

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)
DEL VACCINO ANTINFLUENZALE
QUADRIVALENTE DA COLTURA
CELLULARE:
FLUCELVAX TETRA

AUTHORS' AFFILIATIONS

Giovanna Elisa Calabrò

VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation),
Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia;
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni

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

Anna Maria Ferriero

Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma, Italia

Caterina Rizzo

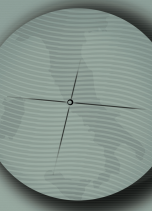
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

Filippo Trentini, Stefano Merler

Fondazione Bruno Kessler, Trento, Italia

Stefano Capri

Università Cattaneo-LIUC Castellanza (Varese), Italia



Maria Lucia Specchia, Maria Luisa Di Pietro

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Chiara de Waure

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Italia

EXPERTS ADVISORY BOARD

Americo Cicchetti

Professore Ordinario di Organizzazione Aziendale, Facoltà di Economia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;
Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS),
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Michele Conversano

Direttore Dipartimento di Prevenzione ASL Taranto

Antonio Gaudio

Segretario Generale Cittadinanzattiva - Roma

Tommasa Maio

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

Maria Grazia Mediatì

Consigliere Federfarma - Roma

Walter Ricciardi

Professore Ordinario di Igiene, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;
Direttore del Dipartimento "Scienze della salute della donna, del bambino e Sanità Pubblica" - Fondazione
Policlinico Universitario "A. Gemelli" - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma; Presidente della World
Federation of Public Health Association (WFPHA)

Stefano Vella

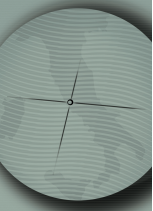
Direttore Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità - Roma

Alberto Villani

Responsabile U.O.C Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma;
Presidente della Società Italiana di Pediatria (SIP)

Indice

	INTRODUZIONE	
	LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE ATTRAVERSO L'ADOZIONE DELLA METODOLOGIA HTA NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA VALUE BASED MEDICINE	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE IN ITALIA	
	<i>Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni</i>	6
2	CAPITOLO 2	
	IMPATTO DELL'INFLUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA E VALORE DELLA VACCINAZIONE NELLE CATEGORIE A RISCHIO	
	<i>Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Chiara de Waure</i>	24
3	CAPITOLO 3	
	VACCINI ANTINFLUENZALI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DELL'IMMUNOGENICITÀ, DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA	
	<i>Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia</i>	33
4	CAPITOLO 4	
	VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE (FLUCELVAX TETRA®)	
	<i>Anna Maria Ferriero</i>	87
5	CAPITOLO 5	
	VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DEL NUOVO VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE (FLUCELVAX® TETRA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler</i>	113
6	CAPITOLO 6	
	ASPETTI ORGANIZZATIVI DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ITALIA: NUOVE SFIDE PER UNA STRATEGIA PREVENTIVA EFFICACE NELL'OTTICA DELLA MEDICINA DI POPOLAZIONE ORIENTATA AL VALORE	
	<i>Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero</i>	144
7	CAPITOLO 7	
	VALUTAZIONE ETICA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE (FLUCELVAX® TETRA)	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	158
	ELEMENTI CHIAVE	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia, Anna Maria Ferriero, Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler, Maria Lucia Specchia, Maria Luisa Di Pietro, Chiara de Waure</i>	166



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

La valutazione delle tecnologie sanitarie attraverso l'adozione della metodologia HTA nel quadro più complessivo della Value Based Medicine

Giovanna Elisa Calabrò

I vaccini sono considerati una delle più importanti scoperte della storia della medicina ed hanno contribuito, in maniera rilevante, ad incrementare la speranza di vita delle popolazioni [1].

Negli ultimi cinquant'anni hanno permesso di controllare molte malattie in tutto il mondo, riducendo drasticamente il tasso di mortalità e le complicanze associate a tali patologie. Secondo recenti dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), a livello globale i vaccini ogni anno consentono di salvare la vita di 2-3 milioni di persone [2].

Un recente studio italiano [3] ha stimato il numero di casi di malattia e di morti evitate tra il 1900 e il 2015 grazie ai vaccini attraverso l'analisi dei dati disponibili sulla morbosità e la mortalità delle malattie prevenibili da vaccino. I dati ottenuti indicano che grazie alle vaccinazioni contro difterite, tetano e poliomielite sono stati evitati oltre 70.000 morti e oltre 4 milioni di casi.

Il valore della prevenzione vaccinale va, tuttavia, oltre il perimetro della sanità. Le patologie prevenibili con vaccino, infatti, hanno un impatto rilevante non solo sul sistema sanitario e socio-assistenziale ma anche sul sistema produttivo ed economico. Nel 2017, in Italia, è stato realizzato uno studio basato sul modello del *Fiscal Impact*, che tiene conto non solo dei costi relativi alla perdita di produttività del lavoro ma anche al calo dei consumi e alla riduzione del gettito fiscale per il sistema. Il modello ha considerato i trasferimenti di ricchezza tra tutti gli attori del sistema economico e ha valorizzato la perdita di produttività delle giornate di lavoro perse a causa della malattia, così come la riduzione dei consumi e del gettito fiscale. Tra le patologie considerate

è stato valutato l'impatto dell'influenza, della malattia pneumococcica e dell'herpes zoster. Considerando un numero di infettati per queste patologie nella popolazione italiana occupata, coerentemente con le incidenze rilevate in letteratura, si è stimato, da risultati preliminari, un impatto annuo complessivo di circa 1,1 miliardi di euro, di cui 185 milioni relativo alla parte fiscale e 915 milioni a quella previdenziale [4].

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 [1].

Nell'ambito della prevenzione vaccinale particolare attenzione deve essere rivolta alla vaccinazione anti-influenzale poiché l'influenza rappresenta un problema di sanità pubblica con un considerevole impatto dal punto di vista epidemiologico, clinico ed economico. Ciò è riconducibile a più fattori quali: l'ubiquità e la contagiosità della malattia, la variabilità antigenica dei virus, l'andamento epidemico (e talvolta pandemico) e stagionale, la possibilità di complicanze gravi specialmente in alcune categorie di soggetti (bambini, anziani, persone con comorbidità e malattie croniche), i costi di gestione in caso di complicanze e i costi sociali (giorni lavorativi persi, perdita di produttività, ecc.) [5-8].

La frequenza con cui insorgono casi di influenza, pur essendo assai diversa da stagione a stagione, si aggira mediamente intorno al 9% (range: 4-15%) della popolazione generale, ogni anno, mentre nella fascia d'età 0-14

anni, che è quella più colpita, l'incidenza, è pari in media al 26% (12-40%) [5]. Come evidenziano i dati nazionali e internazionali, l'influenza è un problema che interessa tutta la popolazione, indipendentemente dall'età e dal sesso. Tuttavia, esistono alcune tipologie di soggetti, definiti fragili, che presentano un rischio maggiore di contrarre l'influenza, di trasmetterla e di sviluppare complicanze ad essa correlate [1]. L'OMS ha suddiviso questi soggetti in cinque diverse categorie a rischio, ovvero i bambini al di sotto dei 5 anni di età, le donne in gravidanza, i soggetti over 65, i pazienti cronici e gli operatori sanitari [9]. L'epidemia influenzale stagionale, inoltre, è responsabile di buona parte dell'eccesso di mortalità che ogni inverno viene registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo e che colpisce per oltre il 90% i soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente quelli con condizioni cliniche croniche preesistenti [6-8].

Vaccinarsi, dunque, rappresenta il modo migliore di prevenire e combattere l'influenza, sia perché aumenta notevolmente la probabilità di non contrarre la malattia sia perché, in caso di sviluppo di sintomi influenzali, questi sono molto meno gravi e, generalmente, non seguiti da ulteriori complicanze. Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale rappresenta un'importante misura di protezione non solo per sé stessi ma anche per chi ci sta intorno, riduce la probabilità di complicanze e di conseguenza l'impatto in termini di carico assistenziale (accessi ai pronto soccorso e agli ambulatori medici) [2].

Dall'isolamento del virus dell'influenza, risalente al 1933, sono stati sviluppati diversi vaccini che, essendo in grado di fornire una protezione differente, richiedono un'attenta valutazione delle loro caratteristiche e del contesto specifico in cui sono utilizzati [11].

In Italia, ogni anno il Ministero della Salute fornisce una panoramica sui vaccini disponibili e la loro composizione aggiornata, attraverso la Circolare sulla Prevenzione e Controllo dell'influenza [12]. Attualmente, nel nostro Paese, sono disponibili vaccini antinfluenzali trivalenti (TIV) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un virus di tipo B e un vaccino quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B [13]. Uno dei prodotti trivalenti contiene l'adiuvante MF59[®], un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. I vaccini stagionali adiuvati con MF59[®] sono autorizzati,

al momento, per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥ 65 anni. La funzione degli adiuvanti è quella di potenziare la risposta immunitaria alla vaccinazione; per questo trovano particolare indicazione per l'immunizzazione dei soggetti anziani e di quelli poco rispondenti [13,14]. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante [12]. Il PNPV 2017-19 non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi [12].

Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, il vaccino antinfluenzale non è sufficientemente immunogenico e pertanto non conferisce una protezione sufficiente. Per tale motivo, l'immunizzazione con i vaccini influenzali attualmente disponibili non è autorizzata per l'uso o raccomandata per i bambini di età inferiore a 6 mesi [12].

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da importanti progressi e nuove opportunità nell'ambito della vaccinazione antinfluenzale grazie all'introduzione della tecnologia delle colture cellulari. Fino ad oggi, le preparazioni vaccinali antinfluenzali sono state ottenute da virus coltivati in uova embrionate di pollo. Le limitazioni tecnico-economiche associate a tali substrati hanno indotto, nel corso degli ultimi anni, la comunità scientifica ad incentivare lo sviluppo di piattaforme vaccinali alternative. Negli ultimi due decenni, quindi, sono state esplorate le piattaforme di coltura cellulare che hanno attirato ulteriore attenzione a seguito della pandemia A(H1N1) del 2009, situazione che ha quasi raddoppiato la domanda complessiva di vaccino. In combinazione con altre tecnologie (virus vivi attenuati e proteine ricombinanti, utilizzo di adiuvanti, sistemi di somministrazione), la piattaforma vaccinale basata su colture cellulari può essere utilizzata sia per la produzione di vaccini stagionali, sia per mitigare la carenza di vaccino in caso di situazioni di pandemia [15]. Questa moderna tecnologia ha notevoli vantaggi rispetto al metodo convenzionale di produzione di vaccini antinfluenzali che impiegano uova di pollo embrionate e consente ai produttori di rispondere rapidamente all'aumento della

domanda mondiale di vaccini influenzali stagionali e pandemici [16].

Secondo quanto recentemente affermato dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) [17], la tecnologia delle colture cellulari è potenzialmente più flessibile rispetto alla tecnologia tradizionale, che si basa su un'adeguata fornitura di uova. Inoltre, il vaccino antinfluenzale a base di cellule che utilizza i virus vaccinali candidati (*Candidate Vaccine Viruses - CVVs*) propagati nella coltura cellulare può potenzialmente offrire una protezione migliore rispetto ai tradizionali vaccini antinfluenzali a base di uova, in quanto più simili ai virus dell'influenza in circolazione [17]. Inoltre, recentemente l'autorità regolatoria statunitense FDA (*Food and Drug Administration*) ha presentato dati che dimostrano che i vaccini antinfluenzali ottenuti su colture cellulari sono stati associati ad una riduzione delle ospedalizzazioni rispetto ai vaccini influenzali tradizionali nella stagione 2017/18 [18].

Nel 2016 è stato approvato negli Stati Uniti il Vaccino Influenzale Quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc - *cell culture-derived Quadrivalent Influenza Vaccine*) che protegge da quattro ceppi di virus dell'influenza: A(H3N2), A(H1N1) e due *lineages* del virus di tipo B [19]. Il QIVc - prodotto da Seqirus -, a ottobre 2018, ha ottenuto il parere positivo, per l'uso a partire dai nove anni d'età, da parte del Comitato che valuta i farmaci per l'uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea del farmaco (EMA) [20]. Subordinatamente all'approvazione definitiva da parte della Commissione Europea, si prevede il lancio del nuovo vaccino in Europa per la stagione influenzale 2019/20.

Il vaccino QIVc è ottenuto con il metodo innovativo di produzione basato su colture cellulari che consente di evitare mutazioni di virus che si possono invece verificare utilizzando il metodo di produzione tradizionale su uova. Il vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari offre, pertanto, maggiore corrispondenza fra i ceppi virali del vaccino e quelli circolanti rispetto ai vaccini ottenuti con il metodo di produzione tradizionale basato su uova e può offrire una migliore protezione in molte stagioni influenzali [17].

Il mondo scientifico riconosce la valutazione delle tecnologie sanitarie, ivi comprese quelle più innovative, come uno strumento indispensabile per il miglioramento della qualità dei servizi assistenziali. Il governo

dell'innovazione in sanità, infatti, deve basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego [21]. La valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment - HTA*) è uno strumento consolidato in ambito internazionale a supporto dei processi decisionali in tema di definizione delle priorità, di allocazione delle risorse e di valutazione dell'impatto nei processi di introduzione e dismissione delle tecnologie nei sistemi sanitari. L'HTA, che per definizione è un "processo multidisciplinare che riassume le informazioni sulle questioni mediche, sociali, economiche ed etiche relative all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e robusto, e con lo scopo di supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, focalizzate sul paziente e orientate ad ottenere il miglior valore" [22] ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse in Sanità. In un contesto come quello attuale, infatti, 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*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa [23]. L'HTA, quindi, rappresenta, uno strumento centrale nelle scelte di politica sanitaria al fine di supportare decisioni sicure ed efficaci, orientate al bene dei pazienti e volte ad acquisire il massimo valore. In tale prospettiva appare evidente come anche la Sanità Pubblica, ossia la scienza che si occupa di promuovere la salute della comunità dei cittadini, debba avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione. Tra i campi di interesse della Sanità Pubblica ritroviamo la prevenzione delle malattie infettive ed in questo ambito le vaccinazioni rappresentano un tema di estrema attualità. Già nel 2005, l'OMS aveva precisato [24] l'esigenza di una valutazione complessiva che andasse a considerare non solo elementi tecnici e strategici, come quelli clinici, economici, di salute pubblica, ma anche aspetti programmatici riferiti a questioni organizzative. Le raccomandazioni dell'OMS

sono state recepite anche nel PNPV 2012–2014 [25] e nel PNPV 2017–2019 [10] che richiamano l'HTA come elemento indispensabile per la valutazione delle vaccinazioni da offrire alla popolazione.

Sulla base di tali premesse, il presente report si pone come obiettivo principale quello di valutare, secondo la metodologia HTA, il vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare, Flucelvax® Tetra, al fine di analizzarne le principali implicazioni sanitarie, organizzative, economiche ed etiche. Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- l'epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia;
- l'impatto dell'influenza per la salute pubblica e il valore della vaccinazione nelle categorie a rischio;
- i vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia;
- il vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax® Tetra;
- la valutazione economica dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare nel contesto di cura italiano;
- gli aspetti organizzativi della vaccinazione antinfluenzale in Italia: nuove sfide per una strategia preventiva efficace nell'ottica della Medicina di Popolazione orientata al valore;

- la valutazione etico-sociale del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare.

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) [26].

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 HTA. 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] The European House-Ambrosetti. Meridiano Sanità. XIII Rapporto 2018
- [2] OMS. Immunization coverage. Disponibile online: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. 2018
- [3] Pezzotti, Patrizio, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900–2015. *Vaccine* 36.11. 2018
- [4] Cicchetti A., Ruggeri M. et al. ALTEMS. L'impatto economico e fiscale della vaccinazione degli adulti in Italia. 13 ottobre 2017
- [5] Epicentro – ISS. Influenza. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/influenza.asp>
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book: course textbook – 13th edition, 2015. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>
- [7] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Seasonal influenza. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx
- [8] National Foundation for Infectious Diseases (NFID). Influenza complications. Disponibile su: <http://www.nfid.org/content-conversion/pdf/influenza/leadingcomplications.pdf>
- [9] WHO.int, Influenza (Seasonal), 2016

- [10] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- [11] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085–94.
- [12] Circolare “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019” pubblicata il 30 maggio 2018 dal ministero della Salute.
- [13] Circolare “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018” pubblicata il 31 luglio 2017 dal ministero della Salute.
- [14] Maria Luisa Di Pietro, Andrea Poscia, Maria Lucia Specchia, Chiara de Waure et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *QIIPH* - 2017, Volume 6, Number 9
- [15] Nagendra R Hegde. Cell culture-based influenza vaccines: A necessary and indispensable investment for the future. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11:5, 1223–1234; May 2015
- [16] Jens-Peter Gregersen et al. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol.* (2011) 6(2), 143–152
- [17] CDC. Cell-Based Flu Vaccines. October 4, 2018. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm>
- [18] Yun Lu, on behalf of the FDA, CMS, and Acumen Team. Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based influenza vaccines, 2017-18. ACIP Meeting, June 20, 2018. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-03-Lu-508.pdf>
- [19] FDA. FDA approved the use of cell-isolated candidate vaccine viruses. August 31, 2016 <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM522280.pdf>
- [20] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Positive opinion for Flucelvax Tetra. 18 October 2018. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-flucelvax-tetra_en.pdf
- [21] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M et al. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(3):309-16
- [22] EUnetHTA HTA definition. <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>
- [23] Gray JAM, Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345: e6192
- [24] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf.
- [25] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012–2014. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf
- [26] Core Model® 3.0. EUnetHTA. www.eunetha.eu



Epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia

Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia respiratoria acuta tipicamente stagionale che si diffonde rapidamente nelle comunità. L'influenza è causata dai virus influenzali di tipo A, B, C e D, appartenenti al genere *Orthomyxovirus*, e può presentarsi in due diverse forme: la forma epidemica (stagionale), causata dai virus di tipo A e B, e la forma pandemica, causata dai virus di tipo A [1–3].

Questi due diversi meccanismi epidemiologici sono il risultato di variazioni antigeniche (chiamate *antigenic drift* e *antigenic shift*) che occorrono sulla superficie glicoproteica del virus, composta, in particolare, dai due antigeni emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) [1,4].

Con *antigenic drift* si intende un continuo accumulo di mutazioni puntiformi a carico dei geni dell'emoagglutinina e della neuroaminidasi che permette al virus di sfuggire alla risposta immunitaria indotta dalla vaccinazione o da precedenti esposizioni al virus stesso. Questa mutazione avviene a carico dei tipi virali A e B e può dare origine alle epidemie stagionali [1,3,4].

Se la mutazione porta ad una sostituzione completa degli antigeni HA e NA si parla di *antigenic shift*, e ciò comporta la comparsa di un ceppo virale nuovo capace di determinare lo sviluppo di pandemie influenzali: questo tipo di mutazione coinvolge solo i virus di tipo A [1,3,4].

Il virus C è causa prevalente di infezioni asintomatiche simili al raffreddore e, quindi, è di scarso interesse epidemiologico [4] mentre il virus D, recentemente scoperto, sembra essere riscontrabile solo nei suini e nei bovini [5].

La nomenclatura di riferimento utilizzata per i virus influenzali, pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

(OMS) [6], include varie informazioni quali il tipo di virus (e.g. A, B, C), l'ospite in cui è stato isolato il virus (e.g. maiale o pollo, mentre l'isolamento nell'uomo non viene indicato), l'origine geografica dell'isolamento (e.g. New York), l'anno di isolamento (e.g. 2015) e, indicati tra parentesi, i sottotipi di HA e NA per i ceppi virali di tipo A (e.g. H3N2). Il virus influenzale B è più stabile del virus A, tuttavia dagli anni '80 è stata osservata per questo virus una progressiva diversificazione in due *lineages*, noti come Victoria e Yamagata, che si sono alternati nelle stagioni e, più recentemente, hanno co-circolato [7].

Il virus dell'influenza si trasmette con facilità dalla persona infetta a quella suscettibile tramite *droplets*, ovvero tramite goccioline di saliva. La trasmissione può avvenire per via diretta tramite tosse, starnuti o colloqui ravvicinati, o per via indiretta, a causa della dispersione delle goccioline e delle secrezioni sulle superfici. Le persone infette possono trasmettere il virus prima della comparsa dei sintomi (nelle 24 ore precedenti) e per i successivi 7 giorni [8].

L'influenza si presenta generalmente come una malattia autolimitante e benigna, che esordisce dopo un breve periodo di incubazione con febbre elevata e con brivido, artralgia e mialgie, malessere generale, cefalea, congiuntivite e sintomi respiratori come tosse e faringodinia. In soggetti a rischio, come i cardiopatici, può determinare complicanze anche gravi che determinano un rapido peggioramento della malattia, come nei casi di evoluzione a infezione delle vie aeree profonde (es. polmonite) [9].

L'utilizzo del termine "influenza" dovrebbe essere riservato a quei casi in cui uno dei tre virus influenzali è accertato come l'agente eziologico della malattia mediante

appropriati test di laboratorio (e.g. la reazione a catena della polimerasi o i metodi culturali). Sono anche disponibili vari test rapidi che permettono di verificare la presenza di virus influenzali in campioni clinici come i tamponi nasofaringei [10].

Tuttavia, nonostante la precedente definizione, le indagini sierologiche e virologiche non sono eseguite routinariamente per l'identificazione del soggetto malato: per parlare di "caso" viene utilizzato un *proxy* clinico, la "sindrome simil-influenzale" (*Influenza Like Illness* – ILI), una misura che ben correla con l'influenza confermata in laboratorio.

L'ILI è identificata in base alle manifestazioni cliniche e include manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori [11] ed è definita come l'improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febbricola;
- astenia/malessere generalizzato;
- cefalea;
- dolori muscolari;

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

- tosse;
- faringodinia;
- respiro affannoso.

Il presente capitolo pone l'obiettivo di descrivere l'epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia. L'obiettivo è stato raggiunto applicando un approccio sistematico.

METODI

Riassunto della metodologia

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia sono state adottate due metodologie complementari: (i) l'analisi esaustiva dei flussi di dati della sorveglianza disponibili e (ii) la revisione della letteratura scientifica. In entrambi i casi, l'analisi è stata limitata al periodo post-pandemico (periodo dello studio: dalla 42^a settimana del 2010 alla 17^a settimana del 2019). Tale scelta è stata determinata dal fatto che il quadro epidemiologico nel periodo post-pandemico può essere considerato diverso da quello pre-2009. In particolare, il virus pandemico H1N1pdm09 che sta circolando a partire dal 2009 ha diverse peculiarità che lo distinguono dal virus A(H1N1) stagionale che circolava prima del 2009 [12].

Le caratteristiche dei sistemi di sorveglianza dell'influenza in Italia

In Italia l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mette a disposizione il rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza che viene aggiornato settimanalmente durante la stagione. Il rapporto (incluso l'archivio storico) è disponibile sul portale EpiCentro [13] e integra i risultati di differenti sistemi di sorveglianza dell'influenza. In particolare, il rapporto integra i risultati di cinque sistemi di sorveglianza dell'influenza:

- Influnet-Epi: il sistema di sorveglianza epidemiologica delle ILI;
- Influnet-Vir: il sistema di sorveglianza virologica;
- Influnet-Web: la sorveglianza di tipo partecipativo dove i cittadini riportano online ogni settimana se presentano o meno sintomi compatibili con una ILI;
- SISMG (Sistema di Sorveglianza della Mortalità Giornaliera): la sorveglianza dell'eccesso di mortalità negli over65 durante la stagione influenzale;
- Casi gravi: la sorveglianza delle forme gravi di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).

Il presente capitolo si focalizzerà sull'analisi dei dati Influnet-Epi, Influnet-Vir e Influnet-Web. Il sistema SISMG e la sorveglianza dei casi gravi verranno analizzati nel Capitolo successivo.

Influnet, il sistema di sorveglianza più importante, è stato istituito in seguito all'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni il 28 settembre 2000 (atti n. 103) ed è coordinato dall'ISS. Influnet è un sistema di sorveglianza sentinella basato su una rete di Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) rappresentativi di tutte le Regioni italiane. Ogni anno partecipano circa 1.000 medici e pediatri, per una copertura di almeno il 2% della popolazione italiana. L'ISS provvede a elaborare i dati e a produrre un rapporto settimanale. Influnet prevede due tipi di sorveglianza: la sorveglianza epidemiologica e quella virologica [11].

L'andamento epidemiologico dell'influenza nelle varie stagioni è monitorato da Influnet-Epi attraverso la sorveglianza delle ILI segnalate dai medici sentinella: ogni settimana i MMG e i PLS

che hanno aderito alla sorveglianza inseriscono sulla apposita piattaforma i casi di ILI osservati tra i loro assistiti. Il periodo di osservazione è di 28 settimane e si estende da metà ottobre (42^a settimana) a fine aprile (17^a settimana). L'incidenza di ILI è espressa come numero di casi osservati su 1.000 assistiti per settimana; inoltre, l'incidenza è suddivisa per fasce d'età (0-4, 5-14, 15-64, ≥65 anni) [11,13].

Per definire il periodo epidemico è utilizzato negli ultimi tre anni 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*), che 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. Con questo metodo le soglie sono 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 [14]. Nelle elaborazioni di seguito riportate, per poter effettuare il confronto tra tutte le nove stagioni influenzali esaminate, tuttavia, è stato utilizzato il precedente valore soglia di incidenza settimanale $\geq 2\%$ per indicare la stagione epidemica [14].

La sorveglianza virologica è effettuata dal sistema InluNet-Vir. Questo sistema ha come principale obiettivo il monitoraggio della circolazione dei diversi tipi e sottotipi di virus influenzali in Italia. Infatti, l'elevata capacità del virus influenzale di mutare le sue componenti antigeniche superficiali determina l'inefficacia dell'immunità acquisita dai soggetti durante le stagioni precedenti e la necessità di formulare ogni anno una diversa composizione vaccinale. La sorveglianza virologica permette di monitorare i 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. Inoltre, la sorveglianza ha l'obiettivo di valutare l'omologia antigenica tra i ceppi epidemici circolanti e i ceppi presenti nel vaccino, tramite analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti che presentano una sintomatologia influenzale [11].

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali viene effettuato dalle Regioni che elaborano i dati provenienti dai laboratori di riferimento regionali della rete InluNet

[11]. La sorveglianza virologica è in grado così di fornire agli organismi internazionali di riferimento, quali l'OMS e l'ECDC, i dati relativi alle caratteristiche dei virus circolanti in Italia. Questo è di fondamentale importanza in quanto contribuisce alla definizione di una composizione vaccinale utilizzabile nella stagione successiva. Con i dati ottenuti dalla sorveglianza virologica è possibile valutare la suscettibilità dei virus influenzali in circolazione agli antivirali disponibili e particolare attenzione è rivolta verso i farmaci inibitori delle neuraminidasi. Ulteriori indagini svolte dalla sorveglianza riguardano gli studi di patogenicità relativi all'individuazione di potenziali nuovi marker di influenza e, infine, il monitoraggio del potenziale epidemico di virus circolanti tra ospiti animali (interfaccia uomo-animale) [11,15].

InfluWeb [16], infine, è una piattaforma online che permette ai cittadini volontari l'inserimento di dati sui sintomi e segni potenzialmente riconducibili all'influenza e che riporta settimanalmente i dati della sorveglianza. Il sistema permette quindi di stimare l'incidenza delle ILI nei volontari registrati sulla piattaforma in modo anonimo. Il vantaggio del sistema InluWeb è legato al fatto che non tutti i soggetti affetti da una ILI visitano il proprio medico di fiducia. Infatti, è stato dimostrato [17] che soltanto il 36% dei soggetti con ILI visitano MMG/PLS. I risultati ottenuti dal sistema InluWeb vengono poi confrontati con quelli di InluNet-Epi [13], in modo che siano validati.

Analisi dei dati della sorveglianza italiana

In seguito all'estrazione dei dati dal portale ISS [13], i dati settimanali per stagione influenzale sono stati tabulati nei fogli di calcolo Excel (Microsoft Corp). I seguenti parametri settimanali sono stati estratti:

- il numero dei casi di ILI nella popolazione generale e per fasce di età (0-4, 5-14, 15-64, ≥65 anni);
- il numero dei soggetti sorvegliati e potenzialmente a rischio nella popolazione generale e per fasce di età;
- il numero dei campioni naso/orofaringei analizzati;
- il numero dei campioni positivi all'influenza;

- il numero dei campioni appartenenti ai tipi/sottotipi/*lineages* virali.

Le curve epidemiche delle ILI sono state visualizzate e caratterizzate tramite grafici a linee. Sono state in seguito calcolate le incidenze delle ILI sia settimanali che cumulative (l'intera stagione influenzale) separatamente per fasce di età. I risultati sono stati espressi come il numero di ILI per mille soggetti. L'analisi della varianza (ANOVA – *Analysis of Variance*) è stata utilizzata per confrontare l'incidenza cumulativa tra le fasce di età. Al fine di correggere per i confronti multipli è stata eseguita una correzione di Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*).

Le curve epidemiche età specifiche sono state anche analizzate dal punto di vista della tempistica. In particolare, è stata valutata la durata del periodo epidemico utilizzando il precedente valore soglia dello stato epidemico (incidenza settimanale $\geq 2\%$). Le differenze nel *timing* delle epidemie influenzali sono state descritte narrativamente.

Il coefficiente di correlazione r di Pearson è stato applicato al fine di misurare la correlazione tra l'incidenza delle ILI stimata dal sistema InluNet-Epi e quella stimata da InluWeb.

L'analisi della sorveglianza virologica è partita dal calcolo del tasso di positività. Il test di trend di Mann-Kendall è stato utilizzato al fine di verificare l'ipotesi alternativa ($p < 0,05$) dell'aumento di numero di campioni prelevati dai soggetti con ILI.

Nell'analisi descrittiva della sorveglianza InluNet-Vir i dati sono stati presentati separatamente per il tipo virale, il sottotipo del virus A e del *lineage* del virus B.

Le analisi statistiche sono state eseguite tramite i pacchetti R versione 3.0.1 [18].

Revisione della letteratura scientifica

Il presente capitolo sull'epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia presenta un obiettivo largo volto a descrivere la ricerca italiana esistente sull'epidemiologia dell'influenza nel periodo post-pandemico. Pertanto, sono state condotte una *scoping review* [19], al fine di supportare la discussione dei dati, ed una revisione sistematica sul *burden* dell'influenza. Tutti i dettagli tecnici dell'algoritmo di ricerca in oggetto potranno essere consultati nel Capitolo successivo. Considerando la nostra esperienza pregressa

[20–22], è stato visto che la distinzione tra gli aspetti epidemiologici e dell'impatto sul *burden* dell'influenza stagionale in Italia non è inequivocabile, in quanto diversi studi, cui obiettivo principale era quello di valutare l'impatto sanitario, riportavano anche qualche dato epidemiologico/virologico di interesse. I risultati della ricerca di letteratura condotta nell'ambito del capitolo successivo sono stati quindi considerati per raccogliere evidenze sugli aspetti epidemiologici/virologici.

In breve, una volta esaminati dagli autori del Capitolo successivo (Capitolo 2), i *record* potenzialmente eleggibili per la valutazione epidemiologica/virologica (332 *records*) sono stati estratti ed esaminati dagli autori del presente Capitolo. In particolare, i titoli e/o i riassunti sono stati valutati indipendentemente da due ricercatori senior (MDR e SB), applicando i seguenti criteri di inclusione:

- studi di qualsiasi disegno condotti in Italia nel periodo post-pandemico;
- studi che hanno stimato il tasso di attacco delle ILI e/o dell'influenza e/o la frequenza relativa dei tipi/sottotipi/*lineages* virali indipendentemente dalla fascia di età e del *setting* dello studio.

In seguito sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- studi animali;
- studi il cui oggetto erano altri tipi di virus influenzali (e.g. H7N9);
- *case report*, rassegne della letteratura e altre forme della ricerca secondaria;
- *abstract* congressuali;
- studi di biologia molecolare;
- studi di modellistica matematica e/o farmaco-economica.

Una volta eliminati i record chiaramente irrilevanti, i manoscritti in *extenso* sono stati esaminati. Le seguenti informazioni sono state raccolte: Regione/i dello studio, stagioni influenzali incluse nell'analisi, le caratteristiche principali della popolazione dello studio e i risultati principali.

I risultati dei singoli studi sono stati riassunti narrativamente.

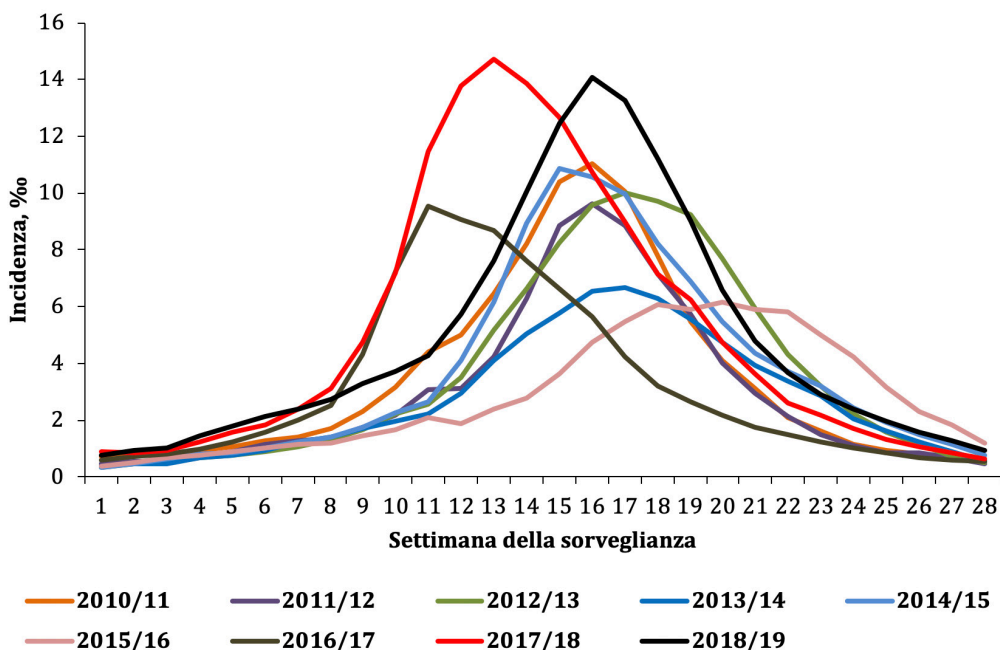
RISULTATI

Analisi dei dati della sorveglianza epidemiologica (InluNet-Epi)

La Figura 1 mostra le curve epidemiche

FIGURA 1

INCIDENZA PER SETTIMANA DI ILI NELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA NEL PERIODO POST-PANDEMICO, PER STAGIONE



tipiche “a campana” dell’incidenza delle ILI nel corso delle ultime 9 stagioni influenzali. Si evidenzia la grande variabilità tra i livelli di massima incidenza di ILI raggiunta, la settimana in cui la massima incidenza è stata raggiunta (il picco) e la durata del periodo epidemico nelle varie stagioni influenzali considerate.

L’incidenza cumulativa di ILI nella popolazione generale appare piuttosto variabile, con un minimo raggiunto nella stagione 2013/14 (7,6%) e un massimo nella stagione 2017/18 (14,3%). Mediamente un 10% della popolazione è colpito dall’influenza. Negli anni si evidenzia un incremento dei livelli di intensità dell’influenza, che ha raggiunto valori elevati nelle ultime due stagioni 2017/18 e 2018/19 (Tabella 1). Tuttavia, vista la paucità delle stagioni considerate è difficile trarre le conclusioni sul trend osservato.

È stata in seguito condotta un’analisi per fasce di età. L’incidenza delle ILI sia settimanale (Figura 2) che cumulativa (Tabella 1) mostra una netta correlazione negativa con l’età: è più alta nei bambini piccoli e più bassa negli anziani. Il test di ANOVA a una via ha dimostrato che la media di 9 stagioni delle incidenze cumulative delle ILI sono altamente differenti ($F=48,5$, $p<0,001$) tra le fasce di

età. Il modello ha spiegato l’82% di varianza ($R^2=0,82$, $p<0,001$). Nell’analisi *post-boc* tutti i confronti accoppiati risultano statisticamente significativi ($p_{\text{corretto}} \leq 0,002$) ad eccezione di adulti vs anziani ($p_{\text{corretto}}=0,32$). Analogamente, l’ANOVA a due vie ha mostrato un effetto significativo sull’incidenza cumulativa sia di fascia di età ($F=122,1$, $P<0,001$) che di stagione ($F=7,1$, $p<0,001$); il modello ha spiegato il 95% di varianza ($R^2=0,95$, $p<0,001$). Non è stata osservata un’interazione significativa tra l’età e le stagioni influenzali ($F=0,4$, $p=0,89$).

Abbiamo successivamente analizzato i *pattern* temporali delle curve epidemiche. Osservando la massima incidenza settimanale di ILI delle 9 stagioni influenzali esaminate, si conferma la grande variabilità dei valori raggiunti, con un minimo nella stagione 2015/16 (6,1‰) e un massimo nella stagione 2017/18 (14,7‰) nella popolazione generale. In media nelle 9 stagioni influenzali la massima incidenza settimanale è stata del 10,3‰ nella popolazione generale. I livelli di massima incidenza settimanale raggiunti mostrano in tutte le stagioni un trend decrescente passando dalla fascia di popolazione 0–4 anni (media del 28,9‰) a quella dei soggetti di età ≥ 65 anni (media del 4,2‰) (Tabella 2).

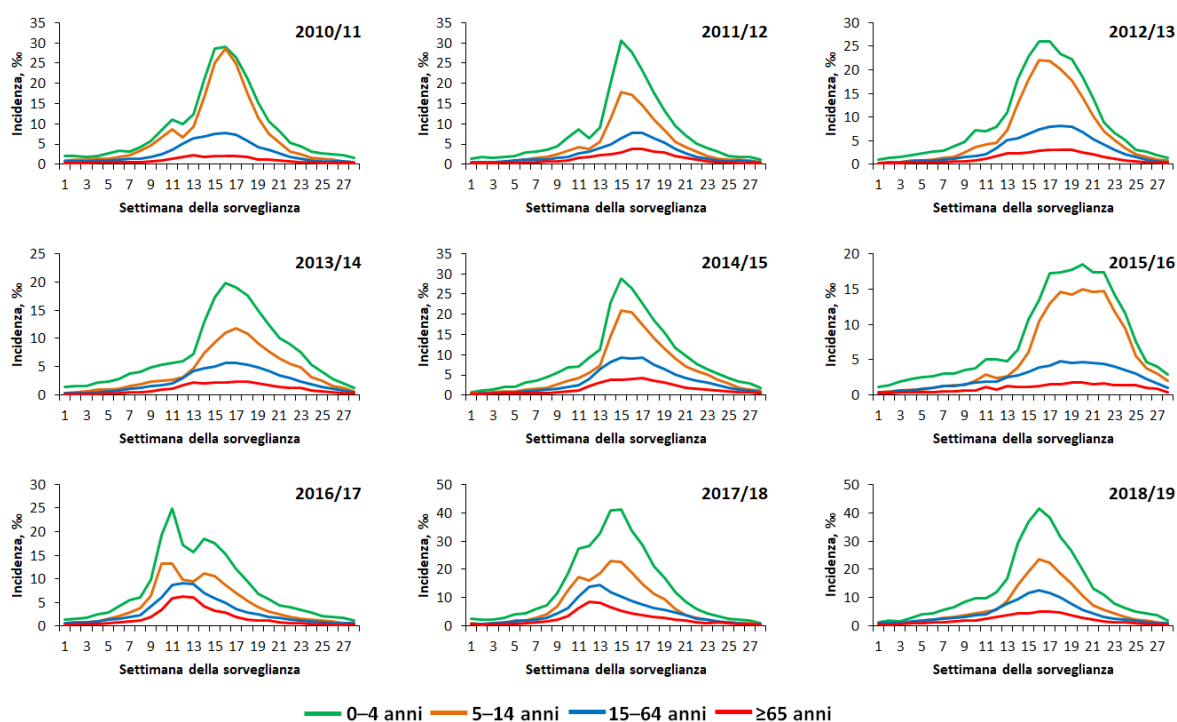
TABELLA 1

Stagione	Classe di età, anni				Livello di intensità ^a	
	Totale	0-4	5-14	15-64	≥65	
2010/11	9,8	25,1	19,7	8,0	2,7	Basso
2011/12	8,2	22,2	17,5	7,2	3,7	Intermedio
2012/13	10,2	25,6	18,7	8,8	3,7	Intermedio
2013/14	7,6	20,6	11,8	6,9	3,1	Intermedio
2014/15	10,4	24,6	16,9	9,6	4,5	Medio-alto
2015/16	8,0	22,1	16,0	6,9	2,8	Basso
2016/17	9,0	22,0	12,6	8,4	4,9	Medio alto
2017/18	14,3	37,6	20,7	13,2	7,4	Molto alto
2018/19	13,4	36,6	19,3	12,6	6,1	Alto
Media	10,1	26,3	17,0	9,1	4,3	-

Nota: ^aA seconda della nuova definizione del valore soglia epidemico basato sul *Moving Epidemic Method*

FIGURA 2

INCIDENZA PER SETTIMANA DI ILI NELLA POPOLAZIONE, IN ITALIA, NEL PERIODO POST-PANDEMICO, PER STAGIONE E FASCIA DI ETÀ



Nelle 9 stagioni influenzali esaminate il picco nella popolazione generale è mediamente raggiunto alla settimana 4 (ultima settimana di gennaio). Nelle stagioni 2016/17 (settimana 52, ovvero l'ultima settimana di dicembre) e 2017/18

(settimana 2, ovvero la seconda settimana dell'anno 2018) il picco di massima incidenza settimanale è risultato anticipato rispetto alle altre stagioni (Tabella 3). Generalmente il picco di massima incidenza settimanale di ILI nelle

TABELLA 2

INCIDENZA AL PICCO DI ILI (‰), PER STAGIONE INFLUENZALE E FASCIA DI ETÀ					
Stagione	Classe di età, anni				
	Totale	0-4	5-14	15-64	≥65
2010/11	11,0	29,1	28,6	7,8	2,3
2011/12	9,6	30,6	17,8	7,8	3,8
2012/13	10,0	26,1	22,1	8,2	3,1
2013/14	6,7	19,8	11,8	5,7	2,4
2014/15	10,9	28,7	20,9	9,3	4,2
2015/16	6,1	18,4	15,0	4,8	1,8
2016/17	9,6	24,9	13,3	9,2	6,3
2017/18	14,7	41,0	23,0	14,5	8,6
2018/19	14,1	41,6	23,5	12,5	5,2
Media	10,3	28,9	19,6	8,9	4,2

TABELLA 3

LA SETTIMANA DEL PICCO (L'INCIDENZA MASSIMA) DI ILI (‰), PER STAGIONE INFLUENZALE E FASCIA DI ETÀ					
Stagione	Classe di età, anni				
	Totale	0-4	5-14	15-64	≥65
2010/11	S5	S5	S5	S5	S2
2011/12	S5	S4	S4	S5	S5
2012/13	S6	S6	S5	S7	S7
2013/14	S6	S5	S6	S6	S7
2014/15	S4	S4	S4	S4	S6
2015/16	S8	S8	S8	S6	S8
2016/17	S52	S52	S51	S1	S1
2017/18	S2	S4	S3	S2	S1
2018/19	S5	S5	S5	S5	S5
Media	S4	S4	S4	S5	S5

fasce giovanili precede il picco nelle fasce di età più adulte e anziane (Figura 3).

Assumendo il valore soglia dell'incidenza settimanale delle ILI di $\geq 2\%$ (come dalla definizione precedente [14]), si osserva che il periodo epidemico inizia generalmente alla settimana 50 (seconda settimana di dicembre) e si conclude alla settimana 12 (terza settimana di marzo). Nelle ultime tre stagioni l'inizio del periodo epidemico è stato anticipato (settimana 47/48). In generale, il periodo epidemico inizia prima e finisce dopo nei soggetti più giovani rispetto ai soggetti più grandi, con un andamento proporzionale (Tabella 4).

Il periodo epidemico dura in media 15

settimane. La stagione influenzale in cui il periodo epidemico è durato più a lungo è stata quella del 2018/19 (19 settimane) mentre la stagione in cui è durato meno è quella del 2011/12 (13 settimane). La durata del periodo epidemico mostra un *trend* decrescente dalla fascia di popolazione 0-4 anni (24 settimane) a quella dei soggetti di età ≥ 65 anni (7 settimane) (Tabella 4).

Analisi dei dati della sorveglianza InFluWeb

Il sistema di sorveglianza InFluWeb mostra generalmente un alto livello di correlazione ($r > 0,65$) con i dati provenienti da InFluNet-Epi.

FIGURA 3

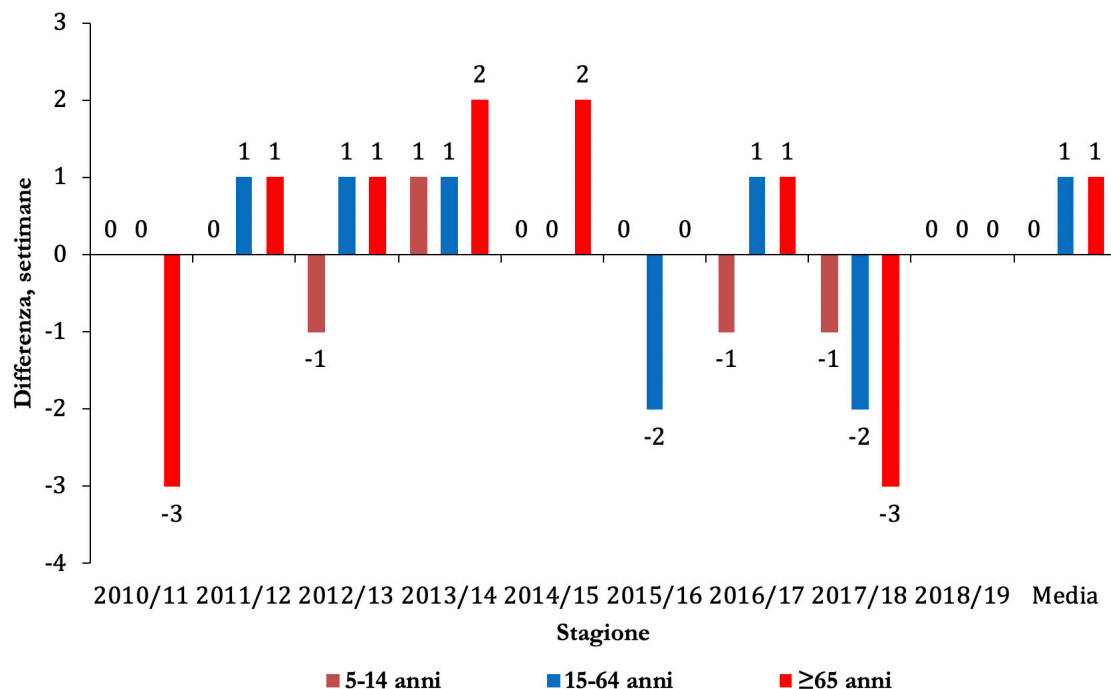
 DIFFERENZE ETÀ SPECIFICHE NELLE SETTIMANE DI PICCO DELLE ILI, PER STAGIONE
(CLASSE DI ETÀ DI RIFERIMENTO: BAMBINI DI ETÀ 0-4 ANNI)


TABELLA 4

TEMPISTICHE DEI PERIODI EPIDEMICI, PER STAGIONE E FASCIA DI ETÀ

STAGIONE	INIZIO E FINE DEL PERIODO EPIDEMICO					DURATA DEL PERIODO EPIDEMICO, SETTIMANE				
	TOTALE	0-4	5-14	15-64	≥65	TOTALE	0-4	5-14	15-64	≥65
2010/11	S50-S11	S45-S16	S48-S12	S51-S10	S2-S5	14	24	17	12	4
2011/12	S51-S11	S46-S14	S50-S12	S52-S10	S2-S9	13	21	15	11	8
2012/13	S51-S13	S46-S15	S50-S14	S52-S13	S2-S10	15	22	17	14	9
2013/14	S52-S13	S45-S16	S50-S14	S52-S12	S2-S8	14	24	17	13	7
2014/15	S51-S13	S46-S16	S50-S14	S52-S13	S1-S9	15	23	17	14	9
2015/16	S52-S14	S45-S16	S51-S16	S1-S14	-	16	25	19	14	0
2016/17	S48-S9	S45-S14	S47-S10	S49-S9	S51-S5	14	22	16	13	7
2017/18	S48-S12	S42-S16	S47-S12	S48-S12	S50-S9	17	27	18	17	12
2018/19	S47-S13	S45-S16	S47-S15	S47-S13	S52-S10	19	24	21	19	11
Media	S50-S12	S50-S15	S49-S13	S49-S12	S1-S7	15	24	17	14	7

Ad esempio, la Figura 4 mostra che l'incidenza di ILI nell'ultima stagione 2018/19, stimata dal sistema di sorveglianza Influnet-Epi nella popolazione generale, è sovrapponibile ($r=0,70$, $p<0,001$) a quella stimata da Influnet-Web. Tuttavia, l'andamento dell'incidenza riportato da Influnet-Epi è più lineare rispetto a quello riportato da Influnet-Web.

Analisi dei dati della sorveglianza virologica (Influnet-Vir)

In Tabella 5 sono riportati il totale di campioni raccolti, il numero di campioni risultati positivi e il tasso di positività dalla stagione influenzale 2010/11 a quella del 2018/19. Negli anni si evidenzia un incremento

FIGURA 4

CONFRONTO TRA I SISTEMI DI SORVEGLIANZA INFLUNET-EPI E INFLIWEB NELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA NELLA STAGIONE 2018/19

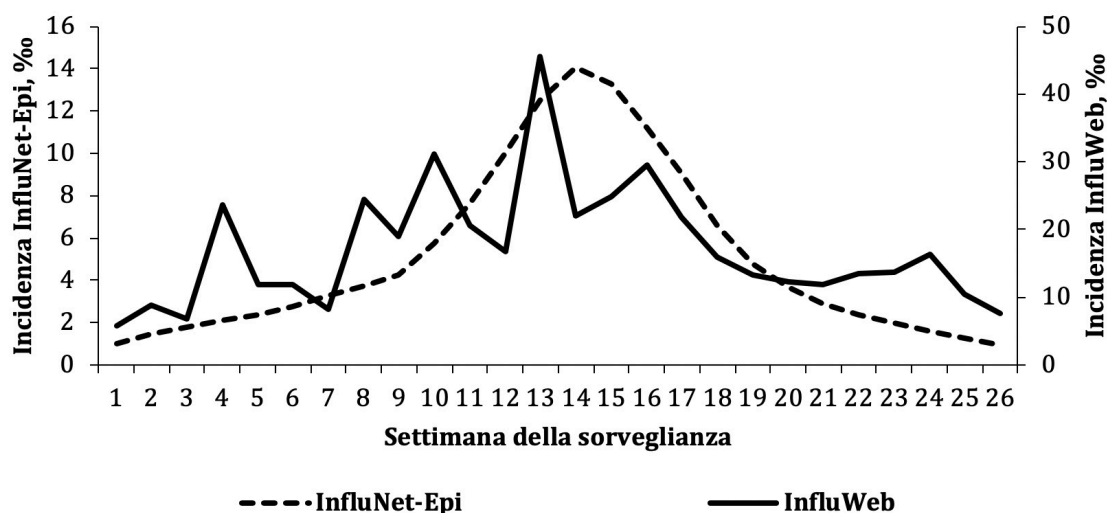


TABELLA 5

NUMERO DI CAMPIONI RACCOLTI, NUMERO DI CAMPIONI POSITIVI E TASSO DI POSITIVITÀ DEI CAMPIONI ANALIZZATI SUL TOTALE RACCOLTI, PER STAGIONE

Parametro	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
Totale campioni raccolti	9.229	4.667	5.535	4.444	10.299	8.971	12.034	16.135	20.009
Totale campioni positivi	2.880	1.671	2.125	1.036	3.708	2.422	3.518	5.494	6.368
Tasso positività	31%	36%	38%	23%	36%	27%	29%	34%	32%

dei campioni raccolti (test di Mann-Kendall: $p < 0,05$), anche in correlazione con l'incidenza registrata. Andando ad analizzare il tasso di positività nelle 9 stagioni considerate, si osserva come questo oscilli tra il 23 e il 38% del totale dei campioni analizzati, attestandosi mediamente sul 32%.

I dati riportati in Figura 5, raccolti durante le ultime 9 stagioni di sorveglianza virologica, mostrano una maggiore diffusione del virus influenzale di tipo A. In particolare, in sei stagioni influenzali (2010/11, 2011/12, 2013/14, 2014/15, 2016/17 e 2018/19) è riportata una maggiore diffusione del virus influenzale di tipo A rispetto al virus B. La diffusione del virus di tipo B è stata maggiore, invece, in tre stagioni: nella stagione 2012/13 (42% A vs 58% B) e soprattutto nelle più recenti stagioni influenzali 2015/16 (43% A vs 57% B) e 2017/18 (40% A vs 60% B). In particolare, in queste tre stagioni il virus

di tipo B non ha superato una diffusione superiore al 60%.

L'elaborazione dei dati Influnet-Vir in merito alla distribuzione dei sottotipi di virus A circolanti mostra come i due sottotipi virali maggiormente diffusi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) siano ugualmente distribuiti nelle ultime 9 stagioni. Il sottotipo A(H1N1)pdm09 è circolato maggiormente nelle stagioni 2010/11, 2012/13, 2014/15 e 2017/18. Il sottotipo A(H3N2) è circolato maggiormente nelle stagioni influenzali 2011/12, 2013/14, 2015/16 e 2016/17. Nella stagione 2018/19 i sottotipi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) hanno co-circolato in ugual misura (Figura 6).

L'analisi della distribuzione del virus influenzale di tipo B nelle stagioni dal 2010/11 al 2018/19 mostra una maggiore diffusione del *lineage* Yagamata nelle stagioni 2012/13, 2014/15, 2016/17 e 2017/18. Il *lineage* Victoria

FIGURA 5

DISTRIBUZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI A E B IN ITALIA NELLE STAGIONI INFLUENZALI DAL 2010/11 AL 2018/19

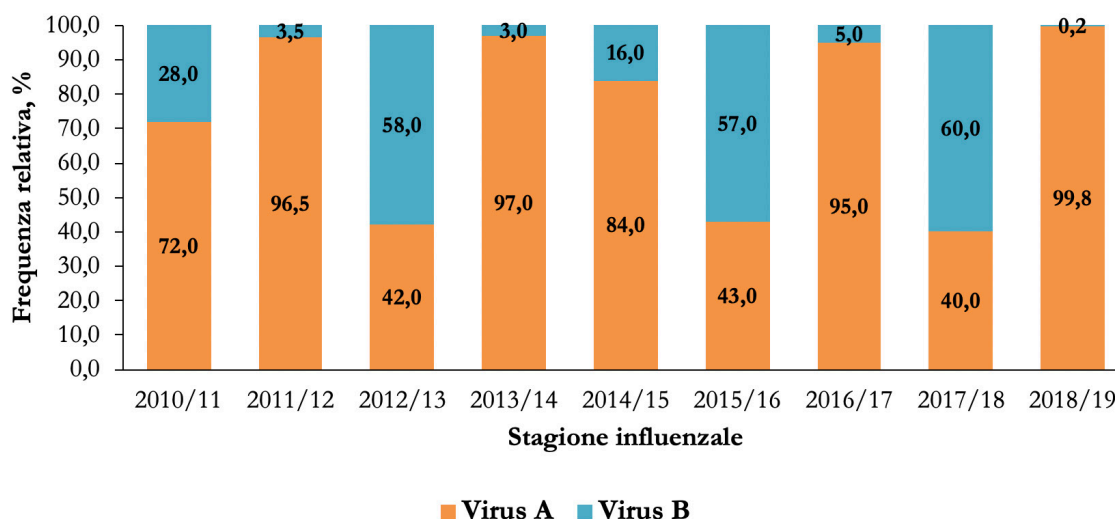
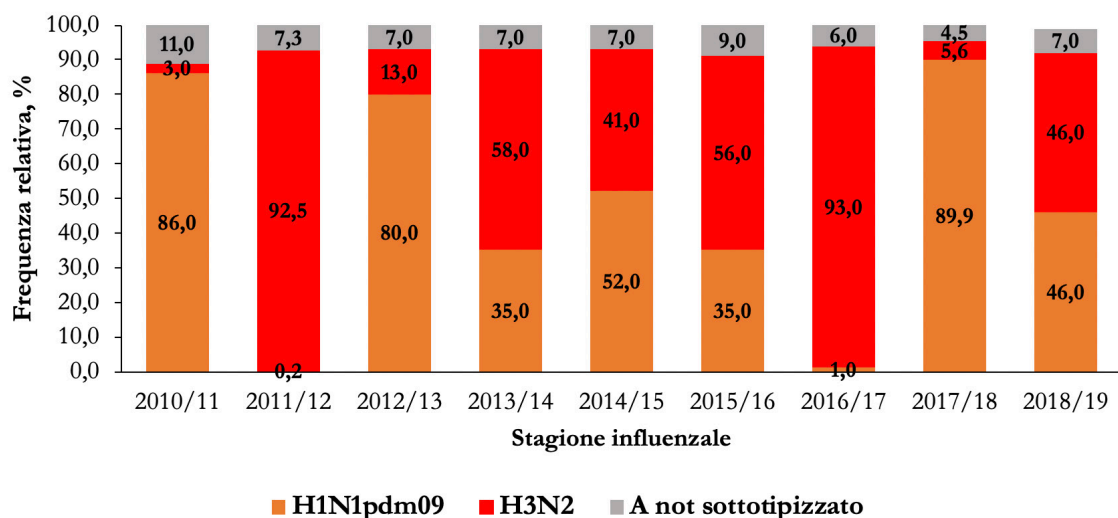


FIGURA 6

DISTRIBUZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI A IN ITALIA NELLE STAGIONI INFLUENZALI DAL 2010/11 AL 2018/19



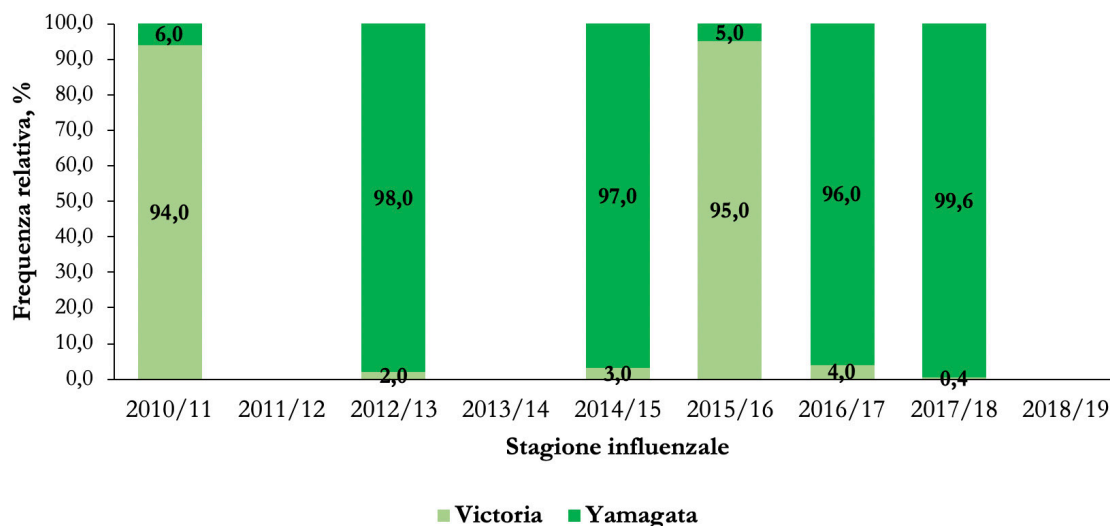
è risultato avere una maggiore diffusione in due stagioni (2010/11 e 2015/16). Per le stagioni 2011/12 e 2013/14 i dati non sono disponibili, ma nei report di sorveglianza virologica è comunque riportata una maggiore diffusione del *lineage* Yamagata. Nella stagione 2018/19 sono stati analizzati solo 9 campioni di virus B: 3 Yamagata, 2 Victoria e 4 a *lineage* non identificato (Figura 7).

Revisione della letteratura scientifica

Su 332 articoli, identificati con la revisione della letteratura ed esaminati, ne sono stati esclusi 235 perché pubblicati in anni precedenti al 2011, e poi altri 71 perché, nonostante fossero stati pubblicati successivamente al 2011, facevano riferimento a stagioni influenzali precedenti alla stagione 2010/2011. Dei 26 *full*

FIGURA 7

DISTRIBUZIONE DEI DUE LINEAGES VICTORIA E YAGAMATA DEL VIRUS B IN ITALIA NELLE STAGIONI INFLUENZALI DAL 2010/11 AL 2018/19



texts valutati, un totale di 10 studi [23–32] sono stati inclusi nel presente lavoro.

La Tabella 6 riporta le caratteristiche e i risultati principali degli studi inclusi. La maggior parte degli studi erano condotti in Lombardia e in più stagioni influenzali. I risultati dei singoli studi sono del tutto coerenti con le analisi della sorveglianza epidemiologica e virologica riportati sopra.

DISCUSSIONE

La descrizione dell'epidemiologia di una condizione di salute è una parte essenziale del processo di *Health Technology Assessment* (HTA) [33]. Il presente capitolo ha cercato di analizzare in modo sistematico i principali flussi dei dati italiani relativi in particolare alla sorveglianza epidemiologica (delle ILI) e quella virologica. L'analisi è stata completata con una revisione della letteratura italiana pubblicata.

Nelle nove stagioni esaminate le curve epidemiche delle ILI si differivano notevolmente sia dal punto di vista del *timing* (l'inizio e la durata del periodo epidemico) sia dal punto di vista della magnitudine dell'incidenza (sia al picco che cumulativa). Un *pattern* simile è stato osservato nella ricerca italiana pluri-stagionale [28,29]. Queste differenze possono essere attribuite ai diversi fattori inclusi legati ai virus circolanti, alle caratteristiche della popolazione

esposta, alle differenze interregionali nella rappresentatività della popolazione e nella raccolta dei dati, ai fattori ambientali (e.g. la temperatura media e l'umidità) e molti altri. Inoltre, un'analisi di Thomas et al. [34] ha dimostrato che le curve epidemiche si differenziano anche in funzione di una serie di variabili inosservate o di fattori endogeni dei diversi sistemi di sorveglianza.

Abbiamo in seguito dimostrato una netta relazione inversa tra la fascia di età e l'incidenza delle ILI. Infatti, la fascia di età da sola ha spiegato l'82% della varianza dell'incidenza cumulativa delle ILI. Indipendentemente dalla stagione considerata, i bambini piccoli erano i più colpiti, mentre il tasso di attacco negli anziani era il più basso. Una recente meta-analisi di Jayasundara et al. [35] ha stabilito che il tasso di attacco base (i.e. nella popolazione non vaccinata) del virus influenzale è di 3,5% (IC 95%: 2,3–4,6%) e di 15,2% (IC 95%: 11,4–18,9%) rispettivamente negli adulti e nei bambini: una differenza di oltre 4 volte. La differenza era particolarmente alta (di 9,3 volte) per quel che riguarda il tasso di attacco base del tipo virale B (0,59% vs 5,50% rispettivamente negli adulti e nei bambini) [35].

Negli anziani la ridotta incidenza di ILI, sia cumulativa che settimanale, e la minor durata delle epidemie trovano diverse possibili motivazioni. Innanzitutto, gli anziani possono avere una memoria immunologica verso un

TABELLA 6

CARATTERISTICHE E RISULTATI PRINCIPALI DEGLI STUDI INCLUSI				
Regione	Stagione	Popolazione dello studio	Risultati principali	Rif
Lombardia	2010/11	Pazienti positivi a A(H1N1)pdm09 (N=139) di età 1 mese-85 anni	Il 32,4%, il 28,8% e il 38,8% dei pazienti positivi al virus A(H1N1)pdm09 presentavano rispettivamente una malattia severa, moderata e lieve. I pazienti con la malattia severa erano in età più avanzata rispetto a quelli con la malattia lieve (età mediana: 52 vs 34 anni; p=0,01).	23
Liguria	2010/11	Popolazione che si reca al Pronto Soccorso	La soglia epidemica è stata superata nella settimana 48 nella popolazione adulta e nella settimana 49 nei bambini. Il picco è stato raggiunto nella settimana 52. La maggior parte dei virus apparteneva a A(H1N1)pdm09 (il 67%) seguito dal virus B (il 24%).	24
Toscana	2010/11, 2011/12	Popolazione con distress respiratorio acuto (ARDS) ricoverata nelle unità di terapia intensiva	Nella stagione 2010/11 l'infezione da virus influenzale è stata diagnosticata nel 33% (49/150) dei pazienti; tutti i virus isolati erano del tipo A(H1N1)pdm09. Nella stagione 2011/12 l'incidenza dell'infezione da virus influenzale, del tipo A(H3N2), è stata significativamente più bassa (12%, 7/60) rispetto alla stagione precedente.	25
Lombardia	2010/11, 2011/12	Popolazione generale	Le curve epidemiologiche delle ILI in entrambe le stagioni erano simili a quelle osservate nel periodo pre-pandemico. A(H1N1)pdm09 era predominante nella stagione 2010/11 (61%), mentre A(H3N2) era predominante nella stagione 2011/12 (88%). Il sequenziamento di HA dei ceppi A(H1N1)pdm09 ha dimostrato che questi appartenevano a un gruppo genetico diverso anche se erano ancora molto simili al ceppo di riferimento A/California/07/2009. I virus A(H3N2) isolati nella stagione 2011/12 appartenevano al clade A/Victoria/208/2009, mentre il ceppo di riferimento vaccinale era A/Perth/16/2009. I ceppi B di entrambi i lineages co-circolavano in diverse proporzioni con un notevole rialzo nella circolazione del lineage Yamagata nella stagione 2011/12.	26
Regioni CIRI-IT ^a	2010/11, 2011/12	Popolazione generale	In entrambe le stagioni il picco dell'incidenza delle ILI nella popolazione generale è stato raggiunto nella settimana 5. La maggior parte dei casi si è verificata nei bambini <14 anni di età. La stagione 2010/11 è stata dominata dal virus A(H1N1)pdm09, mentre la stagione 2011/12 dal sottotipo A(H3N2).	27

Note: ^aComprendono: Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Abruzzo, Puglia, Calabria e Sicilia; ^bLo studio ha analizzato un totale di 10 stagioni influenzali; tuttavia, solo le stagioni post-pandemiche sono state incluse.

maggior numero di ceppi virali rispetto ai soggetti più giovani, avendo superato molte

stagioni influenzali; in altre parole l'esposizione progressiva ai virus antigenicamente simili può

TABELLA 6 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE E RISULTATI PRINCIPALI DEGLI STUDI INCLUSI				
Regione	Stagione	Popolazione dello studio	Risultati principali	Rif
Lombardia	2010/11, 2011/12, 2012/13, 2013/14 ^b	Popolazione generale	Nelle stagioni 2010/11, 2011/12 e 2012/13 l'incidenza al picco delle ILI nella popolazione generale è stata >8%. La stagione 2013/14 è stata associata con un'incidenza al picco più bassa (4,94%). Una correlazione inversa tra l'età e l'incidenza è stata osservata in tutte le stagioni. Nella stagione 2010/11 il virus A(H1N1)pdm09 era predominante (60%), mentre il virus B è stato identificato nel 35% dei casi. Il sottotipo A(H3N2) era predominante nelle stagioni 2011/12 (87%) e 2013/14 (70%). Il tipo B era predominante nella stagione 2012/13 (78%).	28
Lombardia, Emilia-Romagna	2010/11, 2011/12, 2012/13, 2013/14, 2014/15	Soggetti con ILI (N=75)	Non sono stati identificati i casi umani dovuti ai virus suini; tuttavia, infezioni del virus A(H1N1)pdm09 sono state ritrovate nei suini.	29
Lombardia	2015/16	Popolazione pediatrica (N=763) che si reca al Pronto Soccorso	Il virus dell'influenza è stato identificato nel 17,9% dei bambini. Di questi il 48,2% apparteneva al tipo A e il restante 51,8% al tipo B. Tutti i bambini positivi non erano vaccinati. La maggior parte (93%) dei virus B apparteneva al lineage Victoria non incluso nella formulazione trivalente.	30
Lombardia	2010/11, 2011/12, 2012/13, 2013/14, 2014/15, 2015/16, 2016/17	Popolazione pediatrica ≤5 anni con ILI (N=593)	Il 46% (IC 95%: 42–50%) dei bambini con ILI era positivo al virus dell'influenza. In sette stagioni considerate, il virus A(H3N2) era identificato più frequentemente [42,9% (IC 95%: 37,1–48,8%)], seguito da B [33,3% (IC 95%: 28,0–39,1%)] e A(H1N1)pdm09 [23,8% (IC 95%: 18,8–28,8%)]. A(H3N2) era predominante nelle stagioni 2011/12, 2013/14 e 2016/17. A(H1N1)pdm09 era predominante nelle stagioni 2010/11 e 2014/15, mentre il tipo B era predominante nelle stagioni 2012/13 e 2015/16.	31
Liguria, Sicilia	2010/11, 2011/12, 2012/13, 2013/14, 2014/15, 2015/16	Popolazione con ILI (sia ospedalizzata che non)	Il virus B era predominante nella stagione 2012/13, mentre il virus B predominava durante le stagioni 2010/11, 2011/12, 2013/14 e 2014/15. Nella stagione 2015/16 il virus A (60%) e B (40%) co-circolavano. La maggior parte dei casi dovuti al virus B si è registrata nei bambini ≤14 anni. Il lineage Victoria era più frequente nelle popolazioni giovanili e nel setting comunitario, mentre il lineage Yamagata era più frequente nei soggetti ospedalizzati.	32

Note: ^aComprendono: Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Abruzzo, Puglia, Calabria e Sicilia; ^bLo studio ha analizzato un totale di 10 stagioni influenzali; tuttavia, solo le stagioni post-pandemiche sono state incluse.

essere protettiva e i soggetti anziani hanno una probabilità matematicamente maggiore di essere esposti a tali virus [36]. Tale ipotesi

è particolarmente pronunciata per quel che riguarda il virus del tipo B. Il virus B rispetto ai virus del tipo A [specialmente A(H3N2)] è

geneticamente più stabile grazie a un tasso di mutazioni significativamente più basso [37]. È stato inoltre dimostrato che la maggior parte della popolazione di età >20 anni è stata già esposta al virus del tipo B; infatti, i soggetti in età adulta e soprattutto gli anziani presentano spesso notevoli livelli di titoli anticorpali preesistenti contro il virus B [38]. Questo fatto potrebbe spiegare una differenza di >9 volte nel tasso di attacco base tra i bambini e gli adulti/anziani stimata da Jayasundara et al. [35].

La seconda spiegazione può essere ascrivibile al fatto che gli anziani hanno un numero di contatti interpersonali giornalieri minore rispetto ai giovani, e da ciò risulta una ridotta circolazione dei virus nella fascia d'età >65 anni. Infatti, i modelli italiani [39] confermano questa ipotesi. D'altronde, è generalmente riconosciuto che i bambini spesso giocano un ruolo di *spreaders* del virus (i.e. "portano il virus in casa") anche a causa dei maggiori contatti sociali. Uno studio del 2008 afferma che la disseminazione dei virus potrebbe iniziare dagli adolescenti in età scolare a causa dell'elevato numero di contatti interpersonali giornalieri [40]. Altri studi riportano, invece, che il ruolo principale nella disseminazione dell'influenza sarebbe attribuibile ai bambini di 0–4 anni e, in particolare, a quelli di 3–4 anni (frequentanti il primo anno della scuola dell'infanzia) [41,42]. Anche i dati di Influnet sembrerebbero dimostrare che i *drivers* delle epidemie influenzali sono i bambini di 0–4 anni. Le principali spiegazioni potrebbero essere le basse coperture vaccinali in questa fascia di età, la "verginità" del sistema immunitario dei bambini nei confronti dei virus influenzali, l'elevato numero di contatti interpersonali con parenti e compagni d'asilo. Il modello dinamico italiano di Lunelli et al. [43], ad esempio, ha stimato che la frazione dei soggetti suscettibili è del circa 100% nei bambini di età 0–14 anni, mentre negli anziani è di 20–46%.

Infine, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta gratuitamente annualmente ai soggetti di età superiore ai 65 anni in Italia, e in questa fascia d'età le coperture vaccinali antinfluenzali sono più alte, anche se non ottimali, rispetto alle altre fasce di popolazione [44].

I risultati dell'analisi del sistema di sorveglianza Influnet-Vir mostrano una maggiore diffusione del virus influenzale di tipo A nelle stagioni analizzate, tanto che, sia per la maggior sintomatologia e mortalità, è sempre stata posta maggiore attenzione sul

monitoraggio del virus influenzale A, come confermato da quanto riportato in letteratura [45–48]. Tuttavia, un progressivo aumento della diffusione del virus di tipo B è stato registrato nelle recenti stagioni influenzali, in particolare nei bambini [30,32].

