato tasso di attacco di infezione osservato) può essere espressa come:

$$L(\beta, \rho_{1, \dots, 3} | n, AR) = \prod_{a=1}^4 \left(\frac{n(a)}{n(a)AR(a)} \right) p(a; \beta, \rho_a)^{n(a)AR(a)} (1 - p(a; \beta, \rho_a))^{n(a)(1-AR(a))}$$

laddove $n(a)$ è il numero di individui di età a sottoposti all'esame di laboratorio per un dato (sotto)tipo e durante una specifica stagione influenzale; $AR(a)$ è il tasso di attacco specifico per stagione e (sotto)tipo nella fascia di età a ; $p(a; \beta, \rho_a)$ è il tasso di attacco stimato

nella classe di età a , con un tasso specifico di trasmissione β ed una specifica suscettibilità all'infezione $\rho_{1, \dots, 3}$.

In seguito, abbiamo eseguito una serie di simulazioni, utilizzando diversi valori iniziali di β e $\rho_{1, \dots, 3}$. Ad ogni simulazione, il *sampling* è stato effettuato su scala logaritmica in quanto i parametri β e $\rho_{1, \dots, 3}$ sono definiti positivi *a priori*. La convergenza del processo MCMC è stata verificata attraverso la valutazione (in seguito a 2.000 simulazioni *burn-in*) dei *trace plots* associati alle diverse catene in modo da validare il *mixing* ottimale dei parametri.

Le distribuzioni *a posteriori* del tasso di riproduzione effettivo (Re) e la suscettibilità all'infezione degli individui appartenenti alle fasce di età di interesse per gli scenari osservati sono riportate nella Tabella 7 e nella Figura 2.

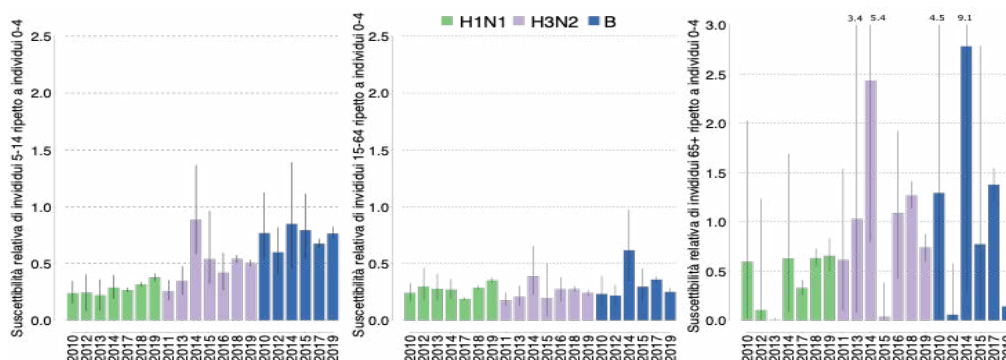
TABELLA 7

DISTRIBUZIONE A POSTERIORI DEL NUMERO DI RIPRODUZIONE EFFETTIVO PER I TRE SOTTOTIPI, PER STAGIONE

STAGIONE	MEDIA DEL NUMERO DI RIPRODUZIONE EFFETTIVO (IC 95%)		
	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
2010/11	1.32 (1.17–1.57)	–	1.27 (1.19–1.39)
2011/12	–	1.54 (1.31–1.83)	–
2012/13	1.11 (1.08–1.20)	–	1.48 (1.36–1.64)
2013/14	1.13 (1.08–1.23)	1.25 (1.14–1.44)	–
2014/15	1.23 (1.13–1.42)	1.19 (1.13–1.29)	1.11 (1.09–1.13)
2015/16	–	1.09 (1.06–1.15)	1.36 (1.26–1.48)
2016/17	–	1.32 (1.21–1.57)	–
2017/18	1.40 (1.36–1.44)	–	1.28 (1.25–1.30)
2018/19	1.21 (1.19–1.23)	1.18 (1.17–1.20)	–
2019/20	1.11 (1.10–1.12)	1.13 (1.12–1.14)	1.23 (1.21–1.25)

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE A POSTERIORI DELLE SUSCETTIBILITÀ RELATIVE DI INDIVIDUI DI ETÀ 5–14, 15–64 E 65+ RISPETTO AD INDIVIDUI DI ETÀ 0–4 (PER CUI LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INFEZIONE È ASSUNTA COME UGUALE A 1). I RETTANGOLI INDICANO LA MEDIA E LE LINEE I RISPETTIVI INTERVALLI DI CREDIBILITÀ



Modulo del burden

Esso segue l'output del modulo epidemiologico e rappresenta un semplice albero decisionale che simula la storia naturale della malattia influenzale (Figura 3). Ogni nodo descritto nella Figura 3 è associato ad una probabilità di passare da uno stato all'altro, ad un costo (sia diretto che indiretto) e ad un parametro relativo alla qualità della vita relativa alla salute (HRQoL – *Health-Related Quality of Life*). Tutti i parametri relativi al modulo del burden saranno descritti nel paragrafo successivo.

Parametri relativi al modulo del burden

I parametri relativi al modulo del *burden* provengono dai risultati delle revisioni sistematiche pubblicate precedentemente dal gruppo di lavoro dell'Università degli Studi di Perugia [55] e/o riportate nel capitolo 2. La scelta dei parametri da utilizzare è stata determinata dalla discussione all'interno del nostro gruppo di ricerca e/o dalla consulenza con esperti esterni. La scelta è essenzialmente stata basata sulla rappresentatività della popolazione dello studio. In ogni caso, il dato proveniente dagli studi italiani è stato sempre preferito, a condizione che lo studio sia stato ritenuto abbastanza rappresentativo della popolazione italiana. Nel caso in cui un dato italiano necessario per "popolare" il modello risultasse mancante, gli studi condotti

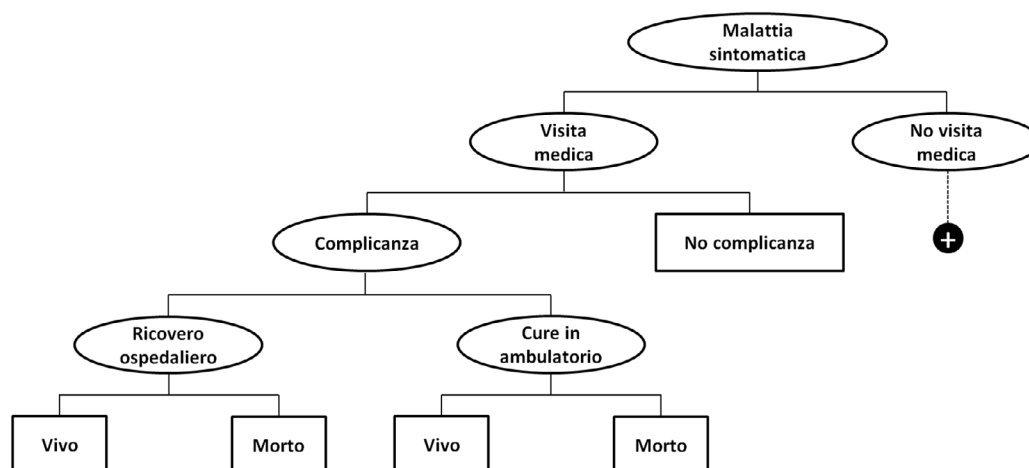
nell'Unione Europea sono stati prediletti.

Probabilità di eventi. Come schematizzato dalla Figura 3, è stato necessario ottenere le probabilità di eventi correlabili a visita medica (*help seeking*), complicanze, regime di cura e mortalità separatamente per fascia di età e/o categoria di rischio. In particolare, la probabilità di visita medica in seguito ad un episodio di influenza sintomatica deriva dallo studio di Perrotta et al. [56]. I risultati di questo studio provengono da un sistema di sorveglianza partecipativo online condotto durante tre stagioni consecutive (2012/13, 2013/14 e 2014/15); tale piattaforma fa attualmente parte del cosiddetto "sistema di sorveglianza integrato" dell'influenza in Italia [57]. Il vantaggio principale di tale sistema è la sua capacità di catturare gli individui che non si presentano presso il proprio Medico di Medicina Generale (MMG)/Pediatra di Libera Scelta (PLS) in caso di malattia. Tuttavia, nello studio di Perrotta et al. [56] non era disponibile il dato relativo alla % di probabilità di *help seeking* per condizione di rischio, ma solo per età, pertanto è stata considerata la stessa % di probabilità per popolazioni a basso/alto rischio. Nel modello, abbiamo utilizzato la media ponderata età specifica di tre stagioni. La probabilità di visita al pronto soccorso deriva da due studi italiani di Esposito et al. [58] e di Sessa et al. [59], rispettivamente, per la popolazione pediatrica ed adulta.

Per quel che riguarda le complicanze dovute all'influenza, abbiamo considerato sempre i dati provenienti da Esposito et al.

FIGURA 3

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL MODULO DI BURDEN (I CERCHI RAPPRESENTANO I NODI CASUALI, I RETTANGOLI RAPPRESENTANO I NODI TERMINALI)



[58] e da Sessa et al. [59], rispettivamente, per la popolazione pediatrica ed adulta. Abbiamo stimato che il RR (rischio alto vs rischio basso) di sviluppare una complicanza per i soggetti di età 18–64 anni e ≥ 65 anni sia, rispettivamente, di 1,85 [59] e 1,31 [21]. Sono state considerate le seguenti complicanze: infezioni del tratto respiratorio superiore (es. otite media), infezioni del tratto respiratorio inferiore (es. bronchite, polmonite), riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (assunzione: solo nei soggetti anziani), complicanze extra-respiratorie (es. complicanze cardiovascolari) [58, 59]. È stato assunto che tutti i soggetti che sviluppano una complicanza sono sottoposti a una terapia che può essere svolta sia in ambulatorio che in regime ospedaliero. I dati sulla probabilità di ospedalizzazione provengono dagli stessi studi di Esposito et al. [58] e di Sessa et al. [59].

Infine, i soggetti che incorrono in delle complicazioni vanno incontro ad un certo rischio di mortalità. Le stime di mortalità provengono dallo studio di Rosano et al. [60] che ha valutato l'eccesso di mortalità verosimilmente

ascrivibile all'influenza durante quattro stagioni influenzali recenti (2013/14–2016/17). La media dell'eccesso di mortalità (per 100.000) è stata di 0,74, 0,28, 2,4 e 108,14 rispettivamente per i soggetti di età <9, 9–17, 18–64 e ≥ 65 anni [60]. Successivamente, attraverso le stime disponibili in Meier et al [21] abbiamo considerato la distinzione fra soggetti di età 18–64 e ≥ 65 anni ad alto rischio (presenza di malattie croniche preesistenti) e a basso rischio (assenza di malattie croniche preesistenti) di morte in seguito all'influenza. È stato quindi stimato il RR (rischio alto vs rischio basso) di morte pari a 2,35 e 1,42 rispettivamente, per i soggetti di età 18–64 anni e ≥ 65 anni [21].

La Tabella 8 riassume tutte le probabilità relative alla storia naturale della malattia influenzale.

Costi diretti. Tutti i costi diretti sono stati estrapolati e/o ricostruiti a partire dalle tariffe ufficiali e/o da studi italiani *ad hoc* e comprendono i costi relativi alla: (i) campagna vaccinale; (ii) gestione dell'influenza sintomatica ed eventuali eventi conseguenti come la gestione della malattia complicata (Figura 3).

TABELLA 8

PARAMETRI RELATIVI ALLA STORIA NATURALE DELL'INFLUENZA, PER PARAMETRO, FASCIA DI ETÀ E CATEGORIA DI RISCHIO				
PARAMETRO	CLASSE DI ETÀ, ANNI	PROBABILITÀ, %	RANGE, %	RIF
<i>Help seeking</i> influenza sintomatica (visita presso MMG o PLS)	0,5–8	65,63	52,50–78,75	56
	9–17	57,63	46,10–69,15	56
	18–64 a basso rischio	32,03	25,62–38,43	56
	18–64 ad alto rischio	32,03	25,62–38,43	56
	≥ 65 a basso rischio	36,89	29,51–44,26	56
	≥ 65 ad alto rischio	36,89	29,51–44,26	56
<i>Help seeking</i> influenza sintomatica (visita al pronto soccorso)	0,5–8	3,041	2,433–3,649	58
	9–17	1,646	1,317–1,975	58
	18–64 a basso rischio	0,017	0,013–0,020	59
	18–64 ad alto rischio	0,017	0,013–0,020	59
	≥ 65 a basso rischio	0,017	0,013–0,020	59
	≥ 65 ad alto rischio	0,017	0,013–0,020	59
Complicanza influenza	0,5–8	22,21	17,77–25,76	58
	9–17	15,09	12,07–17,50	58
	18–64 a basso rischio	29,98	23,99–34,78	59
	18–64 ad alto rischio	55,33	44,26–64,18	59
	≥ 65 a basso rischio	48,71	38,97–56,50	21, 59
	≥ 65 ad alto rischio	63,65	50,92–73,84	21, 59

TABELLA 8

PARAMETRI RELATIVI ALLA STORIA NATURALE DELL'INFLUENZA, PER PARAMETRO, FASCIA DI ETÀ E CATEGORIA DI RISCHIO

PARAMETRO	CLASSE DI ETÀ, ANNI	PROBABILITÀ, %	RANGE, %	RIF
Ospedalizzazione complicanza	0,5-8	4,14	3,31-4,80	58
	9-17	2,73	2,18-3,16	58
	18-64 a basso rischio	0,41	0,33-0,48	21, 59
	18-64 ad alto rischio	0,92	0,74-1,07	21, 59
	≥65 a basso rischio	2,92	2,34-3,39	21, 59
	≥65 ad alto rischio	5,43	4,34-6,30	21, 59
Morte complicanza	0,5-8	0,026	0,021-0,031	60
	9-17	0,015	0,012-0,018	60
	18-64 a basso rischio	0,150	0,120-0,180	21, 60
	18-64 ad alto rischio	0,191	0,153-0,229	21, 60
	≥65 a basso rischio	2,457	1,965-2,948	21, 60
	≥65 ad alto rischio	2,668	2,135-3,202	21, 60

TABELLA 9

PREZZI D'ACQUISTO DEI SINGOLI VACCINI

CLASSE DI ETÀ, ANNI	N DOSI	COSTO DEI VACCINI (RANGE), €		
		QIVe	QIVc	aQIV
0,5-8	2	5,70	8,00	15,45
9-17	1			
18-64	1			
≥65	1			

Il costo della campagna vaccinale prevede il prezzo d'acquisto dei vaccini e le spese per la somministrazione dei vaccini. La Tabella 9 riporta le principali assunzioni sul prezzo d'acquisto dei vaccini disponibili in Italia durante la stagione 2020/21. Quello relativo a QIVe e QIVc proviene dalle medie dei prezzi delle gare d'appalto regionali per la fornitura dei vaccini antinfluenzali. Il prezzo di aQIV è quello assunto sulla base della gara d'appalto stabilita dalla Regione Lombardia nella stagione 2020/21. Il costo della somministrazione dei vaccini è stato fissato a € 6,16 [61] per tutti i tipi dei vaccini disponibili. Inoltre, è stato sancito che i bambini di età 6 mesi <9 anni debbano ricevere 2 dosi di QIVe, come da ultima Circolare Ministeriale [8].

Per quel che riguarda l'intervento di interesse (aQIV), abbiamo condotto un'ulteriore analisi di *break-even* (univariata), volta a determinare il prezzo massimo d'acquisto di

aQIV (caso base: € 15,45) che possa essere ritenuto costo-efficace, utilizzando il valore soglia WTP <€ 30.000€/QALY guadagnato.

La Tabella 10 riporta tutti i parametri utilizzati per ricostruire i costi diretti relativi alla gestione dell'influenza [56, 58, 59, 62-69]. In breve, la gestione dell'influenza non complicata prevede le spese relative alla visita presso il MMG/PLS o al pronto soccorso e la prescrizione dei medicinali (i farmaci antinfiammatori *in primis*). Tali costi sono ponderati per le probabilità descritte nella Tabella 8. Il modello prevede che tutti i soggetti che sviluppano complicanze utilizzino le risorse sanitarie disponibili. La gestione delle complicanze trattate in ambulatorio considera le spese relative alle visite mediche e specialistiche, agli esami di laboratorio/strumentali e alle prescrizioni farmaceutiche. I costi relativi alla gestione delle complicanze trattate in regime di ricovero sono stati monetizzati applicando le

TABELLA 10

PARAMETRI UTILIZZATI PER RICOSTRUIRE I COSTI DIRETTI DOVUTI ALL'INFLUENZA ED EVENTI CONSECUTIVI

CATEGORIA DEL COSTO	VOCE (ANNO DI RIFERIMENTO)	STIMA	RIF
Gestione dell'influenza non complicata	Costo gestione dell'influenza non complicata nei bambini piccoli (2004)	€ 45,00	62
	Costo gestione dell'influenza non complicata nei bambini più grandi (2004)	€ 40,00	62
	Costo visita MMG in ambulatorio (2002)	€ 11,17	63
	Costo visita MMG a domicilio (2002)	€ 22,02	63
	P visita MMG in ambulatorio	0,34	59
	P visita MMG a domicilio	0,66	59
	N medio visite MMG	1,107	59
	Costo terapia farmacologica prescritta dal MMG (2016)	€ 8,44	64
	Costo accesso al pronto soccorso di un paziente equivalente (2009)	€ 124,25	65
	Coefficiente codice bianco al triage	1,0	65
	Coefficiente codice verde al triage	1,5	65
	Coefficiente codice giallo al triage	2,0	65
	Coefficiente codice rosso al triage	2,5	65
	P codice bianco visita al pronto soccorso per ILI	0,060	66
	P codice verde visita al pronto soccorso per ILI	0,685	66
	P codice giallo visita al pronto soccorso per ILI	0,243	66
P codice rosso visita al pronto soccorso per ILI	0,012	66	
Gestione dell'influenza complicata trattata in ambulatorio	Costo gestione delle infezioni del tratto respiratorio superiore nella popolazione pediatrica (2004)	€ 50,00	62
	Costo gestione delle infezioni del tratto respiratorio inferiore nella popolazione pediatrica (2004)	€ 80,00	62
	N medio visite MMG complicanza	3,5	67
	P trattamento con antibiotici prescritti dal MMG	0,955	59
	Costo medio giornaliero della terapia antibiotica dell'adulto (2016)	€ 6,97	64
	Durata media della terapia antibiotica, giorni	5	Assunzione
	P visita specialistica prescritta dal MMG	0,010	59
	Costo medio visita specialistica (tariffario)	€ 23,00	68
	P radiografia torace	0,0772	59
	P radiografia cranio/seni paranasali	0,0052	59
	P radiografia non meglio specificata	0,0028	59
	P emocromo	0,0061	59
	P elettrocardiografia	0,0024	59
	P emogasanalisi	0,0009	59
	P tampone faringeo	0,0005	59
	P audiometria	0,0005	59
	Costo radiografia torace (tariffario)	€ 18,60	68
	Costo radiografia cranio/seni paranasali (tariffario)	€ 28,00	68
Costo radiografia non meglio specificata (tariffario)	€ 23,30	68	

TABELLA 10

PARAMETRI UTILIZZATI PER RICOSTRUIRE I COSTI DIRETTI DOVUTI ALL'INFLUENZA ED EVENTI CONSECUTIVI			
CATEGORIA DEL COSTO	VOCE (ANNO DI RIFERIMENTO)	STIMA	RIF
Gestione dell'influenza complicata trattata in ambulatorio	Costo emocromo (tariffario)	€ 4,00	68
	Costo elettrocardiografia (tariffario)	€ 12,50	68
	Costo emogasanalisi (tariffario)	€ 15,05	68
	Costo tampone faringeo (tariffario)	€ 6,35	68
	Costo audiometria (tariffario)	€ 21,50	68
Gestione dell'influenza complicata trattata in ospedale (tariffario DRG)	DRG 069: Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età >17 anni, senza CC	€ 1,247.00	69
	DRG 070: Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età <18 anni	€ 662.00	69
	DRG 088: Malattia polmonare cronica ostruttiva	€ 1,600.00	69
	DRG 089: Polmonite semplice e pleurite, età>17 anni, con CC	€ 3,558.00	69
	DRG 090: Polmonite semplice e pleurite, età>17 anni, senza CC	€ 2,291.00	69
	DRG 091: Polmonite semplice e pleurite, età<18 anni	€ 1,948.00	69
	DRG 097: Bronchite e asma, età>17 anni, senza CC	€ 1,832.00	69
	DRG 098: Bronchite e asma, età<18 anni	€ 1,538.00	69
DRG 127: Insufficienza cardiaca e shock	€ 3,052.00	69	

TABELLA 11

COSTI DIRETTI MEDI PONDERATI UTILIZZATI NEL MODELLO, PER CATEGORIA E FASCIA DI ETÀ				
CATEGORIA DEL COSTO	STAGIONE	CLASSE DI ETÀ, ANNI	COSTO	
			CASO BASE	RANGE
Gestione dell'influenza non complicata		0,5-8	€ 58,59	€ 46,63-69,95
		9-17	€ 38,69	€ 30,95-46,43
		18-64	€ 35,04	€ 28,03-42,04
		≥65	€ 35,04	€ 28,03-42,04
Gestione dell'influenza complicata trattata in ambulatorio		0,5-8	€ 78,81	€ 63,05-94,57
		9-17	€ 128,33	€ 102,66-153,99
		18-64	€ 128,33	€ 102,66-153,99
		≥65	€ 128,33	€ 102,66-153,99
Gestione dell'influenza complicata trattata in ospedale		0,5-8	€ 1.948,00	€ 1.558,40-2.337,60
		9-17	€ 1.948,00	€ 1.558,40-2.337,60
		18-64	€ 2.540,06	€ 2.032,05-3.048,07
		≥65	€ 2.438,04	€ 1.950,43-2.925,65

tariffe ufficiali DRG (*Diagnosis-Related Groups*).

Infine, la Tabella 11 riassume i costi medi ponderati (€ 2020) utilizzati nel presente modello CEA.

Costi indiretti. Il modello prevede due categorie di costi indiretti, ovvero dovuti

alla perdita di produttività dei lavoratori per influenza o conseguenti a morte prematura. Entrambe le categorie dei costi indiretti sono state stimate tramite il metodo del costo frizionale [70]. Semplicisticamente, è stato assunto che solo i soggetti adulti di età 18-64

anni possano essere impiegati (“lavoratori”), con un tasso di occupazione pari al 58,4% e con un numero medio di ore lavorative giornaliere pari a 7,34. Tali stime sono le medie ponderate osservate nelle diverse fasce di età suddivise per sesso e derivano dai dati ISTAT [71, 72]. Dalla ponderazione dei dati presentati da Dal Negro et al. [64], è stato assunto che la retribuzione media oraria di un lavoratore italiano sia pari a € 19,78. Sulla base della letteratura disponibile [64, 73], è stato dedotto che, nel caso di influenza, la probabilità che un lavoratore rimanga a casa sia pari al 48,3% e perda in media 4,7 e 13,25 giornate lavorative, rispettivamente, nel caso di un episodio di influenza senza ricovero ospedaliero o con l’ospedalizzazione. La Tabella 12 riporta invece i costi medi stimati per la perdita della produttività dovuta alla morte prematura.

Qualità della vita e (dis)utilità. I parametri relativi alla HRQoL della popolazione italiana generale adulta provengono da uno studio italiano che ha utilizzato i questionari EuroQol ed è stato

ritenuto rappresentativo della coorte di riferimento [74]. Le stime riportate da Scalone et al. [74] sono state ponderate per età e sesso al fine di ottenere le medie per le fasce di età di interesse. Per la popolazione pediatrica abbiamo assunto il valore di 0,95 come da Mennini et al. [75].

È stato stabilito che ogni episodio di influenza sia associato ad una certa disutilità. Dal momento che non è attualmente disponibile alcun dato italiano riguardante l’impatto dell’influenza sulla HRQoL, abbiamo utilizzato uno studio belga [76] che ha misurato (tramite il questionario standardizzato SF12-v2) i QALY persi dovuti all’influenza senza consulenza medica, con consulenza medica, influenza con ricovero ospedaliero. Sulla base di ciò, abbiamo, inoltre, assunto che un episodio di influenza complicata trattata in ambulatorio sia associata ad una certa media di QALY persi e relativi all’influenza in caso di visita medica e ad un’altra in caso di ospedalizzazione [76]. La Tabella 13 riporta le assunzioni relative ai parametri della HRQoL.

TABELLA 12

COSTI INDIRETTI RELATIVI ALLA PERDITA DI PRODUTTIVITÀ DOVUTA ALLA MORTE PREMATURA, PER FASCIA DI ETÀ

CLASSE DI ETÀ, ANNI	COSTO MEDIO	
	NO TASSO DI SCONTO	TASSO DI SCONTO AI 3% ANNUI
0,5–8	€ 1.036.208	€ 375.694
9–17	€ 1.036.208	€ 490.195
18–64	€ 507.081	€ 373.408
≥65	€ 0	€ 0

TABELLA 13

PARAMETRI RELATIVI ALLA QUALITÀ DELLA VITA E ALLE DISUTILITÀ, PER FASCIA DI ETÀ

CLASSE DI ETÀ, ANNI	UTILITÀ (BASE) [74, 75]	DISUTILITÀ, STIMA (RANGE) [76]			
		INFLUENZA SENZA VISITA MEDICA	INFLUENZA CON VISITA MEDICA	INFLUENZA COMPLICATA	INFLUENZA CON OSPEDALIZZAZIONE
0,5–8	0,9500	0,0050 (0,0040–0,0060)	0,0060 (0,0048–0,0072)	0,0075 (0,0060–0,0090)	0,0090 (0,0072–0,0108)
9–17	0,9500	0,0050 (0,0040–0,0060)	0,0060 (0,0048–0,0072)	0,0075 (0,0060–0,0090)	0,0090 (0,0072–0,0108)
18–64	0,9311	0,0050 (0,0040–0,0060)	0,0060 (0,0048–0,0072)	0,0075 (0,0060–0,0090)	0,0090 (0,0072–0,0108)
≥65	0,8700	0,0050 (0,0040–0,0060)	0,0060 (0,0048–0,0072)	0,0075 (0,0060–0,0090)	0,0090 (0,0072–0,0108)

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Il caso base (i.e. la sostituzione di QIVe con aQIV) è stato sottoposto all'analisi di sensibilità sia deterministica (univariata; DSA – *Deterministic Sensitivity Analysis*) che probabilistica (multivariata; PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*). Lo scopo della DSA è quello di determinare i principali *drivers* dell'ICER osservato, mentre la PSA, che è stata eseguita tramite l'algoritmo Monte-Carlo con 10.000 simulazioni, è volta a stabilire la percentuale delle simulazioni nella quale l'intervento di interesse si colloca al di sotto della WTP. I risultati della DSA sono stati visualizzati tramite diagrammi a tornado, mentre quelli relativi alla PSA tramite la mappatura dei piani CEA a quattro quadranti. Nella PSA, i parametri relativi alla storia naturale dell'influenza seguivano la distribuzione beta, mentre quelli relativi ai costi e disutilità la distribuzione gamma.

Tutte le analisi sono state eseguite in R versione 3.5.1 [77].

RISULTATI

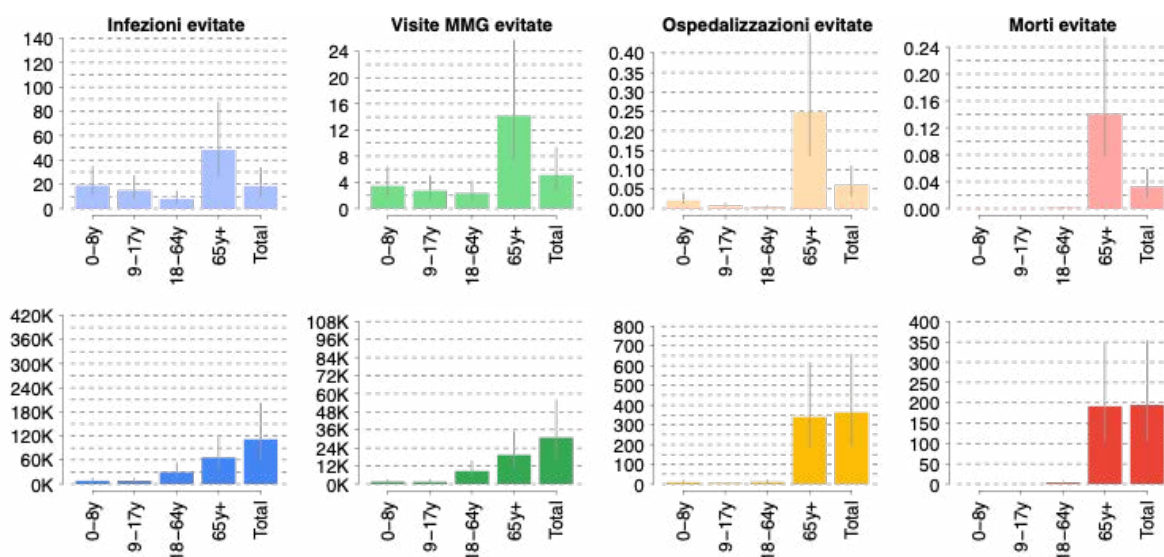
Analisi primaria: Sostituzione di QIVe con aQIV nella popolazione italiana di età ≥ 65 anni

Caso base. In una stagione media, ottenuta considerando la circolazione dei vari (sotto)tipi virali osservati durante le ultime 10 stagioni, l'introduzione di aQIV per individui di età ≥ 65 anni potrebbe evitare 111.417 (IC 95%: 61.803–201.338) episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica), come mostrato in Figura 4. Le ospedalizzazioni e le morti evitate sarebbero, rispettivamente, 363 (IC 95%: 198–658) e 195 (IC 95%: 106–353). In particolare, il 93% delle ospedalizzazioni e il 98% delle morti evitate verrebbero registrate nella fascia d'età degli over65.

