

REPORT HTA DEL VACCINO  
QUADRIVALENTE AD ALTO  
DOSAGGIO (QIV-HD)  
EFLUENDA® PER LA PREVENZIONE  
DELL'INFLUENZA STAGIONALE E  
DELLE SUE COMPLICANZE NELLA  
POPOLAZIONE OVER 65

AUTORI

**Cicchetti A.**

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Rumi F, Basile M, Orsini F**

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems) - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Gualano MR, Bert F**

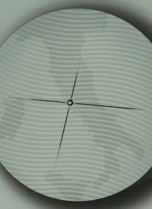
Università degli Studi di Torino (UNITO)  
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche.

**Orsi A**

Università di Genova – Dipartimento di Scienze della Salute.

**Refole P, Sacchini D, Casini M, Spagnolo AG**

Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma.  
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica – Sezione di Bioetica e Medical Humanities  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

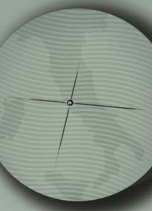


Cicchetti A, Rumi F, Basile M, Orsini F, Gualano MR, Bert F, Orsi A, Refolo P, Sacchini D, Casini M, Spagnolo AG.  
Report HTA del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD) EFLUELDA® per la prevenzione dell'influenza  
stagionale e delle sue complicanze nella popolazione over 65,  
Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Marzo 2021.

QUESTO LAVORO È STATO RESO POSSIBILE GRAZIE AL SUPPORTO FINANZIARIO DI SANOFI S.R.L. LA PUBBLICAZIONE  
DEI RISULTATI NON È STATA CONDIZIONATA DALL'APPROVAZIONE DEGLI SPONSOR. PERTANTO, I RISULTATI RIPORTATI  
RAPPRESENTANO IL PUNTO DI VISTA DEGLI AUTORI E NON NECESSARIAMENTE QUELLO DEGLI SPONSOR.

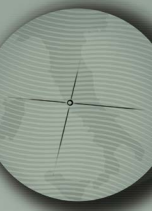
# Indice

PREFAZIONE .....	1
EXECUTIVE SUMMARY .....	3
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.....	7
<b>STRATEGIA DI RICERCA</b> .....	7
<b>SINTESI DELLE EVIDENZE</b> .....	8
<b>RISULTATI DELLA STRATEGIA DI RICERCA</b> .....	8
PROBLEMA CLINICO E GESTIONE CORRENTE.....	9
<b>CENNI INTRODUTTIVI SULL'INFLUENZA</b> .....	9
<b>AGENTE EZIOLOGICO E DECORSO CLINICO</b> .....	10
<b>BURDEN CLINICO DELL'INFLUENZA</b> .....	11
<b>COMPLICANZE DELL'INFLUENZA</b> .....	12
<b>INFLUENZA ED EVENTI CARDIOVASCOLARI SEVERI</b> .....	12
<b>INFLUENZA E DIABETE</b> .....	13
<b>AUMENTATO RISCHIO DI COMPLICANZE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA</b> .....	14
<b>TIPO DI AZIONE DEL FARMACO SULLA CONDIZIONE MORBOSA</b> .....	15
<b>PATOGENETICA/FISIOPATOLOGICA</b> .....	16
<b>TERAPIA: ANTIVIRALI E USO INAPPROPRIATO ANTIBIOTICI</b> .....	17
<b>EFFETTO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE</b> .....	18
<b>IL RUOLO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE AD ALTO DOSAGGIO</b> .....	20
<b>PREVENZIONE</b> .....	21
<b>SISTEMI DI SORVEGLIANZA E DATI EPIDEMIOLOGICI MONDIALI</b> .....	21
<b>SISTEMI DI SORVEGLIANZA E DATI EPIDEMIOLOGICI ITALIANI</b> .....	21
<b>MONITORAGGIO DEI CASI GRAVI E DECESSI</b> .....	26
<b>IMPATTO DELLA MALATTIA IN TERMINI DI OSPEDALIZZAZIONI</b> .....	28
<b>MORTALITÀ ASSOCIATA ALL'INFLUENZA</b> .....	30
<b>BURDEN ECONOMICO DELL'INFLUENZA</b> .....	30
<b>CONCLUSIONI</b> .....	33
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	34
CARATTERISTICHE TECNICHE.....	37
<b>INTRODUZIONE</b> .....	37
<b>RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO</b> .....	38
<b>DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> .....	38
<b>COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA</b> .....	38
<b>FORMA FARMACEUTICA</b> .....	38
<b>INFORMAZIONI CLINICHE</b> .....	38
<b>POSOLOGIA</b> .....	38
<b>MODO DI SOMMINISTRAZIONE</b> .....	38
<b>CONTROINDICAZIONI</b> .....	38