L'analisi sistematica dei dati della sorveglianza virologica ha permesso anche di individuare un importante *knowledge gap*: non sono pubblicamente disponibili i dati età specifici della distribuzione dei tipi/sottotipi/*lineages* virali. La revisione della letteratura ha permesso di colmare questo *gap* solo parzialmente. È ben noto che influenza è una malattia altamente età specifica e lo è anche per quel che riguarda gli aspetti virologici. La revisione sistematica/meta-regressione di Panatto et al. [49], ha infatti sottolineato come il virus del tipo B è più comunemente diagnosticato nei bambini e adolescenti rispetto agli adulti e soprattutto agli anziani. Un'analisi di 358.796 casi di influenza confermata (dati raccolti nel periodo 1999–2014 e provenienti da 29 Paesi) recentemente pubblicata da Caini et al. [50] dimostra che i virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B sono i principali responsabili rispettivamente negli adulti, negli anziani e nei bambini di età 5–17 anni. D'altronde, un modello matematico di Lunelli et al. [43] ha predetto che rispetto agli adulti e agli anziani i bambini erano più suscettibili ai virus appartenenti a A(H1N1) e B, mentre per quel che riguarda il sottotipo A(H3N2) non è stato trovato un *pattern* età specifico solido. Infine, i parametri *input* virologici utilizzati per popolare i modelli farmaco-economici (vedi Capitolo 5) del presente report HTA sono basati sui dati in fase di pubblicazione (cortesia Prof. Elena Pariani) provenienti dalla Regione Lombardia, in quanto, come specificato precedentemente, i dati Nazionali non sono reperibili. I dati lombardi - che comunque correlano altamente con i dati Nazionali per quel che riguarda la distribuzione dei (sotto)tipi nella popolazione generale - suggeriscono che nel periodo post-pandemico il virus A(H3N2) è stato mediamente più frequente negli anziani, mentre il tipo B nei bambini.

Pertanto, la letteratura internazionale suggerisce che suddividendo per fascia di età la distribuzione dei virus influenzali, si può osservare una maggior diffusione del tipo B nelle classi di età inferiore e una prevalenza maggiore del tipo A e, in particolare del sottotipo A(H3N2), tra la popolazione anziana,

su cui è necessario porre particolare attenzione per le potenziali e gravi complicanze che possono esitare in ospedalizzazioni. Infatti, uno studio italiano condotto nel periodo trentennale [51] ha dimostrato che rispetto alle stagioni dominate da A(H1N1) o B, quelle dominate da A(H3N2) sono state associate con un tasso di eccesso di mortalità per polmonite e influenza diverse volte maggiori sia negli over65 (0,15 per 100.000 vs 1,04 per 100.000) che negli adulti di età 45–64 anni (4,61 per 100.000 vs 18,37 per 100.000).

In seguito, abbiamo mostrato che il sistema partecipativo InFluWeb correla altamente con quello InFluNet-Epi. A differenza dei sistemi di sorveglianza tradizionali, i sistemi partecipativi *near-real-time* possono avere dei vantaggi significativi. In primis, tale sistema è capace di coprire anche i soggetti con ILI che non si recano dal proprio medico di fiducia. Infatti, Perotta et al. [17] hanno dimostrato che soltanto un terzo dei soggetti con ILI cercano una consulenza medica. Inoltre, il comportamento di help seeking negli utilizzatori di InFluWeb è altamente variabile tra le fasce di età: è massimo nei bambini <15 anni ed è minimo nei soggetti di età 15–24 anni [17]. Il principale svantaggio è legato al cosiddetto “*age-related digital divide*” in quanto la popolazione anziana rimane spesso esclusa dalla penetrazione delle nuove tecnologie [52]. Infatti, la popolazione InFluWeb è statisticamente diversa da quella ISTAT [17]. Tuttavia, gli autori del presente Capitolo ritengono che il sistema InFluWeb sia una valida integrazione ai sistemi di sorveglianza esistenti.

La revisione della letteratura italiana pubblicata ha identificato pochi articoli di rilevanza regionale che comunque erano in linea con i risultati dell'analisi dei dati provenienti da InFluNet. La ragione principale di tale somiglianza sta nel fatto che la maggior parte degli articoli inclusi sono stati condotti dai gruppi di ricerca appartenenti alla rete InFluNet. Gli studi inclusi erano principalmente focalizzati sugli aspetti puramente descrittivi. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi di epidemiologia analitica.

CONCLUSIONI

In conclusione, dall'analisi dei dati epidemiologici emerge che l'incidenza settimanale e quella cumulativa di ILI sono piuttosto

variabili nelle ultime stagioni 2010/11–2018/19 in Italia. L'influenza coinvolge mediamente il 10% della popolazione, con un minimo pari al 7,6% nella stagione 2013/14 ed un massimo di 14,3% nella stagione 2017/18. In particolare, le ultime due stagioni (2017/18 e 2018/19) sono state ad alta intensità, con un numero di casi pari a 8,7 e 8,1 milioni. Inoltre, l'incidenza settimanale e quella cumulativa di ILI mostrano un trend inversamente proporzionale all'età.

La settimana di massima incidenza e la durata del periodo epidemico sono variabili. La massima incidenza settimanale è solitamente raggiunta alla settimana 4 (ultima settimana di gennaio) con il picco di massima incidenza nelle fasce giovanili che precede generalmente il picco nelle fasce di età più adulte e anziane. Il periodo epidemico dura in media 15 settimane, con un *trend* decrescente dalla fascia di popolazione 0–4 anni (24 settimane) a quella dei soggetti di età ≥65 anni (7 settimane). Il periodo epidemico inizia generalmente alla settimana 50 e si conclude alla settimana 12. Il periodo epidemico inizia prima e finisce dopo nei soggetti più giovani rispetto ai soggetti più grandi, con un andamento proporzionale.

È inoltre da rilevare l'anticipo dell'inizio del periodo epidemico e della settimana di massima incidenza settimanale riscontrato nelle ultime stagioni.

Dal punto di vista virologico, si osserva una maggiore diffusione dei virus influenzali A in 6 su 9 stagioni influenzali, con i due sottotipi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) maggiormente diffusi ed equamente distribuiti. La diffusione dei virus B è stata maggiore in 3 stagioni su 9 (2012/13, 2015/16 e 2017/18), con maggiore diffusione del *lineage* Yamagata. I virus A/H1N1pdm09 e i virus B hanno una maggiore diffusione nelle fasce d'età più giovani, mentre il virus A/H3N2 nella popolazione anziana e grande anziana. La necessità di avere i dati età e (sotto)tipo specifici è stata sottolineata anche nel contesto dell'appropriatezza dell'uso dei diversi tipi di vaccini attualmente disponibili in Italia.

I dati di sorveglianza epidemiologica e virologica, nonostante la variabilità legata alle diverse stagioni, mostrano comunque uno schema generale comune. Quello che è difficile ipotizzare e prevedere è il livello di intensità raggiungibile ad ogni nuova stagione influenzale. L'influenza quindi rimane nella categoria delle infezioni chiamate “*predicting the unpredictable*” [53].

Pertanto, vista la grande variabilità epidemiologica dell'influenza, che può raggiungere alti livelli di incidenza in poche settimane, come avvenuto nelle ultime stagioni, e la grande variabilità virologica a cui sono soggetti i virus influenzali, l'influenza ha tutte le caratteristiche per diventare un rischio sanitario di rilevante importanza. Questo è tanto più vero se consideriamo che quanto riportato dal sistema di sorveglianza epidemiologica e i relativi casi stimati rappresentano una

sottostima della reale incidenza di influenza perché molti casi non vanno dal proprio medico oppure vengono direttamente ospedalizzati, e quindi non notificati.

L'attenta e precisa sorveglianza epidemiologica e virologica deve essere quindi garantita e mantenuta per evidenziare ogni possibile variazione e attivare prontamente gli opportuni interventi preventivi e di controllo. I sistemi di sorveglianza emergenti, come ad esempio InFluWeb, possono essere d'aiuto.

Bibliografia

- [1] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases, 8th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Types of influenza viruses. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- [3] Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
- [4] Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 4th edition. London, New York and Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [5] 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.
- [6] World Health Organization. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ*. 1980;58(4):585-91.
- [7] Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990 Mar;175(1):59-68.
- [8] Richard M, Fouchier RA. Influenza A virus transmission via respiratory aerosols or droplets as it relates to pandemic potential. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(1):68-85.
- [9] Talbot HK. Influenza in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):757-66.
- [10] Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses*. 2016;8(4):96.
- [11] Ministero della Salute. Sorveglianza epidemiologica e virologica. Protocollo Operativo InFluNet: stagione 2018-19. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2786_allegato.pdf
- [12] European Center for Disease Control and Prevention (ECDC). The 2009 A(H1N1) pandemic in Europe: A review of the experience. Disponibile su: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101108_SPR_pandemic_experience.pdf
- [13] Istituto Superiore di Sanità (ISS). FluNews-Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews>
- [14] 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>
- [15] Istituto Superiore di Sanità (ISS). InFluNet. Sorveglianza Virologica. Disponibile su: <http://old.iss.it/flu/index.php?lang=1&anno=2019&tipo=10>
- [16] InFluWeb. Disponibile su: www.influweb.it
- [17] 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.
- [18] 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/>
- [19] Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143.
- [20] Kheiraoui F, 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 2015;4(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2015-v4-n5.pdf>.
- [21] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zaccaro D, Gasparini R, et al. Valutazione di Health Technology (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. QIJPH 2017;6(9). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
- [22] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, et al. The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra (®) in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment. J Prev Med Hyg. 2018;59(1 Suppl 1): E1-E86.
- [23] Piralla A, Pariani E, Rovida F, Campanini G, Muzzi A, Emmi V, et al. Segregation of virulent influenza A(H1N1) variants in the lower respiratory tract of critically ill patients during the 2010-2011 seasonal epidemic. PLoS One. 2011;6(12): e28332.
- [24] De Florentiis D, Parodi V, Orsi A, Rossi A, Altomonte F, Canepa P, et al. Impact of influenza during the post-pandemic season: epidemiological picture from syndromic and virological surveillance. J Prev Med Hyg. 2011;52(3):134-6.
- [25] Peris A, Bonizzoli M, Zagli G, Azzi A. Virological screening in cases of ALI/ARDS. J Hosp Infect. 2012;82(4):300-1.
- [26] Pariani E, Amendola A, Ranghiero A, Anselmi G, Zanetti A. Surveillance of influenza viruses in the post-pandemic era (2010-2012) in Northern Italy. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(3):657-66.
- [27] Gasparini R, Bonanni P, Amicizia D, Bella A, Donatelli I, Cristina ML, et al. Influenza epidemiology in Italy two years after the 2009-2010 pandemic: need to improve vaccination coverage. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(3):561-7.
- [28] Pariani E, Amendola A, Piatti A, Anselmi G, Ranghiero A, Bubba L, et al. Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in Northern Italy. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(1):198-205.
- [29] Chiapponi C, Ebranati E, Pariani E, Faccini S, Luppi A, Baioni L, et al. Genetic analysis of human and swine influenza A viruses isolated in Northern Italy during 2010-2015. Zoonoses Public Health. 2018;65(1):114-123.
- [30] Piralla A, Lunghi G, Ruggiero L, Girello A, Bianchini S, Rovida F, et al. Molecular epidemiology of influenza B virus among hospitalized pediatric patients in Northern Italy during the 2015-16 season. PLoS One. 2017;12(10): e0185893.
- [31] Pellegrinelli L, Bubba L, Galli C, Anselmi G, Primache V, Binda S, et al. Epidemiology and molecular characterization of influenza viruses, human parechoviruses and enteroviruses in children up to 5 years with influenza-like illness in Northern Italy during seven consecutive winter seasons (2010-2017). J Gen Virol. 2017;98(11):2699-711.
- [32] Orsi A, Colomba GME, Pojero F, Calamusa G, Alicino C, Trucchi C, et al. Trends of influenza B during the 2010-2016 seasons in 2 regions of north and south Italy: The impact of the vaccine mismatch on influenza immunisation strategy. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(3):523-31.
- [33] European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model®. Disponibile su: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>.
- [34] 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.
- [35] Jayasundara K, Soobiah C, Thommes E, Tricco AC, Chit A. Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a metaregression analysis. BMC Infect Dis. 2014; 14:670.
- [36] Schoenbaum SC, Coleman MT, Dowdle WR, Mostow SR. Epidemiology of influenza in the elderly: evidence of virus recycling. Am J Epidemiol. 1976;103(2):166-73.
- [37] Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. J Virol. 2006;80(7):3675-8.
- [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):4167-76.
- [39] Lunelli A, Pugliese A, Rizzo C. Epidemic patch models applied to pandemic influenza: contact matrix, stochasticity, robustness of predictions. Math Biosci. 2009;220(1):24-33.
- [40] Glass LM, Glass RJ. Social contact networks for the spread of pandemic influenza in children and teenagers. BMC Public Health. 2008; 8:61.
- [41] Viboud C, Boëlle PY, Cauchemez S, Lavenue A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. Br J Gen Pract. 2004;54(506):684-9.
- [42] Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. Am J Epidemiol. 2005;162(7):686-93.
- [43] Lunelli A, Rizzo C, Puzelli S, Bella A, Montomoli

- E, Rota MC, et al. Understanding the dynamics of seasonal influenza in Italy: incidence, transmissibility and population susceptibility in a 9-year period. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(3):286-95.
- [44] Ministero della Salute. Influenza: dati copertura vaccinale. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>.
- [45] Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(14):30506.
- [46] Finkelman BS, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. *PLoS One*. 2007 Dec 12;2(12): e1296.
- [47] 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.
- [48] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
- [49] Panatto D, Signori A, Lai PL, Gasparini R, Amicizia D. Heterogeneous estimates of influenza virus types A and B in the elderly: Results of a meta-regression analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(4):533-543.
- [50] Caini S, Spreuwenberg P, Kuszniarz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):269.
- [51] 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.
- [52] Domnich A, Panatto D, Signori A, Lai PL, Gasparini R, Amicizia D. Age-related differences in the accuracy of web query-based predictions of influenza-like illness. *PLoS One*. 2015;10(5): e0127754.
- [53] Sehgal N, Woodhead M. Predicting the unpredictable: is it possible clinically to separate H1N1 from non-H1N1 community-acquired pneumonia? *Thorax*. 2011 Mar;66(3):187-8.



Impatto dell'influenza per la salute pubblica e valore della vaccinazione nelle categorie a rischio

Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Chiara de Waure

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia infettiva caratterizzata da un elevato livello di contagiosità e dal potenziale rischio di importanti complicanze soprattutto a carico di alcuni gruppi della popolazione. Per tale ragione l'attuale Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [1] raccomanda la vaccinazione a titolo gratuito nella popolazione ultrasessantacinquenne e in alcune categorie a rischio. Tali categorie includono la popolazione di età compresa tra 6 mesi e 65 anni affetta da patologie che predispongono all'insorgenza di complicanze, bambini e adolescenti sottoposti a terapia con acido acetilsalicilico, soggetti ricoverati in lungodegenza, donne nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, medici e personale sanitario, individui a contatto con soggetti ad alto rischio, categorie di lavoratori particolarmente esposti, la cui malattia comporterebbe ricadute negative sui pubblici servizi e sulla produttività, personale lavorativo esposto ad animali fonte di infezione per virus influenzali non umani [2].

La vaccinazione si configura a livello nazionale come strumento di elezione per controllare l'epidemia influenzale e le sue potenziali complicanze.

Nella Global Influenza Strategy 2019-2030 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [3] viene riportato che ogni anno, nel mondo, i casi di influenza ammontano a 1 miliardo con 3-5 milioni di casi severi e 290.000-650.000 decessi [4].

Tra le complicanze, la più frequente è la polmonite batterica secondaria a sovra-infezione, in particolare da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*. La polmonite virale primaria da influenza non risulta invece

comune, sebbene abbia un'elevata letalità. Altra possibile complicanza, principalmente associata a influenza di tipo B, che può essere osservata nei bambini che assumono acido acetilsalicilico, è la sindrome di Reye. Infine, possono verificarsi miocardite e riacutizzazioni di bronchite cronica e di altre patologie polmonari croniche [5]. L'insorgenza di tali complicanze comporta a sua volta ricoveri ospedalieri, visite ambulatoriali e cure farmacologiche con conseguenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Altro aspetto da non sottovalutare è la mortalità legata all'influenza, problema che va prevalentemente a ripercuotersi sugli ultrasessantacinquenni ai quali viene attribuito il 90% dei decessi legati all'infezione [6]. Tramite la rete EuroMOMO, un sistema di sorveglianza della mortalità che ha l'obiettivo di identificare e quantificare l'eccesso di decessi legati all'influenza e ad altri potenziali minacce per la Salute Pubblica a livello europeo, è emerso che l'eccesso di mortalità è stato particolarmente gravoso, anche in fasce di età diverse da quella degli ultrasessantacinquenni, nella stagione 2016-2017, probabilmente in ragione della diffusa circolazione del ceppo A(H3N2), a maggiore letalità [7]. La mortalità legata all'influenza risulta tuttavia verosimilmente sottostimata: infatti, in una rilevante quota di casi non si procede all'accertamento diagnostico [8] e l'influenza non viene riportata come causa del decesso. Ad ogni modo, secondo le stime del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la vaccinazione antinfluenzale sarebbe in grado di prevenire ogni anno circa 7 milioni di casi di malattia, più di 100.000 ricoveri e 8.000 decessi [9].

In ragione di quanto descritto e nell'ottica di poter fornire dati italiani sul tema, questo capitolo si prefigge di descrivere, da un punto di vista quantitativo, le complicanze e la mortalità

associate all'infezione da virus influenzale nella popolazione italiana pediatrica, adulta a rischio e anziana.

METODI

Il capitolo è stato redatto attraverso la consultazione dei flussi di dati correnti disponibili e la conduzione di una revisione sistematica di letteratura.

Con riferimento al primo aspetto sono stati rilevati i casi gravi, definiti dalla necessità di ricovero in UTI (Unità di Terapia Intensiva) e/o di ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) [10], segnalati nell'ambito del monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale attivo in Italia dalla stagione 2009/10.

In aggiunta è stato interrogato il database *Health for All* che copre un periodo di 26 anni consecutivi, dal 1990 al 2016, e riporta i tassi di ospedalizzazione per influenza e polmonite. Questi ultimi fanno riferimento alle dimissioni ospedaliere in regime ordinario e di day hospital da istituti di cura pubblici e privati accreditati nella cui diagnosi principale alla dimissione figurano i codici 480-487 della Classificazione Internazionale delle Malattie, IX revisione, Modificazione Clinica (ICD-9-CM).

Per quanto riguarda la mortalità, oltre a interrogare lo stesso *Health for All* per i tassi di mortalità per influenza e polmonite – riferiti al numero di decessi nella cui causa iniziale si ritrovano i codici 480-487 della Classificazione Internazionale delle Malattie, IX revisione (ICD-9) fino al 2002 e i codici J10-J18 della Classificazione Internazionale delle Malattie, X revisione (ICD-10) dal 2003 in poi -, si è proceduto a rilevare i dati relativi al numero di decessi osservati e attesi tra i soggetti ultrasessantacinquenni, così come restituiti in *FluNews* sulla base del sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera gestito dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio per conto del Ministero della Salute nell'ambito del "Piano Operativo nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute". In tale sistema il valore atteso viene definito come media giornaliera settimanale costruita sui dati dei 5 anni precedenti e pesato per la popolazione residente. Su tali dati è stato poi elaborato l'indice di eccesso di mortalità invernale (*Excess Winter Deaths Index* - EWD index), come

rapporto tra numero di decessi eccedenti registrati durante la stagione invernale e numero di decessi attesi.

È stato anche consultato il sito web di EuroMOMO con l'obiettivo di recuperare dati specifici per l'Italia.

La revisione sistematica di letteratura è stata condotta consultando tre motori di ricerca: PubMed, Web of Science ed Embase. La ricerca bibliografica è stata condotta fino al 20 febbraio 2019 attraverso la seguente stringa: "(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)".

Nel processo di selezione degli articoli sulla base di titolo ed abstract si è fatto riferimento ai seguenti criteri di inclusione: 1) studi condotti sull'influenza stagionale, con esclusione di quelli relativi alla pandemica; 2) studi che abbiano valutato mortalità e/o complicanze legate all'influenza. Non sono stati applicati criteri di restrizione in funzione dell'età e sono stati esclusi case report e studi di natura esclusivamente economica. I potenziali articoli eleggibili sono stati ulteriormente valutati sulla base del *full text* e, dagli articoli inclusi in via definitiva nella revisione di letteratura, sono state estrapolate le seguenti informazioni: primo autore e anno; città; *setting*; tipologia e numero di soggetti inclusi; età media; percentuale di maschi; (sotto)tipo influenzale; *endpoint* valutati; modalità di rilevamento degli *endpoint*; frequenza dei diversi *endpoint*.

I dati raccolti dai flussi correnti e restituiti dai lavori inclusi nella revisione sistematica sono stati utilizzati per descrivere le complicanze e la mortalità legate all'influenza stagionale nella popolazione italiana totale e, successivamente, stratificata per età: pediatrica (<18 anni), adulta (18-64 anni) a rischio e anziana (65+ anni).

RISULTATI

Dati raccolti e articoli identificati con la revisione sistematica di letteratura

Con riferimento ai flussi di dati correnti, sono stati estrapolati dai rapporti disponibili

dall'archivio di *FluNews* [11] i dati relativi ai casi gravi e ai relativi decessi delle stagioni influenzali 2013/14, 2014/15, 2016/17, 2017/18 e 2018/19. Sono stati raccolti da *Health For All* i tassi di ospedalizzazione per influenza e polmonite dal 1999 al 2016, totali e stratificati per genere ed età (0-14; 15-24; 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; 65-74; 75+). I tassi totali, rapportati a 10.000 abitanti, sono stati standardizzati per età utilizzando come riferimento la popolazione media residente in Italia nel 2001.

Relativamente alla mortalità sono stati estrapolati dalle infografiche disponibili [12] i decessi attesi ed osservati per ogni settimana delle stagioni influenzali 2016/17, 2017/18 e 2018/19. I tassi di mortalità disponibili in *Health For All* sono stati raccolti, dal 1990 al 2015, stratificati per genere e per età (0-14; 15-24; 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; 65-74; 75+). I tassi totali, rapportati a 10.000 abitanti, sono stati standardizzati per età utilizzando come riferimento la popolazione media residente in Italia nel 2001.

La revisione sistematica di letteratura ha

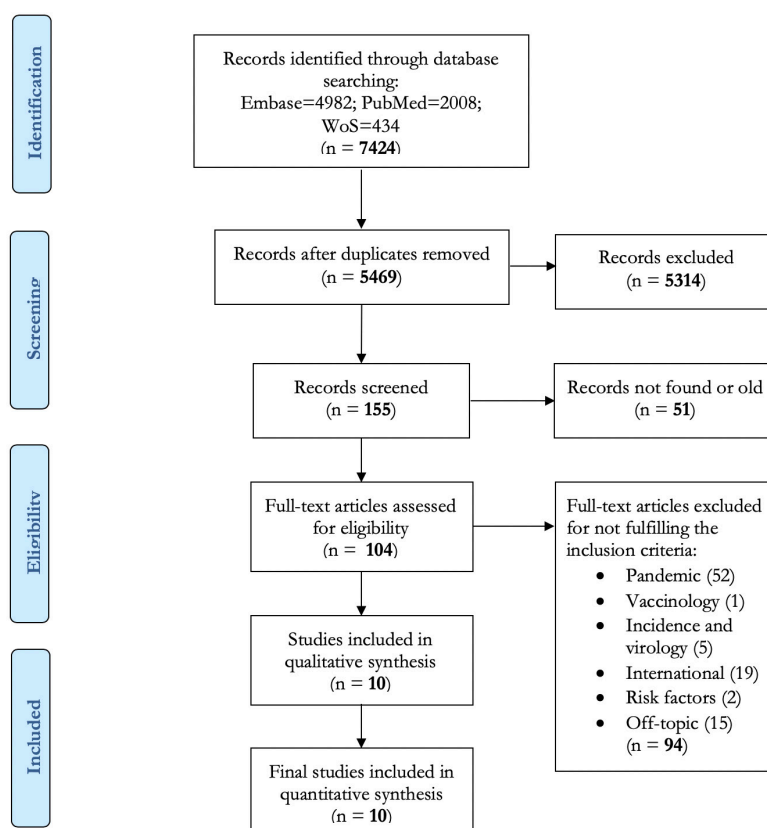
restituito invece 10 lavori eleggibili [13-22], come rappresentato nella flowchart (Figura 1). Dei lavori selezionati, due [20,21] si sono concentrati sulla mortalità mentre gli altri hanno valutato le complicanze a livello di popolazione generale [22] o in sottogruppi specifici della popolazione (i.e. bambini [14,15], anziani [16, 17,19], adulti a rischio [13,18]).

Le complicanze e la mortalità legate all'influenza stagionale a livello nazionale

I dati relativi ai casi gravi dovuti all'influenza confermata in laboratorio mostrano un'ampia variabilità con un minimo di 89 casi nella stagione 2015/16 a un massimo di 764 nella stagione 2017/18 (Tabella 1). Analogamente, il numero di decessi per influenza confermata è passato da un minimo di 16 nella stagione 2013/14 a un massimo di 173 in quella 2017/18 (Tabella 1). Nella stagione 2018/2019 sono stati registrati 809 casi gravi, 8 dei quali in donne in gravidanza: 198 risultano i deceduti.

FIGURA 1

FLOW CHART DELLA SELEZIONE DEGLI STUDI



Il tasso di letalità tra i casi gravi risulta quindi particolarmente elevato, variando dal 17,2% nella stagione 2013/14 al 36,0% nella stagione 2015/16.

La maggior parte dei casi gravi e dei decessi è determinata dal virus di tipo A: nella stagione 2018/2019 ha raggiunto approssimativamente il 100% dei casi, con un solo caso ascrivibile al virus B. Analizzando la curva epidemica, si evince che il picco di casi gravi registrati si è collocato nella quarta settimana del 2019, raggiungendo un valore pari ad 87. La fascia di età prevalentemente colpita è stata quella tra 50 e 64 anni, con una maggiore incidenza del sottotipo A(H1N1)pdm09, mentre il sottotipo AH3N2) è stato rilevato principalmente negli ultrasettantacinquenni.

La maggior parte dei casi gravi (76–95%) e dei decessi (63–100%) presenta delle patologie croniche sottostanti, per le quali la vaccinazione annuale è raccomandata. Nella stagione 2018/2019 condizioni di rischio preesistenti sono state rilevate nell'84% dei casi gravi e nell'89% dei deceduti.

I tassi di ospedalizzazione per polmonite ed influenza risultano in riduzione dal 1999 in poi con valori che sono passati da 25,7 per 10.000 a 22,5 per 10.000 dal 1999 al 2016 con una media degli ultimi tre anni pari a 23,3 per 10.000. Anche guardando al dato standardizzato per età si apprezza una riduzione con una media degli ultimi tre anni pari a 25,3 per 10.000 negli uomini e a 15,9 per 10.000 nelle donne.

Più altalenante negli anni, ma comunque in riduzione significativa, risulta il dato di mortalità nazionale che si attesta su 1,7 per 10.000 negli ultimi tre anni. Simile andamento si osserva anche guardando al dato standardizzato che

restituisce una media di 1,64 per 10.000 e di 1 per 10.000 negli ultimi tre anni rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Sempre con riferimento alla mortalità si riporta il dato relativo all'eccesso di mortalità medio, standardizzato per età, restituito dal lavoro di Rizzo et al. [20] che si attesta su 1,9–2,2 per 100.000 quando vengono considerate influenza e polmonite e su 11,6–18,6 per 100.000 quando si considerano tutte le cause.

I dati provenienti da EuroMomo mettono in evidenza un valore di z-score superiore a 3 nelle settimane dalla 1 alla 6 del 2017, dalla 1 alla 4 del 2018 e dalla 3 alla 5 del 2019 con dati particolarmente elevati osservati nelle prime tre settimane del 2017.

Focus sulla popolazione pediatrica

È noto che la popolazione pediatrica è ampiamente colpita, in termini di tasso di attacco, dall'influenza sebbene sia meno interessata dalle complicanze e dalla mortalità legate all'infezione.

Va tuttavia sottolineato che, stando ai dati di ospedalizzazione riportati da *Health For All*, la popolazione pediatrica di età inferiore ai 14 anni è quella che presenta i tassi più alti dopo la popolazione anziana oversessantacinquenne nei maschi e oversettantacinquenne nelle femmine. Come si evince dalle figure 2 e 3 i tassi registrati nella popolazione pediatrica risultano da 2 a 6 volte inferiori rispetto a quelli della popolazione anziana con valori medi degli ultimi tre anni pari a 24–26 per 10.000 e in significativa riduzione nel tempo, probabilmente anche in ragione dell'attenzione

TABELLA 1

DATI RELATIVI AI CASI GRAVI E AI DECESSI DOVUTI ALL'INFLUENZA CONFERMATI IN LABORATORIO (DALLA STAGIONE 2013/14 ALLA STAGIONE 2018/19)

Stagione	Casi gravi					Di cui deceduti					
	N	(Sotto) tipo, %				N	Letalità	(Sotto) tipo, %			
		A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	A ns	B			A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	A ns	B
2013/14	93	48	26	14	12	16	17,2%	69	NA	NA	NA
2014/15	648	76	13	7	4	163	25,2%	72	17	7	4
2015/16	89	70	9	4	17	32	36,0%	56	16	15	13
2016/17	230	6	63	27	4	68	29,6%	10	69	20	1
2017/18	764	52	2	9	37	173	22,6%	49	0	7	44
2018/19	809	69	14	17	~0	198	17,2%	NA	NA	NA	NA

FIGURA 2

TASSO DI OSPEDALIZZAZIONI PER INFLUENZA E POLMONITE IN ITALIA, PER CLASSE DI ETÀ (MASCHI)

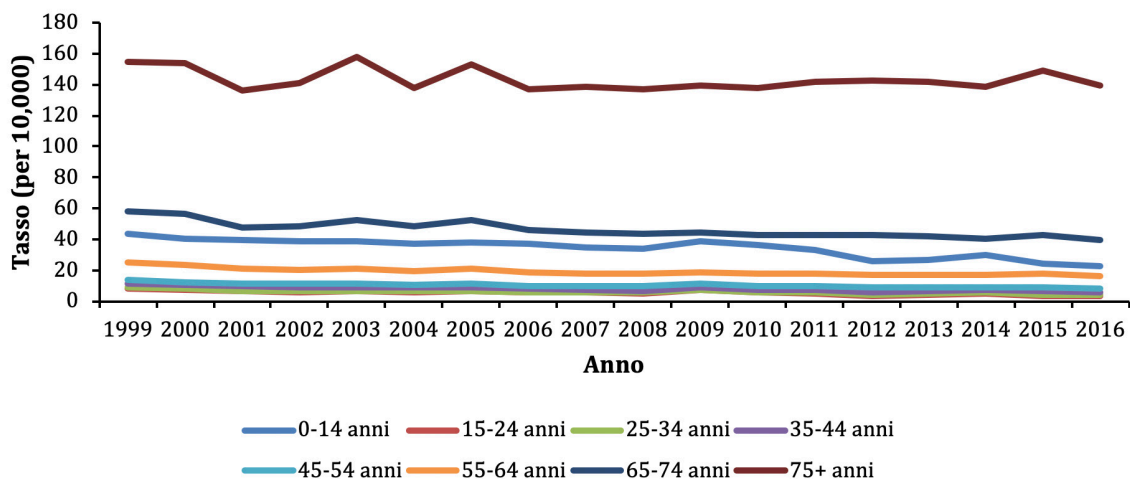
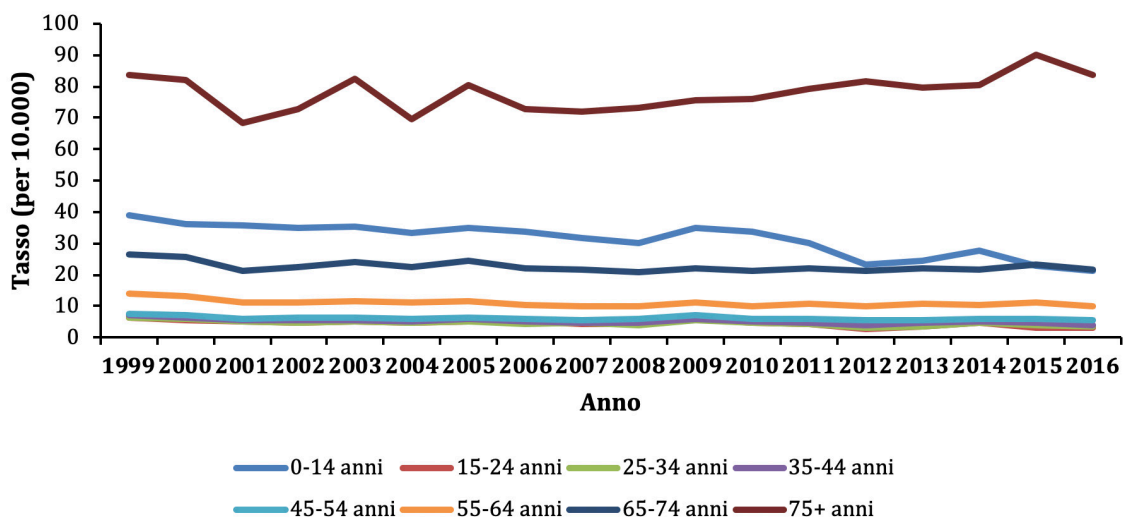


FIGURA 3

TASSO DI OSPEDALIZZAZIONE PER INFLUENZA E POLMONITE IN ITALIA, PER CLASSE DI ETÀ (FEMMINE)



nei confronti dei temi dell'appropriatezza.

Dalla letteratura sono stati identificati due lavori specificatamente condotti sulla popolazione pediatrica che hanno restituito informazioni interessanti riguardo le diverse complicanze.

Il primo è uno studio [15] che ha coinvolto attivamente i Pediatri di Libera Scelta (PLS) e che è stato condotto su 2.143 bambini di età inferiore a 14 anni con influenza: il 10,8% ha sviluppato un'otite media acuta e il 9% infezioni del tratto respiratorio inferiore. In particolare, il 7,9% ha sviluppato bronchite acuta, lo 0,7%

respiro ansante e lo 0,4% polmonite.

Il secondo lavoro [14], condotto su bambini di età inferiore ai 15 anni che hanno fatto accesso al pronto soccorso, ha rilevato le seguenti complicanze, su un totale di 223 bambini con influenza confermata di cui il 5,4% portatore di una condizione a rischio: otite media nel 13,9% dei casi, *croup* nel 3,1%, bronchite nell'8,5%, respiro ansante nel 5,4%, bronchiolite nel 3,1%, esacerbazione dell'asma nel 2,2%, polmonite nell'8,1%. L'ospedalizzazione è stata necessaria nel 5,4% dei casi.

La mortalità legata all'influenza in questa

fascia di età risulta molto bassa, con valori che si attestano intorno allo 0,01 per 10.000. Anche l'eccesso di mortalità si mantiene su valori contenuti, pari a 0,3-1,6 per 100.000, anche quando vengono considerate tutte le cause [20].

Focus sulla popolazione adulta a rischio

Dati specifici sulla popolazione adulta a rischio non sono disponibili sul territorio nazionale. Dal database *Health For All* possiamo estrapolare i tassi di ospedalizzazione per polmonite e influenza della popolazione adulta i cui valori medi degli ultimi tre anni variano da un minimo di circa 3,6 su 10.000 nei soggetti di sesso femminile di età compresa tra 15 e 24 anni a un massimo di circa 16,9 casi su 10.000 nei soggetti di sesso maschile di età compresa tra 55 e 64 anni. Si apprezzano valori superiori negli uomini rispetto alle donne e un rapporto diretto tra tassi di ospedalizzazione ed età.

Come già descritto, nella maggior parte dei casi gravi (76-95%) e dei decessi (63-100%) registrati dai sistemi di sorveglianza presenti nel nostro Paese, è stata constatata la presenza di una patologia cronica sottostante.

Per quanto riguarda le evidenze da letteratura scientifica, si riportano di seguito due studi, uno [13] condotto su una popolazione selezionata di individui adulti residenti presso la comunità di San Patrignano che avevano fatto precedente uso di droghe e uno [18] su pazienti ematologici. Nel primo studio [13], su un totale di 209 individui con una diagnosi di sindrome simil-influenzale, il 19,6% ha sviluppato una complicanza. In particolare, tra i 41 casi complicati si sono registrate 11 polmoniti, 19 bronchiti, 5 otiti, 3 faringiti, 1 sinusite, 1 meningite e 1 tracheite. Inoltre, i soggetti HIV positivi sono risultati significativamente a maggior rischio di complicanze rispetto ai soggetti negativi (OR: 5.13; IC 95%: 2.52-10.20). Nel secondo studio [14], su un totale di 20 pazienti ematologici con influenza confermata il 5% ha sviluppato una polmonite.

Un altro lavoro che si è concentrato sulla popolazione adulta/anziana è quello di Sessa et al. [22]. Trattasi di uno studio condotto su oltre 6.000 pazienti rivoltisi al proprio Medico di Medicina Generale (MMG) per sindrome simil-influenzale nella stagione 2009/10 che ha messo in luce una frequenza di complicanze totali pari al 35,1% e una probabilità di polmoniti, infezioni del tratto respiratorio superiore,

bronchiti, sinusiti e otiti pari a 14,7%, 14,7%, 3,2% e 1,6% rispettivamente. Va osservato che, tra i 6.057 pazienti considerati nello studio, il 12% era ultrasessantacinquenne e il 16,5% affetto da una condizione a rischio. Il lavoro quantifica anche l'eccesso di complicanze legato a concomitanti condizioni a rischio (OR: 2,889; IC9 5% 2,444-3,414) e permette di estrapolare la percentuale di complicanze registrate nei soggetti affetti da almeno una condizione a rischio (60,7% su un totale di 911 individui) e affetti da BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)/asma (68,4% di 440 individui) e cardiopatia (61,7% di 366 individui). Lo stesso studio rilascia poi una stima delle ospedalizzazioni (in tutto 26 per una percentuale pari allo 0,4%) indicando che nel 76,9% dei casi l'esigenza di ricorrere all'ospedale ha riguardato un individuo a rischio, principalmente a causa di sottostante BPCO/asma.

Focus sulla popolazione anziana

In entrambi i sessi gli ultrasessantacinquenni mostrano i più alti tassi di ospedalizzazione per polmonite e influenza, come dimostrato dai dati estrapolabili dall'*Health For All* e rappresentati nelle Figure 2 e 3. Questi risultano da 12 a 41 volte superiori rispetto ai tassi registrati nella classe con i più bassi valori, ossia quella 15-24 anni, con un valore medio negli ultimi tre anni pari a 40,8 per 10.000 e 22,3 per 10.000 rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa tra 65 e 74 anni e pari a 142,3 per 10.000 e 84,7 per 10.000 negli uomini e nelle donne ultrasessantacinquenni. I tassi di ospedalizzazione risultano quindi più di tre volte superiori negli ultrasessantacinquenni rispetto a soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni e superiori nei maschi rispetto alle femmine.

Le ospedalizzazioni sono state oggetto di approfondimento anche in diversi studi nazionali [16,17,19].

Lo studio di Manzoli et al. [17] ha rilasciato un tasso di ospedalizzazione per influenza pari a 0,20 per 1.000 abitanti a livello delle due Aziende Sanitarie Locali (ASL) partecipanti allo studio e di 0,22 per 1.000 abitanti a livello del campione di MMG reclutati per lo studio e un tasso di ospedalizzazione di 6,5 per 1.000 e 4,2 per 1.000 rispettivamente per polmonite.

Montomoli et al. [19] invece hanno

analizzato, in due stagioni influenzali consecutive, un totale di 997 anziani di cui 170 andati incontro a influenza sulla base delle stime di incidenza rilasciate dai MMG e 11 incorsi in ospedalizzazione (6,4%).

Lo studio di Gasparini et al. [16], su una coorte di 512 anziani, di cui il 59,4% vaccinati, ha registrato una percentuale di ospedalizzazioni pari al 13% circa. Tali ospedalizzazioni si riferiscono tuttavia all'intero campione e non specificatamente alle persone che hanno sviluppato l'influenza.

Con riferimento, invece, alla probabilità di sviluppare complicanze, dati ci vengono restituiti dallo studio già menzionato di Sessa et al. [22] dal quale è possibile evincere che la frequenza di complicanze nei soggetti anziani è stata pari al 57,8% su un totale di 709 pazienti.

Con riferimento alla mortalità, i dati di *Health For All* restituiscono un tasso che, negli ultimi tre anni, si attesta su una media di 7,6 per 10.000 con la classe degli ultrasessantacinquenni che tuttavia mostra valori anche 10 volte superiori a quelli dei soggetti di età compresa tra 65 anni e 74 anni (nei maschi 16,1 per 10.000 nei oversessantacinquenni a fronte di 1,54 per 10.000 al di sotto e nelle femmine 12,5 per 10.000 versus 0,7 per 10.000) (Figure 4 e 5).

Dai dati relativi ai decessi osservati e attesi, disponibili per le ultime tre stagioni influenzali (2016/17, 2017/18 e 2018/19), si evince, inoltre, un indice di eccesso invernale di mortalità pari al 9,5% (IC 95%: 6,9–12,0%)

nella stagione 2016/17 e nettamente inferiore, pari a 1,7% (IC 95%: -0,8–4,2%) e 0,1% (IC 95% -2,5-2,6%) nelle stagioni 2017/18 e 2018/19. Tali dati possono essere spiegati in ragione della netta predominanza, nel corso della stagione 2016/17, del sottotipo A(H3N2).

CONCLUSIONI

Questo capitolo, grazie alla consultazione dei dati istituzionali provenienti dal *Health for All* e dai sistemi di sorveglianza dell'influenza operanti sul territorio italiano, e ad una revisione sistematica di letteratura delle evidenze italiane, ci permette di raffigurare il *burden* dell'influenza nella popolazione italiana generale e stratificata per età. Quanto emerso consente di identificare la popolazione anziana e, in particolar modo, ultrasessantacinquenne, come quella con i più alti tassi di ospedalizzazione e di mortalità e la più elevata probabilità di sviluppo di complicanze. I tassi di ospedalizzazione, maggiori negli uomini piuttosto che tra le donne, si attestano su 40,8 e 22,3 per 10.000 rispettivamente nella fascia di età 65-74 anni e su 142,3 e 84,7 per 10.000 tra gli ultrasessantacinquenni. Per la mortalità i tassi risultano pari a 1,54 e 0,7 per 10.000 negli uomini e nelle donne tra i 65 e i 74 anni e a 16,1 e 12,5 per 10.000 negli oversessantacinquenni. La probabilità di complicanze raggiunge invece valori del 57,8%.

La presenza di comorbidità emerge come

FIGURA 4

TASSO DI MORTALITÀ PER INFLUENZA E POLMONITE IN ITALIA, PER CLASSE DI ETÀ (MASCHI)

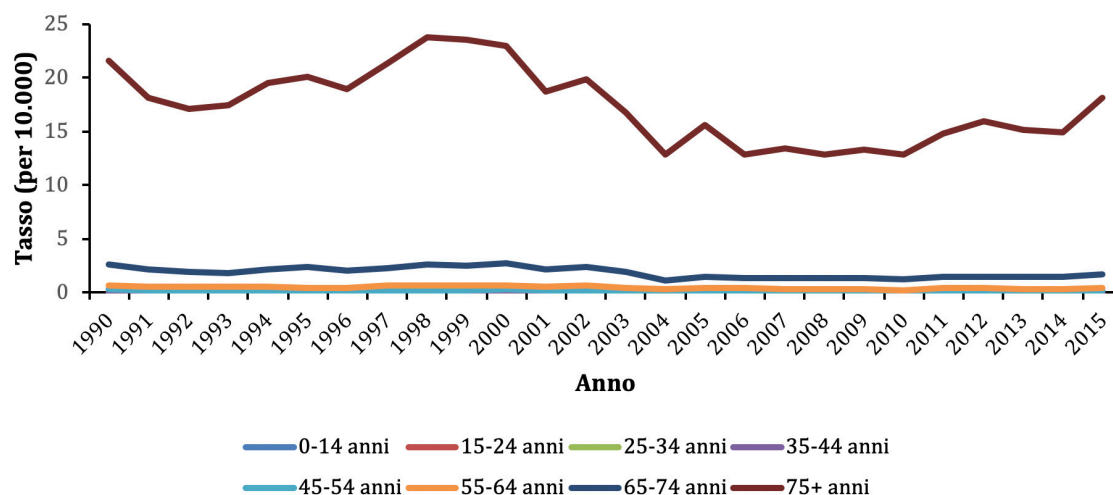
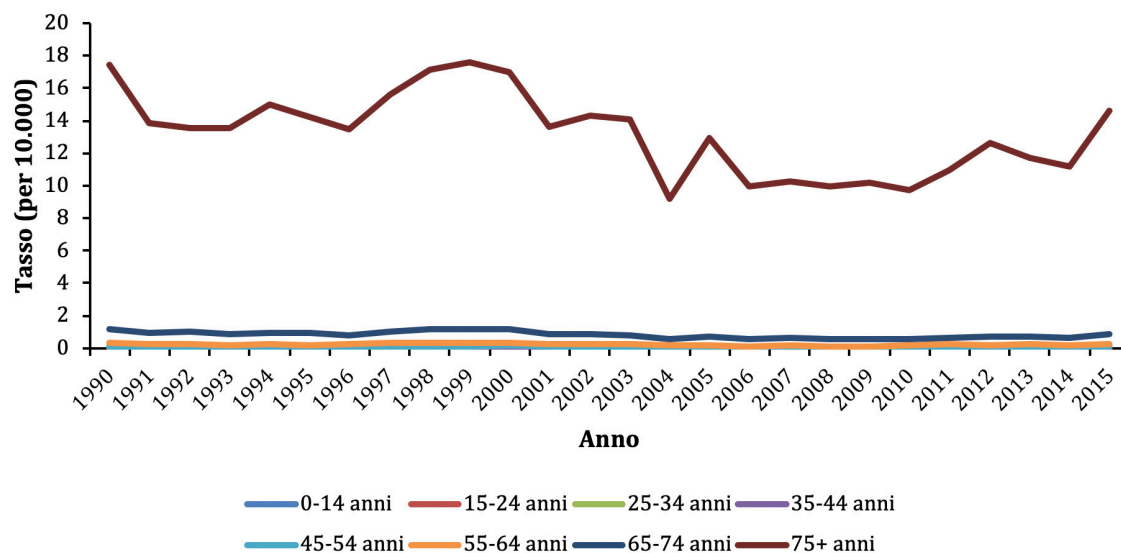


FIGURA 5

TASSO DI MORTALITÀ PER INFLUENZA E POLMONITE IN ITALIA, PER CLASSE DI ETÀ (FEMMINE)



una chiara condizione che aumenta il rischio di complicanze e la probabilità di sviluppo delle stesse raggiunge valori superiori al 60% nei soggetti affetti da almeno una condizione a rischio. I dati relativi alla popolazione adulta a rischio sono tuttavia scarni ed eterogenei seppur allineati nell'identificare la polmonite come la complicanza più frequente. Quest'ultima, in popolazioni selezionate a rischio valutate nell'ambito di studi epidemiologici, ha interessato il 5% degli individui. Da osservare inoltre come tra i casi gravi registrati nell'ambito del monitoraggio nazionale la gran parte presenti condizioni a rischio.

Per quanto riguarda la fascia pediatrica, è interessante notare che i tassi di ospedalizzazione, sebbene notevolmente più bassi rispetto a quelli della popolazione anziana, raggiungano valori

maggiori rispetto a quelli osservati nelle altre classi di età, pari a 24-26 per 10.000, quindi addirittura vicini a quelli della fascia 65-74 almeno nel genere femminile. La probabilità di complicanze è variabile in relazione al setting considerato ma possiamo concludere che si attesta su 11-14% per quanto attiene all'otite e al 9-30% per quanto riguarda le infezioni del tratto respiratorio inferiore.

Relativamente alla mortalità, 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. L'eccesso di mortalità, così come la mortalità, sono dipendenti dall'età mentre la letalità raggiunge chiaramente i valori massimi, pari a 17-36%, nei casi gravi.

Bibliografia

- [1] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Piano Nazionale Prevenzione Vaccini PNPV 2017-2019. GU Serie Generale n. 41 del 18-2-2017
- [2] Ministero della Salute. 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>
- [3] Global influenza strategy 2019-2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [4] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391(10127):1285-300.

- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book: course textbook – 13th edition, 2015. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>.
- [6] Ministero della Salute. Prevenzione e Controllo dell'influenza. <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=685&area=influenza&menu=vuoto>.
- [7] Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(14): 30506.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States — 2017–2018 influenza season. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2017-2018.htm>.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2017-2018 Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, and Hospitalizations Averted by Vaccination in the United States. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-averted/averted-estimates.htm>.
- [10] Ministero della Salute. Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, stagione 2018-2019. Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66928&parte=1%20&serie=nul>.
- [11] <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNewsArchivio>.
- [12] <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews#mortalita>.
- [13] Boschini A, Longo B, Caselli F, Begnini M, Maria CD, Ansaldi F, et al. An outbreak of influenza in a residential drug-rehabilitation community. *J Med Virol* 2006;78(9):1218–22.
- [14] Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, Crovari P, Osterhaus ADME, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75(1):101–4.
- [15] 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.
- [16] Gasparini R, Lucioni C, Lai P, Maggioni P, Sticchi L, Durando P, et al. Cost-benefit evaluation of influenza vaccination in the elderly in the Italian region of Liguria. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5: B50–54.
- [17] Manzoli L, Villari P, Granchelli C, Savino A, Carunchio C, Alessandrini M, et al. Influenza vaccine effectiveness for the elderly: a cohort study involving general practitioners from Abruzzo, Italy. *J Prev Med Hyg* 2009;50(2):109–12.
- [18] Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N, Dini S, Dominietto A, Di Grazia C, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol* 2014;93(4):669–76.
- [19] Montomoli E, Pozzi T, Alfonsi V, Ghezzi B, Pilia S, Ravasio R, et al. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in due stagioni epidemiche a confronto nella provincia di Siena. *PharmacoEconomics Ital Res Artic* 2003;5(1):31–8.
- [20] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, et al. Trends for Influenza-related Deaths during Pandemic and Epidemic Seasons, Italy, 1969–2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):694–9.
- [21] 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.
- [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.



Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia: una revisione sistematica e meta-analisi dell'immunogenicità, dell'efficacia e della sicurezza

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

INTRODUZIONE

In anni recenti il mercato italiano dei vaccini antinfluenzali ha subito notevoli cambiamenti. In particolare, dalla stagione 2018/19 il vaccino trivalente a somministrazione intradermica (idTIV – *intradermal Trivalent Influenza Vaccine*) non è più disponibile [1] e i vaccini trivalenti non adiuvati prodotti su uova (TIVe – *egg-based Trivalent Influenza Vaccine*) non sono praticamente più utilizzati dal mercato pubblico italiano [2]. Nella stagione 2018/19 Seqirus è stato l'unico produttore a commercializzare il vaccino TIVe in Italia e, per la prossima stagione 2019/20, non è prevista la sua distribuzione nel mercato pubblico italiano.

Tali cambiamenti hanno lasciato spazio al vaccino trivalente adiuvato con MF59[®] (MF59-TIV – *MF59-adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine*) e ai vaccini quadrivalenti non adiuvati prodotti su uova (QIVe – *egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*). A partire dalla prossima stagione 2019/20, in Italia, sarà disponibile un vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc – *cell-based Quadrivalent Influenza Vaccine*) (vedi Capitolo 4) [3] che andrà ad aggiungersi ai vaccini disponibili.

Alla luce di questi cambiamenti e, considerando l'ultima Circolare Ministeriale sulla Prevenzione e Controllo dell'influenza [4] che raccomanda in maniera preferenziale QIVe per i soggetti di età 6 mesi–74 anni e MF59-TIV per gli anziani di età ≥75 anni, il presente capitolo si focalizzerà su MF59-TIV e QIVe. I vaccini non più disponibili per la Sanità Pubblica (e.g.

idTIV) non saranno trattati; i lettori interessati all'argomento possono consultare il nostro report di HTA precedente [5].

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI VACCINI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA

Vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59[®]

Il vaccino antinfluenzale MF59-TIV è un TIVe a subunità con l'aggiunta dell'adiuvante MF59[®] (emulsione microfluidizzata 59). È stato sviluppato al fine di superare le problematiche associate all'immunogenicità subottimale dei vaccini non adiuvati osservata negli anziani (per il fenomeno dell'immunosenescenza) e nei soggetti immunocompromessi [6–8]. Le caratteristiche principali di MF59-TIV [9] sono riassunte in Tabella 1.

MF59[®] è un'emulsione olio in acqua di color bianco latte opalescente, nella quale l'olio di squalene è microfluidizzato nel tampone citrato, creando particelle del diametro di circa 160 nm. Tali particelle risultano in sospensione grazie all'azione di due surfattanti di origine vegetale, Tween 80 e Span 85 [8].

Lo squalene è un triterpene che si trova nelle membrane cellulari sia vegetali che animali (incluso l'uomo). Nell'uomo, è un precursore diretto del colesterolo e la sua sintesi avviene nel fegato in quantità >1 g al giorno [8,10].

Nel corso degli anni, MF59[®] è stato studiato estensivamente e il suo meccanismo di azione

TABELLA 1

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® [9]

Denominazione	Vaccino influenzale trivalente inattivato, antigene di superficie, adiuvato con MF59®
Nome commerciale	Fluad®
Composizione antigenica	Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) di tre ceppi virali (coltivati in uova embrionate di gallina) appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'Emisfero Nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo
Adiuvante	MF59®: squalene (9,75 mg), polisorbato 80/Tween 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato/ Span 85 (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg), 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 (età)	≥65 anni, specialmente in quelli con un maggior rischio di complicanze dovute all'influenza
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare profonda

risulta molteplice. MF59® attiva i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche situati nel tessuto muscolare che rilasciano diverse chemochine. Queste ultime attraggono le cellule immunocompetenti (es. i monociti e granulociti) nel sito di iniezione le quali producono a loro volta gli stessi fattori, amplificando la risposta immune. Un maggior numero di cellule disponibili consente un trasporto più efficace ed efficiente dell'antigene ai linfonodi, laddove si innesca la risposta immunitaria tramite l'attivazione dei linfociti B (produzione di anticorpi) e T (immunità cellulo-mediata). È stato anche dimostrato che MF59® incrementa e accelera la differenziazione cellulare verso le cellule dendritiche, alterando il loro fenotipo. Infatti, MF59® è capace di incrementare il repertorio di anticorpi, inducendo una notevole immunogenicità crociata. Rispetto ai vaccini non adiuvati, il vaccino adiuvato con MF59® induce 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, quindi, può fornire uno spettro protettivo più ampio, verso i ceppi antigenicamente diversi. In sintesi, l'uso di MF59® nei vaccini antinfluenzali permette di: (i) intensificare la risposta immunitaria al netto della quantità di antigene; (ii) ampliare il repertorio anticorpale (i.e. verso i ceppi

non contenuti nel vaccino) e (iii) diminuire la quantità sufficiente di antigene in caso di emergenze sanitarie (es. pandemia) [11, 12].

In Italia, MF59-TIV è autorizzato per l'immunizzazione attiva contro l'influenza dei soggetti di età superiore a 65 anni, specialmente di quelli con un maggior rischio di complicazioni [9]. Nel mondo, è autorizzato in circa 40 Paesi (inclusi gli Stati Uniti) per la prevenzione dell'influenza negli anziani [5]. Inoltre, esiste una formulazione pediatrica autorizzata in Canada [5].

In Italia, nella stagione 2018/19 MF59-TIV è stato raccomandato quale vaccino di prima scelta per la popolazione over75, nella fascia di età 65–74 anni possono essere somministrati MF59-TIV o QIVe [4]. Nel Regno Unito, nella stagione 2018/19 MF59-TIV è stato l'unico vaccino raccomandato e rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) britannico negli over65 [13], e diventerà scelta preferenziale (insieme a QIVc e vaccino trivalente ad alto contenuto antigenico) nella prossima stagione 2019/20 [14]. Infine, in Austria, nella stagione 2019/20 MF59-TIV avrà una raccomandazione preferenziale per gli over65 [15].

Vaccini antinfluenzali quadrivalenti prodotti su uova

Da qualche decennio il virus di tipo B si è evoluto in due *lineages* distinti (Victoria e

Yamagata) ed entrambi i *lineages* co-circolano dal 2001. Dato che le formulazioni trivalenti contengono solo un ceppo B appartenente ad uno dei due *lineages*, durante il decennio 2000-2010 alcuni dei maggiori produttori di vaccini antinfluenzali hanno iniziato a sviluppare i vaccini quadrivalenti [16], con l'obiettivo di superare il problema del *mismatching* dei *lineages* B, fenomeno osservato di frequente anche in Italia [16,17]. Lo sviluppo delle formulazioni quadrivalenti è stato ulteriormente supportato da studi che indicavano una scarsa (o addirittura assente) immunogenicità *cross-lineage* [17]. Tuttavia, studi più recenti [18,19] mostrano una notevole *cross-protection* (i.e. tra il ceppo B del *lineage* incluso nella formulazione trivalente vs il ceppo B del *lineage* circolante). Ad esempio, Skowronski et al. [19] hanno dimostrato che in un periodo consecutivo di otto stagioni (da 2010/11 al 2017/18) l'efficacia sul campo di TIVe in Canada era costante ($\geq 50\%$) indipendentemente dal livello del *lineage match*. Inoltre, una ricerca meta-analitica recente [20] suggerisce che il fattore principale che influisce sul livello della protezione *cross-lineage* è la probabilità di essere esposti al virus B. In quest'ottica, è importante l'età del soggetto vaccinato e, pertanto il vantaggio delle formulazioni quadrivalenti potrebbe essere maggiore nelle fasce di età giovanili e trascurabile negli anziani [20].

Nonostante le evidenze sopracitate, tutti i maggiori produttori dei vaccini antinfluenzali (almeno nel mondo occidentale) hanno vissuto (o stanno vivendo) una transizione da TIVe a QIVe. In Italia, il primo QIVe è stato introdotto nella stagione 2015/16 [21]. Attualmente, tre *brand* sono registrati, di cui due QIVe a virus frammentato e uno a formulazione a subunità. Le loro caratteristiche principali sono riportate in Tabella 2 [22-24]. La più recente Circolare Ministeriale italiana [4] riporta l'utilizzo preferenziale di QIVe nei soggetti di età <75 anni.

IL RAZIONALE E L'OBIETTIVO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Dato che il presente report HTA *full* ha come obiettivo principale una valutazione multidisciplinare dell'introduzione in Italia del QIVc, risulta indispensabile circostanziare la sua commercializzazione all'interno dei prodotti attualmente disponibili. L'obiettivo di questo

capitolo è di sintetizzare sistematicamente i principali dati relativi all'immunogenicità, all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia (MF59-TIV e QIVe). L'approccio meta-analitico è stato utilizzato ove possibile/ragionevole.

Per quanto riguarda i QIVe la revisione sistematica e le meta-analisi sono state condotte considerando solo i *brand* disponibili per il mercato italiano (vedi paragrafo successivo).

METODI DELLA REVISIONE SISTEMATICA E/O META-ANALISI

Qualità di reporting

La presente revisione sistematica ha adottato le linee guida per il *reporting* di revisioni sistematiche e meta-analisi PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) disponibili anche in lingua italiana [25] ed è inclusa in una valutazione HTA completa e, pertanto segue il protocollo di quest'ultima.

Criteri di idoneità

La metodologia della ricerca sistematica è stata concepita, utilizzando il modello PICOS (*P – Population, I – Intervention, C – Comparators, O – Outcome; S – Study design*):

P: (i) MF59-TIV: anziani e (ii) QIVe: soggetti di età ≥ 6 mesi;

I: (i) MF59-TIV e (ii) QIVe;

C: (i) MF59-TIV: vaccini non adiuvati di qualsiasi valenza e (ii) QIVe: TIVe o MF59-TIV;

O: immunogenicità, efficacia e sicurezza (vedi sotto);

S: studi clinici randomizzati e controllati (RCT – *Randomized Controlled Trial*), altri studi di immunogenicità, studi osservazionali di coorte, studi caso-controllo e le loro variazioni, studi di sorveglianza degli eventi avversi *post-marketing*.

La definizione della popolazione dello studio è basata essenzialmente sulle indicazioni correnti di MF59-TIV (≥ 65 anni) [9] e di QIVe (≥ 6 mesi) [22-24] riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Nel caso di QIVe la popolazione è stata ulteriormente stratificata per le principali classi di età: bambini, adulti in età lavorativa e anziani. Nel caso di MF59-TIV, considerando la nostra esperienza

TABELLA 2

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA DISPONIBILI IN ITALIA			
Caratteristica	Fluarix® Tetra [22]	Vaxigrip Tetra® [23]	Influvac® Tetra [24]
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 gallina) 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 gallina) 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	-		
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 (l'età) ^a	≥6 mesi		≥3 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare. Per i bambini di 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 di 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 Aggiornato al 1/03/2019

pregressa [5], abbiamo anche incluso gli studi con una diversa definizione della popolazione anziana, i.e. ≥60 anni.

Tenendo conto che la presente revisione sistematica fa parte di un report HTA completo,

sono stati considerati diversi *endpoint* suddivisi in tre domini: immunogenicità, efficacia clinica e sicurezza. I domini di immunogenicità ed efficacia clinica sono stati ulteriormente divisi in due sottodomini: (i) immunogenicità/efficacia

assoluta, i.e. vs un trattamento “non attivo” (e.g. placebo o un vaccino non influenzale) e (ii) immunogenicità/efficacia relativa, i.e. vs un *competitor* (vaccino influenzale diverso, vedi sopra).

Per il dominio di immunogenicità, è stato considerato il test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI – *Hemagglutination Inhibition*) che risulta il più utilizzato in assoluto. La nostra revisione sistematica precedente [2] ha individuato solo pochi studi che utilizzavano test sierologici alternativi come il test di microneutralizzazione e l'emolisi singola radiale. Questi ultimi sono stati utilizzati in aggiunta all'HI e comunque correlavano fortemente con quest'ultimo [5].

Tutti gli *outcome* considerati (con le loro definizioni) nella presente revisione sistematica sono sintetizzati in Tabella 3.

In breve, l'immunogenicità assoluta di ciascun vaccino è stata quantificata per mezzo di: (i) incremento medio dei titoli HI post/pre-vaccinazione (MFI – *Mean-Fold Increase*), (ii) tassi di sierconversione (SCR – *SeroConversion Rate*) e (iii) tassi di sierprotezione (SPR – *SeroProtection Rate*). 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*) [26] e quelli statunitensi predisposti da CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) [27] (Appendice A).

Per l'immunogenicità relativa sono stati considerati: (i) la differenza delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT – *Geometric Mean Titer*) dei vaccini di interesse e quelli in comparazione; (ii) il rischio relativo (RR) di sierconversione in seguito alla vaccinazione con MF59-TIV o QIVe rispetto ai vaccini in comparazione e (iii) il RR di sierprotezione in seguito alla vaccinazione con MF59-TIV o QIVe rispetto ai vaccini in comparazione. Il RR significativamente [$p < 0,05$ ovvero l'intervallo di confidenza (IC) al 95% non comprende 1] maggiore di 1 indica una migliore performance di MF59-TIV/QIVe rispetto ai *competitor*.

Per il dominio dell'efficacia clinica (sia assoluta che relativa) abbiamo considerato sia l'efficacia teorica (*efficacy*) sia l'efficacia sul campo (*effectiveness*); i due parametri sono stati considerati distintamente. L'efficacia teorica è stata definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni “ideali” come nel caso di RCT [28]. L'efficacia sul campo è

stata invece definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni “del mondo reale” come nel caso di studi osservazionali [28].

Per i parametri relativi all'efficacia clinica di MF59-TIV e di QIVe sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza durante la tipica stagione influenzale (Tabella 3). L'influenza confermata in laboratorio è stata considerata come *gold standard*.

Nel dominio di sicurezza abbiamo considerato separatamente gli eventi avversi sollecitati (i.e. raccolti in modo “attivo”, tipicamente nella settimana successiva alla vaccinazione nel corso dei RCT) e quelli non sollecitati (i.e. riportati spontaneamente in un lasso di tempo più lungo). Per quanto riguarda gli eventi avversi sollecitati, abbiamo precedentemente individuato [5] una lista di eventi avversi sia locali che sistemici riportati nella maggior parte degli studi clinici (Tabella 3). Gli eventi avversi osservati negli studi di fase IV *post-marketing* sono stati invece riassunti narrativamente.

Strategia di ricerca

La ricerca sistematica è stata condotta separatamente per MF59-TIV e QIVe tramite la modalità automatica e manuale.

La ricerca automatica è stata effettuata in OVID il 4/03/2019 da due ricercatori senior (DA e DP) per MF59-TIV e da due ricercatori senior (DP e PLL) per QIVe e sono state utilizzate le seguenti banche dati:

- Ovid MEDLINE® ALL;
- Biological Abstracts;
- CAB Abstracts (incluso *Global Health*).

Per quel che riguarda MF59-TIV, abbiamo adottato la stessa sintassi utilizzata durante la valutazione HTA di MF59-TIV [5] (Appendice B).

Nel caso di QIVe, abbiamo invece costruito una strategia di ricerca ex-novo (Appendice C).

La ricerca automatica è stata limitata al periodo “01/01/1990–Presente” e “01/01/2005–Presente” rispettivamente per MF59-TIV e QIVe. Tale scelta è stata determinata dal fatto che i primi studi clinici su MF59-TIV sono stati condotti all'inizio degli anni '90 [5], mentre le revisioni sistematiche precedenti su QIVe [29, 30] hanno individuato il primo RCT condotto nella stagione 2007/08. Al fine di incrementare la sensibilità, nessun altro filtro (es. lingua) è stato applicato.

TABELLA 3

GLI OUTCOME CONSIDERATI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA

Dominio	Sottodominio	Outcome	Definizione del criterio
Immunogenicità	Assoluta	Incremento post/pre del titolo HI (MFI – Mean-Fold Increase)	Rapporto tra le medie geometriche (GMT – Geometric Mean Titer) dei titoli HI post-/pre-vaccinazione
		Tasso di sieroconversione (SCR – SeroConversion Rate)	% di soggetti con incremento post-vaccinale dei titoli HI da <10 a ≥40 o incremento di almeno 4 volte rispetto ai titoli pre-vaccinali
		Tasso di sieroprotezione (SPR – SeroProtection Rate)	% di vaccinati con titoli HI ≥40
	Relativa	Differenza tra le medie geometriche (GMT – Geometric Mean Titer) dei due vaccini	$GMT_{\text{vaccino di interesse}} - GMT_{\text{competitor}}$ che equivale a $\log_e(GMT_{\text{vaccino di interesse}}) : \log_e(GMT_{\text{competitor}})$
		Differenza tra i tassi di sieroconversione (SCR – SeroConversion Rate) dei due vaccini	Rischio relativo (RR) di essere sieroconvertiti in seguito alla vaccinazione con MF59-TIV o QIVe rispetto ai vaccini in comparazione
		Differenza tra i tassi di sieroprotezione (SPR – SeroProtection Rate) dei due vaccini	Rischio relativo (RR) di essere sieroprotetti in seguito alla vaccinazione con MF59-TIV o QIVe rispetto ai vaccini in comparazione
Efficacia	Assoluta	Riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati	Sono stati considerati i seguenti eventi potenzialmente riconducibili all'influenza: <ul style="list-style-type: none"> • Influenza confermata in laboratorio; • Sindrome simil-influenzale; • 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; • Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti; • Mortalità per tutte le cause
	Relativa	Riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati con MF59-TIV o QIVe rispetto a quelli vaccinati con i competitor di interesse	
Sicurezza	Eventi avversi sollecitati	Eventi avversi raccolti in modo "attivo"	Sono stati considerati i seguenti eventi avversi: <ul style="list-style-type: none"> • Dolore/dolorabilità nel sito di iniezione; • Eritema/arrossamento nel sito di iniezione; • Indurimento nel sito di iniezione; • Febbre (≥38°C); • Brividi; • Malessere generale; • Mialgia; • Artralgia; • Mal di testa
	Eventi avversi osservati negli studi di fase 4 post-marketing	Eventi avversi riportati spontaneamente dai soggetti vaccinati	Riassunto narrativo

APPENDICE A

CRITERI EUROPEI (EU COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, CHMP) E STATUNITENSI (CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, CBER) SULL'IMMUNOGENICITÀ ASSOLUTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI, PER CATEGORIE DI ETÀ

Criterio	Valore soglia CHMP		Valore soglia CBER	
	18-60 anni	≥61 anni	<65 anni	≥65 anni
Incremento medio dei titoli anticorpali (MFI – Mean-Fold Increase)	≥2,5	≥2,0	–	–
Tasso di sieroconversione	≥40%	≥30%	Il limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥40%	Il limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥30%
Tasso di sieroprotezione	≥70%	≥60%	Il limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥70%	Il limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥60%

La fase di ricerca automatica è stata seguita da quella manuale. Inizialmente, è stato effettuato il “cross-checking” degli studi inclusi (i.e. la bibliografia dei manoscritti inclusi è stata controllata per un'eventuale fonte alternativa). In seguito, ciascun studio incluso è stato reinserito nel motore di ricerca di Google Scholar al fine di individuare tutte le possibili citazioni del manoscritto in oggetto; a differenza dei motori di ricerca “classici” (es. PubMed) Google Scholar include anche le citazioni provenienti da fonti “grigie”.

Infine, abbiamo anche effettuato una ricerca “semiautomatica” su www.clinicaltrials.gov, utilizzando i termini di ricerca descritti nelle Appendici B e C. La ricerca è stata successivamente aggiornata al 5/06/2019.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

I risultati della ricerca sono stati valutati indipendentemente da tutti gli autori; eventuali discordanze sono state risolte tramite *consensus*. Nella prima fase di screening, sono stati valutati i titoli e/o riassunti e i record esplicitamente irrilevanti sono stati eliminati. In seguito, sono stati esaminati i testi in *extenso*, applicando una serie di criteri di inclusione e di esclusione. I criteri di inclusione sono conformi al modello PICOS specificato precedentemente. I criteri di esclusione sono stati formulati come segue:

- Casi clinici, rassegne, meta-analisi e altri tipi di ricerca secondaria;
- Studi con dati ritenuti ridondanti;
- Studi animali;
- Insufficiente dimensione campionaria

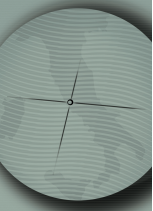
(numero di vaccinati con MF59-TIV o QIVe <20);

- Utilizzo di vaccini pandemici o pre-pandemici;
- Studi di modellistica matematica o farmaco-economica.

Inoltre, non sono stati considerati i dati relativi alle tipologie di vaccini non commercializzati in Italia (es. il vaccino virosomale, idTIV, il vaccino trivalente ad alto contenuto di antigene). Sono stati estratti soltanto i dati relativi all'immunogenicità, all'efficacia o alla sicurezza dei vaccini di interesse (i.e. MF59-TIV o QIVe) e successivamente analizzati in termini assoluti. Analogamente, per quel che riguarda QIVe, abbiamo solo considerato gli studi sui brand disponibili in Italia (vedi Tabella 2).

I dati provenienti dagli studi selezionati sono stati estratti e inseriti in un database *ad hoc*. Sono state raccolte le seguenti informazioni (se pertinenti):

- Autori e anno di pubblicazione;
- Disegno dello studio;
- Età dei soggetti vaccinati;
- Paese/i e stagione/i influenzale/i in cui lo studio è stato condotto;
- Dimensione campionaria;
- Condizioni di vita e di salute dei soggetti inclusi (es. popolazione generale, soggetti istituzionalizzati, soggetti con determinate patologie);
- Vaccino/i utilizzato/i e il numero di dosi (solo nel caso della vaccinazione pediatrica);
- Dati grezzi o aggregati con qualsiasi misura statistica della dispersione [es. IC, errore standard (ES), deviazione



APPENDICE B

STRATEGIA DI RICERCA AUTOMATICA (TRAMITE OVID) UTILIZZATA PER INDIVIDUARE GLI STUDI RELATIVI AL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

# ricerca	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
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="1990 -Current"
21	remove duplicates from 20

APPENDICE C

STRATEGIA DI RICERCA AUTOMATICA (TRAMITE OVID) UTILIZZATA PER INDIVIDUARE GLI STUDI RELATIVI AI VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA

# ricerca	Sintassi
1	influenza.mp. or exp Influenza, Human/
2	exp Vaccines/ or vaccin*.mp. or exp Viral Vaccines/ or immuni*.mp. or Vaccines, Subunit/ or Vaccines, Synthetic/
3	1 and 2
4	(quadrivalent* or quadri valent* or tetravalent* or tetra valent*).mp
5	3 and 4
6	limit 5 to yr="2005 -Current"
7	remove duplicates from 6

standard (DS), *range*] relativi agli *outcome* pertinenti (vedi sopra);

- Altre informazioni potenzialmente rilevanti.
- Il penultimo parametro relativo ai

risultati dei singoli studi è stato considerato separatamente (ove possibile) per tipo, sottotipo e/o *lineage* virale e grado di *matching* antigenico (i.e. ceppi simil-vaccinali e ceppi eterovarianti/ "driftati").