Dalla prospettiva del SSN la strategia con aQIV risulta costo-efficace (ICER: € 12.556/QALY) in tutta la popolazione considerata.

FIGURA 4

BURDEN DELL'INFLUENZA EVITATO GRAZIE ALL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE SU UOVA A DOSAGGIO STANDARD ADIUVATO CON MF59® (aQIV) IN ITALIA.



Note: Nel pannello superiore: infezioni, visite dal medico di famiglia, ospedalizzazioni e morti evitate con la strategia aQIV in termini di incidenza per 10,000 abitanti. Nel pannello inferiore: numero assoluto di infezioni, visite mediche, ospedalizzazioni e morti evitate con la strategia aQIV

Nei soggetti di età ≥ 65 anni risulta costo-efficace (ICER: € 14.441/QALY) mentre i suoi effetti indiretti sulla popolazione non trattata direttamente con esso (6 mesi-64 anni) sono addirittura costo efficaci dominanti. Come atteso, non è stata riscontrata una differenza significativa nel risultato emerso dalle due prospettive dello studio: nella prospettiva della società, la strategia con aQIV risulta costo-

efficace, con un ICER leggermente inferiore (11.748 €/QALY) (Tabella 14).

Analisi di sensibilità. La DSA riportata nella Figura 5 dimostra che i driver principali dell'ICER osservato (indipendentemente dalla prospettiva dello studio) sono: numero totale di infezioni (e quindi l'efficacia dei vaccini), prezzo d'acquisto sia di aQIV che di QIVe, probabilità di *help seeking*, di morte e di complicanze.

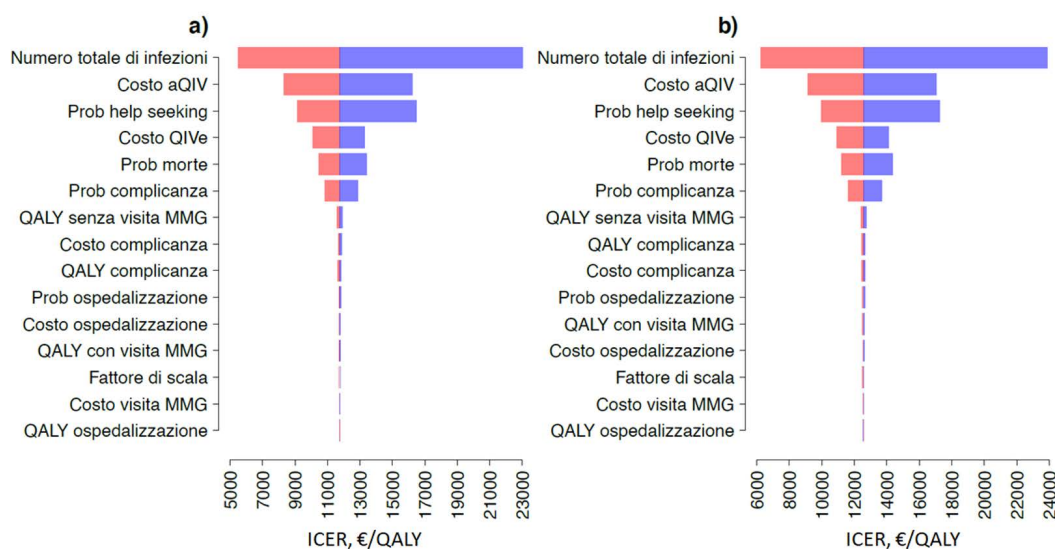
TABELLA 14

CASO BASE: CONFRONTO IN TERMINI DI COSTO-EFFICACIA TRA LO SCENARIO BASE (QIVe) E LO SCENARIO ALTERNATIVO 1 (CON aQIV NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥ 65 ANNI), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO E FASCIA DI ETÀ

FASCIA DI ETÀ, ANNI	COSTO TOTALE, €		COSTO INCREMENTALE, €	EFFICACIA, QALY PERSI		EFFICACIA INCREMENTALE, ΔQALY	ICER, €/QALY
	SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 1		SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 1		
Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)							
0,5-8	74.022.455	73.743.288	-279.167	15.810	15.748	62	Dominante
9-17	45.665.939	45.473.834	-192.105	11.414	11.365	49	Dominante
18-64	168.215.572	166.978.400	-1.237.172	50.846	50.407	439	Dominante
≥ 65	147.357.045	213.374.855	66.017.809	41.046	36.474	4.572	14.441
Totale	435.261.011	499.570.376	64.309.365	119.116	113.994	5.122	12.556
Prospettiva della Società							
0,5-8	104.431.875	104.033.764	-398.112	15.810	15.748	62	Dominante
9-17	58.791.065	58.542.301	-248.764	11.414	11.365	49	Dominante
18-64	626.765.954	621.568.549	-5.197.404	50.846	50.407	439	Dominante
≥ 65	147.357.045	213.374.855	66.017.809	41.046	36.474	4.572	14.441
Totale	937.345.939	997.519.469	60.173.530	119.116	113.994	5.122	11.748

FIGURA 5

ANALISI DI SENSIBILITÀ DETERMINISTICA: SCENARIO BASE (QIVe) vs SCENARIO ALTERNATIVO 1 (CON aQIV NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥ 65 ANNI), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO (a: PROSPETTIVA DEL SSN; b: PROSPETTIVA DELLA SOCIETÀ)



È stato, quindi, ritenuto utile eseguire altre analisi univariate, variando sia l'*effectiveness* relativa aQIV vs QIVe che il prezzo d'acquisto di aQIV. Come si evince dalla Tabella 15, considerando un prezzo d'acquisto di aQIV di € 15,45, aQIV dovrebbe risultare più efficace di QIVe di circa il 15% per restare al di sotto di un WTP di € 30.000/QALY.

Facendo, invece, oscillare il prezzo di aQIV fra € 12 e € 30, le soglie dell'ICER (prospettiva del SSN) € 30.000/QALY vengono raggiunte, rispettivamente, con un prezzo di € 20,5 e € 27,0 (Figura 6).

Infine, dalla PSA (Figura 7), la strategia alternativa 1 risulta costo-efficace in oltre il 95% delle simulazioni. Nello specifico, dalla prospettiva

nel SSN l'ICER medio risulta € 16.136/QALY (IC 95%: 6.013–33.382) e dalla prospettiva della società 15.319 €/QALY (IC 95%: 5.240–32.544).

Ipotesi dell'aumento delle coperture vaccinali del 25%. Nell'ipotesi dell'aumento delle coperture vaccinali del 25%, il numero di eventi evitati cresce ulteriormente. In particolare, l'introduzione di aQIV negli anziani italiani potrebbe evitare 126.234 (IC 95%: 70.929–225.499) episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica), mentre, come mostrato sotto, il numero di ospedalizzazioni e morti evitate sarebbero, rispettivamente, 414 (IC 95%: 227–737) e 223 (IC 95%: 122–395) (Figura 8). Dal punto di vista dell'ICER, nella PSA la strategia con aQIV risulta costo-efficace in oltre il 98% delle

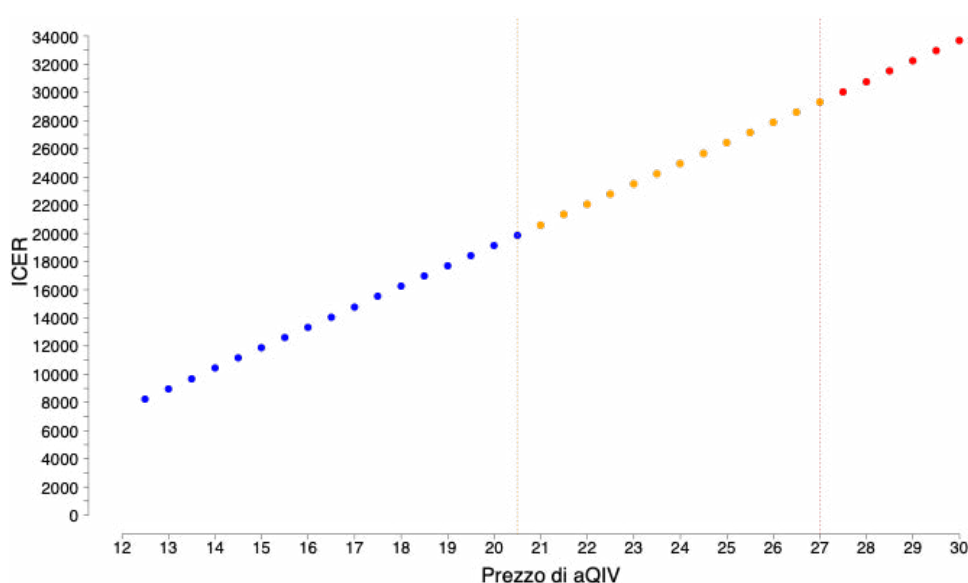
TABELLA 15

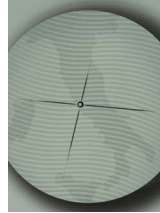
L'ANALISI UNIVARIATA AL VARIARE DELL'EFFECTIVENESS RELATIVA aQIV vs QIVe, PER PARAMETRO DELL'EFFECTIVENESS E PROSPETTIVA DELLO STUDIO

ANALISI UNIVARIATA	EFFECTIVENESS RELATIVA aQIV vs QIVe	ICER, €/QALY	
		PROSPETTIVA DEL SSN	PROSPETTIVA DELLA SOCIETÀ
1	3,9%	120.435	119.629
2	10%	46.219	45.412
3	15%	30.401	29.594
5	25%	17.745	16.937
6	39%	10.928	10.120
7	63%	6.337	5.479

FIGURA 6

L'ANALISI UNIVARIATA DI BREAK-EVEN AL VARIARE IL PREZZO D'ACQUISTO DI aQIV



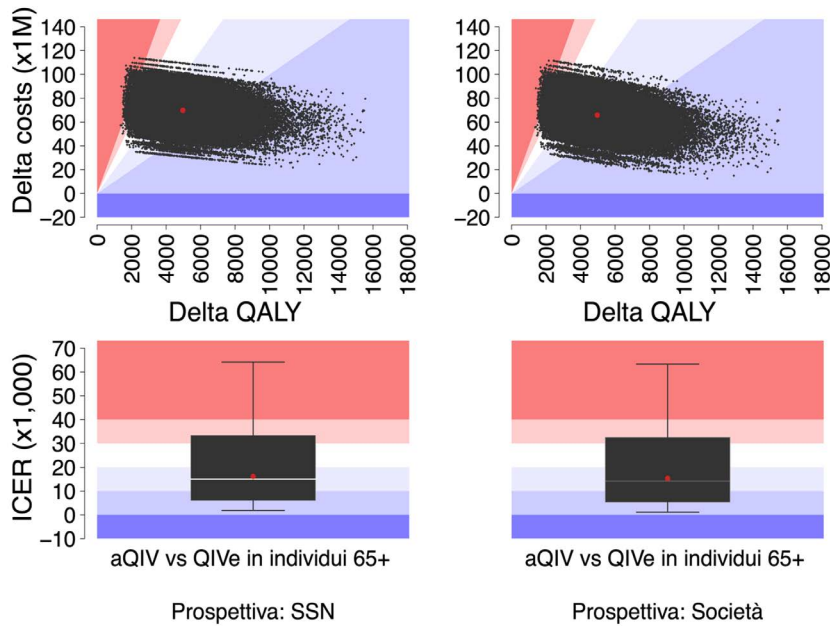


simulazioni. Più nel dettaglio, dalla prospettiva nel SSN, l'ICER medio risulta € 12.744/QALY

(IC 95%: 4.652–26.505) e dalla prospettiva della società € 11.950/QALY (IC 95%: 3.908–25.684).

FIGURA 7

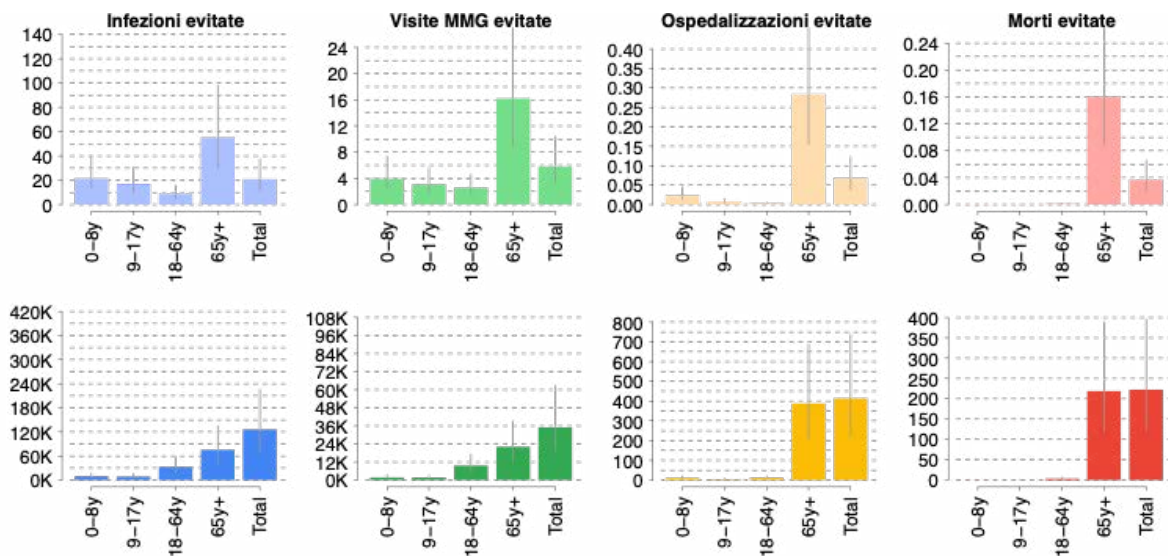
ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA: SCENARIO BASE (QIVe) vs SCENARIO ALTERNATIVO 1 (CON aQIV NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥65 ANNI), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO



Note: Nei pannelli a sinistra: PSA dalla prospettiva del SSN (in alto) e relativa distribuzione dell'ICER (in basso). Nei pannelli a destra: PSA dalla prospettiva della società (in alto) e relativa distribuzione dell'ICER (in basso).

FIGURA 8

BURDEN DELL'INFLUENZA EVITATO GRAZIE ALL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE SU UOVA A DOSAGGIO STANDARD ADIUVATO CON MF59® (aQIV) IN ITALIA (IPOTESI DELL'AUMENTO DELLE COPERTURE VACCINALI DEL 25%)



Note: Nel pannello superiore: infezioni, visite dal medico di famiglia, ospedalizzazioni e morti evitate con la strategia aQIV in termini di incidenza per 10,000 abitanti. Nel pannello inferiore: numero assoluto di infezioni, visite mediche, ospedalizzazioni e morti evitate con la strategia aQIV

Analisi secondaria: l'uso di aQIV nella popolazione italiana di età ≥65 anni e di QIVc nella popolazione di età 2/9-64 anni

La sostituzione di QIVe con QIVc nella fascia di età 9-64 anni e con aQIV negli anziani potrebbe evitare, rispettivamente, 245.168 (IC 95%: 171.280-361.124), 467 (IC 95%: 277-797) e 226 (IC 95%: 128-399) episodi di influenza, ospedalizzazioni e morti.

Dalla prospettiva del SSN questa strategia risulta ancora più costo-efficace nella popolazione di età ≥6 mesi (ICER: € 8.976/QALY) e dominante nei bambini di età 0,5-8, 9-17 anni e negli adulti di età 18-64, mentre nei soggetti di età ≥65 è costo-efficace (ICER: € 12.782/QALY). Dalla prospettiva della società, la strategia con aQIV risulta costo-efficace, con un ICER leggermente inferiore (ICER: € 6.810/QALY) (Tabella 16).

Abbassando, invece, l'indicazione di QIVc da ≥9 anni a ≥2 anni, l'ICER diventa € 7.916/QALY e € 5.525/QALY, rispettivamente, per la prospettiva del SSN e quella della società.

DISCUSSIONE

Il presente studio valuta l'impatto economico dell'introduzione di aQIV in

Italia, il quale è attualmente autorizzato nei soggetti di età ≥65 anni [10]. Le nostre analisi dimostrano che aQIV è costo-efficace sia dalla prospettiva del SSN che della società e può, quindi, essere una valida alternativa per la prevenzione dell'influenza stagionale nell'anziano italiano. Infatti, il valore di ICER è stato pari a € 12.556/QALY ed € 11.748/QALY, rispettivamente dalla prospettiva del SSN italiano e della società. La robustezza del caso base è stata ampiamente confermata dalle analisi di sensibilità: aQIV rimane costo-efficace (al valore di WTP <€ 30.000/QALY) in più del 95% delle simulazioni. Sebbene la commercializzazione di aQIV possa richiedere un certo investimento iniziale, dal punto di vista della sanità pubblica il suo impatto in termini di eventi correlati all'influenza è notevole (Efficacia incrementale caso base di € 5.122/QALY guadagnati).

Il nuovo vaccino aQIV può essere visto come un *upgrade* di aTIV, volto ad affrontare le problematiche legate al cosiddetto *B lineage mismatch*, situazione nel quale il ceppo B incluso nella formulazione trivalente risulta diverso dal *lineage* B in circolazione. Infatti, l'analisi dei dati estratti da InFluNet, relativi a 13 stagioni influenzali, ha evidenziato che il *B lineage mismatch* in Italia occorre in circa il 50% dei casi [78]. D'altro canto, è anche importante sottolineare che l'impatto del B

TABELLA 16

ANALISI SECONDARIA: CONFRONTO IN TERMINI DI COSTO-EFFICACIA TRA LO SCENARIO BASE (QIVe) E LO SCENARIO ALTERNATIVO 2 (CON aQIV NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥65 ANNI E QIVc NEI SOGGETTI DI ETÀ 9-64 ANNI), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO E FASCIA DI ETÀ

FASCIA DI ETÀ, ANNI	COSTO TOTALE, €		COSTO INCREMENTALE, €	EFFICACIA, QALY PERSI		EFFICACIA INCREMENTALE, ΔQALY	ICER, €/QALY
	SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 2		SCENARIO BASE	SCENARIO ALTERNATIVO 2		
Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)							
0,5-8	74.022.455	73.528.443	-494.011	15.810	15.590	220	Dominante
9-17	45.665.939	45.117.615	-548.324	11.414	11.216	199	Dominante
18-64	168.215.572	168.405.012	189.441	50.846	49.195	1.651	115
≥65	147.357.045	212.608.517	65.251.472	41.046	35.941	5.105	12.782
Totale	435.261.011	499.659.587	64.398.576	119.116	111.942	7.174	8.976
Prospettiva della Società							
0,5-8	104.431.875	103.514.184	-917.692	15.810	15.590	220	Dominante
9-17	58.791.065	58.014.433	-776.632	11.414	11.216	199	Dominante
18-64	626.765.954	612.064.206	-14.701.748	50.846	49.195	1.651	Dominante
≥65	147.357.045	212.608.516	65.251.471	41.046	35.941	5.105	12.782
Totale	937.345.939	986.201.339	48.855.400	119.116	111.942	7.174	6.810

lineage mismatch sull'efficacia vaccinale può essere diverso in caso di pregressa esposizione al virus di tipo B e, quindi, in base all'età del soggetto. Ad esempio, nella loro revisione sistematica e meta-regressione Beyer et al. [79] hanno dimostrato il maggior impatto del B *lineage mismatch* nei bambini, che, difatti, era significativamente più alto rispetto ai soggetti più grandi. Analogamente, un recente studio italiano [80] ha dimostrato un'*effectiveness* significativa (sebbene subottimale) di aTIV pari al 44,5% (IC 95%: 8,5–66,3%) nel prevenire le ospedalizzazioni dovute al virus B nonostante il B *lineage mismatch* quasi totale osservato nella stagione 2017/18. Dunque, la possibilità di una protezione più ampia (*cross-protection*) è uno dei razionali d'utilizzo dell'adiuvante MF59® [81–84].

Il presente studio è un'ulteriore evoluzione del modello da noi pubblicato precedentemente [9]. Infatti, rispetto al modello antecedente “2019” [9], diversi miglioramenti sono stati apportati. Innanzitutto, il periodo post-pandemico considerato è stato ampliato di due stagioni e, quindi, corrisponde ad un periodo decennale (dalla stagione 2010/11 alla stagione 2019/20).

Secondo, la popolazione italiana di età ≥ 18 anni è stata ulteriormente suddivisa in due sottocategorie, sulla base del rischio di andar incontro ad una complicanza dovuta al virus influenzale. Infatti, il presente modello considera la popolazione di età ≥ 65 anni come target principale.

Terzo, le stime dell'*effectiveness* dei singoli vaccini considerano solo l'influenza confermata in laboratorio e provengono da revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate in precedenza [37–39] o condotte ad hoc.

Altri punti di forza del presente modello sono:

- Il lasso di tempo decennale, che ha permesso di modellizzare l'intero periodo post-pandemico, caratterizzato dalla co-circolazione dei (sotto)tipi virali stagione per stagione;
- Più del 90% dei parametri relativi all'epidemiologia/storia naturale dell'influenza e tutti i parametri relativi ai costi provengono da fonti italiane ricercate in modo sistematico.

Considerati tutti i punti di forza del presente modello, è indispensabile

sottolineare anche alcuni suoi limiti, che potrebbero essere “colmati” da una ricerca successiva. La prima limitazione è legata al fatto che non sono stati considerati i costi relativi alla gestione degli eventi avversi conseguenti alla vaccinazione. Tale scelta è stata in larga parte determinata dal fatto che la strategia della non vaccinazione non è stata presa in considerazione. Tuttavia, è noto che la formulazione adiuvata sia più reattogena rispetto agli analoghi non adiuvati nel *setting* degli studi clinici randomizzati e controllati [86, 87]. Ciononostante, una recente analisi *post-marketing* [88] condotta in Australia non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra gli anziani vaccinati con aTIV (6,4%; 1.796/28.003) o QIVe (6,3%; 140/2.211). Analogamente, in uno studio statunitense [89], la frequenza dei report disponibili nel sistema VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) appare simile tra aTIV e altri vaccini antinfluenzali.

Una seconda limitazione è rappresentata dal fatto che, al meglio delle nostre conoscenze, non esiste alcuno studio italiano relativo alle disutilità dovute all'influenza sintomatica e tutti gli eventi successivi. Per tale motivo sono stati utilizzati i dati olandesi [76], ritenuti generalizzabili al contesto italiano. Infatti, è altamente plausibile che l'impatto dell'influenza su HRQoL sia simile almeno nel contesto europeo.

Infine, non è stato ritenuto possibile confrontare aQIV con hdQIV in termini di costo-efficacia. Tale scelta è stata determinata da tre fattori principali:

- non è stato individuato alcuno studio sul confronto aQIV vs hdQIV o aTIV vs hdTIV che abbia utilizzato l'influenza confermata in laboratorio;
- gli studi disponibili [32–36], che utilizzavano *outcomes* meno specifici, hanno prodotto risultati contrastanti; inoltre, la meta-analisi sul confronto *head-to-head* aTIV vs hdTIV, riportata nel capitolo 4, non ha mostrato alcun vantaggio significativo di un vaccino rispetto all'altro, con una misura di efficacia vicina allo zero;
- Nella stagione 2020/21 il prezzo di acquisto di aQIV (distribuito solo in Lombardia) è stato di € 15,45 (come il nostro caso base), mentre quello di hdQIV è stato pari a € 25 circa.

Ne consegue che in futuro, una volta

ottenuti i dati riguardanti l'*effectiveness* relativa aQIV/aTIV vs hdTIV/hdQIV con l'*outcome* di influenza confermata, robusti e provenienti da studi diversi, sarà indispensabile aggiornare il presente modello. Inoltre, è anche possibile che i prezzi di acquisto di entrambi i vaccini possano diminuire nel tempo (considerando la particolarità della stagione 2020/21, caratterizzata dalla seconda ondata della pandemia da COVID-19 e un notevole incremento della domanda di vaccini antinfluenzali).

CONCLUSIONI

L'introduzione di aQIV in Italia risulta altamente costo-efficace e può costituire una valida alternativa per la prevenzione dell'influenza stagionale nella popolazione di età pari o superiore ai 65 anni. aQIV rappresenta un'importante evoluzione della piattaforma "adiuvata": infatti, nella stagione 2020/21 aTIV è rimasta l'unica formulazione trivalente.

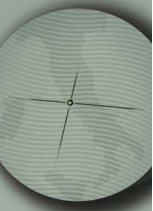
Bibliografia

- [1] Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®-10 years of developing an international framework to share multidimensional value assessment. *Value Health*. 2017;20(2):244-50.
- [2] Gasparini R, Mennini FS, Panatto D, Bonanni P, Bechini A, Ricciardi W, et al. How can the results of Health Technology Assessment (HTA) evaluations applied to vaccinations be communicated to decision-makers and stakeholders? The ISPOR Rome Chapter Project. *J Prev Med Hyg*. 2015;56(4):E150-4.
- [3] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58185&completo=true>.
- [4] World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(47):461-76.
- [5] de Lusignan S, Correa A, Ellis J, Pebody R. Influenza vaccination: in the UK and across Europe. *Br J Gen Pract*. 2016;66(650):452-3.
- [6] de Waure C, Veneziano MA, Cadeddu C, Capizzi S, Specchia ML, Capri S, et al. Economic value of influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):119-29.
- [7] Calabrò GE, Specchia ML, Boccacini S, Panatto D, Rizzo C, Merler S, et al. Strengthening the evidence-based approach to guiding effective influenza vaccination policies. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):342.
- [8] Ministero della Salute. Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021". Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>.
- [9] Rizzo C, Trentini F, Capri S, Merler S. Valutazione economica dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare (Flucelvax® Tetra) nel contesto di cura italiano. In: Calabrò et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIJPH* 2019;8(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n5.pdf>.
- [10] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 87 del 30/07/2020 Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1207494/DETERMINA_87-2020_FLUAD-TETRA.pdf/85f40316-20c8-6ca4-39c9-b04a3fbd39b4.
- [11] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1733-41.
- [12] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(4):513-20.
- [13] Loperto I, Simonetti A, Nardone A, Triassi M. Use of adjuvanted trivalent influenza vaccine in older-age adults: A systematic review of economic evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1035-47.
- [14] Baio G, Pammolli F, Baldo V, Trivello R. Object-oriented influence diagram for cost-effectiveness analysis of influenza vaccination in the Italian elderly population. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006;6(3):293-301.
- [15] Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2011;52:1-8.
- [16] Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccacini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different

- seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1331-41.
- [17] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health.* 2013;16(2):e1-5.
- [18] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, et al. La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA). *J Prev Med Hyg.* 2018;59(1 Suppl 1):E1-86.
- [19] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Prodotto interno lordo. Disponibile su: <http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=11483>.
- [20] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione in cifre. Disponibile su: <http://demo.istat.it/index.html>.
- [21] Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilization associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(11):834-42.
- [22] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract.* 2001;18(6):629-34.
- [23] Istituto Superiore di Sanità (ISS). La Sorveglianza "Passi": vaccinazione antinfluenzale. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale>.
- [24] Istituto Superiore di Sanità (ISS). La Sorveglianza "Passi d'Argento": vaccinazione antinfluenzale. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/VaccinazioneAntinfluenzale>.
- [25] World Health Organization (WHO). Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf?sequence=1>.
- [26] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Rivalutazioni monetarie. Disponibile su: <http://rivaluta.istat.it:8080/Rivaluta/>.
- [27] Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani L, Attanasio E, et al. Guidelines for economic evaluations in Italy: Recommendations from the Italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug Inf J.* 2001; 35:189-201.
- [28] Ministero della Salute. Influenza, coperture vaccinali stagione 2019-2020. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5048.
- [29] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Health for All - Italia. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/archivio/14562>.
- [30] Rizzo C, Rota MC, Bella A, Giannitelli S, De Santis S, Nacca G, et al. Response to the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Italy. *Euro Surveill.* 2010;15(49):19744.
- [31] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Flucelvax Tetra. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004980_047475_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [32] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among the U.S. elderly, 2017-18. *J Infect Dis.* 2018;220(8):1255-64.
- [33] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. *J Infect Dis.* 2020;222(2):278-87.
- [34] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2020;38(2):372-9.
- [35] Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, et al. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the US during the 2017-2018 influenza season. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):446.
- [36] Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1727. doi:10.1093/cid/ciaa1727.
- [37] Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):942-51.
- [38] Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine.* 2017;35(33):4167-4176.
- [39] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:153.
- [40] Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine.* 2015;33(5):734-41.
- [41] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL,

- Brodkin E, Kraiden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
- [42] Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martínez-Úbeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*. 2013;31(37):3995-4002.
- [43] Pebody R, Whitaker H, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, et al. Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in ≥65 year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine*. 2020;38(2):173-9.
- [44] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):527-33.
- [45] Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, et al. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. *Exp Rev Vaccines*; 2019;18(6):663-70.
- [46] Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, et al. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018. *Vaccine*. 2019;37(39):5807-11.
- [47] DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine*. 2019;37(30):4015-21.
- [48] Klein N, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, et al. Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229279.
- [49] Martin ET, Cheng C, Petrie JG, Alyanak E, Gaglani M, Middleton DB, et al. Low influenza vaccine effectiveness against A(H3N2) associated hospitalizations in the 2016-2017 and 2017-2018 seasons of the Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN). *J Infect Dis*. 2020 Nov 3;:jiaa685. doi: 10.1093/infdis/jiaa685.
- [50] Eick-Cost A, Hu Z. Relative effectiveness of cell-based influenza vaccines compared with egg-based influenza vaccines, active component US Service members, 2017-18 season. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/iceid/index.html>.
- [51] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Influnet. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influnet>.
- [52] Rizzo C, Rota MC, Bella A, Alfonsi V, Declich S, Caporali MG, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 A/H1N1v influenza virus in the Italian population in the pre-pandemic period. *Vaccine* 2010;28(20):3558-62.
- [53] Merler S, Ajelli M, Camilloni B, Puzelli S, Bella A, Rota MC, et al. Pandemic influenza A/H1N1pdm in Italy: age, risk and population susceptibility. *PLoS One* 2013;8(10):e74785.
- [54] Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(9):e1002673.
- [55] Mancinelli S, Sarnari L, de Waure C. Impatto dell'influenza stagionale per la salute pubblica e valore della vaccinazione nelle categorie a rischio. In: Calabrò et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIIPH* 2019;8(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n5.pdf>.
- [56] Perrotta D, Bella A, Rizzo C, Paolotti D. Participatory online surveillance as a supplementary tool to sentinel doctors for influenza-like illness surveillance in Italy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169801.
- [57] Istituto Superiore di Sanità (ISS). FluNews-Italia. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews>.
- [58] Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect*. 2011;62(5):379-87.
- [59] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract*. 2001;18(6):629-34.
- [60] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*. 2019;88:127-34.
- [61] Struttura Interregionale Sanitari Convenzionati. Accordo collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale. http://www.sisac.info/aree/www.sisac.info/resources/MEDICINA_GENERALE/ACN_testo_integrato.pdf.
- [62] Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vac* 2007;3(1)14-22.
- [63] Garattini L, Catelnuovo E, Lanzani D, Viscarra C.

- Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmacoeconomia Percorsi Terapeutici* 2003;4(2):109-14.
- [64] Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-LSs) in Italy: Results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general population. *Respir Med.* 2018; 141:144-9.
- [65] Cremonesi P, Di Bella E, Montefiori M. Cost analysis of emergency department. *J Prev Med Hyg* 2010;51(4):157-63.
- [66] Di Tondo E, Marigliano A, Pellegrini I, Di Stanislao F, D'Errico MM. Trend of emergency department presentations for influenza like illness: Differences between pandemic (2009-2010) and post-pandemic (2010-2011) season. *Health* 2012;4(12):1256-62.
- [67] Potena A, Simoni M, Cellini M, Cartabellotta A, Ballerin L, Piattella M, et al. Management of community-acquired pneumonia by trained family general practitioners. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(1):19-25.
- [68] Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. Disponibile su: <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/23313/Nomenclatore+tariffario+regionale/39bc54d6-6ee5-431e-98fe-1a60f2579721?version=1.0>.
- [69] Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto.
- [70] Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ.* 1995;14(2):171-89.
- [71] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tasso di occupazione al T1 2020. http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_TAXOCCU1.
- [72] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Occupati per ore settimanali lavorate e numero di ore settimanali lavorate procapite. http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_ORELAVMED.
- [73] Lucioni C, Costa B, Sessa A. I costi dell'influenza in Italia. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2001;2(1):11-8.
- [74] Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: Results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostatistics Public Health.* 2015;12(3):e11457.
- [75] Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1867-73.
- [76] Blicke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-like-illness and clinically diagnosed flu: disease burden, costs and quality of life for patients seeking ambulatory care or no professional care at all. *PLoS One.* 2014;9(7):e102634
- [77] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponibile su: <http://www.R-project.org/>.
- [78] Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Fabiani C, Calzoletti L, Di Mario G, et al. Co-circulation of the two influenza B lineages during 13 consecutive influenza surveillance seasons in Italy, 2004-2017. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):990.
- [79] Beyer WEP, Palache AM, Boulich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine.* 2017;35(33):4167-76.
- [80] Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, et al. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1) pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017-2018 season. *Exp Rev Vaccines.* 2019;18(6):671-9.
- [81] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Iorio AM. Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages. *Vaccine.* 2009;27:4099-103.
- [82] Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine.* 2008;26(12):1525-9.
- [83] Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine.* 2010;28(25):4123-9.
- [84] O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, Tsai T, Del Giudice G. MF59 adjuvant: The best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(4):447-62.
- [85] DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine.* 2012;31(1):49-57.
- [86] Lindert K, Leav B, Heijnen E, Barrett J, Nicolay U. Cumulative clinical experience with MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine



- in young children and adults 65 years of age and older. *Int J Infect Dis.* 2019;85S:S10-7.
- [87] Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine.* 2009;27(49):6959-65.
- [88] Pillsbury AJ, Fathima P, Quinn HE, Cashman P, Blyth CC, Leeb A, et al. Comparative postmarket safety profile of adjuvanted and high-dose influenza vaccines in individuals 65 years or older. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e204079.
- [89] Haber P, Moro PL, Ng C, Dores GM, Lewis P, Cano M. Post-licensure surveillance of trivalent adjuvanted influenza vaccine (aIIV3; Fluad), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, July 2016-June 2018. *Vaccine.* 2019;37(11):1516-20.
- [90] Eichler H, Kong S, Gerth W, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7: 518-28.



Capitolo 7

La vaccinazione antinfluenzale per la popolazione anziana in Italia: l'appropriatezza vaccinale in un'ottica di *precision health*

Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni

INTRODUZIONE

Oggi in Italia sono disponibili diversi tipi di vaccini antinfluenzali (vaccini quadrivalenti split, vaccino trivalente a subunità adiuvato, vaccino quadrivalente vivo attenuato, vaccino quadrivalente a subunità su coltura cellulare, vaccino quadrivalente split ad alto dosaggio), ognuno con specifiche indicazioni di utilizzo in funzione dell'età, come riportato dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). È quindi necessario capire se questi vaccini disponibili possono essere considerati tutti equivalenti e interscambiabili nella somministrazione o se è necessario un loro utilizzo appropriato in funzione del soggetto da vaccinare. Questo aspetto diventa particolarmente importante se la persona da vaccinare è anziana e, quindi, a maggior rischio di complicanze in caso di influenza. Obiettivo del presente capitolo è, pertanto, raccogliere le attuali raccomandazioni ufficiali relative alla vaccinazione antinfluenzale per la popolazione anziana in Italia e nel mondo. In particolare, verrà posta l'attenzione nell'identificare la presenza di indicazioni di uso preferenziale dei vaccini disponibili riportate in questi documenti ufficiali. Infine, verrà definita l'appropriatezza d'uso dei vaccini antinfluenzali per stimarne il valore per i soggetti di età ≥ 65 anni in base alle evidenze scientifiche disponibili.

MATERIALI E METODI

Sono state raccolte le raccomandazioni vaccinali antinfluenzali presenti nel Piano

Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) e nelle Circolari Ministeriali per la prevenzione e il controllo dell'influenza disponibili negli ultimi anni in Italia per la popolazione anziana. Sono state, inoltre, esaminate le raccomandazioni previste dal Calendario per la Vita 4^o edizione 2019. Infine, sono state raccolte le raccomandazioni vaccinali di alcuni paesi stranieri (quali Inghilterra, USA e Australia). In questi documenti ufficiali sono state ricercate, in particolare, le indicazioni di utilizzo preferenziale dei vaccini antinfluenzali disponibili per i soggetti anziani.

Per valutare l'appropriatezza d'uso dei vaccini influenzali nei soggetti di età ≥ 65 anni è stata ricercata la definizione di appropriatezza in ambito medico, con specifica declinazione in ambito vaccinale. Quindi, è stata effettuata una ricerca di letteratura per identificare le evidenze scientifiche disponibili a supporto del valore dell'appropriatezza d'uso dei diversi vaccini antinfluenzali nei soggetti anziani.

LE RACCOMANDAZIONI PER LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE PER LA POPOLAZIONE ANZIANA IN ITALIA

Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Nell'attuale PNPV [1] la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata ai soggetti di età superiore ai 64 anni indipendentemente dalla sussistenza di particolari situazioni di rischio.

L'obiettivo della vaccinazione antinfluenzale in questa fascia di età è ridurre le complicanze, le ospedalizzazioni e le morti dovute a tale infezione. La vaccinazione antinfluenzale deve essere effettuata ad ogni stagione autunnale nel periodo ottobre-dicembre.

Per i soggetti ultrasessantacinquenni è previsto il raggiungimento di coperture vaccinali del 75% (come obiettivo minimo perseguibile) e del 95% (come obiettivo ottimale). Questi obiettivi di copertura vaccinale, tuttavia, non sono mai stati raggiunti nelle ultime 21 stagioni influenzali (1999-00 / 2019-2020) in Italia (Figura 1). Infatti, nonostante dalla stagione 1999-2000 sia stato registrato un incremento delle coperture vaccinali negli anziani, il valore massimo è stato raggiunto nella stagione 2005-2006 (68,3%). Tuttavia, questo valore è inferiore all'obiettivo minimo previsto. Dalla stagione 2006-2007 le coperture vaccinali hanno iniziato a diminuire (soprattutto dalla stagione 2009-2010) fino a raggiungere il valore più basso nella stagione 2014-2015 (48,6%). Dalla stagione 2015-2016 ad oggi le coperture vaccinali hanno mostrato un'inversione di tendenza con un costante ma modesto aumento fino ad arrivare a valori del 54,6% per la stagione 2019-2020 [2].

A causa di questi livelli di immunizzazione non sufficienti registrati negli anni (a seguito, soprattutto, di inadeguati e non sistematici interventi comunicativi su presunte ma infondate problematiche di sicurezza), nel PNPV 2017-2019 è rinnovata la richiesta di impegno

nella promozione di questa vaccinazione negli anziani. Particolare attenzione deve essere posta per spiegare i reali rischi della vaccinazione antinfluenzale stagionale a confronto con il pericolo derivante dalla non vaccinazione. Nel PNPV 2017-2019 non viene riportato, tra i vaccini disponibili, quale deve essere considerato più appropriato e, quindi, da preferire per i soggetti anziani.

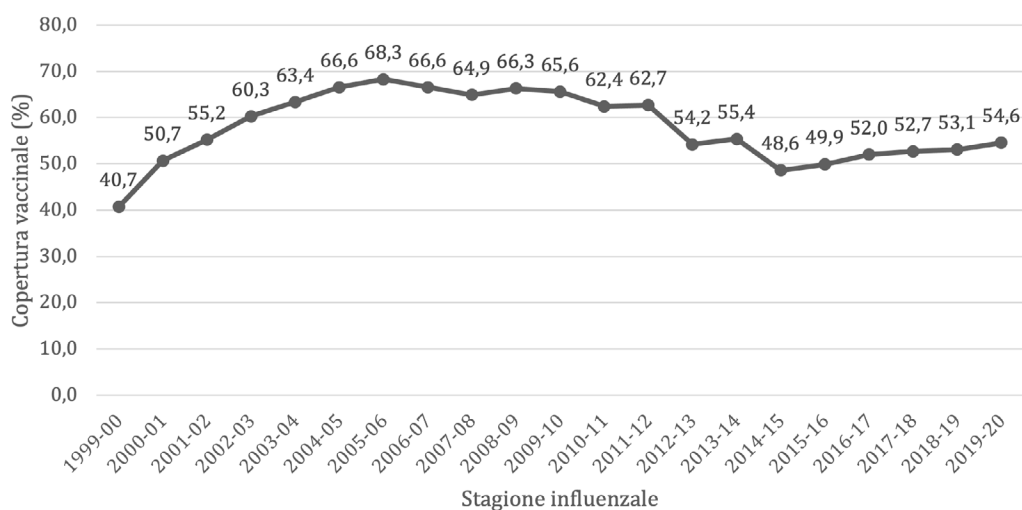
Circolari ministeriali per la prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione influenzale

Il Ministero della Salute pubblica ogni anno una specifica Circolare contenente tutte le indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione successiva. In questa Circolare, oltre ai dati di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza delle stagioni precedenti, sono fornite tutte le informazioni sulla composizione e i diversi tipi di vaccino antinfluenzale disponibili per la nuova stagione, e le indicazioni per la loro corretta somministrazione. In particolare, questo documento individua le categorie di persone per le quali è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale.

In tali Circolari il vaccino antinfluenzale è indicato, con offerta attiva e gratuita, ai soggetti che per le loro condizioni personali presentano un maggior rischio di sviluppare

FIGURA 1

COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE NEGLI ANZIANI NELLE STAGIONI 1999-2000 / 2019-2020 IN ITALIA (FONTE: MINISTERO DELLA SALUTE) [2]



complicanze nel caso in cui contraessero l'influenza. Per questo motivo il vaccino antinfluenzale stagionale è fortemente raccomandato ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni [3] con gli stessi livelli minimi e ottimali di copertura vaccinale già indicati nel PNPV 2017-2019 [4].

Nelle Circolari fino ad oggi predisposte è inclusa una tabella che illustra i vaccini somministrabili per fascia di età in base alle indicazioni del RCP. Fino alla stagione 2017-2018 le Circolari non hanno incluso indicazioni di appropriatezza d'uso dei vaccini disponibili. Nella Circolare per la stagione 2018-2019, invece, a questa tabella è stata aggiunta una colonna con le opzioni di utilizzo preferenziale per la scelta del vaccino tra quelli disponibili per ogni fascia di età [5]. In particolare, in questo documento è riportata la seguente indicazione di appropriatezza di uso del vaccino antinfluenzale per i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni: *“TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente”*. Questa indicazione è stata ripetuta nella Circolare per la stagione 2019-2020 [6].

Nella Circolare per la stagione influenzale 2020-2021 i vaccini somministrabili ai soggetti di età pari o superiore ai 65 anni sono:

- 1) a sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV);
- 2) quadrivalente su colture cellulari (VIQCC);
- 3) quadrivalente ad alto dosaggio (HD) (nuovo vaccino disponibile);
- 4) trivalente (TIV) adiuvato con MF59.

In questo ultimo documento, l'indicazione di appropriatezza d'uso per gli anziani è stata ridotta e resa più generica, riportando solo *“TIV adiuvato e non, QIV, VIQCC e HD sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥65 anni”* [3].

Nella stagione influenzale 2020-2021 è prevista la co-circolazione dei virus influenzali e del SARS-CoV-2: pertanto, la Circolare per questa stagione evidenzia l'importanza della vaccinazione antinfluenzale, in particolare

per i soggetti ad alto rischio di tutte le età, ma anche e soprattutto per gli anziani per ridurre le complicanze e gli accessi al pronto soccorso. Inoltre, in questo contesto, la vaccinazione antinfluenzale potrà facilitare la diagnosi differenziale e la gestione dei casi sospetti.

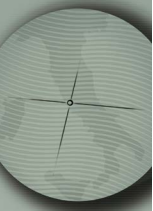
Diversamente dagli anni precedenti, a seguito della situazione epidemiologica italiana nel 2020 relativa alla circolazione di SARS-CoV-2, le campagne di vaccinazione antinfluenzale sono state anticipate a partire dall'inizio del mese di ottobre, con la possibilità di offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale (anche se in ritardo), in particolare per i soggetti a rischio [3].

Calendario Vaccinale per la Vita 4° edizione 2019

La quarta edizione del Calendario Vaccinale per la Vita (2019) [7] è il documento che include il calendario vaccinale ideale per tutte le fasce di età elaborato ed aggiornato, sulla base delle evidenze scientifiche, dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), dalla Società Italiana di Pediatria (SIP), dalla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG).

Anche in questo documento viene confermata la forte raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale in regime di offerta attiva e gratuita per i soggetti anziani (≥65 anni). Viene inoltre sottolineato il mancato raggiungimento degli obiettivi minimi di copertura vaccinale (75%) riportato negli ultimi anni (ma necessario per raggiungere un ideale impatto di Sanità Pubblica) per carenza di offerta e adesione, con conseguenti numerose morti e complicanze evitabili e rilevante impatto economico.

In questo documento viene citata la Circolare Ministeriale per la stagione 2018-2019 che, recependo i dati di sorveglianza, le evidenze scientifiche e le indicazioni di esperti, indica un uso preferenziale dei vaccini influenzali quadrivalenti per la popolazione di età compresa tra i 6 mesi e i 75 anni, e del vaccino trivalente adiuvato per i soggetti al di sopra di tale età. A conferma di questa raccomandazione viene citato uno studio di *Health Technology Assessment* (HTA) della vaccinazione antinfluenzale negli anziani



come esempio di consolidamento del concetto di appropriatezza d'uso dei diversi vaccini disponibili. In base alle evidenze raccolte da questo report il vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato doveva essere considerato il vaccino di scelta per la popolazione anziana tra i vaccini allora disponibili [8].

A seguito dell'emergenza COVID-19 in Italia il Board del Calendario per la Vita ha espresso una sua posizione per mantenere ed incrementare le coperture vaccinali negli anziani [9]. A causa della preoccupazione per l'evidente calo delle coperture vaccinali nel periodo pandemico in molte regioni italiane, il Board del Calendario della Vita ha sottolineato l'importanza di raggiungere adeguate coperture vaccinali contro quelle malattie di particolare impatto sulla popolazione anziana e sui soggetti di qualsiasi età affetti da malattie croniche (cardiopatie, bronchite cronica, cancro, diabete, etc.), come l'influenza. Questa vaccinazione diventa di particolare urgenza e importanza in previsione di un aumento dei contagi di SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2020-2021 per permettere una diagnosi differenziale delle sindromi simil-influenzali (ILI). Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale permette di evitare danni da agenti infettivi particolarmente frequenti nel periodo invernale come quelli già causati dal SARS-CoV-2 e un aumento del carico sui sistemi sanitari già impegnati nella risposta alla pandemia di COVID-19. In questo contesto, il Board del Calendario per la Vita richiama l'attenzione sull'importanza dell'uso dei vaccini più appropriati in funzione dell'età, come già fatto da due anni nelle Circolari Ministeriali (vaccini quadrivalenti per la popolazione dai 6 mesi ai 75 anni; vaccini adiuvati per la popolazione ≥ 75 anni).

LE STRATEGIE DI VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEL MONDO

Negli Stati Uniti la vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata dal 2010 dal CDC e dal *CDC's Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) per tutte le persone di età ≥ 6 mesi che non hanno controindicazioni alla vaccinazione stessa. Nell'ultima raccomandazione per la stagione influenzale 2020-2021, come per quelle precedenti, vengono riportati tutti i vaccini disponibili negli Stati Uniti con indicazioni di utilizzo in base all'età, in base a quanto riportato in RCP. Non viene, invece, fatta alcuna raccomandazione di utilizzo preferenziale di un vaccino antinfluenzale rispetto a un

altro per le persone per le quali più di un vaccino disponibile è autorizzato, raccomandato e appropriato. In particolare, per le persone di età ≥ 65 anni, qualsiasi vaccino inattivato adatto all'età (a dose standard o ad alto dosaggio, trivalente o quadrivalente, non adiuvato o adiuvato) o ricombinante quadrivalente può essere considerata un'opzione accettabile [10].

In Inghilterra, invece, nell'annuale lettera inviata ai medici per la programmazione della vaccinazione antinfluenzale, il *NHS England* and *NHS Improvement* per la stagione 2020-2021 ha raccomandato la vaccinazione antinfluenzale stagionale ai soggetti di età pari o superiore ai 65 anni con il vaccino trivalente adiuvato. Se il vaccino trivalente adiuvato non è disponibile, può essere offerto il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare [11]. In particolare, nella lettera di aggiornamento del 5 agosto 2020, vengono confermate le raccomandazioni precedenti ma viene anche specificato che il vaccino trivalente adiuvato dovrebbe essere offerto in modo preferenziale agli anziani in quanto viene considerato più efficace rispetto al vaccino trivalente a dose standard non adiuvato e ai vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova [12]. Tali raccomandazioni di utilizzo preferenziale del vaccino trivalente adiuvato per i soggetti anziani erano già state fornite anche per le stagioni influenzali precedenti [13-14]. Per la stagione influenzale 2021-2022 il *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) raccomanda in UK l'utilizzo preferenziale dei vaccini quadrivalente adiuvato e quadrivalente ad alto dosaggio per la vaccinazione della popolazione anziana [15]. Tuttavia, il NHS ha poi confermato la rimborsabilità del vaccino quadrivalente adiuvato ma non di quello ad alto dosaggio a causa del suo alto prezzo [16].

In Australia, per la stagione influenzale 2020 per i soggetti ≥ 65 anni di età è stato raccomandato l'utilizzo preferenziale del vaccino quadrivalente adiuvato rispetto ai vaccini quadrivalenti standard [17].

IL VALORE DELL'APPROPRIATEZZA D'USO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE NEGLI ANZIANI

L'appropriatezza in ambito sanitario

L'obiettivo dei servizi sanitari è fornire un'assistenza efficace alle persone che

possono beneficiarne in un modo considerato ammissibile sia per il consumatore che per il fornitore (Servizio sanitario) e a un costo accettabile per chi lo paga, ovvero fornire servizi “appropriati”.

La Treccani fornisce la seguente definizione all'aggettivo “appropriato”: qualcosa o qualcuno “adatto, adeguato, calzante, confacente, congruente, congruo, consono, conveniente, idoneo, opportuno, pertinente” [18]. Quindi, un'azione, una scelta, una decisione può essere considerata appropriata quando risulta “adatta, conveniente, giusta” per la situazione in cui si verifica.

Nell'ambito sanitario una cura può essere considerata appropriata quando è associata ad un beneficio netto o, meglio, quando è in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio al quale un paziente va incontro quando accede a determinate prestazioni o servizi [19]. Pertanto, come definita dal Ministero della Salute, “l'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi” [19].

Infatti, secondo la definizione fornita dalla *World Health Organization* (WHO) nel 2000, l'appropriatezza della pratica sanitaria è una questione molto complessa che include varie dimensioni e definizioni, che possono differire tra un paese e l'altro. Tuttavia, una serie di requisiti chiave è sempre presente nella maggior parte delle definizioni di appropriatezza. In particolare, tre aspetti devono essere sempre presi in considerazione: l'intervento sanitario deve essere efficace (in base a valide evidenze scientifiche); l'intervento deve essere efficiente (quindi con un rapporto costo-efficacia favorevole); e, infine, ma non di minore importanza, l'intervento deve essere coerente con i principi etici e le preferenze dell'individuo, della comunità o delle persone interessate e della società. Queste dimensioni possono avere priorità differenti nelle diverse popolazioni [20].

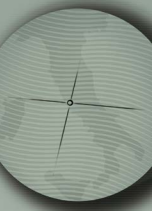
Per quanto riguarda l'efficacia, un intervento può essere considerato appropriato se i benefici dell'intervento sanitario superano i danni. Tuttavia, per poter valutare adeguatamente l'efficacia dell'intervento

sanitario, i rischi e i benefici devono essere bene identificati; devono essere effettuati opportuni confronti (ad esempio, con l'assenza di intervento o possibili interventi alternativi); l'entità degli effetti dell'intervento sanitario sui risultati valutati deve essere quantificata da prove esterne; deve essere valutata l'importanza relativa e ponderata dei diversi risultati; e gli individui o gruppi di persone a cui si applica la valutazione devono essere ben definiti. Da quanto sopra esposto, la valutazione dell'efficacia si deve, quindi, basare sulle evidenze scientifiche [20].

Per quanto riguarda l'efficienza, nessun sistema sanitario può permettersi di fornire accesso a tutte le cure considerate efficaci. Per questo motivo, l'efficacia per l'unità di costo diventa ogni giorno di più una dimensione importante per valutare gli interventi più appropriati. Pertanto, in questa ottica, è sempre più importante definire delle priorità basate su regole decisionali trasparenti e razionali. In base al modello scandinavo tre principi etici dovrebbero essere utilizzati per stabilire le priorità: in ordine di importanza, dignità umana (uguali diritti per tutti); bisogno e solidarietà (identificare i più bisognosi e sostenere i meno capaci di esercitare il proprio diritti) e, infine, l'economicità [21]. Ciò, nell'ambito della vaccinazione, si esplicherebbe in un criterio di offerta *equa*, ovvero, “un vaccino per tutti”. Per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale sarebbe, però, più opportuno un criterio di *equità*, ovvero “il vaccino più appropriato alla persona giusta”.

Le molte variabili della vaccinazione antinfluenzale

La vaccinazione antinfluenzale presenta molte variabili che possono portare a un diverso livello di efficacia indotto dall'immunizzazione. Primo fra tutti, ogni vaccino antinfluenzale ha specifiche indicazioni di utilizzo in base all'età della persona da vaccinare, come riportato sul RCP. Inoltre, lo stesso vaccino può raggiungere livelli di efficacia diversi in base all'età del soggetto vaccinato (bambino, adulto o anziano) e in base al ceppo del virus influenzale (ad esempio, virus A H3N2 e H1N1, e virus B) [22]. In particolare, nell'analisi stratificata per età della metanalisi di Belongia et al. l'efficacia vaccinale aggregata contro il virus



AH1N1pdm09 e il virus B superava il 50% ed era simile tra le diverse fasce di età. Tuttavia, l'efficacia vaccinale contro il virus AH3N2 risultava più alta nella fascia pediatrica e più bassa negli anziani (anche se l'intervallo di confidenza includeva lo zero per l'efficacia del vaccino contro il virus AH3N2 stagionale negli anziani) [22].

Questa efficacia non ottimale, specialmente nell'anziano e, in particolare, verso il virus AH3N2, può essere attribuita alle tempistiche dell'*imprinting* (ovvero da quanto tempo è avvenuto il primo contatto antigenico, fenomeno chiamato *original antigenic sin*) [23], agli effetti complessi derivanti dalla vaccinazione e dall'infezione ripetuti nel tempo [24] e alla perdita di protezione durante la stagione influenzale, così come a molti altri fattori legati all'ospite [25].

Oltre alle caratteristiche dell'ospite, il livello di protezione indotta dalla vaccinazione antinfluenzale può dipendere anche dalle caratteristiche dei virus influenzali stessi. Infatti, questi virus vanno continuamente incontro a rapide mutazioni puntiformi (*antigenic drift*) che possono ridurre l'efficacia della vaccinazione. Questo avviene specialmente negli anni in cui i ceppi influenzali circolanti si sono modificati dopo che è stata presa la decisione sulla composizione del vaccino e si sono verificate discrepanze tra i virus vaccinali e quelli circolanti (fenomeno del *mismatch*), con conseguente riduzione dell'efficacia del vaccino prodotto. Inoltre, la protezione vaccinale è influenzata dall'aumento della glicosilazione dei virus influenzali circolanti, che a sua volta è fortemente correlata alla produzione di un vaccino ottimale in base alla metodica di produzione utilizzata (ad esempio, su uova embrionate di pollo o su coltura cellulare) [26]. Infine, la stessa scelta annuale dei ceppi virali vaccinali è fortemente influenzata dall'accuratezza del sistema di sorveglianza virologica dei virus circolanti nei due emisferi.

Anche le caratteristiche delle modalità di produzione dei vaccini influenzali (come, ad esempio, i terreni di coltura) possono impattare sull'efficacia del prodotto finale. Ad esempio, la maggior parte dei virus influenzali vaccinali sono preparati su uova: durante il processo di produzione i virus vaccinali possono andare incontro a modifiche degli aminoacidi che facilitano la replicazione nelle uova (fenomeno della *egg-adaptation*). In particolare, possono avvenire cambiamenti nella proteina

emoagglutinina (HA) che media il legame del recettore. Le piccole modifiche dell'HA (che è l'obiettivo principale degli anticorpi neutralizzanti determinati dalla vaccinazione) possono causare cambiamenti antigenici nel virus vaccinale e diminuire, di conseguenza, l'efficacia del vaccino. Questo fenomeno è particolarmente rilevante e frequente per il virus AH3N2 [26-28]. Inoltre, l'efficacia vaccinale può essere influenzata dal fatto che abbiamo a disposizione un numero limitato di ceppi disponibili per la generazione di virus vaccinali candidati (CVV) e dal ritardo nel tempo di produzione degli stessi vaccini [29].

Tutti questi aspetti fanno in modo che non possiamo considerare tutti i vaccini antinfluenzali disponibili equiparabili e interscambiabili.

Sicuramente nei soggetti anziani una delle principali ragioni di un'efficacia vaccinale non ottimale è l'immunosenescenza [30-33]. L'impatto della immunosenescenza sull'efficacia vaccinale può essere ridotto con l'utilizzo di specifici adiuvanti o utilizzando vaccini ad alto dosaggio o ricombinanti [29, 34-37].

In base ai dati riportati nella metanalisi di Nicolay et al. nel 2019 il vaccino trivalente adiuvato determina una maggiore risposta immunitaria statisticamente significativa rispetto al vaccino trivalente convenzionale negli anziani, aumentando l'ampiezza e la durata della risposta immunitaria [38]. Questi dati sono confermati anche dalla metanalisi di Yang et al. pubblicata nel 2020 [39]. Per quanto riguarda la formulazione quadrivalente del vaccino adiuvato, questa induce una risposta immunitaria simile a quella del vaccino trivalente contro ceppi influenzali omologhi e determina una immunogenicità superiore contro il ceppo B aggiuntivo [40]. Il vaccino trivalente adiuvato, inoltre, ha dimostrato di fornire una risposta immunitaria più ampia nei soggetti con patologie croniche e HIV-sieropositivi rispetto ai vaccini convenzionali [41-43].

Il vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato risulta avere anche una maggiore efficacia sul campo (*effectiveness*) rispetto ai vaccini non adiuvati negli anziani. Infatti, dall'analisi aggregata di quattro studi caso-controllo il vaccino trivalente ha mostrato un'efficacia aggiustata pari al 51% (95% CI: 39-61%) contro i ricoveri per polmonite/influenza tra gli anziani residenti in comunità. Anche i risultati aggregati dell'efficacia del vaccino aggiustata contro l'influenza confermata in laboratorio sono

risultati alti (60,1%), sebbene l'intervallo di confidenza al 95% ricomprendesse lo zero (da -1,3 a 84,3%). Altri studi su singole comunità hanno mostrato un'efficacia molto elevata del vaccino trivalente adiuvato nella prevenzione dei ricoveri per patologie coronariche acute [87% (95% CI: 35-97%)] e cerebrovascolari [93% (95% CI: 52-99%)]. Il vaccino trivalente adiuvato si è dimostrato altamente efficace [94% (95% CI: 47-100%)] nel ridurre la malattia simil-influenzale tra gli anziani istituzionalizzati. Inoltre, il vaccino trivalente adiuvato ha mostrato una maggiore efficacia rispetto ai vaccini non adiuvati nella prevenzione dei ricoveri dovuti a polmonite/influenza [RR aggiustato pari a 0,75 (95% CI: 0,57-0,98)] e influenza confermata in laboratorio [Odds ratio aggiustato pari a 0,37 (95% CI: 0,14-0,96)]. Questi dati, quindi, confermano che il vaccino trivalente adiuvato è efficace nel ridurre diversi tipi di esiti correlati all'influenza nei soggetti anziani, in particolare i ricoveri dovuti a complicanze correlate all'influenza [44].