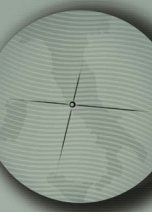


AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO .....	38
TRACCIABILITÀ.....	38
INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE.....	39
FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO.....	39
GRAVIDANZA.....	39
ALLATTAMENTO .....	39
FERTILITÀ.....	39
EFFETTI INDESIDERATI .....	39
RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA.....	39
SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE .....	40
PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE .....	40
EFFICACIA CLINICA FONDAMENTALE (FIM12) .....	42
STUDI DELL'EFFICACIA CLINICA.....	43
STUDI CLINICI RANDOMIZZATI .....	43
STUDI OSSERVAZIONALI .....	43
IL PROFILO BIOLOGICO/TECNOLOGICO .....	43
DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE.....	46
IL MECCANISMO D'AZIONE .....	46
BIBLIOGRAFIA.....	46
<b>SICUREZZA E IMMUNOGENICITÀ.....</b>	<b>49</b>
STUDI SULLA SICUREZZA .....	49
SORVEGLIANZA POST-MARKETING.....	54
IMMUNOGENICITÀ.....	55
PROFILO DI TOLLERABILITÀ NEGLI STUDI REGISTRATIVI .....	62
CONCLUSIONI .....	63
BIBLIOGRAFIA.....	64
<b>EFFICACIA.....</b>	<b>67</b>
SVILUPPO CLINICO DEL VACCINO .....	67
STUDIO DI EFFICACIA CLINICA PROTOCOLLO FIM12.....	72
RISULTATI DELLO STUDIO FIM12	
RISULTATI DELLE ANALISI IN SOTTOGRUPPI.....	77
STUDI DI EFFICACIA POST-MARKETING .....	87
META-ANALISI STUDI DI EFFICACIA .....	88
BIBLIOGRAFIA.....	95
<b>IMPATTO ECONOMICO .....</b>	<b>97</b>
INTRODUZIONE.....	97
ANALISI DI COSTO-EFFICACIA.....	98
INPUT DEL MODELLO.....	104
DATI DI EFFICACIA .....	106
DATI DI CONSUMO DI RISORSE E DI COSTO .....	108
ASSUNZIONI .....	109
VALIDAZIONE E CALIBRAZIONE DEL MODELLO .....	109

<b>RISULTATI E OUTPUT DEL MODELLO .....</b>	<b>110</b>
<b>CASO BASE EFLUELDA (QIV-HD) VS STANDARD DOSE (QIV-SD) - DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI .....</b>	<b>110</b>
<b>ANALISI AGGIUNTIVA CON DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE SUBORDINATA A INFLUENZA; HIGH DOSE VS STANDARD DOSE &amp; HIGH DOSE VS A TIV .....</b>	<b>113</b>
<b>EFLUELDA (QVI-HD) VS ADIUVATO QUADRIVALENTE (aQVI) - DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI .....</b>	<b>114</b>
<b>ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET .....</b>	<b>119</b>
<b>DESCRIZIONE DELLO STUDIO FARMACOECONOMICO .....</b>	<b>119</b>
<b>INPUT DEL MODELLO.....</b>	<b>119</b>
<b>DISTRIBUZIONE DELLE QUOTE DI MERCATO NEGLI SCENARI SENZA E CON EFLUELDA .....</b>	<b>120</b>
<b>ASSUNZIONI .....</b>	<b>120</b>
<b>RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET .....</b>	<b>122</b>
<b>SCENARIO COVID-19.....</b>	<b>127</b>
<b>ANALISI DI SENSIBILITÀ (SCENARIO ALTERNATIVO).....</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSIONI DELLE VALUTAZIONI FARMACOECONOMICHE.....</b>	<b>128</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>131</b>
<b>ASPETTI ORGANIZZATIVI .....</b>	<b>135</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>135</b>
<b>CATEGORIE TARGET PER LA VACCINAZIONE .....</b>	<b>136</b>
<b>OBIETTIVI DI COPERTURA DEL PROGRAMMA DI VACCINAZIONE .....</b>	<b>136</b>
<b>I VACCINI DISPONIBILI .....</b>	<b>138</b>
<b>TEMPISTICHE DELLA CAMPAGNA VACCINALE E RACCOMANDAZIONI PER LA TRASMISSIONE DEI DATI DI COPERTURA VACCINALE .....</b>	<b>139</b>
<b>ATTIVAZIONE DI CAMPAGNE DI INFORMAZIONE/EDUCAZIONE .....</b>	<b>139</b>
<b>RACCOMANDAZIONI PER LA RILEVAZIONE DELLA COPERTURA VACCINALE .....</b>	<b>140</b>
<b>MODALITÀ DI CONSERVAZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE .....</b>	<b>141</b>
<b>DATI DI SICUREZZA.....</b>	<b>141</b>
<b>COPERTURE VACCINALI .....</b>	<b>142</b>
<b>IMPATTO E VALORE DELLA VACCINAZIONE.....</b>	<b>145</b>
<b>INSERIMENTO DI UN NUOVO VACCINO HIGH DOSE NEL CONTESTO DI OFFERTA VACCINALE ATTUALE .....</b>	<b>145</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>145</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>146</b>
<b>ANALISI ETICA .....</b>	<b>147</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>147</b>
<b>METODO .....</b>	<b>147</b>
<b>RAPPORTO RISCHI-BENEFICI.....</b>	<b>147</b>
<b>AUTONOMIA .....</b>	<b>149</b>
<b>GIUSTIZIA .....</b>	<b>150</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>150</b>
<b>ASPETTI SOCIALI.....</b>	<b>151</b>