Sintesi dei risultati e analisi statistica

Ove possibile/ragionevole sono state condotte le meta-analisi. Considerando la nostra esperienza pregressa [5], i modelli a effetti casuali sono stati scelti a *priori*. Tuttavia, nel caso in cui l'eterogeneità osservata era assente o particolarmente bassa, i modelli a effetti fissi sono stati riapplicati al fine di vedere se l'effetto *pooled* cambiava significativamente.

SCR e SPR relativi all'immunogenicità assoluta sono stati meta-analizzati utilizzando i tassi di prevalenza (PR – *Prevalence Rate*) con IC al 95%. Gli outcome binari relativi all'immunogenicità relativa (i.e. SCR/SPR dei vaccini di interesse vs SCR/SPR dei competitor di interesse) sono stati riassunti tramite RR con IC al 95%. Le variabili continue (GMT) sono state riassunte tramite le differenze tra medie ponderate (WMD – *Weighted Mean Difference*). Considerando che i titoli anticorpali hanno una distribuzione altamente asimmetrica (tipicamente log-normale), i GMT estratti dai singoli studi sono stati prima trasformati, utilizzando la metodologia descritta da ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) [31]. In particolare, prima di intraprendere la meta-analisi, i GMT sono stati convertiti in logaritmi naturali (loge.); il risultato meta-analitico finale può essere riconvertito nella scala originale tramite l'applicazione dell'esponenziale (e). Va anche notato che tale risultato equivale al GMR (*Geometric Mean Ratio*) che è il rapporto tra i GMT dei due vaccini considerati. Nell'eventualità in cui i GMT fossero assenti, sono state aggiunte le misure di dispersione e la DS su scala loge, calcolando le medie di studi simili [31]. La robustezza del risultato meta-analitico è stata comunque controllata tramite l'analisi di sensibilità, escludendo gli studi con le DS imputate. È stata condotta un'analisi di meta-regressione per individuare le possibili fonti di eterogeneità. La tipologia del vaccino di confronto (es. frammentato o a subunità) e la tipologia di popolazione sono state le principali variabili indipendenti utilizzate. Per semplificazione, la popolazione dello studio è stata dicotomizzata in "popolazione generale" e "popolazione speciale"; quest'ultima comprendeva i soggetti con particolari condizioni di vita (es. anziani istituzionalizzati) o di salute (es. soggetti con determinate malattie croniche).

Per le meta-analisi sull'immunogenicità relativa sono stati considerati esclusivamente

i RCT, mentre per l'immunogenicità assoluta sono stati considerati eleggibili anche gli studi non randomizzati/non controllati. Tutte le meta-analisi sono state condotte separatamente per (sotto)tipo/*lineage* virale, grado di somiglianza ai ceppi vaccinali (i.e. simil-vaccinali o eterovarianti) ed età dei soggetti (solo per QIVe).

L'efficacia clinica (sia teorica che sul campo) di MF59-TIV o QIVe è stata calcolata secondo la formula: $EV = 1 - RR/OR * 100\%$. Il RR è stato utilizzato nei RCT e negli studi prospettici di coorte, mentre l'OR (*Odds Ratio*) negli studi caso-controllo. Il modello di meta-analisi utilizzato è stato quello a effetti casuali. Tutte le meta-analisi degli studi osservazionali sono state condotte separatamente per gli esiti potenzialmente riconducibili all'influenza (vedi sopra e Tabella 3).

Gli eventi avversi sollecitati sono stati riassunti, utilizzando i PR con gli IC al 95%. I RR sono stati invece calcolati nei modelli di confronto MF59-TIV/QIVe vs i *competitor*.

L'eterogeneità delle stime *pooled* è stata quantificata per mezzo di I^2 . Il test di Egger è stato utilizzato per verificare la possibilità di *bias* di pubblicazione (i.e. l'asimmetria dei *funnel plot*).

L'elaborazione statistica è stata effettuata con l'utilizzo dei software MetaXL 5.0 [32] e R 3.0.1 [33].

RISULTATI: VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Il processo di selezione e le caratteristiche principali degli studi inclusi

La ricerca automatica ha identificato 1.302 manoscritti. Di questi 69 sono stati esclusi tramite la ricerca manuale dei duplicati. Di 1.233 titoli/riassunti rivisti, 1.170 titoli sono stati rimossi perché non pertinenti. Di 63 manoscritti valutati in *extenso*, 40 sono stati inclusi nello studio. L'elenco degli studi esclusi nell'ultima fase di selezione (con le motivazioni dell'esclusione) è riportato in Appendice D.

La ricerca manuale ha inoltre individuato 7 studi mentre ulteriori 3 studi di recentissima pubblicazione sono stati inclusi su indicazione da parte di esperti. In totale, 50 studi [34–83] sono stati inclusi nella valutazione qualitativa, mentre 42 studi (numero diverso a seconda dell'*outcome*) sono stati inclusi nella valutazione

APPENDICE D

ELENCO DEGLI STUDI ESCLUSI DALLA REVISIONE SISTEMATICA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Studio	Ragione dell'esclusione
Menegon et al., 1999	Vaccinati di età 26–97 anni; assenza di dati separati per gli anziani
Podda, 2001	Revisione quantitativa/meta-analisi; assenza dei dati dei singoli studi
Banzhoff et al., 2003	Meta-analisi di immunogenicità; assenza dei dati provenienti dai singoli studi
Iorio et al., 2003	Popolazione non anziana
de Bruijn et al., 2006	Dati ridondanti
Baldo et al., 2007	Popolazione non anziana
Li et al., 2008	Dati ridondanti
Pellegrini et al., 2009	Analisi integrata della sicurezza dei vaccini adiuvati con MF59® inclusi quelli pandemici/pre-pandemici; assenza dei dati separati per MF59-TIV
NACI, 2011	No dati originali
Fenoglio et al., 2011	Popolazione non anziana
Iorio et al., 2012	Popolazione non anziana; insufficiente dimensione campionaria
Puig-Barberà et al., 2013	Il comparatore (vaccino trivalente virosomale) non più disponibile in commercio
Della Cioppa et al., 2014	Dati ridondanti
Black, 2015	Popolazione non anziana; revisione narrativa
Spensieri et al., 2015	Popolazione non anziana; insufficiente dimensione campionaria
Kumar et al., 2016	Popolazione non anziana
Nunzi et al., 2016	Dati su MF59-TIV aggregati insieme a quelli relativi al vaccino intradermico
Kumar et al., 2017	Popolazione non anziana
Natori et al., 2017	Popolazione non anziana
Akmatov et al., 2017	Studio di compliance; no outcome prestabiliti
de Wolf, et al., 2017	Popolazione non anziana
Goldeck et al., 2017	No outcome di immunogenicità prestabiliti
Kumar et al., 2017	No outcome di immunogenicità prestabiliti

quantitativa (meta-analisi). L'intero processo di selezione è riportato nella Figura 1.

La Tabella 4 riporta le principali caratteristiche degli studi inclusi. La maggior parte degli studi è classificata come RCT ed è stata condotta in Italia.

Immunogenicità assoluta

L'immunogenicità assoluta di MF59-TIV (i.e. senza un controllo "attivo") è stata analizzata tramite l'analisi quantitativa di tutti gli studi di immunogenicità disponibili. Di seguito sono stati analizzati i parametri di immunogenicità misurati in HI negli anziani vaccinati con MF59-TIV a distanza di circa un mese dalla data di vaccinazione. Un sottoinsieme di 33 studi [34–36, 38–42, 44–47, 49–54, 56, 57, 60–64,

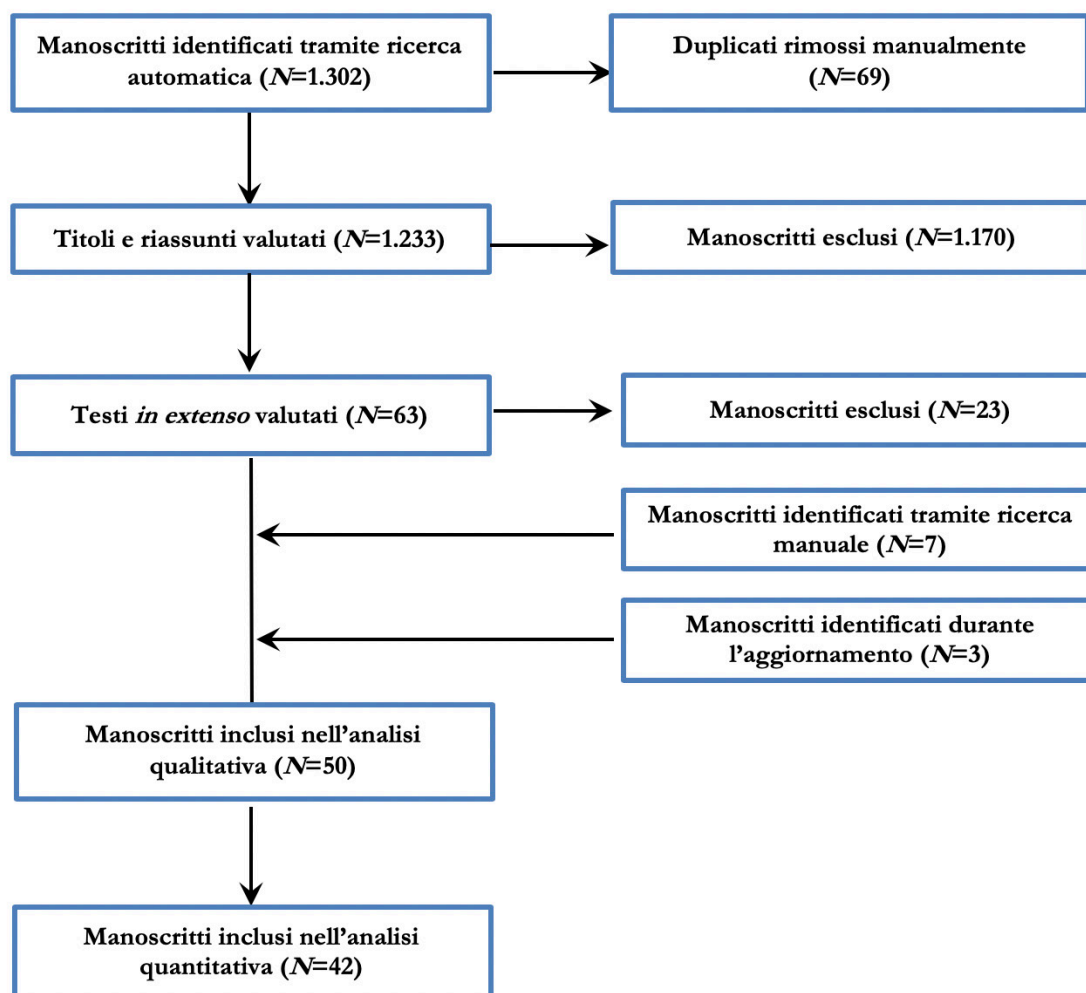
68–70, 73–77] di immunogenicità ha riportato almeno una stima di immunogenicità assoluta di interesse.

Ceppi simil-vaccinali. Considerando gli studi singolarmente, è stato osservato che nel 74–97%, nel 97–100% e nell'88–100% degli studi inclusi i parametri relativi rispettivamente a SCR, SPR e MFI superavano i valori soglia suggeriti da CHMP. Un quadro analogo è stato osservato per i criteri CBER, sebbene le percentuali risultassero leggermente più basse (dal 50% al 100%) (Tabella 5).

A seconda del (sotto)tipo virale e/o del parametro di immunogenicità è stato possibile meta-analizzare 31–36 stime (alcuni studi avevano più gruppi di pazienti immunizzati con MF59-TIV) (Tabella 5). La stima *pooled* di SCR era >40% indipendentemente dal (sotto)tipo considerato, mentre quella di SPR era ≥ 75%. I

FIGURA 1

PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)



limiti inferiori degli IC al 95% di tutte le stime meta-analitiche di SCR e SPR hanno, inoltre, ampiamente superato i criteri di immunogenicità statunitensi proposti da CBER per la popolazione anziana (rispettivamente $\geq 30\%$ e $\geq 60\%$). Il test di Egger è risultato statisticamente significativo per SPR contro A(H1N1) e A(H3N2), indicando la possibilità di *bias* di pubblicazione. Come atteso, l'eterogeneità delle stime meta-analitiche è risultata particolarmente alta, giustificando l'utilizzo dei modelli a effetti casuali (Tabella 5).

Al fine di individuare le possibili fonti dell'eterogeneità osservata, è stata condotta una serie di analisi di meta-regressione ponendo come variabile indipendente il tipo di popolazione in studio (i.e. popolazione anziana generale vs popolazione anziana "speciale"). È emerso

che l'effetto della tipologia di popolazione non era statisticamente significativo su SCR verso i ceppi A(H1N1) ($p=0,69$) e A(H3N2) ($p=0,64$) e su SPR verso i ceppi A(H1N1) ($p=0,11$); mentre, tale effetto è risultato statisticamente significativo per i seguenti parametri: SCR verso i ceppi B ($p=0,003$), SPR verso i ceppi A(H3N2) ($p=0,042$) e B ($p=0,006$). L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che SCR e SPR verso i ceppi B erano più alti nella popolazione anziana con caratteristiche particolari [rispettivamente 63,8% (IC 95%: 51,5–76,2%) e 87,0% (IC 95%: 80,4–93,7%)] rispetto alla popolazione anziana generale [rispettivamente 39,2% (IC 95%: 28,5–49,8%) e 67,6% (IC 95%: 57,1–78,0%)]. Per quel che riguarda SPR verso i ceppi A(H3N2) l'effetto è stato opposto: mediamente la popolazione

TABELLA 4

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Di fase II, prospettico, <i>observer-blind</i> , a gruppi paralleli, randomizzato, monocentrico	Sicurezza, immunogenicità	Italia	1992/93–1994/95	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	46	34
Randomizzato, <i>observer-blind</i> , controllato, monocentrico	Sicurezza, immunogenicità	Italia	1993/94–1995/96	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	106	35
Di fase II, prospettico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico	Sicurezza, immunogenicità	Italia	1994/95	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	204	36
Di fase IV, multicentrico, sul campo	Sicurezza, efficacia sul campo	Italia	1997/98	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	9171	37
Randomizzato, in doppio cieco, monocentrico	Immunogenicità	Italia	1998/99	Soggetti istituzionalizzati (56-99a)	MF59-TIV; vTIV	81	38
Prospettico, <i>observer-blind</i> , randomizzato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza, efficacia	Italia	1998/99	Anziani istituzionalizzati (≥65)	MF59-TIV; TIVvw; vTIV	207	39
Randomizzato, in doppio cieco, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Italia	1998/99	Anziani istituzionalizzati (≥65)	MF59-TIV; TIVsp; vTIV	100	40
Di fase IV, in aperto, randomizzato	Sicurezza, immunogenicità	Italia	1998/99	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsp	1074	41
Rianalisi di [40] per comparare le risposte omologhe ed eterologhe	Immunogenicità	Italia	1998/99b	Anziani istituzionalizzati (≥65)	MF59-TIV; TIVsp; vTIV	72	42
Prospettico	Efficacia sul campo contro ILI	Italia	1998/99	Soggetti istituzionalizzati (23–100 ^b)	MF59-TIV; TIVsu	1487	43
Randomizzato, in doppio cieco	Immunogenicità	Italia	2001/02	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsp	NA	44

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVvw: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

^aEtà media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età <65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Studio di immunogenicità per valutare l'impatto degli steroidi sulla risposta immune post-vaccinale	Immunogenicità, reattogenicità	Germania	2001/02	Soggetti con BPCO (≥60)	MF59-TIV	162	45
In aperto, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli	Immunogenicità, reattogenicità	Germania	2002/03	Anziani (≥60)	MF59-TIV; TIVsp; vTIV	275	46
Randomizzato, controllato	Immunogenicità, sicurezza	Italia	2002/03	Anziani istituzionalizzati (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	96	47
Caso-controllo	Efficacia sul campo assoluta contro l'ospedalizzazione per polmonite	Spagna	2002/03	Anziani (≥65)	MF59-TIV	486	48
Studio di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi A(H3N2) eterovarianti	Immunogenicità	NA	2003/04	Anziani (≥61)	MF59-TIV; TIVsu; TIVsp	60	49
Studio di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso i due lineage del virus B	Immunogenicità	Italia	2003/04	Anziani (≥63)	MF59-TIV	91	50
Randomizzato, <i>observer-blind</i> , a tre braccia, a gruppi paralleli, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Germania, Svezia, Lituania, Bulgaria	2004/05	Anziani (≥61)	MF59-TIV; vTIV; TIVsu	130	51
Randomizzato, controllato	Immunogenicità eterovariante	Italia	2004/05	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVsu	25	52

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

^aEtà media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età <65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

anziana generale ha dimostrato un tasso più alto rispetto a quella “speciale” [rispettivamente 95,6% (IC 95%: 93,7–97,6%) e 90,4% (IC 95%: 85,8–95,0%)].

Ceppi eterovarianti. I ceppi appartenenti al sottotipo A(H3N2) sono i più studiati. La Figura 2 mostra SCR e SPR verso i ceppi A(H3N2) eterovarianti a distanza di circa un mese da una dose di MF59-TIV. I tassi erano elevati: l'89% (25/28) e il 97% (28/29) degli studi riportavano rispettivamente SCR $\geq 30\%$ e SPR $\geq 60\%$. I valori di MFI verso i ceppi A(H3N2) eterovarianti sono riportati nella Figura 3.

Analogamente, MFI ha superato il valore soglia di 2 in tutti gli studi inclusi (100%, N=27).

Pochi sono stati gli studi che hanno riportato l'immunogenicità eterologa verso i ceppi appartenenti a A(H1N1) e B. SCR e SPR per A(H1N1) eterovariante variavano rispettivamente dal 6% [75] al 72% [42] e dal 15% [75] al 72% [42]. SCR e SPR per i ceppi B eterovarianti variavano rispettivamente dal 24% [42] al 53% [64] e dal 53% [50] al 97% [50]. È interessante sottolineare che lo studio di Camilloni et al. [50] ha valutato anche l'immunogenicità *cross-lineage* (tipo B)

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, incrociato	Immunogenicità, coagulazione	Italia	2004/05	Soggetti di età ≥ 18 anni ^c in terapia con anticoagulanti orali	MF59-TIV	104	53
Di immunogenicità per valutare la risposta immune verso ceppi omologhi e un ceppo H3N2 “driftato”	Immunogenicità	Italia	2004/05	Anziani istituzionalizzati (≥ 60)	MF59-TIV	67	54
Caso-controllo	Efficacia assoluta sul campo contro l'ospedalizzazione per polmonite, eventi cardio- e cerebrovascolari acuti	Spagna	2004/05	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV	971	55
Di fase I, in aperto, seguito da uno studio di fase II/III randomizzato, observer-blind, controllato	Immunogenicità, sicurezza	Cina	2005/06	Anziani (≥ 60)	MF59-TIV; TIVsu	25/400	56
Randomizzato, controllato	Immunogenicità eterovariante	Italia	2005/06	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	25	57

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

^aEtà media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

di MF59-TIV (i.e. l'immunogenicità verso due ceppi appartenenti al lineage non incluso nel vaccino). In particolare, la risposta immune è stata rilevante contro i ceppi appartenenti a B/Yamagata (la formulazione di MF59-TIV nella stagione 2003/04 conteneva un ceppo appartenente a B/Victoria); infatti, SPR contro

i ceppi B/Sichuan/379/99 e B/Shanghai/361/02 erano rispettivamente del 96,7% e del 52,7% ed entrambi con un incremento significativo ($p < 0,01$) rispetto alla pre-vaccinazione [50].

La meta-analisi dell'immunogenicità assoluta per i ceppi eterovarianti è stata ritenuta inopportuna a causa della grande variabilità dei ceppi valutati e,

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Prospettico	Efficacia relativa sul campo contro l'ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2006/07-2008/09	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	88449	58
Prospettico	Sicurezza	Italia	2006/07-2008/09	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	88449	59
Di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di non inferiorità	Immunogenicità, sicurezza	Francia, Belgio	2007/08	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; idTIV	397	60
Di immunogenicità in una stagione caratterizzata da "mismatch"	Immunogenicità	Italia	2007/08	Anziani istituzionalizzati (≥ 61)	MF59-TIV	67	61
Multicentrico, randomizzato, <i>observer-blind</i> , <i>dose-finding</i>	Immunogenicità, sicurezza	Polonia, Germania, Belgio	2008/09	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	47	62
Randomizzato, in aperto, monocentrico	Immunogenicità	Corea del Sud	2009/10	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsp	47	63
Di fase III, randomizzato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti	2010/11	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	3552	64
Analisi <i>post hoc</i> di [64] per valutare l'impatto delle statine sulla risposta immune	Immunogenicità	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti	2010/11	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsu	3552	65

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

*Età media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età <65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

di conseguenza, della grande variabilità in termini di distanze antigeniche rispetto al ceppo vaccinale (ignote nella maggior parte dei casi).

Immunogenicità relativa

L'immunogenicità relativa di MF59-TIV

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Caso-controllo prospettico	Efficacia assoluta sul campo contro l'influenza confermata in laboratorio	Spagna	2010/11	Adulti ($\geq 18^{de}$)	MF59-TIV; TIVsu; vTIV	113 ^c	66
Caso-controllo	Efficacia sul campo contro l'ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2010/11	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; idTIV; vTIV	88	67
Prospettico, randomizzato, controllato, evaluator-blinded, a gruppi paralleli	Immunogenicità, sicurezza	Canada	2011/12	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; idTIV; TIVsu	306	68
Randomizzato, multicentrico	Immunogenicità	Italia	2011/12	Anziani istituzionalizzati (≥ 64)	MF59-TIV; idTIV	40	69
Multicentrico, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli	Immunogenicità, sicurezza	Corea del Sud	2011/12	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; idTIV; TIVsu	118	70
Caso-controllo prospettico	Efficacia sul campo contro l'influenza confermata in laboratorio	Canada	2011/12	Anziani istituzionalizzati e non (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsp	165	71
Caso-controllo	Efficacia sul campo contro l'ospedalizzazione per influenza o polmonite	Italia	2010/11, 2011/12 ^f	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIVsp	1592	72
Di fase I, in aperto, randomizzato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Germania, Belgio	2012/13	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; idTIV; vTIV	63	73
Osservazionale, comparativo	Immunogenicità	Italia	2012/13	Anziani istituzionalizzati (≥ 60)	MF59-TIV; TIVsp; idTIV	137	74

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

^aEtà media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età <65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

versus i vaccini non adiuvati è stata valutata tramite l'analisi quantitativa dei soli RCT.

Ceppi simil-vaccinali. Le Figure 4–6 riportano i *forest plot* che confrontano SCR tra MF59-TIV e i vaccini non adiuvati. Si evince che i soggetti immunizzati con MF59-TIV mostravano una probabilità di raggiungere la sierconversione significativamente maggiore rispetto ai soggetti immunizzati con vaccini non adiuvati pari a circa il 17% [RR=1,17 (IC 95%: 1,08–1,26)], il 21% [RR=1,21 (IC 95%: 1,12–1,30)], il 28% [RR=1,28 (IC 95%: 1,17–1,40)]

rispettivamente per A(H1N1), A(H3N2) e B. Nell'analisi di meta-regressione multivariabile, né il tipo di vaccino non adiuvato (a subunità, frammentato o a virione intero) ($p>0,14$) né il tipo di popolazione anziana (generale o "speciale") ($p>0,34$) erano associati con l'effetto osservato, indipendentemente dal (sotto)tipo. Il *bias* di pubblicazione era probabile in tutti i tre modelli (test di Egger: $p<0,02$).

Un quadro analogo è emerso dalla meta-analisi di SPR; infatti, confrontando i valori dei titoli di HI in soggetti anziani immunizzati con

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Monocentrico, in aperto, randomizzato	Immunogenicità e sicurezza della co-somministrazione di MF59-TIV con PPSV23	Corea del Sud	2013/14	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV	168	75
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Immunogenicità	Corea del Sud	2013/14	Adulti emodializzati ^g	MF59-TIV; TIVsu	91	76
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Immunogenicità e sicurezza della co-somministrazione di MF59-TIV con PCV13	Corea del Sud	2014/15	Anziani (≥ 60)	MF59-TIV	781	77
Coorte retrospettiva	Efficacia sul campo relativa contro ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza	Stati Uniti	2017/18	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIV; QIVe; hdTIV; QIVc	1473536	78
Di fase 4, multicentrico, in aperto, di sorveglianza <i>post-marketing</i> degli eventi avversi	Sicurezza	Corea del Sud	2010/11–2013/14	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV	770	79
Di sorveglianza <i>post-marketing</i> degli eventi avversi	Sicurezza	Stati Uniti	2016/17–2017/18	Tutti ^g	MF59-TIV	630h	80

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPSV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

^aEtà media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età <65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

vaccini non adiuvati e in quelli a cui è stata somministrata una dose di MF59-TIV, è emerso che questi ultimi mostravano, un mese dopo la vaccinazione, una probabilità di avere valori di HI $\geq 1:40$ significativamente più alta del 5%, del 5% e del 6% rispettivamente per A(H1N1) (Figura 7), A(H3N2) (Figura 8) e B (Figura 9). Il test di Egger era statisticamente significativo in tutti i modelli. Nell'analisi di meta-regressione il tipo di vaccino non adiuvato ($p > 0,08$) non era associato con l'effetto osservato per tutti i tre (sotto)tipi virali. L'associazione tra SPR e il tipo di popolazione anziana non era statisticamente significativa per i sottotipi A(H1N1) ($p = 0,81$) e A(H3N2) ($p = 0,40$), ma lo era per il tipo B ($p = 0,033$). L'analisi per sottogruppi post-hoc ha evidenziato che il vantaggio di MF59-TIV era evidente nella popolazione anziana generale

[RR=1,10 (IC 95%: 1,04–1,16)], mentre in quella “speciale” il RR non era statisticamente significativo.

L'analisi dei GMT ha rivelato lo stesso pattern di SCR e di SPR: circa un mese dopo l'immunizzazione, i GMT MF59-TIV vs i GMT vaccini non adiuvati erano significativamente più alti indipendentemente dal (sotto)tipo considerato. In particolare, i GMR MF59-TIV vs i GMR vaccini non adiuvati erano significativamente diversi da 1 per i ceppi appartenenti a A(H1N1) ($e^{0,28} = 1,32$) (Figura 10), A(H3N2) ($e^{0,4} = 1,51$) (Figura 11) e B ($e^{0,23} = 1,26$) (Figura 12). Nella successiva analisi di sensibilità, abbiamo eliminato gli studi [34, 39, 41, 52] nei quali la DS era imputata statisticamente; non sono state osservate delle variazioni marcate in termini di GMR [A(H1N1):

TABELLA 4 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINO ADIUVATO CON MF59®)							
Disegno dello studio	Outcome primario	Paese	Stagione influenzale	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini influenzali utilizzati	N vaccinati con MF59-TIV	Ref
Caso-controllo a test negativo	Efficacia sul campo contro l'influenza confermata in laboratorio	Regno Unito	2018/19	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV	NA	81
Caso controllo innestato	Efficacia sul campo relativa contro ospedalizzazione per polmonite e eventi cardio/cerebrovascolari acuti	Italia	2002/03–2015/16	Anziani (≥ 65)	MF59-TIV; TIV	28454	82
Caso-controllo a test negativo	Efficacia sul campo relativa contro gravi infezioni respiratorie acute (SARI – Severe Acute Respiratory Infection) con conferma di laboratorio	Italia	2017/18	Anziani (≥ 65) con gravi infezioni acute respiratorie	MF59-TIV; QIVe; TIVe	228	83

Note

hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59®; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVsp: il vaccino trivalente split; TIVsu: il vaccino trivalente a subunità; TIVwv: il vaccino trivalente a virione intero; vTIV: il vaccino trivalente virosomale.

*Età media era di 84,5 anni; ^bSoggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^cEtà media (deviazione standard) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^dI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^eDati provenienti dalla comunicazione diretta con l'autore per corrispondenza (Dott. Joan Puig-Barberà); ^fMF59-TIV è stato utilizzato nella stagione 2011/12, mentre TIVsp nella stagione 2010/11; ^gLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV, erano disponibili dati separati per gli anziani; ^hL'età non pertinente, trattandosi dell'analisi della sorveglianza di eventi avversi disponibili nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ⁱNumero di report nel sistema VAERS.

TABELLA 5

IMMUNOGENICITÀ ASSOLUTA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® VERSO I CEPPI SIMIL-VACCINALI, PER CRITERIO E (SOTTO) TIPO								
Criterio	(Sotto)tipo	N stime incluse	% studi soddisfano il criterio		Stima meta-analitica			Test di Egger, p
			CHMP	CBER	%	IC 95%	I ² , %	
Tasso di sieroconversione	A(H1N1)	34	97	82	57,3	50,8–63,8	96,9	0,45
	A(H3N2)	36	94	89	64,7	58,8–70,7	96,5	0,31
	B	34	74	50	49,1	40,2–58,1	98,4	0,23
Tasso di sieroprotezione	A(H1N1)	31	97	74	84,8	80,0–89,6	99,0	<0,001
	A(H3N2)	34	100	100	93,8	91,7–95,9	96,7	<0,001
	B	32	97	69	75,8	68,5–83,1	98,9	0,11
Incremento post/pre del titolo HI	A(H1N1)	31	97	–	–	–	–	–
	A(H3N2)	35	100	–	–	–	–	–
	B	32	88	–	–	–	–	–

1,29 (IC 95%: 1,09–1,53); A(H3N2): 1,56 (IC 95%: 1,38–1,78); B: 1,26 (IC 95%: 1,15–1,40)].

Ceppi eterovarianti. La maggior parte di RCT inclusi ha esaminato l'immunogenicità eterovariante verso i ceppi appartenenti al sottotipo A(H3N2). Il *forest plot* illustrato nella Figura 13 dimostra che l'uso di MF59-TIV è associato con una maggiore probabilità di sieroconversione pari al 35% (IC 95%: 23–49%). L'effetto dell'adiuvante è stato analogamente significativo nell'analisi di SPR con un RR di 1,032 (IC 95%: 1,005–1,059) (Figura 14). La probabilità di bias di pubblicazione era presente in entrambi i modelli (test di Egger: $p < 0,001$).

In entrambe le analisi, non è stato possibile effettuare la meta-regressione per la mancanza di rappresentatività di tutti i tipi di vaccino e per tipo di popolazione.

GMR contro i ceppi A(H3N2) non sono stati meta-analizzati in quanto solo uno studio [57] ha riportato le misure di dispersione; l'imputazione statistica delle DS in questo caso è stata ritenuta fuorviante.

L'immunogenicità verso i ceppi A(H1N1) e B eterovarianti non è stata analizzata quantitativamente a causa della paucità di RCT disponibili.

Persistenza anticorpale

Lo studio di Minutello et al. [34] ha dimostrato una significativa persistenza degli anticorpi un anno dopo la prima vaccinazione

con MF59-TIV. Infatti, MFI era ≥ 2 per tutti i ceppi [A(H1N1): 2,2; A(H3N2): 2,4; B: 2,5]. GMR MF59-TIV vs TIVE erano >1 a distanza di 360 giorni dalla vaccinazione, indicando una più alta persistenza di anticorpi HI nel gruppo MF59-TIV [A(H1N1): 1,15; A(H3N2): 1,04; B: 1,43].

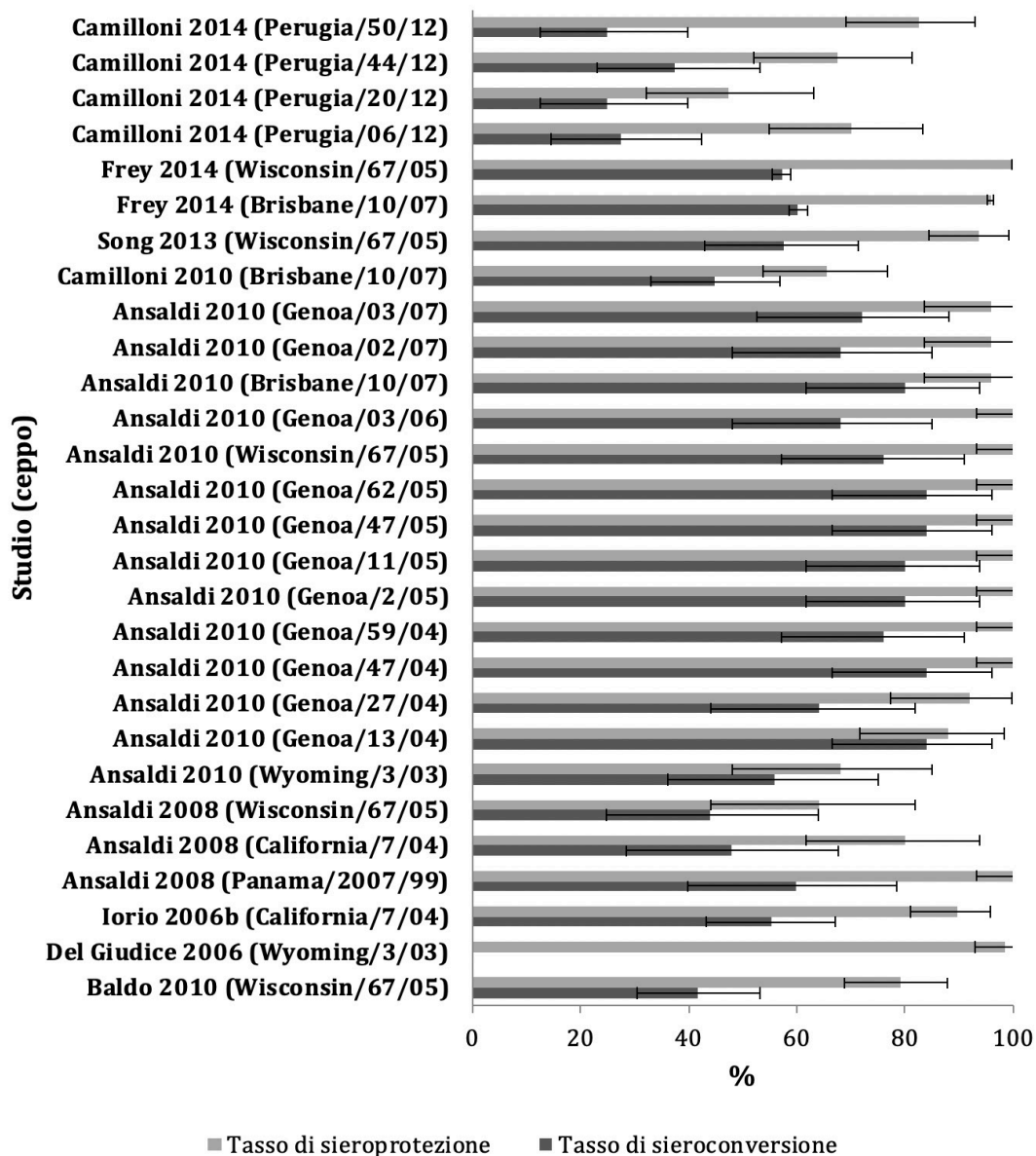
Ruf et al. [46] hanno dimostrato che, a distanza di 4 e 8 mesi, il valore di SPR nei vaccinati con MF59-TIV superava il valore soglia CHMP per tutti i ceppi anche se la differenza non era statisticamente significativa tra MF59-TIV e TIVE.

Song et al. [63] hanno riscontrato che 6 mesi dopo la vaccinazione con MF59-TIV i valori MFI [A(H1N1): 2,1; A(H3N2): 2,3; B: 3,2] erano più alti rispetto al valore soglia CHMP di ≥ 2 . SCR e SPR verso i ceppi A(H1N1) (rispettivamente del 30,0% e del 62,5%) e A(H3N2) (rispettivamente del 37,5% e del 72,5%) superavano i corrispettivi criteri CHMP. Tali valori per il virus B erano al di sotto dei valori soglia rispettivamente di $\geq 30\%$ e $\geq 60\%$. Inoltre, SCR e SPR verso il ceppo A(H3N2) erano significativamente più alti negli anziani vaccinati con MF59-TIV rispetto a quelli vaccinati con TIVE [SCR: 37,5% vs 13,9, $p=0,04$; SPR: 72,5% vs 47,2, $p=0,04$].

Nello studio *pivotal* di Frey et al. [64], i soggetti vaccinati con MF59-TIV presentavano sia GMT che SPR più alti rispetto agli anziani immunizzati con TIVE a distanza di 6 e 12 mesi dalla vaccinazione. Tuttavia, tale differenza ha raggiunto la significatività statistica ($p < 0,05$) solo per il ceppo A(H3N2). Scheifele et al. [68] hanno riportato che SPR verso A(H1N1) e A(H3N2), a distanza di 180 giorni dalla

FIGURA 2

SCR E SPR VERSO I CEPPI A(H3N2) ETEROVARIANTI DOPO UN MESE DA UNA DOSE DI MF59-TIV



vaccinazione con MF59-TIV, soddisfaceva ancora il criterio di CHMP ed era più alto rispetto a TIVe non adiuvato.

Seo et al. [70] hanno documentato un alto livello di persistenza degli anticorpi contro A(H3N2) poiché, 6 mesi dopo l'immunizzazione con MF59-TIV, tutti i tre criteri CHMP erano stati superati. La risposta a 6 mesi contro A(H1N1) e B, invece, non raggiungeva i valori soglia CHMP.

Infine, Levin et al. [73] hanno mostrato che a distanza di 90 giorni dopo la vaccinazione con MF59-TIV il parametro di MFI superava il

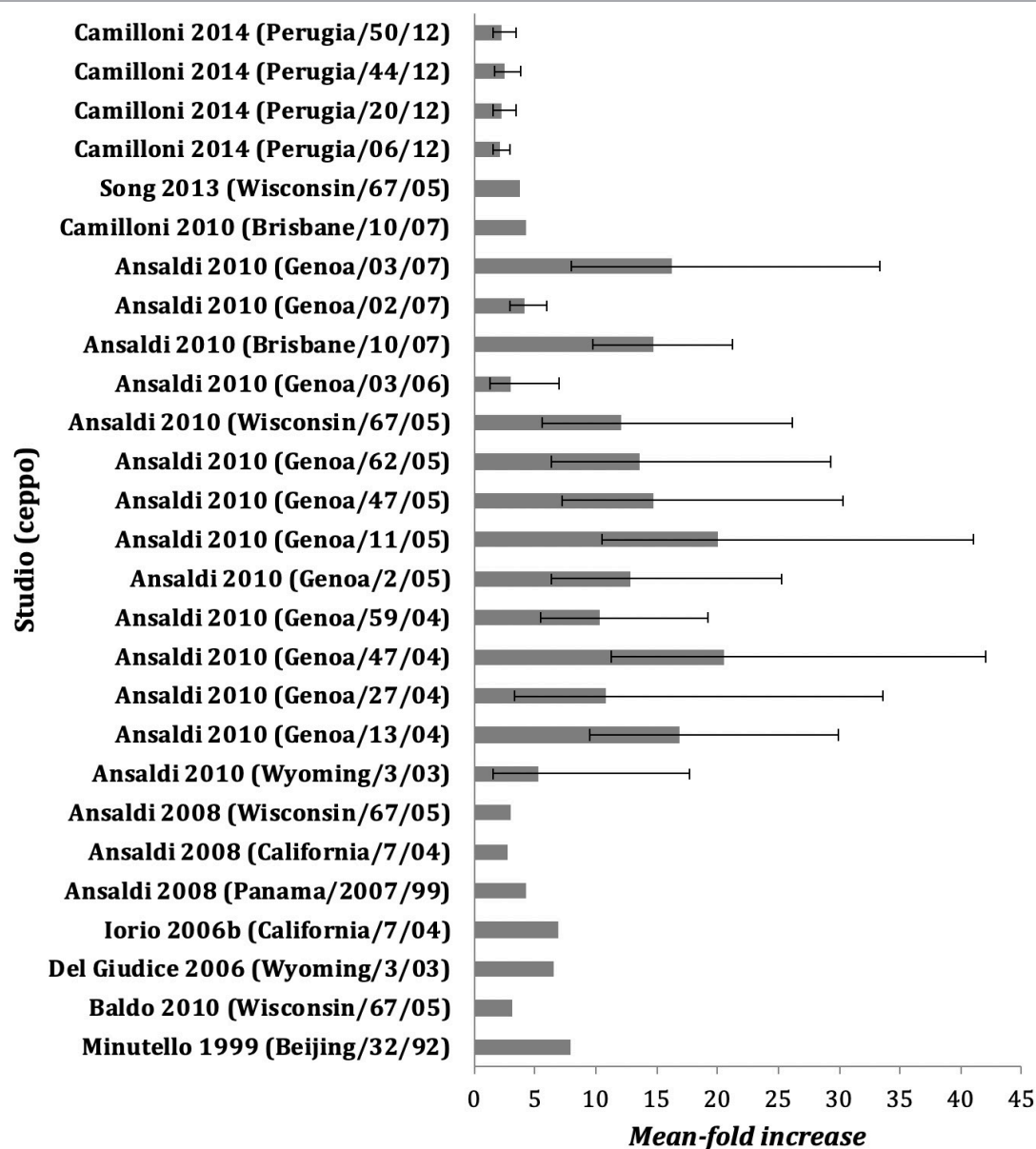
criterio CHMP per tutti i tre ceppi omologhi, mentre SPR e SCR superavano il parametro per A(H1N1) e A(H3N2).

L'immunogenicità di MF59-TIV in popolazioni affette da determinate patologie

L'immunogenicità assoluta di MF59-TIV nei soggetti affetti da BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è stata studiata da de Roux et al. [45]. Lo studio comprendeva tre gruppi di

FIGURA 3

INCREMENTO MEDIO DEI TITOLI ANTICORPALI POST-/PRE-VACCINAZIONE (MFI – MEAN-FOLD INCREASE) VERSO I CEPPI ETEROVARIANTI A(H3N2) INDOTTI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59®, SUDDIVISI PER STUDIO E PER CEPPINO



pazienti: (i) quelli trattati con terapia steroidea somministrata per via sistemica, (ii) quelli trattati con terapia steroidea somministrata per via inalatoria e (iii) il gruppo di controllo costituito da soggetti con anamnesi di BPCO che non assumevano i corticosteroidi durante lo studio. Un mese dopo la vaccinazione, SCR (56–89%) e SPR (64–93%) raggiungevano i valori soglia CHMP in tutti i tre gruppi e per tutti i tre ceppi vaccinali. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa

in termini di GMT, SCR e SPR tra i tre gruppi, suggerendo che la terapia steroidea non influiva sulla risposta immune indotta da M59-TIV [45].

La risposta immune di MF59-TIV in soggetti affetti da disturbi cardiocerebrovascolari sotto terapia anticoagulante cronica (età media di 71,3 anni) è stata studiata da Iorio et al. [53] in un RCT seguendo il disegno *cross-over*. I parametri di MFI, SCR e SPR risultavano nel range (a seconda del ceppo) con valori rispettivamente di 2,7–8,9, del 33–81% e del 92–100%, superando i

FIGURA 4

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROCONVERSIONE VERSO I CEPPI A(H1N1) SIMIL-VACCINALI

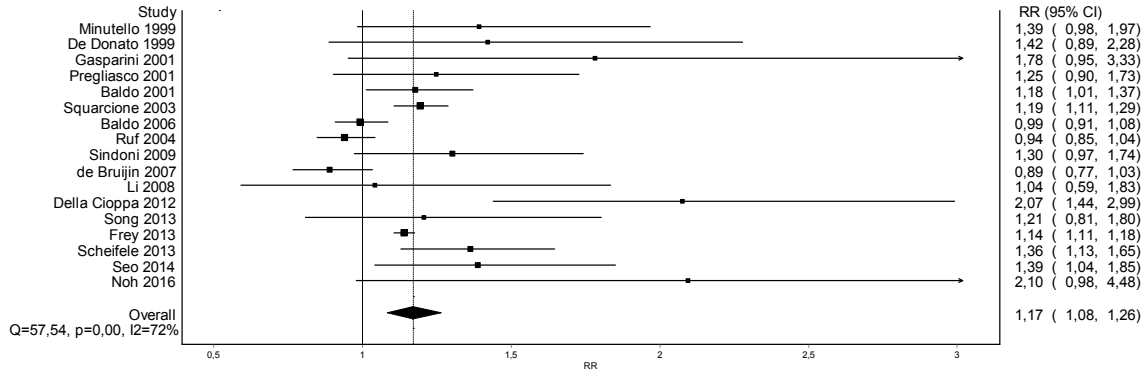


FIGURA 5

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROCONVERSIONE VERSO I CEPPI A(H3N2) SIMIL-VACCINALI

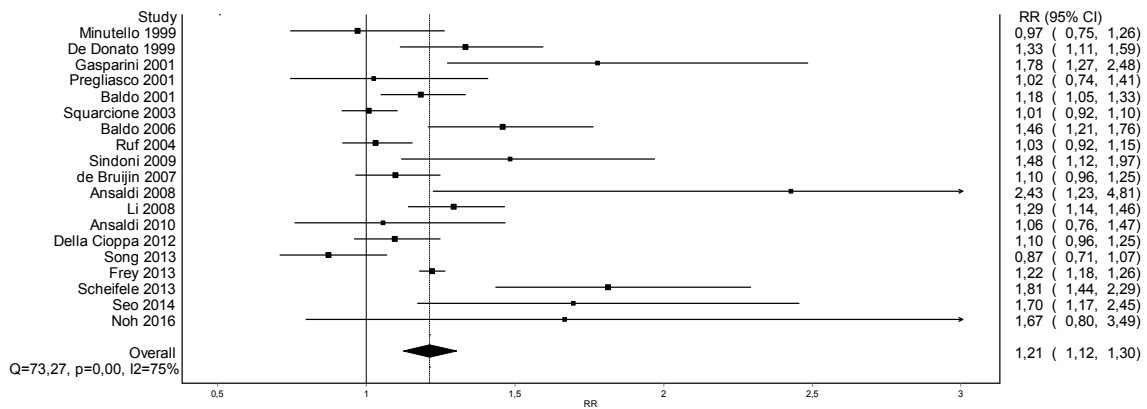
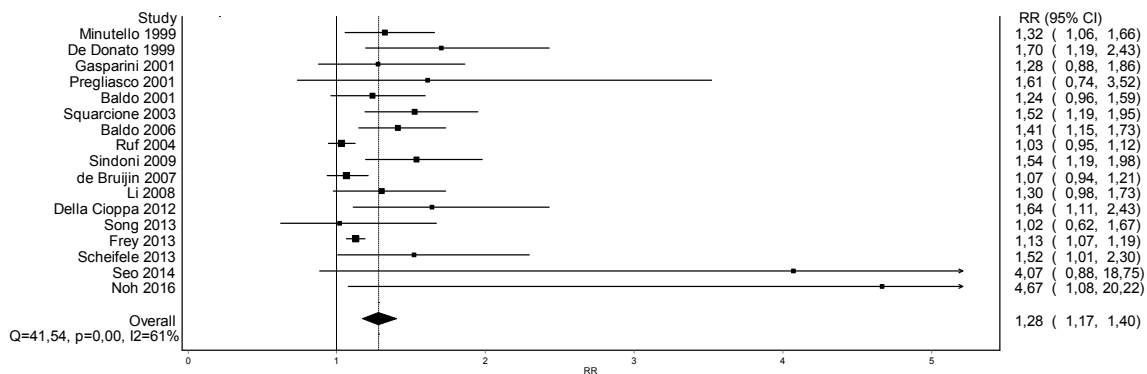
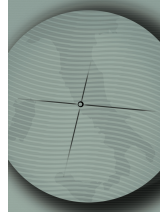


FIGURA 6

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROCONVERSIONE VERSO I CEPPI B SIMIL-VACCINALI





criteri CHMP prestabiliti. Non è stata osservata alcuna differenza significativa considerando la variabile “tempo di protrombina”. Gli autori hanno quindi concluso che i pazienti sotto terapia anticoagulante cronica a rischio di complicanze da influenza potevano essere immunizzati in maniera sicura ed efficace [53].

MF59-TIV e TIVE sono stati confrontati nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica

ed emodializzati [76]. Negli anziani, un mese dopo la vaccinazione, MF59-TIV si dimostrava più immunogeno di circa due volte rispetto a TIVE in termini di GMR per A(H1N1) (4,1 vs 2,3, $p=0,02$), A(H3N2) (3,2 vs 1,9, $p=0,03$) e B (2,4 vs 1,3, $p=0,10$). Un quadro analogo emergeva anche a distanza di 6 mesi dalla vaccinazione [A(H1N1): 2,7 vs 1,3, $p=0,03$; A(H1N1): 1,2 vs 0,9, $p=0,04$; B: 1,5 vs 1,0, $p=0,03$].

FIGURA 7

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROPROTEZIONE VERSO I CEPPI A(H1N1) SIMIL-VACCINALI

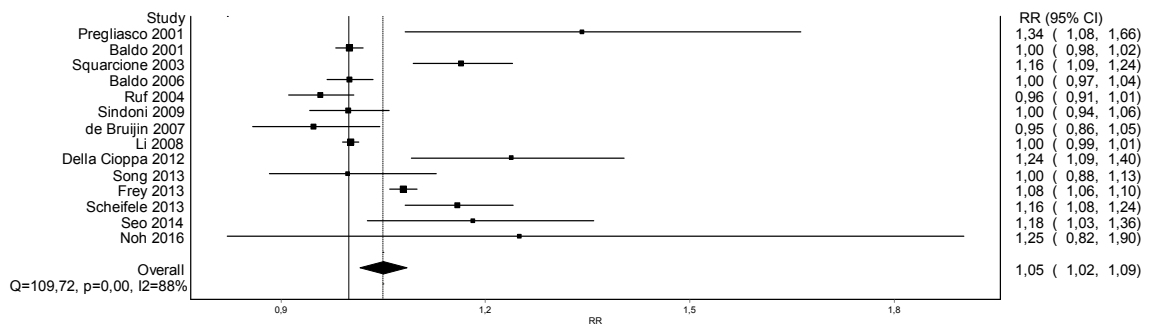


FIGURA 8

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROPROTEZIONE VERSO I CEPPI A(H3N2) SIMIL-VACCINALI

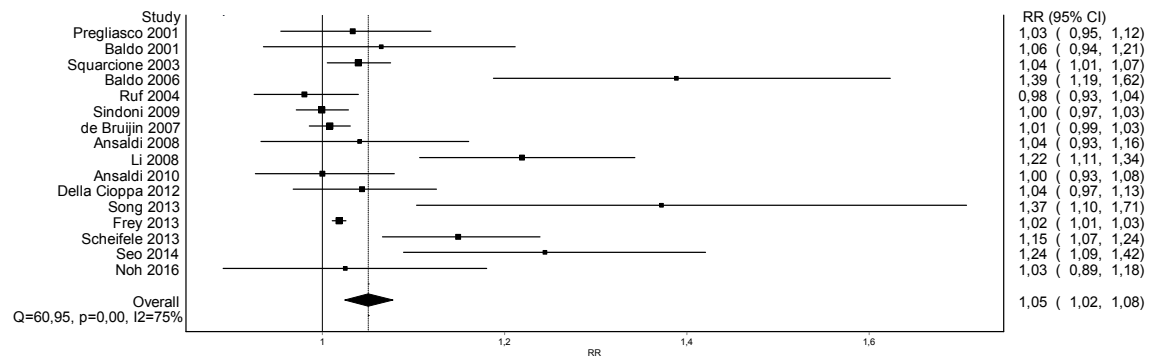
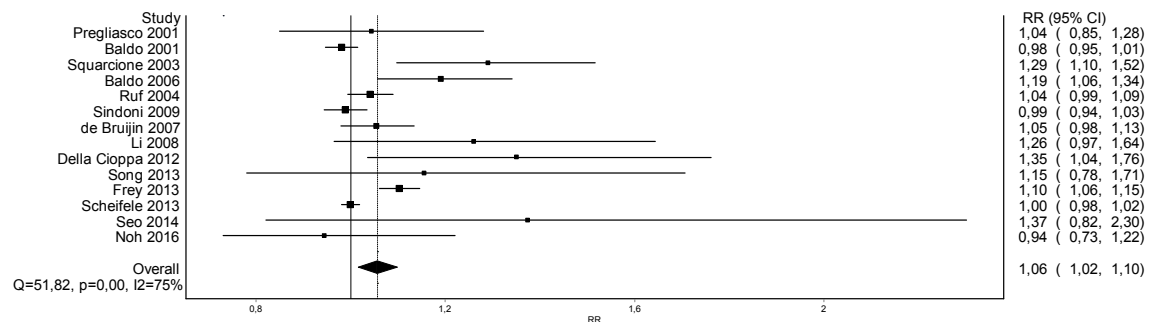


FIGURA 9

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROPROTEZIONE VERSO I CEPPI B SIMIL-VACCINALI



L'analisi di Black et al. [65] è stata condotta al fine di quantificare l'impatto immunosoppressorio dell'uso cronico delle

statine sulla risposta immune elicitata sia da MF59-TIV che da TIVe. Nei soggetti che facevano uso di statine, GMT erano del 38% (IC

FIGURA 10

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI: DIFFERENZA DELLE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI ANTICORPALI (GMT – GEOMETRIC MEAN TITER) POST-VACCINAZIONE VERSO I CEPPI A(H1N1) SIMIL-VACCINALI

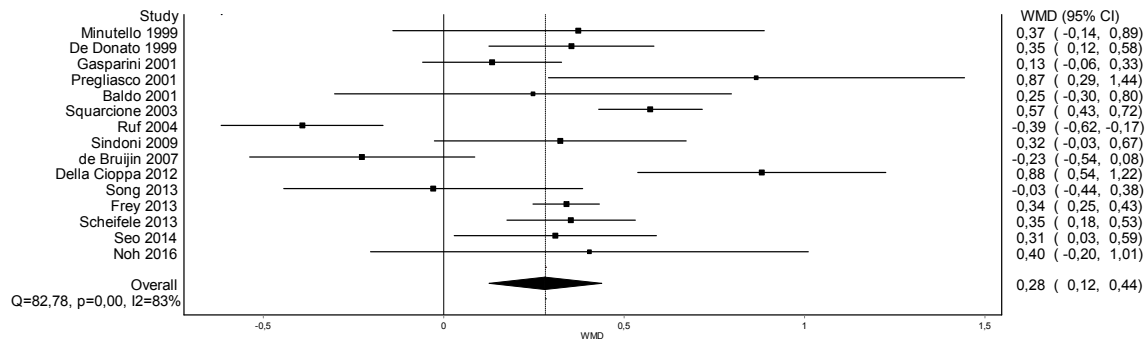


FIGURA 11

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI: DIFFERENZA DELLE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI ANTICORPALI (GMT – GEOMETRIC MEAN TITER) POST-VACCINAZIONE VERSO I CEPPI A(H3N2) SIMIL-VACCINALI

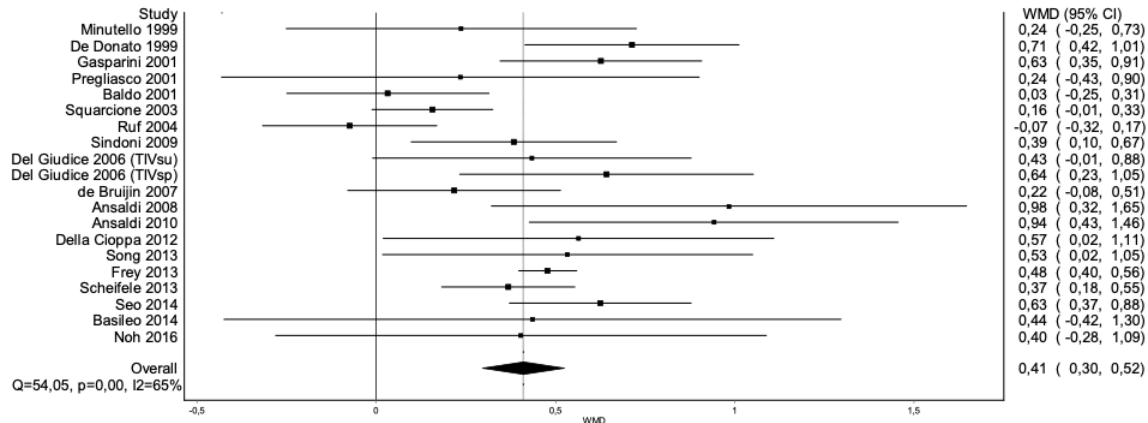


FIGURA 12

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI: DIFFERENZA DELLE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI ANTICORPALI (GMT – GEOMETRIC MEAN TITER) POST-VACCINAZIONE VERSO I CEPPI B SIMIL-VACCINALI

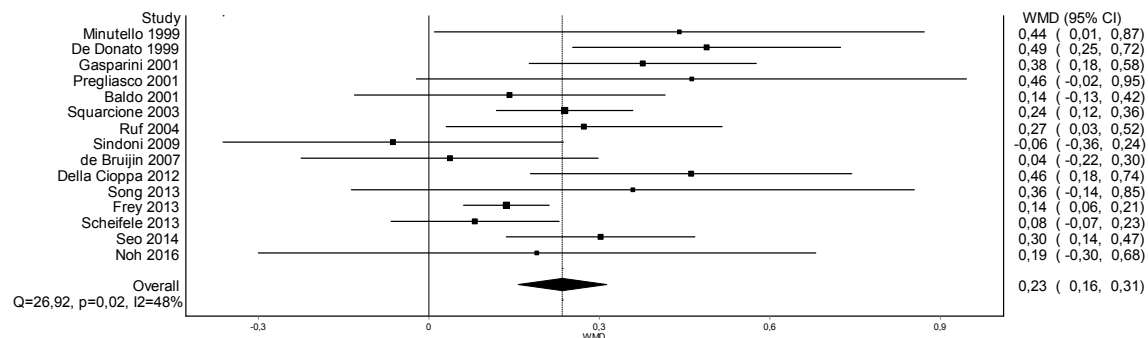


FIGURA 13

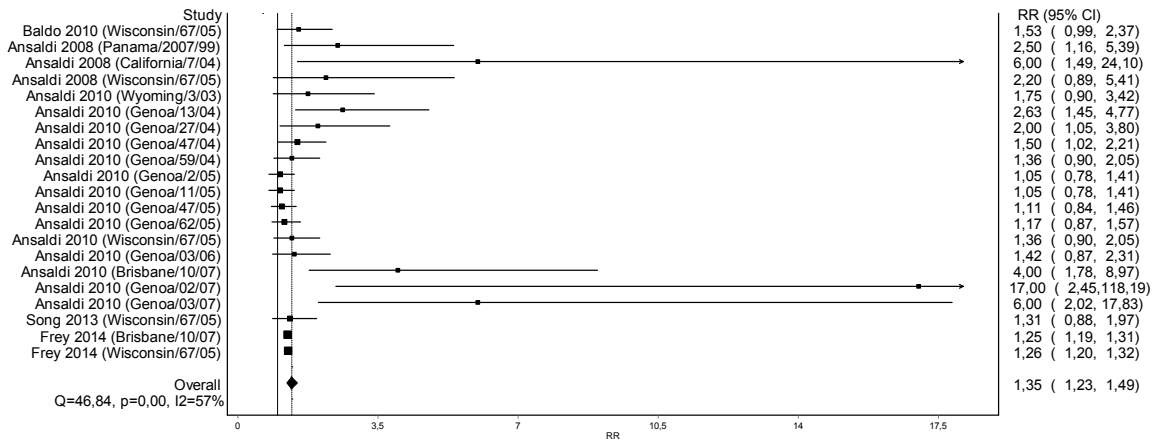
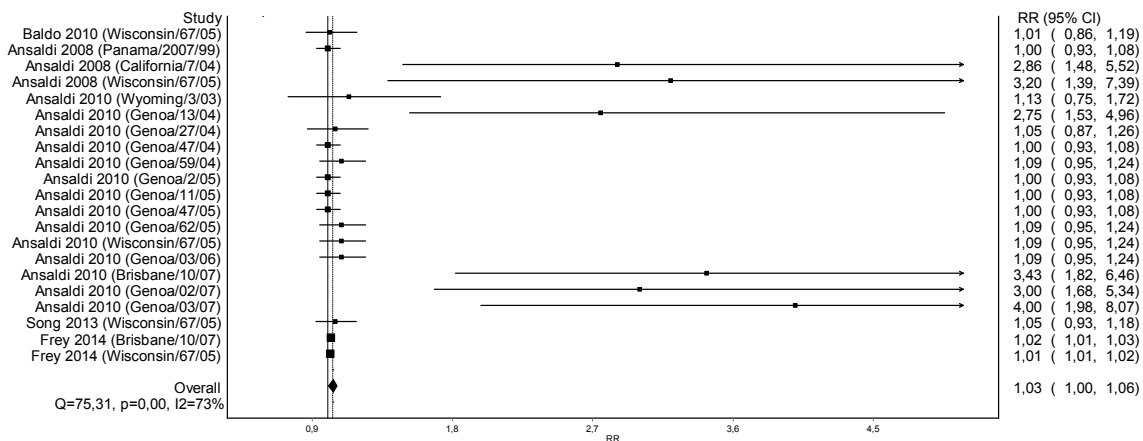
 CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROCONVERSIONE VERSO I CEPPI A(H3N2) ETEROVARIANTI


FIGURA 14

 CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI:
TASSO DI SIEROPROTEZIONE VERSO I CEPPI A(H3N2) ETEROVARIANTI


95%: 27–50), del 67% (IC 95%: 54–80%) e del 38% (IC 95%: 28–49%) più bassi rispettivamente per A(H1N1), A(H3N2) e B. Tale effetto è stato osservato in entrambi i vaccini ed era maggiore negli utilizzatori di statine sintetiche.

Efficacia clinica

Efficacia teorica. Solo uno studio di Pregliasco et al. [39] aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia del vaccino contro l'influenza confermata in laboratorio. Di 29 campioni nasofaringei prelevati (sia da soggetti vaccinati con MF59-TIV che da quelli immunizzati con TIVe) nessuno è risultato positivo per il virus influenzale, dando

un'ipotetica efficacia vaccinale del 100%. L'OR non era stimabile per mancanza di eventi.

Efficacia sul campo. Dodici studi [43,48, 55,58,66,67,71,72,78,81,82,83] hanno riportato almeno un parametro relativo all'efficacia sul campo (assoluta e/o relativa) di MF59-TIV. Tuttavia, nei diversi studi sono stati utilizzati differenti *outcome* potenzialmente riconducibili all'influenza. L'influenza confermata in laboratorio (i.e. il *gold standard*) era l'*outcome* predefinito in 4 studi [66,71,81,83].

La Tabella 6 riporta le stime dell'efficacia assoluta sul campo di MF59-TIV. L'efficacia sul campo assoluta di MF59-TIV nel *setting* comunitario nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio era del 43% nella stagione 2010/11, del 72% nella stagione

TABELLA 6

 EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®, PER TIPO DI *OUTCOME* RICONDUCEBILE ALL'INFLUENZA E PER TIPO DI LO STUDIO

Outcome relativo all'influenza	Popolazione dello studio	Disegno dello studio	Efficacia vaccinale, %		Ref
			Stima	IC 95%	
Influenza confermata in laboratorio	Anziani (≥65)	Caso-controllo	43	-111-85	66
	Anziani (≥65) (tutti)	Caso-controllo	58	5-82	71
	Anziani (≥65) (non istituzionalizzati)	Caso-controllo	72	2-93	71
	Anziani (≥65)	Caso-controllo	62	3-85	81
	Anziani (≥65) con SARI	Caso-controllo	49	20-67	83
Sindrome simil-influenzale	Soggetti istituzionalizzati	Prospettico	94	47-100	43
Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	Anziani (≥65)	Caso-controllo	48	20-66	48
	Anziani (≥65)	Caso-controllo	69	29-86	55
	Anziani (≥65)	Caso-controllo	88	-39-99	67
	Anziani (≥65)	Caso-controllo	49	30-60	72
Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti	Anziani (≥65)	Caso-controllo	87	35-97	55
Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti	Anziani (≥65)	Caso-controllo	93	52-99	55

2011/12 e del 62% nell'ultima stagione 2018/19. La stima *pooled* ha prodotto un'efficacia sul campo altamente significativa dal punto di vista statistico del 58,6% (95% IC: 24,3-77,4%) e assenza di eterogeneità ($I^2=0\%$).

Il recentissimo studio di Bella et al. [83] ha riportato i risultati di uno studio caso-controllo a test negativo volto a stimare l'efficacia sul campo assoluta di MF59-TIV nel prevenire le gravi infezioni respiratorie acute (SARI - *Severe Acute Respiratory Infections*). I casi sono stati confermati in laboratorio. Lo studio è di particolare interesse dal momento che è stato condotto nella stagione 2017/18 caratterizzata da una predominanza del virus di tipo B (60%) e da un B *lineage mismatch* in quanto il 99,6% dei casi di B appartenevano al *lineage* Yamagata (vedi Capitolo 1) non incluso nella formulazione 2017/18 di MF59-TIV. In particolare, la *cross-protection* contro il virus B è stata stimata essere pari al 46,8% (IC 95%: 13,2-67,4%), confermando quindi i risultati ottenuti da ricerche internazionali recenti [18, 19]. L'efficacia assoluta di MF59-TIV nei confronti di qualsiasi virus influenzale è stata del 48,5% (IC 95%: 20,0-66,9%). L'efficacia assoluta contro il virus A(H1N1)pdm09 è stata del 65,1% (IC 95%: 8,2-86,7%) [83].

Diversi studi hanno invece utilizzato altre misure *proxy* come *outcome* riconducibile

all'influenza. Tra queste, le ospedalizzazioni per complicanze verosimilmente dovute all'influenza (polmonite, eventi cardio- e cerebrovascolari acuti) sono state studiate più frequentemente al fine di quantificare l'efficacia assoluta di MF59-TIV nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza e/o polmonite variava dal 48% [48] al 88% [67]. L'efficacia sul campo di MF59-TIV è stata particolarmente elevata per quel che concerne le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari acuti (e.g. infarto miocardico) (87%) [55] e per eventi cerebrovascolari acuti (e.g. ictus) (93%) [55]. La meta-analisi (N=6) delle ospedalizzazioni per tutte le complicanze ha rivelato un'efficacia di MF59-TIV del 62% (IC 95%: 42-75%) con un'eterogeneità moderata ($I^2=45,1\%$). Nella meta-analisi che considerava come unica misura *proxy* l'ospedalizzazione per influenza e/o polmonite, la stima meta-analitica è risultata del 51% (IC 95%: 39-61%) e l'eterogeneità nulla ($I^2=0\%$). La riapplicazione del modello a effetti fissi ha prodotto un risultato identico [51% (IC 95%: 39-61%)].

Infine, l'efficacia assoluta di MF59-TIV è stata particolarmente alta (94%) negli anziani istituzionalizzati [43].

In tutti i modelli sopracitati, né la verifica formale del *bias* di pubblicazione né la meta-regressione sono state possibili per la paucità

TABELLA 7

EFFICACIA RELATIVA SUL CAMPO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®, PER TIPO DI OUTCOME RICONDUCIBILE ALL'INFLUENZA, PER TIPO DI VACCINO NON ADIUVATO E PER TIPO DI STUDIO

Outcome relativo all'influenza	Popolazione dello studio	Disegno dello studio	Comparatore	Efficacia vaccinale relativa, %		Ref
				Stima	IC 95%	
Influenza confermata in laboratorio	Anziani (≥65)	Caso-controllo	TIVe	63	4-86	71
Sindrome simil-influenzale	Soggetti istituzionalizzati (tutti)	Prospettico	TIVe	44	18-47	43
	Soggetti istituzionalizzati con malattie respiratorie	Prospettico	TIVe	56	8-79	43
	Soggetti istituzionalizzati con malattie cardiovascolari	Prospettico	TIVe	47	24-63	43
Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	Anziani (≥65)	Prospettico	TIVe	25	2-43	58
	Anziani (≥65)	Coorte retrospettiva	TIVe	4	1-6	78
	Anziani (≥65)	Coorte retrospettiva	QIVe	4	1-6	78
Ospedalizzazione per polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari acuti	Anziani (≥65)	Caso-controllo innestato in una coorte	TIVe	39	4-61	82

degli studi disponibili.

La Tabella 7 mostra i parametri relativi all'efficacia relativa di MF59-TIV rispetto ai vaccini non adiuvati (TIVe e QIVe). MF59-TIV risulta significativamente ($p<0,05$) più efficace sul campo rispetto a TIVe e QIVe, indipendentemente dall'*outcome* associato all'influenza preso in considerazione. In particolare, considerando l'influenza confermata in laboratorio, uno studio canadese [71] evidenzia che MF59-TIV è più efficace di TIVe del 63%. Nello studio italiano di Iob et al. [43] MF59-TIV è stato del 44-56% più efficace di TIVe nel prevenire la sindrome simil-influenzale nei soggetti istituzionalizzati. Uno studio triennale di Mannino et al. [58] ha dimostrato un vantaggio di MF59-TIV rispetto a TIVe del 25% nel prevenire le ospedalizzazioni dovute a influenza o polmonite. Infine, un recente e ampio studio statunitense (stagione 2017/18 con oltre 13 milioni di over65enni vaccinati), promosso dalla *Food and Drug Administration* [78], ha stabilito che MF59-TIV è significativamente ($p<0,05$) più efficace del 3,9% rispetto a QIVe nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza. Una stima analoga è emersa nel confronto tra MF59-TIV e TIVe (3,6%, $p<0,05$). Considerando la diversità degli esiti

potenzialmente riconducibili all'influenza e alla paucità degli studi inclusi per ogni esito, la meta-analisi non è stata effettuata.

Lapi et al. [82] hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio caso-controllo in una coorte di anziani; tale disegno permette di mitigare il bias di selezione tipico dei disegni caso-controllo classici. Lo studio è di interesse in quanto copre un periodo di 15 stagioni influenzali consecutive; infatti, al meglio delle nostre conoscenze, è il primo studio a livello internazionale che analizza un periodo di tempo così ampio. Nell'analisi primaria che considerava solo la vaccinazione incidente (cioè la prima vaccinazione nella vita al fine di epurare il dato dall'effetto delle vaccinazioni precedenti) e le ospedalizzazioni per le complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza (polmoniti, eventi cardio/cerebrovascolari acuti) MF59-TIV è risultato più efficace di TIVe del 36% (IC 95%: 4-61%). In un'analisi di sensibilità è stato valutato l'effetto della vaccinazione precedente, limitando l'analisi all'ultima stagione considerata (2016/17). Il risultato ha dimostrato lo stesso *effect size* [Efficacia relativa MF59-TIV vs TIVe del 36% (IC 95%: 6-60%)]. Considerando anche i soggetti con ospedalizzazioni precedenti per

polmoniti ed eventi cardio/cerebrovascolari acuti, l'efficacia relativa di MF59-TIV vs TIVE è cresciuta raggiungendo il 46% (IC 95: 14–66%).

Infine, sebbene il report preliminare del recentissimo studio condotto nel Regno Unito nella stagione 2018/19 [81] non avesse come obiettivo quello di stimare l'*effectiveness* relativa di MF59-TIV vs QIVE (anche perché sono gli unici vaccini raccomandabili per i soggetti di età ≥ 65 e 18–64 anni, rispettivamente), lo studio ha fornito indicazioni utili relativamente alla scelta dei vaccini in base all'età. In particolare, negli anziani l'efficacia sul campo di MF59-TIV era pari al 62% (IC 95%: 3,4–85,0%), mentre l'efficacia sul campo di qualsiasi tipo di vaccino era sensibilmente più bassa e non statisticamente significativa [49,9% (IC 95%: -13,7–77,9%)].

Sicurezza

Eventi avversi sollecitati. La frequenza degli eventi avversi locali (nel sito di iniezione) e sistemici negli anziani vaccinati con MF59-TIV è riportata nella Tabella 8. La maggior parte degli eventi avversi osservati nei primi giorni dalla vaccinazione erano quelli locali, specialmente quelli dovuti al dolore e al rossore nel sito di iniezione. Tra gli eventi sistemici la maggiore frequenza era attribuita alla mialgia (stima *pooled* del 10,2%). Altri eventi sistemici (febbre, brividi, malessere, artralgia, cefalea) si presentavano con minore frequenza (<10%). L'eterogeneità tra gli studi inclusi era alta ($I^2 > 61\%$). Il test di Egger era statisticamente

significativo per gli eventi avversi locali e la febbre, mentre non è stato evidenziato nessun indizio di *bias* di pubblicazione nei modelli riguardanti gli altri eventi sistemici (brividi, malessere, mialgia, artralgia e mal di testa).