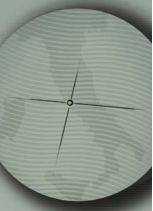
Anche il vaccino antinfluenzale trivalente ad alto dosaggio rispetto a quello a dose standard risulta costantemente più immunogenico negli adulti di età ≥ 65 anni. Inoltre, il vaccino ad alto dosaggio risulta più immunogenico anche negli individui immunocompromessi [45]. Questi dati sembrano essere confermati anche nella formulazione quadrivalente [46]. Dal punto di vista dell'efficacia e dell'*effectiveness* il vaccino ad alto dosaggio trivalente ha dimostrato una migliore protezione contro le ILI rispetto al vaccino trivalente a dose standard nei soggetti anziani (efficacia relativa (rVE) = 19,5%; 95% CI: 8,6-29,0%). Il vaccino ad alto dosaggio è stato anche più efficace nel prevenire i ricoveri ospedalieri per tutte le cause (rVE = 9,1%; 95% CI: 2,4-15,3%), nonché per influenza (rVE = 17,8%; 95% CI: 8,1-26,5%), polmonite (rVE = 24,3%, 95% CI: 13,9-33,4%) ed eventi cardiorespiratori (rVE = 18,2%; 95% CI: 6,8-28,1%). La rVE è stata del 22,2% (95% CI: -18,2-48,8%) e del 2,5% (95% CI: -5,2-9,5%) contro la mortalità post-influenzale e la mortalità per tutte le cause. Pertanto, le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono che il vaccino ad alto dosaggio è più efficace del vaccino a dose standard nel ridurre gli esiti clinici associati all'infezione influenzale negli anziani [47].

Da una metanalisi del 2019 si evidenzia che rispetto agli adulti di età ≥ 60 anni che ricevevano vaccini a dose standard, quelli che ricevevano vaccini potenziati (ad alto dosaggio,

adiuvati con MF59 o intradermici) avevano titoli post-vaccinazione significativamente più alti (per tutti i ceppi vaccinali) e proporzioni più alte di individui con titoli elevati ≥ 40 (per la maggior parte dei ceppi vaccinali). Il vaccino ad alto dosaggio ha determinato un titolo post-vaccinazione superiore dell'82% al virus A H3N2 rispetto al vaccino a dose standard mentre il vaccino adiuvato e quello intradermico hanno determinato titoli anticorpali, rispettivamente, pari al 52% (P = .04) e 32% (P < .01) significativamente più alti rispetto ai vaccini a dose standard. Pertanto, i vaccini potenziati risultano avere risposte anticorpali maggiori rispetto ai vaccini standard [36]. Ulteriori evidenze sulla maggiore efficacia dei vaccini adiuvati e ad alto dosaggio rispetto ai vaccini quadrivalenti prodotti su uova sono riportati con maggior dettaglio nel Capitolo 4. Per quanto riguarda il vaccino prodotto su coltura cellulare, i risultati di uno studio condotto nella stagione 2017-2018 su soggetti di età pari o superiore ai 65 anni indicano che i vaccini coltivati su colture cellulari e quello ad alto dosaggio erano entrambi significativamente più efficaci nel prevenire i ricoveri ospedalieri correlati all'influenza rispetto ai vaccini quadrivalenti e trivalenti prodotti su uova. Il vaccino adiuvato risulta anche leggermente più efficace rispetto ai vaccini quadrivalenti e trivalenti prodotti su uova nel prevenire i ricoveri ospedalieri correlati all'influenza, ma è stato meno efficace sia dei vaccini coltivati in cellule sia di quelli ad alto dosaggio [48]. I dati della stagione influenzale successiva 2018-2019 confermano che nella popolazione anziana i vaccini adiuvati prodotti su uova e il vaccino ad alto dosaggio sono leggermente più efficaci dei vaccini quadrivalenti prodotti su uova [49].

Dal punto di vista economico, in base ai dati di una recente revisione sistematica risulta che, rispetto sia alla non-vaccinazione che all'utilizzo del vaccino non adiuvato, la somministrazione del vaccino trivalente adiuvato agli anziani è un intervento costo-efficace o, addirittura, generatore di risparmio (*cost-saving*). Pertanto, le strategie di vaccinazione che prevedono l'utilizzo del vaccino adiuvato in base all'età e/o al profilo di rischio sono associate ai risultati economici più favorevoli [50].

In particolare, dall'analisi di impatto sul budget di Barbieri et al. risulta che una politica di immunizzazione contro l'influenza stagionale rivolta alla popolazione italiana anziana, in cui i vaccini potenziati (quello adiuvato e quello



intradermico) vengono somministrati a soggetti anziani ad alto rischio di età 65-74 anni e a tutti quelli di età ≥ 75 anni sarebbe associata sia a sostanziali benefici per la salute che a risparmi finanziari netti [51].

Anche nella valutazione di costo-efficacia di Capri et al., il vaccino trivalente adiuvato rispetto a tutti gli altri vaccini disponibili, risulta avere il profilo economico più favorevole nella popolazione anziana italiana. Infatti, rispetto alla non vaccinazione, la somministrazione del vaccino adiuvato risulta altamente conveniente con un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di € 10.750 per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY). L'ICER è molto più basso (€ 4.527 / QALY) quando il vaccino adiuvato è confrontato direttamente con il vaccino trivalente non adiuvato. I vaccini intradermico e quello quadrivalente sono risultati dominati dal vaccino adiuvato poiché questi comparatori erano associati a maggiori costi totali e minori benefici per la salute. Dal punto di vista economico, quindi, il vaccino adiuvato risulta la scelta preferenziale per gli anziani italiani di 65 anni o più [52]. In generale, l'utilizzo preferenziale del vaccino antinfluenzale adiuvato nell'anziano è confermato da tutte le evidenze scientifiche raccolte da uno specifico report di *Health Technology Assessment* pubblicato nel 2017 e nel successivo aggiornamento [8, 53]. Per quanto riguarda il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare, da un punto di vista economico, rispetto al vaccino quadrivalente prodotto su uova, esso risulta costo-efficace nei soggetti di età 65-74 anni sia nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che della società, con ICER di € 16.178 e € 12.916/QALY, rispettivamente [54-55].

Le evidenze scientifiche sopra riportate evidenziano, quindi, che per gli anziani i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia non hanno una uguale efficacia e costo-efficacia. Eticamente, quindi, dovrebbero essere offerti in modo appropriato in base alle caratteristiche del soggetto da vaccinare, prima fra tutte l'età. Qualsiasi vaccino antinfluenzale può essere fondamentale per evitare le complicazioni, i ricoveri e i decessi correlati all'influenza, ma l'utilizzo del vaccino più appropriato potrebbe ottimizzare il risultato ad un costo molto contenuto per il SSN, nel caso del vaccino adiuvato trivalente generando addirittura un risparmio a fronte di migliori risultati clinici.

I Medici di Medicina Generale dovrebbero incoraggiare i loro pazienti anziani a vaccinarsi

contro l'influenza per prevenire le complicazioni o i decessi correlati a questa infezione ma le autorità sanitarie dovrebbero dare ai medici la possibilità di scegliere i vaccini appropriati su misura per specifici pazienti [56]. Un'indagine pilota effettuata su Medici di Medicina Generale italiani ha rivelato che la maggior parte di essi (circa il 90%) era consapevole che i vaccini disponibili erano diversi e che particolari vaccini erano più appropriati per gruppi specifici. Tuttavia, è stata ritenuta desiderabile dal 93,2% degli intervistati la disponibilità di linee guida esplicite su quale vaccino somministrare a un dato gruppo di popolazione. I risultati dell'indagine erano coerenti con i documenti normativi italiani, che indicano i vaccini adiuvanti come la scelta più appropriata per gli anziani e le formulazioni quadrivalenti per le classi di età più giovani [57].

CONCLUSIONI

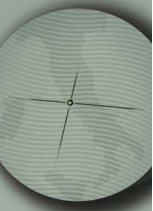
Le evidenze scientifiche dimostrano che i vaccini antinfluenzali attualmente disponibili sono diversi in base a molti punti di vista. Pertanto, per la vaccinazione antinfluenzale è preferibile la somministrazione del vaccino più appropriato in base alle caratteristiche della persona da vaccinare. Questo approccio di offerta differenziata per la vaccinazione antinfluenzale è già stato adottato da alcuni Paesi (come Inghilterra e Australia) ed è stata recepita in alcuni documenti ufficiali italiani. Nel futuro, quindi, è sempre più auspicabile che i *decision makers* prendano maggiore coscienza di questi aspetti affinché le campagne di vaccinazione antinfluenzale diventino sempre più "precise" ovvero adattate alle caratteristiche individuali del soggetto da vaccinare. Infatti, per "medicina di precisione" si intende "l'adattamento del trattamento medico alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Non significa letteralmente la creazione di farmaci ... unici per un paziente, ma piuttosto la capacità di classificare gli individui in sottopopolazioni che differiscono nella loro ... risposta a un trattamento specifico" [58]. Nel contesto dei vaccini, i principi della medicina di precisione possono essere applicati per classificare gli individui in sottopopolazioni che differiscono nella loro suscettibilità a una particolare malattia e nella loro risposta a un dato vaccino [59]. In particolare, i "vaccini di precisione" dovrebbero tener conto

della popolazione target; dovrebbero essere formulati in modo da attivare selettivamente il sistema immunitario mirando a siti anatomici, cellule e percorsi molecolari che generano una risposta protettiva e, infine, se necessario, dovrebbero contenere adiuvanti noti per agire

in modo ottimale nella popolazione target [58]. In un'ottica di *precision health*, alla luce delle evidenze raccolte, il vaccino adiuvato risulta particolarmente adatto per la protezione dall'influenza e dalle sue complicanze dei soggetti anziani.

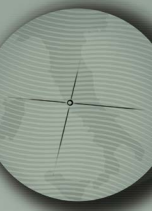
Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile online all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [2] Ministero della Salute. Influenza. Dati di coperture vaccinali. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto> Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [3] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [4] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile online all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [5] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null> Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [6] Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70621&parte=1%20&serie=null> Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [7] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Calendario Vaccinale per la Vita - 4^o edizione 2019. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.sip.it/wp-content/uploads/2019/07/Calendario-vaccinale-per-la-Vita-2019.pdf> . Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [8] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zaccaro D, Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D, Arata L, Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Fiaschi P, Barbieri M, Capri S. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. QIIPH – 2017;6(9):1-104. Disponibile online all'indirizzo: <file:///F:/PC%20DSP%20-%20Copia/Archivio%20Sara/2020%20HTA%20Fluad%20Tetra/2017-v6-n9.pdf> . Ultimo accesso: 6 ottobre 2020.
- [9] Board del Calendario per la Vita. Mantenere ed incrementare le coperture vaccinali nei bambini e negli anziani: evitiamo di aggiungere epidemie alla pandemia. Appello del Board del Calendario per la Vita: mantenere ed incrementare le coperture anche riorganizzando i servizi di vaccinazione e assicurando la popolazione. Disponibile online all'indirizzo: <https://sip.it/2020/04/24/mantenere-ed-incrementare-le-coperture-vaccinali-nei-bambini-e-negli-anziani-evitiamo-di-aggiungere-epidemie-alla-pandemia/> Ultimo accesso: 9 settembre 2020.
- [10] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2020;69(8):1-24. Published 2020 Aug 21. doi:10.15585/mmwr.rr6908a1.
- [11] NHS England & NHS Improvement. The national flu immunisation programme 2020/21. 14 May 2020. Disponibile online all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/885281/The_national_flu_immunisation_programme_2020_to_2021.pdf. Ultimo accesso: 15 settembre 2020.
- [12] NHS England & NHS Improvement. The national flu immunisation programme 2020 to 2021- update. 5 August 2020. Disponibile online all'indirizzo:



- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/907149/Letter_annualflu_2020_to_2021_update.pdf Ultimo accesso: 15 settembre 2020.
- [13] NHS England. The national flu immunisation programme 2019/20. 22 March 2019]. Disponibile online all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/788903/Annual_national_flu_programme_2019_to_2020_.pdf . Ultimo accesso: 15 settembre 2020.
- [14] The national flu immunisation programme 2018/19. 26 March 2018. Disponibile online all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf . Ultimo accesso: 15 settembre 2020.
- [15] Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2021/22. Novembre 2020. Disponibile online all'indirizzo: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/737845224649>.
- [16] NHS England. Flu vaccine reimbursement 2021/22 - letter from Professor Stephen Powis. 3 Febbraio 2021. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/C1076-nhsei-flu-reimbursement-letter-3-feb-21.pdf> .
- [17] Department of Health, Australian Government. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Clinical Advice. Issue date: March 2020. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2020. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2020.pdf> . Ultimo accesso: 28 dicembre 2020.
- [18] Treccani. Appropriato. Disponibile online all'indirizzo: [https://www.treccani.it/vocabolario/appropriato_\(Sinonimi-e-Contrari\)](https://www.treccani.it/vocabolario/appropriato_(Sinonimi-e-Contrari)) . Ultimo accesso: 7 ottobre 2020.
- [19] Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G.PROGS. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatazza. Luglio 2012. Disponibile online all'indirizzo: file:///F:/PC%20DSP%20-%20Copia/Archivio%20Sara/2020%20HTA%20Fluad%20Tetra/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf . Ultimo accesso: 7 ottobre 2020.
- [20] WHO Regional Office for Europe. Appropriateness in Health Care Services. Report on a WHO Workshop, Koblenz, Germany 23–25 March 2000. Disponibile online all'indirizzo: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/119936/E70446.pdf.
- [21] McKee M, Figueras J. Setting priorities: can Britain learn from Sweden? *Br med J* 1996;312:691-4.
- [22] Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27061888.
- [23] Arevalo P, McLean HQ, Belongia EA, Cobey S. Earliest infections predict the age distribution of seasonal influenza A cases. *Elife*. 2020 Jul 7;9:e50060. doi: 10.7554/eLife.50060. PMID: 32633233; PMCID: PMC7367686.
- [24] Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, Warshawsky BF. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019 Jan 10;17(1):9. doi: 10.1186/s12916-018-1239-8. PMID: 30626399; PMCID: PMC6327561.
- [25] Dhakal S, Klein SL. Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. *J Virol*. 2019 Oct 15;93(21):e00797-19. doi: 10.1128/JVI.00797-19. PMID: 31391269; PMCID: PMC6803252.
- [26] Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, Treanor JJ, Sant AJ, Cobey S, Hensley SE. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Nov 21;114(47):12578-12583. doi: 10.1073/pnas.1712377114. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29109276; PMCID: PMC5703309.
- [27] Wu NC, Zost SJ, Thompson AJ, et al. A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine. *PLoS Pathog* 2017;13(10):e1006682-e1006682.
- [28] Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing Seasonal Influenza - The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):7-9. doi: 10.1056/NEJMp1714916. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29185857.
- [29] Choi A, García-Sastre A, Schotsaert M. Host immune response-inspired development of the influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jul;125(1):28-35. doi: 10.1016/j.anaai.2020.04.008. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325117; PMCID: PMC7327511.
- [30] Abedin S, Michel JJ, Lemster B, Vallejo AN. Diversity of NKR expression in aging T cells and in T cells of the aged: the new frontier into the exploration of protective immunity in the elderly.

- Exp Gerontol. 2005 Jul;40(7):537-48. doi: 10.1016/j.exger.2005.04.012. PMID: 16002251.
- [31] McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020 May 7;17:10. doi: 10.1186/s12979-020-00181-1. PMID: 32399058; PMCID: PMC7204009.
- [32] Wagner A, Weinberger B. Vaccines to Prevent Infectious Diseases in the Older Population: Immunological Challenges and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2020 Apr 23;11:717. doi: 10.3389/fimmu.2020.00717. PMID: 32391017; PMCID: PMC7190794.
- [33] Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May;145(5):1309-1321. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.017. PMID: 32386655; PMCID: PMC7198995.
- [34] Boudreau CM, Yu WH, Suscovich TJ, Talbot HK, Edwards KM, Alter G. Selective induction of antibody effector functional responses using MF59-adjuvanted vaccination. *J Clin Invest*. 2020 Feb 3;130(2):662-672. doi: 10.1172/JCI129520. PMID: 31845904; PMCID: PMC6994146.
- [35] Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019 Sep 13;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9. PMID: 31528180; PMCID: PMC6743147.
- [36] Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019 Apr 19;219(10):1525-1535. doi: 10.1093/infdis/jiy720. PMID: 30551178; PMCID: PMC6775043.
- [37] Belongia EA, Levine MZ, Olaiya O, Gross FL, King JP, Flannery B, McLean HQ. Clinical trial to assess immunogenicity of high-dose, adjuvanted, and recombinant influenza vaccines against cell-grown A(H3N2) viruses in adults 65 to 74 years, 2017-2018. *Vaccine*. 2020 Mar 30;38(15):3121-3128. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.055. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145994.
- [38] Nicolay U, Heijnen E, Nacci P, Patriarca PA, Leav B. Immunogenicity of aIIV3, MF59-adjuvanted seasonal trivalent influenza vaccine, in older adults ≥ 65 years of age: Meta-analysis of cumulative clinical experience. *Int J Infect Dis*. 2019 Aug;85S:S1-S9. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.026. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30926542.
- [39] Yang J, Zhang J, Han T, Liu C, Li X, Yan L, Yang B, Yang X. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19095. doi: 10.1097/MD.00000000000019095. PMID: 32049815; PMCID: PMC7035094.
- [40] Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, Edelman J, Smolenov I. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):242-250. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.021. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31635976.
- [41] Iorio AM, Francisci D, Camilloni B, Stagni G, De Martino M, Toneatto D, Bugarini R, Neri M, Podda A. Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunised with either the MF59-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2003 Sep 8;21(25-26):3629-37. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00408-0. PMID: 12922092.
- [42] Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Fracapane E, Trivello R; Family Medicine Group. Response of influenza vaccines against heterovariant influenza virus strains in adults with chronic diseases. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):542-7. doi: 10.1007/s10875-007-9100-4. Epub 2007 May 21. PMID: 17514499.
- [43] de Roux A, Marx A, Burkhardt O, Schweiger B, Borkowski A, Banzhoff A, Pletz MW, Lode H. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine*. 2006 Mar 6;24(10):1537-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.10.007. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16288937.
- [44] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Jan 23;35(4):513-520. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.011. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024956.
- [45] Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, Greenberg D, Hollingsworth R. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Mar;18(3):295-308. doi: 10.1080/14760584.2019.1575734. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30689467.
- [46] Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, Kato K, Pandey A, Chang LJ. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥ 65 years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccin*



- Immunother. 2020 Apr 2;16(4):858-866. doi: 10.1080/21645515.2019.1677437. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31634025; PMCID: PMC7227668.
- [47] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 May;17(5):435-443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989. Epub 2018 May 16. PMID: 29715054.
- [48] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13;220(8):1255-1264. doi: 10.1093/infdis/jiy716. Erratum in: *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):179. PMID: 30561688.
- [49] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29;222(2):278-287. doi: 10.1093/infdis/jiaa080. PMID: 32100009.
- [50] Loperto I, Simonetti A, Nardone A, Triassi M. Use of adjuvanted trivalent influenza vaccine in older-age adults: a systematic review of economic evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1035-1047. doi: 10.1080/21645515.2019.1578597. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30735465; PMCID: PMC6605847.
- [51] Barbieri M, Capri S, Waure C, Boccalini S, Panatto D. Age- and risk-related appropriateness of the use of available influenza vaccines in the Italian elderly population is advantageous: results from a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg*. 2017 Dec 30;58(4):E279-E287. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.867. PMID: 29707658; PMCID: PMC5912787.
- [52] Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1331-1341. doi: 10.1080/21645515.2018.1438792. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29425079; PMCID: PMC6037461.
- [53] de Waure C, Boccalini S, Bonanni P, Amicizia D, Poscia A, Bechini A, Barbieri M, Capri S, Specchia ML, Di Pietro ML, Arata L, Cacciatore P, Panatto D, Gasparini R. Adjuvanted influenza vaccine for the Italian elderly in the 2018/19 season: an updated health technology assessment. *Eur J Public Health*. 2019 Oct 1;29(5):900-905. doi: 10.1093/eurpub/ckz041. PMID: 30929026; PMCID: PMC6761839.
- [54] Calabrò GE, Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Ferriero AM, Rizzo C, Trentini F, Merler S, Capri S. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIJPH* – 2019;8(5):1-170. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n5.pdf>. Ultimo accesso: 6 ottobre 2020.
- [55] Calabrò GE, Specchia ML, Boccalini S, Panatto D, Rizzo C, Merler S, Ferriero AM, Di Pietro ML, Bonanni P, de Waure C. Strengthening the Evidence-Based Approach to Guiding Effective Influenza Vaccination Policies. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jun 27;8(3):E342. doi: 10.3390/vaccines8030342. PMID: 32605108.
- [56] Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F, Bechini A. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):699-705. doi: 10.1080/21645515.2017.1388480. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29059004; PMCID: PMC5861775.
- [57] Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, Bechini A, Bonanni P, Panatto D. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: A pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):915-918. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.057. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30651199.
- [58] Levy O. Precision Vaccines: Using Adjuvants to Bring Precision Medicine to Vaccinology. Disponibile online all'indirizzo: https://www.hhs.gov/sites/default/files/For%20Posting_Levy_Precision%20Vaccines_Using%20Adjuvants%20to%20Bring%20Precision%20Medicine%20to%20Vaccinology_16x9_Remediated.pdf. Ultimo accesso: 7 ottobre 2020.
- [59] Boston Children's Hospital. Precision Vaccines Program. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.childrenshospital.org/research/departments-divisions-programs/departments/pediatrics/precision-vaccines-program>. Ultimo accesso: 7 ottobre 2020.



Capitolo 8

Valutazione etica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato in Italia

Maria Luisa Di Pietro

INTRODUZIONE

Nelle stagioni influenzali comprese tra il 2010/11 e il 2018/19, il dato assoluto dei casi di sindromi simil-influenzali (*Influenza Like Illness*, ILI) è stato in apparenza basso. Si contano, infatti, circa 600.000 casi tra gli over65 con oscillazioni che vanno da 400.000 a 1.000.000 (**Capitolo 1**). Questo dato va, però, contestualizzato nella fascia di età interessata: la popolazione over65 è a più alto rischio di complicazioni, ricoveri per polmonite e patologie cardiache e decessi. I dati di *FluNews* hanno, infatti, messo in evidenza un incremento nelle ultime stagioni con 812 casi gravi confermati con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*) e/o ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) nella stagione 2018/19 e 205 decessi (25,2%) Il tasso di letalità tra i casi gravi va dal 17,2% nella stagione 2013/14 al 36,0% nella stagione 2015/16, con un'età mediana di 68 anni (range: 0-105 anni) (**Capitolo 2**). D'altra parte, l'epidemia influenzale è stata responsabile di un'importante parte dell'eccesso di mortalità registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il Mondo durante le stagioni invernali, proprio tra i soggetti over 65 con concomitanti malattie croniche [1]. Tra le cause di maggiore vulnerabilità vi è - oltre la presenza di comorbilità croniche (ad esempio, diabete, patologie cardiovascolari, respiratorie o renali) - anche la graduale riduzione della risposta del sistema immunitario (immunosenescenza). Nell'ultimo anno, il quadro generale è divenuto ancora più complesso a causa della compresenza della pandemia da SARS-CoV-2, che ha interessato soprattutto la popolazione anziana.

Dal punto di vista virologico, la distribuzione dei quattro tipi di virus influenzale più frequenti [A (H1N1; H3N2) e B (Victoria e Yamagata)] può variare a seconda della stagione con una maggiore diffusione dei virus influenzali A rispetto ai virus B. Per quanto riguarda la diffusione dei virus in base all'età, è stato messo in evidenza che l'eccesso di mortalità per polmonite e influenza tra gli over65 è presente nelle stagioni influenzali con predominanza di circolazione del virus A (H3N2) o A (H1N1) (**Capitolo 1**).

Al fine di prevenire la morbilità e la mortalità legate all'influenza, il miglior presidio è la vaccinazione. La riduzione dei contagi nella popolazione si associa, infatti, alla riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni e di mortalità fino a 50-60% e 80% rispettivamente [2], con il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità vita e la riduzione dei costi sociali.

Il primo vaccino antinfluenzale è stato un vaccino monovalente, che conteneva un ceppo virale appartenente al tipo A; dopo la scoperta del virus B, il vaccino è divenuto bivalente. Dal 1970 in poi, i vaccini antinfluenzali sono diventati trivalenti (*Trivalent Inactivated Vaccines* - TIV), contenendo un ceppo di virus dell'influenza A(H1N1), un ceppo di virus dell'influenza A(H3N2) e un ceppo di virus dell'influenza B (appartenente a uno dei due *lineage*). Successivamente, i vaccini sono stati prodotti anche nella modalità adiuvata al fine di ottimizzare la risposta immunitaria soprattutto nella popolazione over 65 [3] [4] (**Capitolo 3**).

L'onere della malattia causata da ceppi di virus dell'influenza B di entrambi *lineage*, la difficoltà nel prevedere il *lineage* circolante e un livello relativamente basso di protezione

crociata tra i *lineage* sono le ragioni per cui - nelle più recenti formulazioni quadrivalenti - sono stati inseriti ceppi appartenenti a tutti e due *lineage* del virus B [5] [6]. Sono stati, così, messi a punto vaccini quadrivalenti prodotti su uova (QIVe – *egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*) anche ad alto dosaggio (QIV-HD) non adiuvati o adiuvati, e un vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc – *cell-based Quadrivalent Influenza Vaccine*). Nell'attuale stagione (2020-21) sono stati autorizzati - per l'immunizzazione di soggetti over 65 - due vaccini quadrivalenti [vaccino quadrivalente ad alto dosaggio prodotto su uova (QIV-HD); vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® prodotto su uova (Fluad® Tetra)] e un vaccino trivalente prodotto su uova e adiuvato con MF-59. La formulazione quadrivalente del vaccino adiuvato (Fluad® Tetra) è oggetto di questa valutazione secondo la metodologia HTA (*Health Technology Assessment*).

LA DOMANDA ETICA

Obiettivo dei programmi di HTA è valutare se introdurre una nuova tecnologia nel sistema sanitario o rivalutare - nel tempo - tecnologie sanitarie già esistenti alla luce di nuove evidenze. Accanto ai dati di efficacia, sicurezza, impatto economico e organizzativo, il processo di valutazione deve valutare anche l'impatto che una tecnologia sanitaria può avere sulla vita, salute e qualità di vita del paziente, sulla sua libertà di scelta e sulla possibilità di usufruirne [7]. Problematiche queste, che sono proprie della riflessione etica e che - nel caso specifico della valutazione di Fluad® Tetra - comprendono anche l'etica della prevenzione vaccinale.

Disporre di un vaccino immunogenico, efficace e sicuro, consente - infatti - di migliorare le condizioni di salute e la qualità della vita, di ridurre i costi diretti (assistenza sanitaria, trattamenti farmacologici, eventuale ricovero ospedaliero) e indiretti (perdita di giornate di lavoro/scuola in caso di insorgenza della patologia) e di tutelare le persone più vulnerabili anche attraverso il meccanismo di *herd immunity*. Perché, allora, una domanda etica sul ricorso ad un vaccino? Non solo per la necessità di immettere sul mercato un prodotto immunogenico, efficace, sicuro, tollerato, risultato di un'adeguata sperimentazione clinica sulla popolazione target, ma anche per

richiamare l'attenzione sull'importanza e sulla doverosità della prevenzione vaccinale come esercizio di una duplice responsabilità verso sé stessi e verso gli altri [8] [9].

Per questa valutazione etica in HTA, si fa riferimento ad un approccio normativo [10] e ad un modello di analisi che prevede tre passaggi (fasi):

- la raccolta e l'analisi dei dati di immunogenicità, efficacia (*efficacy, effectiveness*), sicurezza e tollerabilità della tecnologia sanitaria (*fase conoscitiva*);
- la valutazione dell'impatto della tecnologia sanitaria sulla vita, salute, qualità della vita, rispetto dell'autonomia e ricerca del bene comune (*fase valutativa*);
- l'elaborazione di un parere etico conclusivo. Le eventuali problematiche etiche andranno, poi, prese in considerazione nel momento in cui si dovrà valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia sanitaria in studio (*fase prescrittiva*) [11].

A. FASE CONOSCITIVA: LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO

Fluad® Tetra è un vaccino antinfluenzale inattivato quadrivalente, contenente 2 ceppi del virus influenzale di tipo A (sottotipi H1N1 e H3N2) e 2 ceppi del tipo B ed adiuvato con MF59®. Una dose di 0,5 ml del vaccino inattivato, che viene coltivato su uova embrionate di gallina, contiene 15 µg di emoagglutinina di ciascuno dei quattro antigeni, l'adiuvante e alcuni eccipienti. L'adiuvante MF59® è un'emulsione di olio in acqua composto da squalene, due surfattanti e uno strato d'acqua. Lo squalene è una sostanza naturalmente biodegradabile e biocompatibile presente in una vasta gamma di specie, inclusi gli umani.

Perché usare un adiuvante e perché Fluad® Tetra trova indicazione soprattutto nella vaccinazione degli over65? Come già detto la funzione immunitaria diminuisce con l'età, il che rende le persone anziane più suscettibili alle infezioni influenzali e meno responsive ai vaccini antinfluenzali inattivati convenzionali [12]. L'aggiunta dell'adiuvante a base di squalene MF59® aumenta l'assorbimento dell'antigene, il reclutamento dei macrofagi, la migrazione dei macrofagi migrazione, e incrementa la risposta

anticorpale [13] [14]. Quindi, se aggiunto al vaccino antinfluenzale, MF59® ne aumenta l'immunogenicità contro i ceppi sia omologhi sia eterologhi [15].