MF59-TIV è risultato statisticamente più reattogeno rispetto a TIVE per quel che riguarda gli eventi avversi locali (dolore, eritema e indurimento nel sito di iniezione) e la presenza di brividi e mialgia a distanza di 6–14 giorni dalla vaccinazione. Invece, non era statisticamente significativa la differenza evidenziata tra le due tipologie di vaccino per la febbre, il malessere, l'artralgia e il mal di testa (Tabella 9). In tutti i modelli, l'eterogeneità osservata era assente ($I^2 = 0\%$) per i modelli di "febbre", "brividi" e "artralgia" o bassa ($I^2 < 30\%$) per i modelli di "eritema" e "mal di testa". La riapplicazione dei modelli a effetti fissi ha prodotto risultati paragonabili a quelli riportati nella Tabella 9. L'ipotesi nulla della simmetria dei funnel plot è stata ampiamente accettata in tutti i modelli (test di Egger: $p > 0,38$).

Eventi avversi nella sorveglianza post-marketing. In questa sottosezione sono riassunti i dati post-marketing provenienti dagli studi di farmacovigilanza di fase IV; quattro studi [37,59,79,80] sono stati presi in considerazione. Nello studio di Aggazzotti et al. [37] un totale di 1,4% (127/9.171) e 1,3% (61/4.550) di soggetti immunizzati rispettivamente con MF59-TIV e TIVE hanno riportato un evento avverso nei primi 7 giorni post-vaccinazione. Di questi, soltanto lo 0,3% e lo 0,4% erano correlati alla vaccinazione. Non è emersa alcuna differenza statisticamente

TABELLA 8

FREQUENZA DI EVENTI AVVERSI SOLLECITATI LOCALI E SISTEMICI IN SOGGETTI IMMUNIZZATI CON IL VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®

Eventi avversi sollecitati	N studi inclusi %	Stima meta-analitica			Test di Egger, p	
		IC 95%	I^2 , %			
Locali	Dolore	16	25,5	20,6–30,9	93,4	0,049
	Eritema	16	13,9	8,4–20,4	97,0	<0,001
	Indurimento	15	8,6	4,8–13,2	95,8	<0,001
Sistemici	Febbre $\geq 38^\circ\text{C}$	15	1,9	0,6–3,8	90,6	0,028
	Brividi	14	5,7	4,5–7,2	62,0	0,47
	Malessere	17	9,1	6,5–12,1	90,8	0,11
	Mialgia	14	10,2	7,0–14,0	92,4	0,58
	Artralgia	12	6,8	4,8–9,1	75,7	0,17
	Mal di testa	14	8,1	5,6–11,0	89,8	0,31

TABELLA 9

CONFRONTO TRA IL VACCINO ADIUVATO E I VACCINI NON ADIUVATI IN TERMINI DI EVENTI AVVERSI SOLLECITATI LOCALI E SISTEMICI						
Eventi avversi sollecitati	N studi inclusi	RR	Stima meta-analitica			Test di Egger, p
			IC 95%	I ² , %		
Locali	Dolore	12	1,89	1,60-2,24	32,7	0,71
	Eritema	12	1,54	1,27-1,86	7,8	0,56
	Indurimento	11	1,58	1,10-2,28	44,4	0,39
Sistemici	Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	11	1,18	0,95-1,46	0	0,44
	Brividi	9	1,48	1,24-1,77	0	0,74
	Malessere	12	1,20	0,94-1,54	35,2	0,48
	Mialgia	11	1,39	1,05-1,83	42,6	0,79
	Artralgia	10	1,07	0,93-1,23	0	0,66
	Mal di testa	11	1,08	0,91-1,27	8,4	0,75

significativa tra i due vaccini.

Nell'analisi di Villa et al. [59] è stato dimostrato che i profili di sicurezza di MF59-TIV e TIVe sono comparabili ($p > 0,05$). È da notare che nonostante siano stati somministrati più di 88 mila dosi di MF59-TIV, gli eventi avversi di particolare interesse (*Adverse Events of Special Interest*) comparsi nel lasso di tempo biologicamente plausibile erano molto rari (< 5 per 100,000 dosi). Sono stati analizzati i seguenti eventi avversi considerati di particolare interesse: anafilassi, epatite autoimmune, paralisi di Bell, convulsioni, patologie demielinizzanti, encefaliti, sindrome di Guillain-Barré, porpora trombocitopenica autoimmune e vasculiti.

Nello studio di sicurezza di fase IV di Yoo et al. [79] gli eventi avversi non sollecitati (probabilmente o possibilmente correlati alla vaccinazione) riscontrati nel periodo temporale di un mese dopo la vaccinazione con MF59-TIV erano dello 0,05% (4/765). In particolare, sono stati riscontrati: un caso di nasofaringite (0,13%), un caso di disestesia nel sito di iniezione (0,13%), un caso di prurito (0,13%) e un caso di vertigini (0,13%) [79].

Infine, il recente studio di Haber et al. [80] ha analizzato la reportistica disponibile nel sistema statunitense VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) nel periodo 1/07/2016-30/06/2018. Nel periodo dello studio sono stati inclusi 630 report riguardanti MF59-TIV, di cui l'82,7% proveniva da soggetti over65. Nel 48% dei pazienti MF59-TIV era somministrato con un altro tipo di vaccino, come il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23 - *23-valent Pneumococcal*

Polysaccharide Vaccine) (22%) o il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13 - *13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*) (13%). Un totale di 21 (3%) eventi avversi erano classificati come seri, di cui 18 provenivano da over65enni. La frequenza dei report era simile tra MF59-TIV e altri vaccini disponibili negli Stati Uniti. L'analisi di disproporzionalità non ha rilevato alcun *safety signal* ad eccezione dell'uso *off-label* e del malfunzionamento della siringa [80].

Co-somministrazione con altri vaccini

Ad oggi sono disponibili due RCT [75,77] di co-somministrazione di MF59-TIV con altri tipi di vaccini. Il primo [75] aveva l'obiettivo di verificare l'impatto sull'immunogenicità e sulla sicurezza della co-somministrazione di MF59-TIV con PPV23. Soggetti di età ≥ 65 anni erano randomizzati in quattro gruppi: (i) il primo gruppo comprendeva soggetti vaccinati solo con MF59-TIV, (ii) il secondo prevedeva la co-somministrazione di MF59-TIV e PPV23 uno per braccio, (iii) il terzo la co-somministrazione di MF59-TIV e PPV23 nello stesso braccio e (iv) il quarto gruppo includeva soggetti vaccinati solo con PPV23. I criteri CHMP erano superati in tutti i quattro gruppi di vaccinati con valori di GMT, SCR e SPR simili. Infatti, la differenza non era statisticamente significativa per tutti i parametri riportati ad eccezione di SCR per A(H3N2) (Gruppo 1: 33,9%, Gruppo 2: 46,2%, Gruppo 3: 23,6%; $p = 0,049$) e SPR per B (Gruppo 1: 76,8%, Gruppo 2: 67,3%, Gruppo 3: 89,1%; $p = 0,024$). L'immunogenicità verso gli antigeni

pneumococcici era analogamente comparabile tra i gruppi per i sierotipi 5 ($p=0,599$), 18C ($p=0,385$) e 19A ($p=0,075$). L'unica eccezione era rappresentata dal sierotipo 6B: il Gruppo 3 (MF59-TIV + PPV23 nello stesso braccio) presentava un GMT significativamente ($p=0,010$) più alto rispetto al Gruppo 4 (solo PPV23). Dal punto di vista di reattogenicità, la frequenza degli eventi avversi locali e sistemici era clinicamente comparabile tra i quattro gruppi. Tuttavia, la frequenza del mal di testa e dei brividi era più frequente nei Gruppi 2,3 e 4 rispetto al Gruppo 1 (rispettivamente 10,9–52,0% vs 1,8% e 9,4–25,0% vs 3,6%). La maggior parte degli eventi avversi era di natura lieve e non sono stati registrati eventi avversi seri correlati alla vaccinazione.

La co-somministrazione di MF59-TIV e PCV13 è stata successivamente studiata in un RCT da Song et al. [77]. I soggetti erano randomizzati in tre gruppi: il primo gruppo prevedeva la co-somministrazione di MF59-TIV e PCV13 (MF59-TIV+PCV13), il secondo la vaccinazione con solo PCV13 (PCV13) e il terzo la vaccinazione con solo MF59-TIV (MF59-TIV). Entrambi i gruppi che avevano ricevuto MF59-TIV hanno soddisfatto i criteri CHMP per GMR [A(H1N1): 5,1/4,5; A(H3N2): 5,3/3,8]; B: 2,3/2,1] e SPR [A(H1N1): 88,5%/91,6%; A(H3N2): 98,9%/99,2%]; B: 72,7%/72,3%]. Il criterio di SCR è stato soddisfatto in entrambi i gruppi riceventi MF59-TIV per A(H1N1) (59,0% e 58,6%) e A(H3N2) (60,6% e 49,7%), mentre SCR verso il tipo B era soddisfatto solo nel gruppo MF59-TIV+PCV13 (31,4%). Sebbene ci sia stata qualche differenza statisticamente significativa, il criterio di non-inferiorità tra i gruppi MF59-TIV e MF59-TIV+PCV13 era soddisfatto. Un quadro analogo è emerso per la risposta immune verso gli antigeni pneumococcici: il criterio di non-inferiorità di PCV13 vs MF59-TIV+PCV13 era soddisfatto per tutti i 13 sierotipi vaccinali. Il profilo di sicurezza dei vaccini era generalmente comparabile tra i tre gruppi. Tuttavia, il dolore nel sito di iniezione era riportato più frequentemente ($p<0,01$) nel gruppo MF59-TIV+PCV13 (55,2%) rispetto ai gruppi MF59-TIV (29,8%) e PCV13 (41,4%). L'eritema era più frequente nei gruppi PCV13 e MF59-TIV+PCV13 (circa il 14%) rispetto al gruppo che aveva ricevuto solo MF59-TIV (8,6%). Non vi era differenza statisticamente significativa per tutti gli eventi avversi sistemici ad eccezione della mialgia che era riscontrata più

frequentemente nei gruppi PCV13 e MF59-TIV+PCV13 rispetto al gruppo MF59-TIV (17,3–20,1% vs 12,8%; $p=0,017$). Gli eventi avversi erano generalmente di natura lieve e non sono stati registrati eventi avversi seri correlati alla vaccinazione.

RISULTATI: VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI NON ADIUVATI PRODOTTI SU UOVA DISPONIBILI IN ITALIA

Il processo di selezione e le caratteristiche principali degli studi inclusi

La ricerca automatica ha individuato 444 *record*. La ricerca manuale dei duplicati ha permesso di escludere 33 manoscritti. Di 411 titoli/riassunti esaminati, 346 titoli sono stati rimossi perché non pertinenti. Di 56 manoscritti valutati in *extenso*, 43 sono stati inclusi nello studio. Gli studi esclusi nell'ultima fase di selezione (con le relative motivazioni) sono riportati nell'Appendice E. La ricerca manuale ha inoltre individuato 13 studi. In totale, 56 studi [78,84–138] sono stati inclusi nella valutazione qualitativa e 42 (numero diverso a seconda dell'*outcome*) nella valutazione quantitativa (meta-analisi). L'intero processo di selezione è riportato nella Figura 15.

La Tabella 10 riporta le principali caratteristiche degli studi inclusi. La maggior parte degli studi è stata classificata come RCT.

Immunogenicità assoluta

L'immunogenicità assoluta di QIVE è stata analizzata tramite l'analisi quantitativa di tutti gli studi di immunogenicità disponibili. Tutti gli studi individuati hanno analizzato solo la risposta immune verso i ceppi A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata omologhi. Di seguito sono stati analizzati i parametri di immunogenicità misurati in HI nei bambini di diverse sottofasce di età, negli adulti in età lavorativa e negli anziani vaccinati con QIVE a distanza di 3–4 settimane dalla data di vaccinazione (generalmente 21 giorni nella popolazione pediatrica e 28 giorni nella popolazione adulta/anziana).

Bambini. La maggior parte degli studi esaminati riguardava la popolazione di età 6–35 mesi, seguita da quella 3–8 e 9–17 anni. Le stime pooled di SCR variavano tra il 49% e

APPENDICE E

ELENCO DEGLI STUDI ESCLUSI DALLA REVISIONE SISTEMATICA DEI VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA

Studio	Ragione dell'esclusione
Rodgers et al., 2015	Studio sul numero di dosi somministrate; no outcome prestabiliti
Tsurudome et al., 2015	QIVe non autorizzato in Italia
Broderick et al., 2016	Non è chiaro quale vaccino influenzale (trivalente o quadrivalente) è stato utilizzato
Caspard et al., 2016	Dati su QIVe aggregati insieme a quelli relativi a TIVE
Pebody et al., 2016	Dati su QIVe aggregati insieme a quelli relativi a TIVE
Uhart et al., 2016	Modello matematico
Dunkle te al., 2017	Studio sull'efficacia relativa del vaccino ricombinante (non autorizzato in Italia) vs QIVe
Pebody et al., 2017	Dati su QIVe aggregati insieme a quelli relativi a TIVE
Stockwell et al., 2017	Studio di fattibilità; no outcome prestabiliti
Treanor et al., 2017	QIVe non autorizzato in Italia
Wang et al., 2017	QIVe non autorizzato in Italia
Ando et al., 2018	QIVe verosimilmente non autorizzato in Italia
Caspard et al., 2018	Dati su QIVe aggregati insieme a quelli relativi a TIVE
Kimiya et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Montomoli et al., 2018	Rassegna della letteratura
Nakashima et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Park et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Seki et al., 2018	QIVe verosimilmente non autorizzato in Italia
Sharma et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Shinjoh et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Shirai et al., 2018	QIVe non autorizzato in Italia
Song et al., 2019	QIVe non autorizzato in Italia

l'81%, mentre quelle di SPR erano nel *range* 72–99%. Come atteso l'eterogeneità è stata generalmente molto alta con il 78% delle stime che presentavano un $I^2 > 75\%$. Il test di Egger è risultato statisticamente significativo nel 34% delle stime meta-analitiche (Tabella 11).

Inoltre, nella Tabella 11 si osserva una relazione negativa tra la fascia di età pediatrica e SCR: i bambini più piccoli sono più propensi a sieroconvertire in seguito alla vaccinazione con QIVe. Tuttavia, l'esame di SPR ha rivelato un *pattern* opposto: i bambini di età 9–17 anni tendevano ad avere SPR più alti.

Adulti. Nella popolazione adulta in età lavorativa la maggior parte degli studi (71–100%) soddisfacevano i criteri regolatori proposti da CHMP e CBER (Tabella 12). Le stime meta-analitiche di SCR (59,0–64,4%) e di SPR (97,2–98,7%) erano abbastanza simili per tutti i quattro ceppi. L'eterogeneità è stata molto alta ($I^2 > 75\%$) in tutte le meta-analisi. Quasi tutte

(7 su 8) le stime meta-analitiche erano associate con un possibile bias di pubblicazione (test di Egger: $p < 0,05$) (Tabella 12).

Anziani. Nell'anziano la maggior parte degli studi soddisfaceva i criteri CHMP e CBER (Tabella 13). L'unica eccezione riguardava il criterio di SCR di CBER nei confronti di B/Victoria: era soddisfatto soltanto nel 46% degli studi esaminati. Rispetto alla popolazione adulta, il range tra le stime *pooled* era più ampio sia per SCR (41,5–55,4%) che per SPR (91,0–94,7%). L'eterogeneità è stata alta ($I^2 > 80\%$) in tutte le meta-analisi. Le stime *pooled* di SPR nei confronti di A(H3N2) ed entrambi i *lineage* B erano associate con valori del test di Egger statisticamente significativi (Tabella 13).

Immunogenicità relativa

Nel sottodominio dell'immunogenicità

TABELLA 10

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)

Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVe	Ref
Di fase I/II, in singolo cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato, monocentrico	Immunogenicità, sicurezza	Repubblica Ceca	2008/09	Adulti (18–60)	QIVe; IdQIVe-AS; TIVe-Vic; IdTIVe-AS-Vic;	104	84
Di fase II, in aperto, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2009/10	Adulti (18–60) e anziani (≥61)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	190	85
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico (3–17 anni) + uno studio in aperto in bambini di età 6–35 mesi	Immunogenicità, sicurezza	Repubblica Ceca, Francia, Germania, Filippine, Stati Uniti	2010/11	Bambini (0,5–3) e bambini (3–17)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	915 + 277	86
Di fase III, randomizzato, controllato, in cieco parziale, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Germania, Romania, Spagna, Corea, Taiwan, Stati Uniti	2010/11	Adulti e anziani (≥18)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	3306	87
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico (3–17 anni) + uno studio in aperto in bambini di età 6–35 mesi	Immunogenicità, sicurezza	Canada, Stati Uniti, Messico, Spagna, Taiwan	2010/11	Bambini (0,5–3) e bambini (3–17)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	932 + 259	88
Di fase III, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Francia, Germania	2011/12	Adulti (18–60) e anziani (≥61)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	1116	89
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Efficacia, immunogenicità, sicurezza	Bangladesh, Repubblica Dominicana, Honduras, Libano, Panama, Filippine, Tailandia, Turchia	2010/11	Bambini (3–8)	QIVe, HepA	2584	90
Di fase III ^a , non randomizzato	Immunogenicità, sicurezza	Canada	2011/12	Adulti (18–60) e anziani (≥61)	QIVe	56 + 56	91

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; IHZV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVe-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVe-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVe-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVe-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVe-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVe-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVe-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVe: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVe-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVe-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVe non è autorizzato in Italia.

TABELLA 10 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)							
Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVe	Ref
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Canada, Messico, Stati Uniti	2010/11	Adulti (18–64) e anziani (≥65)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	1272	92
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2010/11	Bambini (0,5–3) e bambini (3–8)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	2893	93
Di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato, di estensione, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Messico	2009/10	Bambini (1,5–4)	QIVe; TIVe-Vic	298	94
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Canada, Repubblica Dominicana, Honduras	2012/13	Bambini (0,5–3)	QIVe; TIVe-Yam	299	95
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Australia, Filippine	2012	Bambini (9–17) e adulti (18–60)	QIVe; TIVe-Vic	329 + 1648	96
Di sorveglianza <i>post-marketing</i> degli eventi avversi	Sicurezza	Australia	2015	Tutti (41,1±12,2)	QIVe; TIVe	1188	97
Di sorveglianza <i>post-marketing</i> degli eventi avversi	Sicurezza	Stati Uniti	2013/14; 2014/15	Bambini (0,5–17) e adulti (≥18)	QIVe; TIVe	512 + 1265 ^b	98
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Polonia, Finlandia, Messico, Taiwan	2013/14	Bambini (3–8)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	884	99
Di fase II, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2013/14	Bambini (0,5–3)	QIVe; TIVe-Yam	158	100
Di fase III, in aperto, non controllato	Immunogenicità, sicurezza	Taiwan	2013/14	Bambini (0,5–3)	QIVe	100	101
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , di non inferiorità, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2015/16	Bambini (5–8) e bambini (9–17)	QIVe-1; QIVe-2	262 + 266 ^c	102

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; LHZV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVe-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVe-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVe-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVe-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVe-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVe-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVe-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVe: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVe-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVe-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVe non è autorizzato in Italia.

TABELLA 10 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)							
Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVE	Ref
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2014/15	Adulti (18–49)	QIVe; QIVr	337	103
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2010/11	Anziani (≥65)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	225	104
Do coorte retrospettiva	Efficacia sul campo contro le visite al Pronto Soccorso per influenza e polmonite, ospedalizzazioni per influenza e polmonite e mortalità per influenza e polmonite	Italia	2016/17	Anziani (≥65)	QIVe; idTIV	3494	116
Di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Belgio, Germania, Ungheria, Lettonia, Lituania	2015/16	Adulti (18–60) e anziani (≥61)	QIVe; TIVe-Vic; TIVe-Yam	769 + 769	117
Di sorveglianza <i>post-marketing</i> degli eventi avversi	Sicurezza	Inghilterra	2016/17	Tutti (≥0,5)	QIVe	8615	118
Di fase II, esplorativo, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli <i>observer-blind</i>	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2013/14	Bambini (6–8), bambini (9–17)	QIVe; QIVr	31 + 78	119

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; LHZV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVe-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVe-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVe-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVe-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVe-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVe-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVe-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVe: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVe-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVe-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVe non è autorizzato in Italia.

relativa i *comparator* (disponibili in Italia) in tutti gli studi identificati erano TIVe. Inoltre, tutti gli studi individuati hanno analizzato solo la risposta immune verso i ceppi A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata omologhi. Di seguito sono stati analizzati i parametri di immunogenicità relativa (QIVe vs TIVe-Vic e QIVe vs TIVe-Yam) misurati in HI nei bambini

di diverse sottofasce di età, negli adulti in età lavorativa e negli anziani vaccinati con uno dei vaccini a distanza di 3–4 settimane dalla data di vaccinazione (generalmente 21 giorni nella popolazione pediatrica e 28 giorni nella popolazione adulta/anziana).

Bambini. Nei bambini QIVe non era generalmente statisticamente inferiore a TIVe

per tutti i 4 ceppi condivisi. L'unica eccezione riguardava il parametro relativo a Δ GMT(QIVE

- TIVe-Vic) verso il sottotipo A(H1N1), laddove la formulazione trivalente era associata a un

TABELLA 10 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)

Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVE	Ref
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Efficacia, immunogenicità, sicurezza	Belgio, Repubblica Ceca, Polonia, Spagna, Gran Bretagna, Bangladesh, Repubblica Dominicana, Honduras, Libano, Turchia, Filippine, Thailandia, India	2011/12; 2012; 2012/13; 2013; 2014	Bambini (0,5-3)	QIVE; HepA; PCV13; Varicella	6006	120
Non randomizzato, in aperto, non controllato, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	India	2015; 2015/16; 2016; 2016/17	Bambini (0,5-3), bambini (3-8), bambini (9-17) e adulti (≥ 18)	QIVE	100 + 100 + 100 + 100	121
Di fase III, randomizzato, controllato con placebo	Efficacia, immunogenicità, sicurezza	Sudafrica, Filippine, Francia, Grecia, Italia, Spagna, Honduras, Repubblica Dominicana, Romania	2014; 2014/15; 2015; 2015/16	Bambini (0,5-3)	QIVE; TIVe-Vic; TIVe-Yam	2721	122
Di fase III, randomizzato, controllato con placebo	Efficacia contro influenza confermata in laboratorio, otite media acuta, infezioni del tratto respiratorio inferiore, consumo di risorse	Sudafrica, Filippine, Francia, Grecia, Italia, Spagna, Honduras, Repubblica Dominicana, Romania	2014; 2014/15; 2015; 2015/16	Bambini (0,5-3)	QIVE	2721	123

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; LHZV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVe-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVE-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVC: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVE: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVE-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVE-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVE-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVE-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVE-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVe: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVe-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVe-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVE non è autorizzato in Italia.

GMT statisticamente più alto. Per quel che concerne i ceppi non condivisi, QIVe era

sempre statisticamente superiore rispetto a TIVe indipendentemente dal *lineage* e parametro

TABELLA 10 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)

Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVe	Ref
Di fase IV, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2016/17	Bambini (0,5-3)	QIVe-fd; QIVe-hd	1950	124
Di fase III, randomizzato, controllato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2016/17	Bambini (0,5-3) e bambini (3-5)	QIVe-1; QIVe-2	235 + 328 ^c	125
Coorte retrospettiva	Efficacia sul campo contro ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per influenza	Stati Uniti	2017/18	Anziani (≥65)	MF59-TIV; TIVe; QIVe; hdTIV; QIVc	1863654	78
Di estensione [120], in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Belgio, Repubblica Ceca, Polonia, Spagna, Gran Bretagna, Bangladesh, Repubblica Dominicana, Honduras, Libano, Turchia, Filippine, Thailandia, India	2012/13	Bambini (0,5-3)	QIVe	470	126
Di fase IV, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2014/15	Adulti/anziani (≥50)	QIVe; PCV13	876	127
Di fase IV, non randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2015/16	Bambini (0,5-3) e bambini (3-8)	QIVe	30 + 30	128
Di fase III, non randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Germania	2013/14	Adulti (18-60) e anziani (≥61)	QIVe	60 + 57	129

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; LHZV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVe-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVe-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVe: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVe-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVe-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVe-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVe-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVe-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVe: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVe-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVe-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVe non è autorizzato in Italia.

considerato. L'eterogeneità osservata è stata molto alta ($I^2 > 75\%$) nel 50% delle stime *pooled*. Il test di Egger è risultato statisticamente significativo in circa la metà (54%) delle stime meta-analitiche (Tabella 14).

Adulti. Negli adulti QIVE non era generalmente statisticamente inferiore a TIVE per tutti i 4 ceppi condivisi. L'unica eccezione riguarda

il parametro relativo a $\Delta\text{GMT}(\text{QIVE} - \text{TIVE-Yam})$ verso il sottotipo A(H3N2), laddove la formulazione trivalente era associata a un GMT statisticamente più alto. Per quel che riguarda i ceppi non condivisi QIVE è stato sempre statisticamente superiore rispetto a TIVE, indipendentemente dal *lineage* e parametro considerato. L'eterogeneità osservata è stata molto alta ($I^2 > 75\%$) nel 29%

TABELLA 10 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI (VACCINI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA)							
Disegno dello studio	Outcome riportati	Paese	Stagione influenzale ^a	Popolazione dello studio (età, anni)	Vaccini utilizzati	N vaccinati con QIVE	Ref
Di fase IV, non randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2013/14	Bambini (0,5–3) e bambini (3–8)	QIVE	30 + 30	130
Di fase IV, randomizzato, controllato, in doppio cieco	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2013/14	Adulti (18–64) e anziani (≥ 65)	QIVE; idTIV; hdTIV	52 + 52	131
Di fase III, non randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Taiwan	2013/14	Bambini (9–17)	QIVE	100	132
Di fase III, randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2014/15	Bambini (0,5–3) e bambini (3–8)	QIVE	30 + 30	133
Di fase IV, randomizzato, controllato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2014/15	Adulti (18–64) e anziani (≥ 65)	QIVE; idTIV; hdTIV	50 + 52	134
Di fase III, randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	India	2015; 2015/16; 2016; 2016/17	Bambini (0,5–3), bambini (3–8), bambini (9–17) e adulti (≥ 18)	QIVE	100 + 100 + 100 + 100	135
Di fase IV, randomizzato, controllato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2015/16	Adulti (18–64) e anziani (≥ 65)	QIVE; idTIV; hdTIV	52 + 53	136
Di fase IV, non randomizzato, in aperto	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2016/17	Bambini (3–8) e adulti (18–64)	QIVE; hdTIV	60 + 60	137
Di fase IV, non randomizzato, in aperto, multicentrico	Immunogenicità, sicurezza	Stati Uniti	2017/18	Bambini (0,5–3), bambini (3–8) e adulti (18–64)	QIVE; hdTIV	59 + 61 + 60	138

Note

aHZV: il vaccino adiuvato contro Herpes Zoster; HepA: il vaccino contro epatite A; hdTIV: il vaccino trivalente ad alto contenuto dell'antigene; idTIV: il vaccino trivalente a somministrazione intradermica; LAIV: vaccino vivo attenuato; IZHV: vaccino contro Herpes Zoster vivo attenuato; IdTIVE-AS-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; IdQIVE-AS: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a basso contenuto di antigene adiuvato con AS03[®]; MF59-TIV: il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®]; PCV13: il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; PPV23: il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente; QIVc: il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; QIVE: il vaccino quadrivalente prodotto su uova; QIVE-dd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova doppio dosaggio di antigene; QIVE-fd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio pieno; QIVE-hd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio dimezzato; QIVE-l: il vaccino quadrivalente prodotto su uova sotto investigazione; QIVr: il vaccino quadrivalente ricombinante; QIVE-sd: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard; TIVE: il vaccino trivalente prodotto su uova; TIVE-Vic: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Victoria; TIVE-Yam: il vaccino trivalente prodotto su uova contenente lineage Yamagata.

^aStudi condotti nell'Emisfero Nord sono riportati come 20XX/XX, mentre quelli condotti nell'Emisfero Sud sono riportati come 20XX; ^bNumero di report nel sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); ^cUno dei due QIVE non è autorizzato in Italia.

delle stime *pooled*. Il test di Egger è risultato statisticamente significativo in un quarto (25%) delle stime meta-analitiche (Tabella 15).

Anziani. Negli anziani QIVe non era generalmente statisticamente inferiore a TIVe per tutti i 4 ceppi condivisi. Le eccezioni erano relative a due stime *pooled*: (i) Δ GMT(QIVe -

TIVe-Yam) verso il sottotipo A(H3N2), laddove QIVe era associato a un GMT statisticamente più alto; (ii) gli anziani vaccinati con QIVe erano del 20% (IC 95%: 2-41%) più propensi a sierconvertire rispetto a quelli immunizzati con TIVe-Yam. Per quel che riguarda i ceppi non condivisi QIVe era sempre statisticamente

TABELLA 11

IMMUNOGENICITÀ ASSOLUTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA, PER FASCIA DI ETÀ, CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE

Fascia di età, anni	Criterio	Sottotipo/lineage	N stime incluse	Stima meta-analitica			Test di Egger, p
				%	IC 95%	I ² , %	
0,5-3	Tasso di sierconversione	A(H1N1)	17	79,4	75,5-83,3	92,3	0,37
		A(H3N2)	17	76,4	70,6-82,2	96,5	0,11
		B/Vic	17	70,6	61,8-79,5	98,9	0,36
		B/YAM	17	81,1	73,4-88,8	98,7	0,50
	Tasso di sierprotezione	A(H1N1)	16	86,6	81,8-91,5	97,9	0,88
		A(H3N2)	16	84,8	77,8-91,8	99,5	0,61
		B/Vic	16	72,4	62,6-82,1	98,9	0,11
		B/YAM	16	84,2	75,0-93,3	99,4	0,20
3-8	Tasso di sierconversione	A(H1N1)	10	66,7	55,4-78,0	97,4	0,030
		A(H3N2)	10	72,2	62,8-81,6	95,7	0,005
		B/Vic	10	76,9	70,1-83,7	92,8	0,012
		B/YAM	10	73,7	63,0-84,4	97,8	0,20
	Tasso di sierprotezione	A(H1N1)	12	99,2	98,8-99,5	0	0,18
		A(H3N2)	12	99,4	99,0-99,7	17,2	0,014
		B/Vic	12	91,6	86,5-96,8	98,2	0,080
		B/YAM	12	90,9	83,4-98,3	99,5	0,26
9-17	Tasso di sierconversione	A(H1N1)	6	56,3	35,2-77,5	98,2	0,41
		A(H3N2)	6	49,1	27,1-71,2	98,4	0,21
		B/Vic	6	68,7	53,3-84,1	97,5	0,002
		B/YAM	6	61,2	44,2-78,2	97,3	0,069
	Tasso di sierprotezione	A(H1N1)	6	99,4	98,9-99,9	0	0,47
		A(H3N2)	6	99,8	99,5-100	0	0,20
		B/Vic	6	96,5	92,5-100	97,0	<0,001
		B/YAM	6	94,7	88,2-100	98,9	0,003
3-17	Tasso di sierconversione	A(H1N1)	4	77,8	65,9-89,7	98,4	<0,001
		A(H3N2)	4	59,0	45,0-73,0	98,2	<0,001
		B/Vic	4	71,9	69,5-74,3	41,8	0,45
		B/YAM	4	70,9	66,9-74,8	78,4	<0,001
	Tasso di sierprotezione	A(H1N1)	4	97,3	96,5-98,0	29,3	0,58
		A(H3N2)	4	94,8	92,3-97,2	87,2	0,069
		B/Vic	4	95,0	92,9-97,0	82,9	<0,001
		B/YAM	4	99,0	98,6-99,4	0	0,085

superiore rispetto a TIVe, indipendentemente dal *lineage* e parametro considerato. L'eterogeneità osservata è stata molto alta ($I^2 > 75\%$) nel 29% delle stime *pooled*. Il test di Egger è stato statisticamente significativo in un terzo (33%) delle stime meta-analitiche (Tabella 16).

Persistenza anticorpale e la risposta immune anamnestic

La persistenza anticorpale a distanza di 6 mesi dalla data di vaccinazione con QIVE è stata riportata da Tinoco et al [92]. Al giorno 180 dalla data di vaccinazione con QIVE, l'88,3-100% di adulti di età ≥ 18 anni era

TABELLA 12

IMMUNOGENICITÀ ASSOLUTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE ADULTA, PER CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE								
Criterio	(Sotto) tipo	N stime incluse	% studi soddisfano il criterio		Stima meta-analitica			Test di Egger, p
			CHMP	CBER	%	IC 95%	I^2 , %	
Tasso di sieroconversione	A(H1N1)	21	86	71	63,0	55,9–70,0	97,7	0,019
	A(H3N2)	21	95	81	64,4	58,6–70,2	96,3	0,077
	B/Vic	21	90	71	61,9	55,6–68,1	96,8	0,019
	B/YAM	21	86	71	59,0	52,6–65,5	96,9	0,008
Tasso di sieroprotezione	A(H1N1)	21	100	100	97,7	96,6–98,7	88,5	0,56
	A(H3N2)	21	100	100	97,2	96,3–98,1	79,6	0,004
	B/Vic	21	100	100	98,5	97,7–99,3	94,4	0,006
	B/YAM	21	100	100	98,7	97,9–99,6	98,2	0,009
Incremento post/pre del titolo HI	A(H1N1)	22	100	–	–	–	–	–
	A(H3N2)	22	100	–	–	–	–	–
	B/Vic	22	95	–	–	–	–	–
	B/YAM	22	100	–	–	–	–	–

TABELLA 13

IMMUNOGENICITÀ ASSOLUTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA, PER CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE								
Criterio	(Sotto) tipo	N stime incluse	% studi soddisfano il criterio		Stima meta-analitica			Test di Egger, p
			CHMP	CBER	%	IC 95%	I^2 , %	
Tasso di sieroconversione	A(H1N1)	13	85	77	53,6	42,2–65,0	97,6	0,70
	A(H3N2)	13	85	85	55,4	46,0–64,9	96,5	0,92
	B/Vic	13	69	46	41,5	30,5–52,5	97,5	0,50
	B/YAM	13	77	62	43,2	32,5–54,0	97,4	0,87
Tasso di sieroprotezione	A(H1N1)	13	100	100	91,0	88,6–93,5	81,1	0,88
	A(H3N2)	13	100	92	94,7	92,3–97,0	92,3	0,007
	B/Vic	13	100	100	93,1	88,7–97,5	97,6	0,003
	B/YAM	13	100	100	93,8	88,5–99,0	99,8	0,027
Incremento post/pre del titolo HI	A(H1N1)	13	85	–	–	–	–	–
	A(H3N2)	13	100	–	–	–	–	–
	B/Vic	13	85	–	–	–	–	–
	B/YAM	13	92	–	–	–	–	–

TABELLA 14

IMMUNOGENICITÀ RELATIVA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA VERSUS QUELLI TRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA, PER TIPO DI VACCINO TRIVALENTE, CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE

Confronto	Criterio	Sottotipo/ lineage	N stime incluse	Stima meta-analitica			Test di Egger, p
				Stima	IC 95%	I ²	
QIVe vs TIVe-Vic	Media geometrica dei titoli anticorpali post-vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	6	-0,13*	-0,19-0,06	0	0,52
		A(H3N2)	6	0,00	-0,10-0,10	66,9	0,29
		B/Vic	6	0,05	-0,10-0,20	84,1	0,34
		B/Yam	6	1,57*	1,14-2,01	98,2	<0,001
	Tasso di sierconversione, rischio relativo	A(H1N1)	4	1,00	0,97-1,04	38,2	0,63
		A(H3N2)	4	1,02	0,98-1,05	0	0,20
		B/Vic	4	1,00	0,96-1,03	56,4	0,86
		B/Yam	4	2,08*	1,73-2,50	87,9	0,017
	Tasso di sierprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	5	1,00	0,99-1,01	0	0,38
		A(H3N2)	5	1,01	0,99-1,01	38,7	0,25
		B/Vic	5	1,02	0,98-1,05	88,4	0,001
		B/Yam	5	1,74	0,89-3,39	99,9	<0,001
QIVe vs TIVe-Yam	Media geometrica dei titoli anticorpali post-vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	8	0,15	-0,04-0,35	89,4	0,055
		A(H3N2)	8	0,01	-0,08-0,09	51,3	0,034
		B/Vic	8	1,87*	1,27-2,47	98,9	0,006
		B/Yam	8	0,01	-0,08-0,11	66,9	<0,001
	Tasso di sierconversione, rischio relativo	A(H1N1)	6	1,09	0,94-1,27	97,4	0,23
		A(H3N2)	6	1,05	0,97-1,12	75,5	0,29
		B/Vic	6	4,95*	2,13-11,51	99,1	<0,001
		B/YAM	6	1,00	0,97-1,02	31,1	0,044
	Tasso di sierprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	7	1,07	0,96-1,19	99,4	<0,001
		A(H3N2)	7	1,00	1,00-1,00	4,3	0,004
		B/Vic	7	2,00*	1,40-2,83	99,3	<0,001
		B/Yam	7	1,00	0,99-1,00	0	0,013

Note: Il ceppo non condiviso è evidenziato in grassetto; *Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

ancora considerata sieroprotetta. Il dato era confrontabile con i soggetti immunizzati con TIVe-Vic (97,3-100%) e TIVe-Yam (83,3-100%).

Rodriguez Weber et al. [94] hanno pubblicato i risultati di uno studio di estensione nel quale furono reclutati bambini di età 18-47 mesi vaccinati con due dosi TIVe nella stagione precedente (coorte *primed*). Questi bambini *primed* erano randomizzati per ricevere una dose di QIVe o TIVe. Lo studio arruolò anche bambini non precedentemente vaccinati (coorte *unprimed*), quest'ultimi ricevettero 2 dosi di QIVe o TIVe. Gli autori conclusero che QIVe non era inferiore a TIVe per i ceppi condivisi e superiore a TIVe per il quarto ceppo aggiunto.

Infine, la risposta anamnestiche nei bambini è stata recentemente studiata da Claeys et al. [126]. Lo studio è di interesse anche per il fatto che ha valutato la risposta immune eterovariante. È stato dimostrato che il priming con due dosi di QIVe induceva memoria immunologica che a sua volta era boosted in seguito a una dose di QIVe somministrata un anno dopo anche se la composizione di QIVe era cambiata. In particolare, rispetto ai controlli (bambini *unprimed*) i bambini *primed* dimostrarono GMR più alti sia verso i ceppi omologhi [A(H1N1): 9,0; B/Victoria: 3,9] sia verso quelli eterovarianti [A(H3N2): 2,7; B/Yamagata: 6,7].

TABELLA 15

IMMUNOGENICITÀ RELATIVA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA VERSUS QUELLI TRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE ADULTA, PER TIPO DI VACCINO TRIVALENTE, CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE

Confronto	Criterio	Sottotipo/ lineage	N stime incluse	Stima meta-analitica			Test di Egger, p
				Stima	IC 95%	I ²	
QIVe vs TIVe-Vic	Media geometrica dei titoli anticorpali post- vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	5	-0,03	-0,18-0,11	53,1	0,95
		A(H3N2)	5	-0,11	-0,27-0,05	63,3	0,25
		B/Vic	7	0,01	-0,10-0,12	50,2	0,52
		B/Yam	6	0,82*	0,53-1,10	90,4	0,15
	Tasso di sierconversione, rischio relativo	A(H1N1)	5	1,01	0,97-1,05	0	0,39
		A(H3N2)	5	0,96	0,86-1,06	75,1	0,49
		B/Vic	6	1,04	0,97-1,11	25,0	0,36
		B/Yam	5	1,70*	1,34-2,17	84,8	0,010
	Tasso di sierprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	5	0,99	0,98-1,01	15,1	0,068
		A(H3N2)	5	1,00	0,99-1,02	0	0,30
		B/Vic	6	1,00	0,99-1,01	1,8	0,94
		B/Yam	5	1,05*	1,01-1,09	89,2	<0,001
QIVe vs TIVe-Yam	Media geometrica dei titoli anticorpali post- vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	5	0,01	-0,17-0,19	71,8	0,63
		A(H3N2)	5	-0,25*	-0,40--0,11	51,5	0,003
		B/Vic	6	0,92*	0,61-1,23	92,5	0,21
		B/YAM	7	0,07	0,00-0,14	6,0	0,32
	Tasso di sierconversione, rischio relativo	A(H1N1)	5	0,99	0,92-1,06	36,0	0,51
		A(H3N2)	5	0,93	0,86-1,00	60,8	0,008
		B/Vic	5	1,73*	1,33-2,23	85,3	<0,001
		B/YAM	6	1,02	0,97-1,08	0	0,59
	Tasso di sierprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	5	1,00	0,98-1,02	50,8	0,33
		A(H3N2)	5	0,99	0,98-1,00	0	0,84
		B/Vic	5	1,07*	1,02-1,12	85,9	<0,001
		B/YAM	6	1,00	0,99-1,00	0	0,73

Note: Il ceppo non condiviso è evidenziato in grassetto; *Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

Efficacia clinica

Efficacia teorica. Quattro studi [89,120,122,123] avevano come obiettivo primario la valutazione dell'efficacia assoluta del vaccino contro l'influenza confermata in laboratorio (sia tramite metodica RT-PCR – *Real-Time Polymerase Chain Reaction che tramite metodica colturale*). Tutti gli studi sono stati condotti nella popolazione pediatrica (<9 anni di età). Le stime ottenute erano buone/ottimali a seconda dell'*outcome*/metodologia considerati e variavano tra il 24% e il 100% (Tabella 17). L'*efficacy* di QIVe era generalmente più alta nel prevenire l'influenza confermata di

media/severa entità clinica rispetto a quella di qualsiasi entità. Considerando la diversità degli esiti potenzialmente riconducibili all'influenza, le diverse fasce di età pediatriche e la paucità degli studi inclusi per ogni esito, non è stato possibile condurre la meta-analisi.

Efficacia sul campo. Sono stati analizzati tre studi osservazionali [78,114,116]; di questi, 2 [114,116] valutarono l'*effectiveness* assoluta e uno l'*effectiveness* relativa [78]. Nello studio statunitense, condotto nella stagione 2015/16 [114], nella popolazione pediatrica, QIVe risultò avere un'efficacia pari al 59% (IC 95%: 35-75%), 56% (IC 95%: 18-76%), 60% (IC 95%: 23-80%), 70% (IC 95%: 29-87%) e 29% (IC 95%:

TABELLA 16

IMMUNOGENICITÀ RELATIVA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA VERSUS QUELLI TRIVALENTI PRODOTTI SU UOVA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA, PER TIPO DI VACCINO TRIVALENTE, CRITERIO E SOTTOTIPO/LINEAGE

Confronto	Criterio	Sottotipo/ lineage	N stime incluse	Stima meta-analitica			Test di Egger, p
				Stima	IC 95%	I ²	
QIVe vs TIVe-Vic	Media geometrica dei titoli anticorpali post- vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	4	-0,06	-0,39-0,26	80,5	0,003
		A(H3N2)	4	0,15	-0,28-0,58	88,8	0,71
		B/Vic	6	0,11	-0,02-0,24	37,0	0,80
		B/Yam	5	0,73*	0,62-0,83	0	0,32
	Tasso di sieroconversione, rischio relativo	A(H1N1)	4	1,10	0,93-1,30	63,0	0,033
		A(H3N2)	4	1,04	0,90-1,20	60,0	0,054
		B/Vic	5	1,13	1,00-1,28	0	0,23
		B/Yam	4	2,39*	1,51-3,78	79,2	0,18
	Tasso di sieroprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	4	0,99	0,93-1,06	77,8	0,004
		A(H3N2)	4	1,00	0,96-1,05	77,7	0,88
		B/Vic	5	1,01	0,99-1,04	0	0,69
		B/Yam	4	1,15*	1,04-1,27	91,4	<0,001
QIVe vs TIVe-Yam	Media geometrica dei titoli anticorpali post- vaccinazione, differenza media ponderata	A(H1N1)	4	0,03	-0,13-0,19	9,8	0,095
		A(H3N2)	4	0,17*	0,03-0,31	0	0,82
		B/Vic	5	0,72*	0,60-0,85	19,7	0,70
		B/YAM	6	0,11	-0,06-0,27	67,4	0,072
	Tasso di sieroconversione, rischio relativo	A(H1N1)	4	1,05	0,86-1,28	75,3	0,007
		A(H3N2)	4	1,05	0,96-1,15	0	0,73
		B/Vic	4	2,73*	1,96-3,82	46,8	0,31
		B/YAM	5	1,20*	1,02-1,41	45,6	0,038
	Tasso di sieroprotezione, rischio relativo	A(H1N1)	4	1,01	0,97-1,05	15,9	0,007
		A(H3N2)	4	1,02	0,98-1,05	48,6	0,90
		B/Vic	4	1,21*	1,12-1,31	45,8	0,027
		B/YAM	5	1,00	1,00-1,01	0	0,097

Note: Il ceppo non condiviso è evidenziato in grassetto; *Statisticamente significativo ($p < 0,05$).

-119-77%) rispettivamente contro qualsiasi tipo di influenza, A(H1N1)pdm09, tipo B, B/Victoria e B/Yamagata. Non è riportato il dato relativo a A(H3N2). Nello studio condotto in Friuli-Venezia Giulia nella stagione 2016/17 [116], QIVe è risultato inefficace nel prevenire le visite al Pronto Soccorso [29% (IC 95%: -41-54%)], le ospedalizzazioni [-47% (IC 95%: -115-0)] e la mortalità [-12% (IC 95%: -3--54%)] per influenza e polmonite negli over65.

Infine, un recente e ampio studio statunitense (stagione 2017/18 con oltre 13 milioni di over65enni vaccinati), promosso dalla *Food and Drug Administration* [78], ha

osservato che MF59-TIV è significativamente ($p < 0,05$) più efficace del 3,9% rispetto a QIVe nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza negli anziani. Non è stata osservata alcuna differenza nell'efficacia tra QIVe e TIVe (0,3%, $p > 0,05$).

Sicurezza

Eventi avversi sollecitati. Negli studi esaminati la frequenza degli eventi avversi sollecitati variava notevolmente, probabilmente a causa delle diverse classi di età. L'evento avverso sollecitato locale più frequente era il

TABELLA 17

 EFFICACIA ASSOLUTA TEORICA (*EFFICACY*) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE PRODOTTO SU UOVA
NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA, PER TIPO DI *OUTCOME* DI INFLUENZA CONFERMATO
IN LABORATORIO E CLASSE DI ETÀ

Classe di età	Outcome relativo all'influenza	Efficacy, %		Ref	
		Stima	IC		
6-35 mesi	Influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo	51,0	37,4-61,9 ^a	122	
	Influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali	68,4	47,1-81,9 ^a		
	Influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	51,4	39,2-61,3 ^b		
	Influenza confermata tramite RT-PCR da ceppi simil-vaccinali	68,4	49,4-80,9 ^b		
	Influenza confermata tramite coltura da qualsiasi ceppo	57,4	45,4-67,1 ^b		
	Influenza confermata tramite coltura da ceppi simil-vaccinali	70,3	51,6-82,4 ^b		
	Influenza causata dal tipo A	55,8	40,4-67,5 ^b		
	Influenza causata dal sottotipo A(H1N1)	75,0	50,8-88,4 ^b		
	Influenza causata dal sottotipo A(H3N2)	48,5	27,6-63,8 ^b		
	Influenza causata dal tipo B	45,2	23,9-60,9 ^b		
6-11 mesi	Influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo	35,1	-3,2-59,7 ^b	123	
	Influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali	43,6	-87,3-85,2 ^b		
12-23 mesi	Influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo	63,1	47,3-76,6 ^b		
	Influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali	80,5	59,8-91,6 ^b		
6-23 mesi	Influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo	54,8	40,2-66,0 ^b		
	Influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali	74,5	53,6-86,9 ^b		
24-35 mesi	Influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo	46,9	23,6-63,5 ^b		
	Influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali	59,8	19,1-81,3 ^b		
6-35 mesi	Influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	50	42-57 ^c		120
	Influenza confermata tramite coltura da qualsiasi ceppo	51	44-58 ^b		
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	63	52-72 ^c		
	Influenza di entità severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	34	-297-91 ^b		
	Influenza di entità media/severa confermata tramite coltura da qualsiasi ceppo	64	53-72 ^b		
	Influenza confermata tramite coltura da ceppi simil-vaccinali	60	49-69 ^b		
	Influenza di entità media/severa confermata tramite coltura da ceppi simil-vaccinali	78	64-87 ^b		
	Influenza causata dal tipo A	50	42-58 ^b		
	Influenza di entità media/severa causata dal tipo A	58	45-69 ^b		
	Influenza causata dal sottotipo A(H1N1)	67	52-78 ^b		
	Influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A(H1N1)	72	50-86 ^b		
	Influenza causata dal sottotipo A(H3N2)	46	35-55 ^b		
	Influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A(H3N2)	53	35-66 ^b		
	Influenza causata dal tipo B	47	35-57 ^b		
	Influenza di entità media/severa causata dal tipo B	72	58-82 ^b		
	Influenza causata da B/Victoria	24	-22-54 ^b		
6-17 mesi	Influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	43	28-56 ^b	123	
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	49	21-67 ^b		
18-35 mesi	Influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	52	44-58 ^b	123	
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo	69	58-77 ^b		

Note

^aIC al 97%; ^bIC al 95%; ^cIC al 97,5%; ^dUn errore nel manoscritto in quanto la stima indicata è di 47,1% che risulta superiore alla stima puntuale; ^eZero casi osservati nel gruppo di vaccinati.

TABELLA 17 (CONTINUA)

 EFFICACIA ASSOLUTA TEORICA (*EFFICACY*) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE PRODOTTO SU UOVA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA, PER TIPO DI *OUTCOME* DI INFLUENZA CONFERMATO IN LABORATORIO E CLASSE DI ETÀ

Classe di età	Outcome relativo all'influenza	Efficacy, %		Ref
		Stima	IC	
3-8 anni	Influenza confermata tramite RT-PCR	59,3	45,2-69,7 ^b	90
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR	74,2	51,5-86,2 ^c	
	Influenza confermata tramite coltura e RT-PCR da qualsiasi ceppo	59,1	41,2-71,5 ^c	
	Influenza confermata tramite coltura e RT-PCR da ceppi simil-vaccinali	47,7	16,4-67,3 ^c	
	Influenza causata dal tipo A	56,8	36,4-70,6 ^b	
	Influenza di entità media/severa causata dal tipo A	79,9	57,1-90,6 ^b	
	Influenza causata dal sottotipo A(H1N1)	55,6	21,3-74,9 ^b	
	Influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A(H1N1)	76,5	30,3-92,1 ^b	
	Influenza causata dal sottotipo A(H3N2)	57,6	28,5-74,9 ^b	
	Influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A(H3N2)	82,4	49,1-93,9 ^b	
	Influenza causata dal tipo B	49,5	16,6-69,5 ^b	
	Influenza di entità media/severa causata dal tipo B	46,5	34,1-78,7 ^b	
	Influenza causata da B/Victoria	47,2	12,4-68,2 ^b	
	Influenza di entità media/severa causata da B/Victoria	42,1	NA ^d -77,2 ^b	
Influenza causata da B/Yamagata	100	NA ^e -100 ^b		
Influenza di entità media/severa causata da B/Yamagata	100	NA ^e -100 ^b		
3-4 anni	Influenza confermata tramite RT-PCR	35,3	-1,3-58,6 ^b	
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR	67,5	18,0-87,1 ^b	
5-8 anni	Influenza confermata tramite RT-PCR	67,7	49,7-79,2 ^b	
	Influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR	76,2	48,5-89,0 ^b	

Note

^aIC al 97%; ^bIC al 95%; ^cIC al 97,5%; ^dUn errore nel manoscritto in quanto la stima indicata è di 47,1% che risulta superiore alla stima puntuale; ^eZero casi osservati nel gruppo di vaccinati.

dolore nel sito di iniezione con un'incidenza che variava tra il 17% e il 73%. Tra gli eventi sistemici la mialgia (*range*: 7-51%) e il malessere/affaticamento (*range*: 3-34%) erano riportati più frequentemente. Altri eventi avversi sollecitati locali e sistemici erano meno frequenti. La maggior parte degli eventi avversi era di entità lieve con una spontanea risoluzione entro 1-3 giorni. Il quadro osservato è in linea con i RCP dei QIVE autorizzati in Italia [22-24].

Nei RCT esaminati il profilo di reattogenicità di QIVE era generalmente confrontabile con quello di TIVE. Infatti, la meta-analisi non ha evidenziato alcun aumento del rischio nei soggetti immunizzati con QIVE rispetto a quelli vaccinati con 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 del 15% più elevato rispetto ai soggetti immunizzati con TIVE.

Eventi avversi nella sorveglianza post-marketing. Uno studio australiano [97] ha confrontato la reattogenicità di TIVE (N=642) e QIVE (N=1.043) in un campione di operatori sanitari nel 2015. Gli eventi avversi erano raccolti attivamente tramite messaggi telefonici (SMS - *Short Message Service*). Una qualsiasi reazione avversa è stata riportata dal 12,8% e dal 13,6% dei vaccinati rispettivamente con

TIVE e con QIVE con una differenza non significativa ($p=0,66$). L'unica reazione più frequentemente osservata ($p=0,02$) nei soggetti immunizzati con QIVE (6,9% vs 4,2%) era quella locale (dolore/gonfiore).

Un altro studio australiano [107] ha monitorato gli eventi avversi in seguito alla vaccinazione (raccolti tramite SMS) negli anni 2015 e 2016. Il tasso di *reporting* per qualsiasi reazione avversa era leggermente più alto nei bambini vaccinati con TIVE rispetto a QIVE (10,8% vs 9,4%; $p=0,048$). I vaccinati con QIVE (rispetto a TIVE) presentavano un'incidenza maggiore di eventi avversi nel sito di iniezione (3,0% vs 1,9%, $p=0,002$), mentre erano meno propensi a riportare la febbre (3,2% vs 4,3%, $p=0,017$). Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra l'incidenza degli eventi avversi tra i singoli *brand* di QIVE.

Lo studio di Haber et al. [98] ha analizzato la reportistica disponibile nel sistema statunitense VAERS nel periodo 1/07/2013–31/05/2015. Nel periodo dello studio sono stati inclusi 521 e 1.276 report di eventi avversi rispettivamente nelle stagioni 2013/14 e 2014/15 riguardanti QIVE. Di questi il 28%, il 61% e l'11% proveniva rispettivamente dalla popolazione pediatrica, adulta e anziana. Nella popolazione di età tra 6 mesi e 17 anni un totale di 42 (8%) eventi avversi erano classificati come seri, mentre nei soggetti di età ≥ 18 anni l'incidenza degli eventi avversi seri era del 7% ($N=84$). Nella popolazione pediatrica l'eritema nel sito di iniezione (25%), la febbre (14%) e il gonfiore nel sito di iniezione (17%) erano riportati più frequentemente. Nell'adulto le reazioni più frequenti erano il dolore nel sito di iniezione (16%), il dolore non altrimenti specificato (15%) e il dolore al braccio (13%). La reportistica VAERS degli eventi avversi in seguito alla vaccinazione con QIVE era molto simile a quella relativa a TIVE. L'analisi di disproporzionalità non ha rilevato alcun *safety signal* ad eccezione della scorretta somministrazione del vaccino.

Infine, un'analisi preliminare (periodo 12/09/2016–16/10/2016) dei risultati dell'*Enhanced Safety Surveillance* (ESS), attualmente richiesta dall'Agenzia europea per i medicinali per tutti i produttori di vaccini influenzali, è stata recentemente pubblicata da de Lusignan et al. [118]. Lo studio ha monitorato (sia in modalità attiva che passiva) gli eventi avversi di interesse (*Adverse Events of Interest*) nell'arco temporale di 7 giorni in seguito alla

vaccinazione con QIVE in Inghilterra. L'ESS non ha rivelato alcun *safety signal* sull'utilizzo di QIVE nelle prime 5 settimane della stagione 2016/17. In particolare, nel periodo dello studio i presidi dei medici delle cure primarie hanno vaccinato il 13,1% (12.864/98.091) dei loro assistiti. Il 5,6% (IC 95%: 5,20–6,00) ha riportato un evento avverso di interesse, nessuno dei quali è stato classificato come serio. Gli eventi riportati più frequentemente erano: disordini respiratori (congiuntivite, corizza, tosse, epistassi, raucedine, congestione nasale, dolore orofaringeo, rinorrea, rantoli), disordini muscoloscheletrici (artropatia, mialgia) e quelli neurologici (paralisi di Bell, sindrome di Guillain-Barré, mal di testa, tremore periferico, convulsioni febbrili).

Co-somministrazione con altri vaccini

Quattro studi [106,109,112,127] 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. [106] è stato dimostrato che la co-somministrazione di QIVE con PPV23 non interferisce con la risposta immune sia verso tutti i quattro antigeni influenzali sia verso i 12 sierotipi di pneumococco testati nello studio. Considerando gli eventi avversi sollecitati, il gruppo di co-somministrazione (QIVE+PPV23) presentava generalmente 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. [127]. 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. Tuttavia, GMT un mese dalla vaccinazione verso 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 un mese dalla vaccinazione verso i sierotipi 3, 4, 6A e 14 erano significativamente più bassi nel gruppo QIVE+PCV13. Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa tra i soggetti

vaccinati in concomitanza e quelli vaccinati con i vaccini separati.

Il vaccino vivo attenuato contro l'Herpes Zoster (HZ) è stato somministrato insieme a QIVe nel RCT di Levin et al. [112]. La co-somministrazione rispetto alla somministrazione separata nel tempo non ha interferito con la risposta immune sia verso HZ che verso tutti i ceppi del virus influenzale, soddisfacendo i criteri di non-inferiorità pre-specificati. La vaccinazione concomitante è stata inoltre clinicamente comparabile a quella sequenziale dal punto di vista di eventi locali e sistemici a un mese dalla data di immunizzazione.

Infine, il vaccino adiuvato contro HZ, recentemente autorizzato, è stato co-somministrato con QIVe nello studio di fase III di Schwarz et al. [109]. 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.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La presente revisione sistematica e meta-analisi è la prima ad esaminare l'intero panorama dei vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia (stagione 2018/19).

Dalle nostre analisi risulta che nell'anziano MF59-TIV:

- è altamente immunogeno;
- rispetto alle formulazioni non adiuivate, è significativamente più immunogeno relativamente ai ceppi omologhi/simil-vaccinali;
- è più immunogeno rispetto alle formulazioni non adiuivate versus i ceppi eterovarianti/"driftati", specialmente quelli appartenenti al sottotipo A(H3N2);
- è altamente efficace nella prevenzione dei diversi *outcome* riconducibili all'influenza, come l'influenza confermata in laboratorio e le ospedalizzazioni per influenza e le sue complicanze;
- è generalmente più efficace sul campo rispetto alle formulazioni non adiuivate nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e altri *outcome* riconducibili all'influenza;
- è efficace anche nei confronti del *lineage* B opposto, i.e. non incluso

nella composizione vaccinale;

- è altamente sicuro e può essere co-somministrato con i vaccini antipneumococcici raccomandati per l'anziano italiano (PCV13 e PPV23).

La nostra revisione sistematica/meta-analisi ha evidenziato che QIVe attualmente disponibili in Italia sono:

- altamente immunogeni nei bambini, adulti e anziani;
- generalmente non inferiori a TIVe per quel che riguarda i ceppi in comune;
- superiori per il quarto ceppo B non condiviso;
- efficaci nella popolazione pediatrica;
- altamente sicuri e possono essere co-somministrati con i vaccini antipneumococcici (PCV13 e PPV23) e i vaccini contro HZ (sia vivo attenuato che adiuvato).

La presente revisione sistematica ha inoltre identificato importanti *knowledge gap*:

- è largamente ignota l'immunogenicità/l'efficacia di QIVe verso i ceppi eterovarianti/"driftati";
- l'efficacia di QIVe è dimostrata nella popolazione pediatrica, mentre risulta assente/contraddittoria nella popolazione adulta/anziana;
- soltanto uno studio [78] ha confrontato direttamente MF59-TIV e QIVe in termini di prevenzione degli eventi correlabili all'influenza e MF59-TIV è risultato più efficace di QIVe nella popolazione anziana statunitense.

Inoltre, appare utile confrontare i risultati della presente revisione sistematica con quelli pubblicati precedentemente. Per quanto riguarda l'immunogenicità [139-142], l'*effectiveness* [145] e la sicurezza [143,144] di MF59-TIV i nostri risultati sono completamente in linea con quelli pubblicati precedentemente. Analogamente i nostri risultati sull'immunogenicità di QIVe sono coerenti con le revisioni sistematiche fino ad oggi pubblicate da Moa et al. [29] e dal *National Advisory Committee on Immunization* canadese [30]. Infine, il presente lavoro può essere considerato il più aggiornato.

In conclusione, la presente revisione sistematica/meta-analisi sottolinea l'importanza della vaccinazione con MF59-TIV nella popolazione anziana italiana in quanto quest'ultima risulta essere meno responsiva allo stimolo antigenico. Gli ultimi dati "*real-world*" confermano quanto detto sopra: MF59-

TIV è significativamente più efficace rispetto ai vaccini non adiuvati di qualsiasi valenza (i.e. TIVe e QIVe) nella popolazione anziana. Tale risultato è confermato dai risultati di recenti studi italiani *policy-change* [146,147]. D'altra parte, le formulazioni QIVe possono offrire dei vantaggi significativi (rispetto a TIVe)

nelle popolazioni più giovani. Tuttavia, 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 da de Waure et al. [148].

Bibliografia

- [1] Agenzia Italiana del Farmaco. Intanza. Disponibile su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=039425>.
- [2] 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. Pil:ck041. Doi: 1093/eurpub/ckz041.
- [3] EUR-Lex. Sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1° dicembre 2018 al 31 dicembre 2018. Disponibile su: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52019XC0125\(05\)&qid=1552395128325&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52019XC0125(05)&qid=1552395128325&from=EN).
- [4] 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>.
- [5] 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. *QIIPH*. 2017;6(8). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
- [6] 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.
- [7] Schultze V, D'Agostino 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] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Flud: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foo](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foo_ter_004166_031840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
- [10] Allison AC. Squalene and squalane emulsions as adjuvants. *Methods* 1999;19(1):87-93.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Public Health England (PHE). Guidance. Summary of data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care. Disponibile su: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-supporting-data-for-adult-vaccines/summary-of-data-to-support-the-choice-of-influenza-vaccination-for-adults-in-primary-care>.
- [14] Public Health England (PHE). Vaccines for 2019/20 seasonal flu vaccination programme. Disponibile su: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/757784/Vaccines_for_2019_20_seasonal_flu_vaccination_programme.pdf.
- [15] Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Empfehlung Influenza-Impfung ("Grippeimpfung") Saison 2018/2019. Disponibile su: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/0/0/6/CH4062/CMS1538134077648/empfehlung_zur_jaehrlichen_influenza-impfung-version_8.2.pdf.
- [16] 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[®]). *QIIPH*. 2017;6(8). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2015-v4-n5.pdf>.
- [17] 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.

- [18] Castilla J, Navascués A, Casado I, Pérez-García A, Aguinaga A, Ezpeleta G, et al. Interim effectiveness of trivalent influenza vaccine in a season dominated by lineage mismatched influenza B, northern Spain, 2017/18. *Euro Surveill.* 2018;23(7). doi: 10.2807/1560-7917. ES.2018.23.7.18-00057.
- [19] 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.
- [20] Beyer WEP, Palache AM, Boufich 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.
- [21] Pitrelli A. Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg.* 2016; 57(1): E34-40.
- [22] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Fluarix Tetra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_043132_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [23] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Vaxigrip Tetra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_044898_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [24] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Influvac S Tetra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004157_045452_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [25] 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.
- [26] Nauta JJ, de Bruijn IA. The European CHMP criteria for influenza vaccine immunogenicity cannot be improved by the use of confidence intervals. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6643-4.
- [27] 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/downloads/BiologicsBloodVaccines/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>.
- [28] 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>.
- [29] 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.
- [30] An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Literature review on quadrivalent influenza vaccines. Disponibile su: http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-117-2014-eng.pdf.
- [31] 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>.
- [32] Barendregt JJ, Su hail AD. MetaXL User Guide. Disponibile su: http://www.epigear.com/index_files/MetaXL%20User%20Guide.pdf.
- [33] 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/>.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Aggazzotti G, Righi E, Belelli 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R; "Mariutto" Collaborative Group. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine*. 2001;19(25-26):3472-5.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] de Bruijn I, Meyer I, Gerez L, Nauta J, Giezenman K, Palache B. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. *Vaccine*. 2007;26(1):119-27.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarrí 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Van Damme P, Amou 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V[®] and Fluad[®]) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):144-52.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.

- [78] 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. doi: 10.1093/infdis/jiy716.
- [79] Yoo BW, Kim CO, Izu A, Arora AK, Heijnen E. Phase 4, post-marketing safety surveillance of the MF59-adjuvanted influenza vaccines Fluad® and Vantaflu® in South Korean subjects aged ≥65 years. *Infect Chemother.* 2018;50(4):301-10.
- [80] 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.
- [81] 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>.
- [82] 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; In stampa.
- [83] 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; In stampa.
- [84] Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:224.
- [85] Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine.* 2013;31(5):770-6.
- [86] Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis.* 2013;207(12):1878-87.
- [87] 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.
- [88] Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis.* 2013;208(4):544-53.
- [89] 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.
- [90] Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA Jr, Sirivichayakul C, Quiambao BP, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2481-91.
- [91] Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:133.
- [92] 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.
- [93] Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):630-6.
- [94] Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, et al. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Dec;33(12):1262-9.
- [95] Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine administered intramuscularly to children 6 to 35 months of age in 2012-2013: A randomized, double-blind, controlled, multicenter, multicountry, clinical trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):242-51.
- [96] Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot

- consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine*. 2015;33(21):2485-92.
- [97] Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine*. 2015;33(46):6149-51.
- [98] Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. *Vaccine*. 2016;34(22):2507-12.
- [99] Pépin S, Szymanski H, Rochín Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3072-8.
- [100] Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in US children 6-35 months of age during 2013-2014: results from a phase II randomized trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):170-9.
- [101] Lu CY, Ferracin C, Chiu CH, Lavis N, Huang CH, Huang LM. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trials Vaccinology* 2016; 5:48-52.
- [102] Airey J, Albano FR, Sawlwin DC, Jones AG, Formica N, Matassa V, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza virus vaccine compared with a comparator quadrivalent inactivated influenza vaccine in a pediatric population: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine*. 2017;35(20):2745-52.
- [103] Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized comparison of immunogenicity and safety of quadrivalent recombinant versus inactivated influenza vaccine in healthy adults 18-49 years of age. *J Infect Dis*. 2017;216(10):1219-26.
- [104] Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2058-64.
- [105] Jain VK, Domachowske JB, Wang L, Ofori-Anyinam O, Rodríguez-Weber MA, Leonardi ML, et al. Time to change dosing of inactivated quadrivalent influenza vaccine in young children: Evidence from a phase III, randomized, controlled trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(1):9-19.
- [106] 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.
- [107] Pillsbury A, Quinn H, Cashman P, Leeb A, Macartney K; AusVaxSafety consortium. Active SMS-based influenza vaccine safety surveillance in Australian children. *Vaccine*. 2017;35(51):7101-6.
- [108] Zerbini CA, Ribeiro Dos Santos R, Jose Nunes M, Soni J, Li P, Jain VK, et al. Immunogenicity and safety of Southern Hemisphere inactivated quadrivalent influenza vaccine: a phase III, open-label study of adults in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):63-70.
- [109] 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.
- [110] Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, et al. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):587-92.
- [111] Claeys C, Drame M, García-Sicilia J, Zaman K, Carmona A, Tran PM, et al. Assessment of an optimized manufacturing process for inactivated quadrivalent influenza vaccine: a phase III, randomized, double-blind, safety and immunogenicity study in children and adults. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):186.
- [112] Levin MJ, Buchwald UK, Gardner J, Martin J, Stek JE, Brown E, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine. *Vaccine*. 2018;36(1):179-85.
- [113] Montalban C, Montellano MB, Santos J, Lavis N. Immunogenicity and safety of the 2015 Southern Hemisphere formulation of a split-virion inactivated quadrivalent vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):593-5.
- [114] Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, et al. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated

- influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):665-72.
- [115] Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):596-608.
- [116] Valent F, Gallo T. Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season. *Ann Ist Super Sanita*. 2018;54(1):67-71.
- [117] van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine*. 2018;36(40):6030-8.
- [118] 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.
- [119] Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Cox M, Treanor JJ. Safety and immunogenicity of a recombinant influenza vaccine: A randomized trial. *Pediatrics*. 2018;141(5): pii:e20173021.
- [120] Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, et al. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):338-49.
- [121] Agarkhedkar S, Chhatwal J, Kompithra RZ, Lalwani SK, Narayan A, Muninarayanaswam V, et al. Immunogenicity and safety of an intramuscular split-virion quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged ≥ 6 months in India. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 (In press). doi: 10.1080/21645515.2019.1565259.
- [122] Pépin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019;37(13):1876-84.
- [123] Pépin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019;37(13):1885-8.
- [124] Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. Safety and immunogenicity of a full-dose, split-virion, inactivated, quadrivalent influenza vaccine in healthy children 6-35 months of age: a randomized controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):323-8.
- [125] Statler VA, Albano FR, Airey J, Sawlwin DC, Graves Jones A, Matassa V, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6-59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. *Vaccine*. 2019;37(2):343-51.
- [126] Claeys C, Chandrasekaran V, García-Sicilia J, Prymula R, Díez-Domingo J, Brzostek J, et al. Anamnestic immune response and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in primed versus vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(2):203-10.
- [127] Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundaraiyer V, Watson W, et al. Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(2):444-51.
- [128] NCT02539108. Safety and immunogenicity of the 2015-2016 formulation of Fluzone® Quadrivalent (influenza vaccine) among healthy children. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02539108?id=NCT02539108&rank=1>.
- [129] NCT01878812. Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' quadrivalent influenza vaccine, Fluarix/Influsplit Tetra® (2013/2014 season), in adults 18 years of age and older. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878812?id=NCT01878812&rank=1>.
- [130] NCT01946425. Safety and immunogenicity among healthy children receiving Fluzone® Quadrivalent influenza virus vaccine. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946425?id=NCT01946425&rank=1>.
- [131] NCT01946438. Study of Fluzone® Quadrivalent, Fluzone® Intradermal, and Fluzone® High-Dose influenza virus vaccines in adults. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946438?id=NCT01946438&rank=1>.
- [132] NCT01967784. Study of a quadrivalent influenza vaccine administered via the intramuscular route in

- children and adolescents in Taiwan. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967784?id=NCT01967784&rank=1>.
- [133] NCT02222870. Safety and immunogenicity among healthy children receiving Fluzone® Quadrivalent, influenza vaccine. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02222870?id=NCT02222870&rank=1>.
- [134] NCT02258334. Study of Fluzone® Quadrivalent, Fluzone® Intradermal, and Fluzone® High-Dose, influenza vaccines in adults. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02258334?id=NCT02258334&rank=1>.
- [135] NCT02451358. Study of a single dose or two doses of a quadrivalent influenza vaccine in subjects aged 6 months or older in India. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451358?id=NCT02451358&rank=1>.
- [136] NCT02563093. Study of Fluzone® Quadrivalent, Fluzone® Intradermal Quadrivalent, and Fluzone® High-Dose, influenza vaccines in adults. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563093?id=NCT02563093&rank=1>.
- [137] NCT02908269. Safety and immunogenicity of Fluzone® Quadrivalent and Fluzone® High-Dose, influenza vaccines, 2016-2017 formulations. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908269?id=NCT02908269&rank=1>.
- [138] NCT03308825. Safety and immunogenicity of Fluzone® Quadrivalent and Fluzone® High-Dose, influenza vaccines. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308825?id=NCT03308825&rank=1>.
- [139] Martin JT. Development of an adjuvant to enhance the immune response to influenza vaccine in the elderly. *Biologicals*. 1997;25(2):209-13.
- [140] Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2673-80.
- [141] Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology*. 2003;49(3):177-84.
- [142] Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezeman KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29(34):5785-92.
- [143] 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.
- [144] Ruiz-Aragón J, Molina Linde JM, Yang R, Márquez-Peláez S, Moya Cordero P, Rodríguez López R. Seguridad de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59. Revisión sistemática de la literatura. *Vacunas*. 2012;13(2):49-56.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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; In stampa.



Vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare (Flucelvax Tetra[®])

Anna Maria Ferriero

INTRODUZIONE

Nuove opportunità e potenziali aree di miglioramento per la vaccinazione antinfluenzale: la tecnologia delle colture cellulari

Fino ad oggi, la maggior parte dei vaccini antinfluenzali autorizzati sono prodotti a partire da virus coltivati in uova embrionale di pollo [1,2], con una tecnica che risale agli anni '40 del secolo scorso e che nel tempo ha consentito la produzione di centinaia di migliaia di dosi di vaccini [1]. Tuttavia, questa tradizionale piattaforma per la produzione di vaccini antinfluenzali presenta alcuni limiti. Primo tra tutti, l'incapacità di soddisfare il volume di dosi richieste in caso di epidemie diffuse e pandemie, in quanto è necessaria una grande quantità di uova per un approvvigionamento globale (circa un uovo per ogni dose di vaccino antinfluenzale) e, quindi, la produzione è strettamente dipendente da una adeguata fornitura di uova. Oltre a ciò, altre criticità sono legate al rischio di sviluppo di mutazioni adattative del virus - che potrebbero potenzialmente inficiare l'efficacia clinica del vaccino - e di comparsa di reazioni allergiche legate alle uova [1-4]. Queste difficoltà hanno fatto sì che nel corso degli ultimi due decenni venissero investigati nuovi substrati e nuove tecniche di produzione dei vaccini antinfluenzali, con gli obiettivi di migliorare la produzione, anche in caso di aumentata richiesta e, al contempo, garantire una maggiore efficacia dei vaccini stessi, oltre che ridurre il rischio di eventi avversi legati ad una eventuale reazione allergica alle uova [1,3,5]. Sono nate, pertanto, piattaforme di coltura cellulare. 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 del virus influenzale, consenta la crescita del

virus a titolo elevato e sia sicura [3].

Secondo quanto recentemente affermato dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) la tecnologia delle colture cellulari è potenzialmente più flessibile rispetto a quella tradizionale, che invece si basa su un'adeguata fornitura di uova [6]. Inoltre, il vaccino antinfluenzale che utilizza i virus vaccinali candidati (*Candidate Vaccine Viruses* - CVVs) ottenuti da coltura cellulare può potenzialmente offrire una protezione migliore rispetto ai tradizionali vaccini ottenuti da uova, in quanto più simili ai virus dell'influenza in circolazione. Recentemente, inoltre, l'autorità regolatoria statunitense *Food and Drug Administration* (FDA) ha presentato dati che mostrano come i vaccini antinfluenzali ottenuti su colture cellulari siano stati associati ad una riduzione delle ospedalizzazioni rispetto ai vaccini influenzali tradizionali nella stagione 2017/18 [7].

La tecnologia di coltura cellulare, pertanto, viene ora usata per la produzione dei vaccini antinfluenzali e, dal momento che la linea delle cellule dei mammiferi è più vicina alle linee cellulari umane, la replicazione dei ceppi dei virus influenzali nella linea cellulare di rene canino *Madin Darby* (*Madin Darby Canine Kidney* - MDCK) può ridurre il grado di mutazioni che si verificano nei ceppi influenzali coltivati nelle uova. Si prevede che questo possa produrre una migliore corrispondenza genetica ed antigenica con i ceppi virali circolanti isolati dagli umani [8].

Infatti, il primo vaccino antinfluenzale trivalente inattivato derivato da colture cellulari di mammifero approvato per l'uso negli adulti (≥ 18 anni) è stato prodotto proprio usando le linee MDCK ed è stato autorizzato in Europa a partire dal 2007 e negli Stati Uniti dal 2012 (con il nome di Flucelvax[®]) [9,10].

Flucelvax[®] è stato inizialmente autorizzato come vaccino trivalente inattivato coltivato in coltura cellulare. La produzione prevedeva una

prima fase di coltura in uova embrionate di pollo e una successiva propagazione nella linea cellulare di mammifero MDCK. Questo vaccino trivalente è stato successivamente aggiornato a vaccino quadrivalente, autorizzato dalla FDA nel 2016. Tuttavia, entrambi i vaccini venivano prodotti con virus coltivati almeno in parte in uova di pollo e, pertanto, nell'antigene vaccinale erano verosimilmente ancora presenti mutazioni associate all'adattamento alle uova e l'efficacia era probabilmente simile a quella dei vaccini da coltura cellulare [4].

Ad agosto 2016, il vaccino ha ricevuto un'approvazione supplementare della FDA per l'uso dei CVVs che sono stati isolati e propagati nella 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 di un virus dell'influenza A (H3N2) completamente di derivazione cellulare dall'isolamento iniziale del virus fino alla produzione completa del vaccino. Pertanto, nell'autunno del 2017, per la prima volta, è stato somministrato un vaccino antinfluenzale stagionale (Flucelvax Quadrivalent®) a milioni di persone negli Stati Uniti, che conteneva un virus influenzale A (H3N2) derivato da colture puramente mammifere [4] e dalla stagione 2019-2020 tutti e quattro i ceppi vaccinali potranno essere di derivazione cellulare, come da indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [11].

Ad ottobre 2018, infine, il vaccino ha ottenuto il parere positivo per l'uso a partire dai nove anni d'età (singola dose da 0,5 mL), da parte del Comitato che valuta i farmaci per l'uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del farmaco (*European Medicines Agency - EMA*) [12] e a dicembre dello stesso anno ha ottenuto l'approvazione definitiva da parte della Commissione Europea [13]. Si prevede, pertanto, il lancio del nuovo vaccino in Europa per la stagione influenzale 2019/2020.

IL RAZIONALE E L'OBIETTIVO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Questa revisione sistematica è parte integrante del presente report HTA e si pone come obiettivo primario la descrizione dei principali dati relativi all'immunogenicità, all'efficacia e alla sicurezza del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare (QIVc - *cell culture-derived Quadrivalent Influenza*

Vaccine) oggetto della valutazione. Obiettivo secondario è quello di fornire una panoramica dei principali risultati disponibili anche per il vaccino antinfluenzale trivalente da coltura cellulare (TIVc - *cell culture-derived Trivalent Influenza Vaccine*) ottenuto mediante la stessa tecnica di produzione del QIVc in oggetto.

METODI DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Qualità di reporting

La presente revisione sistematica ha adottato le linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) disponibile anche in lingua italiana [14].

Criteri di idoneità

La metodologia della ricerca sistematica è stata concepita, utilizzando il modello PICOS (*P - Population, I - Intervention, C - Comparators, O - Outcome; S - Study design*):

P: popolazione pediatrica (≥ 6 mesi d'età), adulta e anziana;

I: (i) QIVc oggetto della valutazione HTA e (ii) TIVc originato dallo stesso processo di produzione del QIVc in studio;

C: altro vaccino antinfluenzale ottenuto con qualsiasi sistema di produzione;

O: immunogenicità, efficacia e sicurezza;

S: studi clinici randomizzati e controllati (RCT - *Randomized Controlled Trial*) di Fase III e IV, studi osservazionali, altri studi di sicurezza, revisioni sistematiche e meta-analisi.

Strategia di ricerca

La ricerca sistematica è stata condotta contemporaneamente sia per QIVc che per TIVc mediante ricerca automatica su PubMed e, quindi, sono state considerate tutte le banche dati ad esso collegato.

La ricerca è stata effettuata in data 10.03.2019.

La sintassi utilizzata è stata la seguente:

("cell cultur" [All Fields] OR "cell deriv*" [All Fields] OR "cell culture techniques" [MeSH Terms]) AND (("influenza, human" [MeSH Terms] OR "human influenza" [All Fields] OR*

“flu”[All Fields] OR “influenza vaccine” [All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields])

Alla ricerca non è stato applicato nessun filtro e nessuna restrizione temporale, con l'obiettivo di renderla il più inclusiva possibile.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Nella prima fase di screening sono stati valutati i titoli e/o gli *abstract* dei lavori emersi e i *record* esplicitamente irrilevanti sono stati eliminati. In presenza di revisioni di letteratura relative allo stesso argomento, è stato considerato solo il manoscritto più recente.

In seguito, sono stati esaminati i testi *in extenso*, applicando una serie di criteri di inclusione e di esclusione. I criteri di inclusione sono conformi al modello PICOS specificato sopra; i criteri di esclusione sono stati formulati come segue:

- Studi clinici di fase I e II;
- Casi clinici, rassegne e altri tipi di ricerca secondaria;
- Studi su animali.

I dati provenienti dagli studi selezionati sono stati estratti e inseriti in un *database ad hoc*. Le seguenti informazioni sono state raccolte (se pertinenti):

- Autori e anno di pubblicazione;
- Disegno dello studio;
- Età e condizione di salute dei soggetti vaccinati (soggetti sani; soggetti con determinate patologie);
- Paese/i e stagione/i influenzale/i in cui lo studio è stato condotto;
- Dimensione campionaria;
- Vaccino/i utilizzati e numero di dosi;
- *Endpoint* valutati:
 - *immunogenicità: criteri del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) e del Center for Biologics Evaluation, Research and Review (CBER);*
 - *Efficacia clinica (efficacy ed effectiveness);*
 - *Sicurezza: eventi avversi sollecitati e non sollecitati;*
- Altre informazioni potenzialmente rilevanti.

Sintesi dei risultati

I risultati della ricerca sono stati presentati

distintamente per QIVc e per TIVc.

Relativamente a QIVc, essendo la tecnologia oggetto del presente report di HTA, i risultati sono stati presentati in modo dettagliato, stratificati per età. Per quanto riguarda TIVc, invece, i risultati principali sono stati sintetizzati in una tabella, fornendo una *overview* delle evidenze disponibili.

RISULTATI DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Il processo di selezione e le caratteristiche principali degli studi inclusi

La ricerca automatica ha identificato 385 manoscritti. Di questi, dopo la prima selezione attraverso la lettura di titolo e/o *abstract*, ne sono stati esclusi 352. Sono stati, pertanto, valutati per l'eleggibilità 33 *full text*. La lettura dei lavori in *extenso* ha consentito di includere 3 manoscritti per QIVc e 6 per TIVc. I tre articoli relativi a QIVc riguardavano immunogenicità e sicurezza nella popolazione pediatrica [8], immunogenicità e sicurezza nella popolazione adulta [15] ed efficacia sul campo nella popolazione di età ≥65 anni [16] e sono stati tutti inclusi nella revisione.

Degli articoli relativi a TIVc, uno era una revisione sistematica del 2015 [3], che includeva 7 lavori [17-23]. Gli altri 5 articoli inclusi nella revisione [24-28] erano lavori pubblicati successivamente alla revisione considerata.

La Figura 1 riporta l'intero processo di selezione degli studi.

RISULTATI: IMMUNOGENICITÀ E SICUREZZA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA [8]

Disegno di studio e periodo di riferimento

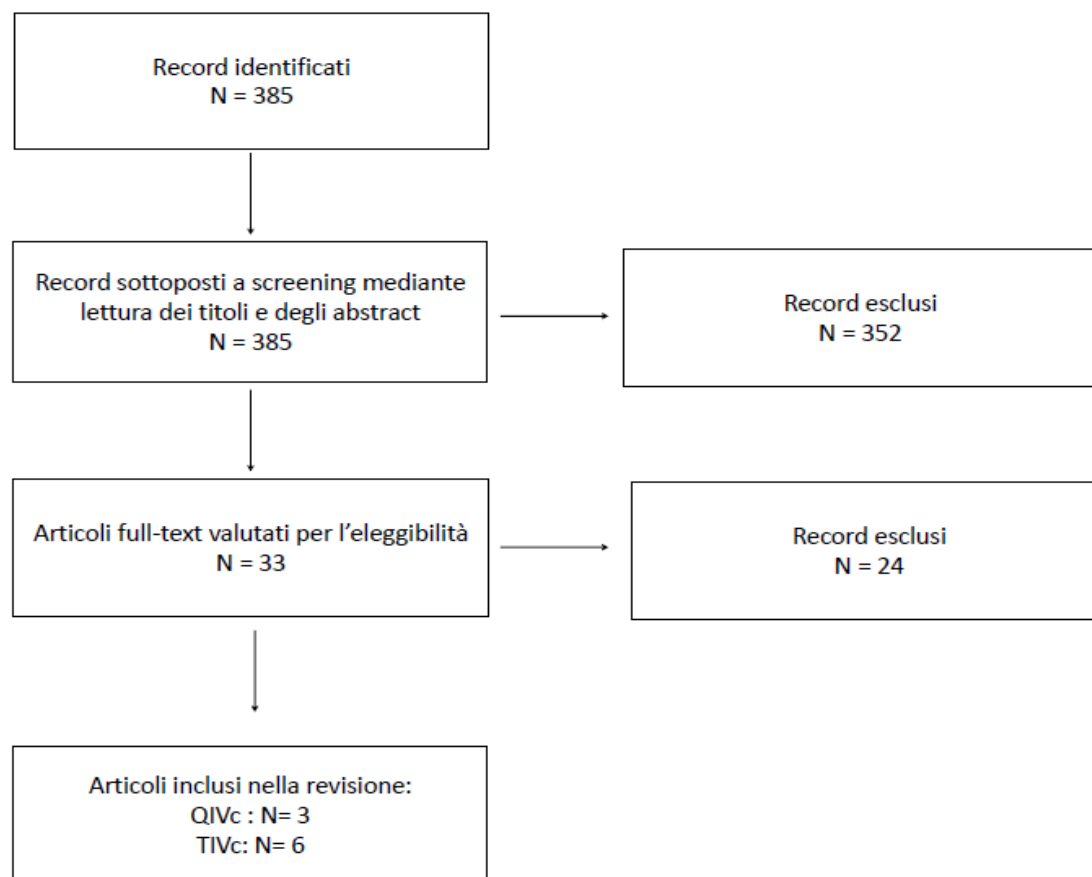
Trial clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, stratificato, condotto in 90 siti negli Stati Uniti, tra novembre 2013 e agosto 2014.

Vaccino di confronto

QIVc è stato confrontato con i due TIVc originati dallo stesso processo di produzione del QIVc.

FIGURA 1

PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI



Tutti i vaccini contenevano gli stessi ceppi A(H3N2) e A(H1N1) ma TIVc1 e TIVc2 contenevano i due *lineage* B opposti: TIVc1 B/Yamagata e TIVc2 B/Victoria.

Popolazione e schedula vaccinale

Bambini e ragazzi sani di età compresa tra ≥ 4 anni e < 18 anni, stratificati in due coorti: ≥ 4 e < 9 anni e ≥ 9 e < 18 anni.

La coorte ≥ 4 e < 9 anni è stata ulteriormente divisa in “soggetti precedentemente vaccinati” e “soggetti non precedentemente vaccinati”.

I bambini precedentemente vaccinati nella coorte ≥ 4 e < 9 anni e i soggetti della coorte ≥ 9 e < 18 anni hanno ricevuto una dose di vaccino al giorno 1, mentre i soggetti ≥ 4 e < 9 anni non vaccinati precedentemente hanno ricevuto due dosi di vaccino, una al giorno 1 e un'altra al giorno 29.

Criteria di esclusione:

- temperatura corporea ≥ 38 °C nei tre

- giorni precedenti la vaccinazione;
- storia di qualsiasi malattia acuta/cronica che avrebbe potuto interferire con la compliance alle procedure dello studio o con la valutazione del vaccino in studio;
- donne potenzialmente fertili che non avevano usato nessun metodo anticoncezionale adeguato nei due mesi precedenti all'arruolamento allo studio e/o non erano disposte a farlo fino al giorno 60;
- donne incinte o in allattamento;
- donne in età fertile con test di gravidanza positivo o indeterminato;
- storia di qualsiasi disturbo emorragico;
- storia di anafilassi a precedente vaccinazione antinfluenzale, reazioni gravi al vaccino o ipersensibilità a qualsiasi componente del vaccino o all'esposizione al lattice;
- somministrazione di qualsiasi vaccinazione antinfluenzale o malattia

influenzale documentata nei sei mesi precedenti allo studio;

- storia di nota o sospetta immunodeficienza congenita o acquisita o somministrazione di terapia immunosoppressiva;
- storia di Sindrome di Guillan-Barré nota.

In ogni coorte d'età i partecipanti sono stati randomizzati 2:1:1 a ricevere QIVc o TIVc1 o TIVc2. In totale lo studio ha arruolato 2.333 soggetti sani, randomizzati nei tre bracci in studio come segue:

- QIVc: 1.159 soggetti, di cui 819 precedentemente vaccinati, e 340 no;
- TIVc1: 593 soggetti, di cui 420 vaccinati in precedenza e 173 non vaccinati in precedenza;
- TIVc2: 581 soggetti, di cui 400 precedentemente vaccinati e 181 no.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario è stato dimostrare la non inferiorità delle risposte anticorpali post-vaccinazione di QIVc rispetto a TIVc verso i ceppi in comune in termini di:

1. rapporto tra le Medie Geometriche dei Titoli (GMT) anticorpali;
2. differenze nei tassi di sierconversione per tutti e quattro i ceppi vaccinali.

Obiettivi secondari sono stati:

1. valutare l'immunogenicità di QIVc per tutti e quattro i ceppi vaccinali;
2. dimostrare la superiorità di QIVc nei confronti del lineage B non contenuto nel TIVc in confronto;
3. determinare la reattogenicità e la sicurezza dei vaccini in studio.

Criteri di valutazione degli outcome considerati

Il dominio dell'immunogenicità è stato valutato mediante analisi di inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition* - HI) tre settimane dopo la vaccinazione, utilizzando i criteri statunitensi del CBER e quelli europei del CHMP, ossia:

- criteri del CBER: limite inferiore dell'Intervallo di Confidenza (IC) al 95% per la percentuale di soggetti che hanno raggiunto una sierconversione

pari almeno al 40% e percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo anticorpale superiore a 40 pari al 70% per ogni ceppo vaccinale;

- criteri del CHMP: stima puntuale del rapporto delle medie geometriche (MFI - *Mean-Fold Increase*) >2,5, percentuale di soggetti che hanno raggiunto la sierconversione pari almeno al 40% e percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo anticorpale superiore a 40 pari al 70% per ogni ceppo vaccinale (sono stati considerati i parametri utilizzati per la popolazione adulta, dal momento che non esistono criteri specifici per la popolazione al di sotto dei 18 anni d'età).

La sierconversione è stata considerata raggiunta in soggetti sieronegativi alla baseline (titolo HI, ad esempio, <1:10 al giorno 1) con titolo HI post-vaccinazione \geq 1:40 e in soggetti sieropositivi alla baseline (per esempio con un titolo HI \geq 1:10 al giorno 1) con un aumento di almeno quattro volte nel titolo HI post-vaccinazione.

I criteri CHMP e CBER sono sintetizzati in Tabella 1.

Per poter effettuare queste misurazioni, a tutti i soggetti in studio sono stati prelevati campioni ematici al giorno 1 (pre-vaccinazione) e al giorno 22 nei soggetti precedentemente vaccinati o al giorno 50 nei soggetti che non erano mai stati vaccinati prima.

Per le valutazioni relative al dominio della sicurezza, tutti i soggetti sono stati osservati per 30 minuti dopo la vaccinazione e sono state loro fornite delle schede diario per registrare eventi avversi (*Adverse Events* - AEs) locali e sistemici. Tutti gli AEs e i trattamenti connessi sono stati raccolti per tre settimane dopo l'ultima dose di vaccino. I dati relativi agli AEs gravi, AEs assistiti dal medico, AEs che hanno portato alla sospensione del vaccino o abbandono dello studio, nuova insorgenza di malattie croniche e i relativi trattamenti sono stati raccolti durante tutto il periodo di studio.

Poiché la natura della segnalazione dei dati di sicurezza differisce nella popolazione pediatrica più giovane rispetto ai ragazzi più grandi, gli AEs sollecitati sono stati raccolti in base all'età. Gli eventi avversi locali (nel sito di iniezione) sono stati così distinti:

- per i soggetti <6 anni d'età: indurimento, eritema, ecchimosi e indolenzimento;
- per i soggetti \geq 6 anni d'età: indurimento,

TABELLA 1

CRITERI DI VALUTAZIONE DELL'IMMUNOGENICITÀ SECONDO IL CBER E IL CHMP

Criterio	Valore soglia CHMP		Valore soglia CBER	
	18-60 anni	≥61 anni	<65 anni	≥65 anni
Incremento medio dei titoli anticorpali (MFI – Mean-Fold Increase)	≥2,5	≥2,0	–	–
Sieroconversione	≥40%	≥30%	Limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥40%	Limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥30%
Sieroprotezione	≥70%	≥60%	Limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥70%	Limite inferiore dell'IC a due code al 95% ≥60%

Elaborata da: [8,15]

eritema, ecchimosi e dolore.

Gli AEs sistemici sollecitati includevano:

- per i soggetti <6 anni d'età: cambiamento di abitudini alimentari, sonnolenza, vomito, diarrea e irritabilità;
- per i soggetti ≥6 anni d'età: brividi, nausea, mialgia generalizzata, artralgia generalizzata, mal di testa, stanchezza, vomito, diarrea e perdita di appetito.

Risultati di non inferiorità della risposta anticorpale di HI di QIVc vs TIVc

Tre settimane dopo l'ultima dose di vaccino, entrambi i criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti per l'intera coorte in studio (≥4 e <18 anni): la risposta immunitaria a QIVc si è mostrata non-inferiore a quella di TIVc in termini di rapporti GMT e di differenze di sierconversione per tutti e quattro i ceppi vaccinali in comune, come si osserva nelle Figure 2 e 3.

Il dettaglio dei risultati è riassunto in Tabella 2, che riporta la percentuale di soggetti (IC 95%) nella fascia d'età ≥4 e <18 anni con sierconversione e titolo di inibizione dell'emoagglutinazione ≥1:40 e rapporto delle GMT di inibizione dell'emoagglutinazione (IC 95%) e differenze nella sierconversione (IC95%) 3 settimane dopo l'ultima dose di vaccino.

Risultati di immunogenicità di QIVc nella popolazione pediatrica sana

Criteri CBER

Dalle analisi effettuate è emerso che tre settimane dopo l'ultima vaccinazione (giorno

22 o 50 in base al precedente stato vaccinale) sono risultati soddisfatti sia il criterio della sierconversione che quello del titolo HI (Tabella 2), per tutti e quattro i ceppi vaccinali sia per QIVc che per i due TIVc nell'intera coorte in esame.

Criteri CHMP

Anche i criteri di sierconversione (Tabella 2), titolo HI (Tabella 2) e GMR (Tabella 3), secondo il CHMP, sono risultati soddisfatti sia per QIVc che per TIVc.

Risultati di superiorità di QIVc per il lineage B non incluso in TIVc

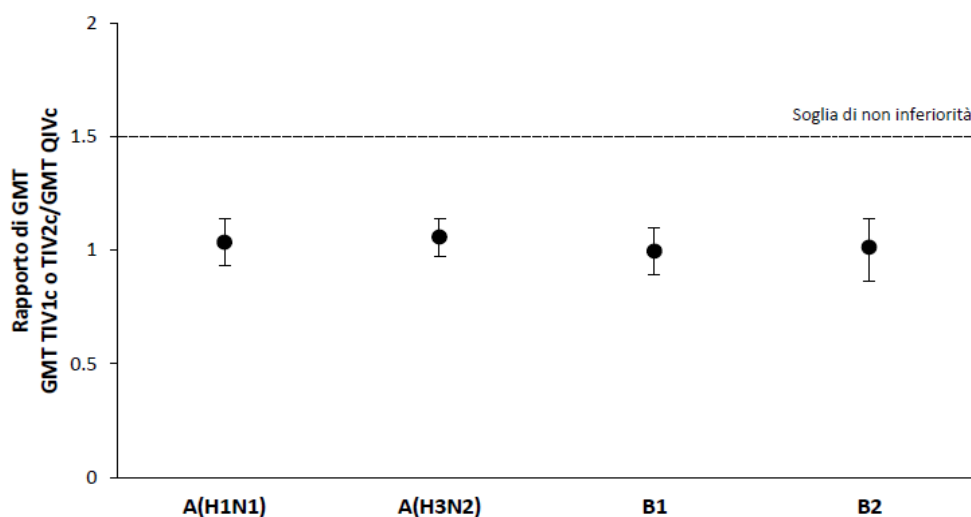
Dopo tre settimane dall'ultima vaccinazione, le GMT e la percentuale di soggetti con sierconversione per i ceppi B non contenuti nel TIVc in confronto erano superiori nel gruppo del QIVc rispetto ai bracci TIV1c e TIV2c.

Profilo di sicurezza di QIVc nella popolazione pediatrica sana

Gli eventi avversi segnalati sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata e limitati a una durata inferiore a 7 giorni. Le percentuali di soggetti che hanno segnalato AEs locali sollecitati sono risultate maggiori con una singola dose di vaccino nel gruppo QIVc rispetto ai bracci TIVc in tutte le fasce d'età ≥4 a <6 anni, ≥6 a <9 anni, ≥9 a <18 anni. Tuttavia, in tutti i gruppi considerati si è mostrata una tendenza generale verso una riduzione della percentuale

FIGURA 2

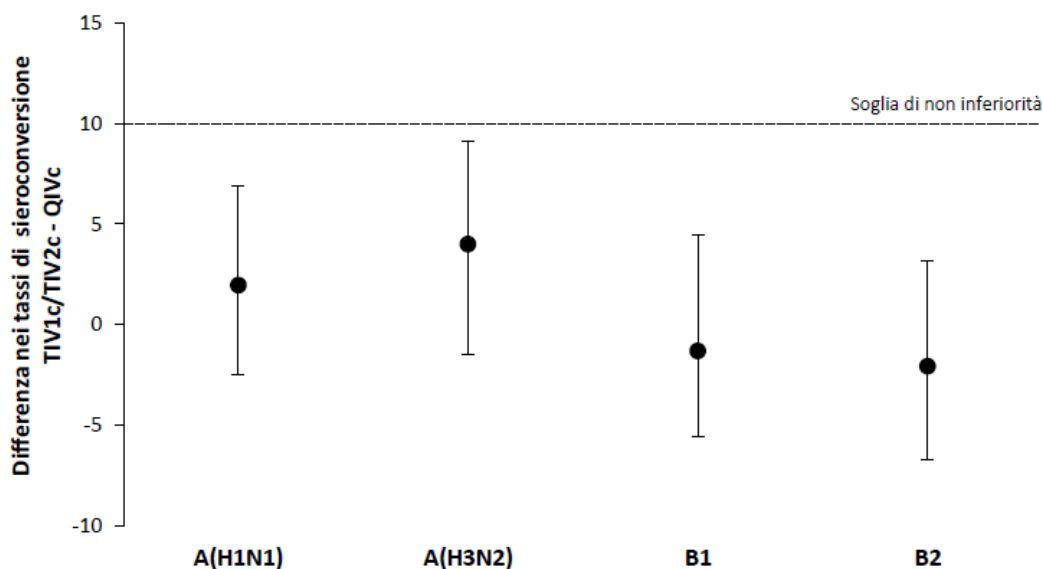
NON-INFERIORITÀ DI QIVc RISPETTO A TIVc NELLA FASCIA D'ETÀ ≥ 4 E < 18 ANNI ESPRESSA
COME RAPPORTO DELLE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI (GMT)



Modificata da: [8]

FIGURA 3

NON-INFERIORITÀ DI QIVc RISPETTO A TIVc NELLA FASCIA D'ETÀ ≥ 4 E < 18 ANNI ESPRESSA
COME DIFFERENZA NEI TASSI DI SIEROCONVERSIONE



Tratta da: [8]

di soggetti con AEs locali dopo una seconda dose di vaccino nei soggetti nelle fasce ≥ 4 a < 6 anni, ≥ 6 a < 9 anni (Tabella 4).

Gli AEs locali segnalati più frequentemente sono stati indolenzimento (≥ 4 a < 6 anni) e dolore nel sito di iniezione (≥ 6 a < 9 anni e ≥ 9 a < 18 anni) per tutti i vaccini (Figura 4).

Per quanto riguarda gli AEs sistemici sollecitati, i più comuni sono stati sonnolenza (≥ 4 a < 6 anni), stanchezza (≥ 6 a < 9 anni) e mal di testa (≥ 9 a < 18 anni) per tutti i vaccini (Figura 5).

La temperatura corporea dopo la vaccinazione è risultata nei range di normalità

TABELLA 2

CONFRONTO DELLA RISPOSTA ANTICORPALE DI QIVc E TIVc NELLA FASCIA DI POPOLAZIONE ≥4 E <18 ANNI D'ETÀ 3 SETTIMANE DOPO LA VACCINAZIONE, PER SOTTOTIPO VIRALE/LINEAGE

Virus	Parametro	QIVc	TIV1c/TIV1c
A(H1N1)	N	1.113	566
	SC, % (IC 95%)	73 (70-76)	74 (70-77)
	SP, % (IC 95%)	99 (98-100)	99 (98-100)
A(H3N2)	N	1.112	566
	SC, % (IC 95%)	47 (44-50)	51 (47-55)
	SP, % (IC 95%)	100 (99-100)	99 (98-100)
B1	N	1.112	566
	SC, % (IC 95%)	67 (64-70)	66 (61-69)
	SP, % (IC 95%)	92 (91-94)	93 (90-95)
	GMR (IC 95%)	6,15 (5,76-6,57)	2,38 (2,17-2,61)
	ΔSCR, % (IC 95%)	67 (64-70)	33 (29-37)
B2	N	1.108	566
	SCR, % (IC 95%)	73 (70-76)	72 (68-76)
	SPR, % (IC 95%)	91 (89-93)	91 (88-93)
	GMR (IC 95%)	2,12 (1,91-2,37)	8,16 (7,56-8,82)
	ΔSCR, % (IC 95%)	73 (70-76)	26 (23-30)

QIVc = vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare; TIVc = vaccino antinfluenzale trivalente da coltura cellulare; SC = sieroconversione; SP = Siero-protezione; GMR = rapporto delle medie geometriche dei titoli; ΔSCR = differenza dei tassi di sieroconversione

Modificata da: [8]

nella maggior parte dei soggetti arruolati. Ad una bassa percentuale di soggetti sono stati somministrati analgesici e/o antipiretici nei primi 7 giorni dopo qualsiasi vaccinazione in studio, in dettaglio, per QIVc, TIV1c e TIV2c rispettivamente:

- ≥4 a <6 anni: 8%, 5%, 3%;
- ≥6 a <9 anni: 11%, 9%, 9%;
- ≥9 a <18 anni: 4%, 7%, 5%.

Gli AEs non sollecitati sono stati segnalati dal 24% dei soggetti nei gruppi QIVc e TIV1c e dal 27% nel braccio del TIV1c; le percentuali di AEs giudicati come possibilmente correlati al vaccino sono state sovrapponibili nei tre bracci dello studio. AEs gravi sono stati riportati da circa l'1% dei soggetti nei gruppi QIVc e TIV1c e <1% nel gruppo TIV2c, ma nessun evento avverso grave è stato considerato correlato al vaccino in studio. Una nuova insorgenza di malattie croniche si è verificata in circa il 2% dei soggetti in ognuno dei gruppi (Tabella 5). Nessun decesso è stato segnalato durante lo studio.

RISULTATI: IMMUNOGENICITÀ E SICUREZZA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE NELLA POPOLAZIONE ADULTA [15]

Disegno di studio e periodo di riferimento

Trial di fase III, randomizzato, in doppio cieco, condotto su individui di età ≥18 anni, in 40 centri negli Stati Uniti da novembre 2013 a luglio 2014.

Vaccino di confronto

QIVc è stato confrontato con i due TIVc originati dallo stesso processo di produzione del QIVc.

Tutti i vaccini contenevano gli stessi ceppi A(H3N2) e A(H1N1) ma TIVc1 e TIVc2 contenevano i due *lineage* B opposti: TIVc1 B/Yamagata e TIVc2 B/Victoria.

TABELLA 3

MEDIA DEI TITOLI MEDI GEOMETRICI (GMT – *GEOMETRIC MEAN TITER*) PRIMA E DOPO LA VACCINAZIONE E INCREMENTO MEDIO DEI GMT (MFI – *MEAN-FOLD INCREASE*) NELLA FASCIA DI POPOLAZIONE ≥ 4 E < 18 ANNI D'ETÀ, PER SOTTOTIPO VIRALE/LINEAGE

Virus	Parametro	QIVc	TIV1c/TIV1c
A(H1N1)	N	1.113	566
	GMT alla baseline (IC 95%)	93 (84–103)	98 (85–113)
	GMT al giorno 22 o 50 (IC 95%)	1.063 (1.004–1.125)	1.127 (1.041–1.221)
	MFI (IC 95%)	11 (10–13)	12 (10–13)
A(H3N2)	N	1.112	566
	GMT alla baseline (IC 95%)	198 (181–216)	192 (170–217)
	GMT al giorno 22 o 50 (IC 95%)	720 (688–754)	769 (721–820)
	MFI (IC 95%)	3,65 (3,40–3,91)	3,97 (3,59–4,38)
B1	N	1.112	566
	GMT alla baseline (IC 95%)	25 (23–27)	23 (21–26)
	GMT al giorno 22 o 50 (IC 95%)	153 (145–163)	150 (138–163)
	MFI (IC 95%)	6,15 (5,72–6,61)	6,24 (5,64–6,91)
B2	N	1.108	566
	GMT alla baseline (IC 95%)	22 (20–24)	22 (20–25)
	GMT al giorno 22 o 50 (IC 95%)	179 (166–193)	187 (169–208)
	MFI (IC 95%)	8,17 (7,50–8,99)	8,45 (7,50–9,53)

Modificata da: [8]

TABELLA 4

PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HANNO SEGNALATO EVENTUALI REAZIONI SOLLECITATE ENTRO 7 GIORNI DALLA VACCINAZIONE

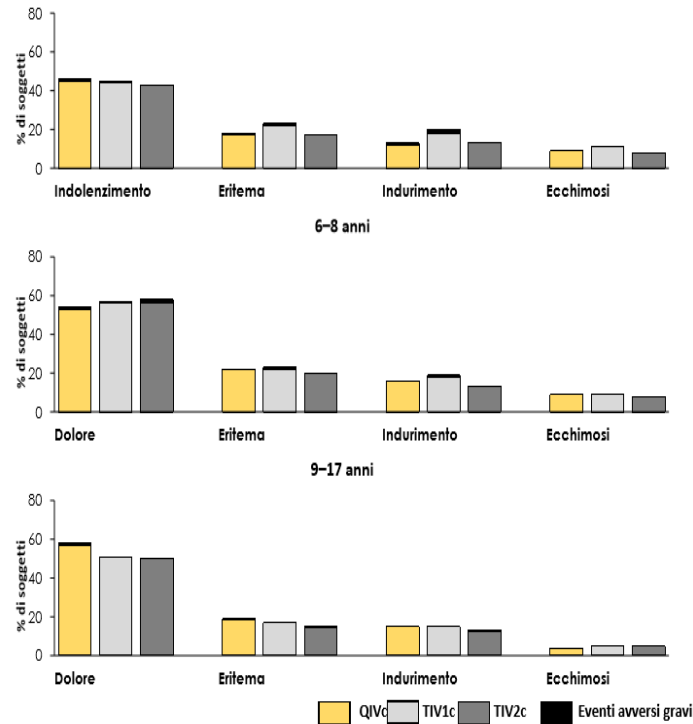
Dose del vaccino	Parametro	4–5 anni			6–8 anni			9–17 anni		
		QIVc	TIV1c	TIV2c	QIVc	TIV1c	TIV2c	QIVc	TIV1c	TIV2c
Prima	N	182	91	93	372	185	186	579	294	282
	Qualunque AE, %	65	58	57	69	72	69	71	68	61
	AE locale, %	57	56	51	64	67	62	65	60	55
	AE sistemico, %	28	20	18	31	36	35	40	41	33
	Altri AE, %	10	5	4	9	9	9	6	8	7
Seconda	N	98	39	47	205	112	116	–	–	–
	Qualunque AE, %	60	49	43	57	63	64	–	–	–
	AE locale, %	53	44	36	50	57	57	–	–	–
	AE sistemico, %	31	23	19	22	27	23	–	–	–
	Altri AE, %	4	8	2	8	7	10	–	–	–

AE = *Adverse Event* (Evento Avverso)

Modificata da: [8]

FIGURA 4

PERCENTUALE DI EVENTI AVVERSI LOCALI REGISTRATI ENTRO 7 GIORNI DALLA VACCINAZIONE



Modificata da: [8]

Popolazione e schedula vaccinale

Lo studio è stato condotto su una popolazione di età ≥ 18 anni.

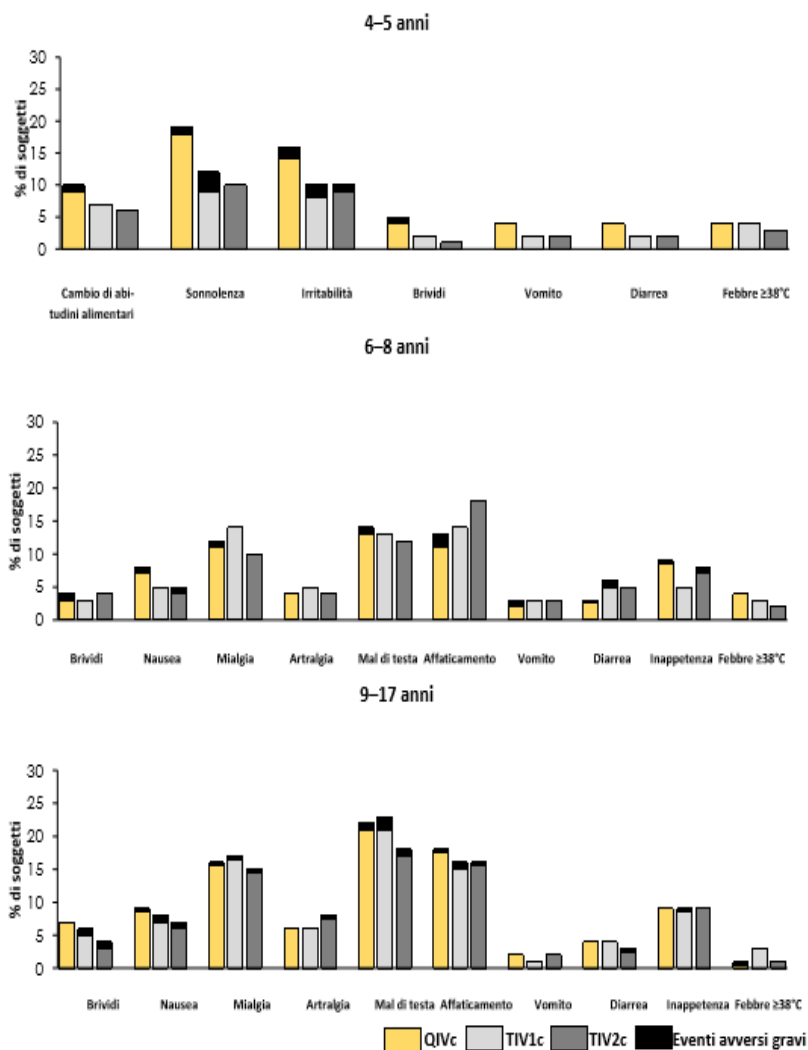
Criteri di esclusione sono stati:

- temperatura corporea ≥ 38 °C nei 3 giorni precedenti la vaccinazione;
- aver ricevuto vaccinazione antinfluenzale o aver avuto malattia influenzale documentata negli ultimi 6 mesi;
- presenza di una malattia cronica o acuta che, secondo lo sperimentatore, avrebbe potuto compromettere la sicurezza della persona durante lo studio e/o la compliance con le procedure legate allo studio e/o la valutazione del vaccino in studio;
- essere potenzialmente in gravidanza, essere in gravidanza o in allattamento;
- avere una storia di sindrome di Guillain-Barré;
- avere una dipendenza da abuso di alcol o una tossicodipendenza;
- avere una qualsiasi controindicazione alla vaccinazione, al prelievo di sangue o allergia al latte;
- aver partecipato a qualsiasi altra sperimentazione clinica entro i 30 giorni precedenti alla prima visita dello studio;
- avere diagnosi o sospetto di una immunodeficienza congenita o acquisita o aver ricevuto terapia immunosoppressiva nei 6 mesi precedenti o terapia corticosteroidica sistemica a qualsiasi dose per più di 14 giorni negli ultimi 3 mesi;
- aver ricevuto sangue, emoderivati o plasma derivati nelle 12 settimane precedenti.

I soggetti eleggibili sono stati stratificati (1:1) nelle fasce d'età da ≥ 18 a < 65 anni e ≥ 65 anni e randomizzati (2:1:1) a ricevere una singola dose di QIVc, TIV1c o TIV2c al giorno 1. Campioni sanguigni per le analisi di immunogenicità sono stati prelevati alla baseline (giorno 1) immediatamente prima della vaccinazione e tre settimane dopo la

FIGURA 5

PERCENTUALE DI EVENTI AVVERSI SISTEMICI REGISTRATI ENTRO 7 GIORNI DALLA VACCINAZIONE



Modificata da: [8]

TABELLA 5

PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HANNO SEGNALATO EVENTI AVVERSI NON SOLLECITATI

Evento avverso	QIVc (n=1.149)	TIV1c (n=579)	TIV2c (n=570)
Qualunque, %	24	24	27
Almeno possibilmente correlato, %	5	6	5
Grave, %	1	1	<1
Richiedente una visita medica, %	27	27	27
Nuova insorgenza di malattia cronica, %	2	2	2

Modificata da: [8]

vaccinazione (giorno 22). Il follow up per la sicurezza è stato condotto per 6 mesi dopo la vaccinazione (dal giorno 23 al giorno 181).

Dei 2.680 soggetti vaccinati al giorno 1, hanno completato lo studio 2.585 (96,5%). Un totale di 98,2% (n=2.632) dei soggetti arruolati sono stati inclusi nella *full analysis set population* e circa il 94% (n=2.523) sono stati inclusi nell'analisi *per-protocol*. Un totale di 99,2% (n=2.662) dei soggetti sono stati inclusi nelle analisi sulla sicurezza.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario è stato dimostrare la non inferiorità verso i ceppi in comune delle risposte anticorpali post-vaccinazione di QIVc rispetto a TIVc in termini di:

1. rapporto tra le GMT;
2. differenze nei tassi di sieroconversione per tutti e quattro i ceppi vaccinali.

Obiettivi secondari sono stati:

1. valutare l'immunogenicità di QIVc per tutti e quattro i ceppi vaccinali;
2. dimostrare la superiorità di QIVc nei confronti del *lineage* B non contenuto nel TIVc in confronto;
3. determinare la reattogenicità e la sicurezza dei vaccini in studio.

Criteri di valutazione degli *outcome* considerati

QIVc è stato considerato non-inferiore a TIV1c e TIV2c se, per ogni ceppo vaccinale associato, il limite superiore degli IC a due lati al 95% del rapporto delle GMT (TIV1c o TIV2c diviso per QIVc) era <1,5 e il limite superiore per la sieroconversione (TIV1c o TIV2c meno QIVc) era <10%. La non-inferiorità è stata considerata raggiunta se venivano soddisfatti entrambi gli *endpoint*.

L'immunogenicità è stata valutata mediante il saggio di HI tre settimane dopo la vaccinazione, utilizzando i criteri europei del CHMP e quelli statunitensi del CBER (Tabella 1).

Le risposte anticorpali sono state espresse in termini di GMT, MFI, percentuali di soggetti con sieroconversione e percentuali di soggetti con titolo HI ≥ 40 . Per i soggetti sieronegativi (per esempio, con titolo HI <1:10) la sieroconversione

era definita alla baseline come un titolo HI post-vaccinazione $\geq 1:40$. Per i soggetti sieropositivi (per esempio, con titolo HI $\geq 1:10$) la sieroconversione era definita alla baseline come un aumento di almeno 4 volte del titolo HI post-vaccinazione.

Relativamente al dominio della superiorità, QIVc è stato considerato superiore al ceppo B non incluso nel TIVc di confronto se il limite superiore dell'IC al 95% a due lati per il rapporto delle GMT era <1 e il limite superiore dell'IC al 95% a due lati per le differenze nei tassi di sieroconversione era <0.

Per le valutazioni relative al dominio della sicurezza, i soggetti sono stati osservati per almeno 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino per monitorare possibili reazioni immediate. Successivamente ai soggetti sono state date delle carte diario per registrare gli AEs locali, sistemici o altri verificatisi dal giorno 1 al giorno 7 dopo la vaccinazione.

Gli AEs locali sollecitati sono stati: dolore nel sito di iniezione, eritema, indurimento, gonfiore, ecchimosi.

Gli AEs sistemici sollecitati sono stati: febbre (≥ 38 °C), brividi, malessere, mialgia generalizzata, artralgia generalizzata, mal di testa, nausea, stanchezza, vomito, diarrea, perdita di appetito.

Nelle valutazioni sulla sicurezza è rientrato anche l'uso di analgesici/antipiretici.

Gli AEs sollecitati sono stati classificati come lievi, moderati o gravi, se non hanno comportato limitazioni, "alcune limitazioni" o incapacità a eseguire le normali attività quotidiane, rispettivamente.

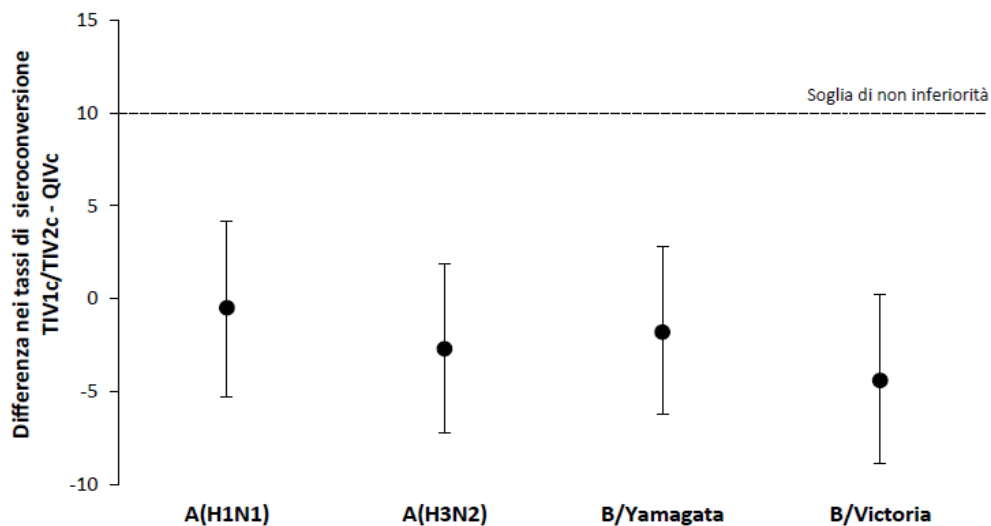
Tutti gli AEs non sollecitati sono stati registrati per tre settimane dopo la vaccinazione (giorno 1-22). Tutti gli AEs che hanno necessitato di assistenza medica, che hanno portato all'abbandono dello studio, a una nuova insorgenza di malattie croniche, gli AEs gravi e i farmaci associati a questi eventi sono stati registrati durante tutto il periodo di studio (giorno 1-181). I dati sulla sicurezza sono stati valutati e presentati distinti per gruppi d'età (≥ 18 <65 anni e ≥ 65 anni).

Risultati di non inferiorità della risposta anticorpale di HI di QIVc vs TIVc verso i ceppi in comune

A 3 settimane dalla vaccinazione (giorno 22), entrambi gli endpoint di non-inferiorità

FIGURA 6

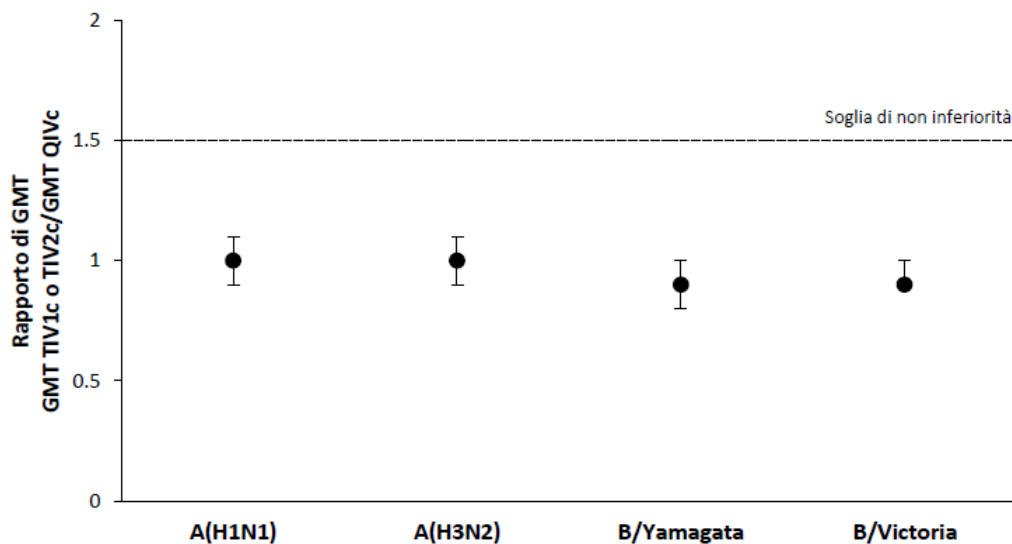
NON-INFERIORITÀ DI QIVc RISPETTO A TIVc NELLA POPOLAZIONE ADULTA ESPRESSA
COME DIFFERENZA NEI TASSI DI SIEROCONVERSIONE



Modificata da: [15]

FIGURA 7

NON-INFERIORITÀ DI QIVc RISPETTO A TIVc NELLA POPOLAZIONE ADULTA ESPRESSA
COME RAPPORTO DELLE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI (GMT)



Modificata da: [15]

sono stati soddisfatti e le risposte immunitarie a QIVc sono risultate non-inferiori a TIV1c e TIV2c per tutti e quattro i ceppi virali in comune nella popolazione complessiva. Le Figure 6 e 7 mostrano gli IC 95% per la sierconversione e per le GMT.

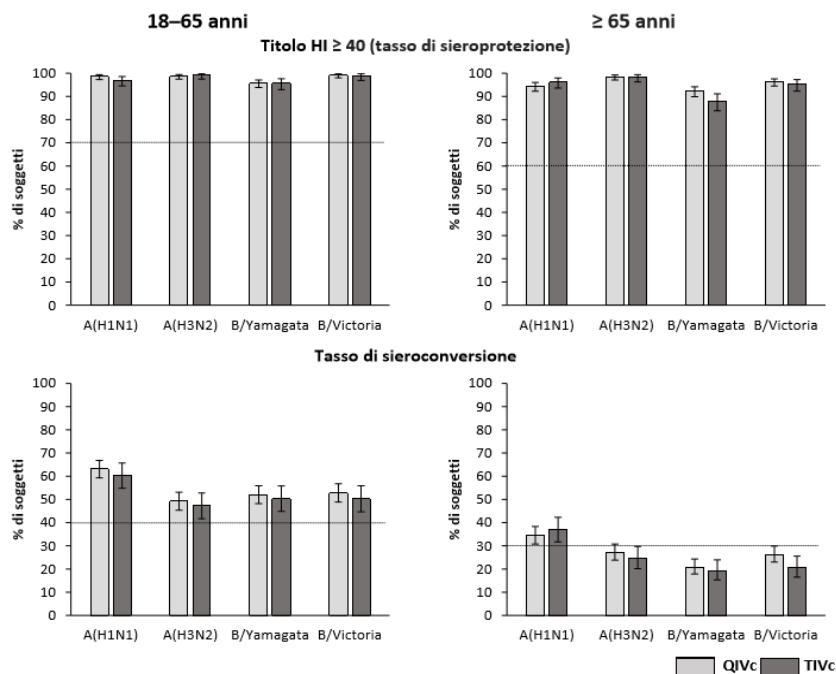
Risultati di immunogenicità di QIVc nella popolazione adulta

Criteria CBER

Complessivamente, le risposte anticorpali

FIGURA 8

PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HANNO RAGGIUNTO GLI ENDPOINT DI IMMUNOGENICITÀ SECONDO I CRITERI DEL CBER



Modificata da: [15]

sono risultate simili in tutti e tre i gruppi di vaccini. Nella coorte d'età ≥ 18 e < 65 anni, QIVc e TIV1c/TIV2c hanno soddisfatto i criteri di immunogenicità del CBER. Al giorno 22 le percentuali di soggetti con un titolo HI $\geq 1:40$ variavano tra 96% e 99% per tutti e quattro i ceppi vaccinali nel QIVc e nei gruppi TIV1c/TIV2c (Figura 8).

A 3 settimane dalla vaccinazione, il 52%-63% dei soggetti nel gruppo QIVc e il 47%-60% dei soggetti nei gruppi TIV1c/TIV2c hanno ottenuto la sieroconversione.

Al giorno 22, nella coorte d'età ≥ 65 anni, il 92%-98% dei soggetti con QIVc e l'88%-98% dei soggetti nei gruppi TIV1c/TIV2c hanno mostrato un titolo HI $\geq 1:40$ e quindi hanno soddisfatto i criteri di immunogenicità del CBER per tutti e quattro i ceppi vaccinali (Figura 8).

I tassi di sieroconversione dei soggetti nella coorte ≥ 65 anni sono risultati inferiori rispetto ai soggetti più giovani: 21%-35% nel gruppo QIVc e 19%-37% nei gruppi TIV1c/TIV2c per tutti e quattro i ceppi vaccinali (49%-63% e 47%-60%, rispettivamente, per i soggetti nella coorte ≥ 18 e < 65 anni).

I criteri CBER per la sieroconversione sono stati raggiunti solo per il ceppo A(H1N1) in tutti e tre i gruppi di confronto (Figura 8).

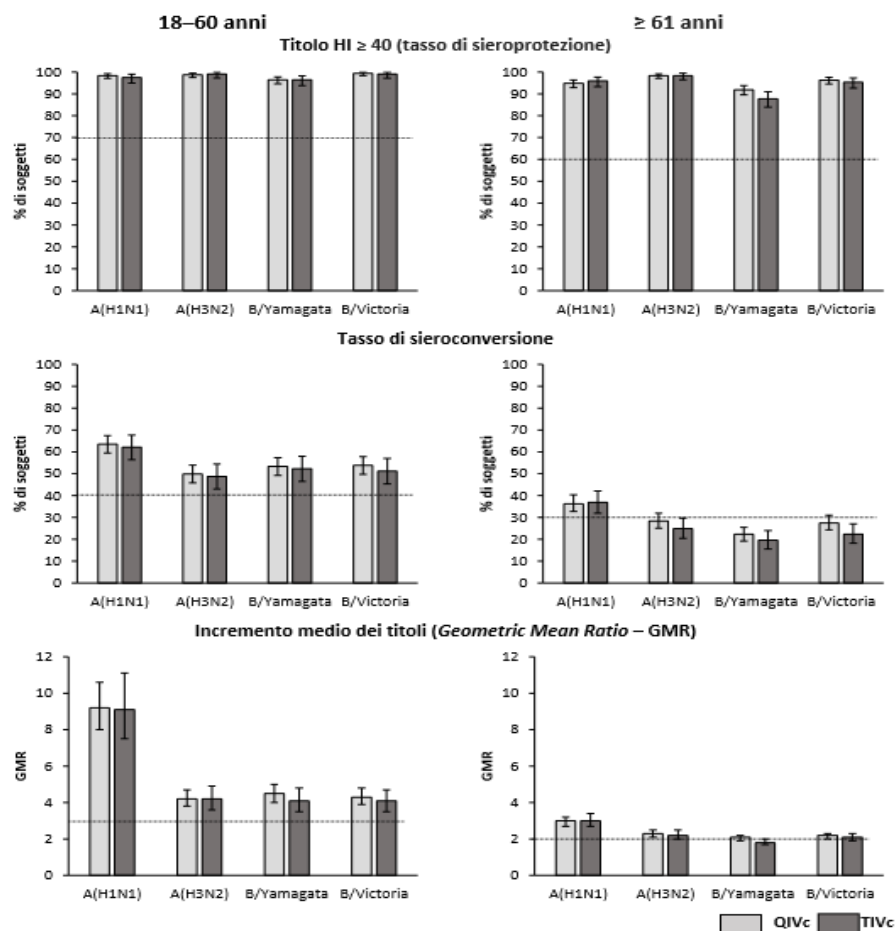
Criteri CHMP

Nei soggetti di età ≥ 18 e ≤ 60 anni, tutti i criteri di immunogenicità del CHMP sono stati soddisfatti nei gruppi QIVc e TIV1c/TIV2c (Figura 9).

Negli adulti più anziani (≥ 61 anni), i gruppi QIVc e TIV1c/TIV2c hanno soddisfatto tutti i criteri CHMP (sierconversione, titolo HI $\geq 1:40$ e GMR) per il ceppo A(H1N1) e due criteri CHMP (titolo HI $\geq 1:40$ e GMR) per i ceppi A(H3N2) e B/Victoria. Per il ceppo B/Yamagata, il gruppo QIVc ha soddisfatto i criteri titolo HI $\geq 1:40$ e GMR e i gruppi TIV1c/TIV2c il criterio titolo HI $\geq 1:40$ (Figura 9). In sottoanalisi che hanno distinto i soggetti sieronegativi all'arruolamento da quelli sieropositivi, per le fasce d'età considerate, al giorno 22 i soggetti che erano sieronegativi alla baseline (HI $< 1:10$) hanno mostrato rapporti di sieroconversione (70%-86% QIVc; 80%-88% TIVc) e GMR (aumento di 13,4-40,7 volte con QIVc; aumento di 18-35,1 volte con TIVc) notevolmente più alti rispetto ai soggetti sieropositivi alla baseline (Tabella 6).

FIGURA 9

PERCENTUALI DI SOGGETTI CHE HANNO RAGGIUNTO GLI ENDPOINT DI IMMUNOGENICITÀ SECONDO I CRITERI DEL CHMP



Modificata da: [15]

Risultati di superiorità di QIVc per il lineage B non incluso in TIVc

Al giorno 22, le GMT e la percentuale di soggetti con sieroconversione per i ceppi B non contenuti nel TIVc di confronto erano maggiori nel gruppo QIVc rispetto ai gruppi TIV1c e TIV2c. Pertanto, la superiorità delle risposte anticorpali di QIVc per il ceppo B non contenuto nel TIVc di confronto è stata dimostrata.

Profilo di sicurezza di QIVc nella popolazione adulta

Dalle analisi effettuate è emerso che una percentuale simile di soggetti ha riferito almeno un AE sollecitato nei tre gruppi di vaccini (Figura 10). L'AE sollecitato riportato più frequentemente è stato il dolore nel sito

di iniezione, la cui incidenza globale è stata leggermente più alta nel gruppo QIVc (33,6%) rispetto a TIV1c (27,8%) e TIV2c (29,4%).

Dolore severo è stato segnalato dallo 0,2% e dallo 0,1% dei soggetti nel gruppo QIVc e nel gruppo TIV1c, rispettivamente. La frequenza degli altri AEs sollecitati è stata simile tra i vari gruppi.

Gli AEs sistemici più frequenti sono stati stanchezza (13,5% in QIVc, 16,3% in TIV1c e 12,2% in TIV2c) e mal di testa (14,0%, 13,4%, and 13,4%). AEs sistemici gravi sono stati segnalati da meno dell'1% dei soggetti.

La maggior parte degli AEs segnalati sono stati di intensità da lieve a moderata.

Quando analizzati per coorti d'età, le percentuali di qualsiasi AE sollecitato sono risultate maggiori nella coorte d'età ≥18 a ≤65 anni (61,8% in QIVc, 56,7% in TIV1c, 59,6%

TABELLA 6

ENDPOINT DI IMMUNOGENICITÀ PER I QUATTRO CEPI VACCINALI AL GIORNO 22 POST-VACCINAZIONE, IN SOGGETTI STRATIFICATI IN BASE ALLO STATO SIEROLOGICO ALLA BASELINE (TITOLO HI <1:10 E TITOLO HI ≥1:10)

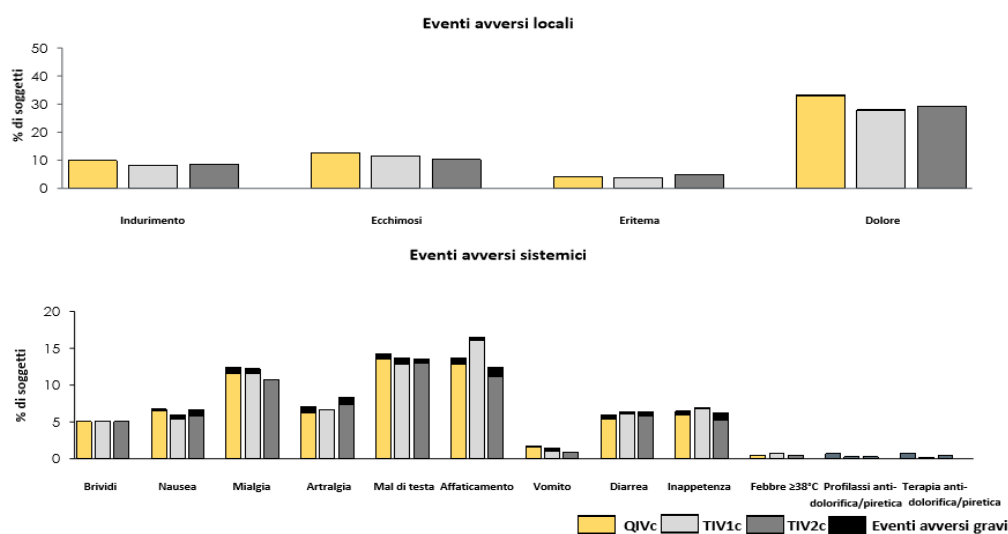
Virus	Parametro	Titolo HI <10		Titolo HI ≥10	
		QIVc	TIV1c/TIV1c	QIVc	TIV1c/TIV1c
A(H1N1)	N	187	97	1.124	567
	GMT (IC 95%)	209 (163-267)	178 (125-254)	319 (298-343)	328 (297-361)
	GMR (IC 95%)	40,7 (31,8-52,0)	35,1 (24,6-50,1)	3,5 (3,3-3,8)	3,6 (3,3-4,0)
	SP, % (IC 95%)	87,2 (81,5-91,6)	85,6 (77,0-91,9)	98,0 (96,9-98,7)	98,4 (97,0-99,3)
A(H3N2)	N	81	42	1.172	595
	GMT (IC 95%)	98 (72-134)	113 (74-173)	408 (384-433)	413 (378-450)
	GMR (IC 95%)	19,6 (14,4-26,8)	22,6 (14,8-34,6)	2,7 (2,5-2,9)	2,6 (2,4-2,8)
	SP, % (IC 95%)	84,0 (74,1-91,2)	88,1 (74,4-96,0)	99,4 (98,8-99,8)	99,4 (98,4-99,8)
B/Yam	N	75	30	1.236	634
	GMT (IC 95%)	68 (48-97)	88 (52-148)	141 (133-150)	118 (109-128)
	GMR (IC 95%)	13,7 (9,7-19,4)	17,5 (10,4-29,5)	2,7 (2,5-2,9)	2,4 (2,2-2,6)
	SP, % (IC 95%)	70,7 (59,0-80,6)	80,0 (61,4-92,3)	95,3 (94,0-96,4)	92,3 (89,9-94,2)
B/Vic	N	37	24	1.215	615
	GMT (IC 95%)	79 (45-136)	90 (49-165)	181 (172-191)	168 (155-182)
	GMR (IC 95%)	15,7 (9,1-27,2)	18,0 (9,8-33,0)	2,8 (2,7-3,0)	2,6 (2,4-2,8)
	SP, % (IC 95%)	78,4 (61,8-90,2)	83,3 (62,6-95,3)	98,2 (97,3-98,9)	97,5 (95,9-98,6)

GMT= Medie Geometriche dei Titoli; GMR = Rapporto delle Medie Geometriche Dei Titoli; HI= Inibizione dell'emoagglutinazione; SP= Sieroprotezione.

Modificata da: [15]

FIGURA 10

PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HA SEGNALATO EVENTI AVVERSI LOCALI E SISTEMICI



Modificata da: [15]

TABELLA 7

NUMERO E PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HANNO SEGNALATO EVENTI AVVERSI NON SOLLECITATI DURANTE IL PERIODO DI STUDIO (GIORNO 1-181)

Parametro, N (%)	18-64 anni			≥65 anni		
	QIVc (N=665)	TIV1c (N=330)	TIV2c (N=328)	QIVc (N=659)	TIV1c (N=343)	TIV2c (N=337)
Qualunque AE	212 (31,9)	88 (26,7)	107 (32,6)	282 (42,8)	155 (45,2)	144 (42,7)
AE possibilmente o probabilmente correlato	28 (4,2)	9 (2,7)	15 (4,6)	29 (4,4)	13 (3,8)	15 (4,5)
Qualunque AE grave	11 (11,7)	6 (1,8)	5 (1,5)	41 (6,2)	16 (4,7)	16 (4,7)
AE grave possibilmente o probabilmente correlato	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AE che ha comportato il ritiro dallo studio	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)
AE che ha richiesto una visita medica	141 (21,2)	58 (17,6)	67 (20,4)	203 (30,8)	114 (33,3)	99 (29,4)
Nuova insorgenza di malattia cronica	24 (3,6)	10 (3,0)	12 (3,7)	38 (5,8)	15 (4,4)	17 (5,0)
Morte	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	5 (0,8)	5 (1,5)	1 (0,3)

AE = Adverse Event (Evento Avverso)

Modificata da: [13]

in TIV2c) rispetto alla coorte >65 anni (41,3% in QIVc, 39,1% in TIV1c, 43,2% in TIV2c). Stratificando per genere, l'incidenza di AEs sollecitati è risultata superiore nelle donne (57,9% in QIVc, 54,1% in TIV1c, 54,2% in TIV2c) rispetto agli uomini (43,9% in QIVc, 38,9% in TIV1c, 47,1% in TIV2c).

Relativamente agli AEs non sollecitati, nell'intera popolazione in studio (≥18 anni), la percentuale di eventi è risultata simile nei gruppi QIVc (16,1%), TIV1c (14,7%) e TIV2c (16,5%). Gli AEs non sollecitati più comunemente segnalati sono stati 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).

Gli AEs che hanno necessitato di assistenza medica sono stati riportati dal 26,0%, 25,6% e 25,0% dei soggetti nei gruppi QIVc, TIV1c e TIV2c, rispettivamente; i più frequenti sono stati sinusite (1,8% in QIVc, 2,5% in TIV1c, 2,4% in TIV2c) e bronchite (2,2% in QIVc, 1,5% in TIV1c, 0,9% in TIV2c).

Complessivamente, una nuova insorgenza di malattie croniche è stata riportata dal 4,4% dei soggetti in studio. Le malattie croniche segnalate più frequentemente sono state disordini metabolici e nutrizionali (0,8% in QIVc, 0,7% in TIV1c, 0,5% in TIV2c), disturbi cardiaci (0,8% in QIVc, 0,6% in TIV1c, 0,3% in TIV2c), disturbi muscolo scheletrici e del

tessuto connettivo (0,8% in QIVc, 0,4% in TIV1c, 0,3% in TIV2c). Il dettaglio degli AEs non sollecitati è riportato in Tabella 7.

In totale, AEs non sollecitati ed AEs che hanno richiesto assistenza medica sono stati segnalati più frequentemente nella coorte d'età >65 anni, sebbene i tassi di AEs verosimilmente legati al vaccino sono risultati simili in entrambe le fasce d'età.

Le percentuali di AEs non sollecitate e di AEs con assistenza medica sono state 32,7% e 22,3%, rispettivamente, negli uomini e 40,5% e 28,5%, rispettivamente nelle donne.

RISULTATI: L'EFFICACIA SUL CAMPO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE [16]

Disegno di studio e periodo di riferimento

Studio di coorte retrospettivo che ha utilizzato:

- i file amministrativi Medicare per i dati relativi all'assistenza ospedaliera e ambulatoriale, le visite presso gli studi dei medici e le prescrizioni di farmaci;
- dati di campioni respiratori del *National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System* per definire i periodi di elevata circolazione dell'influenza;
- i database del *National Plan and*

Provider Enumeration System e il *National Council for Prescription Drug Programs* per identificare le farmacie;

- il *Minimum Data Set* per identificare le strutture infermieristiche.

Lo studio ha considerato il periodo compreso tra il 6 agosto 2017 e il 4 agosto 2018. Il periodo di studio per l'analisi ad interim è stato esteso fino al 19 gennaio 2018 utilizzando i dati disponibili a quella data.

Popolazione

Sono stati inclusi i beneficiari del sistema *Medicare* di età ≥ 65 anni a cui era stato somministrato un vaccino antinfluenzale, coltivato in uova o da coltura cellulare, dal 6 agosto 2017 al 31 gennaio 2018.

È stato richiesto un arruolamento continuo nel sistema *Medicare* parte A e parte B nei sei mesi precedenti alla vaccinazione, per consentire l'identificazione di condizioni croniche. Inoltre, dal momento che per la definizione usata per le visite presso gli studi medici è stata richiesta la prescrizione di un farmaco antivirale specifico per l'influenza (*Oseltamivir*) è stato necessario accedere alle informazioni sulla prescrizione dei farmaci e, pertanto, criterio di inclusione è stata l'iscrizione a *Medicare* Parte D.

Sono stati esclusi:

- i beneficiari di *Medicare* Parte C;
- i residenti in strutture infermieristiche;
- i soggetti che avevano ricevuto una precedente vaccinazione antinfluenzale nella stessa stagione;
- i soggetti per cui la regione di residenza non era definita nelle regioni del *Department of Health and Human Services* (DHHS),

Della popolazione considerata, i soggetti eleggibili sono risultati >13 milioni; essi sono stati distinti in cinque coorti sulla base del vaccino ricevuto:

1. quadrivalente da coltura cellulare (QIVc): 5%;
2. quadrivalente coltivato in uova (QIVe – *egg-based* QIV): 14%;
3. trivalente ad alto contenuto di antigene: 63%;
4. trivalente adiuvato: 11%;
5. trivalente a dose standard (TIVe – *egg-based* TIV): 7%.

Obiettivi

Obiettivo dello studio è stato confrontare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali da coltura cellulare e dei vaccini coltivati in uova.

Outcome considerati

L'*outcome* primario è stato rappresentato dagli accessi in ospedale per influenza, definiti come ospedalizzazioni o visite ai dipartimenti di emergenza, considerando i codici specifici per influenza come da ICD10-CM (codici ICD-10 J09.xx, J10.xx, J11.xx, J129).

È stata eseguita anche un'analisi *post hoc* utilizzando come *outcome* solo i ricoveri ospedalieri e un'analisi secondaria pre-specificata delle visite per influenza presso gli studi medici, definite come le visite presso gli ambulatori dei medici territoriali o le visite ambulatoriali in ospedale in cui è stato eseguito un test diagnostico rapido per l'influenza, seguito da un ciclo terapeutico di *Oseltamivir* (75 mg due volte al giorno per 5 giorni) prescritto entro 2 giorni dal test.

Risultati

I risultati dell'analisi IPTW (*Inverse Probability Of Treatment Weighted*) aggiustata hanno mostrato che QIVc è risultato significativamente più efficace rispetto a QIVe nel prevenire gli accessi in ospedale per influenza (*Effectiveness* relativa: 10,0%; IC 95%: 7,0%-13,0%).

L'analisi ad interim ha mostrato un risultato analogo (16,5%; IC 95%: 10,3%-22,2%).

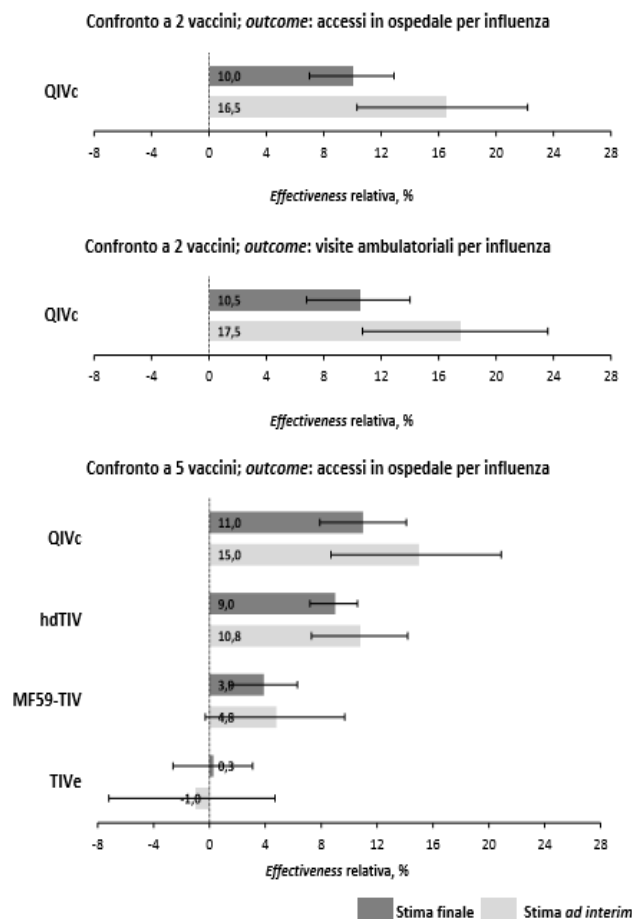
Relativamente all'*outcome* primario, i risultati delle analisi su tutti e cinque i vaccini presi in considerazione hanno, inoltre, mostrato che il QIVc, il vaccino trivalente ad alto contenuto antigenico e il trivalente adiuvato erano significativamente più efficaci nel prevenire gli accessi in ospedale per influenza rispetto a QIVe e ai vaccini trivalenti standard.

In riferimento all'*outcome* secondario di visite correlate all'influenza presso gli ambulatori dei medici, QIVc si è dimostrato anche in questo caso significativamente più efficace di QIVe.