I vantaggi ricercati con il ricorso a Flud® Tetra, che è disponibile come sospensione per iniezione intramuscolo (0,5 ml) da inoculare nella parte alta del braccio, sono:

- aumentare l'immunogenicità del vaccino con l'aggiunta dell'adiuvante MF59®;
- favorire ed implementare la risposta immunitaria nella popolazione over65 al fine di contrastare l'immunosenescenza caratteristica di questa epoca della vita.
- migliorare la protezione vaccinale contro un numero maggiore di ceppi stagionali, con l'obiettivo di ridurre il numero di casi di influenza e delle sue complicanze.

La versione trivalente adiuvata (aTIV; Flud™ [Seqirus]), autorizzata in Europa dal 1997 e negli Stati Uniti Stati dal 2015, ha dimostrato un'ottima efficacia ma ha lo svantaggio di offrire una protezione meno ampia rispetto alla formulazione quadrivalente.

Flud® Tetra, che è prodotto da Seqirus Netherlands B.V. e che ha ricevuto il 20 maggio 2020 l'autorizzazione al commercio nell'Unione Europea (UE) da parte della *European Medicines Agency* (EMA) per l'uso negli over 65 [16], protegge - infatti - contro quattro ceppi del virus dell'influenza stagionale: A(H3N2), A(H1N1) e due ceppi del virus B [17].

B. FASE VALUTATIVA

Nella fase valutativa, verranno analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a Flud® Tetra, i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita a seguito della vaccinazione antinfluenzale; le condizioni per favorire una scelta libera e responsabile da parte del soggetto interessato alla vaccinazione; la possibilità di assicurare l'accesso alla vaccinazione a tutta la popolazione target.

B.1. Il rapporto rischi/benefici

Efficacia

Per essere scientificamente ed eticamente accettabile, una tecnologia sanitaria deve essere

- innanzitutto - utile e presentare una *ratio* rischi prevedibili (sicurezza)/benefici ricercati (efficacia) favorevole. La protezione offerta dal vaccino viene valutata in base all'immunogenicità, all'efficacia teorica (*efficacy*) e all'efficacia "reale" (*effectiveness*) [18]. L'immunogenicità è la capacità dei vaccini di stimolare la risposta immune, mentre *efficacy* ed *effectiveness* fanno riferimento alla riduzione proporzionale dei casi di malattia rispettivamente nelle condizioni ideali (i.e., sperimentazione clinica randomizzata controllata) e nelle condizioni di "vita reale". Ciascuno di questi parametri può essere, inoltre, quantificato su scala assoluta (i.e. confronto con la non vaccinazione o con il placebo) o relativa (i.e., confronto con un altro vaccino). Dal momento che la maggior parte dei Paesi industrializzati e i principali Enti internazionali raccomandano la vaccinazione antinfluenzale annuale dei soggetti over 65, gli studi sull'*efficacy* assoluta in questa fascia d'età sono poco frequenti proprio per ragioni etiche. Infatti, uno studio clinico controllato *vs* placebo nel caso in cui esistano già vaccini di provata efficacia e su una popolazione vulnerabile non è eticamente giustificabile.

La revisione sistematica inclusa nel presente Report (**Capitolo 4**) evidenzia un livello elevato di immunogenicità assoluta di aTIV che generalmente soddisfa i criteri imposti dagli Enti regolatori. Negli studi di confronto tra aTIV e TIV convenzionali (*effectiveness* relativa) sugli anziani, aTIV è stato più efficace rispetto ai vaccini convenzionali nel prevenire rispettivamente l'influenza confermata e l'ospedalizzazione per polmonite e/o influenza.

Uno svantaggio dei vaccini trivalenti è che contengono un solo ceppo B e non proteggono dall'influenza se l'altro ceppo B predomina in una determinata stagione. I vaccini quadrivalenti, che includono sia i ceppi A sia i ceppi B, hanno il potenziale per offrire una protezione più ampia rispetto ai vaccini trivalenti. Come riportato nel **Capitolo 5**, lo studio clinico di comparazione tra aTIV-1, aTIV-2 e aQIV [19] ha messo in evidenza non solo che aQIV non è inferiore ad aTIV, ma anche che induce un'efficace risposta immunitaria superiore rispetto al ceppo B non incluso nell'aTIV. Questo è indicativo del fatto che aQIV è in grado di fornire una protezione più ampia contro l'influenza negli over 65. Il beneficio immunogenico di aQIV non ha dimostrato differenze significative legate all'età nei tre gruppi analizzati (65-74 anni; 75-84

anni; 85 anni) e alle comorbidità.

Sempre nel **Capitolo 5** del Report, vengono riportati anche i dati di uno studio non pubblicato, il V118_18. Si tratta di un trial clinico randomizzato controllato, *observer blinded*, multicentrico, che è stato condotto in 89 centri in 12 nazioni durante la stagione 2016/2017 (emisfero nord) e 2017 (emisfero sud) e che ha arruolato 6.761 soggetti. Di questi, 3.381 hanno ricevuto aQIV, mentre 3.380 hanno ricevuto il vaccino difterico-tetanico-pertossico. Si tratta di uno studio che ha analizzato l'efficacia assoluta di aQIV, dal momento che è stato confrontato con un vaccino non influenzale. Pur se con alcuni limiti circostanziali e di metodo, come riportato nel suddetto capitolo, lo studio evidenzia - comunque - una protezione ragionevole da parte di aQIV.

Sicurezza

Dal punto di vista della sicurezza di aQIV, la maggior parte degli eventi avversi locali e sistemici sollecitati sono stati di gravità da lieve a moderata, di breve durata (2-4 giorni) e si sono manifestati entro i primi 2 giorni dopo la vaccinazione [19]. Lo studio di Essink et al. ha, infatti, evidenziato che l'evento avverso locale più comune è stato il dolore al sito di iniezione (31,9%, 29,1% e 25,7% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2). Gli eventi avversi sistemici sollecitati più comunemente riportati sono stati: affaticamento (16,0%, 15,4% e 11,5% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2) e cefalea (12,0%, 10,6% e 11,3% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2). La febbre (= 38° C) è stata presente in 0,5%, 0,2% e 0,2% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2, con un caso di febbre a 39° C nel gruppo aQIV. Quando analizzati per sottogruppi di età, i tassi di eventuali eventi avversi sollecitati erano più alti nel sottogruppo di età 65-74 anni (55,2%, 51,9% e 50,8% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2) rispetto al sottogruppo di età 75-84 anni (44,3%, 39,2% e 44,4% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2). Eventi avversi non sollecitati e valutati come correlati al vaccino in studio sono stati segnalati dal 4,4%, 3,8% e 4,3% per aQIV, aTIV-1 e aTIV-2. Tra questi il più comune è stata la formazione di lividi nel sito di iniezione. Complessivamente, 83 soggetti (4,7%) hanno riportato almeno un evento avverso serio durante il periodo di studio; le percentuali erano generalmente simili tra i gruppi vaccinati (4,2%, 6,3% e 4,1% per

aQIV, aTIV-1 e aTIV-2). Nessun evento avverso è stato considerato correlato a uno dei vaccini in studio e nessuno ha portato alla sospensione dello studio. Nel gruppo aQIV si sono verificati due decessi, entrambi da 3 a 3,5 mesi dopo la vaccinazione e considerati non correlati al vaccino in studio.

aQIV induce, quindi, una risposta immunitaria, una reattività e un profilo di sicurezza simili ad aTIV, con la peculiarità di offrire una protezione più ampia di aTIV contro l'influenza negli anziani dal momento che comprende due ceppi B.

B.2. LA QUALITÀ DELLA VITA

Premesso che Fludad® Tetra presenta un rapporto rischi/benefici favorevole, è importante conoscere anche il suo impatto sulla qualità di vita dei soggetti vaccinati. La qualità della vita viene valutata in base alla riduzione del carico di malattia, sofferenza e non autosufficienza, da una parte, e della sospensione/perdita di vita di relazione e di attività lavorativa o scolastica, dall'altra. Anche se non ci sono studi specifici sulla qualità della vita in soggetti sottoposti a vaccinazione con aQIV, la prevedibile riduzione dei casi di influenza e delle sue possibili complicanze dopo la somministrazione del vaccino depone senza dubbio per un suo miglioramento.

D'altra parte, è stato evidenziato che - in generale - il passaggio da un TIV a un QIV determina un incremento degli anni di vita ponderati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years - QALY*) con riduzione del numero delle ospedalizzazioni [20]. Aspetto questo messo in evidenza anche per aQIV nel **Capitolo 6** del Report.

B.3 INFORMAZIONE E ADESIONE

L'impiego preventivo, diagnostico o terapeutico di una tecnologia sanitaria va sempre subordinato all'adesione libera e responsabile da parte del soggetto interessato. Dopo un'informazione completa e comprensibile, va - infatti - rilevato il consenso o l'assenso (in caso di minore in grado di esprimere la sua adesione al trattamento). Un consenso legalmente valido e moralmente accettabile deve essere specifico, libero e consapevole. Il soggetto interessato deve conoscere il trattamento, i benefici ricercati,

i rischi prevedibili e le eventuali alternative. Nel caso delle vaccinazioni, le questioni sul consenso informato sono riconducibili a quelle generali di altri trattamenti sanitari, anche se vanno tenuti presenti alcuni elementi specifici. Innanzitutto, la dimensione di massa che accompagna la somministrazione dei vaccini non deve indurre i medici ad acquisire il consenso o l'assenso in modo approssimativo, né a somministrare i vaccini in modo poco attento senza valutare le condizioni fisiche e mentali del soggetto da vaccinare.

È, pertanto, quanto necessario che la somministrazione di Fludad® Tetra sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato. I medici dovranno chiarire, inoltre, i benefici della vaccinazione rispetto alla possibilità di contrarre la patologia e la responsabilità morale di accedere alla vaccinazione per proteggere sé stessi e i soggetti più vulnerabili [21].

B.4. L'EQUITÀ NELL'ACCESSO ALLA VACCINAZIONE

Un vaccino con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole deve essere messo a disposizione di tutti coloro che rispondono ai criteri stabiliti in base alle evidenze acquisite con i trial clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità potrebbe porre, però, il problema se sia possibile garantire questo trattamento a tutti.

Quali sono i criteri etici, che dovrebbero guidare una scelta che sia giusta? Assicurare giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (*principio di equità*), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). Ne consegue che:

- l'unità di misura nella scelta deve essere il soggetto interessato;
- la sua vita/salute è il bene da tutelare;
- la giustizia è lo strumento per tutelare questo bene.

In questa ottica, la valutazione del rapporto rischi/benefici di un trattamento deve sempre precedere la valutazione del rapporto costi/benefici.

Nella valutazione costo/efficacia di un vaccino vanno presi in considerazione - da una parte - i costi della eventuale patologia e - dall'altra - i costi del trattamento per il SSN (Sistema Sanitario Nazionale). Nel caso di un vaccino antinfluenzale, vanno analizzati

sia i costi diretti in caso comparsa della patologia (visite ambulatoriali, ospedalizzazione, procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici, ecc.) e per la campagna vaccinale (acquisto e somministrazione dei vaccini), sia i costi indiretti (perdita di giorni di lavoro per pazienti e *caregivers*) e i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia).

La valutazione di Lucioni et al. mette proprio in evidenza che i costi diretti dell'influenza sono rappresentati dalle visite mediche e specialistiche (35%), dai ricoveri (36%) e dal costo dei farmaci (27%) [22]. Lo studio di Lai et al. ha stimato un costo complessivo in nove stagioni influenzali di circa € 15 miliardi, pari a una media stagionale di oltre € 1,3 miliardi, di cui circa il 14% per i soggetti over 65 [23].

La valutazione economica di Fludad® Tetra (**Capitolo 6**) mette in evidenza che aQIV è costo-efficace dalla prospettiva sia del SSN sia della società e che può, quindi, essere una valida alternativa per la prevenzione dell'influenza stagionale nell'anziano (ICER pari a € 12.556/QALY ed € 11.748/QALY, rispettivamente dalla prospettiva del SSN italiano e della società). La robustezza del caso base è stata ampiamente confermata dalle analisi di sensibilità: aQIV rimane costo-efficace (al valore di WTP <€ 30.000/QALY) in più del 95% delle simulazioni. E, anche se la commercializzazione di aQIV può richiedere un investimento iniziale, dal punto di vista della sanità pubblica il suo impatto in termini di eventi correlati all'influenza viene considerato veramente importante (€ 5.122/QALY guadagnati).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che Fludad® Tetra:

- è immunogenico ed efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza nella popolazione over65;
- induce un'ottima risposta anticorpale contro i 4 ceppi dell'influenza;
- presenta un buon profilo di sicurezza e tollerabilità;
- è costo/efficace.

I vantaggi in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbilità/mortalità in caso di ILI dovrebbero spingere ad estendere la copertura vaccinale gratuita a tutta la popolazione italiana

over 65.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è - quindi - complessivamente positivo. Si segnalano, solo, alcuni aspetti che andrebbero particolarmente attenzionati da parte dei *decision-makers*:

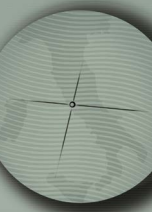
1. la somministrazione del vaccino va preceduta da un colloquio personalizzato, che deve prendere in esame - innanzitutto - la condizione clinica del soggetto da vaccinare;
2. la verifica costante dell'uguale accesso

alla vaccinazione con aQIV da parte di tutta la popolazione interessata;

3. un'adeguata attenzione *post-marketing* per la segnalazione di eventuali reazioni avverse nella popolazione vaccinata;
4. l'organizzazione di campagne di informazione e di educazione vaccinale della popolazione in tutti quegli ambienti sanitari e non sanitari in cui sarà possibile raggiungere coloro per i quali la vaccinazione antinfluenzale è altamente raccomandata.

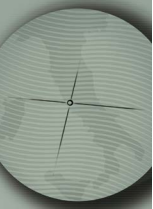
Bibliografia

- [1] Di Pietro ML, Poscia A., Specchia ML, de Waure C., et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health* 2017; 6 (9): 83-91.
- [2] Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR7): 1-60.
- [3] Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fragapane E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17(2):135-40.
- [4] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi.* 2011; 131(12): 1733-41.
- [5] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(9): 1085-94.
- [6] Suryadevara M, Domachowske JB. Quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Human Vaccin Immunother.* 2014; 10(3): 596-9.
- [7] Ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int Technol Assess Health Care.* 2004; 20(1): 71-6.
- [8] Di Pietro ML, Refolo P, González-Melado FJ. About "responsibility" of vaccination (article in Spanish). *Cuad Bioet.* 2012 May-Aug; 23(78): 323-36.
- [9] González-Melado FJ, Di Pietro ML. La vacuna frente a la COVID-19 y la confianza institucional. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020. 0. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.08.001>.
- [10] Sacchini D, Viridis A, Refolo P, Pennacchini M, de Paula IC. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos.* 2009; 12(4): 453-7.
- [11] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 23: 1-11.
- [12] Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, et al. Immunosenescence and challenges of vaccination against influenza in the aging population. *Aging Dis* 2012; 3: 68-90.
- [13] Tateno M, Stone BJ, Srodulski SJ, et al. Synthetic Biology derived triterpenes as efficacious immunomodulating adjuvants. *Scientific Reports* 2020; 10:17090.
- [14] Zamparo E, Little D. Immunogenicity and effectiveness of virosomal adjuvanted vaccines against influenza: a brief review of their utility in the elderly population. *J Prevent Med Hyg* 2011; 52: 116-9.
- [15] Frey SE, Aplasca-De Los Reyes MR, Reynales H, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine* 2014; 32 (39): 5027-34.
- [16] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluad-tetra#authorisation-details-section>
- [17] EMA. FLUAD TETRA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 29/05/2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluad-tetra-epar-product-information_en.pdf.
- [18] Banaszkievicz A, Radzikowski A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity - are not the same in



- vaccinology. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(41): 7217-8.
- [19] Essink B, Fierro C, Rosen J, et al Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine.* 2020 Jan 10; 38(2): 242-50.
- [20] Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(8):1867-73.
- [21] Di Pietro ML, Poscia A, Teleman AA, Maged D, Ricciardi W. Vaccine hesitancy: parental, professional and public responsibility. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun; 53(2): 157-62.
- [22] Lucioni C, Costa B, Sessa A. I costi dell'influenza in Italia. *Farmeconomia Percorsi Terapeutici* 2001; 2(1): 11-8.
- [23] Lai PL, Panatto D, Ansaldo F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin.* 2011; 7(Suppl): 217- 25.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 9

Il valore personale e sociale della vaccinazione antinfluenzale nel quadro più complessivo della *value-based healthcare*: il punto di vista dei cittadini

Giovanna Elisa Calabrò

INTRODUZIONE

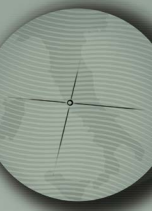
La *Value-based Healthcare* e i quattro pilastri del valore in Sanità

Per affrontare le sfide attuali dell'assistenza sanitaria occorre riorganizzare il "sistema salute" tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli *stakeholders* e ponendo al centro il "valore". Il concetto di valore non deve riferirsi solo agli esiti di salute (*outcome*) e ai costi (1), ma deve tener conto di quanto bene le risorse siano distribuite ai differenti gruppi di popolazione (*valore allocativo*), di quante di queste risorse siano usate appropriatamente per raggiungere risultati di salute, (*valore tecnico*), e di quanto questi risultati di salute siano allineati al sistema valoriale di ciascun individuo e alle sue preferenze (*valore personale*) (2). Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea (CE), ha pubblicato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" (3) in cui viene proposto il modello di "**quadruple value**" ed inserita una quarta dimensione del valore: **il valore sociale o societal value**.

L'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro **value-pillars**: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento dei migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti

i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*). **Queste quattro dimensioni del "valore" rappresentano i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà**: il principio di equità può essere assicurato da un'equa allocazione delle risorse; un'equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale; l'efficienza può essere garantita da un'ottimale allocazione delle risorse; la centralità del paziente e la qualità dell'assistenza possono essere garantite da un'interazione, imperniata sul profilo rischio/beneficio, tra medici e pazienti (3). L'EXPH identifica alcune iniziative necessarie per aumentare il "valore" e ridurre gli sprechi in Sanità, quali:

1. Implementare iniziative centrate sul paziente, favorendo processi decisionali condivisi;
2. Riallocare le risorse da un'assistenza sanitaria di basso valore ad una di alto valore: disinvestire per reinvestire;
3. Lavorare su inappropriata e variazioni ingiustificate;
4. Lottare contro corruzione, frode e uso improprio delle risorse;
5. Aumentare il valore pubblico nella ricerca biomedica e sanitaria;
6. Creare politiche regolatorie per un accesso equo a farmaci di alto valore (ma costosi);
7. Incentivare una più equa distribuzione e un uso più ottimale delle risorse.



Una riallocazione delle risorse da interventi sanitari di basso valore ad interventi di alto valore è percepita dall'EXPH come la principale necessità per la sostenibilità e la resilienza dei sistemi sanitari europei. Una strategia a lungo termine, promossa da un solido sistema di Governance, è raccomandata al fine di realizzare un cambiamento culturale che consenta di reinvestire risorse in un'assistenza sanitaria di alto valore (3).

Sulla base di quanto descritto, risulta evidente l'esigenza di prendere in esame una strategia *value-based* anche nella vaccinazione, con l'obiettivo di mettere concretamente il cittadino/paziente al "centro". Questa esigenza è strettamente collegata all'evidente impatto sociale delle vaccinazioni e alle difficoltà crescenti di sistemi sanitari che, seppur attraversati da profonde trasformazioni organizzative e stretti nella morsa di una crescita esponenziale dei

bisogni di salute, a fronte di una dotazione essenzialmente isorisorse, sono chiamati ad assicurare una gestione unitaria e integrata delle patologie prevenibili da vaccino.

Questo approccio *value(S)-based* si sposa perfettamente con l'agenda promossa nel settembre 2019 dalla CE e dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che hanno pubblicato il documento "Dieci azioni verso la vaccinazione per tutti" (4), definendo un vero e proprio decalogo per garantire la vaccinazione per tutti e contrastare, e laddove possibile eliminare, le malattie prevenibili con vaccino. Le dieci azioni sono riportate in tabella 1.

Il documento rappresenta un importante atto per rinforzare l'implementazione delle strategie vaccinali già in atto. Oltre alla raccomandazione di offrire un supporto politico all'uso della vaccinazione come strumento di salute globale, appaiono rilevanti i temi

TABELLA 1

"DIECI AZIONI VERSO LA VACCINAZIONE PER TUTTI" PROPOSTE DALLA CE E DALL'OMS (4)

AZIONE	RACCOMANDAZIONE
1	Promuovere a livello globale la leadership politica e l'impegno nei confronti della vaccinazione e costruire una collaborazione e una partnership efficace a livello nazionale, regionale e locale con autorità sanitarie, operatori sanitari, società civile, comunità, scienziati e industria per proteggere tutti e ovunque sostenendo tassi elevati di copertura vaccinale
2	Garantire l'introduzione e l'attuazione di strategie di vaccinazione a livello nazionale in tutti i paesi e il rafforzamento della stabilità finanziaria, in linea con i progressi verso una copertura sanitaria universale, senza lasciare indietro nessuno.
3	Creare sistemi di sorveglianza efficaci delle malattie prevenibili da vaccino, in particolar modo di quelle sottoposte a eliminazione globale ed eradicazione.
4	Affrontare le cause all'origine della riluttanza nei confronti dei vaccini, aumentando la fiducia nella vaccinazione, nonché progettando e attuando interventi basati su elementi concreti.
5	Sfruttare il potere delle tecnologie digitali, al fine di rafforzare il monitoraggio dell'efficacia dei programmi di vaccinazione.
6	Sostenere gli sforzi della ricerca per creare costantemente dati sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sull'impatto dei programmi di vaccinazione.
7	Proseguire gli sforzi e gli investimenti, compresi nuovi modelli di finanziamento e di incentivi, nel campo della ricerca, dello sviluppo e dell'innovazione per dispositivi di vaccinazione e di consegna nuovi o migliorati.
8	Attenuare i rischi di carenza di vaccini migliorando i sistemi di monitoraggio, proiezione, acquisto, consegna e stoccaggio dei vaccini e la collaborazione con i produttori e con tutti coloro che prendono parte alla catena di distribuzione, per utilizzare al meglio la capacità di produzione o per aumentare quella esistente.
9	Incoraggiare i media e i professionisti del settore sanitario a tutti i livelli a fornire al pubblico informazioni efficaci, trasparenti e obiettive, per contrastare le informazioni false e fuorvianti, coinvolgendo anche le piattaforme social e le aziende tecnologiche.
10	Allineare e integrare la vaccinazione nelle agende globali in materia di sanità e sviluppo, mediante una nuova agenda 2030 in materia di vaccinazione.

della sostenibilità economica, del monitoraggio delle strategie intraprese, dell'uso delle nuove tecnologie digitali, e dei sistemi informativi dedicati e delle anagrafi vaccinali, di cui i programmi vaccinali possono avvantaggiarsi.

Il successo delle vaccinazioni dipende non solo dalle scelte del Paese, ma anche dall'impegno di tutti gli *stakeholders* per le rispettive competenze. Per promuovere il benessere dei cittadini e migliorare il proprio stato di salute è necessario utilizzare un approccio olistico e definire una visione strategica intersettoriale e multisettoriale. In questa ottica occorre armonizzare il sistema della prevenzione in ogni Paese al fine di ridurre le disuguaglianze e i costi sanitari e sociali, e garantire uno sviluppo sostenibile così come previsto dall'Agenda 2030 delle Nazioni Unite (5). L'attuale quadro epidemiologico, caratterizzato dall'invecchiamento della popolazione, dalla elevata prevalenza di malattie croniche non trasmissibili, dall'emergenza e ri-emergenza di malattie infettive, dai numerosi rischi per la salute correlati a fattori ed esposizioni ambientali, richiede una forte focalizzazione della programmazione strategica sulla prevenzione e sulla promozione della salute.

È necessario, pertanto, che gli operatori sanitari (in particolare medici di sanità pubblica, pediatri, medici di medicina generale), l'intera comunità scientifica e le istituzioni si impegnino in collaborazioni con i più importanti soggetti della società civile interessati e coinvolti, ciascuno per le proprie possibilità, competenze e responsabilità, per favorire il corretto utilizzo dei vaccini e nel salvaguardare l'indiscusso valore sociale delle vaccinazioni.

IL VALORE/IVALORI DELLA VACCINAZIONE

La vaccinazione rappresenta una delle più importanti scoperte scientifiche nella storia della medicina e ha contribuito in modo fondamentale ad incrementare la speranza di vita delle popolazioni di tutto il mondo.

Negli ultimi cinquant'anni, a livello mondiale, i vaccini hanno permesso di contrastare molte malattie, riducendo drasticamente il tasso di mortalità e le complicanze associate a tali patologie (6). Secondo gli ultimi dati dell'OMS, a livello globale i vaccini ogni anno permettono di salvare la vita di 2-3 milioni di persone (7).

Oltre a ridurre i tassi di mortalità e morbosità

e a limitare la diffusione di agenti patogeni, i vaccini svolgono anche un ruolo importante nella lotta alla resistenza antimicrobica. Le vaccinazioni possono essere una delle soluzioni più efficaci per contrastare anche la diffusione di batteri resistenti agli antibiotici in quanto aiutano a ridurre l'uso improprio di antibiotici e prevengono lo sviluppo e la trasmissione di batteri resistenti (8). Tutto ciò ha un impatto importante anche da un punto di vista economico: ogni anno in Europa, ad esempio, sono spesi 1,5 miliardi di euro a causa della resistenza antimicrobica (9).

Nonostante il valore e i benefici reali e tangibili siano riconosciuti a livello globale e molte siano state le iniziative introdotte a sostegno delle vaccinazioni negli ultimi anni, in molti Paesi europei si continua a registrare un calo delle coperture, sia in età pediatrica che in età adulta, con importanti ricadute a livello sanitario, sociale ed economico (6).

Il calo generale dei tassi di copertura può essere in parte attribuibile alla cosiddetta *Vaccine Hesitancy* ("esitazione vaccinale"), definita dallo *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* dell'OMS come la tendenza a ritardare o rifiutare la vaccinazione pur in presenza della disponibilità di tale servizio (10). La *Vaccine Hesitancy* oggi rappresenta una vera minaccia per la salute e il benessere dei cittadini, determinando effetti rilevanti sull'efficacia dei programmi di immunizzazione all'interno dei Paesi europei. Un fattore determinante che ha portato all'aumento dello scetticismo nei confronti dei vaccini risiede, infatti, nella divulgazione di informazioni anti-scientifiche, amplificate dall'utilizzo dei social media e del web (11).

Pertanto, è urgente e necessario sviluppare competenze organizzative a livello locale, nazionale e globale al fine di identificare, monitorare e indirizzare proattivamente l'esitazione vaccinale e rispondere tempestivamente ai movimenti anti-vaccinazione in caso di disinformazione o di potenziali eventi avversi (12).

Una survey dell'Eurobarometro del 2019 (13) ha messo in luce come in Europa soltanto l'85% dei cittadini ritiene che i vaccini siano efficaci nella prevenzione delle malattie infettive (la percentuale scende al 78% per la popolazione italiana). Allo stesso tempo, quasi la metà della popolazione ha paura degli effetti indesiderati gravi. Solo la metà degli europei intervistati è cosciente del fatto

che influenza e meningite possono causare il decesso (rispettivamente 56% e 53%), mentre percentuali ancora minori si riscontrano per epatite (40%), morbillo (37%) e tetano (22%). Sono infine preoccupanti i dati che riguardano la percezione degli Italiani del valore della vaccinazione oltre l'età pediatrica: quasi la metà della popolazione (48% vs. il 29% degli europei) ritiene infatti che le vaccinazioni siano importanti solo per i bambini. Il 42% degli Italiani, inoltre, ritiene che i vaccini possono spesso causare gravi effetti collaterali (in linea con il dato della popolazione europea pari al 41%) ed un quarto della popolazione italiana ritiene che non sia importante ricevere le vaccinazioni raccomandate (il dato complessivo europeo è 15%).

Dal documento emerge, quindi, la necessità di intensificare gli sforzi per un'informazione corretta sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sulla gravità delle malattie prevenibili da vaccino: il persistere di conoscenze errate, genera una situazione che porta inevitabilmente alla perdita di fiducia nei confronti delle vaccinazioni come strumento di prevenzione.

Peraltro, il valore della prevenzione vaccinale va oltre il perimetro della sanità. Le patologie prevenibili con vaccino hanno impatti molto importanti non solo sul sistema sanitario e socio-assistenziale, ma anche sul sistema produttivo ed economico (14). Infatti, i benefici derivanti dalle vaccinazioni non sono limitati al miglioramento di situazioni cliniche o epidemiologiche, come la prevenzione di malattie e dei loro esiti, con le conseguenze economiche a questo connesse, ma si estendono anche alla crescita economica dei Paesi e alla riduzione della povertà (15).

La vaccinazione, come quella antinfluenzale ad esempio, contribuisce alla sostenibilità della spesa sanitaria pubblica grazie ai possibili risparmi generati in termini di riduzione di: numero di ricoveri, spese per le cure mediche per la malattia e per le eventuali complicanze, assenteismo del personale nonché costi derivanti dalla perdita di produttività (16). Un recente lavoro italiano ha valutato l'impatto economico e fiscale dei vaccini contro l'influenza, lo pneumococco e l'Herpes-Zoster in Italia e nell'analisi costi-benefici condotta gli autori hanno riportato che investire nella vaccinazione antinfluenzale comporta benefici che equivalgono a 1,8 volte il valore dell'investimento in termini

di impatto fiscale e 11,1 volte in termini di perdita di produttività (17).