L'analisi su tutti e cinque i vaccini ha mostrato differenze simili a quelle osservate per l'*outcome* primario tra i vaccini colturali, ad alto dosaggio e adiuvati per tutti gli *outcome*

FIGURA 11

EFFECTIVENESS RELATIVA DEI VACCINI IN STUDIO



Modificata da: [16]

secondari. Tuttavia, l'unico risultato non in linea con gli altri è stato rappresentato dalle visite ambulatoriali nel confronto tra vaccino quadrivalente e trivalente standard, che non ha mostrato differenze significative.

I risultati delle analisi sono rappresentati graficamente in Figura 11.

ULTERIORI DATI DI EFFICACIA REAL LIFE

Oltre ai dati presentati, a novembre 2018 l'Azienda produttrice del vaccino QIVc ha reso noti, ma non ancora pubblicati e pertanto non inseriti nella revisione di letteratura, dati relativi ad uno studio real world condotto nella stagione influenzale 2017/2018 negli Stati Uniti.

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo che ha confrontato l'*effectiveness* relativa di QIVc con quella del vaccino QIVe mediante l'analisi

dei database EMR (*Electronic Medical Record*) ed EHR (*Electronic Health Record*) dell'assistenza primaria, in riferimento al periodo 1° agosto 2017 – 31 marzo 2018. Lo studio ha riguardato la popolazione a partire dai 4 anni d'età.

I ricercatori hanno analizzato i dati di 92.192 soggetti che avevano ricevuto QIVc e 1.255.983 che avevano ricevuto QIVe per determinare quale vaccino fosse più efficace nel prevenire le sindromi simil-influenzali (ILI – *Influenza-Like Illness*).

I casi di ILI sono stati definiti usando i codici ICD-9 e ICD-10 secondo il set di criteri A e B pubblicati e validati secondo l' "Armed Forces Health Surveillance Center's" (AFHSC) statunitense. Mentre il set di criteri A è simile alla definizione "classica" di ILI, il set B è molto più specifico (la specificità e il valore predittivo positivo del 96%) in quanto permette di abbinare i casi di ILI con i test di laboratorio.

L'*effectiveness* relativa nei confronti delle ILL, valutata secondo il set A dei codici, è risultata pari al 46,1% (IC 95%: 42,9-49,1; $P < 0,001$) se corretta per età, genere, stato di salute e aree geografiche. L'analisi secondo il set B ha mostrato un'*effectiveness* relativa pari al 36,2% (IC 95%: 26-44,9; $p < 0,001$) quando corretta per le stesse variabili.

I dati di questo studio mostrano un'efficacia relativa di QIVc superiore a quella di QIVe; si resta, tuttavia, in attesa della pubblicazione dello studio per la conferma di quanto presentato nel materiale confidenziale dell'Azienda.

RISULTATI: OVERVIEW DI IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE

Obiettivo secondario della presente revisione è stato sintetizzare le principali evidenze disponibili per il vaccino antinfluenzale trivalente da coltura cellulare (TIVc). È stato, pertanto, effettuato un aggiornamento della revisione di Manini e colleghi del 2015 [3] e i principali risultati sono stati sintetizzati in Tabella 8.

CONCLUSIONI

La produzione dei vaccini antinfluenzali si è finora basata principalmente su metodiche di coltura in uova embrionate di pollo, una tecnica messa a punto già dalla metà del secolo scorso. Tuttavia, essa presenta alcuni limiti, quali la difficoltà di far fronte a una aumentata richiesta, la possibilità di sviluppo di mutazioni *egg-adaptive* che rendono il vaccino potenzialmente meno efficace e il rischio di reazioni allergiche legate alle uova. Queste difficoltà hanno fatto sì che venissero investigate nuove tecniche di coltura, tra cui piattaforme di coltura con linee cellulari di mammiferi.

Ciò ha consentito lo sviluppo di vaccini coltivati su linea cellulare *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK), inizialmente trivalenti e, dal 2016 con autorizzazione della *Food and Drug Administration* (FDA), quadrivalenti.

La presente revisione fa parte di un progetto di *Health Technology Assessment* (HTA) volto proprio a fornire una valutazione multidisciplinare relativamente al vaccino quadrivalente da coltura cellulare Flucelvax

Tetra® e, nello specifico, la *review* presentata in questo capitolo ha avuto l'obiettivo primario di descrivere le evidenze scientifiche a supporto dell'immunogenicità, dell'efficacia e della sicurezza del vaccino quadrivalente (QIVc). Obiettivo secondario è stato sintetizzare anche i principali risultati relativi al vaccino trivalente da coltura cellulare (TIVc), progenitore del quadrivalente.

Per QIVc sono stati reperiti tre studi scientifici, due trial di fase III multicentrici condotti negli Stati Uniti durante la stagione 2013-2014 e uno studio di coorte retrospettivo. I primi due hanno valutato la non-inferiorità, l'immunogenicità e la sicurezza di QIVc in confronto con TIVc, nella popolazione pediatrica uno e in quella adulta l'altro. Lo studio osservazionale, invece, ha indagato l'efficacia sul campo, mediante l'analisi di *database* amministrativi e sanitari del sistema statunitense Medicare (Parti A, B e D), prendendo come riferimento il periodo compreso tra agosto 2017 e agosto 2018.

I due trial clinici, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, hanno fornito evidenze a supporto della non-inferiorità della risposta anticorpale per i ceppi in comune di QIVc rispetto a TIVc, così come di un profilo di immunogenicità e sicurezza sovrapponibile tra i due vaccini. QIVc è stato anche superiore a TIVc per quel che riguarda l'immunogenicità verso il quarto ceppo B non contenuto nella formulazione trivalente.

Relativamente all'efficacia sul campo, QIVc si è mostrato significativamente più efficace rispetto al vaccino quadrivalente da coltura in uova (QIVe) nel prevenire gli accessi in ospedale e le visite ambulatoriali per influenza.

Per quanto riguarda TIVc, la revisione del 2015 di Manini e colleghi aveva già mostrato un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile rispetto ai vaccini trivalenti coltivati in uova (TIVe), sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Ciò è stato confermato anche dagli ulteriori cinque lavori presi in considerazione nella presente revisione.

In conclusione, i vaccini antinfluenzali da coltura cellulare si sono mostrati immunogeni ed efficaci nel prevenire l'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 più veloce. Gli studi osservazionali disponibili, inoltre, suggeriscono una possibile maggiore efficacia sul campo di QIVc rispetto a QIVe.

TABELLA 8

OVERVIEW DI EFFICACIA E SICUREZZA DI TIVC

Riferimento bibliografico	Disegno di studio, periodo e luogo	Popolazione	Vaccino di confronto	Obiettivi	Endpoint di immunogenicità ed efficacia	Dimensione del campione e arruolamento	Risultati principali
Loebermann et al. 2019 [24]	Studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio, monocentrico Stagione 2013/14 Germania	Adulti (18-60 anni) Anziani (≥61 anni)	//	Valutare l'immunogenicità di TIVc. Valutare la sicurezza di TIVc separatamente per le due coorti d'età (da 18 a ≤60 anni e ≥61 anni).	Criteri CHMP	126 soggetti arruolati (63 adulti, anziani).	I criteri CHMP sono stati soddisfatti in entrambe le coorti d'età. Gli AEs erano nel range previsto per i vaccini antinfluenzali stagionali.
Hall et al. 2018 [25]	Studio osservazionale di sicurezza, <i>post-marketing</i> (mediante l'utilizzo del database THIN dell'assistenza primaria) 3 stagioni influenzali consecutive dal 2012 al 2015 Regno Unito	Soggetti di età ≥18 anni	//	Investigare la sicurezza di TIVc nell'uso routinario <i>post-marketing</i> in assistenza primaria riguardo a gravi esiti biologicamente plausibili precedentemente riportati dopo altri vaccini antinfluenzali.	//	4.578 esposti a TIVc nelle 3 stagioni (623 in 2012/13; 2.106 in 2013/14; 1.849 in 2014/15)	1.011 possibili <i>outcome</i> sono stati identificati, 21 dei quali sono stati classificati come confermati in base alla definizione di caso primario; di questi, 16 avevano una data di insorgenza nel periodo di osservazione e sono stati inclusi nell'analisi. I dati disponibili non hanno suggerito un'associazione di TIVc con nessuno degli <i>outcome</i> presi in considerazione.
Nolan et al. 2016 [26]	Studio di fase III, randomizzato, in cieco, multicentrico Stagione 2013/14 Stati Uniti Australia Nuova Zelanda Filippine Tailandia	Bambini e adolescenti sani dai 4 ai 17 anni	TIVe	Valutare sicurezza e tollerabilità di TIVc in confronto a TIVe	//	2.055 soggetti stratificati in due coorti (4-8 anni; 9-17 anni). Di questi, 2052 (>99%) hanno ricevuto la vaccinazione	Il profilo di sicurezza e tollerabilità dei due vaccini è risultato sovrapponibile.
Diez-Domingo 2016 [27]	Studio di fase III, randomizzato, in singolo cieco, non comparativo, multicentrico Stagione 2013/14 Spagna e Italia	Bambini e adolescenti da 3 a <18 anni (stratificati in due coorti d'età: 3 a <9 anni; 9 a <18 anni)	TIVe	Valutare sicurezza e tollerabilità di TIVc e TIVe	//	430 soggetti arruolati così stratificati: - coorte 3 a <9 anni: 140 TIVc e 74 TIVe; - coorte 9 a <18 anni: 142 TIVc e 74 TIVe	Il 73% dei soggetti in TIVc e TIVe ha riportato almeno un AE sollecitato. La percentuale di AE non sollecitati è stata uguale per entrambi i vaccini. TIVc ha mostrato un profilo di tollerabilità accettabile, sovrapponibile a quello di TIVe.

TABELLA 8 (CONTINUA)

OVERVIEW DI EFFICACIA E SICUREZZA DI TIVc							
Riferimento bibliografico	Disegno di studio, periodo e luogo	Popolazione	Vaccino di confronto	Obiettivi	Endpoint di immunogenicità ed efficacia	Dimensione del campione e arruolamento	Risultati principali
Moro et al. 2015 [28]	<p>Studio di sorveglianza post-marketing attraverso l'analisi dei dati raccolti nel sistema di sorveglianza VAERS, co-gestito dai CDC e dalla FDA</p> <p>2 stagioni influenzali consecutive (luglio 2013 – marzo 2015)</p> <p>Stati Uniti</p>	Popolazione generale	//	Valutare la sicurezza di TIVc	//	629 report registrati dal VAERS	<p>Dei 629 report, 309 descrivevano un AE, la maggior parte dei quali (49,8%) nella popolazione <18 anni (fascia d'età per cui il vaccino non era approvato né raccomandato).</p> <p>AEs gravi si sono verificati nel 6,1% dei casi.</p> <p>Il profilo di sicurezza di TIVc è risultato in linea con quanto emerso negli studi registrativi.</p>
Szymczakiewicz-Multanowska A et al. 2009 [23] (in [3])	<p>Studio di fase III, randomizzato (1:1), multicentrico, a singolo cieco</p> <p>Stagione 2004/05</p> <p>Polonia</p>	<p>Adulti (18-60 anni)</p> <p>Anziani (≥61 anni)</p>	TIVe	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Criteri CHMP e CBER	<p>2.654 soggetti arruolati così randomizzati: 1.330 TIVc e 1.324 TIVe</p>	<p>Immunogenicità: in entrambe le fasce d'età sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto tutti i criteri CHMP per ogni ceppo vaccinale.</p> <p>La non-inferiorità di TIVc rispetto a TIVe è stata soddisfatta per tutti i ceppi.</p> <p>Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro e non sono state osservate differenze significative con TIVe.</p>
Szymczakiewicz-Multanowska A et al. 2012 [18] (in [3])	<p>Studio di fase III, randomizzato, in singolo cieco (estensione di Szymczakiewicz-Multanowska A et al. 2009)</p> <p>Stagione 2005/06</p> <p>Polonia</p>	<p>Adulti (18-60 anni)</p> <p>Anziani (≥61 anni)</p>	TIVe	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Criteri CHMP	<p>2.235 soggetti arruolati, divisi in 4 gruppi:</p> <p>- Gruppi 1 e 2 avevano ricevuto TIVc nello studio precedente: 1.333 randomizzati 1:1 TIVc vs TIVe</p> <p>- Gruppi 3 e 4: avevano ricevuto TIVe nello studio precedente: 1.102 randomizzati 1:1 TIVc vs TIVe</p>	<p>Immunogenicità: negli adulti, sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto almeno uno dei criteri CHMP per ogni ceppo. Negli anziani, entrambi i vaccini hanno soddisfatto tutti i criteri CHMP per ogni ceppo.</p> <p>Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro e non sono state osservate differenze significative con TIVe.</p>

TABELLA 8 (CONTINUA)

OVERVIEW DI EFFICACIA E SICUREZZA DI TIVc							
Riferimento bibliografico	Disegno di studio, periodo e luogo	Popolazione	Vaccino di confronto	Obiettivi	Endpoint di immunogenicità ed efficacia	Dimensione del campione e arruolamento	Risultati principali
Szymczakiewicz-Multanowska A et al. 2012 [18] (in [3])	<p>Studio di fase III, non randomizzato, in singolo cieco, estensione dello studio pubblicato in Szymczakiewicz-Multanowska A et al. 2009 più una sottopopolazione (randomizzata 5:5:3:3) di anziani (≥65 anni) randomizzati a ricevere il vaccino antinfluenzale da solo o in concomitanza con PPV23</p> <p>Stagione 2007/08</p> <p>Polonia</p>	<p>Adulti (18-60 anni)</p> <p>Anziani (≥61 anni)</p>	TIVe	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc anche in associazione a PPV23	Criteri CHMP	<p>1.253 soggetti arruolati nella parte di studio non randomizzata e 269 per lo studio randomizzato di TIVc/TIVe più PPV23</p>	<p>Immunogenicità: negli adulti, TIVc ha soddisfatto tutti i criteri CHMP per i ceppi A e GMR e SCR per il ceppo B. TIVe non ha soddisfatto nessun criterio per il ceppo B.</p> <p>Negli anziani, TIVc ha soddisfatto tutti i criteri CHMP per i ceppi A e GMR e SPR per il ceppo B. TIVe ha soddisfatto tutti i criteri CHMP per i ceppi A e il GMR per il ceppo B.</p> <p>Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro. Rispetto a TIVe si è osservata una percentuale statisticamente più elevata di dolore nel sito di iniezione nei soggetti anziani con TIVc. Rispetto a TIVe+PPV23 una percentuale statisticamente più elevata di reazioni locali e sistemiche negli anziani si è osservata con TIVc+PPV23.</p>
Ambrozaitis A et al. 2009 [22] (in [3])	<p>Studio di fase III, randomizzato (2:2:2:1) per lotti diversi di vaccino, multicentrico, con controllo attivo, cieco per l'osservatore</p> <p>Stagione 2005/06</p> <p>Lituania</p>	Adulti (18-60 anni)	TIVe	Valutare l'immunogenicità, la sicurezza e la coerenza tra lotti diversi	Criteri CHMP e CBER. Sorveglianza ILI per 6 mesi in una sottopopolazione di soggetti (N =494)	<p>1.200 soggetti arruolati:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TIVc Lotto A: 342 -TIVc Lotto B: 344 -TIVc Lotto C: 343 -TIVe: 171 	<p>La coerenza tra i diversi lotti è stata dimostrata.</p> <p>Immunogenicità: sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto tutti i criteri CHMP.</p> <p>Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro e non si sono osservate differenze cliniche significative tra i due vaccini.</p>
Vesikari T et al. 2012 [21] (in [3])	<p>Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, con controllo attivo, cieco per l'osservatore</p> <p>Stagione 2007/08</p> <p>Stati Uniti Finlandia Croazia Ungheria Lituania Italia Romania</p>	Bambini (3 a 8 anni) e adolescenti (9-17 anni)	TIVe	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Criteri CHMP e CBER	<p>3.604 soggetti arruolati</p> <p>Coorte 3-8 anni: 2 dosi di TIVc o TIVe</p> <p>Coorte 9-17: una dose di TIVc o TIVe</p>	<p>Immunogenicità: nei bambini, sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto almeno uno dei criteri CHMP per ogni ceppo. Negli adolescenti, sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto tutti i criteri CHMP per ogni ceppo.</p> <p>Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro e non si sono osservate differenze cliniche significative tra i due vaccini.</p>

TABELLA 8 (CONTINUA)

OVERVIEW DI EFFICACIA E SICUREZZA DI TIVc							
Riferimento bibliografico	Disegno di studio, periodo e luogo	Popolazione	Vaccino di confronto	Obiettivi	Endpoint di immunogenicità ed efficacia	Dimensione del campione e arruolamento	Risultati principali
Frey S et al. 2010 [17] (in [3])	Studio di fase III, randomizzato (1:1:1) con controllo attivo e con placebo, a singolo cieco Stagione 2007/08 Stati Uniti Finlandia Polonia	Adulti (18-49 anni)	TIVe	Valutare l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Efficacia del vaccino nei confronti sia dei ceppi vaccinali che di quelli non vaccinali (sorveglianza di 6 mesi per l'influenza); criteri CHMP e CBER	11.404 soggetti arruolati così randomizzati: TIVc: 3.828 TIVe: 3.676 Placebo: 3.900	Efficacia: sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto i criteri del CBER. L'efficacia di TIVc nei confronti dei ceppi vaccinali e di tutti i ceppi circolanti è stata 83,8% e 69,5%, rispettivamente. Immunogenicità: sia TIVc che TIVe hanno soddisfatto i criteri CHMP e CBER. Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro e non si sono osservate differenze cliniche significative tra i due vaccini.
Loebermann M et al. 2013 [19] (in [3])	Studio di fase III, in aperto, senza controllo Stagione 2011/12 Germania	Adulti (18-60 anni) Anziani (≥61 anni)	//	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Criteri CHMP	126 soggetti arruolati (62 adulti, 64 anziani)	Immunogenicità: TIVc ha soddisfatto almeno un criterio CHMP per tutti i ceppi sia negli adulti che negli anziani. Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro. Non si sono osservati AEs gravi.
Vinnemeier CD et al. 2014 [20] (in [3])	Studio di fase III, multicentrico, in aperto, non controllato Stagione 2012/13 Germania	Adulti (18-60 anni) Anziani (≥61 anni)	//	Valutare l'immunogenicità e la sicurezza di TIVc	Criteri CHMP	126 soggetti arruolati (63 adulti, 63 anziani)	Immunogenicità: TIVc ha soddisfatto tutti i criteri CHMP per tutti i ceppi sia negli adulti che negli anziani. Sicurezza: TIVc è stato giudicato sicuro. Non si sono osservati AEs gravi.

TIVc: Vaccino trivalente antinfluenzale da coltura cellulare

TIVe: Vaccino trivalente antinfluenzale da coltura in uova

SRH: Single Radial Haemolysis (Emolisi Radiale Singola)

HI: Haemagglutination Inhibition (Inibizione dell'Emoagglutinazione)

AE: Adverse Event

VAERS: Vaccine adverse events reporting system

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

FDA: Food and Drug Administration

PPV23: Vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente

GMR: Rapporto delle medie geometriche

SCR: Tasso di sieroconversione

SPR: Tasso di sieroprotezione

ILI: Influenza like illness

Bibliografia

- [1] Milián E, Kamen AA. Current and Emerging Cell Culture Manufacturing Technologies for Influenza Vaccines. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:504831. doi: 10.1155/2015/504831.
- [2] Bühler S, Ramharter M. Flucelvax Tetra: a surface antigen, inactivated, influenza vaccine prepared in cell cultures. *ESMO Open.* 2019 Jan 21;4(1): e000481. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000481. eCollection 2019.
- [3] Manini I, Domnich A, Amicizia D et al. Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza. *Expert Rev Vaccines.* 2015 Jun;14(6):789-804. PubMed PMID: 25968069.
- [4] Barr IG, Donis RO, Katz JM et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017–2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines.* 2018 Oct 9; 3:44. doi: 10.1038/s41541-018-0079-z.
- [5] Choi WS, Noh JY, Song JY et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine (NBP607-QIV): A randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial in adults and elderly subjects. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 3;13(7):1653-1660. doi: 10.1080/21645515.2017.1297351. Epub 2017 Apr 13.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Cell-Based Flu Vaccines. Page last reviewed: October 4, 2018. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm> (Ultimo accesso: 12.03.2019)
- [7] Yun Lu, on behalf of the FDA, CMS, and Acumen Team. Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based influenza vaccines, 2017-18. ACIP Meeting, June 20, 2018. Disponibile online al link: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-03-Lu-508.pdf> (Ultimo accesso: 12.03.2019)
- [8] Hartvickson R, Cruz M, Ervin J et al. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2015 Dec; 41:65-72.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1-43.
- [10] Doroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optaflu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:679-88; PMID:19485748; <http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.31>.
- [11] World Health Organization. Candidate vaccine viruses and potency testing reagents for development and production of vaccines for use in the northern hemisphere 2019-2020 influenza season. Disponibile online al link: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2019_20_north/en/ (Ultimo accesso: 21.06.2019)
- [12] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Positive opinion for Flucelvax Tetra. 18 October 2018. Disponibile online al link: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-flucelvax-tetra_en.pdf (Ultimo accesso: 12.03.2019)
- [13] Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 25.01.2019. Sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1° Dicembre 2018 al 31 Dicembre 2018. Disponibile online al link: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125\(05\)&qid=1560959699946&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125(05)&qid=1560959699946&from=IT) (Ultimo accesso: 23.06.2019)
- [14] 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.
- [15] 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 Sep;12(9):2278-88. doi: 10.1080/21645515.2016.1182270. Epub 2016 Jun 20.
- [16] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among the U.S. elderly, 2017-18. *J Infect Dis.* 2018 Dec 18. doi: 10.1093/infdis/jiy716. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30561688.
- [17] Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, Holmes S. Clinical efficacy of cell culture-derived and egg derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis.* 2010 Nov 1;51(9):997-1004. doi: 10.1086/656578. PubMed PMID: 20868284.
- [18] Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Casula D, Sparacio M, Kovacs C, Groth N. Safety assessment and immunogenicity of a cell-culture-derived influenza vaccine in adults and elderly subjects over three successive influenza seasons. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 May;8(5):645-52.

- doi: 10.4161/hv.19493. Epub 2012 May 1. PubMed PMID: 22418809.
- [19] Loebermann M, Voss U, Meyer S et al. Clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent surface antigen seasonal influenza vaccine produced in mammalian cell culture and administered to young and elderly adults with and without A(H1N1) pre-vaccination. *PLoS One*. 2013 Aug 16;8(8): e70866. doi: 10.1371/journal.pone.0070866.
- [20] Vinnemeier CD, Fischer-Herr J, Meyer S et al. Immunogenicity and safety of an inactivated 2012/2013 trivalent influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Optaflu®): an open label, uncontrolled study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):441-8. doi: 10.4161/hv.27140. Epub 2013 Nov 15.
- [21] Vesikari T, Block SL, Guerra F et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):494-500. doi:10.1097/INF.0b013e31824bb179.
- [22] Ambrozaitis A, Groth N, Bugarini R, Sparacio V, Podda A, Lattanzi M. A novel mammalian cell-culture technique for consistent production of a well-tolerated and immunogenic trivalent subunit influenza vaccine. *Vaccine*. 2009 Oct 9;27(43):6022-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.083. Epub 2009 Aug 8. PubMed PMID: 19666152.
- [23] Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R et al. Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *J Infect Dis*. 2009 Sep 15;200(6):841-8. doi: 10.1086/605505. Erratum in: *J Infect Dis*. 2009 Dec 1;200(11):1801-2. PubMed PMID: 19673651.
- [24] Loebermann M, Fritzsche C, Geerdes-Fenge H, Heijnen E, Kirby D, Reisinger EC. A phase III, open-label, single-arm, study to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent, surface antigen inactivated subunit influenza virus vaccine produced in mammalian cell culture (Optaflu®) in healthy adults. *Infection*. 2019 Feb;47(1):105-109. doi: 10.1007/s15010-018-1233-2. Epub 2018 Oct 8. PubMed PMID: 30298473.
- [25] Hall GC, Davies PTG, Karim MY, Haag MDM, O'Leary C. Observational safety study of specific outcomes after trivalent cell culture seasonal influenza vaccination (Optaflu®) among adults in THIN database of electronic UK primary healthcare records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jan;27(1):52-58. doi: 10.1002/pds.4347. Epub 2017 Nov 20. PubMed PMID: 29152808.
- [26] Nolan T, Chotpitayasunondh T, Capeding MR et al. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. *Vaccine*. 2016 Jan 4;34(2):230-236. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.040. Epub 2015 Nov 29. PubMed PMID: 26643931.
- [27] Diez-Domingo J, de Martino M, Lopez JG et al. Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to <18-year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications. *Int J Infect Dis*. 2016 Aug; 49:171-8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.018. Epub 2016 Jun 23. PubMed PMID: 27343983.
- [28] Moro PL, Winiecki S, Lewis P, Shimabukuro TT, Cano M. Surveillance of adverse events after the first trivalent inactivated influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Flucelvax (®)) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 2013-2015. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6684-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.084. Epub 2015 Oct 27. PubMed PMID: 26518405.



Valutazione economica dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare (Flucelvax® Tetra) nel contesto di cura italiano

Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler

LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DELL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE (QIVc) IN ITALIA: RISULTATI DI UN MODELLO DINAMICO

INTRODUZIONE

In Italia, ogni anno l'influenza stagionale rappresenta un problema di salute pubblica. Si stima, infatti, che ogni anno, in media, il 10% circa della popolazione italiana si presenti al suo medico curante con un episodio di sindrome simil-influenzale (ILI - *Influenza-Like Illness*), con il maggior numero di casi concentrati nelle fasce di età 0-4 e 5-14 anni [1] e con un elevato numero di decessi in eccesso osservati in soggetti di età superiore o uguale ai 65 anni di età [2].

Gli studi per effettuare la valutazione economica delle campagne vaccinali sono una parte fondamentale della valutazione completa di *Health Technology Assessment* (full HTA) in quanto rappresentano un'informazione cruciale per aiutare i decisori politici a valutare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali potenzialmente applicabili nella popolazione generale così come in alcune particolari categorie [3]. L'attuale mercato dei vaccini in generale, e dei vaccini antinfluenzali in particolare, è altamente diversificato [1,4] ed in continua evoluzione con nuovi vaccini appena autorizzati e/o in fase di autorizzazione in Europa e quindi in Italia per la prossima

stagione 2019/20.

Precedenti valutazioni HTA, effettuate in Italia, hanno mostrato un buon profilo economico di QIVe rispetto a TIVe [5,6] in tutte le età, e di MF59-TIV rispetto a QIVe nei soggetti di età uguale o superiore ai 65 anni [7].

Per la stagione 2018/19, in Europa ed in Italia, sono stati autorizzati all'immissione in commercio quattro tipologie di vaccini antinfluenzali: i vaccini trivalenti non adiuvati prodotti su uova (TIVe - *egg-based Trivalent Influenza Vaccine*), il vaccino trivalente adiuvato con MF59® (MF59-TIV - *MF59-adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine*), i vaccini quadrivalenti non adiuvati prodotti su uova (QIVe - *egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*) ed i vaccini vivi attenuati (LAIV - *live attenuated quadrivalent influenza vaccine*) [1].

Dalla prossima stagione 2019/20, in Italia, verrà introdotto il vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari (QIVc - *cell-cultured Quadrivalent Influenza Vaccine*) che sarà indicato per la prevenzione dell'influenza a partire dai 9 anni di età [8].

È stata quindi effettuata un'analisi di costo-efficacia per valutare il profilo economico dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale QIVc in Italia, rispetto agli altri vaccini disponibili in commercio per i quali, tenendo conto delle raccomandazioni che vengono pubblicate dal Ministero della Salute ogni anno attraverso una Circolare per la "Prevenzione e controllo dell'influenza" [1].

METODI

Qualità di reporting

La presente analisi ha adottato le linee guida per il *reporting* di valutazioni economiche CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards statement*) [9].

Obiettivo principale dello studio

Valutare il profilo economico dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale QIVc in Italia rispetto ai vaccini quadrivalenti e trivalenti adiuvati disponibili sul mercato.

Non è prevista una valutazione del profilo economico di QIVc rispetto ai vaccini TIVe e LAIV in quanto l'approvvigionamento nel mercato italiano di TIVe si è notevolmente ridotto già dalla stagione 2018/19 con pochissime dosi distribuite (comunicazione Seqirus), mentre, per il LAIV, non esiste un distributore ufficiale per il mercato italiano [1].

L'outcome del modello

Il risultato finale è stato espresso come il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) espresso come €/QALY guadagnato, laddove € è Euro 2018 e QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) sono gli anni di vita guadagnati e ponderati per la qualità.

Tenendo conto che fino ad oggi non esiste un valore soglia della disponibilità a pagare (WTP – *Willingness-To-Pay*) della popolazione italiana, abbiamo assunto una soglia di 30,000 €/QALY guadagnato che risulta la più frequentemente utilizzata nella letteratura italiana ed europea [7].

La struttura analitica del modello

Il presente modello si struttura in due parti: (i) il "modulo epidemiologico" e (ii) il "modulo del burden".

Il modulo epidemiologico è un modello matematico di tipo deterministico sviluppato al fine di stimare il numero di casi di influenza confermata in laboratorio, partendo da dati reali di sorveglianza e di sieroepidemiologia.

Il modulo del *burden* rappresenta un albero decisionale e segue l'output del modello deterministico ed è volto a stimare le complicanze, le ospedalizzazioni, le morti, gli anni di vita ponderati per la qualità (QALY – *Quality-Adjusted Life Years*) e i costi associati in una stagione influenzale.

Descrizione del modulo epidemiologico

Calibrazione del modello per tipo di virus (A/H1N1pdm09, A/H3N2 e B)

Per il modello epidemiologico per il virus A(H1N1)pdm09 abbiamo considerato come punto di partenza i livelli di immunità preesistenti nella popolazione italiana di diverse fasce di età prima e dopo la pandemia del 2009 causata dal virus A(H1N1)pdm09 [10,11]. Il dato proviene da studi di sieroepidemiologia dell'influenza condotti in Italia [10,11]. In breve, l'immunità al virus A(H1N1)pdm09 nel periodo pre-pandemico è stata valutata tramite l'analisi di 1.152 campioni di siero raccolti tra il 1993 e il 2004 [10], mentre nel periodo post-pandemico sono stati utilizzati i dati derivati dall'analisi di 1.436 sieri raccolti in tre regioni italiane tra agosto e settembre del 2010 [11].

La differenza tra i tassi di sieroprevalenza prima e dopo la pandemia, verificatasi nella stagione 2009/10, ha permesso di costruire una popolazione sintetica che tenesse conto del numero di infezioni verificatesi per fascia di età. In breve, la differenza fra immunità rilevata prima e dopo la pandemia per fascia di età è stato moltiplicato per la popolazione residente media (dello stesso periodo) specifica per età. Il risultato ottenuto relativo al numero di infetti per fascia di età si riferisce, quindi, a tutte le infezioni sia sintomatiche che asintomatiche e pertanto sia ai soggetti che con sintomatologia, più o meno severa, si sono rivolti al proprio medico curante e sia quelli che con una forma clinica più lieve o asintomatici non sono arrivati all'attenzione del loro medico curante.

Pertanto, per stimare la proporzione di casi di ILI attribuibili al virus A(H1N1)pdm09 nelle diverse fasce di età, è stato moltiplicato il numero totale dei casi di ILI per la proporzione dei casi di A(H1N1)pdm09 in quella fascia di età. Per ottenere i dati relativi alla proporzione dei diversi sottotipi virali per fascia di età sono stati utilizzati i dati della sorveglianza virologica della regione Lombardia (dato in fase di

pubblicazione, comunicazione personale Prof. Elena Pariani).

In seguito, al fine di ottenere la proporzione dei casi che visita il medico curante nelle fasce di età 0–14 anni e ≥ 15 anni (i.e. fattori di scala θ_{0-14} and θ_{15+}), abbiamo diviso il numero età specifico di casi di ILI attribuibile a A(H1N1)pdm09 nella stagione 2009/10 per il numero totale di infezioni. I fattori di scala sono risultati rispettivamente di 0,18366 (IC 95%: 0,16383–0,20828) e di 0,29333 (IC 95%: 0,20382–0,44455); in altre parole, ogni infezione sintomatica attribuibile al virus A(H1N1)pdm09 nelle fasce di età 0–14 anni e ≥ 15 anni corrisponde rispettivamente a 5,44 e 3,41 infezioni totali.

Per i virus A(H3N2) e B il modello è stato calibrato per (sotto)tipo ed età sulla base dei dati di sorveglianza virologica effettuata in regione Lombardia i risultati della quale, in termini percentuali, rappresentano un'ottima stima del dato al livello nazionale. In Tabella 1 sono riportate le frazioni dei casi di influenza suddivisi per i diversi (sotto)tipi virali ($f_{y,s,a}$).

Stima dei tassi di attacco nel periodo post-pandemico per classi di età e (sotto)tipi

Per ottenere i tassi di attacco età specifici, abbiamo moltiplicato i casi di ILI età specifici osservati tra il 2010 e il 2017 ($Ili_{y,a}$) per le proporzioni riportate nella Tabella 1. Il numero di infezioni che si verifica ogni stagione per le quattro fasce di età considerate ($I_{y,s,a}$) è stato quindi calcolato come il rapporto tra i casi di ILI per ciascun (sotto)tipo e i fattori di scala sopra descritti. L'intero processo può essere riassunto tramite l'equazione:

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

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

$$se a = 3,4$$

laddove y è la stagione, a è la classe di età e s è il (sotto)tipo.

La Figura 1 mostra la proporzione dei soggetti infetti per fascia di età, stagione e (sotto)tipo e viene riferita nel presente modello come il tasso di attacco.

Calibrazione dei modelli stagionali nel periodo post-pandemico (2010–2017)

La trasmissione dell'influenza per i tre (sotto)tipi considerati, è stata simulata tramite un modello deterministico strutturato per età simile a quello descritto in Merler et al. [11]. Il modello è stato stratificato in 85 classi di età ed è basato su un'assunzione di *mixing* eterogeneo nelle fasce di età considerate.

Nel modello la popolazione è stata suddivisa in quattro diverse categorie:

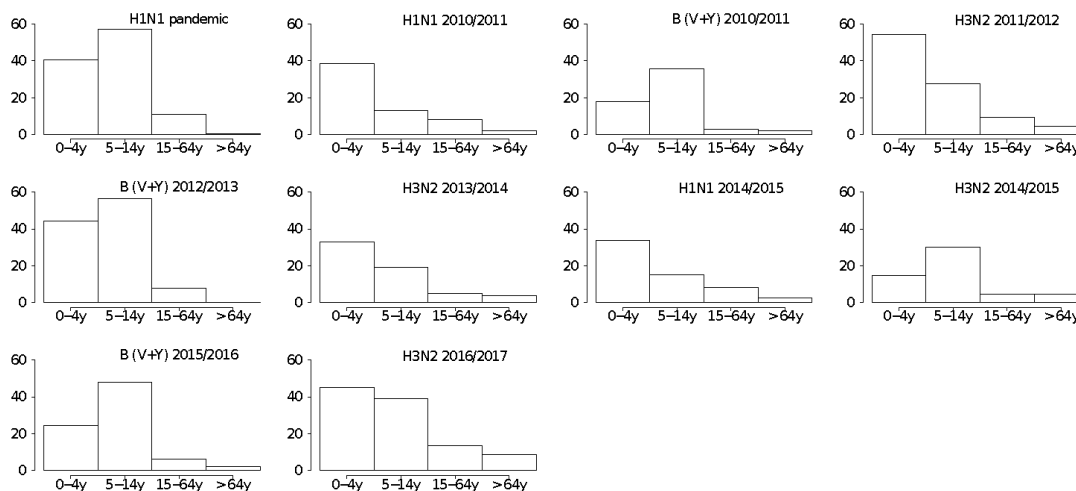
- S : frazione di suscettibili alla malattia, che corrisponde agli individui a rischio di ammalarsi;
- E : frazione di esposti all'infezione, che corrisponde ai soggetti che hanno avuto contatto con il virus, ma che non hanno ancora manifestato i sintomi clinici della malattia;
- I : frazione di infetti, che corrisponde ai soggetti in cui la malattia si è manifestata;
- R : frazione di soggetti che hanno acquisito l'immunità contro un dato (sotto)tipo virale.

TABELLA 1

FREQUENZA RELATIVA DEI CASI DI INFLUENZA NEL PERIODO POST-PANDEMICO, PER STAGIONE, (SOTTO)TIPO E FASCIA DI ETÀ (0–4 ANNI, 5–14 ANNI, 15–64 ANNI E ≥ 65 ANNI)			
Stagione	H1N1	H3N2	B (V+Y)
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	–	–	0,31; 0,55; 0,27; 0,07
2013/14	–	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	–
2015/16	–	–	0,21; 0,55; 0,26; 0,16
2016/17	–	0,37; 0,57; 0,47; 0,5	–
2017/18	–	–	–

FIGURA 1

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



Ogni soggetto suscettibile è esposto a rischio di infezione tramite il contatto diretto con gli individui infetti. Una volta infetti, i soggetti entrano nel comparto latente dove permangono per una media di 1,5 giorni [11]. Trascorsi 1,5 giorni, questi soggetti possono trasmettere il virus per un periodo medio di 1,2 giorni [11] a prescindere dal (sotto)tipo virale considerato. Nel presente modello i soggetti possono essere stati vaccinati prima dell'inizio della stagione influenzale (vedi i dettagli nel paragrafo successivo). Il modello non prende in considerazione la dinamica demografica della popolazione italiana in quanto è calibrato separatamente per ogni stagione influenzale.

Le transizioni epidemiologiche nelle diverse categorie del modello, sopra descritte, per ciascuna delle 85 fasce di età considerate, può essere esemplificata tramite il seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie:

laddove $S(a,t)$, $E(a,t)$, $I(a,t)$ e $R(a,t)$ sono rispettivamente il numero dei soggetti suscettibili, esposti (latenti), infettivi e immuni 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 (la suscettibilità dei bambini 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' . La matrice dei contatti nella popolazione italiana è stata adattata da Fumanelli et al. [12]. Come è stato menzionato precedentemente, la durata media dei periodi latente ed infettivo è rispettivamente $1/\delta$ (1,5 giorni) e $1/\gamma$ (1,2 giorni).

La copertura vaccinale (CV) dei soggetti di età a all'istante t è rappresentata da $c(a,t)$, mentre $\epsilon(s)$ è l'efficacia vaccinale sul campo (VE - *Vaccine Effectiveness*) descritta nel paragrafo successivo. Infine, $N(a,t)$ è la

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

popolazione totale di età a all'istante t e è la funzione delta di Dirac equivalente a 1 se $a=a'$ e 0 altrimenti.

Come si evince dalla Figura 1, i modelli sono stati calibrati separatamente per ciascuna stagione e (sotto)tipo circolante, considerando il tasso di trasmissione β e la suscettibilità all'infezione $p_{1, \dots, 3}$ dei soggetti di età 5–14, 15–64 e ≥ 65 anni come i parametri liberi.

La calibrazione del modello è stata effettuata tramite un metodo Markov Chain Monte Carlo (MCMC – *Monte Carlo Markov Chain*), utilizzando l'algoritmo di Metropolis-Hastings (*random walk Metropolis-Hastings sampling*) applicato alla verosimiglianza binomiale dei tassi di attacco specifici per stagione e (sotto) tipo (Figura 1). In particolare, la verosimiglianza del tasso di trasmissione e della suscettibilità all'infezione (tenendo conto di dato tasso di attacco osservato) è espressa come:

$$L(\beta, p_{1, \dots, 3} | n, AR) = \prod_{a=1}^4 \binom{n(a)}{n(a)AR(a)} p(a; \beta, p_a)^{n(a)AR(a)} (1 - p(a; \beta, p_a))^{n(a)(1-AR(a))}$$

laddove a rappresenta le diverse classi di età considerate; $n(a)$ è il numero di individui dell'età a sottoposti all'esame di laboratorio per un dato (sotto)tipo, durante una specifica stagione influenzale; $AR(a)$ è il tasso di attacco specifico per stagione e (sotto)tipo nella fascia di età a ; $p(a; \beta, p_a)$ è il tasso di attacco stimato nella classe di età a , con un tasso specifico di trasmissione β ed una specifica suscettibilità all'infezione $p_{1, \dots, 3}$.

Sono state avviate più simulazioni con diversi valori iniziali di β e $p_{1, \dots, 3}$. Ad ogni

simulazione, il campionamento è stato effettuato su scala logaritmica dal momento che i parametri e sono definiti positivi *a priori*.

La convergenza dell'algoritmo MCMC è stata verificata attraverso la valutazione (dopo aver effettuato 2.000 simulazioni iniziali *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 (R_e) e la suscettibilità all'infezione dei soggetti di diverse fasce di età per gli scenari osservati sono riportate nella Tabella 2 e nella Figura 2.

Simulazione della stagione influenzale con l'introduzione del vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc)

Il modello SEIR descritto in dettaglio sopra è stato utilizzato per simulare la prossima stagione influenzale nella quale è prevista l'introduzione del vaccino QIVc. La prossima stagione è stata approssimata come una media storica delle otto stagioni influenzali post-pandemiche. Gli scenari valutati sono descritti nel paragrafo successivo.

A questo scopo sono stati simulati tutti i nove *set* di parametri relativi agli scenari stagionali specifici per la distribuzione dei (sotto)tipi. I parametri relativi alle CV e alla VE dei singoli vaccini in esame sono descritti nei paragrafi successivi.

Per ogni stagione considerata, abbiamo stimato il numero ipotetico di infezioni totali e il numero di soggetti sintomatici che si recano dal Medico di Medicina Generale (MMG) o Pediatra di Libera Scelta (PLS) sotto le condizioni dello

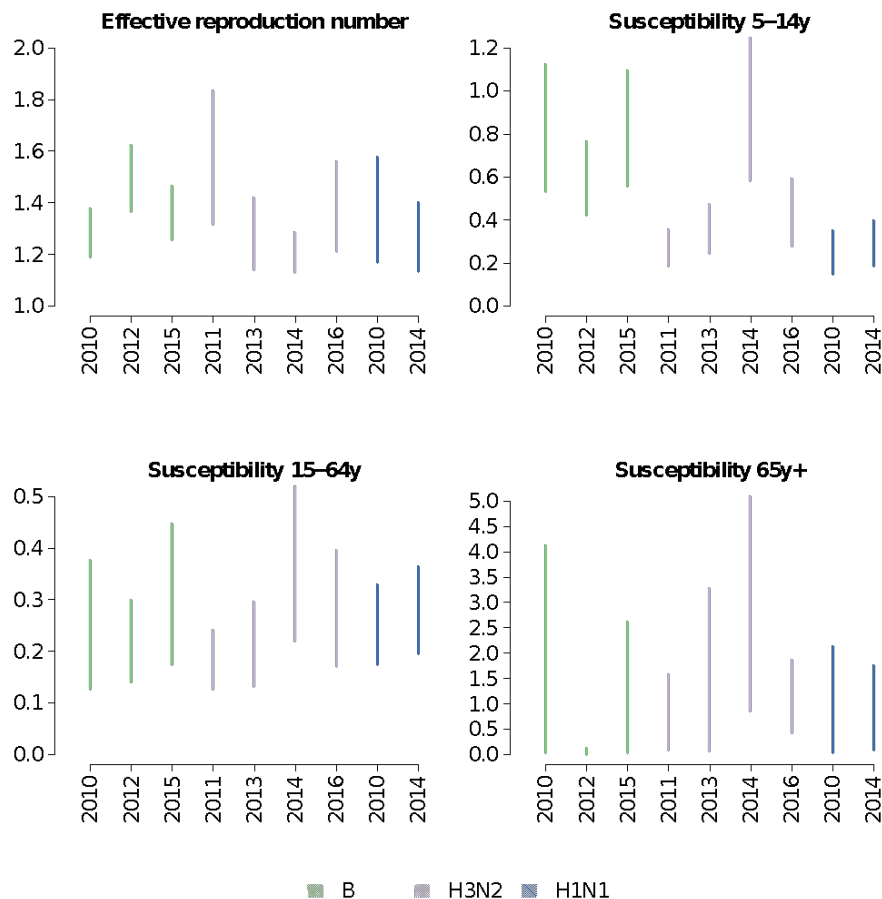
TABELLA 2

MEDIE A POSTERIORI CON INTERVALLI DI CREDIBILITÀ AL 95% PER I PARAMETRI RELATIVI AL TASSO DI RIPRODUZIONE EFFETTIVO (R_e) E LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INFEZIONE PER GLI SCENARI DOMINATI DA UN SINGOLO (SOTTO)TIPO (EVIDENZIATO IN *CORSIVO*) O DAI SOTTOTIPI MULTIPLI (EVIDENZIATO IN GRASSETTO)

Parametro	B (V+Y)	H3N2	H1N1
R_e	1,42 (1,31–1,54)	1,37 (1,22–1,60)	–
	1,27 (1,19–1,38)	1,19 (1,13–1,28)	1,27 (1,15–1,49)
ρ^1	0,68 (0,49–0,93)	0,34 (0,23–0,47)	–
	0,77 (0,53–1,12)	0,88 (0,58–1,33)	0,27 (0,16–0,37)
ρ^2	0,25 (0,16–0,37)	0,22 (0,14–0,31)	–
	0,23 (0,13–0,38)	0,38 (0,22–0,65)	0,26 (0,18–0,35)
ρ^3	0,38 (0,01–1,36)	0,89 (0,19–2,23)	–
	1,23 (0,04–4,11)	2,44 (0,85–5,09)	0,61 (0,06–1,94)

FIGURA 2

IL TASSO DI RIPRODUZIONE EFFETTIVO E LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INFEZIONE, PER STAGIONE INFLUENZALE, (SOTTO)TIPO E CLASSE DI ETÀ



scenario base (i.e. senza QIVc) e quello con l'introduzione di QIVc.

Modulo del burden

Questo modulo simula la storia naturale della malattia ed è schematicamente rappresentato nella Figura 3. In breve, ogni soggetto infetto può recarsi o meno dal suo medico curante (MMG o PLS). In seguito ed indipendentemente dall'utilizzo delle cure primarie il paziente può sviluppare o meno una complicanza. Le complicanze possono essere gestite in ambulatorio o in ospedale. Infine, in seguito alla complicanza il paziente può sopravvivere o morire.

Popolazione di riferimento

La presente analisi ha considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile

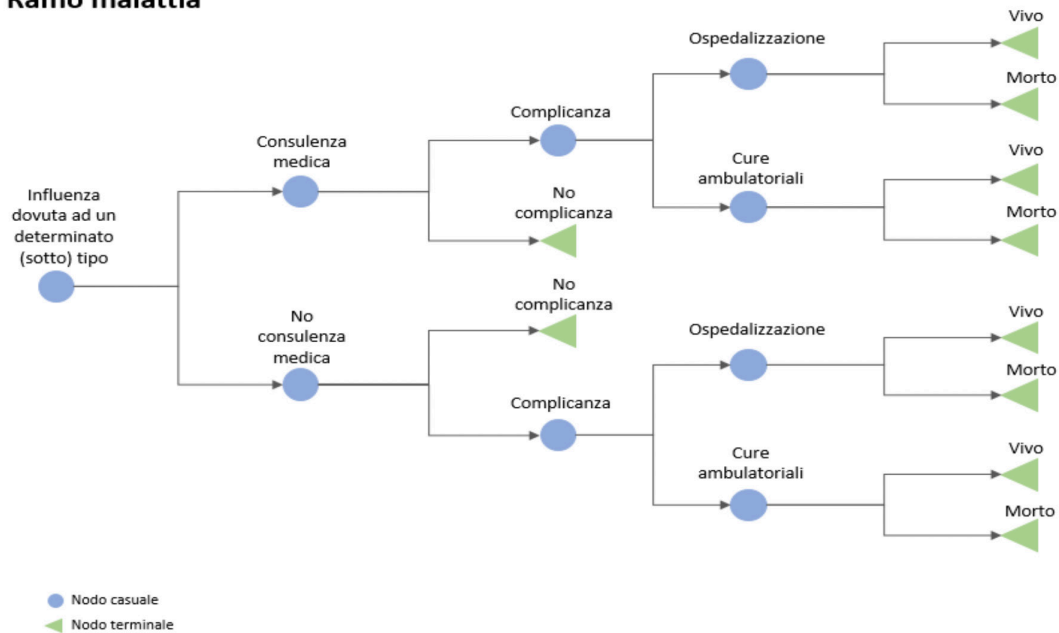
per la vaccinazione antinfluenzale a partire, quindi dai 6 mesi di vita [1]. Nel modello di impatto, sono state considerate cinque fasce di età: bambini da 6 mesi a 8 anni, bambini/adolescenti di età 9-17 anni, adulti di età 18-64 anni, "giovani" anziani di età 65-74 anni e "grandi" anziani di età ≥ 75 anni. Tale categorizzazione è stata scelta sulla base di: (i) *pattern* diversi dell'epidemiologia e del *burden* di influenza (vedi Capitoli 1 e 2); (ii) le ultime raccomandazioni sull'utilizzo di QIVe e MF59-TIV emanate dal Ministero della Salute [1] e (iii) dall'indicazione attuale di QIVc a partire dai 9 anni in su [8].

Attualmente in Italia la vaccinazione antinfluenzale annuale è offerta gratuitamente a tutti gli over65, ai soggetti di età compresa tra 6 mesi e 64 anni affetti da determinate condizioni di salute, agli operatori sanitari e ad altre categorie specifiche [1]. Le CV specifiche (raccolte in modo sistematico e centralizzato) per condizione di rischio non sono disponibili

FIGURA 3

RAPPRESENTAZIONE SEMPLIFICATA DEL MODULO DI BURDEN

Ramo malattia



in Italia. Nel presente modello sono state considerate le ultime stime ufficiali disponibili (età specifiche) delle CV provenienti dal sistema informativo territoriale su Sanità e Salute *Health for All* [13], dal Ministero della Salute e dalla sorveglianza “Passi d’Argento” coordinata dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) [14].

La Tabella 3 riporta la numerosità della popolazione ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), la speranza di vita [15] e le relative CV [13,14] per fasce di età.

L’orizzonte temporale, il tasso di sconto e la prospettiva dello studio

Considerando che la vaccinazione antinfluenzale stagionale va ripetuta prima dell’inizio di ogni stagione, l’orizzonte temporale è stato fissato a un anno. Per tale motivo non è stato applicato alcun tasso di sconto. La scelta dell’orizzonte temporale di un anno è anche determinata dal fatto che la quasi totalità delle complicanze dovute all’influenza sono acute e si risolvono in breve tempo. Tuttavia, i benefici in termini di QALY e i costi dovuti alla perdita di produttività associati alla morte prematura sono stati

scontati al tasso annuale del 3% come dalle raccomandazioni specifiche per l’Italia [16].

Lo studio è stato condotto sia dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano (considerando solo i costi diretti) sia dal punto di vista della società (i.e. considerando anche i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività). Queste scelte sono conformi alle linee guida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla valutazione economica della vaccinazione antinfluenzale [3].

Scenari valutati

La Tabella 4 dimostra gli scenari valutati. Lo scenario attuale rappresenta la pratica corrente come dalle raccomandazioni del Ministero della Salute. Infatti, la più recente Circolare Ministeriale per la prevenzione il controllo dell’influenza per la stagione 2018/19 [1] raccomanda l’uso preferenziale di QIVe in tutte le fasce di età al di sotto dei 75 anni. In quelli over75 invece MF59-TIV è da preferire. Basandosi sull’indicazione attuale di QIVc in Italia (≥ 9 anni) [8], lo scenario alternativo prevede la sostituzione di QIVe con QIVc nei soggetti di età 9–74 anni.

TABELLA 3

POPOLAZIONE DELLO STUDIO, LA SPERANZA DI VITA E LE COPERTURE VACCINALI UTILIZZATE NEL MODELLO

Classe di età, anni	Popolazione		Speranza di vita, anni	Copertura vaccinale, %
	N	%		
0,5-8	4.411.874	7,3	79,0	2,1
9-17	5.166.387	8,6	70,0	2,0
18-64	37.033.253	61,5	42,6	5,5
65-74	6.656.851	11,1	16,5	53,0
≥75	6.987.512	11,6	5,0	72,2

TABELLA 4

GLI SCENARI VALUTATI NELLA PRESENTE ANALISI, PER FASCIA DI ETÀ

Classe di età, anni	Scenario attuale (senza QIVc)	Scenario alternativo (con QIVc)
0,5-8	QIV standard (QIVe)	QIV standard (QIVe)
9-17	QIV standard (QIVe)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
18-64	QIV standard (QIVe)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
65-74	QIV standard (QIVe)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
≥75	MF59-TIV	MF59-TIV

TABELLA 5

PARAMETRI UTILIZZATI NEL MODELLO RELATIVI AI SINGOLI VACCINI CONSIDERATI, PER (SOTTO)TIPO E FASCIA DI ETÀ

Parametro	(Sotto)tipo	Classe di età, anni					Ref
		0,5-8	9-17	18-64	≥65	≥75	
VE di QIVe, %	A(H1N1)pdm09	69,0	69,0	73,0	62,0	NA	17
	A(H3N2)	43,0	43,0	35,0	24,0	NA	17
	B	69,5	69,5	77,0	52,1	NA	18, 19
rVE MF59-TIV vs QIVe, %	A(H1N1)pdm09	NA	NA	NA	NA	25,0	20
	A(H3N2)	NA	NA	NA	NA	25,0	20
	B	NA	NA	NA	NA	20,0	19, 20
rVE QIVc vs QIVe (scenario base), %	A(H1N1)pdm09	NA	0	0	0	NA	Assunzione
	A(H3N2)	NA	36,2	36,2	36,2	NA	21
	B	NA	0	0	0	NA	Assunzione
rVE QIVc vs QIVe (scenario alternativo), %	A(H1N1)pdm09	NA	0	0	0	NA	Assunzione
	A(H3N2)	NA	19,3	19,3	19,3	NA	21
	B	NA	0	0	0	NA	Assunzione

Efficacia dei vaccini

Il punto di partenza per avviare la valutazione della VE è stata la revisione sistematica e meta-analisi di Belongia et al. [17], che ad oggi rappresenta lo studio più aggiornato per quel che riguarda i vaccini non adiuvati prodotti su uova. In particolare, per stabilire la VE di QIVe

sono state utilizzate le stime disponibili verso i ceppi A(H1N1)pdm09 e A(H3N2). Per il virus B non sono state utilizzate le stime di Belongia et al. [17] per la valutazione della VE in quanto le loro stime si basavano essenzialmente su TIVE e non distinguevano i due *lineage* B che hanno circolato nelle ultime stagioni. Le stime relative all'efficacia di QIVe verso il

tipo B sono state estrapolate dalla revisione sistematica/meta-analisi di Tricco et al. [18] per quel che riguarda la popolazione adulta e dalla revisione sistematica/meta-regressione di Beyer et al. [19] per quel che concerne la popolazione pediatrica e anziana.

È ben noto che MF59-TIV presenta una immunogenicità ed efficacia sul campo maggiore rispetto ai vaccini non adiuvati. Ad esempio, la revisione sistematica riportata nel Capitolo 3 ha dimostrato che MF59-TIV è più efficace di TIVe del 25% ($p < 0,05$) nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza e polmonite. Tale stima proviene dallo studio di Mannino et al. [20] condotto durante tre stagioni consecutive in Lombardia sulla popolazione delle Province di Cremona, Bergamo, Mantova, Lecco, e Pavia dove l'*outcome* non era però l'influenza confermata. Per tale motivo la stima può essere considerata conservativa in quanto l'*outcome* relativo all'influenza è meno specifico rispetto all'influenza confermata in laboratorio. Inoltre, essendo il vaccino MF59-TIV una formulazione trivalente, abbiamo ipotizzato una certa riduzione della VE nel caso di B *lineage mismatch* tra ceppo B circolante e quello contenuto nel vaccino. Tale riduzione nella popolazione anziana è stata quantificata del 6,7% [19], mentre la frequenza relativa del B lineage mismatch in Italia è stata calcolata in un report di HTA precedente [5] ed è pari al 60,1%. Va comunque sottolineato che l'utilizzo di MF59-TIV è limitato solo agli over75 in entrambi gli scenari; pertanto, ogni differenza è dovuta alla sola *herd protection*.

Per quel che riguarda QIVc, è stato utilizzato un approccio conservativo in quanto è stato assunto che la sua VE relativa (rVE – *relative Vaccine Effectiveness*) vs QIVe è $>0\%$ solo nei confronti del sottotipo A(H3N2). Nell'analisi primaria della valutazione della rVE di QIVc vs QIVe contro ILI (definizione alternativa, cfr. dopo), Boikos et al. [21] hanno stimato un incremento pari al 36,2% ($p < 0,05$) per il QIVc. La definizione alternativa di ILI considera solo i

soggetti con ILI che hanno una probabilità $>75\%$ ad essere positivi al virus (considerando il test di laboratorio appaiato). Nell'analisi di sensibilità (utilizzando un altro approccio statistico più conservativo) la stima è rimasta statisticamente significativa ($p < 0,05$), riducendosi ad un valore di 19,3% [21]. Il presente modello ha quindi considerato entrambe le stime di rVE di QIVc vs QIVe (i.e. il 36,2% nel caso base e il 19,3% nell'analisi di scenario). La Tabella 5 riassume i parametri relativi alla VE utilizzati nel modulo epidemiologico.

Parametri relativi alla storia naturale dell'influenza

Come specificato precedentemente un paziente che contrae l'influenza può recarsi o meno dal suo medico curante. I pazienti infetti possono sviluppare una complicanza. La frequenza delle complicanze dovute all'influenza nella popolazione italiana è stata estratta da Marchetti et al. [22] e da Sessa et al. [23] per quel che riguarda rispettivamente la popolazione pediatrica e quella adulta/anziana e sono riportate nella Tabella 6. Nel caso base è stato assunto che soltanto i soggetti sintomatici potevano sviluppare una complicanza. Tale probabilità è stata quantificata dalla meta-analisi di Carrat et al. [24], essendo pari al 66,9%. Nell'analisi di scenario abbiamo invece considerato che tutti i soggetti infetti (sia sintomatici che asintomatici) possono sviluppare una complicanza. Inoltre, in un'altra analisi di scenario molto conservativa abbiamo assunto che soltanto i soggetti sintomatici che si recano dal proprio medico possono sviluppare una complicanza.

Sono state considerate le seguenti complicanze: infezioni del tratto respiratorio superiore (e.g. otite media, sinusite), infezioni del tratto respiratorio inferiore (e.g. bronchite, polmonite), la riacutizzazione della broncopneumopatia cronica (BPCO) e le

TABELLA 6

FREQUENZA DELLE COMPLICANZE DOVUTE ALL'INFLUENZA, PER FASCIA DI ETÀ

Classe di età, anni	Stima, %	Range, %	Ref
0,5–8	37,2	9,0–43,0	22
9–74	32,3	31,1–33,6	23
≥ 65	57,8	54,2–61,4	23

complicanze extra-respiratorie (e.g. complicanze cardio/cerebrovascolari) [22,23,25]. Le ultime due solo per la popolazione anziana.

Una complicanza dovuta all'influenza può essere gestita sia in regime ambulatoriale che ospedaliero. Per stimare la frequenza delle ospedalizzazioni in seguito alle complicanze è stato utilizzato il dato riportato da Esposito et al. [25] per i bambini <9 anni (0,7%; *range*: 0,5–1,2%) e da Sessa et al. [23] per i soggetti di età >9 anni con presenza di complicanze (1,2%; *range*: 0,8–1,8%).

In seguito a una complicanza un soggetto può sopravvivere o morire. Nell'ambito dell'influenza è un parametro cruciale in quanto le stime esatte del tasso di letalità in seguito all'influenza confermata in laboratorio non sono disponibili (almeno in Italia). Nel presente modello, sono state utilizzate le stime di eccesso di mortalità in Italia ottenute da Rizzo et al. [26] e relative ad un periodo temporale ultratrentennale. Nel caso base sono stati considerati sia il tasso di eccesso di mortalità per tutte le cause (AC, *all-cause*) sia il tasso di eccesso di mortalità per polmonite e influenza (P&I). Va comunque notato che l'eccesso di mortalità per influenza e polmonite può notevolmente sottostimare il vero *burden* dell'influenza (specialmente nell'anziano), in quanto esclude le morti legate a cause diverse da quelle respiratorie (e.g. infarto del miocardio o ictus), laddove il virus influenzale può avere un ruolo. La Tabella 7 riporta i tassi di mortalità utilizzati nel presente modello. La probabilità di morte attesa è stata ricalcolata riproporzionando l'eccesso di mortalità per AC e P&I alla popolazione italiana del 2018 per fascia di età, aggiustato per tasso di attacco medio registrato nel periodo di studio e per il numero stimato di complicanze in seguito ad influenza. Non è stato considerato il numero di ospedalizzazioni in quanto si è assunto che il decesso si possa verificare in caso di complicanza a prescindere dall'ospedalizzazione.

I costi e la loro conversione

Tutti i costi sono espressi in Euro (€) e sono relativi all'anno 2018. Le valutazioni monetarie di interesse e condotte negli anni precedenti al 2018 sono state riconvertite al valore del 2018 a seconda dell'indice dei prezzi al consumo ISTAT [27]. Tutti i costi sono stati ricavati dalle tariffe ufficiali o dagli studi ad hoc italiani pubblicati.

I costi diretti relativi alla campagna vaccinale

I costi relativi all'acquisto dei singoli vaccini (Tabella 8) sono espressi come le medie (ponderate per la quantità) dei prezzi delle gare d'appalto regionali per la fornitura dei vaccini antinfluenzali. Nella stagione 2018/19 il prezzo medio è stato di circa € 5,2 e di € 5,7 rispettivamente per MF59-TIV e QIVe. Nel presente modello il prezzo di QIVe è stato tuttavia deflazionato a € 5,5 per una crescente concorrenza all'interno del lotto dedicato a QIVe. Il prezzo di acquisto di QIVc è stato fissato a € 8,0. Il costo di somministrazione dei vaccini è indipendente dal tipo ed è pari a € 6,16 [28].

È stato assunto che tutti i bambini al di sotto dei 9 anni di età necessitano 2 dosi di QIVe come da caratteristiche tecniche dei prodotti disponibili con l'indicazione dai sei mesi in su [29,30].

I costi diretti relativi all'influenza

Sono state considerate i seguenti costi diretti dovuti all'influenza e agli eventi conseguenti: la gestione dell'influenza non complicata, la gestione delle complicanze nel

TABELLA 7

ECESSO DI MORTALITÀ, PER CAUSA E FASCIA DI ETÀ DERIVATE DA [26]

Classe di età, anni	Eccesso di mortalità (per 100,000)		P morte complicanza, %	
	Tutte le cause	Influenza e polmonite	Tutte le cause	Influenza e polmonite
0,5–8	0,7	0,1	0,0098	0,0014
9–17	0,7	0,1	0,0113	0,0016
18–64	5,2	0,7	0,2458	0,0331
65–74	92,6	13,8	2,8101	0,4189
≥75	119,3	18,5	3,6211	0,5615

regime ambulatoriale e le ospedalizzazioni per le complicanze.

I costi relativi all'influenza non complicata sono stati ricostruiti a partire dai dati disponibili e comprendono: (i) costi relativi alle visite mediche (MMG o PLS); (ii) costi relativi al trattamento farmacologico e (iii) costi relativi alla gestione dell'influenza nel Pronto Soccorso (PS). Nei bambini al di sotto dei 9 anni di età, tutti questi parametri di costo sono stati quantificati da Marchetti et al. [22] e da Esposito et al. [25], essendo la media pesata e rivalutata al 2018 di € 56,17. Nei soggetti di età >9 anni, tale dato è stato ricostruito a partire dai dati disponibili in letteratura sintetizzati in Tabella 9 [23,31-34].

Nella Tabella 10 sono invece riportate le medie ponderate dei costi (€ rivalutati al 2018) età specifici relativi alla gestione dell'influenza non complicata e utilizzati nel presente modello.

Analogamente al paragrafo precedente, i

costi relativi all'influenza complicata e trattata nel regime ambulatoriale sono stati ricostruiti a partire dai dati disponibili e comprendono: (i) costi relativi alle visite mediche (MMG o PLS); (ii) costi relativi al trattamento farmacologico, (iii) costi relativi alle visite specialistiche e (iv) costi relativi alla diagnostica. Nei bambini piccoli tale stima è stata già effettuata da Marchetti et al. [22], essendo la media pesata e rivalutata al 2018 di € 78,48. Nei soggetti di età >9 anni, tale dato è stato ricostruito a partire dai dati disponibili [23,31,32,36] (Tabella 11).

La Tabella 12 riassume la media ponderata dei costi (€ rivalutati al 2018) età specifici relativi alla gestione ambulatoriale dell'influenza complicata e utilizzati nel presente modello.

I costi relativi all'ospedalizzazione sono invece facilmente monetizzabili tramite l'utilizzo delle tariffe ufficiali DRG (*Diagnosis-Related Groups*) [37] (Tabella 13).

TABELLA 8

COSTI RELATIVI ALLA CAMPAGNA VACCINALE				
Vaccino	Prezzo d'acquisto, €		Costo di somministrazione, €	
	Caso base	Range	Caso base	Range
QIVe	5,50	3,85-7,15	6,16	-
MF59-TIV	5,20	3,64-6,76	6,16	-
QIVc	8,00	5,60-10,40	6,16	-

TABELLA 9

I PARAMETRI UTILIZZATI PER RICOSTRUIRE I COSTI DIRETTI MEDI DOVUTI ALL'INFLUENZA NON COMPLICATA NELLA POPOLAZIONE DAI 9 ANNI IN SU		
Parametro	Stima	Ref
P visita medica in ambulatorio, %	31,0	23
P visita medica a domicilio, %	66,0	23
Costo medio visita medica (in inverno) in ambulatorio, € 2002	11,17	31
Costo medio visita medica (in inverno) a domicilio, € 2002	22,02	31
N medio visite mediche per influenza	1,11	23
Costo medio terapia farmacologica, € 2016	8,44	32
P visita al PS, %	0,0165	23
P colore triage al PS è bianco	6,0	33
P colore triage al PS è verde	68,5	33
P colore triage al PS è giallo	24,3	33
P colore triage al PS è rosso	1,2	33
Costo medio gestione colore triage bianco, € 2009	138,17	34
Costo medio gestione colore triage verde, € 2009	207,26	34
Costo medio gestione colore triage giallo, € 2009	276,34	34
Costo medio gestione colore triage rosso, € 2009	345,43	34

TABELLA 10

I COSTI DIRETTI (MEDIA PONDERATA) DOVUTI ALL'INFLUENZA NON COMPLICATA, PER FASCIA DI ETÀ		
Classe di età, anni	Costo medio, €	
	Caso base	Range
0,5-8	56,17	39,72-33,03
9-17	34,63	24,24-45,01
18-64	34,63	24,24-45,01
65-74	34,63	24,24-45,01
≥75	34,63	24,24-45,01

TABELLA 11

I PARAMETRI UTILIZZATI PER RICOSTRUIRE I COSTI DIRETTI MEDI DOVUTI ALL'INFLUENZA COMPLICATA TRATTATA NEL REGIME AMBULATORIALE NELLA POPOLAZIONE DAI 9 ANNI IN SU		
Parametro	Stima	Ref
Costo medio visita medica (in inverno) in ambulatorio, € 2002	11,17	31
Costo medio visita medica (in inverno) a domicilio, € 2002	22,02	31
N medio visite ambulatoriali per complicanza	3,5	35
Costo giornaliero terapia antibiotica, € 2016	6,97	32
Durata media della terapia antibiotica, giorni	5	Assunzione
P visita specialistica ^a complicanza, %	1,04	23
Costo visita specialistica, € 2018	23,00	36
P radiografia torace complicanza, %	7,718	23
P radiografia cranio/seni paranasali complicanza, %	0,518	23
P radiografia non meglio specificata complicanza, %	0,282	23
P emocromo complicanza, %	0,612	23
P elettrocardiografia complicanza, %	0,235	23
P emogasanalisi complicanza, %	0,094	23
P tampone faringeo complicanza, %	0,047	23
P audiometria complicanza, %	0,047	23
Costo radiografia torace, € 2018	18,60	36
Costo radiografia cranio/seni paranasali, € 2018	28,00	36
Costo radiografia non meglio specificata, € 2018	23,30	36
Costo emocromo, € 2018	4,00	36
Costo elettrocardiografia, € 2018	12,50	36
Costo emogasanalisi, € 2018	15,05	36
Costo tampone faringeo, € 2018	6,35	36
Costo audiometria, € 2018	21,50	36

Note: ^aComprende i seguenti specialisti: pneumologo (0,282%), ORL (0,141%), neurologo (0,094%), cardiologo (0,047%), specialisti non meglio specificati (0,471%)

I costi indiretti relativi all'influenza

Sono state considerate due tipologie di costi indiretti: (i) costi relativi alla perdita

di produttività dovuta alla malattia del lavoratore e (ii) costi relativi alla perdita di produttività dovuti alla morte prematura per le complicanze dell'influenza. Non sono

TABELLA 12

I COSTI DIRETTI (MEDIA PONDERATA) DOVUTI ALL'INFLUENZA COMPLICATA TRATTATA NEL REGIME AMBULATORIALE, PER FASCIA DI ETÀ		
Classe di età, anni	Costo medio, €	
	Caso base	Range
0,5-8	78,48	54,94-102,02
9-17	108,51	75,96-141,06
18-64	108,51	75,96-141,06
65-74	108,51	75,96-141,06
≥75	108,51	75,96-141,06

TABELLA 13

I DRG (DIAGNOSIS-RELATED GROUPS) E LE TARIFFE ASSOCIATE UTILIZZATI NEL MODELLO		
DRG	Descrizione	Tariffa, €
o69	Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età >17 anni, senza CC	1,247.00
o70	Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età <18 anni	662.00
o88	Malattia polmonare cronica ostruttiva	1,600.00
o89	Polmonite semplice e pleurite, età >17 anni, con CC	3,558.00
o90	Polmonite semplice e pleurite, età >17 anni, senza CC	2,291.00
o91	Polmonite semplice e pleurite, età <18 anni	1,948.00
o97	Bronchite e asma, età >17 anni, senza CC	1,832.00
o98	Bronchite e asma, età <18 anni	1,538.00
127	Insufficienza cardiaca e shock	3,052.00

stati considerati i costi opportunità dovuti all'assenteismo scolastico/universitario da parte degli studenti e i costi relativi alla perdita di produttività dei genitori dovuti alla malattia dei figli.

Il tasso di occupazione e il numero medio di ore lavorate provengono dalle rilevazioni ISTAT [38,39], mentre la retribuzione media oraria proviene dalle stime di Dal Negro et al. [32] e sono riportate in Tabella 14. Un episodio di influenza nel lavoratore è associato con una certa probabilità dell'assenteismo dal lavoro e il numero medio di giornate di lavoro perse per un caso di influenza. Dal Negro et al. [32] hanno stimato che in Italia un lavoratore perde in media 4,7 giornate di lavoro per un'influenza senza ospedalizzazione e 13,5 giornate per un'influenza complicata che richiede un'ospedalizzazione.

La qualità della vita e le disutilità dovute all'influenza e gli eventi consecutivi

I parametri base per la qualità della vita

relativa alla salute della popolazione adulta (HRQoL – *Health-Related Quality of Life*) proviene da uno studio italiano di Scalone et al. [40] (Tabella 15). Non sono disponibili i parametri HRQoL base per la popolazione pediatrica; abbiamo quindi assunto un valore di 0,95 come da una recente valutazione italiana di Mennini et al. [41]. Non è stato possibile individuare studi italiani sull'impatto dell'influenza sulla HRQoL; le disutilità sono state estratte da uno studio condotto in Belgio [42] che ha utilizzato il questionario standardizzato SF12v2.

Riassunto del caso base

Il caso base prevede la rVE di QIVc vs QIVE nei confronti del sottotipo A(H3N2) del 36,2% [21] e la probabilità che un soggetto infetto diventa sintomatico del 66,9% [24]. Il caso base è stato ulteriormente dicotomizzato sulla base del tasso di mortalità utilizzato: mortalità AC [Caso base (AC)] e mortalità

P\$I [Caso base (P\$I)]. Tale scelta è stata determinata dal fatto che la mortalità in seguito all'influenza è un parametro molto incerto. Gli autori ritengono che entrambi i risultati vanno visti nell'insieme dal momento che l'output reale è verosimilmente collocato nel mezzo.

Analisi di sensibilità

Il caso base è stato sottoposto sia all'analisi deterministica (univariata) volta a individuare i principali determinanti dell'ICER sia a quella probabilistica (multivariata) volta alla quantificazione percentuale delle simulazioni ritenute costo-efficaci nel presente modello (i.e. ICER < 30.000€/QALY). Per l'analisi probabilistica (PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis) i parametri relativi alle probabilità seguivano la distribuzione beta, mentre i parametri relativi ai costi e alle utilità/disutilità seguivano le distribuzioni gamma. La PSA è stata eseguita tramite l'algoritmo Monte-Carlo con 10.000 simulazioni.