Pertanto, il valore economico delle vaccinazioni, in aggiunta a quello scientifico, è un aspetto che dovrebbe favorirne la massima diffusione. Inoltre, **ai valori clinico-epidemiologico ed economico delle vaccinazioni dovrebbe essere aggiunto anche il valore sociale della pratica vaccinale.**

Il fenomeno della protezione comunitaria ottenibile per molti vaccini, a seguito del raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio, più comunemente nota come "immunità di gregge", ha rappresentato da sempre il valore aggiunto della vaccinazione a livello sociale (18). Un'elevata copertura vaccinale è in grado di fornire un'immunità di gruppo, proteggendo in questo modo le comunità dai rischi di diffusione delle malattie. Proprio per tale motivo non può essere pensabile che i benefici della vaccinazione non siano disponibili in modo equo per tutta la popolazione. L'immunità di gruppo protegge indirettamente gli individui con minore accesso ai programmi di assistenza sanitaria o di vaccinazione nonché coloro che non possono beneficiare direttamente delle vaccinazioni (es. i neonati troppo piccoli per essere vaccinati, i soggetti immunocompromessi). Il valore sociale delle vaccinazioni si riflette, quindi, sia sul singolo individuo sia sulla collettività (18). Per la maggior parte delle malattie, ottenere elevate coperture vaccinali permette, infatti, di contenere la circolazione del microrganismo responsabile e, conseguentemente, garantisce una protezione alla comunità, cioè anche ai non vaccinati. L'impatto sulla salute della popolazione risulta, dunque, notevole in termini di contenimento dei danni della malattia o delle sue complicanze (morbosità, mortalità, ricorso a cure mediche, ospedalizzazioni) e di riduzione dei costi sia diretti che indiretti (19).

Le malattie infettive non riconoscono confini geografici e/o politici e tutte, ma in particolare quelle prevenibili da vaccino, richiedono un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione ed il loro controllo: le grandi battaglie dell'OMS per l'eliminazione o la rimozione di una malattia infettiva vengono spesso realizzate sulla base di strategie vaccinali globali. Tali strategie richiedono necessariamente l'abbattimento di barriere ideologiche e politiche, ma anche

di ostacoli economici e culturali, a favore di un approccio collettivo e globale a difesa della salute delle popolazioni. Anche l'Unione Europea (UE) si propone di incentivare lo sviluppo di una comune politica europea di Sanità Pubblica, dal momento che il fenomeno della globalizzazione tende ad allargarsi ed i confini tra Paesi dell'UE diverranno sempre meno rilevanti (4). In Italia, il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (20) rappresenta un importante contributo per la tutela della salute pubblica nel nostro Paese. È uno strumento all'avanguardia che rende l'Italia il Paese europeo con il più completo piano vaccinale, grazie al quale sono messe gratuitamente a disposizione del cittadino tutte le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale.

In definitiva, le vaccinazioni rappresentano un intervento importante di Sanità Pubblica e uno strumento fondamentale da sostenere al fine di evitare a tutta la popolazione il peso di malattie infettive che sono, invece, potenzialmente contrastabili.

IL VALORE PERSONALE E SOCIALE DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE: CONOSCENZE, ATTITUDINI, OPINIONI E PERCEZIONI DEI CITTADINI SULLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

L'immunizzazione attraverso la vaccinazione è la migliore difesa contro malattie prevenibili come l'influenza e sebbene siano stati compiuti notevoli progressi nell'ambito della prevenzione vaccinale, le malattie prevenibili da vaccino continuano a causare decessi nei paesi dell'UE e di tutto il mondo a causa dell'accesso ineguale ai vaccini e della sfiducia del pubblico nella loro efficacia e sicurezza. Nel dicembre 2018 il Consiglio della CE ha adottato una raccomandazione, accompagnata da una comunicazione della Commissione, che fornisce orientamenti per le attività volte a raggiungere tassi di copertura vaccinale del 95%, compresi i controlli di routine dello stato di vaccinazione ed azioni mirate rivolte ai gruppi più vulnerabili e con ridotti tassi di vaccinazione, rafforzando la formazione in vaccinologia nei curricula dei professionisti sanitari e implementando le attività di comunicazione e di sensibilizzazione in merito ai benefici della vaccinazione attraverso la presentazione di prove scientifiche in una

forma comprensibile ai non addetti ai lavori, ricorrendo a diverse strategie, in funzione del contesto, per contrastare la diffusione di informazioni inesatte anche, ad esempio, tramite strumenti digitali e partenariati con la società civile e altri portatori di interessi pertinenti (21).

Risulta evidente che affinché queste iniziative abbiano successo nell'aumentare la fiducia del pubblico e l'adozione della vaccinazione, è necessario comprendere meglio l'atteggiamento della popolazione generale verso i vaccini e la vaccinazione. Per tale motivo, nel presente paragrafo saranno sintetizzati i risultati di una overview dei principali documenti prodotti a livello europeo sul tema oggetto di approfondimento.

Nell'ottobre 2018 la CE ha pubblicato il rapporto "State of Vaccine Confidence in the EU 2018" (22), che ha valutato il grado di fiducia nei vaccini nella popolazione generale di tutti i 28 Stati membri dell'UE e tra i medici di medicina generale di 10 Stati membri. Questo sondaggio ha rilevato che l'UE ha una fiducia tra le più basse nella sicurezza e nell'efficacia dei vaccini a livello mondiale, che i livelli di fiducia variano a seconda del vaccino e che esiste una correlazione tra la fiducia dei medici nei vaccini e quella dei cittadini.

In tutti i 28 Stati membri dell'UE, la percezione della popolazione generale nei confronti dei vaccini risulta essere positiva, con la maggioranza dei cittadini che concorda (fortemente o tende ad essere d'accordo) sul fatto che i vaccini sono importanti (90,0%), sicuri (82,8%) ed efficaci (87,8%). La maggior parte della popolazione dell'UE concorda anche sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale è importante (65,2%) e sicuro (69,4%) (figura 1).

I cittadini del Regno Unito (85,4%), della Spagna (79,6%) e del Portogallo (79,2%) sono i più propensi a concordare sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale sia sicuro a differenza dei cittadini di Francia (51,8%), Lettonia (55,2%) e Austria (55,8%) che credono meno alla sicurezza del vaccino (figura 2). Inoltre, Romania (81,0%), Regno Unito (80,7%) e Portogallo (77,9%) ritengono importante la vaccinazione antinfluenzale mentre Austria (40,4%), Danimarca (42,6%) e Repubblica Ceca (49,4%) sono le popolazioni che ritengono questa vaccinazione meno importante (figura 2).

FIGURA 1

GRADO DI FIDUCIA NEL VACCINO ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE GENERALE DEI 28 STATI MEMBRI DELL'UE (22)

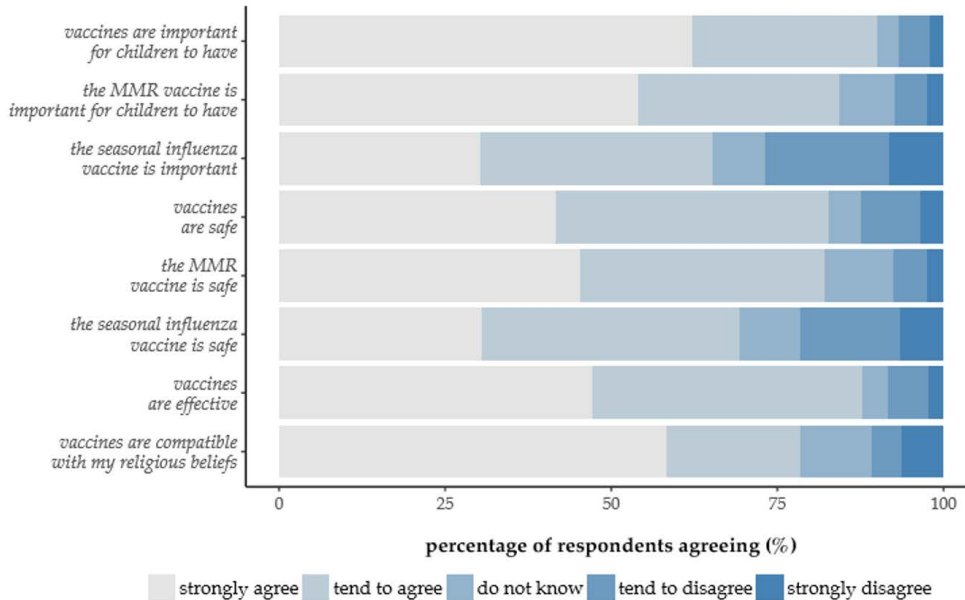
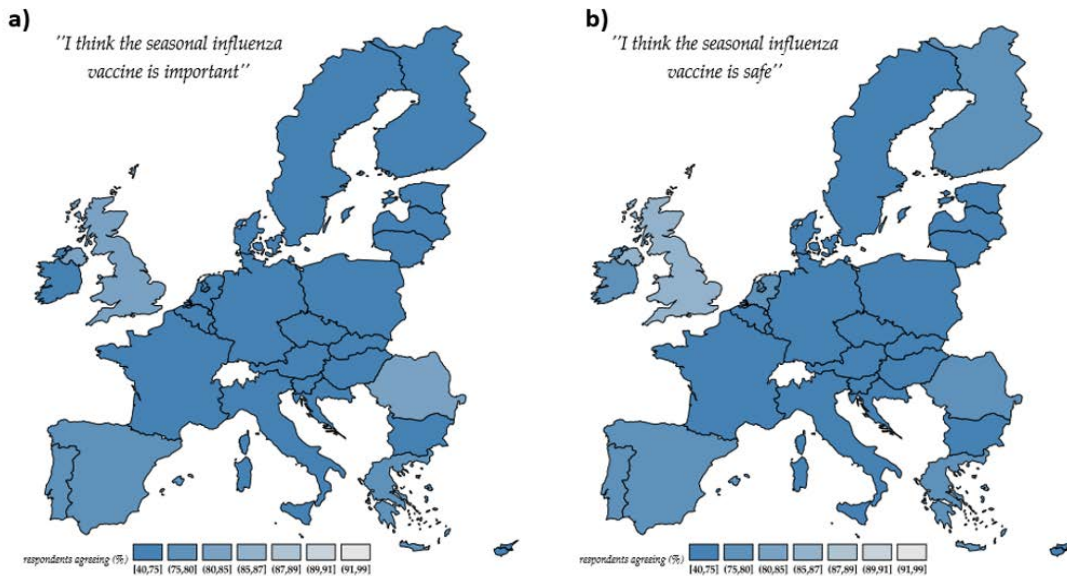


FIGURA 2

PERCENTUALE DI INTERVISTATI IN OGNI STATO MEMBRO DELL'UE CHE CONCORDA CON LE DICHIARAZIONI DEL SONDAGGIO SULL'IMPORTANZA (A) E LA SICUREZZA (B) DEL VACCINO CONTRO L'INFLUENZA STAGIONALE (22)



I risultati del sondaggio suggeriscono che le donne concordano meno rispetto agli uomini sull'importanza del vaccino contro l'influenza stagionale (OR 0,76; IC 95% [0,67, 0,85]) e sulla sua sicurezza (OR 0,74; IC 95% [0,65, 0,83]). Inoltre, i giovani di età compresa tra i 18 ei 24 anni concordano maggiormente,

rispetto alle altre fasce di età, sul fatto che il vaccino antinfluenzale sia importante (OR 0.81; IC 95% [0.68,0.96] e sicuro (OR 0.96; IC 95% [0.80, 1.12]). L'indagine suggerisce anche che le persone con livelli di istruzione superiori alla secondaria (laurea e post-laurea) sono più propensi a concordare sul fatto che i vaccini

contro l'influenza stagionale siano sicuri.

Diversi studi hanno rilevato che i cittadini dell'UE, compresi i gruppi a rischio come gli over 65, spesso non riescono a percepire la necessità della vaccinazione contro l'influenza perché non credono di contrarre la malattia o perché non percepiscono l'influenza come una condizione grave e pericolosa (23).

In alcuni Paesi, come la Francia ad esempio, le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini contro l'influenza stagionale sono più evidenti (24).

I differenziali tra l'importanza e la sicurezza percepita del vaccino antinfluenzale suggeriscono che in un certo numero di Paesi i tassi di copertura vaccinale per l'influenza stagionale potrebbero essere migliorati attraverso modifiche delle politiche sanitarie nazionali. Dalla survey risulta che un totale di 25 Stati membri dell'UE hanno una percentuale più alta di popolazione che concorda sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale sia più sicuro che importante: in Danimarca, ad esempio, solo il 42,6% dei partecipanti allo studio ritiene che il vaccino contro l'influenza stagionale sia importante (il secondo tasso più basso nell'UE), mentre il 72,7% ritiene che il vaccino sia sicuro. Solo Francia, Malta e Romania hanno una percentuale maggiore di partecipanti che concordano sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale è più importante che sicuro.

L'indagine ha rilevato una relazione sorprendente tra l'età e l'importanza percepita del vaccino antinfluenzale. La maggior parte dei gruppi di età inferiore a 65 anni (tra i 25 e i 64 anni di età) nella gran parte dell'UE concorda meno sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale sia importante rispetto agli over 65.

Sulla scia del rapporto "State of Vaccine Confidence in the EU 2018", il report dell'Eurobarometro, pubblicato a Marzo 2019 (13) ha esaminato non solo le convinzioni sui vaccini tra i cittadini dell'UE, ma anche i livelli di conoscenza e le attitudini comportamentali della popolazione generale verso le vaccinazioni.

Secondo quanto emerso dalla survey dell'Eurobarometro del 2019 oltre la metà degli europei (56% degli intervistati su un totale di 27.524 cittadini europei) è consapevole che l'influenza sta ancora causando decessi nell'UE (figura 3) (25). Tuttavia, questa consapevolezza varia da Paese a Paese (figura 4) (13). In 17 dei 28 Stati membri l'influenza è considerata la malattia che più frequentemente causa ancora decessi. A Cipro (84%), in Francia (85%) e Grecia (87%), più di otto intervistati su dieci lo menzionano, circa il doppio della percentuale di coloro che lo menzionano in Polonia (44%), dove tuttavia è la risposta più comune. **In Italia, invece, solo il 15% degli intervistati manifesta la consapevolezza della correlazione tra influenza e mortalità.**

FIGURA 3

DOMANDA 1 – SEZIONE "PERCEZIONE DELLA MALATTIA" – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

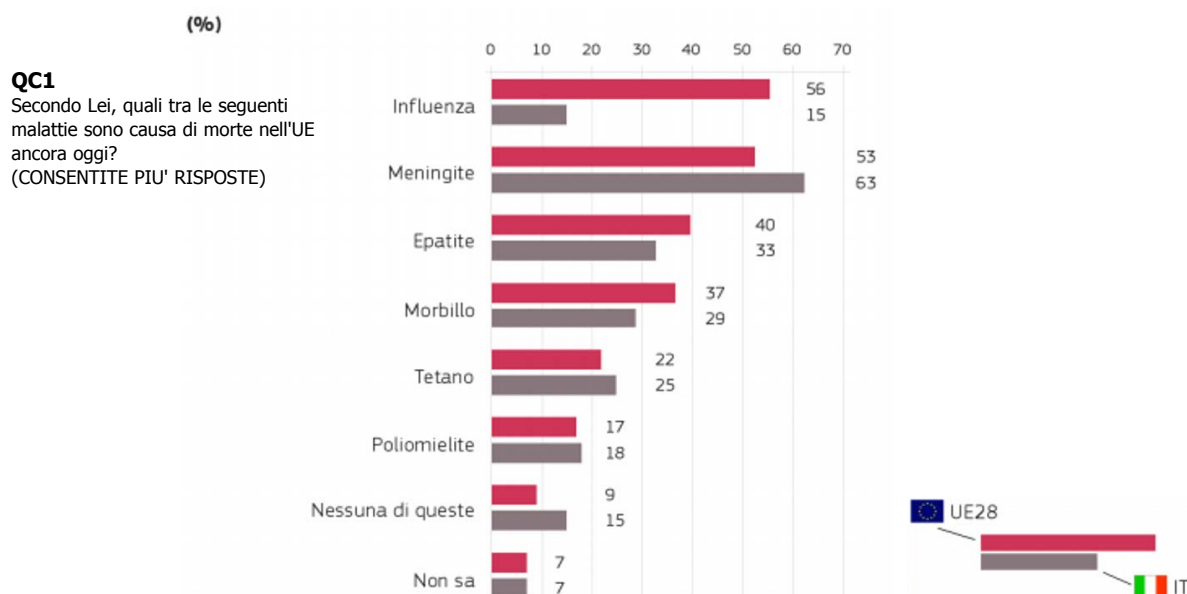


FIGURA 4

DISTRIBUZIONE PER PAESE DELL'UE DELLE RISPOSTE ALLA DOMANDA 1 DELLA SURVEY DELL'EUROBAROMETRO 2019 (13)

QC1

In your opinion, which of the following diseases are still causing deaths in the European Union nowadays?
(MULTIPLE ANSWERS POSSIBLE) (%)

	Flu	Measles	Pollio	Hepatitis	Meningitis	Tetanus	None of them	Don't Know	All of them
EU28	56	37	17	40	53	22	9	7	7
BE	64	37	15	45	52	22	10	1	7
BG	50	44	17	34	45	20	7	18	8
CZ	63	36	19	37	55	38	7	5	10
DK	54	53	14	49	63	19	10	5	7
DE	70	52	21	42	55	29	4	5	10
EE	73	42	18	36	32	24	5	8	10
IE	54	43	15	41	66	17	9	6	7
EL	87	24	24	47	57	15	2	2	5
ES	46	9	5	39	40	7	17	8	1
FR	85	47	12	42	53	22	2	4	7
HR	60	24	14	30	29	15	18	3	4
IT	15	29	18	33	63	25	15	7	4
CY	84	12	10	38	35	5	5	4	2
LV	76	16	13	50	33	19	6	5	7
LT	74	44	22	44	58	32	5	3	15
LU	75	39	15	50	52	32	6	5	10
HU	30	30	16	39	53	19	19	7	6
MT	40	11	4	23	58	6	4	15	2
NL	74	45	25	51	82	28	4	2	15
AT	49	37	16	35	54	28	13	6	4
PL	44	32	9	28	26	14	13	19	4
PT	56	39	33	62	61	34	7	12	23
RO	58	34	21	38	33	18	10	11	10
SI	64	41	13	34	32	18	16	5	8
SK	59	42	21	30	34	30	10	4	5
FI	44	50	20	43	68	27	5	3	8
SE	68	61	16	53	71	30	5	3	9
UK	55	34	19	47	63	22	6	11	9

1st MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM 2nd MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM 3RD MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM

Base: all respondents (N=27,524)

In alcuni paesi, come la Francia ad esempio, le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini contro l'influenza stagionale sono più evidenti (24).

Per quanto concerne, invece, la percezione da parte dei cittadini europei sulla efficacia delle vaccinazioni, la maggioranza degli intervistati in tutti i Paesi pensa che i vaccini siano efficaci, ma l'entità dell'accordo varia notevolmente così come mostrato in figura 5. Tuttavia, più del 50% dei cittadini europei concorda sul fatto che i vaccini siano decisamente efficaci nella prevenzione delle malattie. L'Italia, con il 9%, è tra i Paesi con una percentuale relativamente

alta di intervistati che afferma che l'efficacia del vaccino dipende dalla malattia.

Nel rapporto dell'Eurobarometro vengono anche riportati dati sull'adesione degli europei alla vaccinazione (considerando gli ultimi 5 anni dall'intervista) con un dato non positivo per l'Italia: nel nostro Paese il 53% degli intervistati dichiara di non aver effettuato vaccinazioni negli ultimi 5 anni (figura 6). Inoltre, si riporta che la proporzione di europei che sono stati vaccinati di recente, o i cui familiari sono stati vaccinati, varia notevolmente tra i diversi Paesi, così come mostrato in figura 7.

Tra coloro che avevano ricevuto un vaccino

negli ultimi 5 anni, risulta che quasi due terzi degli europei (63%) che sono stati vaccinati di recente lo hanno fatto su consiglio di un medico (è molto più probabile che la coorte più anziana sia stata vaccinata di recente su consiglio di un medico - 69%, rispetto al 53% di quelli di età compresa tra 15 e 24 anni). Il 24% degli europei si è vaccinato su raccomandazione delle autorità sanitarie, il 17% per viaggiare all'estero, il 13% perché obbligatorio (13%) e il 9% perché la vaccinazione era stata consigliata da familiari e amici.

Per quanto riguarda, invece, il gruppo di cittadini europei che non si sono vaccinati negli ultimi 5 anni, circa un terzo (34%) non ritiene necessaria la vaccinazione (risposta fornita soprattutto dalla popolazione più anziana). Il 29% è ancora coperto da precedenti vaccinazioni effettuate (più di un terzo (35%) degli intervistati tra i 15 e 24 anni fornisce questa risposta, rispetto a poco meno di un quarto (24%) degli intervistati di età pari o superiore a 55 anni). Poco più di un quinto (22%) afferma di non aver ricevuto nessuna offerta di vaccinazione da parte del proprio medico e poco più di uno su dieci

(11%) ritiene che i vaccini siano necessari solo per i bambini (come ad esempio in Italia, ove il 23% degli intervistati ha dato questa risposta) (figura 8). Meno di uno su dieci degli intervistati menziona altri motivi come, ad esempio, la convinzione che i vaccini non siano sicuri o siano costosi.

Inoltre, risulta che coloro con un basso livello di conoscenza sui vaccini hanno maggiori probabilità di affermare di non essere stati vaccinati perché non vedono la necessità di farlo (42%, rispetto al 31%) o perché non pensano che i vaccini siano sicuri (22%, rispetto al 3%).

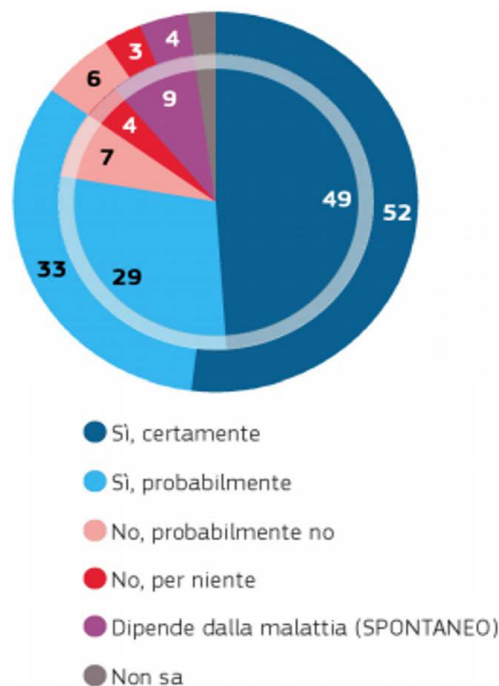
La survey dell'Eurobarometro dedica particolare attenzione anche alle conoscenze dei cittadini sulle vaccinazioni e sugli effetti dei vaccini per le diverse malattie prevenibili e dall'indagine conoscitiva effettuata risulta che la maggior parte degli europei e dei cittadini italiani (80% vs il 71%) sa che i vaccini vengono rigorosamente testati (figura 9a), ma sono meno informati sui loro effetti. Infatti, circa il 40% degli europei ritiene che i vaccini possono spesso causare gravi effetti collaterali (figura 9b).

FIGURA 5

DOMANDA 2 – SEZIONE “PERCEZIONE SULLA EFFICACIA DEI VACCINI” – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC2

Tutte le malattie appena menzionate sono malattie infettive che possono essere prevenute. Lei pensa che i vaccini possano essere efficaci nella loro prevenzione? (%)

UE28  Grafico esternoIT  Grafico interno

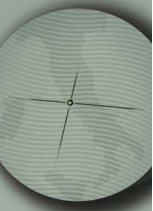


FIGURA 6

DOMANDA 3 – SEZIONE “ESPERIENZA CON LE VACCINAZIONI” –SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC3

Lei o qualcuno della Sua famiglia ha effettuato vaccinazioni negli ultimi cinque anni? (CONSENTITE PIU' RISPOSTE)

(%)

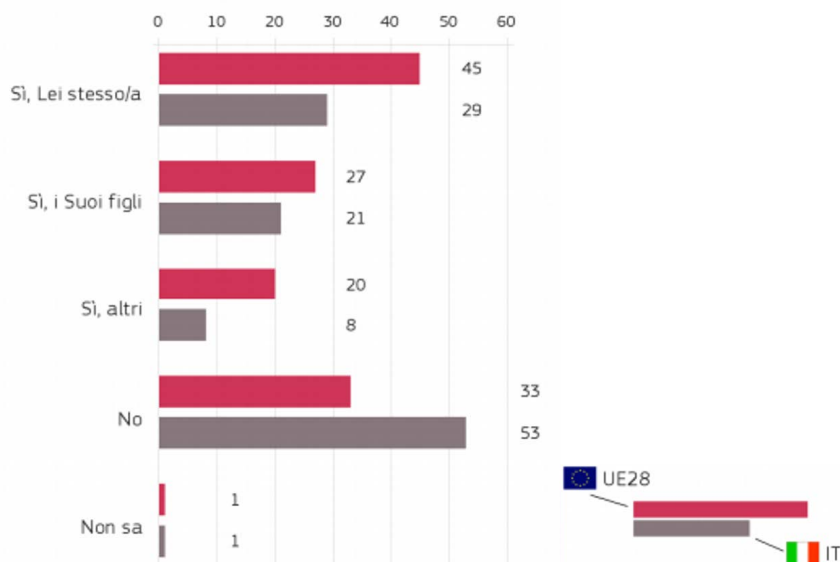
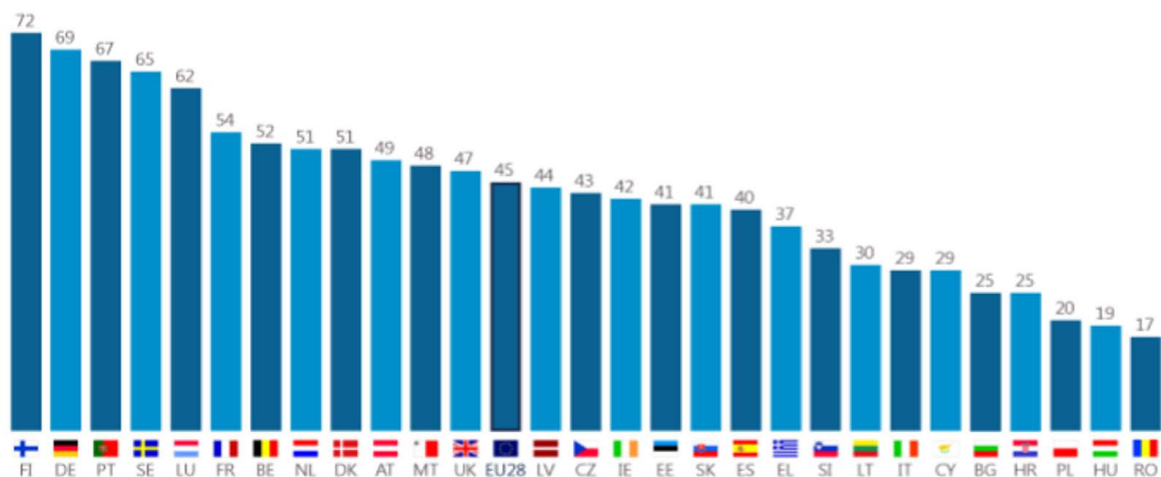


FIGURA 7

DISTRIBUZIONE PER PAESE DELL'UE DELLE RISPOSTE ALLA DOMANDA 3 (Q3) DELLA SURVEY DELL'EUROBAROMETRO 2019 (13)

QC3

Have you or has someone in your family had any vaccinations in the last five years? (% - YES, YOURSELF)



Base: all respondents (N=27,524)

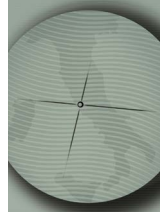


FIGURA 8

DOMANDA 4 – SEZIONE “RAGIONI DELLA NON VACCINAZIONE” – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC4

Perchè non ha effettuato vaccinazioni negli ultimi cinque anni? (CONSENTITE PIU' RISPOSTE)

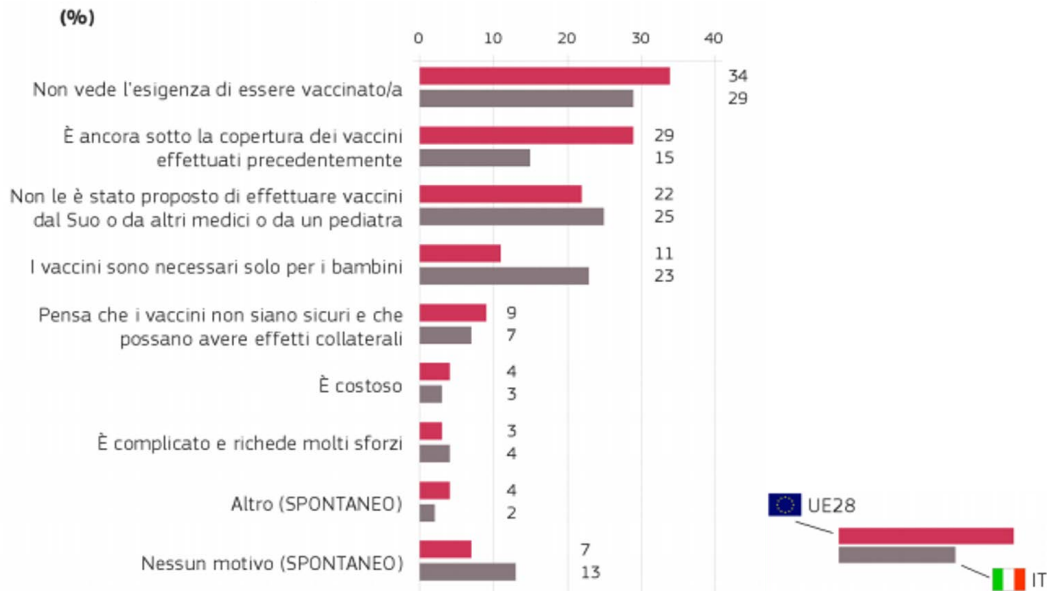
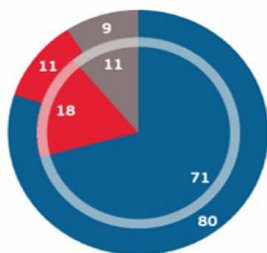


FIGURA 9 (a, b)

SEZIONE “CONOSCENZE SULLE VACCINAZIONI” –SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

a)

QC7.4 Per ciascuna delle seguenti affermazioni potrebbe dirmi se pensa sia vera o falsa?
I vaccini sono rigorosamente testati prima della loro autorizzazione all'uso (%)

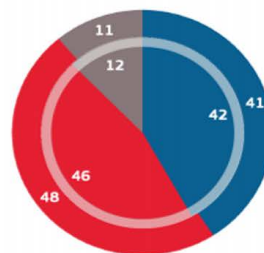


● Risposta corretta (Vera)
● Risposta errata (Falsa)
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

b)

QC7.3 Per ciascuna delle seguenti affermazioni potrebbe dirmi se pensa sia vera o falsa?
I vaccini possono spesso causare gravi effetti collaterali (%)



● Risposta corretta (Falsa)
● Risposta errata (Vera)
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

Per quanto concerne, invece, gli atteggiamenti dei cittadini dell'UE nei confronti della vaccinazione, l'indagine ha documentato che il 49% degli europei concorda pienamente sul fatto che sia importante che tutti i cittadini si vaccinino periodicamente. Questa

percentuale si riduce al 32% in Italia (figura 10a). La maggior parte degli europei pensa che i vaccini siano importanti per tutti, ma c'è una variazione sostanziale tra i diversi Paesi. Il 29% degli intervistati concorda con l'affermazione che "i vaccini sono importanti

solo per i bambini". In Italia, questa percentuale raggiunge il 48% (figura 10b).

È importante notare come ci sia in Europa una buona consapevolezza da parte della popolazione generale sul rischio per la salute legato alla mancata vaccinazione. Il 47% degli intervistati europei, infatti, concorda totalmente sul fatto che la mancata vaccinazione può portare a gravi problemi di salute (versus il 38% degli intervistati italiani), mentre poco più di un terzo (34%) tende ad essere d'accordo

(figura 10c).

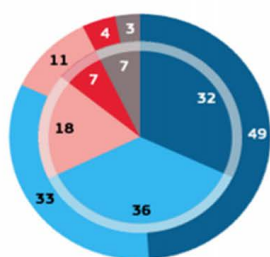
Inoltre, **un dato importante della survey dell'Eurobarometro si correla perfettamente con il valore sociale delle vaccinazioni**. L'88% degli europei, infatti, esprime un certo livello di accordo sull'importanza della vaccinazione per proteggere non solo se stessi ma anche gli altri. In Danimarca (96%), Paesi Bassi (97%), Portogallo (97%) e Finlandia (98%) quasi tutti gli intervistati concordano con questa affermazione. In Italia è il 79% degli intervistati

FIGURA 10 (a, b, c, d)

ATTITUDINI VERSO LE VACCINAZIONI – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

a)

QC8.1 In che misura Lei è d'accordo o in disaccordo con le seguenti affermazioni?
È importante che tutti si vaccinino periodicamente (%)

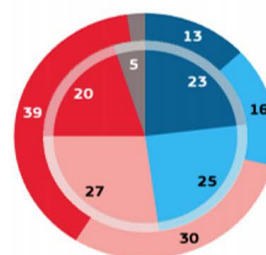


● Completamente d'accordo
● Piuttosto d'accordo
● Piuttosto in disaccordo
● Completamente in disaccordo
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

b)

QC8.2 In che misura Lei è d'accordo o in disaccordo con le seguenti affermazioni?
I vaccini sono importanti solo per i bambini (%)

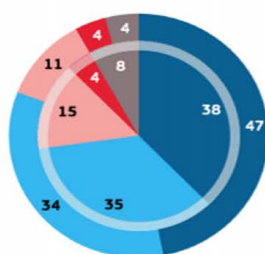


● Completamente d'accordo
● Piuttosto d'accordo
● Piuttosto in disaccordo
● Completamente in disaccordo
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

c)

QC8.3 In che misura Lei è d'accordo o in disaccordo con le seguenti affermazioni?
Non essere vaccinati può causare gravi problemi di salute (%)

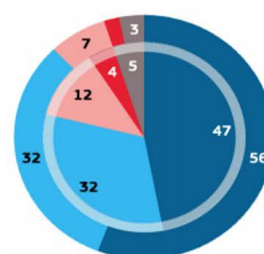


● Completamente d'accordo
● Piuttosto d'accordo
● Piuttosto in disaccordo
● Completamente in disaccordo
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

d)

QC8.4 In che misura Lei è d'accordo o in disaccordo con le seguenti affermazioni?
I vaccini sono importanti per proteggere non solo se stessi, ma anche gli altri (%)



● Completamente d'accordo
● Piuttosto d'accordo
● Piuttosto in disaccordo
● Completamente in disaccordo
● Non sa

UE28 Grafico esterno IT Grafico interno

che concorda più o meno totalmente con questa affermazione (figura 10d). Inoltre, l'87% degli intervistati europei concorda sul fatto che la vaccinazione è importante poiché protegge coloro che non possono essere vaccinati. Più della metà (53%) è totalmente d'accordo con questa affermazione, rispetto a poco più di un terzo (34%) che tende ad essere d'accordo. Meno di uno su dieci (9%) non è d'accordo e solo il 2% è totalmente in disaccordo.

Un'altra tematica importante su cui si concentra la survey dell'Eurobarometro, è quella legata alle informazioni che la popolazione generale riceve sulle vaccinazioni e ai canali, compresi i media, utilizzati per la divulgazione delle stesse. La fonte di informazioni di gran lunga più rilevante è rappresentata dai professionisti sanitari, in particolare medici di medicina generale e pediatri (figura 11). Altri operatori sanitari come infermieri o medici specialisti sono citati dal 29% degli intervistati, mentre un quarto (25%) consulterebbe le autorità sanitarie e un quinto (20%) consulterebbe un farmacista. In Italia, viene confermato il ruolo centrale dei medici di medicina generali/pediatri (68%) mentre la percentuale di consultazione dei farmacisti si riduce al 12% (figura 11). Il 14% degli intervistati europei cerca su siti Internet informazioni sulla vaccinazione, mentre il

9% consulta i propri familiari. Una piccola minoranza si documenta sulla tematica delle vaccinazioni attraverso social network (5%) o amici (4%), mentre l'1% ricorre all'uso di altri canali e il 2% non si informa in nessun modo su vaccini e vaccinazioni.

Agli intervistati è stato anche richiesto quali fonti di informazioni sui vaccini sono le più affidabili (figura 12). Il 65% degli intervistati afferma che il medico di base o il pediatra rappresentano la fonte più affidabile di informazioni sui vaccini. Altre fonti sono citate solo da una piccola minoranza di intervistati: il 12% afferma che la fonte di informazione più affidabile sono le autorità sanitarie, il 9% lo dice degli operatori sanitari, mentre pochissimi intervistati menzionano farmacisti (4%), familiari (3%), siti Internet (2%), social network online (1%) o amici (1%).

Dall'indagine europea si evince, comunque, che il 51% della popolazione ha sentito parlare di vaccinazione in TV, il 17% in giornali o riviste, il 14% alla radio, il 12% nei social network o in altri siti Internet (10%). Poco più di un terzo (34%) degli intervistati non ha sentito parlare di vaccinazioni tramite fonti mediatiche.

L'indagine conoscitiva condotta dall'Eurobarometro ha valutato anche il punto di vista dei cittadini europei in merito ai

FIGURA 11

SEZIONE "INFORMAZIONI SULLE VACCINAZIONI – FONTI DA CONSULTARE" – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC9

Se volesse cercare informazioni sulle vaccinazioni, quali delle seguenti fonti consulterebbe? (MASSIMO 3 RISPOSTE)

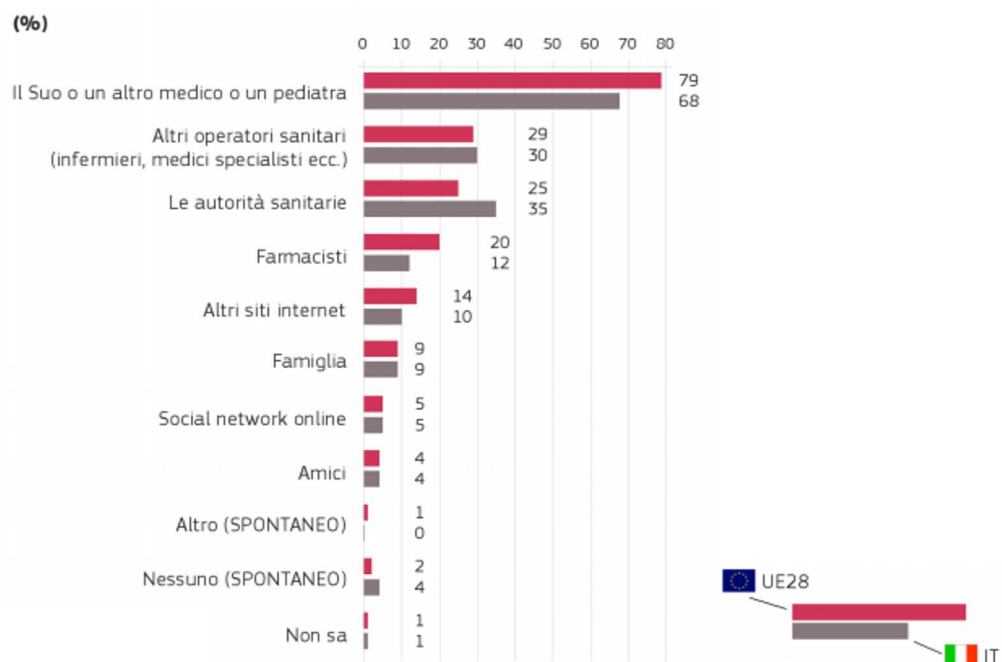
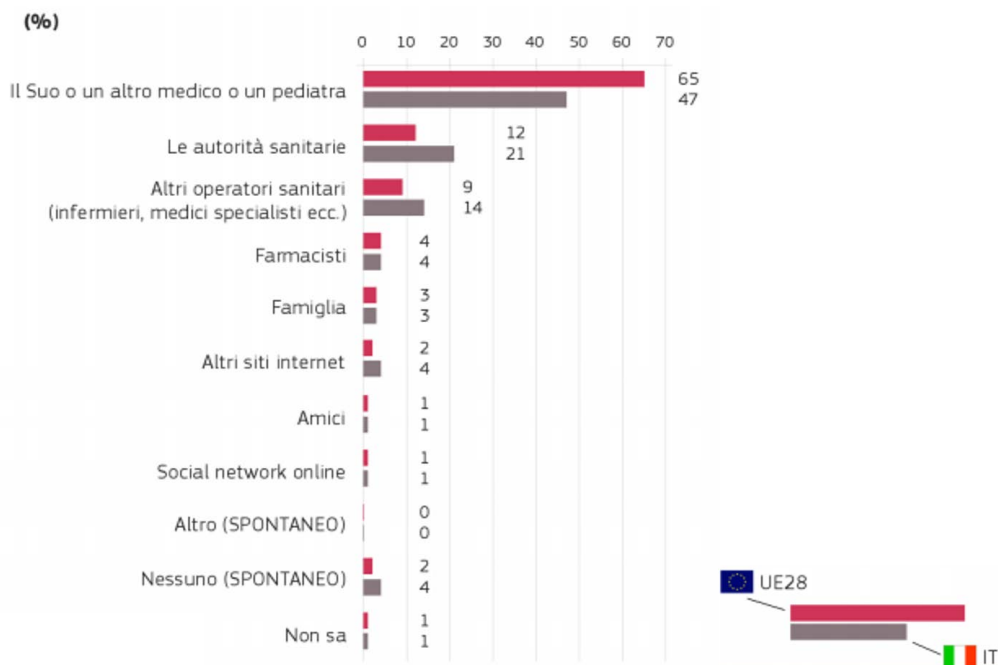


FIGURA 12

SEZIONE "INFORMAZIONI SULLE VACCINAZIONI – FONTI DA CONSULTARE" – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC10

E di quale delle seguenti fonti si fiderebbe di più in merito alle informazioni sulle vaccinazioni?



programmi di vaccinazione. Agli intervistati, infatti, è stato chiesto quale dovrebbe essere il livello - internazionale, europeo, nazionale o regionale - di coordinamento dei programmi di vaccinazione (figura 13). Il 38% dei cittadini europei pensa che la vaccinazione debba essere coordinata a livello nazionale, mentre il 36% pensa che dovrebbe essere coordinata a livello internazionale. Il 29% identifica il coordinamento a livello europeo, il 16% pensa che tale coordinamento dovrebbe essere gestito a livello regionale o locale. Solo il 9% afferma che non dovrebbero esserci programmi di vaccinazione in quanto è una scelta personale.

Da quanto descritto, risulta che l'atteggiamento generale degli europei nei confronti della vaccinazione è positivo, con la maggior parte della popolazione generale che riconosce l'efficacia dei vaccini nella prevenzione delle malattie infettive. Tuttavia, la conoscenza delle malattie infettive e dei vaccini varia notevolmente nei diversi Paesi. Circa la metà degli europei è consapevole del fatto che, ad esempio, l'influenza sta ancora causando decessi nell'UE. Inoltre, sebbene vi sia un alto livello di consapevolezza che i vaccini sono rigorosamente testati prima di essere autorizzati per il loro utilizzo, **gli europei sono significativamente meno**

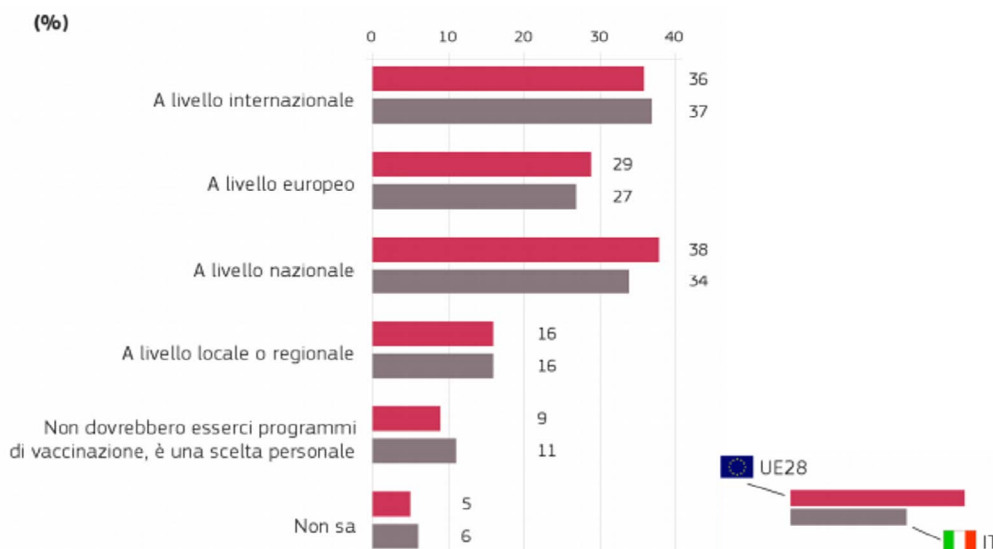
informati sugli effetti dei vaccini: quasi la metà pensa che i vaccini possono spesso produrre gravi effetti collaterali e quasi quattro su dieci che i vaccini possono causare la malattia da cui intendono proteggersi (13). Le differenze di conoscenza a livello nazionale sono particolarmente evidenti: mentre in Svezia e nei Paesi Bassi i livelli di conoscenza sono costantemente elevati, questi sono sostanzialmente inferiori in diversi Stati membri orientali. Esiste anche un certo modello socio-demografico: la conoscenza è notevolmente più alta tra coloro che hanno livelli di istruzione più elevati, i dirigenti, coloro che appartengono a classi sociali più elevate, coloro che vivono nelle grandi città e coloro che hanno sentito parlare di vaccinazioni attraverso i media. Questi risultati suggeriscono che le differenze attitudinali evidenziate anche nel rapporto State of Vaccine Confidence in the EU 2018 sono radicate in notevoli differenze di conoscenza che hanno una base sia geografica che socio-demografica. **Per quanto riguarda l'atteggiamento nei confronti dei vaccini, una netta maggioranza degli europei pensa che i vaccini siano efficaci. Inoltre, un'ampia maggioranza di intervistati concorda sul fatto che è necessario vaccinare per proteggere sé stessi e gli altri e che non farlo può**

FIGURA 13

SEZIONE "PROGRAMMI DI VACCINAZIONE" – SURVEY EUROBAROMETRO 2019 (25)

QC11

Un programma di vaccinazioni stabilisce quali vaccini occorra effettuare e quando nel corso della vita (come un calendario), così come raccomandato dalle autorità sanitarie. A quale livello pensa che i programmi di vaccinazione debbano essere coordinati? (CONSENTITE PIU' RISPOSTE)



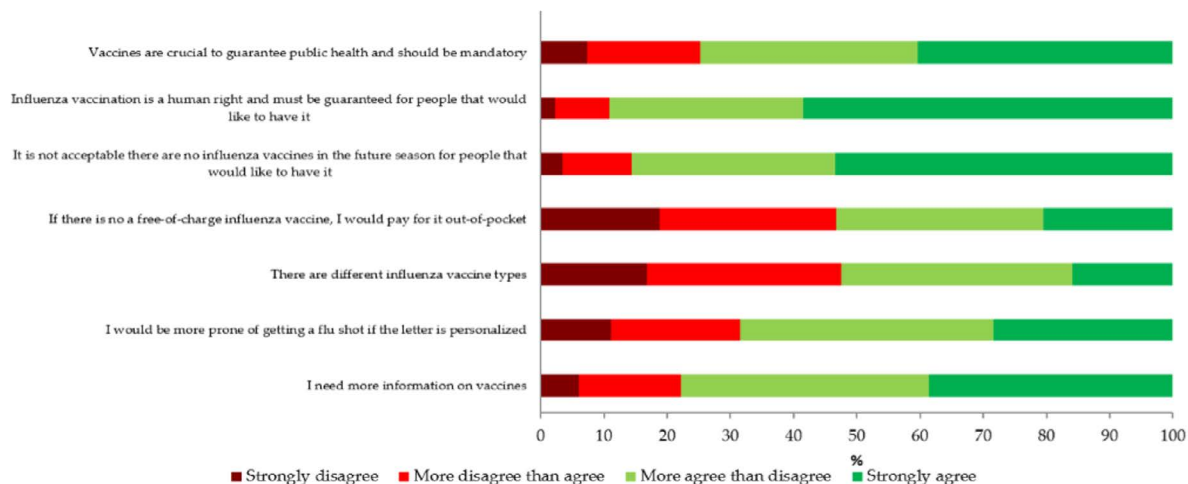
portare a problemi di salute significativi. Inoltre, mentre una minoranza relativamente piccola di intervistati a livello europeo pensa che i vaccini siano importanti solo per i bambini, in Ungheria, Italia, Polonia e Romania circa la metà degli intervistati sostiene questa opinione. Queste differenze di atteggiamenti e conoscenze si riflettono anche in alcuni modelli di comportamento. Sebbene quasi la metà degli europei sia stata vaccinata negli ultimi cinque anni, ci sono differenze significative tra i diversi Paesi. L'alto livello di fiducia nei professionisti medici come fonte di informazioni sui vaccini potrebbe confermare la saggezza di istituire la coalizione degli operatori sanitari per la vaccinazione e investire nel miglioramento delle conoscenze, degli atteggiamenti, del comportamento e delle capacità di comunicazione dei professionisti medici rispetto alla vaccinazione. **Contrariamente alla credenza popolare, i social media sembrano avere un impatto minore rispetto ad altri media nella diffusione di messaggi sulla vaccinazione**, indicando che è probabile che le risorse siano indirizzate più efficacemente verso i media tradizionali per raggiungere gli obiettivi di sensibilizzazione sui vaccini e promuoverne l'uso.

Quindi, le conoscenze, le attitudini e gli atteggiamenti nei confronti delle vaccinazioni risultano essere estremamente variabili. Questa eterogeneità ha un impatto importante, soprattutto in un momento particolare come

quello attuale caratterizzato da una stagione influenzale che si sovrappone alla pandemia da coronavirus 2019 (COVID-19). L'Italia è stato il primo paese occidentale ad essere travolto da questa emergenza sanitaria e nel nostro paese la sindrome respiratoria da SARS-CoV-2 si è diffusa in misura significativa. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una survey (26) che si è concentrata su opinioni e atteggiamenti della popolazione italiana nei confronti della vaccinazione antinfluenzale nell'era della pandemia da COVID-19 al fine di identificare le variabili in grado di modificare il processo decisionale dei cittadini sull'adozione del vaccino antinfluenzale 2020/21. Sono state analizzate un totale di 2543 risposte. Sebbene la maggior parte (74,8%) dei partecipanti valutasse positivamente la vaccinazione antinfluenzale, dichiarando la necessità del ricorso all'obbligatorietà, persistono alcuni dubbi sull'influenza stagionale (figura 14). Il medico di base risulta essere la principale fonte di informazioni attendibili sui vaccini antinfluenzali, mentre i social network sono stati giudicati i meno affidabili. I soggetti più giovani e quelli meno istruiti, non vaccinati nella stagione precedente, e coloro che vivono in comunità più piccole hanno mostrato probabilità inferiori di ricevere la vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2020/21. Tuttavia, la pandemia COVID-19 potrebbe influenzare positivamente la propensione alla vaccinazione contro l'influenza stagionale 2020/21. Secondo

FIGURA 14

CREDENZE, CONOSCENZE E ATTEGGIAMENTI SULLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA (N = 2543) (26)



gli Autori, al fine di aumentare i tassi di copertura della vaccinazione antinfluenzale, sono necessari interventi mirati multidisciplinari che vedano comunque il medico di medicina generale come il principale attore per aumentare la consapevolezza dei cittadini sulla vaccinazione antinfluenzale ed implementare l'accettazione della stessa mediante una consulenza efficace.

CONOSCENZE, ATTITUDINI, OPINIONI E PERCEZIONI DEI CITTADINI ITALIANI SULLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Nel nostro Paese, negli ultimi anni, sono state condotte, da organizzazioni civiche che operano in ambito sanitario, importanti indagini rivolte ai cittadini al fine di valutare le loro conoscenze, attitudini, opinioni e percezioni sulla vaccinazione antinfluenzale.

Nell'ottobre del 2019 il Censis ha presentato i principali risultati della ricerca «Generazione di... influenzati?» sulle opinioni degli italiani over 50 sull'influenza e sulla propensione alla vaccinazione antinfluenzale (27). Secondo questa indagine l'influenza è una patologia che gli italiani conoscono bene, eppure non hanno ancora raggiunto una piena consapevolezza sulle conseguenze che può determinare. Gli over 50 sanno che può essere una malattia anche molto grave (53,1%) e causare complicanze cardiocircolatorie (58,7%) o addirittura portare alla morte (42,9%). Ma solo il 4,4% ammette di averne molta paura, mentre il 25,8% dei più anziani (con più di 75 anni) non la teme affatto.

Oggi il 99,2% delle persone con più di 50 anni sa che è possibile vaccinarsi (la percentuale era del 96,8% nel 2017) e il 94,6% ritiene che sia consigliabile vaccinarsi per i soggetti affetti da patologie dell'apparato respiratorio (contro il 93% del 2017). Tuttavia, solo il 61,2% pensa che la vaccinazione sia la soluzione indicata per tutte le persone che non vogliono ammalarsi e, purtroppo, non decolla la copertura vaccinale tra gli anziani. La copertura vaccinale tra gli over 65 (per i quali la vaccinazione è offerta gratuitamente e somministrata prevalentemente dal medico di famiglia) nella stagione 2018-2019 ha raggiunto il 53,1% (dato pressoché invariato rispetto alla stagione precedente: 52,7%). La graduale riduzione dal 2005-2006 in poi, periodo in cui la vaccinazione raggiunse il suo picco (68,3%), e la distanza dagli obiettivi del piano di prevenzione vaccinale possono dipendere dal grado di fiducia nel vaccino come strumento di prevenzione. A fronte del 32,7% degli italiani over 50 che afferma di fidarsi «molto» delle vaccinazioni (e la fiducia aumenta al 38,9% tra i laureati e al 40,8% tra i 65-74enni), la maggioranza (il 53,2%) si fida «abbastanza», mentre il 14,1% «poco» o «per niente».

Pur essendo, quindi, la vaccinazione il mezzo più efficace e sicuro per prevenire l'influenza e ridurne le complicanze, molti italiani continuano a sottovalutarla.

Un anno dopo, nell'ottobre del 2020, Cittadinanzattiva presenta i risultati della sua indagine civica (28) relativa all'approvvigionamento dei vaccini da parte

delle regioni, sottolineando l'adesione all'iniziativa di sole 10 regioni italiane (Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Puglia, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta). Alle regioni è stato sottoposto un set di domande specifiche sulle gare di acquisto dei vaccini e domande di carattere più generale relative alle disposizioni che le regioni hanno adottato per anticipare la campagna vaccinale rispetto agli anni precedenti e anche per applicare le linee guida previste dalla circolare del Ministro della salute del 4 giugno 2020. Le regioni avevano la possibilità di rispondere entro il 3 ottobre 2020, l'elaborazione dei dati ha preso in considerazione le risposte ricevute entro il 7 ottobre 2020. Nella stagione influenzale 2020-2021, ancor più che negli anni precedenti, l'importanza della vaccinazione antinfluenzale è stata cruciale anche per fronteggiare l'emergenza Covid19.

Tra i dati più significativi che emergono dall'indagine vi è senza dubbio quello relativo alle date di aggiudicazione delle gare: le regioni che hanno risposto hanno indetto gare tra aprile (Lazio, Puglia, Campania, Emilia) e settembre (Abruzzo) e chiuso tra maggio e settembre 2020, comunque prima dell'avvio della campagna vaccinale anche se con una variabilità a seconda della tipologia di vaccino. Anticipando le gare è stato possibile, almeno in queste regioni, anticipare la campagna vaccinale rispetto agli anni precedenti. Nelle regioni, le aziende aggiudicatrici delle gare in base alle tipologie di vaccino sono sempre state più di una.

Altri dati di particolare rilievo riguardano gli incrementi delle dosi di vaccino per l'anno 2020-2021 rispetto al 2019-2020. Vi sono regioni che hanno mostrato incrementi di dosi notevoli come il Lazio + 112%, la Puglia +320%, la Sicilia, +65%, la Toscana +68%. Altre hanno mostrato incrementi meno marcati come la Campania +20%, l'Emilia-Romagna +37% (nello specifico incremento delle dosi di vaccino pari al 20% rispetto all'anno precedente - di cui il 3% ceduto alla rete delle farmacie private-, più un eventuale ulteriore 20%, per un totale del 37%) e le Marche +40%.

In merito alle richieste relative alle categorie target della vaccinazione, quasi tutte le regioni hanno applicato quelle stabilite dalla circolare ministeriale 4 giugno 2020. L'Abruzzo non ha fornito questa risposta, altre regioni hanno normato più nel dettaglio le categorie target. La Sicilia, ad esempio, ha esteso la

vaccinazione ai contatti stretti di bimbi fino a 6 mesi, agli ENI (europei non iscritti come i rom) e agli extracomunitari oltre ad introdurre l'obbligo vaccinale per il personale sanitario pena l'inidoneità temporanea all'attività.

La Toscana ha prestato particolare attenzione ai soggetti ricoverati in RSA e strutture di lungodegenza.

La Sicilia e la Valle D'Aosta hanno esteso la copertura alle donne in gravidanza, in qualsiasi trimestre.

Il Lazio aveva reso obbligatoria la vaccinazione per il personale sanitario ma il Tar ha abolito questa parte dell'ordinanza.

Alla luce dei dati salienti di questa indagine, Cittadinanzattiva ha sottolineato tre priorità di azione quali:

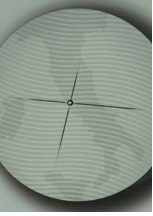
1. garantire a tutte le categorie di cittadini "a rischio", over 60 e fragili, di avere uguali possibilità di accesso ai vaccini in ogni angolo del Paese;
2. rendere disponibili, anche attraverso il canale delle farmacie, i vaccini per tutta la popolazione, in modo che anche le persone non a rischio possano acquistarlo;
3. in un anno così difficile qual è questo del Covid19, sarebbe stato auspicabile che le Regioni si muovessero unite nell'acquisto dei vaccini, e avviare omogeneamente la campagna vaccinale, evitando differenze tra cittadini e azioni tanto disomogenee.

CONCLUSIONI

La vaccinazione è uno degli interventi di sanità pubblica più costo-efficaci e lo strumento principale per la prevenzione primaria delle malattie trasmissibili. Tuttavia, il valore personale e sociale delle vaccinazioni, ivi compresa quella antinfluenzale, ad oggi non risulta essere del tutto riconosciuto.

Un recente documento dell'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health*, pubblicato dalla Commissione Europea nel 2018 (29), identifica i principali fattori (barriere e fattori abilitanti) che influenzano l'adozione della vaccinazione nell'UE e valuta le misure necessarie per migliorare le coperture vaccinali.

Secondo gli esperti, le barriere per il raggiungimento di una copertura vaccinale universale includono le preoccupazioni o le paure degli individui sulla sicurezza dei vaccini



e sui loro effetti collaterali, la mancanza di fiducia nelle vaccinazioni, le norme sociali, l'esposizione a falsi miti che minano la fiducia nei vaccini, l'incapacità di alcuni operatori sanitari di contrastare questi miti e fornire prove ed una adeguata consulenza informata, barriere all'accesso (ad es. scarsa disponibilità, copayments) e incapacità di comprendere i meccanismi sottostanti che riducono la fiducia nelle vaccinazioni (29).