È stata anche condotta un'analisi di break-even (univariata) al fine di valutare il prezzo massimo d'acquisto di QIVc (caso base: €8,00) che possa essere ritenuto costo-efficace, utilizzando il valore soglia della disponibilità a pagare di €30.000€/QALY guadagnato.

Tutte le analisi sono state eseguite in R versione 3.5.1 [43].

Riassunto delle analisi di scenario

Sono stati considerati dieci diverse analisi di scenario (Tabella 16). I singoli scenari sono distinti dal parametro di rVE di QIVc vs QIVe nei confronti del sottotipo A(H3N2) (il 36,2% vs il 19,3%), parametro di mortalità (AC vs P&I) e la tipologia dei soggetti infetti che possono andare incontro a una complicanza (tutti, il 66,9% o solo quelli sintomatici). Lo scenario 3 può essere considerato il "best case", mentre lo scenario 10 è il "worst case".

TABELLA 14

IL TASSO DI OCCUPAZIONE, IL NUMERO MEDIO DI ORE LAVORATE SETTIMANALI E LA RETRIBUZIONE MEDIA ORARIA, PER FASCIA DI ETÀ E SESSO

Classe di età, anni	Tasso di occupazione, %			N medio di ore lavorate settimanali			Retribuzione media oraria, €		
	M	F	Media pesata	M	F	Media pesata	M	F	Media pesata
14-19	21,4	14,8	18,2	36	31	34	11,16	10,74	11,05
20-29	43,4	32,6	38,2	39	33	36	13,02	12,46	12,79
30-39	70,5	53,1	61,9	40	32	37	16,59	15,59	16,18
40-49	84,8	60,8	72,6	40	32	37	19,80	18,06	19,11
50-59	65,2	43,4	53,9	39	33	37	22,88	20,85	22,08
60-66	65,2	43,4	53,9	37	33	36	28,40	23,88	26,86

TABELLA 15

PARAMETRI RELATIVI ALLA QUALITÀ DELLA VITA

Classe di età, anni	Utilità (base)	Disutilità			
		Influenza senza visita medica	Influenza con visita medica	Influenza complicata	Influenza con ospedalizzazione
0,5-8	0,9500	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
9-17	0,9500	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
18-64	0,9313	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
65-74	0,8911	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
≥75	0,8486	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090

RISULTATI

Caso base

A seconda della stagione, l'introduzione di QIVc in Italia potrebbe evitare da 145.553 a 273.541 episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica) dovuta al sottotipo A(H3N2). La Figura 4 riporta i casi di influenza A(H3N2) evitati grazie all'introduzione di QIVc in Italia per stagione e fascia di età.

È interessante notare che il programma vaccinale con QIVc è stata associata a una significativa protezione di gregge anche nelle coorti dove QIVe (<9 anni) e MF59-TIV (≥75 anni) sono stati utilizzati in esclusiva. In particolare, nei bambini <9 anni si potrebbe ulteriormente evitare circa 19.000–25.000 casi di influenza, mentre nel grande anziano tale cifra ammonta a 8.000–12.500 circa (Figura 4).

La Tabella 17 riporta i risultati del caso base (media delle stagioni considerate) per fascia di età assumendo il tasso di mortalità AC.

Dalla prospettiva del SSN la strategia con QIVc, in tutte le età, risulta altamente costo-efficace (ICER: 2.714 €/QALY) e dominante. Stratificando per fascia di età, nei bambini e adolescenti di età 0,5–8 e 9–17 anni e negli anziani di età ≥75 risulta efficace e dominante, mentre negli adulti e nei soggetti di età 65–74 anni è stata altamente costo-efficace.

Dalla prospettiva della società, il programma alternativo, in generale in tutta la popolazione, prevede di guadagnare in totale 3.482 QALY e risulta dominante in quanto associato ad un'efficacia maggiore e

costi minori. Stratificando per fascia di età si evince che la strategia è stata dominante in tutte le fasce di età ad eccezione degli anziani di età 65–74 anni dove ICER è stato di soli 533 €/QALY (Tabella 17) per i quali, tuttavia si osservano i benefici maggiori di QIVc in termini di efficacia incrementale (2.202 QALY guadagnati).

Considerando invece il tasso di mortalità per P&I (Tabella 18), come atteso gli ICER sia dal punto di vista del SSN (Tabella 18) che dal punto di vista della Società sono risultati più alti, essendo comunque ben al di sotto del valore soglia di WTP <€30.000/QALY (SSN: 8.021 €/QALY; Società: 1.428 €/QALY). L'analisi per sottogruppi di età ha dimostrato un pattern simile a quello descritto nel paragrafo precedente.

Caso base: analisi di sensibilità

La Figura 5 rappresenta i diagrammi a tornado volte a identificare i maggiori driver dell'ICER. In tutte le simulazioni univariate sono state identificate quattro variabili responsabili della variazione significativa dell'ICER: il prezzo di acquisto di QIVc, il tasso di attacco (numero di infezioni), il prezzo di acquisto di QIVe/MF59-TIV e la probabilità di sviluppare un'infezione sintomatica. Tuttavia, la variazione dell'ICER è stata nell'intervallo accettabile (<16,000 €/QALY), indicando una robustezza del caso base (Figura 5).

Considerando che il prezzo di acquisto di QIVc era il principale driver dell'ICER è stata

TABELLA 16

ANALISI DI SCENARIO CONSIDERATE			
Scenario	rVE QIVc vs QIVe contro A(H3N2), %	Mortalità	Soggetti che possono sviluppare una complicanza
1	19,3	AC	Il 66,9% dei soggetti infetti
2	19,3	P&I	Il 66,9% dei soggetti infetti
3	36,2	AC	Tutti i soggetti infetti
4	36,2	P&I	Tutti i soggetti infetti
5	19,3	AC	Tutti i soggetti infetti
6	19,3	P&I	Tutti i soggetti infetti
7	36,2	AC	Solo i soggetti sintomatici
8	36,2	P&I	Solo i soggetti sintomatici
9	19,3	AC	Solo i soggetti sintomatici
10	19,3	P&I	Solo i soggetti sintomatici

successivamente condotta un'analisi di break-even volta a stimare il suo prezzo massimo con il quale la strategia alternativa restava

comunque costo-efficace (i.e. ICER <30.000 €/QALY). Dalla Figura 6 si evince che a seconda della prospettiva dello studio e del tasso di

FIGURA 4

NUMERO ASSOLUTO DI CASI DI INFLUENZA A(H3N2) EVITATI GRAZIE ALL'INTRODUZIONE DI QIVc IN ITALIA, PER STAGIONE E FASCIA DI ETÀ

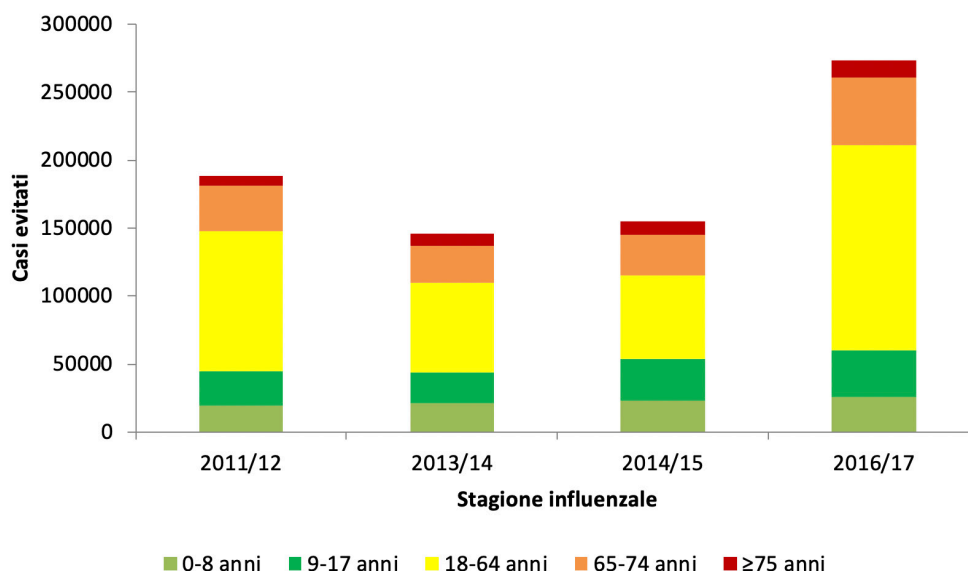


TABELLA 17

CASO BASE (LA MORTALITÀ ALL-CAUSE): CONFRONTO IN TERMINI DI COSTO-EFFICACIA TRA LO SCENARIO ATTUALE (SENZA QIVc) E LO SCENARIO ALTERNATIVO (CON QIVc), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO E FASCIA DI ETÀ

Classe di età, anni	Costo totale, €		Costo incrementale, €	Efficacia, QALY persi		Efficacia Incrementale, QALY	ICER, €/QALY
	Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		
Prospettiva del SSN							
0,5-8	65.790.355	65.374.568	-415.787,00	14.928	14.831	98	Dominante
9-17	55.242.627	54.964.387	-278.240	12.077	11.956	121	Dominante
18-64	144.706.429	147.625.524	2.919.095	56.850	55.834	1.016	2.872
65-74	61.346.422	68.915.909	7.569.487	35.571	33.369	2.202	3.438
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	397.203.379	406.654.386	9.451.007	121.108	117.626	3.482	2.714
Prospettiva della Società							
0,5-8	81.850.797	81.329.994	-520.803	14.928	14.831	98	Dominante
9-17	77.163.792	76.666.033	-497.759	12.077	11.956	121	Dominante
18-64	993.575.449	981.316.868	-12.258.581	56.850	55.834	1.016	Dominante
65-74	164.692.187	165.864.879	1.172.692	35.571	33.369	2.202	533
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	1.387.399.772	1.374.951.772	-12.448.000	121.108	117.626	3.482	Dominante

mortalità utilizzato QIVc può avere il prezzo di gara da € 18,7 (prospettiva del SSN e mortalità P&I) a € 34,7 (prospettiva della Società e mortalità AC), rimanendo costo-efficace.

Le Figure 7 (tasso di mortalità AC) e 8 (tasso di mortalità P&I) riportano i risultati della PSA. Utilizzando il parametro di mortalità AC l'ICER è stato <20.000 €/QALY nel 100% delle simulazioni sia dalla prospettiva del SSN sia dalla prospettiva della Società (Figura 7). Utilizzando invece la mortalità P&I l'ICER è stato <30.000 €/QALY nel >95% delle simulazioni indipendentemente dalla prospettiva dello studio (Figura 8).

Analisi di scenario

I risultati di diverse analisi di scenario sono riportati nella Tabella 19. In tutti i 10 scenari la strategia con QIVc è rimasta costo-efficace. In particolare, la diminuzione della rVE di QIVc vs QIVe nei confronti del sottotipo A(H3N2) dal 36,2% al 19,3% non ha determinato dei cambiamenti maggiori che alterano l'interpretazione del caso base. Nello scenario estremo "worst-case" (i.e. considerando che soltanto i pazienti che si recano dal MMG/PLS possono sviluppare una complicanza, la

stima conservativa di mortalità P&I e la rVE di QIVc vs QIVe nei confronti del sottotipo A(H3N2) del 19,3%) l'ICER era <30.000 €/QALY indipendentemente dalla prospettiva.

DISCUSSIONE

Al meglio delle nostre conoscenze il presente modello è il primo modello SEIR a livello Nazionale che valuta la costo-efficacia di due possibili strategie di Sanità Pubblica (e non solo di due tipologie di vaccini) per la prevenzione dell'influenza stagionale. A livello internazionale invece è uno dei primi (o il primo) studi a valutare il profilo di costo-efficacia di QIVc (infatti una ricerca su PubMed in data 15 maggio 2019 non ha individuato alcuno studio di farmacoeconomia relativo a QIVc; risultati non riportati).

La strategia alternativa con l'introduzione in Italia di QIVc (nei soggetti di età compresa fra 9-74 anni) risulta altamente costo-efficace o *cost-saving* (dominante) a seconda della prospettiva utilizzata per l'analisi (SSN o società) e/o della fascia di età. La strategia vaccinale con QIVc è rimasta altamente costo-efficace persino negli scenari peggiori. Le analisi di sensibilità hanno

TABELLA 18

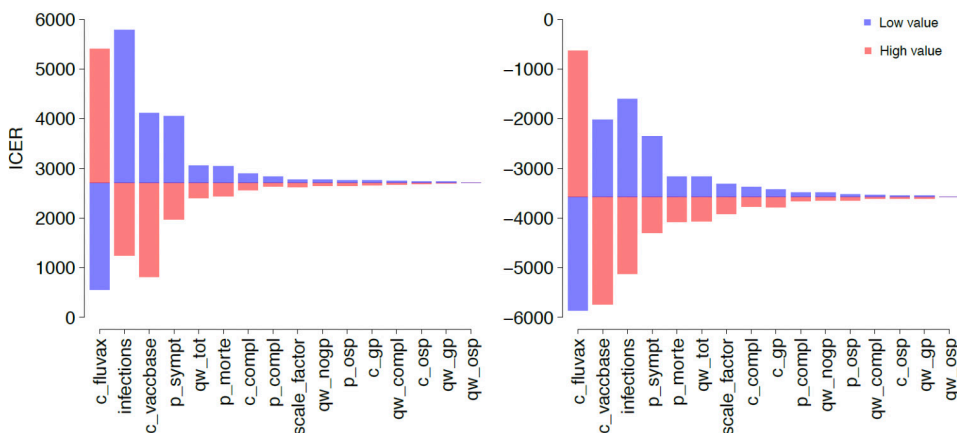
CASO BASE (LA MORTALITÀ PER POLMONITE E INFLUENZA): CONFRONTO IN TERMINI DI COSTO-EFFICACIA TRA LO SCENARIO ATTUALE (SENZA QIVc) E LO SCENARIO ALTERNATIVO (CON QIVc), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO E FASCIA DI ETÀ

Classe di età, anni	Costo totale, €		Costo incrementale, €	Efficacia, QALY persi		Efficacia. Incrementale, QALY	ICER, €/QALY
	Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		
Prospettiva del SSN							
0,5-8	65.790.355	65.374.568	-415.787	13.775	13.685	90	Dominante
9-17	55.242.627	54.964.387	-278.240	11.149	11.038	112	Dominante
18-64	144.706.429	147.625.524	2.919.095	25.925	25.462	464	6.297
65-74	61.346.422	68.915.909	7.569.487	7.559	7.091	468	16.178
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	397.203.379	406.654.386	9.451.007	60.090	58.912	1.178	8.021
Prospettiva del SSN							
0,5-8	68.082.079	67.651.306	-430.773	13.775	13.685	90	Dominante
9-17	62.250.595	61.902.177	-348.418	11.149	11.038	112	Dominante
18-64	489.063.224	485.825.261	-3.237.963	25.925	25.462	464	Dominante
65-74	86.007.955	92.050.966	6.043.011	7.559	7.091	468	12.916
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	775.521.399	777.203.709	1.682.310	60.090	58.912	1.178	1.428

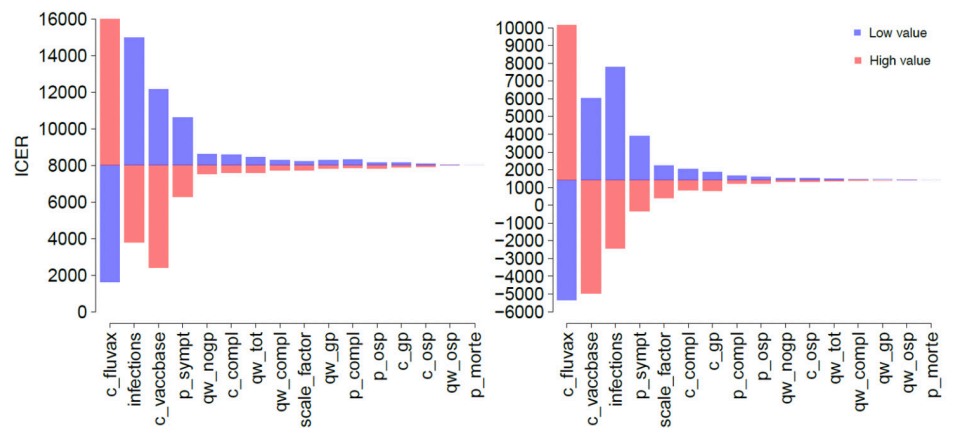
FIGURA 5

CASO BASE: L'ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA, PER PARAMETRO DI MORTALITÀ UTILIZZATO E PROSPETTIVA DELLO STUDIO (SSN: A SINISTRA; SOCIETÀ: A DESTRA)

Mortalità all-cause



Mortalità per influenza e polmonite



inoltre confermato la solidità del caso base.

Un'attenzione particolare va prestata alla definizione di un intervento "costo-efficace". Sfortunatamente, a differenza di alcuni altri Paesi, in Italia non esiste un valore soglia di WTP ben accettato istituzionalmente. Dalla nostra esperienza pregressa i valori soglia di 30.000 €/QALY e di 50.000 €/QALY sono quelli più frequentemente utilizzati negli studi italiani. Nel Regno Unito, ad esempio, il valore soglia è ufficialmente fissato a 20.000–30.000 £/QALY (circa 23.000–34.500 €/QALY) [44]. D'altra parte, le linee guida dell'OMS [45] definiscono il valore soglia di WTP sulla base del prodotto interno lordo (PIL) pro capite. Nel 2017 il PIL in Italia era di circa € 28.500 per abitante [46]. Secondo l'OMS [45], un intervento può essere definito altamente costo-efficace quando l'ICER è inferiore

a un valore PIL pro capite, mentre è definito costo-efficace nel caso in cui l'ICER è al di sotto di tre valori PIL (circa 85.500 €/QALY per l'Italia). I nostri risultati dimostrano che l'introduzione di QIVc in Italia è altamente costo-efficace indipendentemente dal valore soglia WTP proposto e in tutti gli scenari più "estremi".

Il presente modello ha diversi punti di forza. Innanzitutto, è un modello dinamico che permette di stimare il numero di casi di influenza confermata nell'intera popolazione italiana. Tutte le valutazioni italiane di HTA precedenti [5–7] sono state condotte attraverso modelli statici che quindi intrinsecamente non potevano stimare gli effetti indiretti (protezione di gregge) della vaccinazione antinfluenzale. È ben noto che i modelli statici sottostimano, talvolta notevolmente, i benefici economici

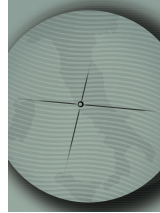


FIGURA 6

CASO BASE: L'ANALISI DI *BREAK-EVEN* VOLTA A STIMARE IL PREZZO MASSIMO DI ACQUISTO DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE (QVC), PER PARAMETRO DI MORTALITÀ UTILIZZATO E PROSPETTIVA DELLO STUDIO

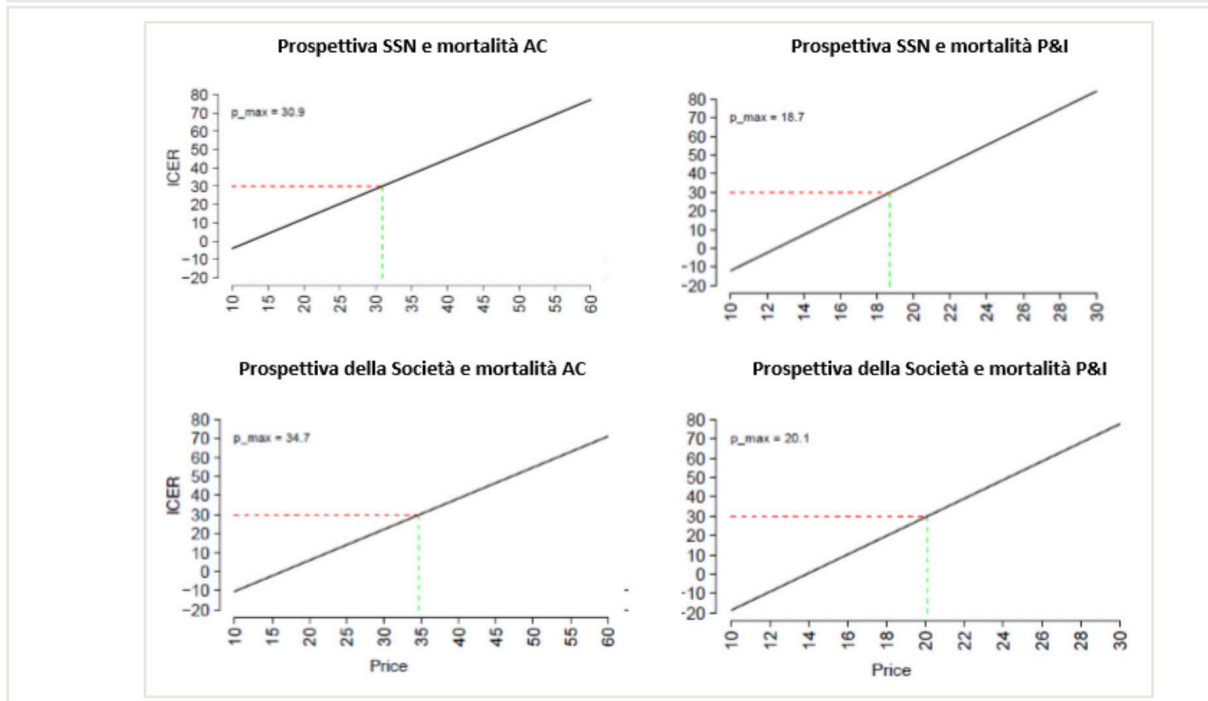


FIGURA 7

CASO BASE (MORTALITÀ *ALL-CAUSE*): L'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA (PSA), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO

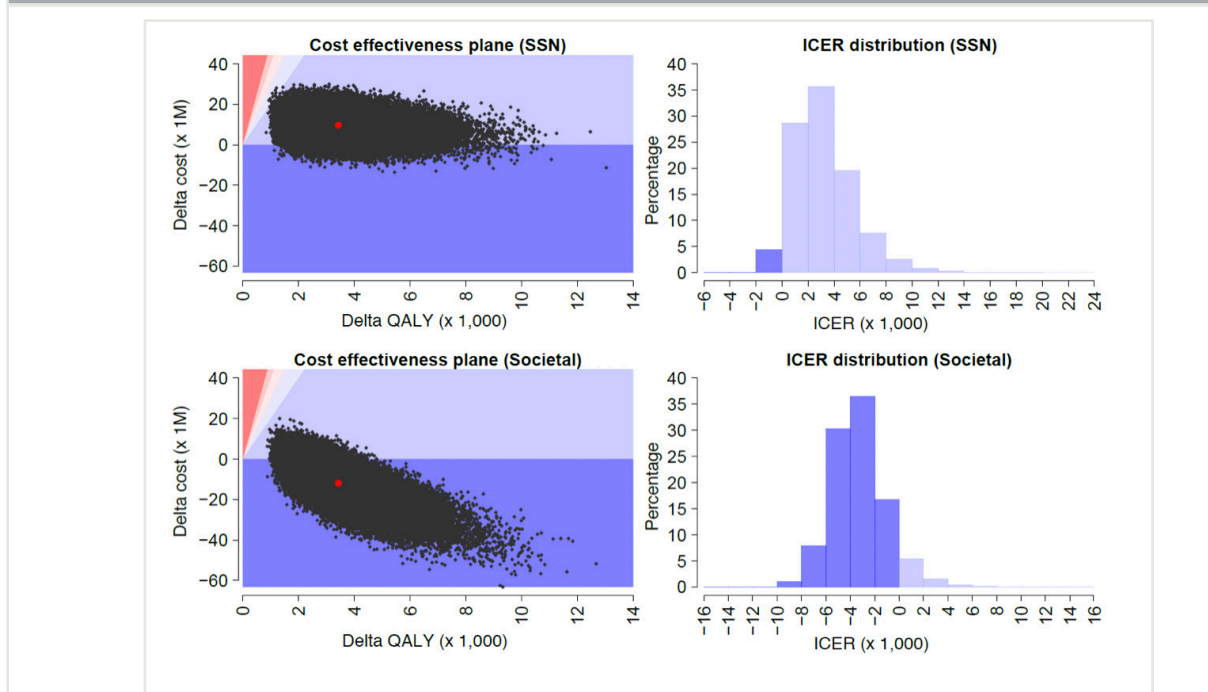


FIGURA 8

CASO BASE (MORTALITÀ PER POLMONITE E INFLUENZA): L'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA (PSA), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO

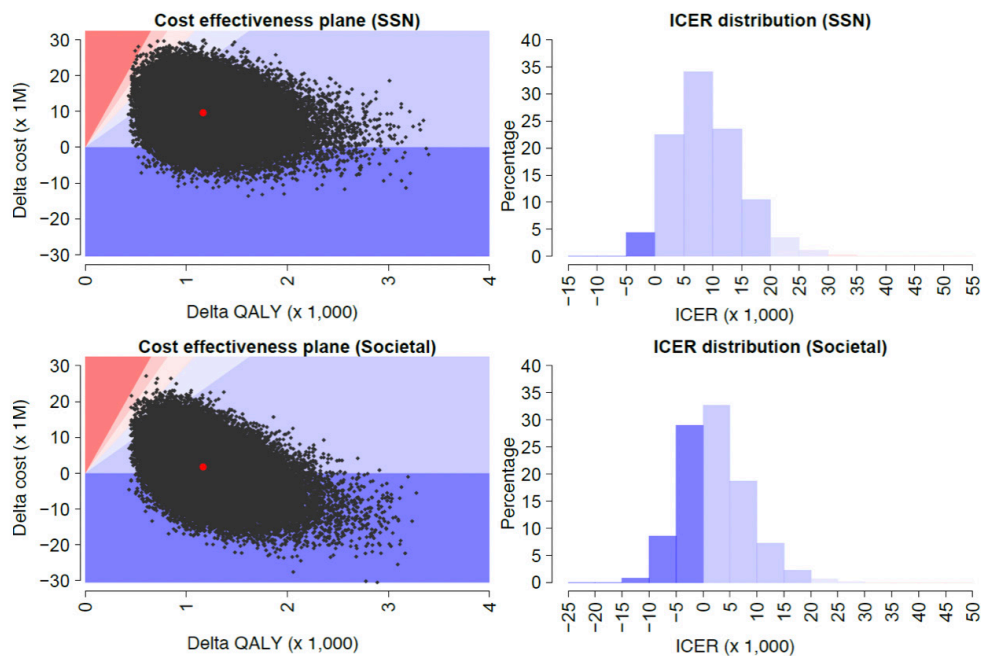


TABELLA 19

RISULTATI DELL'ANALISI DI SCENARIO

Scenario	rVE QIVc vs QIVe contro A(H3N2), %	Mortalità	Soggetti che possono sviluppare una complicanza	ICER, €/QALY	
				SSN	Società
1	19,3	AC	Il 66,9% dei soggetti infetti	6.215	Dominante
2	19,3	P&I	Il 66,9% dei soggetti infetti	18.377	11.773
3	36,2	AC	Tutti i soggetti infetti	1.518	Dominante
4	36,2	P&I	Tutti i soggetti infetti	5.075	Dominante
5	19,3	AC	Tutti i soggetti infetti	3.966	Dominante
6	19,3	P&I	Tutti i soggetti infetti	13.264	6.404
7	36,2	AC	Solo i soggetti sintomatici	6.260	129
8	36,2	P&I	Solo i soggetti sintomatici	13.928	7.774
9	19,3	AC	Solo i soggetti sintomatici	12.833	6.696
10	19,3	P&I	Solo i soggetti sintomatici	28.569	22.404

della vaccinazione [3]. Infatti, il nostro modello prevede una notevole protezione di gregge anche nei soggetti di età 0,5–8 anni e ≥ 75 anni dove rispettivamente QIVe e MF59-TIV devono essere utilizzati in maniera preferenziale [1]. Il modello epidemiologico ha, infatti, predetto correttamente la tipica correlazione inversa tra l'incidenza dell'influenza e l'età. Inoltre, il modello ha anche predetto le differenze dell'incidenza (sotto)tipo specifiche a seconda della fascia di età. Ad esempio, le stagioni dominate dal sottotipo A(H3N2) interessavano relativamente più anziani rispetto a quelle dominate da A(H1N1) e B (vedi Figura 1). Una recente analisi di Caini et al. [47] condotta in 29 Paesi nel periodo 1999–2014 conferma quanto detto sopra. Lo stesso è anche vero per quel che riguarda l'eccesso di mortalità (sia AC che P&I) dimostrato da Rizzo et al. [26]: le stagioni dominate da A(H3N2) sono associate ai tassi di eccesso di mortalità diverse volte più alti rispetto alle stagioni dominate dai virus appartenenti a A(H1N1) o B.

Il terzo punto di forza del modello è legato al fatto che la maggior parte delle stime di VE proveniva dalle revisioni/sistematiche e meta-analisi [17–19], mentre, ad esempio, i report HTA precedenti [5–7] hanno imputato matematicamente l'efficacia di QIVe.

Inoltre, tutti i parametri epidemiologici utilizzati per la stima del *burden* della malattia e i costi provengono da studi condotti a livello Nazionale e pubblicati nella letteratura scientifica internazionale.

Il principale limite del presente modello è legato alla disponibilità di stime di efficacia sul campo di QIVc (essendo un prodotto nuovo) disponibili in letteratura. Al fine di ovviare a tale problematica, solo gli scenari conservativi sono stati considerati. In particolare, è stato assunto che la stima di VE relativa di QIVc vs QIVe è maggiore di zero solo nei confronti del virus A(H3N2). Lo studio di Boikos et al. [21] è stato condotto nella stagione 2017/18. In quell'epoca, il vaccino QIVc conteneva solo A(H3N2) come *seed cell-derived* (mentre gli altri tre virus erano *seed* ancora *egg-derived*). La stagione 2017/18 negli Stati Uniti è stata inoltre caratterizzata dalla predominanza del sottotipo A(H3N2) [48]. A partire dalla prossima stagione 2019/20 tutti i quattro *seed* di QIVc saranno *cell-derived* come dalle recenti raccomandazioni dell'OMS [49]. Pertanto, è plausibile che QIVc presenterà stime di VE sul campo anche nei confronti di A(H1N1)pdm09 e B. Infatti, un recentissimo

studio di Yang et al. [50] sottolinea l'importanza delle mutazioni *egg-adaptive* di A(H1N1)pdm09 che altera l'antigenicità dei *seed* vaccinali *egg-derived*.

L'introduzione di QIVc sul mercato Europeo a partire dalla stagione 2019/20 (che a differenza degli Stati Uniti si basa più frequentemente sulle gare di appalto) molto probabilmente determinerà una proliferazione degli studi farmaco-economici dell'introduzione di QIVc nei diversi contesti europei. I decisori politici italiani avranno un'ottima possibilità di confrontare i nostri risultati con quelli di modelli futuri, tenendo conto la complessità dei singoli modelli.

CONCLUSIONE

L'introduzione di QIVc in Italia nei soggetti di età 9–74 anni è un “good value for money”. L'efficacia maggiore di QIVc rispetto a QIVe nei confronti del sottotipo A(H3N2) è associata a una notevole protezione di gregge anche nei soggetti di età 0,5–8 anni e ≥ 75 anni dove rispettivamente QIVe e MF59-TIV sono utilizzati in maniera preferenziale. In breve, il presente modello suggerisce che l'introduzione di QIVc in Italia è consigliabile.

LA VALUTAZIONE DI IMPATTO SUL BUDGET DELL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE (QIVc) IN ITALIA: RISULTATI DI UN MODELLO STATICO

INTRODUZIONE

Una valutazione economica completa di una tecnologia sanitaria emergente non può prescindere dall'analisi di impatto sul budget (BIA, *Budget Impact Analysis*). Solitamente condotta in aggiunta all'analisi di costo-efficacia, BIA è sempre più richiesta da parte dei servizi sanitari nazionali, regionali e locali (i cosiddetti *budget holders*) [51]. Mentre una valutazione di costo-efficacia è volta a determinare l'efficienza economica, rispondendo quindi alla domanda se la nuova tecnologia è un “good value for money”, della nuova tecnologia, BIA permette di pianificare l'impatto finanziario e risponde alla domanda se l'introduzione della nuova tecnologia è sostenibile in un dato contesto

[52]. Infatti, non tutte le tecnologie sanitarie ritenute costo-efficaci sono anche sostenibili economicamente dal SSN [53].

Nei paragrafi precedenti, utilizzando un innovativo modello dinamico, abbiamo dimostrato che l'introduzione di QIVc in Italia nei soggetti di età tra 9 e 74 anni è altamente costo-efficace o *cost-saving* a seconda della prospettiva dello studio e/o dalla fascia di età considerata. I risultati riportati nelle Tabelle 17 e 18 dimostrano potenzialmente anche l'impatto sul budget della completa sostituzione di QIVe con QIVc, tuttavia, l'introduzione di QIVc in Italia sarà certamente graduale. Per questo motivo è stata condotta una BIA statica complementare volta a quantificare un impatto sul budget dell'introduzione di QIVc nelle singole Regioni italiane. Va comunque sottolineato che la presente analisi sottostima notevolmente l'impatto dell'introduzione di QIVc in Italia in quanto un tipico modello di impatto sul budget è statico e quindi non considera la protezione di gregge indotta dalla vaccinazione.

METODI

Il razionale e l'obiettivo dello studio

Le Regioni italiane sono responsabili della pianificazione, del finanziamento e dell'implementazione dei servizi sanitari incluse le vaccinazioni. Infatti, ogni singola Regione adotta il suo piano regionale prevenzione vaccinale sulla base di quanto riportato in quello Nazionale [54].

Le sfide per i *policy makers* regionali si sviluppano intorno alla capacità di identificare correttamente le tecnologie con benefici adeguati rispetto ai costi [55]. Le aziende sanitarie regionali infatti operano nel rispetto dei vincoli di budget che sono spesso poco flessibili specialmente nel breve tempo [56].

La presente analisi, quindi, ha come obiettivo principale quello di valutare la sostenibilità dell'introduzione del nuovo vaccino antinfluenzale QIVc nelle Regioni italiane.

La struttura analitica del modello e le assunzioni base

A differenza del modello di costo-efficacia riportato sopra, la presente BIA è un modello statico (albero decisionale) che quindi

non permette di stimare gli effetti indiretti dell'introduzione di QIVc in Italia. All'interno dell'albero decisionale, il ramo dell'infezione (Figura 9) simula l'epidemiologia dell'influenza e utilizza i tassi di attacco base (i.e. il tasso di attacco nella popolazione non vaccinata) stimati nelle meta-analisi condotte precedentemente (vedi sotto). La popolazione vaccinata avrà una certa riduzione dell'incidenza dell'influenza a seconda dall'efficacia considerata per i singoli vaccini. Il ramo della malattia è invece identico a quello utilizzato nel modulo del burden dell'analisi di costo-efficacia (Figura 3).

L'orizzonte temporale, il tasso di sconto e la prospettiva dello studio

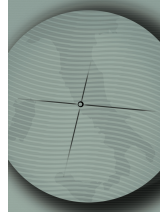
L'orizzonte temporale è stato fissato a tre anni che è tipico nei modelli di BIA [57]. L'orizzonte temporale più lungo (e.g. 5 anni) è stato ritenuto inopportuno data la continua evoluzione del mercato dei vaccini influenzali, a causa dell'elevata probabilità di ingresso sul mercato nazionale, nei prossimi anni, di nuovi vaccini. Come dalle linee guida per la conduzione di BIA [57] non è stato applicato alcun tasso di sconto.

La prospettiva dello studio è quella dei Servizi Sanitari Regionali (SSR) che sono responsabili della pianificazione e del finanziamento della campagna vaccinale. Per tale motivo solo i costi diretti a carico dei SSR sono stati considerati.

Gli scenari valutati e le quote di mercato

Lo scenario attuale considera la pratica corrente raccomandata dal Ministero della Salute [1] e prevede l'utilizzo di due tipologie dei vaccini (QIVe e MF59-TIV). Lo scenario alternativo prevede l'introduzione del vaccino QIVc nella popolazione di età 9-74 anni che sostituisce una quota di QIVe. È stata assunta una penetrazione progressiva del mercato da parte di QIVc: il 5% nella stagione 2019/20, il 10% nella stagione 2020/21 e il 15% nella stagione 2021/22. Tali quote di mercato sono state ritenute plausibili anche considerando l'esperienza pregressa della progressiva sostituzione di TIVe con QIVe.

Sulla base della rVE di QIVc vs QIVe nei confronti del virus A(H3N2) (il 36,2% vs il 19,3%) e delle CV (costanti vs crescenti)



sono state sviluppate quattro diverse ipotesi. In particolare, nell'ipotesi della CV costante è stato assunto che le CV non si modifichino nell'arco di 3 anni, rimanendo a livello delle CV del 2018. Nell'ipotesi della CV crescente è stato considerato il trend positivo delle CV nella popolazione generale osservato negli ultimi quattro anni (dal 13,6% al 15,3%) [58]. L'incremento medio stimato è del 4%. La Tabella 20 riassume le ipotesi valutate.

Popolazione di riferimento

La popolazione eleggibile è costituita dagli individui di età tra 9 e 74 anni. Le stime delle popolazioni regionali si basano sullo scenario mediano della previsione ISTAT [59] e sono riportate nella Tabella 21.

Input del modello: i parametri relativi all'influenza

Il modello statico dell'influenza prevede la stima del tasso di attacco base; i parametri su cui si basa il modello sono stati estratti da due meta-analisi [60,61] condotte utilizzando i

dati provenienti da studi clinici randomizzati e controllati sull'efficacia dei vaccini influenzali e degli antivirali (Tabella 22). I dati relativi alla proporzione dei diversi sottotipi virali per fascia di età provengono dalla sorveglianza virologica della regione Lombardia (dato in fase di pubblicazione, comunicazione personale Prof. Elena Pariani) (Tabella 22).

In seguito all'influenza un individuo può presentarsi dal proprio medico di fiducia (MMG o PLS). Le probabilità di entrare in contatto con un MMG o PLS in seguito a un episodio di influenza non complicata dipende dall'età (Tabella 23) ed è stato stimato da un recente studio italiano di Perrotta et al. [62]. Lo studio è basato sull'attività di Inluweb (www.inluweb.it), un sistema di partecipazione volontaria online per il monitoraggio dell'influenza in Italia, durante tre stagioni consecutive.

Le probabilità delle complicanze e dell'ospedalizzazione sono le stesse utilizzate nel modello di costo-efficacia (vedi sopra).

Input del modello: i parametri relativi alla vaccinazione

Le CV nelle singole Regioni presentano

FIGURA 9

RAPPRESENTAZIONE SEMPLIFICATA DEL RAMO INFEZIONE

Ramo infezione

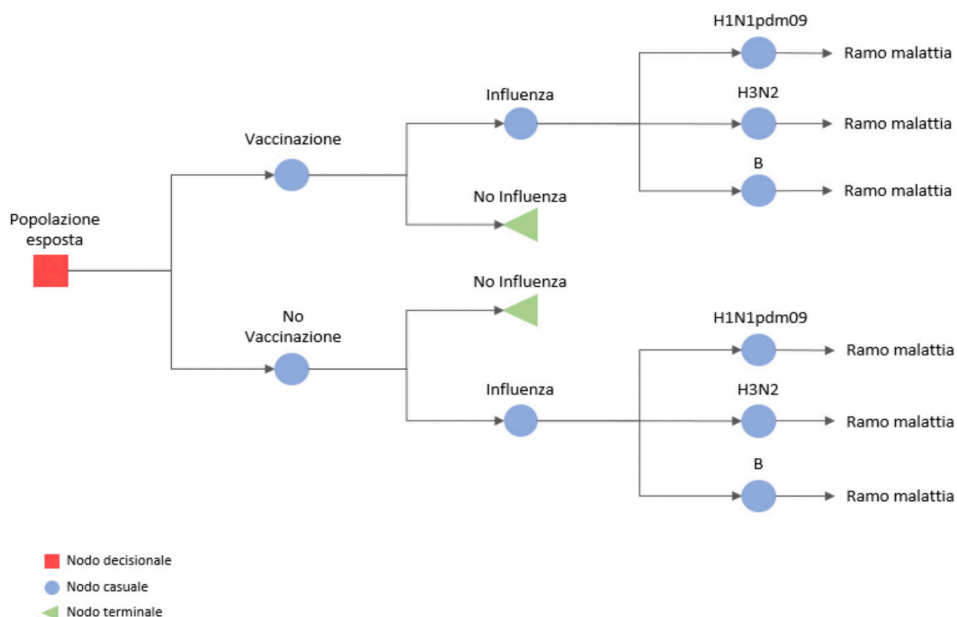


TABELLA 20

LE IPOTESI VALUTATE NELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET		
Ipotesi	rVE QIVc vs QIVe contro A(H3N2), %	Copertura vaccinale
1	36,2	Costante
2	36,2	Incremento annuo del 4%
3	19,3	Costante
4	19,3	Incremento annuo del 4%

una notevole variazione. Nel presente modello sono state considerate le ultime (anno 2018) stime ufficiali delle CV, provenienti dal sistema informativo territoriale su Sanità e Salute Health for All [13] (Tabella 24). I parametri relativi alla VE sono identici a quelli utilizzati nel modello di costo-efficacia (Tabella 5).

Input del modello: i parametri relativi alla vaccinazione

Considerando che l'analisi è stata condotta dalla prospettiva dei SSR, sono stati considerati solo i costi diretti [57]. I parametri relativi ai costi attribuibili alla campagna vaccinale (Tabella 8) e alla gestione ambulatoriale od ospedaliera dell'influenza non complicata o complicata (Tabelle 9–13) sono gli stessi utilizzati nel modello dinamico.

Tutti i costi sono espressi in Euro (€) e sono relativi all'anno 2018.

RISULTATI

La Tabella 25 riporta l'impatto sul budget dei SSR (al netto delle CV) dell'introduzione di QIVc con la sua crescente penetrazione del mercato, passando dal 5% nella stagione 2019/20 al 15% nella stagione 2021/22. Come atteso, l'impatto netto è determinato dalla popolazione residente, essendo il minimo in Valle d'Aosta

e il massimo in Lombardia. In termini relativi, l'impatto sul budget è molto esiguo: nell'arco di tre anni l'introduzione di QIVc aumenterebbe le spese regionali per la campagna vaccinale dei soli 0,29–0,51%. L'impatto triennale è minimo nella Regione Lombardia (0,29%) ed è massimo in Puglia (0,51%).

Non sono state osservate delle variazioni sostanziali, assumendo le condizioni dell'ipotesi 2 con la crescente copertura vaccinale (Tabella 26).

Il modello è risultato poco sensibile all'abbassamento della rVE di QIVc vs QIVe contro A(H3N2) dal 36,2% al 19,3% (ipotesi 3 e 4): rispetto allo scenario attuale senza QIVc l'introduzione di QIVc nelle Regioni italiane aumenterebbe le spese sanitarie regionali relative alla stagione influenzale media dei soli 0,30–0,56% (Tabelle 27 e 28).

CONCLUSIONI

Il presente modello di impatto sul budget dimostra che l'introduzione di QIVc in Italia a prezzo di acquisto di € 8,00 è altamente sostenibile in tutte le Regioni italiane incluse quelle in Piano di Rientro. A fronte dei benefici maggiori in termini di riduzione del burden grazie a QIVc dimostrati dal modello dinamico, la sua introduzione in Italia aumenterebbe le spese sanitarie regionali per una campagna vaccinale media del solo <0,60% anche sotto le assunzioni più conservative.

TABELLA 21

PREVISIONE DELLA DINAMICA DELLA POPOLAZIONE ITALIANA ISTAT DI ETÀ 9-74 ANNI, PER ANNO E REGIONE

Regione	Anno		
	2019	2020	2021
Piemonte	3.485.628	3.485.098	3.487.284
Valle d'Aosta	101.857	101.948	102.170
Lombardia	8.116.579	8.147.427	8.182.723
Trentino-Alto Adige	865.991	870.944	876.909
Veneto	3.966.234	3.968.513	3.976.141
Friuli-Venezia Giulia	966.163	964.785	965.349
Liguria	1.213.288	1.210.271	1.209.080
Emilia-Romagna	3.559.907	3.573.937	3.591.029
Toscana	2.987.048	2.995.265	3.002.695
Umbria	703.037	703.196	703.849
Marche	1.218.757	1.219.490	1.219.886
Lazio	4.820.460	4.838.741	4.857.202
Abruzzo	1.061.847	1.061.592	1.061.942
Molise	250.624	251.024	251.239
Campania	4.833.779	4.829.182	4.816.780
Puglia	3.309.334	3.300.610	3.287.842
Basilicata	461.569	460.703	459.658
Calabria	1.599.458	1.597.259	1.595.013
Sicilia	4.155.100	4.104.287	4.097.656
Sardegna	1.351.476	1.347.064	1.342.114

TABELLA 22

IL TASSO DI ATTACCO BASE E LA DISTRIBUZIONE DEI (SOTTO)TIPI VIRALI, PER CLASSE DI ETÀ E (SOTTO)TIPO

Classe di età, anni	Tasso di attacco base		Distribuzione per (sotto)tipo					
			A(H1N1)pdm09		A(H3N2)		B	
	%	Rif	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
9-17	19,2	60	13,4	10,1-17,6	38,7	33,4-44,2	47,9	42,4-53,5
18-64	6,6	60	31,3	28,5-34,2	37,1	34,2-40,1	31,6	28,8-34,6
65-74	5,7	61	18,7	12,4-27,1	52,3	43,0-61,6	29,0	21,2-38,2

TABELLA 23

LA PROBABILITÀ DELLA VISITA MEDICA IN CASO DI INFLUENZA NON COMPLICATA, PER CLASSE DI ETÀ

Classe di età, anni	%
9-17	57,6
18-64	32,7
65-74	36,9

TABELLA 24

LE COPERTURE VACCINALI UTILIZZATE NEL MODELLO, PER CLASSE DI ETÀ E REGIONE

Regione	Classe di età, anni					
	9-14	15-17	18-44	45-64	≥65	65-74 ^a
Piemonte	0,7	0,8	1,6	6,5	47,9	38,4
Valle d'Aosta	0,5	0,7	1,5	6,2	44,7	32,3
Lombardia	0,7	0,7	1,0	3,6	47,7	36,7
Trentino-Alto Adige	1,0	0,8	1,3	5,3	45,6	37,4
Veneto	1,3	1,5	2,4	8,0	55,1	48,8
Friuli-Venezia Giulia	0,7	1,1	2,4	8,2	55,7	48,2
Liguria	1,0	1,4	3,0	10,4	50,1	39,0
Emilia-Romagna	1,7	1,5	2,7	9,4	53,3	42,7
Toscana	4,8	7,2	2,7	9,5	55,3	43,1
Umbria	0,4	0,7	1,7	8,0	63,4	46,7
Marche	1,0	1,4	1,9	8,4	50,0	41,9
Lazio	1,1	1,3	2,6	10,0	51,8	43,1
Abruzzo	0,7	0,9	1,5	6,6	49,1	38,1
Molise	0,6	1,6	2,4	11,4	61,0	42,4
Campania	2,6	3,2	2,8	11,9	57,4	41,2
Puglia	6,9	10,8	3,0	14,0	59,4	44,0
Basilicata	1,3	2,3	3,0	10,7	53,2	44,2
Calabria	0,9	1,5	1,3	7,8	61,2	39,1
Sicilia	1,2	2,0	2,8	12,1	54,3	43,8
Sardegna	1,4	1,4	2,3	7,4	44,0	33,3

Note: ^aIl dato è relativo al tasso di vaccinazione antinfluenzale dichiarato dai partecipanti al sondaggio Passi d'Argento nell'anno 2013

Bibliografia

- [1] 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>.
- [2] FluNews-Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews/FluNews_2018-17.pdf.
- [3] 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>.
- [4] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(3):1-20.
- [5] Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, et al. Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®). *QIIPH* 2015;4(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2015-v4-n5.pdf>.
- [6] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, et al. The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra (®) in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(1 Suppl 1): E1-E86.
- [7] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zaccaro D, Gasparini R, et al. Valutazione di Health Technology (HTA) del vaccino antinfluenzale

TABELLA 25

IMPATTO SUL BUDGET NETTO DELL'INTRODUZIONE DI QIVc NELLE REGIONI ITALIANE, PER REGIONE E ANNO
[IPOTESI 1: L'EFFICACIA RELATIVA DI QIVc VS QIVe CONTRO A(H3N2) DEL 36,2% E LE COPERTURE VACCINALI COSTANTI]

Regione	Impatto sul budget netto, €			Impatto triennale, €	
	2019/20	2020/21	2021/22	Totale	Variazione rispetto allo scenario attuale, %
Piemonte	35.548	71.686	108.875	216.109	0,37
Valle d'Aosta	885	1.791	2.729	5.406	0,32
Lombardia	62.500	126.402	192.721	381.624	0,29
Trentino-Alto Adige	7.113	14.410	22.079	43.601	0,30
Veneto	48.928	98.787	150.697	298.412	0,43
Friuli-Venezia Giulia	12.814	25.645	38.875	77.335	0,46
Liguria	16.122	32.268	48.687	97.077	0,46
Emilia-Romagna	43.609	88.159	134.404	266.172	0,43
Toscana	45.528	91.884	139.085	276.497	0,51
Umbria	8.516	17.208	26.196	51.920	0,43
Marche	13.900	28.154	42.786	84.840	0,41
Lazio	57.875	117.467	178.904	354.246	0,43
Abruzzo	10.333	20.970	32.038	63.342	0,36
Molise	3.246	6.606	10.064	19.916	0,46
Campania	58.382	118.682	179.928	356.991	0,42
Puglia	49.080	99.125	149.712	297.918	0,50
Basilicata	5.939	12.097	18.449	36.485	0,46
Calabria	15.641	31.856	48.665	96.162	0,36
Sicilia	53.188	107.686	163.262	324.136	0,45
Sardegna	13.480	27.270	41.296	82.046	0,37

- adiuvato nella popolazione anziana italiana. QIJPH 2017;6(9). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
- [8] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Determina 18 febbraio 2019. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, dei medicinali per uso umano «Bevespi Aerosphere» e «Flucelvax Tetra», approvati con procedura centralizzata. (Determina n. 18317/2019). (19A01381) (GU Serie Generale n.54 del 05-03-2019). Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/03/05/19A01381/sg>.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Health for All – Italia. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/archivio/14562>.
- [14] Istituto Superiore di Sanità (ISS). La Sorveglianza Passi d'Argento. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/VaccinazioneAntinfluenzale>.
- [15] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione al 01/01/2018. Disponibile su: <http://demo.istat.it/index.html>.

TABELLA 26

IMPATTO SUL BUDGET NETTO DELL'INTRODUZIONE DI QIVc NELLE REGIONI ITALIANE, PER REGIONE E ANNO [IPOTESI 2: L'EFFICACIA RELATIVA DI QIVc VS QIVe CONTRO A(H3N2) DEL 36,2% E LE COPERTURE VACCINALI CRESCENTI DEL 4% ANNUO]

Regione	Impatto sul budget netto, €			Impatto triennale, €	
	2019/20	2020/21	2021/22	Totale	Variazione rispetto allo scenario attuale, %
Piemonte	35.548	74.553	117.759	227.861	0,39
Valle d'Aosta	885	1.863	2.951	5.700	0,34
Lombardia	62.500	131.458	208.447	402.406	0,30
Trentino-Alto Adige	7.113	14.987	23.880	45.980	0,32
Veneto	48.928	102.738	162.994	314.660	0,45
Friuli-Venezia Giulia	12.814	26.671	42.047	81.533	0,48
Liguria	16.122	33.559	52.660	102.341	0,48
Emilia-Romagna	43.609	91.685	145.372	280.666	0,45
Toscana	45.528	95.560	150.434	291.522	0,54
Umbria	8.516	17.896	28.334	54.746	0,45
Marche	13.900	29.280	46.278	89.458	0,43
Lazio	57.875	122.166	193.503	373.543	0,45
Abruzzo	10.333	21.809	34.653	66.795	0,38
Molise	3.246	6.870	10.885	21.001	0,48
Campania	58.382	123.429	194.610	376.421	0,44
Puglia	49.080	103.090	161.929	314.100	0,53
Basilicata	5.939	12.580	19.955	38.474	0,48
Calabria	15.641	33.130	52.636	101.408	0,38
Sicilia	53.188	111.993	176.584	341.765	0,47
Sardegna	13.480	28.361	44.666	86.507	0,39

- [16] 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 pharmaco-economic studies. *Drug Inf J.* 2001; 35:189-201.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Boikos T. Effectiveness of the cell culture- and egg-derived, seasonal influenza vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere influenza season. Presentato al NFID Clinical Vaccinology Course, Novembre 2018.
- [22] 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.
- [23] 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.

TABELLA 27

 IMPATTO SUL BUDGET NETTO DELL'INTRODUZIONE DI QIVc NELLE REGIONI ITALIANE, PER REGIONE E ANNO
 [IPOTESI 2: L'EFFICACIA RELATIVA DI QIVc VS QIVe CONTRO A(H3N2) DEL 19,3% E LE COPERTURE VACCINALI COSTANTI]

Regione	Impatto sul budget netto, €			Impatto triennale, €	
	2019/20	2020/21	2021/22	Totale	Variazione rispetto allo scenario attuale, %
Piemonte	37.136	74.890	113.746	225.773	0,39
Valle d'Aosta	924	1.870	2.850	5.644	0,34
Lombardia	65.386	132.239	201.625	399.249	0,30
Trentino-Alto Adige	7.435	15.062	23.079	45.576	0,32
Veneto	51.119	103.213	157.456	311.788	0,45
Friuli-Venezia Giulia	13.385	26.787	40.608	80.780	0,48
Liguria	16.821	33.666	50.798	101.284	0,48
Emilia-Romagna	45.530	92.043	140.332	277.905	0,45
Toscana	47.692	96.253	145.700	289.645	0,54
Umbria	8.894	17.973	27.362	54.229	0,45
Marche	14.516	29.403	44.687	88.606	0,43
Lazio	60.384	122.564	186.676	369.624	0,44
Abruzzo	10.794	21.906	33.470	66.169	0,38
Molise	3.386	6.892	10.499	20.777	0,48
Campania	60.970	123.944	187.907	372.821	0,44
Puglia	51.436	103.875	156.872	312.183	0,53
Basilicata	6.198	12.626	19.258	38.082	0,48
Calabria	16.339	33.279	50.843	100.460	0,38
Sicilia	55.492	112.357	170.352	338.202	0,47
Sardegna	14.073	28.471	43.118	85.662	0,39

- [24] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008;167(7):775-85.
- [25] 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.
- [26] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5):694-9.
- [27] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Rivalutazioni monetarie. Disponibile su: <http://rivaluta.istat.it:8080/Rivaluta/>.
- [28] Struttura Interregionale Sanitari Convenzionati (SISC). 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.
- [29] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Fluarix Tetra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_043132_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [30] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Vaxigrip Tetra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_044898_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [31] Garattini L, Catelnuovo E, Lanzeni D, Viscarra C. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmacoeconomia Percorsi Terapeutici* 2003;4(2):109-14.
- [32] 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.

TABELLA 28

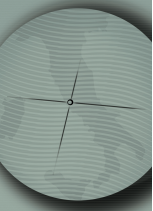
 IMPATTO SUL BUDGET NETTO DELL'INTRODUZIONE DI QIVc NELLE REGIONI ITALIANE, PER REGIONE E ANNO
 [IPOTESI 2: L'EFFICACIA RELATIVA DI QIVc VS QIVe CONTRO A(H3N2) DEL 19,3% E LE COPERTURE VACCINALI
 CRESCENTI DEL 4% ANNUO]

Regione	Impatto sul budget netto, €			Impatto triennale, €	
	2019/20	2020/21	2021/22	Totale	Variazione rispetto allo scenario attuale, %
Piemonte	37.136	77.886	123.028	238.050	0,40
Valle d'Aosta	924	1.945	3.082	5.952	0,35
Lombardia	65.386	137.528	218.077	420.992	0,32
Trentino-Alto Adige	7.435	15.665	24.962	48.062	0,33
Veneto	51.119	107.341	170.305	328.765	0,47
Friuli-Venezia Giulia	13.385	27.859	43.922	85.166	0,50
Liguria	16.821	35.012	54.943	106.776	0,50
Emilia-Romagna	45.530	95.724	151.783	293.037	0,47
Toscana	47.692	100.103	157.589	305.384	0,56
Umbria	8.894	18.692	29.595	57.180	0,47
Marche	14.516	30.579	48.333	93.428	0,45
Lazio	60.384	127.467	201.909	389.759	0,47
Abruzzo	10.794	22.782	36.201	69.776	0,39
Molise	3.386	7.167	11.356	21.910	0,50
Campania	60.970	128.902	203.240	393.112	0,46
Puglia	51.436	108.030	169.673	329.139	0,55
Basilicata	6.198	13.131	20.829	40.159	0,50
Calabria	16.339	34.610	54.991	105.940	0,40
Sicilia	55.492	116.851	184.253	356.597	0,49
Sardegna	14.073	29.610	46.636	90.320	0,41

- [33] 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.
- [34] Cremonesi P, Di Bella E, Montefiori M. Cost analysis of emergency department. *J Prev Med Hyg* 2010;51(4):157-63.
- [35] 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.
- [36] Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/23313/Nomenclatore+tariffario+regionale/39bc54d6-6ee5-431e-98fe-1a60f2579721?version=1.0>.
- [37] Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto.
- [38] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tasso di occupazione al Q3 2018. http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_TAXOCCU1.
- [39] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Occupati per ore settimanali lavorate e numero di ore settimanali lavorate pro capite. http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_ORELAVMED.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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
- [43] 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/>.
- [44] McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-44.
- [45] Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24.
- [46] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Conti economici territoriali, anno 2017. Disponibile su: https://www.istat.it/it/files/2018/12/Report_Conti-regionali_2017.pdf.
- [47] Caini S, Spreuwenberg P, Kuszniierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):269.
- [48] Garten R, Blanton L, Elal AIA, Alabi N, Barnes J, Biggerstaff M. Update: Influenza activity in the United States during the 2017-18 season and composition of the 2018-19 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(22):634-42.
- [49] World Health Organization (WHO). Candidate vaccine viruses and potency testing reagents for development and production of vaccines for use in the northern hemisphere 2019-2020 influenza season. Disponibile su: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2019_20_north/en/.
- [50] Yang L, Cheng Y, Zhao X, Wei H, Tan M, Li X, et al. Mutations associated with egg adaptation of influenza A(H1N1)pdm09 virus in laboratory based surveillance in China, 2009-2016. *Biosafety Health* 2019 (In press).
- [51] Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005;5(1):65-79.
- [52] Orlewska E, Gulácsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):807-27.
- [53] Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002397.
- [54] Bonanni P, Ferro A, Guerra R, Iannazzo S, Odone A, Pompa MG, et al. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev*. 2015;39(4 Suppl 1):146-58.
- [55] Atella V, Kopinska J. I costi delle nuove tecnologie sanitarie. I Quaderni della Fondazione Farmafactoring, 05.2018. Disponibile su: <http://www.fondazionefarmafactoring.it/documents/53057/56132/5+Quaderno+2018/86320c2b-5358-43d6-be25-21cd8d77431e>.
- [56] di Luciana AG, Alampi D, Camussi S, Ciaccio G, Guaitini P, Lozzi M, et al. La sanità in Italia: il difficile equilibrio tra vincoli di bilancio e qualità dei servizi nelle Regioni in Piano di Rientro. Disponibile su: https://www.bancaditalia.it/pubblicazioni/altri-atti-convegni/2017-lungo-sentiero-stretto/4_Aimone.pdf.
- [57] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
- [58] Ministero della Salute. Influenza: dati coperture vaccinali. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>.
- [59] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Previsioni della popolazione. Disponibile su: <http://demo.istat.it/previsioni2017/index.php?lingua=ita>.
- [60] Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7: iii-xiii.
- [61] 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.
- [62] 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.





Aspetti organizzativi della vaccinazione antinfluenzale in Italia: nuove sfide per una strategia preventiva efficace nell'ottica della medicina di popolazione orientata al valore

Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero

INTRODUZIONE

La vaccinazione rappresenta uno degli interventi più efficaci, costo-efficaci e sicuri in Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive.

Obiettivi dei programmi di prevenzione vaccinale sono:

- il conferimento di uno stato di protezione a soggetti che, per ragioni legate alle loro condizioni di salute, o di natura epidemiologica, comportamentale, occupazionale, siano a rischio di contrarre determinate infezioni;
- l'eradicazione o riduzione del burden di alcune malattie infettive per le quali non si disponga di terapie efficaci o che possano determinare complicanze gravi.

L'impostazione di un piano preventivo corretto, oltre alla disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace, richiede la conoscenza dell'epidemiologia e del meccanismo di diffusione dell'agente patogeno e la conseguente adozione di strategie e procedure operative mirate alla significativa riduzione del numero di soggetti suscettibili nella popolazione [1].

L'influenza è una malattia infettiva di rilevante importanza per la Sanità Pubblica, per gli aspetti legati tanto alla gestione dei casi clinici e delle complicanze durante l'epidemia influenzale stagionale, quanto alla corretta attuazione di misure preventive idonee a ridurre il *burden* sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

e sui cittadini. L'epidemia influenzale è, infatti, responsabile di buona parte dell'eccesso di mortalità registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo durante la stagione invernale, che interessa per lo più soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente se affetti da malattie croniche [2].

La forma più efficace di prevenzione è la vaccinazione antinfluenzale e obiettivi della campagna vaccinale stagionale sono:

- ridurre il rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte;
- ridurre la probabilità di trasmissione a soggetti ad elevato rischio di complicanze o di ospedalizzazione;
- ridurre i costi sociali correlati alla morbosità e mortalità dell'infezione.

Principale *target* dell'offerta del vaccino antinfluenzale sono i soggetti di età ≥ 65 anni, nonché le categorie a rischio, per i quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 riportano, quali obiettivi minimo e ottimale di copertura perseguibili per la vaccinazione rispettivamente il 75% e il 95% [1,3].

Nonostante tali raccomandazioni, l'alta incidenza dell'influenza nella popolazione, l'elevato impatto sanitario e socio-economico della malattia e delle sue complicanze e la disponibilità di un ampio spettro di vaccini sicuri, efficaci e costo-efficaci, le coperture vaccinali persistono a livelli piuttosto bassi e ben al di sotto del valore raccomandato [2]. Appare pertanto sempre più prioritaria la necessità di

definire e attuare strategie preventive mirate ed efficaci, volte a migliorare la gestione dei diversi presidi antinfluenzali, assegnando ad ogni fascia di popolazione il vaccino più indicato. Infatti, ai fini della riduzione dei casi di complicanze e morte, obiettivo cardine della vaccinazione antinfluenzale, non tutti i vaccini sono uguali e interscambiabili, essendo ciascuno più adatto alle esigenze preventive di specifici strati della popolazione e categorie di rischio, e la garanzia di un'adeguata protezione per ogni cittadino richiede l'applicazione del principio di appropriatezza vaccinale [3,4].

I VACCINI ANTINFLUENZALI E LA NUOVA FRONTIERA DELLE COLTURE CELLULARI

Attualmente, in Italia, è disponibile un ampio spettro di vaccini antinfluenzali sicuri ed efficaci (cfr Capitolo 3):

- vaccini influenzali inattivati (VII),
- vaccini influenzali inattivati adiuvati (con MF59[®]),
- vaccino influenzale vivo attenuato (LAIV) quadrivalente (per il quale non esiste un distributore ufficiale per il mercato italiano [3]).

I VII attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono un *mix* di vaccini a virus split, ottenuti grazie all'utilizzo di detergenti/solventi organici che disgregano il virus e costituiti pertanto da particelle virali disgregate ed altamente purificate, e a subunità, costituiti solo dagli antigeni di superficie del virus, emoagglutinina (HA) e neuroaminidasi (NA), purificati. Si distinguono VII trivalenti (TIV), che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un virus di tipo B, e VII quadrivalenti, che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B [3].

Uno dei prodotti trivalenti contiene l'adiuvante MF59[®], un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. I vaccini stagionali adiuvati con MF59[®] sono autorizzati, al momento, per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥ 65 anni. La funzione degli adiuvanti è quella di potenziare la risposta immunitaria alla vaccinazione e per questo essi trovano particolare indicazione per l'immunizzazione dei soggetti anziani e di quelli poco rispondenti. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante [2,3].

Il LAIV quadrivalente è un vaccino influenzale vivo attenuato, autorizzato (ma per

il quale non esiste un distributore ufficiale per il mercato italiano [3]) per l'utilizzo nella fascia d'età compresa tra 2 e 59 anni e somministrato con spray intranasale. Esso contiene ceppi influenzali attenuati, in modo da non causare influenza, adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo da replicarsi nella mucosa nasale anziché nel tratto respiratorio inferiore [3].

Fino ad oggi, i vaccini antinfluenzali sono stati ottenuti attraverso piattaforme di produzione tradizionali, che utilizzano virus coltivati in uova embrionate di pollo. Queste piattaforme presentano alcune limitazioni tecnico-economiche, tra cui l'incapacità di soddisfare il volume di dosi necessario in caso di epidemie diffuse e pandemie. Ciò ha incentivato, negli ultimi due decenni, lo sviluppo di piattaforme vaccinali alternative, basate su coltura cellulare, che hanno richiamato ulteriore attenzione da parte della comunità scientifica con la pandemia H1N1 del 2009, circostanza in cui la domanda complessiva di vaccino è quasi raddoppiata. I recenti sviluppi nelle tecnologie di produzione hanno contribuito notevolmente a perfezionare la piattaforma vaccinale basata su colture cellulari, che, in combinazione con altre tecnologie (virus vivi attenuati e proteine ricombinanti, utilizzo di adiuvanti, ecc.), può essere utilizzata sia per la produzione di vaccini stagionali, sia per mitigare la carenza di vaccino in caso di pandemia, consentendo ai produttori di rispondere rapidamente all'aumento della domanda mondiale di vaccini influenzali stagionali e pandemici [5,6].

Secondo quanto recentemente affermato dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la tecnologia delle colture cellulari è potenzialmente più flessibile rispetto a quella tradizionale, che si basa su un'adeguata fornitura di uova. Inoltre, il vaccino antinfluenzale basato su colture cellulari può potenzialmente offrire miglior protezione rispetto ai vaccini antinfluenzali ottenuti da piattaforme di produzione tradizionali, essendo caratterizzato da componenti virali più simili a quelle dei virus influenzali circolanti [7].

Inoltre, secondo recenti dati, nella stagione 2017/18 i vaccini antinfluenzali ottenuti su colture cellulari sono stati associati ad una riduzione delle ospedalizzazioni rispetto ai quadrivalenti tradizionali (10.7%; 95% CI 7.5 - 13.7) [8].

Nel 2016, negli Stati Uniti, è stato approvato il Vaccino Influenzale Quadrivalente ottenuto

su colture cellulari QIVc (cfr capitolo 4), che protegge da quattro ceppi di virus dell'influenza: due sottotipi A - A(H3N2), A(H1N1) - e due tipi B [9]. Nel mese di ottobre 2018, il QIVc ha ottenuto parere positivo per l'utilizzo a partire dai nove anni d'età da parte del Comitato che valuta i farmaci per l'uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) [10]. Nel mese di Dicembre 2018, il QIVc è stato inoltre autorizzato all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea [11]. Si prevede pertanto il lancio del nuovo vaccino in Europa per la stagione influenzale 2019/20.

RACCOMANDAZIONI GENERALI PER L'IMPIEGO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per tutti i soggetti di età ≥ 6 mesi che non presentino controindicazioni al vaccino [3]. Al di sotto dei 6 mesi il vaccino antinfluenzale non è abbastanza immunogenico e non conferisce sufficiente protezione, per cui in questa fascia d'età la vaccinazione con i vaccini attualmente disponibili non è autorizzata né raccomandata [12].

La campagna vaccinale antinfluenzale si svolge generalmente da metà ottobre a fine dicembre con offerta attiva e gratuita nella popolazione ultrasessantacinquenne e in categorie a rischio e/o di particolare valenza sociale. Tali categorie includono: anziani (>65 anni), persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza (individui in età compresa tra 6 mesi e 65 anni affetti da patologie quali tumori, diabete mellito, epatopatie croniche, malattie respiratorie croniche, malattie cardiovascolari, ecc., donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, bambini ed adolescenti in trattamento con acido acetilsalicilico, individui ricoverati in lungodegenza); persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio di complicanze influenzali (medici e personale di assistenza sanitaria, familiari e contatti di soggetti ad alto rischio); categorie di lavoratori particolarmente esposti la cui malattia comporterebbe ricadute negative su pubblici servizi di primario interesse collettivo (forze di polizia, vigili del fuoco) e produttività, personale lavorativo esposto ad animali potenzialmente fonte di infezione per virus influenzali non umani (allevatori, veterinari, ecc.) (Tabella 1). La popolazione

non appartenente a categorie a rischio che desideri vaccinarsi può acquistare il vaccino in farmacia con prescrizione medica [3].

Il vaccino induce una protezione che perdura per sei-otto mesi a partire da due settimane dopo la somministrazione, dopodiché tende a declinare [13]. Ciò, unitamente al fatto che i ceppi circolanti possono subire mutazioni, rende la vaccinazione necessaria all'inizio di ogni nuova stagione. La via di somministrazione è intramuscolare, con iniezione in corrispondenza della faccia antero-laterale della coscia fino ai 2 anni di età e nel deltoide per tutti i soggetti in età >2 anni. Il vaccino antinfluenzale può essere co-somministrato, in sedi corporee e con siringhe diverse, con altri vaccini senza provocare alcuna interferenza immunologica [3].

SCelta DEI VACCINI: RACCOMANDAZIONI PER ETÀ E GRUPPI DI RISCHIO SPECIFICI

La scelta di una prestazione sanitaria - sia essa di carattere preventivo, diagnostico, terapeutico o riabilitativo - deve necessariamente rispondere a criteri di efficacia, efficienza, sicurezza e appropriatezza, in quanto dimensioni essenziali della qualità dell'assistenza sanitaria. Nello specifico, la "dimensione appropriatezza", data la sua complessità e multidimensionalità è strettamente correlata a tutte le altre e assume un ruolo determinante nel panorama della politica sanitaria internazionale già dalla fine degli anni '80, momento in cui la RAND Corporation, il Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa e l'OMS si esprimono al riguardo, provando a definire cosa è e cosa non è una prestazione sanitaria "appropriata". Le prime definizioni ponevano l'accento sul rapporto rischi-benefici, considerando "appropriata" una procedura il cui beneficio atteso supera le eventuali conseguenze negative con un margine sufficientemente ampio, tale da ritenere che valga la pena effettuarla. Nel tempo, il mutato contesto economico ha reso necessario porre l'accento anche sulla sostenibilità economica dei trattamenti sanitari [14].

In Italia, il termine "appropriatezza" compare nel contesto normativo con il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, divenendo uno dei criteri per la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Da questo momento nel nostro Paese si inizia a parlare di "appropriatezza clinica" e "appropriatezza organizzativa" e si arriva poi alla seguente definizione del

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. In altre parole, dunque, l'appropriatezza riguarda l'effettuazione di una procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel setting più adatto [14].

Anche la scelta del vaccino deve

TABELLA 1

CATEGORIE PER LE QUALI LA VACCINAZIONE STAGIONALE È RACCOMANDATA E L'OFFERTA ATTIVA E GRATUITA

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
 - a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopulmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);
 - b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
 - c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30);
 - d) insufficienza renale/surrenale cronica;
 - e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
 - f) tumori;
 - g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
 - h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
 - i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
 - j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);
 - k) epatopatie croniche.
- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.

Persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio:

- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato)

Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:

- Forze di polizia
- Vigili del fuoco
- Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie.
- Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.

Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:

- Allevatori
- Addetti all'attività di allevamento
- Addetti al trasporto di animali vivi
- Macellatori e vaccinatori
- Veterinari pubblici e libero-professionisti

Altre categorie

- Donatori di sangue

Modificato da: Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019.

necessariamente rispondere a criteri di appropriatezza, che devono guidare l'utilizzo dei vaccini disponibili in base alle caratteristiche e alle esigenze delle diverse fasce d'età e gruppi specifici della popolazione. A tal fine, relativamente alla vaccinazione antinfluenzale, ogni anno il Ministero della Salute pubblica una Circolare *ad hoc* che, sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, fornisce indicazioni specifiche. La Circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo

dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019" riporta, infatti, le indicazioni su dosaggio e modalità di somministrazione e riassume le raccomandazioni per la scelta del vaccino antinfluenzale per età e gruppi di rischio specifici (Tabella 2) [3].

Il PNPV 2017-19, considerata l'evoluzione scientifica e tecnologica in questo settore, non fa riferimento alle caratteristiche specifiche di ciascun vaccino, ma raccomanda il raggiungimento del massimo livello possibile di

TABELLA 2

RACCOMANDAZIONI SULLA SCELTA DEI VACCINI PER ETÀ E GRUPPI DI RISCHIO SPECIFICI

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	-2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta -1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di mis-match tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV non è disponibile, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile. Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente.
≥ 65 anni	-sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) -trivalente (TIV) adiuvato con MF59	-1 dose (0,50 ml) -1 dose (0,50 ml)	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.

Modificato da: Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019.

protezione in rapporto al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi [1].

Secondo le indicazioni del Ministero della Salute, l'utilizzo del vaccino tetravalente sarebbe preferibile, a partire dai 6 mesi d'età, per la vaccinazione di: bambini e adolescenti, operatori sanitari, addetti all'assistenza e adulti con condizioni di malattia cronica. Ciò in considerazione:

- a. dell'impatto del virus di tipo B, relativamente maggiore in soggetti giovani;
- b. del mismatch, verificatosi per il quarto anno consecutivo, tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo B presente nel vaccino trivalente, con conseguente incremento del burden, epidemiologico (numero dei casi di influenza e mortalità correlata all'infezione) ed economico (costi), della malattia;
- c. della superiorità statistica della risposta immunologica suscitata dal vaccino quadrivalente rispetto al trivalente nei confronti del ceppo B non incluso nel trivalente;
- d. della conseguente raccomandazione da parte dello *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ai Paesi Membri di utilizzo del vaccino quadrivalente [3,15,16].

Le evidenze a supporto di tale raccomandazione dimostrano come la disponibilità di dati epidemiologici aggiornati in merito alla caratterizzazione molecolare, la prevalenza e l'impatto dell'influenza B nella popolazione sia di importanza cruciale al fine di definire misure preventive efficaci [15].

Il vaccino trivalente adiuvato appare invece la scelta più indicata per la vaccinazione degli anziani (in particolare della popolazione di età ≥ 75 anni). Ciò in ragione del peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) in questa fascia di età e dell'evidenza, per la stessa fascia, di una migliore immunogenicità ed efficacia della formulazione adiuvata del vaccino trivalente rispetto al non adiuvato trivalente e quadrivalente. Gli anziani hanno una ridotta capacità di risposta agli stimoli antigenici e risulta quindi più appropriata per loro la scelta di un vaccino che sia in grado di potenziare la risposta immunitaria [2,3]. Diverse evidenze scientifiche disponibili mostrano per il vaccino trivalente adiuvato, rispetto ai vaccini non adiuvati, una maggiore

immunogenicità, particolarmente pronunciata per i ceppi appartenenti al virus A(H3N2), sia omologhi (i.e. simili ai ceppi inclusi nel vaccino) che eterologhi (i.e. diversi dai ceppi inclusi nel vaccino) [2]. Inoltre, secondo i risultati di una recente revisione sistematica della letteratura scientifica, negli anziani il vaccino trivalente adiuvato: a) ha un'efficacia assoluta (cioè rispetto alla non vaccinazione) del 60% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e del 51–93% nel prevenire le ospedalizzazioni per polmonite/influenza, infarto del miocardio e ictus; b) rispetto ai vaccini non adiuvati, permette di ridurre i casi di influenza confermata in laboratorio del 63% e le ospedalizzazioni per polmonite/influenza del 25% [17]. Evidenze come queste hanno portato anche il *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) del Regno Unito a raccomandare l'impiego negli over 65 del vaccino adiuvato [18].

Nel panorama delle opzioni disponibili per ridurre il rilevante tasso di ospedalizzazioni e di mortalità correlati all'influenza, ulteriori prospettive sono offerte dalle tecnologie vaccinali prodotte attraverso piattaforme alternative, basate su coltura cellulare [5,6]. Il vaccino QIVc, ottenuto con questo metodo innovativo, consente di evitare mutazioni di virus, che si possono invece verificare utilizzando il metodo di produzione tradizionale su uova e che sono legate all'adattamento del virus alla crescita su questo substrato. Il vaccino QIVc offre pertanto maggiore corrispondenza fra i ceppi virali vaccinali e quelli circolanti rispetto ai vaccini ottenuti con il metodo di produzione tradizionale e può offrire una migliore protezione nei confronti dell'infezione in molte stagioni influenzali [7].

Dal 24 al 26 settembre 2018 ad Atlanta, Stati Uniti d'America, si è tenuta la riunione di consultazione e informazione dell'OMS sulla composizione dei vaccini antinfluenzali da utilizzare per la campagna di vaccinazione dell'emisfero australe nel 2019. L'OMS ha raccomandato di cambiare il virus H3N2 prodotto su uova (A/Switzerland/8060/2017 (H3N2) -like virus) ma non quello prodotto su cellule (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016-like virus [19]). Questa decisione, conforme con i dati che stanno emergendo sul vaccino prodotto su colture cellulari [7], rappresenta un'ulteriore incoraggiante prospettiva in merito all'efficacia di questa tecnologia vaccinale innovativa.

VALUE-BASED HEALTHCARE, APPROPRIATEZZA E PERSONALIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA IN PREVENZIONE PRIMARIA

Come si è visto, l'offerta vaccinale antinfluenzale offre un ampio ventaglio di possibilità, consentendo una personalizzazione dell'assistenza anche in ambito di prevenzione primaria e rispondendo a criteri di appropriatezza, sia clinica che organizzativa. Il discorso relativo alla vaccinazione antinfluenzale, infatti, deve necessariamente includere valutazioni cliniche, ma anche considerazioni di carattere organizzativo. Si è detto che appropriatezza è "fare la cosa giusta, al paziente giusto, nel setting assistenziale giusto", ed è quest'ultimo aspetto che non può essere sottovalutato nel momento in cui si tirano le somme delle coperture vaccinali e si programma una nuova campagna vaccinale. Nel nostro Paese, le coperture sono ancora lontane dagli obiettivi fissati per i gruppi target. I dati relativi alle coperture vaccinali della popolazione generale relativi alla stagione 2017/18 appaiono stabili rispetto alla stagione 2016/17 e rimangono dunque ancora lontani dal picco massimo (registrato nella stagione 2005/06) (Figura 1), sebbene negli over 65enni si registri un lieve incremento (Figura 2) [20]. È necessario tuttavia sottolineare che, proprio negli anziani (categoria di persone a rischio), il valore di copertura (52,7%) si discosta notevolmente sia dai livelli

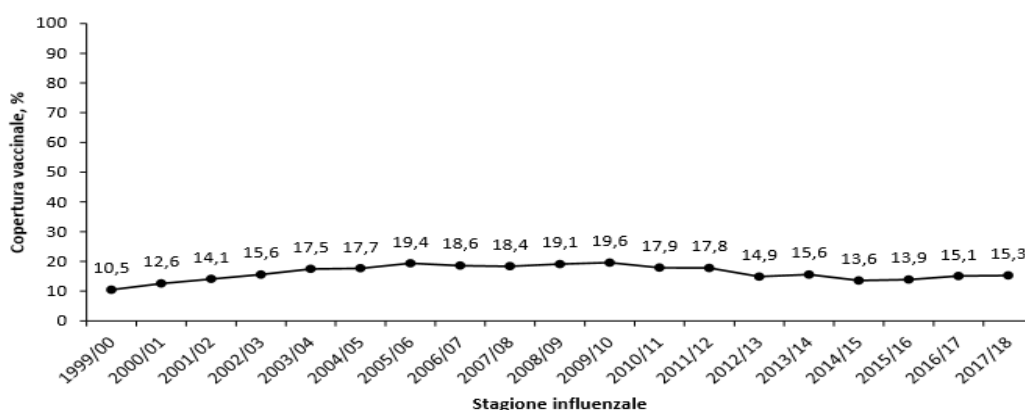
di copertura ottimali (95%) sia da quelli minimi (75%) [20]. Tale valore è inferiore di 15,6 punti percentuali rispetto a quello più alto raggiunto nella stagione 2005/06 (68,3%). Esso è comunque superiore rispetto al dato minimo raggiunto nella stagione 2014/15 (48,6%), in cui ingiustificati allarmismi e disinformazione contribuirono ad inficiare pesantemente la compliance vaccinale in questo target. Da sottolineare, inoltre, in generale, le differenze interregionali nei dati di copertura vaccinale, che negli over 65enni per la stagione 2017/18 arrivano anche a 28 punti percentuali circa (valori massimi raggiunti in Umbria e livelli minimi di copertura registrati nella Provincia Autonoma di Bolzano) (Tabella 3) [20].

Il quadro descritto mostra come il livello di immunizzazione non risulti sufficiente a garantire la protezione della popolazione, in particolare modo delle fasce più deboli e più suscettibili, determinando un incremento considerevole del burden di malattia.

Interessante, ai fini della programmazione di una corretta ed efficace campagna vaccinale, è la comprensione delle principali motivazioni che sottendono questi bassi livelli di copertura vaccinale nel nostro Paese. Come mostrato dalla survey della Commissione Europea sugli atteggiamenti dei cittadini europei nei confronti delle vaccinazioni, pubblicata ad aprile 2019, in Italia, a differenza della media europea – che raggiunge il 56% - soltanto il 15% della popolazione ritiene che l'influenza possa essere

FIGURA 1

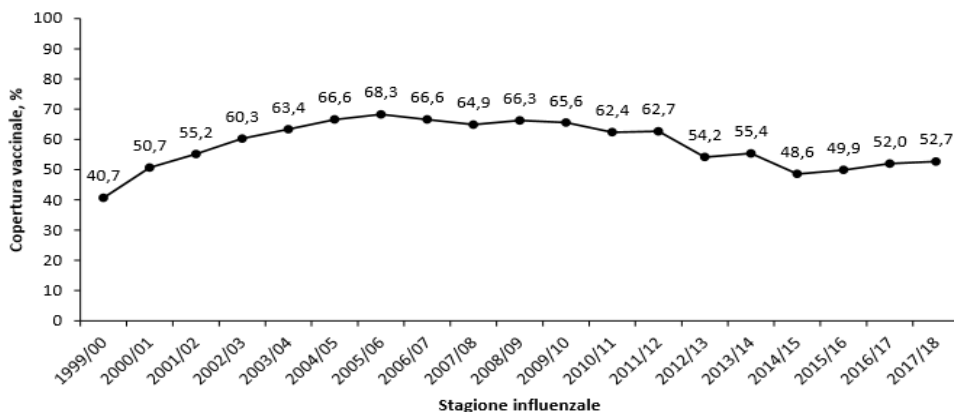
COPERTURE VACCINALI DELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA



Tratto da: Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie.

FIGURA 2

COPERTURE VACCINALI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA ITALIANA



Tratto da: Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie.

TABELLA 3

COPERTURE VACCINALI DELLA POPOLAZIONE ITALIANA PER FASCE D'ETÀ. STAGIONE 2017/18

Regione	Classe di età, anni								Totale
	0,5-2	2-4	5-8	9-14	15-17	18-44	45-64	>64	
Piemonte	0,3	0,6	0,6	0,7	0,8	1,6	6,5	47,9	14,5
Valle d'Aosta	0,2	0,6	0,3	0,5	0,7	1,5	6,2	44,1	12,6
Lombardia	0,5	1,1	0,9	0,7	0,7	1,0	3,6	47,7	12,1
PA Bolzano	0,5	0,5	0,8	0,5	0,5	1,1	4,5	35,3	8,6
PA Trento	2,2	2,1	1,7	1,5	0,8	1,7	5,9	53,5	14,0
Veneto	1,1	1,8	1,7	1,3	1,5	2,4	8,0	55,1	15,7
Friuli-Venezia Giulia	0,3	0,6	0,6	0,7	1,1	2,4	8,2	55,7	17,6
Liguria	1,0	2,0	1,8	1,0	1,4	3,0	10,4	50,1	18,3
Emilia-Romagna	1,2	1,8	1,8	1,7	1,5	2,7	9,4	53,3	16,5
Toscana	4,8	8,6	6,9	4,8	7,2	2,7	9,5	55,3	18,4
Umbria	0,1	0,4	0,4	0,4	0,7	1,7	8,0	63,4	18,8
Marche	0,6	1,1	1,0	1,0	1,4	1,9	8,4	50,0	15,3
Lazio	0,5	1,1	1,1	1,1	1,3	2,6	10,0	51,8	15,0
Abruzzo	0,3	0,8	0,7	0,7	0,9	1,5	6,6	49,1	13,9
Molise	0,2	0,4	0,5	0,6	1,6	2,4	11,4	61,0	18,8
Campania	2,7	4,1	3,9	2,6	3,2	2,8	11,9	57,4	15,4
Puglia	4,2	8,2	6,6	6,9	10,8	3,0	14,0	59,4	18,9
Basilicata	0,5	1,1	1,9	1,3	2,3	3,0	10,7	53,2	16,2
Calabria	0,8	1,2	1,2	0,9	1,5	1,3	7,8	61,2	15,6
Sicilia	1,0	1,4	1,5	1,2	2,0	2,8	12,1	54,3	15,8
Sardegna	1,5	2,2	2,2	1,4	1,4	2,3	7,4	44,0	13,2
Totale	1,4	2,4	2,2	1,8	2,5	2,2	8,7	52,7	15,3

Tratto da: Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie.

ancora oggi causa di morte (Figura 3). Ciò denota, dunque, una scarsa consapevolezza della potenziale gravità di questa patologia. Esistono, inoltre, notevoli differenze socio-demografiche nella proporzione di intervistati che menzionano determinate patologie infettive come fatali. Considerando il dato europeo complessivamente, la percentuale di soggetti che mostra consapevolezza della potenziale fatalità dell'influenza varia dal 64% delle persone con un livello di istruzione superiore al 49% di coloro che hanno lasciato la scuola entro i 15 anni d'età [21].

Altri motivi di resistenza alle vaccinazioni, non solo quella antinfluenzale, sono da rintracciarsi nella preoccupazione dell'insorgenza di gravi effetti collaterali (Figura 4), nella mancata consapevolezza dell'immunità di gregge (Figura 5) e nella convinzione che i vaccini siano importanti soltanto per i bambini (Figura 6). In relazione a questi ultimi due aspetti, inoltre, il dato italiano appare più preoccupante rispetto alla media europea; nel nostro Paese, infatti, le persone che tendono ad essere in disaccordo con l'affermazione secondo cui i vaccini siano importanti per proteggere non solo se stessi ma anche gli altri rappresentano il 12% rispetto al 7% della media europea. Il 23% degli italiani, inoltre, rispetto al 13% dei cittadini europei ritiene che i vaccini siano utili solo per i bambini [21].

Dalla *survey* emerge anche il ruolo

fondamentale che hanno i media, soprattutto la televisione, nel veicolare informazioni relative ai vaccini. Il 60% degli intervistati italiani e il 51% degli europei, infatti, dichiara di aver avuto notizie sui vaccini dalla televisione (Figura 7) [21].

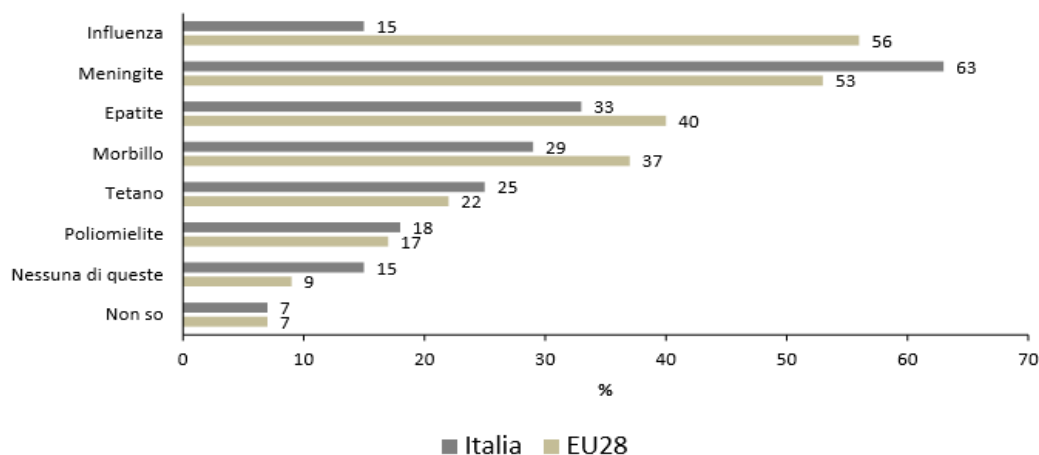
Questo dato deve necessariamente far riflettere sull'importanza dei mezzi di comunicazione e quindi sulla necessità di "sfruttare" questo canale in modo favorevole, strutturando campagne vaccinali che abbiano l'obiettivo di creare maggiore consapevolezza sulla potenziale fatalità delle malattie infettive, e dell'influenza nello specifico. Probabilmente, le strategie comunicative messe in atto finora non sono riuscite a rimarcare sufficientemente la gravità della patologia e la conseguente necessità della vaccinazione, motivo per cui potrebbe essere necessario un totale cambio di rotta, immaginando di impostare campagne di sensibilizzazione che si avvalgano di tecniche comunicative più moderne, più vicine a chi ascolta e, perché no, magari anche dai toni più forti e, in quanto tali, più efficaci.

Appare evidente, pertanto, come siano ancora necessari sforzi per sensibilizzare al valore della vaccinazione, sia la popolazione generale che quella dei professionisti sanitari. In particolar modo, la campagna di vaccinazione antinfluenzale è solitamente affidata all'assistenza primaria secondo diverse modalità organizzative in base al contesto

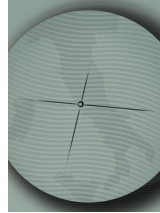
FIGURA 3

ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
PERCEZIONE DELLA POTENZIALE GRAVITÀ DELLE PATOLOGIE INFETTIVE

Secondo lei, quali delle seguenti malattie sono ancora oggi causa di morte nell'Unione Europea?



Modificata da [21].



di riferimento e, pertanto, fondamentale è il ruolo che giocano i medici di famiglia. Ciò è legato soprattutto alla possibilità che ha il medico di famiglia di mettere in atto una campagna antinfluenzale secondo un approccio di medicina di iniziativa e di popolazione. Questo perché il medico di famiglia rappresenta la figura che meglio conosce la

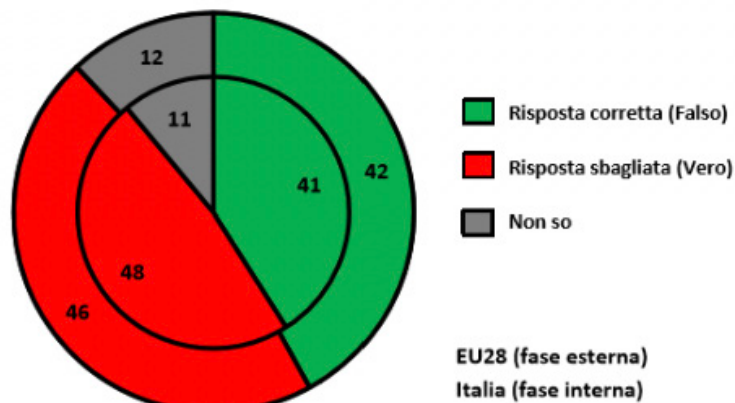
propria popolazione assistita ed è in grado di agire in modo proattivo, personalizzando l'assistenza e offrendo, dunque, attivamente, la giusta vaccinazione antinfluenzale alle persone che rientrano nelle categorie target, come da circolare ministeriale.

Ragionare in termini di medicina di popolazione in questo modo, rendendosi attivi

FIGURA 4

ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
PERCEZIONE DELLA FREQUENZA DI INSORGENZA DI GRAVI EFFETTI COLLATERALI LEGATI AI VACCINI

Mi dica per favore se ritiene che la seguente affermazione sia vera o falsa:
"I vaccini possono spesso provocare gravi effetti collaterali"

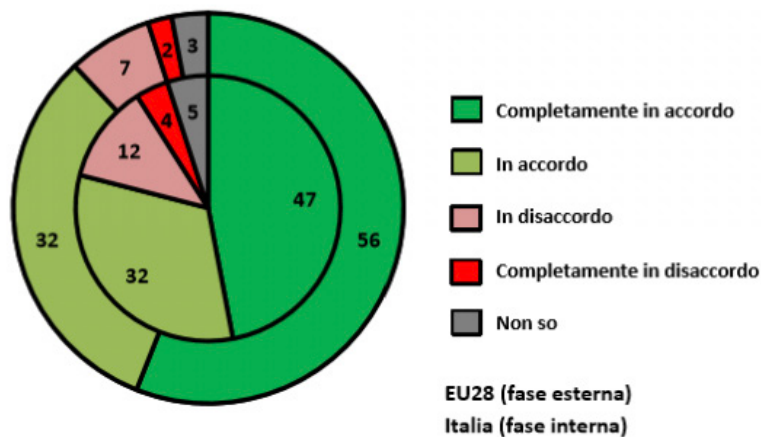


Modificata da [21].

FIGURA 5

ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
PERCEZIONE DELL'IMPORTANZA DEI VACCINI NEL PROTEGGERE NON SOLO SE STESSI MA ANCHE GLI ALTRI

In che misura è d'accordo o in disaccordo con la seguente affermazione?
"I vaccini sono importanti per proteggere non solo se stessi ma anche gli altri"

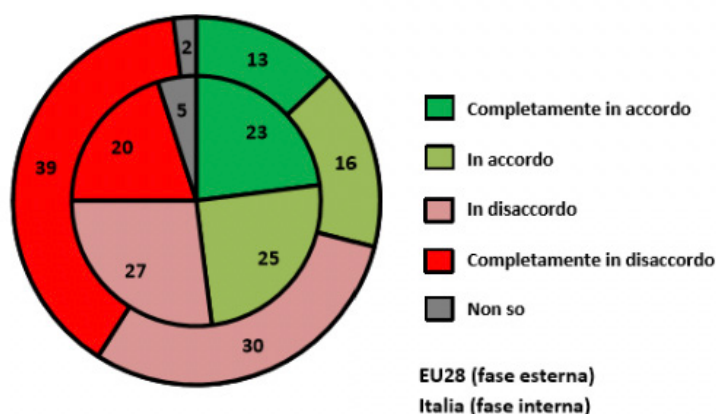


Modificata da [21].

FIGURA 6

ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
PERCEZIONE DELL'IMPORTANZA DEI VACCINI ANCHE NELLA POPOLAZIONE ADULTA

In che misura è d'accordo o in disaccordo con la seguente affermazione?
"I vaccini sono importanti soltanto per i bambini"



Modificata da [21].

nelle scelte di salute per i propri assistiti conferisce, dunque, ai medici nuove responsabilità che comprendono la massimizzazione del valore attraverso il raggiungimento degli *outcome* giusti per i pazienti giusti, nel posto giusto, con il minor uso di risorse [22].

Questo tipo di approccio supera anche i confini tradizionali di assistenza primaria, secondaria e terziaria, orientandosi verso una medicina che produca valore in tutte le sue declinazioni [22].

Se è vero, però, che i medici di famiglia giocano un ruolo da pivot nell'offerta vaccinale a partire dalla sensibilizzazione della popolazione alle vaccinazioni, quest'ultima dovrebbe vedere valorizzato anche il ruolo di altri attori, in primis quello delle farmacie territoriali.

Questo canale andrebbe notevolmente rafforzato nel nostro Paese, in quanto al momento soltanto il 12% della popolazione, rispetto al 20% della media europea, si rivolge al farmacista per chiedere informazioni sulle vaccinazioni (Figura 8) [21].

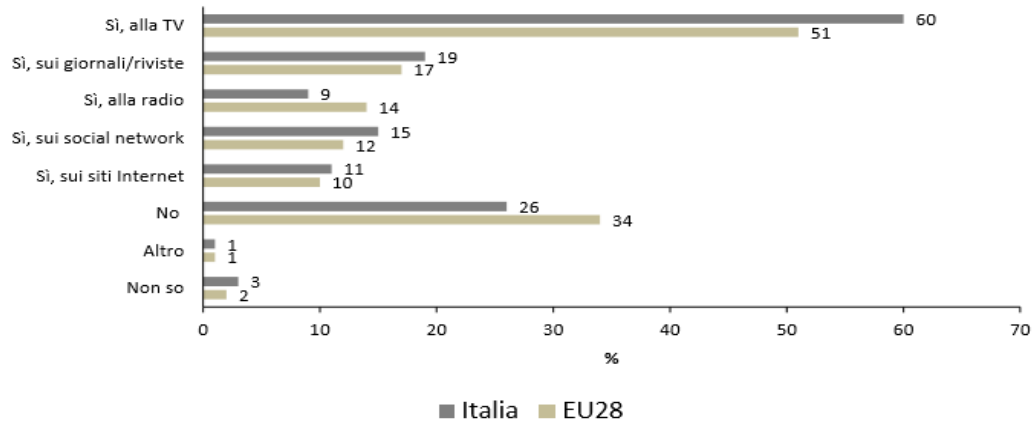
Lavorare sul coinvolgimento dei farmacisti nelle campagne di informazione rappresenta, dunque, una possibilità aggiuntiva per sensibilizzare la popolazione e, conseguentemente, incrementare le coperture vaccinali. Ciò in considerazione anche del ruolo fiduciario che spesso si crea, soprattutto in determinati contesti quali quelli rurali,

con questo professionista della salute, che, pertanto, avrebbe la possibilità di reclutare soggetti target in occasione dei consueti accessi in farmacia e indirizzarli al proprio medico di famiglia, contattandolo anche direttamente. Oltre a ciò, si potrebbe ipotizzare un coinvolgimento delle farmacie territoriali anche nell'approvvigionamento dei vaccini stessi, in modo da rendere tale processo più capillare e mirato. Per poter realizzare una tale integrazione, è necessario, tuttavia, il coinvolgimento attivo e proattivo di tutti gli attori interessati - dalle direzioni delle aziende sanitarie ai medici di famiglia e ai farmacisti - per delineare un modello organizzativo che tenga conto dei vari punti di vista e delle diverse possibilità di azione e di integrazione tra i vari livelli. Utile in tal senso potrebbe essere, ad esempio, un'anagrafe vaccinale informatizzata che consenta una comunicazione in rete tra il Distretto Socio Sanitario, il medico di famiglia e il farmacista, in modo da condividere in tempo reale le informazioni relative ai soggetti vaccinati/eleggibili alla vaccinazione, per singolo medico o pediatra di famiglia, e predisporre un sistema di offerta attiva coordinato tra le parti. Un tale modello integrato e coordinato sarebbe perfettamente in linea con i principi della medicina di popolazione e con il superamento dei confini dei livelli assistenziali, di cui si è detto sopra,

FIGURA 7

 ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
 IL RUOLO DEI MEDIA NELL'INFORMAZIONE RELATIVE AI VACCINI

Negli ultimi sei mesi, ha avuto accesso a informazioni sulla vaccinazione tramite i media?

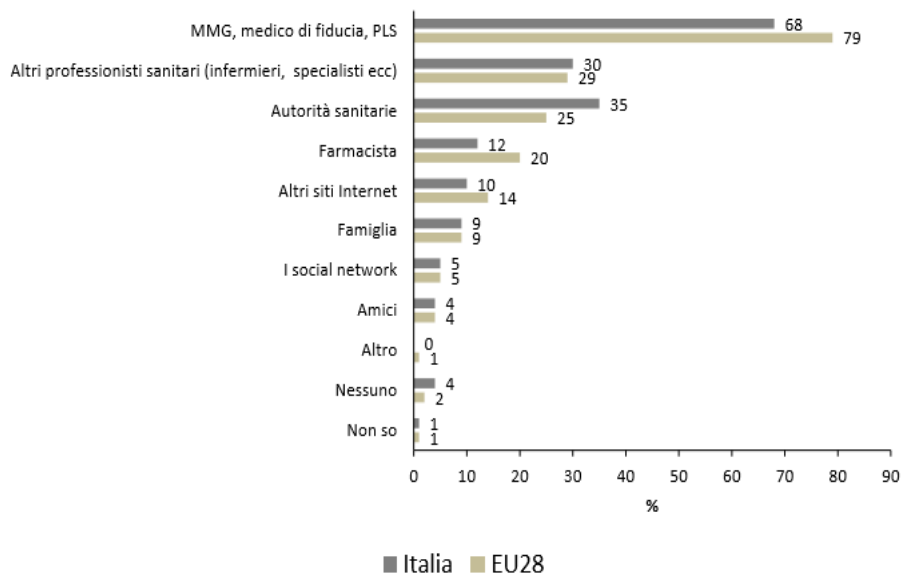


Modificata da [21].

FIGURA 8

 ATTEGGIAMENTI DEI CITTADINI EUROPEI NEI CONFRONTI DELLE VACCINAZIONI.
 FONTI DI INFORMAZIONI PER LE VACCINAZIONI.

Nella ricerca di informazioni sulla vaccinazione, quali delle seguenti fonti consulterebbe?



Modificata da [21].

incrementando il valore dell'assistenza.

Solitamente, in assistenza sanitaria il valore fa riferimento agli *outcome* di salute ottenuti in relazione alle risorse impiegate. Tuttavia, con il termine "valore" bisognerebbe intendere il *framework* per il miglioramento continuo della

qualità dell'assistenza e la prospettiva secondo la quale considerarlo è quella del paziente. In un sistema sanitario ben performante, infatti, il valore per il paziente si traduce in benefici per tutti gli attori coinvolti [23].

Nel caso specifico delle vaccinazioni,

inoltre, le considerazioni relative al valore, includono necessariamente anche il valore scientifico e sociale. Da un punto di vista scientifico, le vaccinazioni sono considerate una delle più grandi scoperte mediche di sempre, la cui importanza è paragonabile, per impatto sulla salute, alla possibilità di fornire acqua potabile alla popolazione [24].

Quello sociale, invece, rappresenta il valore aggiunto delle vaccinazioni rispetto alle altre tecnologie sanitarie ed è legato, principalmente, al fenomeno della “immunità di gregge” che fa sì che il valore sociale delle vaccinazioni si ripercuota sia sul singolo individuo che sulla collettività, racchiudendo, dunque, anche il concetto di equità in salute. Inoltre, il valore sociale delle vaccinazioni ne giustifica anche il favorevole rapporto costi/benefici, in quanto la spesa in vaccini

costituisce uno degli investimenti più redditizi per il Servizio Sanitario Nazionale in relazione al costo per anno di vita guadagnato e casi di malattia evitati [24].

In conclusione, in sanità l'attenzione ai miglioramenti in termini di qualità e sicurezza continua ad essere imprescindibile, ma tutte le attività devono necessariamente aggiungere valore e non solo migliorare le performance. Il processo decisionale basato sulle migliori evidenze in termini di benefici, rischi e costi, continua ad essere importante; questi paradigmi, tuttavia, sono necessari ma non sufficienti per affrontare le sfide di un secolo in cui le risorse sono limitate e i cittadini molto più esigenti rispetto al passato. Quello che sta emergendo è un nuovo paradigma: puntare al valore, incrementandolo attraverso la medicina di popolazione e la medicina personalizzata [22].

Bibliografia

- [1] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. GU Serie Generale n.41 del 18-2-2017. Disponibile online presso: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf [ultimo accesso 15.02.2019].
- [2] Maria Luisa Di Pietro, Andrea Poscia, Maria Lucia Specchia, Chiara de Waure, et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health* 2017, vol. 6, n. 9: 83-91.
- [3] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. Disponibile online presso: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null> [ultimo accesso 15.02.2019].
- [4] F. Mando' Tacconi, D. Panatto, P.L. Lai, A. Bechini, P. Bonanni, S. Boccalini. Le raccomandazioni nazionali, le politiche regionali e l'appropriatezza d'uso dei vaccini anti-influenzali in Italia: l'opinione dei medici vaccinatori. Atti del 51° Nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) “I primi 40 anni del Servizio Sanitario Nazionale: il contributo dell'igiene alla salute e all'equità”. Riva del Garda Centro Congressi, 17-20 ottobre 2018.
- [5] Hegde NR. Cell culture-based influenza vaccines: A necessary and indispensable investment for the future. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(5):1223-34.
- [6] Gregersen JP1, Schmitt HJ, Trusheim H, Bröker M. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol* 2011; 6(2):143-52.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Cell-Based Flu Vaccines. Disponibile online presso: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm> [Ultimo accesso: 19.02.2019].
- [8] Yun Lu, on behalf of the FDA, CMS, and Acumen Team. Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based influenza vaccines, 2017-18. ACIP Meeting, June 20, 2018. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-03-Lu-508.pdf>.
- [9] FDA. FDA approved the use of cell-isolated candidate vaccine viruses. August 31, 2016. Disponibile online presso: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM52228_0.pdf [ultimo accesso 19.02.2019].
- [10] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Positive opinion for Flucelvax Tetra. 18 October 2018. Disponibile online presso: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summarypositive-opinion-flucelvax-tetra_en.pdf

- [ultimo accesso 19.02.2019].
- [11] Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 25 gennaio 2019. Sintesi delle decisioni dell'Unione Europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1° December 2018 al 31 December 2018. (Pubblicate a norma dell'articolo 13 o dell'articolo 38 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio) (2019/C 32/01). Disponibile online presso: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125\(05\)&qid=1560959699946&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125(05)&qid=1560959699946&from=IT) [ultimo accesso 20.06.2019].
- [12] Moriarty LF, Omer SB. Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2721-8.
- [13] Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis.* 2018 Feb 14;217(5):731-741.
- [14] 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: Appropriatezza. Luglio 2012. Disponibile online presso: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf (Ultimo accesso: 05.03.2019).
- [15] Lapinski B, Pereira LA, Nogueira MB, Vidal LR, Riediger I, Debur MC, Presibella M, Raboni SM. Molecular epidemiology of influenza B virus and implications in immunization strategy, Southern Brazil. *Vaccine* 2018; 36(1):107-113.
- [16] JZí Beran, Mathieu Peeters, Walthère Dewé, Jolana Raupachová, Lenka Hobzová and Jeanne-Marie Devaster. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:224.
- [17] 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.
- [18] Public Health England. Guidance: Summary data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care. Disponibile online presso: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-supporting-data-for-adult-vaccines/summary-of-data-to-support-the-choice-of-influenza-vaccination-for-adults-in-primary-care> [ultimo accesso 21.02.2019].
- [19] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019 southern hemisphere influenza season. Disponibile online presso: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201809_recommendation.pdf?ua=1 [Ultimo accesso: 22.02.2019].
- [20] Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie. Disponibile online presso: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=19 (Ultimo accesso: 10.05.2019).
- [21] Special Eurobarometer 488. Report "Europeans' attitudes towards vaccination". Fieldwork March 2019. Publication April 2019. Disponibile online presso: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/20190426_special-eurobarometer-sp488_en.pdf (Ultimo accesso: 25.05.2019) e presso: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7998420.pdf> (Ultimo accesso: 25.05.2019).
- [22] Muir Gray. The shift to personalised and population medicine. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):200-1.
- [23] Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2477-81.
- [24] Ferro A, Bonanni P, Castiglia P. Il valore scientifico e sociale della vaccinazione. Società Italiana di Igiene. VaccinarSi – Informarsi sulle vaccinazioni. Disponibile online presso: <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vantaggi-rischi-vaccinazioni/il-valore-scientifico-e-sociale-della-vaccinazione> (Ultimo accesso: 06.03.2019).



Valutazione etica del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare (Flucelvax[®] Tetra)

Maria Luisa Di Pietro

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia virale acuta altamente contagiosa con un importante burden per la salute pubblica. In Italia, nelle stagioni influenzali 2010/11 – 2018/19, si è registrata una percentuale compresa tra 5% e 10% di sindromi simil-influenzali (*Influenza-Like Illness*, ILI) con un picco del 15% nella stagione 2017/18 (cfr. Capitolo 1).

Se a livello mondiale si registrano - ogni anno - da 3 a 5 milioni di casi di malattia severa e da 290.000 a 650.000 morti per complicanze respiratorie [1], in Italia i dati di FluNews mettono in evidenza un incremento - da imputare probabilmente al consolidamento del sistema di monitoraggio - dei casi gravi confermati (da 89 nella stagione 2015/16 a 809 nella stagione 2018/19) e dei decessi confermati (da 16 nella stagione 2013/14 a 198 nella stagione 2018/19) con un tasso di letalità tra i casi gravi che va dal 17,2% nella stagione 2013/14 al 36,0% nella stagione 2015/16 (cfr. Capitolo 2). Nello stesso Capitolo, viene messo in evidenza che le complicanze più gravi si manifestano nei soggetti vulnerabili per età o per condizione patologica di base. L'epidemia influenzale è, infatti, responsabile di buona parte dell'eccesso di mortalità registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo durante la stagione invernale, soprattutto tra i soggetti ultra 65enni con concomitanti malattie croniche [2].

Sono stati individuati quattro tipi di virus influenzali: A, B, C e D. Negli esseri umani, l'influenza A e l'influenza B sono responsabili della maggior parte dei casi clinici. I ceppi del virus dell'influenza A vengono suddivisi in sottotipi in base agli antigeni di

superficie [emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N)], che presentano piccole variazioni di anno in anno (*drift* antigenico) o occasionali grandi cambiamenti (*shift* antigenico), mentre l'influenza B ha due *lineages*, Victoria e Yamagata [3]. La distribuzione dei quattro tipi di virus influenzale più frequenti [A (H1N1; H3N2) e B (Victoria e Yamagata)] può variare a seconda della stagione. È stata registrata, in particolare, una predominanza del tipo A in sei stagioni influenzali (2010/11; 2011/12; 2012/13; 2014/15; 2016/17 e 2018/19) e del tipo B in tre stagioni influenzali (2012/13; 2015/16 e 2017/18) (cfr. Capitolo 1).

Il migliore intervento disponibile per prevenire la morbilità e la mortalità legate all'influenza è la vaccinazione, a cui fa seguito - in generale - una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni e di mortalità rispettivamente fino a 50–60% e 80% [4], con miglioramento delle condizioni di salute, della qualità vita, e riduzione dei costi sociali.

Il primo vaccino antinfluenzale prodotto 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 *lineages*), e sono stati prodotti anche nella modalità adiuvata al fine di ottimizzare la risposta immunitaria soprattutto nella popolazione ultra 65enne [5,6]. L'onere della malattia causata da ceppi di virus dell'influenza B di entrambi *lineages*, la difficoltà nel prevedere il lineage circolante e un livello

relativamente basso di protezione crociata tra i *lineages* sono le ragioni per cui - nelle più recenti formulazioni quadrivalenti - sono stati inseriti ceppi appartenenti a tutti e due *lineages* del virus B (QIV) [7,8]. Come si evince dalla revisione sistematica del Capitolo 3 del Report, i vaccini attualmente disponibili in Italia sono: altamente immunogeni nei bambini, adulti e anziani, efficaci nella popolazione pediatrica e sicuri anche se co-somministrati con vaccini anti-pneumococcici (PCV13 e PPV23) e/o contro l'herpes zoster.

La maggior parte dei vaccini sono stati, però, ottenuti attraverso coltura su uova embrionate di gallina (TIVE; QIVE), un habitat che potrebbe selezionare mutazioni capaci di ridurre la correlazione antigenica con i virus circolanti ed essere in parte responsabile di una più bassa efficacia del vaccino e della comparsa di reazioni allergiche legate alle proteine delle uova [9,10]. A questo si aggiunga la difficoltà di soddisfare il volume di dosi richieste in caso di epidemie e pandemie diffuse a causa della necessità di una grande quantità di uova embrionate di gallina (circa un uovo per ogni dose di vaccino antinfluenzale). Questa situazione ha portato ad implementare la ricerca sull'uso di sistemi alternativi per la produzione di vaccini, tra cui i vaccini basati su cellule o vaccini ricombinanti a base di proteine [11].

Flucelvax® Tetra, oggetto di questa valutazione etica in un processo di HTA è, per l'appunto, un vaccino quadrivalente prodotto con l'uso di cellule di mammifero (QIVc). Si tratta della linea cellulare 33016PF *Madin-Darby Canine Kidney* (MDCK), proveniente da rene di un cane.

LA DOMANDA ETICA

L'obiettivo dei programmi di HTA è valutare l'opportunità dell'introduzione di una nuova tecnologia nel sistema sanitario o la rivalutazione di tecnologie sanitarie già esistenti qualora siano disponibili nuovi dati o entrino nel mercato nuove alternative. Nell'ambito di questo processo, è essenziale tenere presente - accanto ai dati di efficacia, sicurezza, impatto economico e organizzativo - anche le ricadute che la tecnologia sanitaria in esame potrebbe avere sulla salute, sulla qualità di vita, sull'esercizio dell'autonomia del paziente e sull'equità nell'accesso ai trattamenti [12,13].

Si tratta di domande proprie della riflessione etica che - nel caso specifico della valutazione di Flucelvax® Tetra - investono anche il tema della prevenzione vaccinale e della tutela delle popolazioni più vulnerabili.

La possibilità di usufruire di un vaccino immunogenico, efficace e sicuro offre, infatti, una serie di vantaggi in termini di: vita, salute e qualità della vita; economici [riduzione dei costi diretti sanitari (assistenza sanitaria, trattamenti farmacologici, eventuale ricovero ospedaliero) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso di insorgenza della patologia]; sociali (attraverso il meccanismo di *herd immunity*, si persegue il duplice obiettivo di salvaguardia di chi si sottopone alla vaccinazione e "tutela" della restante popolazione). 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, frutto di una adeguata sperimentazione clinica sulla popolazione target, ma anche per richiamare l'attenzione sulla importanza della prevenzione vaccinale come esercizio di una duplice responsabilità: verso sé stessi e verso gli altri [14].

È da premettere che - a differenza degli altri ambiti di indagine che usano procedure per lo più standardizzate - la valutazione etica fa riferimento a diversi modelli e metodologie di analisi [15, 16], che vengono classificati come approccio descrittivo o normativo. Obiettivo dell'approccio descrittivo è presentare una lista di problematiche etiche, che vanno poi discusse e risolte collegialmente; l'approccio normativo porta di per sé alla formulazione di un giudizio morale (buona/cattiva o lecita/illecita) sulla tecnologia sanitaria in esame [17]. La metodologia di analisi - utilizzata in questa valutazione etica - fa riferimento all'approccio normativo e all'orientamento etico del Personalismo ontologicamente fondato o sostanzialista. Il Modello di analisi è il cosiddetto "metodo triangolare", che prevede tre fasi:

- raccolta e analisi dei dati di efficacia (immunogenicità, *efficacy* e *effectiveness* nel caso di un vaccino), di sicurezza e tollerabilità della tecnologia sanitaria in studio (fase conoscitiva);
- valutazione di come la tecnologia sanitaria in studio si rapporti al bene integrale della persona (tutela della vita e della salute; qualità della vita;

rispetto dell'autonomia; ricerca del bene comune);

- elaborazione del parere etico conclusivo, facendo emergere anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i *decision-makers* devono tenere conto qualora venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia in studio (*fase prescrittiva*) [18].

A. FASE CONOSCITIVA: LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO

Flucelvax[®]/Optaflu[®] (nomi di marca, rispettivamente, negli Stati Uniti /UE) è stato inizialmente concesso in licenza nel 2012 a *Novartis Vaccines & Diagnostics, Inc.*, come vaccino inattivato trivalente da coltura di cellule (TIVc) provenienti da una linea cellulare di mammifero [33016PF Madin-Darby Canine Kidney (MDCK)]. Flucelvax[®]/Optaflu[®] ha ottenuto un'ampia approvazione regolamentare ed è stato implementato in diversi Paesi, dopo che studi non clinici hanno dissipato ipotetiche preoccupazioni riguardanti l'oncogenicità e l'uso in soggetti allergici ai cani [19]. Il vaccino trivalente è stato, successivamente, trasformato in vaccino quadrivalente [QIVc (Flucelvax Quadrivalent[®])] e autorizzato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2016. Entrambi questi vaccini sono stati, tuttavia, prodotti a partire da capostipiti virali ottenuti su uova embrionate di gallina, il che non escludeva del tutto - nell'antigene del vaccino - la possibilità di mutazioni associate all'adattamento all'ambiente di coltura e la sua conseguente ridotta efficacia [20].

Nell'agosto 2016, FDA ha dato un'approvazione supplementare a Seqirus per l'uso di CVV (*Candidate Vaccine Virus*) isolati e propagati esclusivamente su cellule MDCK con la produzione di un vaccino inattivato quadrivalente (QIVc) [20]. Questo ha permesso la produzione - dall'isolamento iniziale del virus fino alla produzione completa del vaccino - di un vaccino contro il virus dell'influenza A(H3N2) completamente cellulare. Nell'autunno del 2017, per la prima volta, è stato utilizzato un vaccino stagionale per influenza (Flucelvax Quadrivalent[®]) contenente il virus dell'influenza A(H3N2) derivato da colture cellulari di mammifero come uno dei suoi quattro componenti [20]. Ad ottobre 2018, il vaccino ha ottenuto il parere positivo per

l'uso a partire dai 9 anni di età dal Comitato che valuta i farmaci per l'uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). In modo subordinato all'approvazione definitiva da parte della Commissione Europea, la casa farmaceutica prevede di lanciare il vaccino in Europa per la stagione influenzale 2019/20 e di commercializzarlo come Flucelvax[®] Tetra. Per la prossima stagione 2019/20 tutti i quattro seed vaccinali saranno cell-based come dalle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [21].

I vantaggi ricercati con il ricorso Flucelvax[®] Tetra, che è disponibile come sospensione per iniezione intramuscolo (0,5 ml) da inoculare nella parte alta del braccio, sono legati - innanzitutto - alla sua modalità di produzione che consente di:

- migliorare la protezione vaccinale contro i 4 ceppi stagionali rispetto ai vaccini ottenuti da uova embrionate di gallina in quanto più simili ai virus dell'influenza in corso, con l'obiettivo di ridurre il numero di casi di influenza e delle sue complicanze;
- evitare le possibili reazioni allergiche dovute alle proteine delle uova embrionate di gallina utilizzate per produrre gli altri vaccini;
- avere a disposizione grandi quantità di dosi vaccinali, non essendo richieste uova embrionate di gallina per la produzione [22].

B. FASE VALUTATIVA

Nella fase valutativa, verranno analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a Flucelvax[®] Tetra; i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita; il rispetto dell'esercizio dell'autonomia 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

Nell'analisi di una tecnologia sanitaria bisogna valutare - innanzitutto - la sua utilità clinica e la proporzionalità tra i benefici ricercati (efficacia) e i rischi prevedibili (sicurezza). La vita fisica è, infatti, per l'essere umano il valore "fondamentale" e in quanto tale esige

il massimo rispetto. Quindi, non solo vanno evitati i danni, ma vanno anche promossi salute e benessere.

La protezione offerta da un determinato vaccino viene valutata in base all'immunogenicità, l'efficacia teorica (*efficacy*) e l'efficacia sul campo o "reale" (*effectiveness*) [23]. 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., trial clinico) e quelle della "vita reale". Inoltre, ciascuno di questi parametri può essere quantificato su scala assoluta (i.e. confronto con la non vaccinazione o con il placebo) o relativa (i.e. confronto con un altro vaccino).

I dati di immunogenicità, *efficacy*, *effectiveness* e sicurezza contenuti nel Capitolo 4 del Report, di cui si riportano in modo sintetico le conclusioni, mostrano un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza del vaccino in esame. Per quanto riguarda immunogenicità e sicurezza, lo studio di Bart et al. - un trial clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, condotto su soggetti di età ≥ 18 anni in 40 centri in USA da novembre 2013 a luglio 2014 - ha confrontato il vaccino per l'influenza quadrivalente (QIVc) con due vaccini per l'influenza trivalenti (TIVc), originati dallo stesso processo di produzione. Tutti i vaccini contenevano gli stessi ceppi A/H3N2 e A/H1N1, mentre TIVc1 e TIVc2 contenevano i due lineage B opposti: TIVc1 B/Yamagata e TIVc2 B/Victoria. Dai risultati ottenuti si evince che QIVc è immunogenico e ben tollerato. I profili di immunogenicità e di sicurezza di QIVc e di TIVc sono comparabili in tutte le età valutate [24].

I dati sull'adulto trovano conferma anche nella popolazione pediatrica. Lo studio di Hartvickson et al., un trial clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, stratificato e condotto su minori in età compresa tra i 4 e i 18 anni in 90 siti in USA tra novembre 2013 e agosto 2014, ha confrontato QIVc con due TIVc originati dallo stesso processo di produzione. Tutti i vaccini contenevano gli stessi ceppi A(H3N2) e A(H1N1), mentre TIVc1 e TIVc2 contenevano i due lineage B opposti: TIVc1 B/Yamagata e TIVc2 B/Victoria [25]. QIVc, che ha dimostrato un uguale profilo di sicurezza e immunogenicità contro tutti e quattro i ceppi vaccinali senza segni di interferenza immunitaria rispetto all'aggiunta di un ceppo B di lineage alternativo rispetto a TIVc1 / TIVc2, sembra essere in grado di fornire una

protezione più ampia contro entrambi i lineage dell'influenza B nei bambini.

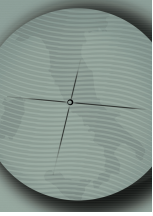
Oltre gli studi di *efficacy*, è stato effettuato - nella popolazione adulta in età ≥ 65 anni - uno studio retrospettivo di coorte su soggetti beneficiari del Sistema Medicalcare in USA per valutare la *effectiveness* di vaccini quadrivalenti ottenuti su colture cellulari (QIVc) e di vaccini ottenuti su cellule uovo embrionate di gallina (QIVe) versus vaccini trivalenti ad alte dosi, adiuvati o con dose standard ottenuti su cellule uovo embrionale di gallina, dal 6 agosto 2017 al 31 gennaio 2018 [26]. I risultati mettono in evidenza che, in oltre i 13 milioni di beneficiari, l'*effectiveness* relativa per i QIVc rispetto ai QIVe era del 10% (IC 95%: 7-13%). In un'analisi provvisoria di metà stagione, questa stima era del 16,5% (IC 95%: 10,3-22,2%). In un confronto a cinque vie, i QIVc (*effectiveness* relativa dell'11%, IC 95%: 8% - 14%) era più efficace rispetto ai QIVe nel prevenire gli accessi in ospedale per influenza.

Sempre nel Capitolo 4, viene fatto un aggiornamento della revisione di Manini et al. del 2015 sul vaccino trivalente per l'influenza prodotto su colture cellulari (TIVc), che aveva già messo in evidenza la non inferiorità di Flucelvax® /Optaflu® rispetto ai vaccini a base di uova embrionate di gallina in termini di immunogenicità, sicurezza e tollerabilità negli adulti e negli anziani, così come nella popolazione pediatrica [22].

B. 2. La qualità della vita

Premesso che l'analisi delle evidenze scientifiche mette in evidenza che Flucelvax® Tetra presenta un rapporto benefici attesi (immunogenicità, *efficacy* e *effectiveness*)/rischi prevedibili (tollerabilità/sicurezza) favorevole, è necessario - in un'analisi etica - valutare anche l'impatto che la tecnologia sanitaria può avere sulla qualità di vita dei soggetti vaccinati in termini di riduzione del carico di malattia e sofferenza, della non autosufficienza, della sospensione/perdita di vita di relazione e di attività lavorativa o scolastica.

La prevedibile riduzione dei casi di influenza sia nella popolazione pediatrica sia nella popolazione adulta/anziana e delle possibili complicanze, che possono richiedere interventi ambulatoriali o l'ospedalizzazione, depone senza dubbio per un miglioramento della qualità della vita. È quanto viene confermato



da studi specifici che hanno messo in evidenza che - in generale - il passaggio da TIV a QIV determina un incremento degli anni di vita ponderati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years* - QALY) con riduzione del numero delle ospedalizzazioni [27].

Nello specifico dei QIVc, il Capitolo 5 del Report mette in evidenza la possibilità di guadagnare - con l'uso di Flucelvax® Tetra - 3.842 QALY. L'analisi per i sottogruppi di età ha dimostrato che i maggiori beneficiari di QIVc saranno gli anziani di età compresa tra 65 e 74 anni di età, con 2.202 QALY guadagnati.

B. 3. Informazione e consenso

Uno degli elementi da tenere presenti nella valutazione etica di una tecnologia sanitaria è che l'impiego di un determinato trattamento sia frutto di una scelta libera e responsabile da parte del soggetto interessato. Si tratta del tema dell'informazione e della rilevazione del consenso o assenso (in caso di minore in grado di esprimere la sua adesione al trattamento), ossia di quell'atto con cui il soggetto - dopo aver ricevuto un'adeguata informazione e averla compresa - esprime il proprio accordo/disaccordo a ricevere un determinato trattamento preventivo, diagnostico o terapeutico. Dal punto di vista etico, la corretta osservanza del consenso/assenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole. In particolare, il soggetto deve conoscere il trattamento, i rischi che esso comporta e le eventuali alternative. Al diritto ad essere informato corrisponde l'obbligo del medico di informare.

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 gli stessi in modo poco attento senza valutare con estrema attenzione tutte le implicazioni, incluse quelle conseguenti a particolari condizioni fisiche, mentali e anche ambientali che possono determinare risposte differenti da quelle usuali.

È, pertanto, quanto mai opportuno che la somministrazione di Flucelvax® Tetra sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato, che

prenda in esame tutte le variabili legate alla condizione clinica del momento. Inoltre, i medici dovranno chiarire i benefici relativi anche all'impiego del vaccino rispetto alla possibilità di contrarre la patologia e la doverosità morale del soggetto di farsi vaccinare o di far vaccinare i minori che rappresentano legalmente ai fini della promozione della salute sia individuale sia collettiva [28].

B.4. La realizzazione del bene comune tra equità e differenza

La possibilità di disporre di un vaccino con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole e in grado di assicurare una buona qualità di vita a fronte di una patologia come l'influenza e alle sue possibili complicanze, dovrebbe comportare come logica conseguenza la possibilità di fornirlo a tutti coloro che rispondono ai criteri stabiliti negli studi clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità potrebbe, però, porre il problema se sia possibile garantire questo trattamento a tutti. Quali sono i criteri, che dovrebbero guidare la scelta?

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*). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore. La valutazione del rapporto rischi/benefici deve, allora, precedere sempre quella del rapporto costi/benefici nella scelta di un trattamento. Nella valutazione dell'impatto economico dell'influenza, vanno presi in considerazione non solo i costi diretti (ospedalizzazione, procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici, ecc.) e indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i *caregivers*), ma anche i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso tra vaccinazione e non vaccinazione, ma anche tra vaccinazione e malattia prevenuta.

La valutazione di Lucioni et al. mette proprio in evidenza che i costi diretti dell'influenza sono rappresentati dalle visite medie e specialistiche (35%), dai ricoveri (36%) e dal costo dei farmaci (27%) [29]. Lo studio

di Lai et al. ha stimato un costo complessivo nelle nove stagioni di circa € 15 miliardi, pari a una media stagionale di oltre € 1,3 miliardi, di cui circa il 14% per i soggetti over 65enni [30]. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, Esposito et al. riportano - in uno studio su 6988 bambini che hanno fatto esperienza di una ILI tra 1° novembre 2008 e 30 aprile 2009 - un costo medio dell'influenza non inferiore a € 130, del 32% più alto rispetto al costo per *influenza-negative* ILIs. I casi di influenza A sono risultati significativamente più costosi dei casi di influenza B, così come i casi di influenza tra i bambini in età 2-5 anni sono risultati più costosi rispetto ai casi dei bambini con età maggiore di 5 anni. Tali differenze sono da imputare ai costi indiretti a seguito della perdita di giorni di lavoro da parte dei genitori per assistere i propri figli [31].

Ora che le vaccinazioni antinfluenzali siano in generale costo-efficacia è un dato di fatto confermato da diversi studi sull'uso di TIV e QIV [32]. Per quanto riguarda nello specifico la valutazione economica, i dati riportati nel Capitolo 5 del Report mettono in evidenza che una politica di intervento con Flucelvax® Tetra è costo/efficace - se non addirittura dominante (*cost-saving*) - nei vari scenari proposti, tanto da dover considerato un vaccino di scelta per tutta la popolazione.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che il vaccino Flucelvax® Tetra è immunogenico

ed efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza sia nella popolazione pediatrica sia popolazione adulta/anziana, nella quale induce una ottima risposta anticorpale contro i 4 ceppi dell'influenza con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.

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 a estendere la vaccinazione a tutta la popolazione italiana oltre alle già previste categorie a rischio (Cfr. Tabella 1, Capitolo 6) che possono accedere in modo gratuito su tutto il territorio nazionale.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è - quindi - complessivamente positivo. I decision-makers dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti:

1. la necessità di predisporre colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate alla condizione clinica del soggetto interessato;
2. la verifica di un uguale accesso al vaccino da parte della popolazione;
3. un'adeguata attenzione alla farmacovigilanza;
4. l'organizzazione di campagne di informazione e di educazione vaccinale della popolazione, anche a partire dall'età scolastica e in tutti quegli ambienti sanitari in cui si possano raggiungere pazienti per cui la vaccinazione antinfluenzale è altamente raccomandata [28].

Bibliografia

- [1] [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Ultimo accesso: 23 aprile 2019).
- [2] 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, vol. 6, n. 9: 83-91.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Types of influenza viruses. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (Ultimo accesso: 24 aprile 2019).
- [4] 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(RR-7):1-60
- [5] 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):135–140;
- [6] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(12):1733–1741.
- [7] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(9):1085–1094.
- [8] Suryadevara M, Domachowske JB. Quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Human Vaccin Immunother.* 2014;10(3):596–599.
- [9] Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One* 2014 Mar 25; 9(3): e92153.
- [10] Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, et al. Early season co-circulation of influenza A (H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. *Euro Surveill.* 2018 Feb; 23(5): pii=18-00035 (2018).
- [11] Barr IG, Donis RO, Katz JM, et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines.* 2018 Oct 9; 3:44.
- [12] Ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int Technol Assess Health Care.* 2004; 20(1):71–76.
- [13] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis Prax.* 2004; 2:247–256.
- [14] Di Pietro ML, Refolo P, González-Melado FJ. About “responsibility” of vaccination (article in Spanish), *Cuad Bioet.* 2012 May-Aug; 23(78):323-336.
- [15] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, et al. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14(2):203-220.
- [16] Refolo P, Sacchini S, Brereton L, Gerhardus A, Hofmann B, Lysdahl KB, et al. Why is it so difficult to integrate ethics in Health Technology Assessment (HTA)? The epistemological viewpoint. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(20):4202–4208.
- [17] Sacchini D, Virdis A, Refolo P, Pennacchini M, de Paula IC. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos.* 2009; 12(4):453–457.
- [18] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 23:1–11.
- [19] Manini I, Domnich A, Amicizia D, et al. Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza. *Expert Rev Vaccines.* 2015 Jun; 14(6):789-804.
- [20] Barr IG, Donis RO, Katz JM, et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines.* 2018 Oct 9; 3:44.
- [21] World Health Organization WHO). Candidate vaccine viruses and potency testing reagents for development and production of vaccines for use in the northern hemisphere 2019-2020 influenza season. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2019_20_north/en/
- [22] Manini I, Domnich A, Amicizia D, et al. Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza. *Expert Rev Vaccines.* 2015 Jun; 14(6):789-804.
- [23] Banaszekiewicz A, Radzikowski A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity - are not the same in vaccinology. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):7217–7218.
- [24] 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 Sep;12(9): 2278-2288.
- [25] Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, et al. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2015 Dec; 41:65-72.
- [26] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among the U.S. elderly, 2017-18. *J Infect Dis.* 2018 Dec 18. doi: 10.1093/infdis/jiy716. [Epub ahead of print].
- [27] 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):1867-1873.
- [28] 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):157-162.
- [29] Lucioni C, Costa B, Sessa A. I costi dell'influenza in Italia. *Farmeconomia Percorsi Terapeutici* 2001; 2(1):11–18.
- [30] 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): 217–225.
- [31] Esposito S, Cantarutti L, Molteni GC, et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infection* 2011; 62:379-387.
- [32] Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):459-87. Erratum in: *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):489–490.



Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia, Anna Maria Ferriero, Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler, Maria Lucia Specchia, Maria Luisa Di Pietro, Chiara de Waure

Questo capitolo sintetizza gli aspetti più rilevanti emersi dalla valutazione HTA del nuovo vaccino quadrivalente prodotto da colture cellulari Flucelvax Tetra®.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'INFLUENZA STAGIONALE

Nonostante l'influenza si presenti generalmente come una malattia autolimitante e benigna, la sua elevata incidenza e le sue potenziali sequele ne fanno un problema di sanità pubblica ancora attuale.

La consultazione dei dati della sorveglianza epidemiologica e virologica delle ultime 9 stagioni influenzali (post-pandemiche) e delle statistiche sanitarie correnti relative a ospedalizzazioni e mortalità e la conduzione di una revisione sistematica di letteratura hanno consentito di rappresentare il quadro epidemiologico dell'influenza stagionale in Italia.

L'incidenza cumulativa di sindromi simil-influenzali (ILI) nella popolazione generale varia di stagione in stagione attestandosi tuttavia su un valore medio del 10%. Ciascuna stagione influenzale viene definita di una certa intensità in base a delle soglie prestabilite e si registra un incremento dei livelli di intensità negli ultimi anni.

In media, nelle 9 stagioni influenzali analizzate in questo report, la massima incidenza settimanale è stata del 10,3‰ nella popolazione generale, con valori superiori nella fascia di popolazione 0-4 anni (media del 28,9‰) e inferiore nei soggetti di età ≥65 anni (media del 4,2‰).

Dei due virus influenzali A e B che possono rendersi responsabili delle ILI, ritrovati mediamente nel 32% dei campioni, è circolato in maggior frequenza il virus A in 6 stagioni e il virus B in 3. Per i virus A i due sottotipi virali maggiormente diffusi sono l'A(H1N1) pdm09 e l'A(H3N2) che risultano ugualmente distribuiti nelle ultime 9 stagioni. Per quanto riguarda i *lineages* del virus B, Yamagata è risultato circolare in un numero maggiore di stagioni. Mancano, tuttavia, a livello nazionale dati pubblici relativi alla circolazione dei (sotto) tipi nelle diverse fasce di età sebbene da quelli informalmente disponibili risulti che il virus A(H3N2) sia stato mediamente più frequente negli anziani, mentre il tipo B nei bambini.

Per quanto riguarda il *burden*, i dati italiani sulla probabilità di sviluppo di complicanze sono scarni. Le evidenze reperite con la revisione sistematica di letteratura ci permettono tuttavia di concludere che nell'anziano e nel soggetto con condizioni a rischio la probabilità di sviluppare complicanze può raggiungere valori del 60%. Tra le complicanze vengono tuttavia annoverate diverse condizioni. Una delle più gravi, la polmonite, sembrerebbe colpire il 5% dei soggetti affetti da condizioni a rischio con influenza. Nei bambini la probabilità di sviluppare infezioni del tratto respiratorio inferiore risulta variabile con picchi del 30%. Un'altra complicanza comunemente registrata in questa fascia d'età risulta essere l'otite, documentata nell'11-14% dei casi.

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. Segue la fascia pediatrica con 24-26 per 100.000 ospedalizzazioni.

Infine, dal punto di vista della mortalità, 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. La letalità risulta importante (17-36%) nei casi gravi con necessità di ricovero in Unità di Terapia Intensiva e/o ossigenazione extracorporea a membrana.

I VACCINI ANTINFLUENZALI DISPONIBILI

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 2018/2019, in conformità con le indicazioni rilasciate dal Ministero della Salute sono stati impiegati in Italia aTIV nella popolazione over75 e i QIVe nella popolazione al di sotto dei 75 anni. I vaccini quadrivalenti, rispetto ai trivalenti, proteggono nei confronti di entrambi i *lineages* di virus B. La revisione sistematica di letteratura condotta su aTIV e QIVe ha consentito di sintetizzare i dati di immunogenicità, efficacia clinica e sicurezza derivanti da un totale di 50 e 56 studi rispettivamente.

Relativamente ad aTIV, nella popolazione anziana, è stata dimostrata una maggiore immunogenicità rispetto ai prodotti non adiuvati e, dal punto di vista dell'efficacia di campo, è stata dimostrata un'efficacia assoluta del 58,6% (95% IC: 24,3–77,4%) nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio e del 62% (IC 95%: 42–75%) nei confronti delle ospedalizzazioni per tutte le complicanze. aTIV è risultato significativamente più reattogeno rispetto ai prodotti non adiuvati per quel che riguarda gli eventi avversi locali.

Per quanto riguarda QIVe le evidenze hanno dimostrato che i prodotti non sono inferiori ai *competitor* trivalenti non adiuvanti per i ceppi vaccinali condivisi e sono superiori verso il *lineage* B non condiviso.

Dalle evidenze sul campo, nella popolazione pediatrica, risulta un'efficacia assoluta del 59% (IC 95%: 35–75%) nel prevenire qualsiasi tipo di influenza. Un recente e ampio studio statunitense ha, infine, permesso di rilevare che aTIV è significativamente più efficace del 3,9% rispetto a QIVe nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza negli anziani. Il profilo di reattogenicità di QIVe risulta sovrapponibile a quello dei prodotti trivalenti non adiuvati.

I risultati ottenuti con la nostra revisione sistematica confermano le raccomandazioni dell'ultima circolare ministeriale (stagione 2018-2019) che indicano l'uso preferenziale di aTIV nella popolazione over75 e dei QIVe nella popolazione pediatrica e adulta. Dalla stagione 2019-2020 sarà disponibile sul mercato il nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto su coltura cellulare e, pertanto, il suo utilizzo dovrà essere valutato.

IL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO DA COLTURE CELLULARI

Flucelvax Tetra® è un vaccino quadrivalente ottenuto non attraverso metodiche di coltura in uova embrionate di pollo, ma attraverso coltivazione su linea cellulare *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK). Tale tecnica ha sia il vantaggio di evitare lo sviluppo di mutazioni potenzialmente in grado di minare l'efficacia vaccinale che quello di poter far fronte ad eventuali maggiori richieste di vaccino, come in caso di pandemia.

Nel contesto di questo report di HTA è stata condotta una revisione sistematica delle evidenze scientifiche riguardo l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza del prodotto, che ha restituito due trial di fase III multicentrici condotti negli Stati Uniti durante la stagione 2013-2014 e uno studio di coorte retrospettivo. I due trial hanno valutato l'immunogenicità e la sicurezza di Flucelvax Tetra® in confronto al suo predecessore trivalente nella popolazione pediatrica e adulta dimostrandone la non inferiorità nella risposta anticorpale e l'immunogenicità, oltre che un profilo di sicurezza pressoché sovrapponibile.

Lo studio osservazionale, invece, condotto attraverso l'analisi di database amministrativi e sanitari, ha fornito evidenze a supporto di una significativa maggiore efficacia di Flucelvax Tetra® rispetto al vaccino antinfluenzale quadrivalente coltivato in uova nel prevenire

gli accessi in ospedale e le visite ambulatoriali per influenza.

ASPETTI ECONOMICI LEGATI ALL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO DA COLTURE CELLULARI

Nell'ambito di questo report sono state condotte un'analisi di costo-efficacia con orizzonte temporale di un anno dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e della Società e un'analisi di Budget Impact con orizzonte temporale di 3 anni dalla prospettiva dei Servizi Sanitari Regionali.

L'analisi di costo-efficacia ha considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile alla vaccinazione antinfluenzale (dai 6 mesi di vita) e si è avvalsa di un modello dinamico con una componente epidemiologica e una di *burden*. La popolazione è stata ripartita in cinque fasce di età (bambini da 6 mesi a 8 anni, bambini/adolescenti di età 9–17 anni, adulti di età 18–64 anni, “giovani” anziani di età 65–74 anni e “grandi” anziani di età ≥ 75 anni) in funzione del diverso pattern epidemiologico dell'influenza nelle diverse classi di età, delle ultime raccomandazioni sull'utilizzo preferenziale dell'aTIV negli ultrasessantacinquenni e del QIVe nelle restanti fasce di età, e dell'autorizzazione all'uso a partire dai 9 anni del Flucelvax Tetra®.

L'analisi ha quindi valutato la sostituzione di QIVe con Flucelvax Tetra® nei soggetti di età 9–74 anni e considerato uno scenario conservativo in cui il Flucelvax Tetra® è stato considerato più efficace (del 36,2%) rispetto a QIVe nei confronti del solo sottotipo A(H3N2).

I risultati del modello mettono in evidenza che l'introduzione di Flucelvax Tetra® in Italia potrebbe evitare da 145.553 a 273.541 episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica) dovuta al sottotipo A(H3N2) rappresentando una scelta altamente costo-efficace dalla prospettiva del SSN, essendo il rapporto incrementale di costo-efficacia inferiore a 30.000 €/QALY e addirittura inferiore al reddito pro-capite lordo italiano. Inoltre, dal punto di vista societario l'introduzione del Flucelvax Tetra® risulterebbe addirittura *cost-saving*. Questi risultati sono stati confermati in diverse analisi di scenario in cui sono state considerate stime diverse di efficacia relativa, di mortalità e di possibilità di sviluppo dei sintomi e nell'analisi probabilistica.

Le variabili che sono state identificate come maggiormente influenti sul risultato sono state: il prezzo di acquisto di Flucelvax Tetra®, fissato nel caso base a € 8,00, il tasso di attacco (numero di infezioni), il prezzo di acquisto di QIVe/aTIV e la probabilità di sviluppare un'infezione sintomatica.

L'analisi di Budget Impact ha dimostrato che, ipotizzando una penetrazione progressiva sul mercato di Flucelvax Tetra® (5% nella stagione 2019/20, 10% nella stagione 2020/21 e 15% nella stagione 2021/22), l'impatto sul budget risulterebbe esiguo con un aumento delle spese regionali per la campagna vaccinale di 0,29–0,51%, e quindi sostenibile in tutte le Regioni italiane incluse quelle in Piano di Rientro.

GLI ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALL'INTRODUZIONE DEL VACCINO QUADRIVALENTE PRODOTTO DA COLTURE CELLULARI

La campagna vaccinale antinfluenzale si svolge con offerta attiva e gratuita nella popolazione ultrasessantacinquenne e in categorie a rischio e/o di particolare valenza sociale (persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza; persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio di complicanze influenzali; categorie di lavoratori particolarmente esposti la cui malattia comporterebbe ricadute negative su pubblici servizi di primario interesse collettivo; personale lavorativo esposto ad animali potenzialmente fonte di infezione per virus influenzali non umani). Secondo le indicazioni del Ministero della Salute, è previsto un uso preferenziale di aTIV negli ultrasessantacinquenni e l'utilizzo del vaccino quadrivalente per bambini e adolescenti, operatori sanitari, addetti all'assistenza e adulti con condizioni di malattia cronica in ragione di: impatto del virus di tipo B, relativamente maggiore in soggetti giovani; possibile *mismatch* tra ceppo circolante predominante dell'influenza B e ceppo B presente nel vaccino trivalente; superiorità della risposta immunologica suscitata dal vaccino quadrivalente rispetto al trivalente nei confronti del ceppo B non incluso nel trivalente; raccomandazione da parte dello *European Centre for Disease Prevention and Control* ai Paesi Membri di utilizzo del vaccino quadrivalente. Queste

raccomandazioni sono importanti nell'ottica dell'appropriatezza, ossia dell'effettuazione della procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel *setting* più adeguato. Un altro aspetto organizzativo rilevante riguarda il raggiungimento dell'obiettivo di copertura vaccinale minimo (75%) e ottimale (95%), dal quale i valori italiani sono ancora molto lontani, oltretutto notevolmente diversi da regione a regione. Come mostrato dalla *survey* della Commissione Europea sugli atteggiamenti dei cittadini europei nei confronti delle vaccinazioni, pubblicata ad aprile 2019, in Italia soltanto il 15% della popolazione ritiene che l'influenza possa essere ancora oggi causa di morte. Inoltre, da questa indagine conoscitiva emerge, nei cittadini europei, una preoccupazione dell'insorgenza di effetti collaterali in seguito alle vaccinazioni e una mancanza di consapevolezza dell'immunità di gregge e dell'importanza dei vaccini al di fuori dell'età pediatrica. Per poter fronteggiare queste sfide è necessaria un'integrazione dei diversi livelli assistenziali e dei diversi attori coinvolti - dalle direzioni delle aziende sanitarie ai medici di medicina generale, ai farmacisti - al fine di sfruttare i diversi momenti di incontro con il paziente/cittadino per veicolare informazioni univoche ed esaustive e, quindi, intervenire. A tale scopo, risulterebbero utili sistemi informatici che agevolino la comunicazione in

rete tra il Distretto Socio-Sanitario, il medico di medicina generale e il farmacista, in modo da condividere in tempo reale le informazioni relative agli assistiti.

ASPETTI ETICI

Grazie ai dati raccolti nell'ambito del progetto, è stato possibile, seguendo un approccio normativo, effettuare la valutazione etica di Flucelvax Tetra®. Tale valutazione etica è stata elaborata tenendo in considerazione come Flucelvax Tetra® si rapporta al bene integrale della persona in termini di: tutela della vita e della salute, qualità della vita, rispetto dell'autonomia, ricerca del bene comune. Gli elementi a disposizione hanno permesso di concludere che, in tutti gli ambiti indagati, Flucelvax Tetra® consente di ottenere obiettivi vantaggiosi. Di conseguenza, il giudizio etico finale è stato positivo.

Tuttavia, per ovviare a problematiche anche ma non solo di tipo etico, si dovrà porre attenzione sui seguenti aspetti: la predisposizione di colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino; la verifica della garanzia di uguale accesso al vaccino da parte della popolazione; sulla farmacovigilanza; l'organizzazione di campagne di informazione e di educazione vaccinale della popolazione.