I fattori abilitanti includono, invece, fonti di informazioni affidabili sulla vaccinazione, esposizione a messaggi mediatici positivi, creazione di fiducia nelle istituzioni e nei fornitori, creazione di fiducia nella vaccinazione, facile accesso e disponibilità ai servizi sanitari, facilità di somministrazione, coinvolgimento attivo e impegno da parte degli operatori sanitari e gruppi ad alto rischio (29).

Pertanto, le azioni da implementare per aumentare le coperture vaccinali dovrebbero focalizzarsi su strategie di comunicazione inerenti i benefici della vaccinazione e su un maggior dialogo – con un approccio partecipativo - con i gruppi più esitanti su vaccini e vaccinazioni (29).

Inoltre, le politiche sanitarie dovrebbero essere guidate dal raggiungimento

dell'immunità di gregge. La vaccinazione può essere obbligatoria o raccomandata purché si ottengano tassi di copertura elevati per ottenere l'immunità di gregge (29).

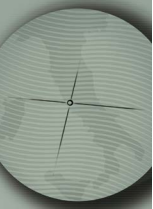
È necessario un maggior coinvolgimento dei medici di prossimità (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) per migliorare i tassi di copertura vaccinale in tutte le fasce di età. Tuttavia, un migliore accesso alle vaccinazioni potrebbe essere ottenuto con il coinvolgimento di altri operatori sanitari adeguatamente formati (ad esempio infermieri, farmacisti ecc.), garantendo, in tale modo, maggiore equità di accesso. Ovviamente, gli operatori sanitari dovrebbero essere adeguatamente formati anche sulle migliori modalità di comunicazione e dovrebbero avere una formazione specifica per affrontare le preoccupazioni sui vaccini da parte dei cittadini esitanti, in particolare in relazione alla sicurezza e agli effetti collaterali dei vaccini.

Un'altra priorità di azione consiste nel rafforzare i sistemi di monitoraggio e sorveglianza a livello internazionale, nazionale e locale, al fine di garantire dati aggiornati per guidare la politica e la pianificazione sanitaria e implementare, in tal modo, le coperture vaccinali (29).

Bibliografia

- [1] Porter ME. What Is Value in Health Care?. *N Engl J Med*, 2010; 363(26): 2477-81.
- [2] Gray JA. The shift to personalised and population medicine. *Lancet*. 2013; 382(9888): 200-1
- [3] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/024_valuebasedhealthcare_en.pdf.
- [4] EC & WHO. Ten actions towards vaccination for all. 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/10actions_en.pdf.
- [5] United Nations, 2015. The 2030 Agenda for Sustainable Development. Disponibile online: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf>.
- [6] Calabrò GE, Specchia ML, Boccalini S, Panatto D, Rizzo C, Merler S, Ferriero AM, Di Pietro ML, Bonanni P, de Waure C. Strengthening the Evidence-Based Approach to Guiding Effective Influenza Vaccination Policies. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3): E342.
- [7] WHO. Immunization coverage. Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>; Ultimo accesso: dicembre 2020.
- [8] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Draft resolution with amendments resulting from informal consultations. 25 May 2015. A68/A/CONF./1 Rev.1. Disponibile online: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_ACONF1Rev1-en.pdf.
- [9] Vaccines Europe, "Vaccines Europe Paper: The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR)", 2016.
- [10] WHO, Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy, 2014. Disponibile online: <https://www.who.int/immunization/sage/>

- meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf.
- [11] Costantino C, Caracci F, Brandi M, Bono SE, Ferro A, Sannasardo CE, Scarpitta F, Siddu A, Vella C, Ventura G, Vitale F, Casuccio A, Restivo V. Determinants of vaccine hesitancy and effectiveness of vaccination counseling interventions among a sample of the general population in Palermo, Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 18:1-7.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control. Catalogue of interventions addressing vaccine hesitancy. Stockholm: ECDC; 2017. Disponibile online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Catalogue-interventions-vaccine-hesitancy.pdf>.
- [13] European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 488. "Europeans' attitudes towards vaccination" Report. March 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/20190426_special-eurobarometer-sp488_en.pdf.
- [14] Bloom DE. The value of vaccination. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 697:1-8.
- [15] Till Bärnighausen, David E. Bloom, Elizabeth T. Cafiero-Fonseca, and Jennifer Carroll O'Brien. Valuing vaccination. *PNAS* (2014), vol. 111, no. 34:12313-12319.
- [16] Calabrò GE, Tognetto A, Carini E, Mancinelli S, Sarnari L, Colamesta V, Ricciardi W, de Waure C. Strategies to Improve Vaccination among At-Risk Adults and the Elderly in Italy. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3): E358.
- [17] Matteo Ruggeri, Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti. Estimating the fiscal impact of three vaccination strategies in Italy. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Apr;36(2):133-138.
- [18] Jeroen Luyten and Philippe Beutels. The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. *HEALTH AFFAIRS* 35, N. 2 (2016): 212-218; 2016.
- [19] Nymark LS, Sharma T, Miller A, Enemark U, Griffiths UK. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine*. 2017 Dec 14;35(49 Pt B):6828-6841.
- [20] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf.
- [21] Council Recommendation of 7 December 2018 on strengthened cooperation against vaccine-preventable diseases ST/14152/2018/REV/1. OJ C 466, 28.12.2018, p. 1-7. Disponibile online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/GA/TXT/?uri=OJ:JOC_2018_466_R_0001.
- [22] European Commission by Prof. Heidi Larson, Dr. Alexandre de Figueiredo, Emilie Karafillakis and Mahesh Rawa. State of vaccine confidence in the EU 2018. 2018. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2018_vaccine_confidence_en.pdf.
- [23] Karafillakis, E. a. (2017). The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine*, 4840-4850; Schmid, P. a.-L. (2017). Barriers of influenza vaccination intention and behavior--a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005-2016. *PloS one*, e0170550; Yaqub, O. a.-C. (2014). Attitudes to vaccination: a critical review. *Social Science & Medicine*, 111.
- [24] Peretti-Watel, P. a. (2013). Dramatic change in public attitudes towards vaccination during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in France. *Eurosurveillance*, 20-23.
- [25] European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 488. "Europeans' attitudes towards vaccination" Report. March 2019. Factsheet Italia. Disponibile online: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/survey/getsurveydetail/instruments/special/surveyky/2223>.
- [26] Alexander Domnich, Maura Cambiaggi, Alessandro Vasco, Luca Maraniello, Filippo Ansaldo, Vincenzo Baldo, Paolo Bonanni, Giovanna Elisa Calabrò, Claudio Costantino, Chiara de Waure, Giovanni Gabutti, Vincenzo Restivo, Caterina Rizzo, Francesco Vitale and Riccardo Grassi. Attitudes and Beliefs on Influenza Vaccination during the COVID-19 Pandemic: Results from a Representative Italian Survey. *Vaccines* 2020, 8, 711; doi:10.3390/vaccines8040711.
- [27] Censis. «Generazione di... influenzati?». 2019. Disponibile online: <https://www.censis.it/welfare-salute/sanit%C3%A0-l%E2%80%99influenza-tutti-la-conoscono-ma-pochi-la-temono>.
- [28] Cittadinanzattiva. La nostra indagine civica sull'approvvigionamento delle dosi di vaccino antinfluenzale. Ottobre 2020. Disponibile online: <https://cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/13598-indagine-civica-di-cittadinanzattiva-sull-approvvigionamento-da-parte-della-regione-delle-dosi-di-vaccino-antinfluenzale-solo-10-regioni-rispondono.html>.
- [29] EXPERT PANEL ON EFFECTIVE WAYS OF INVESTING IN HEALTH (EXPH). Vaccination Programmes and Health Systems in the European Union. 2018. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert_panel/docs/020_vaccinationpgms_en.pdf.



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 10

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Paolo Bonanni, Angela Bechini, Chiara Primieri, Irene Giacchetta, Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia, Sara Violi, Caterina Rizzo, Marco Ajelli, Filippo Trentini, Stefano Merler, Maria Luisa Di Pietro, Chiara de Waure

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI

L'influenza è una malattia respiratoria di origine virale. Nell'arco di una settimana o dieci giorni i soggetti che sviluppano l'influenza guariscono. Tuttavia, alcune categorie di persone, come i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, hanno un'elevata probabilità di sviluppare complicanze gravi o un peggioramento della loro condizione di salute.

Le persone di età pari o superiore ai 65 anni rappresentano il 23% della popolazione italiana. Questa percentuale è destinata a crescere in futuro, così come la speranza di vita delle persone. Parallelamente aumenteranno i soggetti con co-morbosità e, quindi, a rischio di sviluppare influenza complicata.

I soggetti anziani risultano avere l'incidenza cumulativa di sindromi simil-influenzali (ILI) più bassa (~4,3%) rispetto alle altre fasce di età ma ciò corrisponde a circa 600.000 soggetti anziani affetti ogni anno da ILI (arrivando a un milione di soggetti nelle stagioni a maggiore intensità). Questi casi risultano prevalentemente distribuiti nell'arco di poche settimane (mediamente 7, da fine anno/inizio anno fino a metà febbraio), raggiungendo nella settimana di massima incidenza settimanale dai 25.000 ai 120.000 casi da gestire contemporaneamente nell'arco di sette giorni.

Dal punto di vista virologico, negli ultimi anni si è registrata una maggiore diffusione dei virus influenzali A rispetto ai virus B, con i due sottotipi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) maggiormente diffusi ed equamente distribuiti.

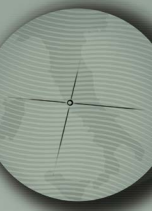
Le stagioni con predominante circolazione del virus A(H3N2) rispetto alle stagioni dominate da A(H1N1) o B sono risultate associate ad un eccesso di mortalità per polmonite e influenza per i soggetti ≥ 65 anni. Pertanto, anche l'ampia circolazione dei virus A registrata negli ultimi anni pone gli anziani come soggetti particolarmente a rischio di complicanze e morte.

IMPATTO DELL'INFLUENZA STAGIONALE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

L'epidemia di influenza stagionale rappresenta ogni anno una sfida per la sanità pubblica in ragione dell'elevato numero di individui interessati e del potenziale rischio di complicanze legate all'infezione. Tale rischio riguarda prevalentemente i soggetti anziani e quelli con comorbosità o malattie croniche. Le complicanze più comuni si registrano a carico dell'apparato respiratorio e dell'orecchio, ma anche altri sistemi e apparati, come quello nervoso e cardiovascolare, possono essere interessati.

La letteratura scientifica e i dati raccolti nel presente report dimostrano come la popolazione anziana sia quella sulla quale si riflette il maggior burden di malattia legato all'infezione. Infatti, la metà circa delle forme gravi che hanno necessitato ricovero in terapia intensiva ha riguardato soggetti over 65enni. Va inoltre osservato che una percentuale variabile dal 77,7% al 96,1% dei decessi legati all'influenza riguardi proprio i soggetti over 65enni.

Nell'ambito della popolazione anziana



va rimarcato come i tassi di dimissione e mortalità per polmonite e influenza facciano registrare valori notevolmente superiori nella classe oversettantacinquenne rispetto alla fascia 65-74 anni.

Rispetto al contributo dei diversi (sotto) tipi virali, dalla stagione pandemica il virus post-pandemico A(H1N1) ha acquisito importanza crescente in termini di complicanze, ospedalizzazioni e decessi sebbene, considerando i dati nel loro complesso, non sembrano emergere sostanziali differenze tra (sotto)tipi virali. Questo dato tuttavia ha la sua rilevanza considerando che un ruolo minoritario è stato da tempo attribuito al virus B nella popolazione anziana dove invece si è reso responsabile di una percentuale rilevante di casi gravi nella stagione 2017/2018.

VACCINI ANTINFLUENZALI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA PER LA POPOLAZIONE ANZIANA

Sulla base delle evidenze raccolte i vaccini quadrivalenti non adiuvati prodotti su uova (QIVe) si sono dimostrati:

- immunogeni negli adulti e negli anziani;
- generalmente non inferiori ai vaccini trivalenti non adiuvati (TIVe) per i ceppi in comune e significativamente superiori per il ceppo B non condiviso indipendentemente dal *lineage* considerato;
- sicuri e ben tollerati, anche sulla base delle sorveglianze post-marketing.

Gli studi di *effectiveness* relativa hanno evidenziato una minore efficacia dei QIVe rispetto al vaccino adiuvato con MF-59 e al vaccino ad alto dosaggio antigenico indipendentemente dall'*outcome* considerato. Nessuna differenza significativa, invece, è stata osservata tra i QIVe e i TIVe.

I vaccini antinfluenzali prodotti su coltura cellulare (TIVc e QIVc) si sono mostrati immunogeni ed efficaci nel prevenire diversi *outcome* correlati all'influenza e non destano alcuna preoccupazione relativamente al profilo di sicurezza e tollerabilità, con il vantaggio aggiuntivo di derivare da un processo produttivo più efficiente, più sicuro, controllabile e standardizzabile con possibilità di soddisfare una maggiore richiesta di vaccini in tempi più rapidi (soprattutto in caso di

pandemia). Gli studi osservazionali disponibili, inoltre, suggeriscono una possibile maggiore *effectiveness* di QIVc rispetto a QIVe per una migliore corrispondenza genetica ed antigenica dei virus vaccinali con i ceppi virali circolanti per l'assenza del fenomeno *egg-adaptive*.

Il vaccino ad alto dosaggio antigenico (hdTIV e hdQIV-HD) si è dimostrato più immunogeno rispetto ai vaccini trivalenti tradizionali. La formulazione quadrivalente si è dimostrata non inferiore alla formulazione trivalente per i ceppi virali in comune e superiore per il ceppo B non condiviso.

Gli studi di efficacia e di *effectiveness* hanno mostrato una significativa superiorità del vaccino ad alto dosaggio antigenico rispetto ai vaccini a dosaggio standard non adiuvati (TIVe e QIVe) nel ridurre gli *outcome* clinici associati con influenza.

Si sottolinea, tuttavia, l'importanza di vaccinare la popolazione anziana con vaccini specificatamente sviluppati per questa categoria di soggetti, meno responsiva allo stimolo antigenico (vaccino adiuvato con MF-59 e vaccino ad alto dosaggio antigenico). I dati "real-world" confermano che il vaccino adiuvato con MF-59 e il vaccino ad alto dosaggio sono significativamente più efficaci rispetto ai QIVe nel prevenire diversi *outcome* correlati all'influenza (influenza confermata in laboratorio, ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso per influenza, ospedalizzazione per patologia respiratoria, ecc.).

IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® (aTIV)

Nel presente report è emerso che il vaccino trivalente adiuvato con MF59® (aTIV) nella popolazione anziana:

- è più immunogeno relativamente ai ceppi simil-vaccinali rispetto alle formulazioni trivalenti non adiuvate. Le stime meta-analitiche suggeriscono che la magnitudine della risposta anticorpale nei soggetti vaccinati con aTIV è del 26-51% più alta rispetto a TIVe;
- è tendenzialmente più immunogeno, rispetto alle formulazioni non adiuvate, relativamente ai ceppi antigenicamente dissimili o "driftati", specialmente quelli appartenenti al sottotipo A(H3N2).
- è efficace nella prevenzione sia dell'influenza confermata in laboratorio

sia di altri eventi riconducibili all'influenza e alle sue complicanze, sebbene le stime dell'efficacia vaccinale varino notevolmente di anno in anno;

- è generalmente più efficace sul campo, rispetto alle formulazioni non adiuvate tri- o quadrivalenti prodotte su uova nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e altri *outcome* riconducibili all'influenza. La meta-analisi dei dati di *effectiveness* relativa di aTIV vs TIVe ha dimostrato un vantaggio significativo del 34,6% (IC 95%: 2,0–66,0%) se si considera come *outcome* l'influenza confermata in laboratorio;
- rispetto a hdTIV, presenta generalmente lo stesso profilo di *effectiveness* anche se gli studi disponibili sono pochi e le stime variano a seconda della stagione e/o dell'*outcome* considerato;
- ha un profilo di sicurezza accettabile, anche se tende ad essere più reattogeno (soprattutto per quel che riguarda gli eventi avversi sollecitati nel sito di iniezione) rispetto alle formulazioni non adiuvate. La sicurezza è stata confermata nei diversi studi di farmacovigilanza;
- può essere co-somministrato con i vaccini antipneumococchi raccomandati per l'anziano in Italia (PCV13 e PPV23) senza un'interferenza clinicamente significativa sia in termini di immunogenicità che di sicurezza.

aTIV è in commercio dal 1997 e centinaia di milioni di dosi sono state distribuite nel mondo. In questi 23 anni, l'uso di aTIV è stato preferenzialmente raccomandato nei soggetti anziani in diversi Paesi, come l'Italia, il Regno Unito e l'Australia.

IL VACCINO QUADRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® (aQIV)

La formulazione quadrivalente di aTIV (aQIV) è stata recentemente autorizzata in Europa (Italia inclusa), Stati Uniti e Australia. Il vaccino influenzale quadrivalente adiuvato rappresenta un prodotto in grado di coniugare la possibilità di proteggere nei confronti di entrambi i *lineage* dell'influenza di tipo B con l'esigenza di stimolare una maggiore risposta immunitaria nel soggetto anziano grazie alla presenza dell'adiuvante. Quest'ultimo è

rappresentato dall'MF59, un'emulsione «olio in acqua» che è stata utilizzata per la produzione di aTIV.

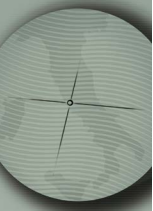
I dati di efficacia e di sicurezza che sono stati raccolti nel corso degli oltre 20 anni di utilizzo di aTIV rappresentano un patrimonio scientifico di estrema importanza, considerato il fatto che entrambi i vaccini, il trivalente e il quadrivalente adiuvato, sono prodotti utilizzando il medesimo processo e presentano composizioni sovrapponibili.

I due studi che hanno valutato sicurezza, immunogenicità ed efficacia di aQIV hanno dimostrato che il profilo di sicurezza del nuovo prodotto è sovrapponibile a quello di aTIV e che aQIV non è inferiore rispetto a aTIV nell'elicitare la risposta immunitaria dimostrando superiorità nei confronti del ceppo B alternativo. I dati di efficacia assoluta dimostrano che aQIV è moderatamente efficace nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio ma tale risultato, ottenuto da un unico studio, è ampiamente giustificabile in considerazione dell'elevato *mismatch* tra ceppi influenzali circolanti e ricompresi nel vaccino registrato nel corso della stagione influenzale di conduzione dello studio.

VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® (aQIV) NELLA POPOLAZIONE ANZIANA ITALIANA

L'analisi costo-efficacia dell'introduzione di aQIV nei soggetti di età ≥ 65 anni in Italia è stata realizzata attraverso l'utilizzo di un modello costituito da due componenti principali, un modello dinamico (SEIR) ed un modello statico (analisi di costo efficacia). Il modello dinamico ha permesso di valutare anche la protezione indiretta (di gregge) offerta dal vaccino in quanto è costruito sulla base di tutta la popolazione italiana di età ≥ 6 mesi. Tale modello ha permesso di calcolare il numero di infezioni dovute ai tre (sotto)tipi virali [i.e. A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B] sia sintomatiche che asintomatiche in Italia per la stagione 2020/21, nella quale è prevista l'introduzione del vaccino aQIV, basandosi sulla media storica di dieci stagioni influenzali (2010/11–2019/20).

L'analisi ha utilizzato come scenario di riferimento la somministrazione di QIVE a tutta la popolazione italiana dai 6 mesi in su e come



caso base la sostituzione di QIVe con aQIV in tutta la popolazione ≥ 65 anni. È stata condotta anche un'analisi secondaria che ha previsto uno scenario con il vaccino QIVe sostituito con QIVc nella fascia di età 9–64 anni e aQIV nei soggetti di età ≥ 65 anni. Recentemente, l'indicazione di QIVc è stata inoltre ampliata dai 2 anni in su e per tale motivo è stata condotta anche un'ulteriore analisi dove QIVe è stato sostituito con QIVc nella popolazione italiana di età compresa fra 2 e 64 anni.

I risultati del modello dinamico mostrano che in una stagione media l'introduzione di aQIV nei soggetti di età ≥ 65 anni potrebbe evitare 111.417 (IC 95%: 61.803–201.338) episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica). Inoltre, il modello ha permesso anche di stimare che con la strategia messa in atto si potrebbero evitare il 79% delle ospedalizzazioni e l'85% delle morti nella fascia d'età degli ≥ 65 anni.

Il modello di costo efficacia ha stimato che dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) la strategia con aQIV risulta costo-efficace (ICER: € 12.556/QALY). Come atteso, anche dalla prospettiva della società, la strategia con aQIV risulta costo-efficace, con un ICER di 11.748 €/QALY.

Le variabili che influiscono maggiormente sull'ICER sono risultate il numero totale di infezioni (e quindi l'efficacia dei vaccini), il prezzo d'acquisto sia di aQIV che di QIVe, ed infine la probabilità di help seeking, morte e complicanze. È stato, quindi, ritenuto utile eseguire altre analisi, variando sia l'efficacia relativa di aQIV vs QIVe che il prezzo d'acquisto di aQIV. I risultati hanno messo in evidenza che considerando un prezzo d'acquisto di aQIV di € 15,45, aQIV dovrebbe risultare più efficace di QIVe di circa il 15% per restare al di sotto di un ICER di € 30.000/QALY.

LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE PER LA POPOLAZIONE ANZIANA IN ITALIA: L'APPROPRIATEZZA VACCINALE IN UN'OTTICA DI *PRECISION HEALTH*

Nell'attuale Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata ai soggetti di età superiore ai 64 anni indipendentemente dalla sussistenza di particolari situazioni di rischio. Non viene tuttavia riportato quale, tra i vaccini disponibili, deve essere da preferire.

Nelle Circolari ministeriali per la prevenzione e il controllo dell'influenza per le stagioni 2018-2019 e 2019-2020 viene specificato che nei grandi anziani (75 anni o più) *“la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente”*. Nella Circolare per la stagione influenzale 2020-2021 l'indicazione per gli anziani è stata più generica (*“TIV adiuvato e non, QIV, VIQCC e HD sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni”*).

Il Calendario Vaccinale per la Vita 4^o edizione (2019) indica un uso preferenziale dei vaccini influenzali quadrivalenti per la popolazione di età compresa tra i 6 mesi e i 75 anni, e del vaccino trivalente adiuvato per i soggetti al di sopra di tale età.

Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano tuttavia che per gli anziani i vaccini antinfluenzali non hanno tutti uguale efficacia e costo-efficacia. Dovrebbero, quindi, essere offerti in modo appropriato in base alle caratteristiche del soggetto da vaccinare, prima fra tutte l'età. L'utilizzo del vaccino più appropriato potrebbe ottimizzare il risultato (in termini di efficacia) ad un costo molto più contenuto per il SSN.

Nel futuro, quindi, è sempre più auspicabile che i *decision makers* prendano maggiore coscienza di questi aspetti affinché le campagne di vaccinazione antinfluenzale diventino sempre più *“precise”*, ovvero adattate alle caratteristiche individuali del soggetto da vaccinare. In un'ottica di *precision health* e alla luce di quanto emerso in questo report il vaccino adiuvato risulta particolarmente adatto per la protezione dall'influenza e dalle sue complicanze dei soggetti anziani.

VALUTAZIONE ETICA DEL VACCINO QUADRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® (aQIV)

Sulla base dei dati a disposizione relativi al rapporto rischi/benefici, ai vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita, alle condizioni per favorire una scelta libera e responsabile da parte del soggetto interessato e all'equità di accesso alla vaccinazione, il giudizio etico di aQIV risulta complessivamente positivo. Si segnalano, solo, alcuni aspetti che andrebbero particolarmente attenzionati da parte dei *decision-makers*:

- la somministrazione del vaccino va preceduta da un colloquio personalizzato, che deve prendere in esame - innanzitutto - la condizione clinica del soggetto da vaccinare;
- la verifica costante dell'uguale accesso alla vaccinazione con aQIV da parte di tutta la popolazione interessata;
- un'adeguata attenzione post-marketing per la segnalazione di eventuali reazioni avverse nella popolazione vaccinata;
- l'organizzazione di campagne di informazione e di educazione vaccinale della popolazione in tutti quegli ambienti sanitari e non sanitari in cui sarà possibile raggiungere coloro per i quali la vaccinazione antinfluenzale è altamente raccomandata.

IL VALORE PERSONALE E SOCIALE DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA VALUE-BASED HEALTHCARE: IL PUNTO DI VISTA DEI CITTADINI

Nonostante il valore e i benefici reali e tangibili delle vaccinazioni siano riconosciuti a livello globale e molte siano state le iniziative introdotte a sostegno delle vaccinazioni negli ultimi anni, in molti Paesi europei si continua a registrare un calo delle coperture, sia in età pediatrica che in età adulta - con importanti ricadute a livello sanitario, sociale ed economico. Nel dicembre 2018 il Consiglio della Commissione Europea ha adottato una raccomandazione che fornisce orientamenti per le attività volte a raggiungere tassi di copertura vaccinale del 95%, compresi i controlli di routine dello stato di vaccinazione ed azioni mirate rivolte ai gruppi più vulnerabili e con ridotti tassi di vaccinazione, il rafforzamento della formazione in vaccinologia nei curricula dei professionisti sanitari, l'implementazione delle attività di comunicazione e di sensibilizzazione in merito ai benefici della vaccinazione, il contrasto alla diffusione di informazioni inesatte anche tramite strumenti digitali e partenariati con la società civile e altri portatori di interessi pertinenti.

Risulta evidente che, affinché queste iniziative abbiano successo nell'aumentare la fiducia del pubblico e l'adozione della vaccinazione, è necessario comprendere meglio l'atteggiamento della popolazione generale

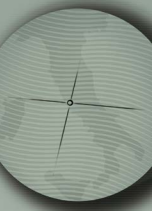
verso i vaccini e la vaccinazione. Come riportato nello "State of Vaccine Confidence in the EU 2018", negli Stati membri, la percezione della popolazione generale nei confronti dei vaccini risulta positiva, con la maggioranza dei cittadini che concorda sul fatto che i vaccini siano importanti (90,0%), sicuri (82,8%) ed efficaci (87,8%). La maggior parte della popolazione dell'Unione Europea (UE) concorda anche sul fatto che il vaccino contro l'influenza stagionale è importante (65,2%) e sicuro (69,4%). I risultati del sondaggio suggeriscono che le donne concordano meno rispetto agli uomini sull'importanza del vaccino contro l'influenza stagionale e sulla sua sicurezza. Inoltre, i giovani di età compresa tra i 18 e i 24 anni e gli over 65 concordano maggiormente, rispetto alle altre fasce di età (comprese tra i 25 e i 64 anni), sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale.

L'indagine suggerisce anche che le persone con livelli di istruzione superiori alla secondaria (laurea e post-laurea) sono più propensi a concordare sul fatto che i vaccini contro l'influenza stagionale siano sicuri.

Secondo quanto emerso dalla survey dell'Eurobarometro del 2019, invece, oltre la metà degli europei (56% degli intervistati) è consapevole che l'influenza sta ancora causando decessi nell'UE. Tuttavia, questa consapevolezza varia da Paese a Paese. In 17 dei 28 Stati membri l'influenza è considerata la malattia che più frequentemente causa ancora decessi. In Italia, invece, solo il 15% degli intervistati manifesta la consapevolezza della correlazione tra influenza e mortalità.

Un altro dato importante che emerge dalla survey dell'Eurobarometro si correla perfettamente con il valore sociale delle vaccinazioni, in quanto l'88% degli europei esprime un certo livello di accordo sull'importanza della vaccinazione per proteggere non solo se stessi ma anche gli altri. In Italia è il 79% degli intervistati che concorda più o meno totalmente con questa affermazione. Inoltre, l'87% degli intervistati europei concorda sul fatto che la vaccinazione è importante poiché protegge coloro che non possono essere vaccinati.

Le conoscenze, le attitudini e gli atteggiamenti nei confronti delle vaccinazioni risultano estremamente variabili e questa eterogeneità ha un impatto importante, soprattutto in un momento particolare come quello attuale caratterizzato da una stagione influenzale che si sovrappone alla pandemia da



coronavirus 2019.

Secondo gli Esperti dell'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* le principali barriere per il raggiungimento di coperture vaccinali ottimali includono le preoccupazioni o le paure degli individui sulla sicurezza dei vaccini, la mancanza di fiducia nelle vaccinazioni, le norme sociali, l'esposizione a falsi miti che minano la fiducia nei vaccini, l'incapacità di alcuni operatori sanitari di contrastare questi miti e fornire prove ed una adeguata consulenza informata, barriere all'accesso (ad es. scarsa disponibilità, copayments) e incapacità di comprendere i meccanismi sottostanti che riducono la fiducia nelle vaccinazioni.

Pertanto, le azioni da implementare per aumentare le coperture vaccinali dovrebbero focalizzarsi su strategie di comunicazione inerenti i benefici della vaccinazione e su

un maggior dialogo - con un approccio partecipativo - con i gruppi più esitanti su vaccini e vaccinazioni.

È inoltre necessario un maggior coinvolgimento dei medici di prossimità (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) per migliorare i tassi di copertura vaccinale in tutte le fasce di età. Tuttavia, un migliore accesso alle vaccinazioni potrebbe essere ottenuto con il coinvolgimento di altri operatori sanitari adeguatamente formati (ad esempio infermieri, farmacisti ecc.), garantendo, in tale modo, maggiore equità. Un'altra priorità di azione consiste nel rafforzare i sistemi di monitoraggio e sorveglianza a livello internazionale, nazionale e locale, al fine di garantire dati aggiornati per guidare la politica e la pianificazione sanitaria e implementare, in tal modo, le coperture vaccinali.