<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>151</b>
<b>METODO .....</b>	<b>151</b>
<b>MATERIALI .....</b>	<b>152</b>
<b>RISULTATI.....</b>	<b>152</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>153</b>
<b>LE ASPETTATIVE DEI PAZIENTI .....</b>	<b>153</b>
<b>COMUNICAZIONI AI PAZIENTI, ADHERENCE DEL VACCINANDO E CARICO PER I CAREGIVERS...</b>	<b>153</b>
<b>L'ACCESSO AI VACCINI DA PARTE DEI CITTADINI.....</b>	<b>154</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>155</b>
<b>ASPETTI LEGALI.....</b>	<b>157</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>157</b>
<b>METODO .....</b>	<b>158</b>
<b>MATERIALI .....</b>	<b>158</b>
<b>RISULTATI.....</b>	<b>159</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>159</b>
<b>AUTONOMIA E CONSENSO INFORMATO .....</b>	<b>159</b>
<b>EQUO ACCESSO ALLA VACCINAZIONE .....</b>	<b>162</b>
<b>AUTORIZZAZIONE E SICUREZZA DELLA TECNOLOGIA .....</b>	<b>165</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>167</b>

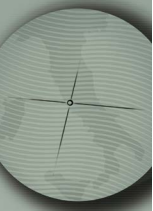


## Prefazione

Il Team di ricerca dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (Sede di Roma) ha valutato tramite approccio multidimensionale e multidisciplinare il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio Efluelda® nella prevenzione dell'influenza stagionale. L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto che tale strategia vaccinale potrebbe avere sul Servizio Sanitario Nazionale in termini organizzativi, economici, clinici e sociali. A tal fine, è stata condotta una revisione della letteratura esistente e sono state ricercate evidenze da fonti secondarie (letteratura

grigia). Le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, e organizzate sulla base dei principali domini HTA seguendo il *framework dell'European Network per l'Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model®*. Coerentemente con l'approccio dell'HTA il processo di elaborazione del presente Report ha previsto una fase di revisione in cui i risultati preliminari della ricerca sono stati sottoposti ad un tavolo multidisciplinare di esperti che hanno fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e, contestualmente, a fornire una diversa chiave di lettura delle evidenze prodotte.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 2

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## Executive Summary

### **Problema clinico e gestione corrente:**

Globalmente, la patologia influenzale colpisce ogni anno il 5-10% degli adulti e il 20-30% dei bambini causando 3-5 milioni di manifestazioni severe e 290.000-650.000 morti (WHO, 2019). In Italia interessa, ogni anno, circa il 9% della popolazione generale e sono compresi tra ≈8.000 [ISS, Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Sorveglianza mortalità: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza>] e ≈17.000 [Rosano et al., 2019] i decessi annuali in eccesso correlabili all'influenza ed alle sue complicanze e l'84% riguarda i soggetti ≥65 anni (Rizzo, 2014). Pertanto, a causa del carico di malattia, delle possibili gravi complicanze, soprattutto legate a sopraggiunte infezioni batteriche e dunque considerando anche il quadro di antibiotico resistenza esistente in Italia, si configura una situazione in cui il raggiungimento delle coperture vaccinali per tale malattia si rende assolutamente prioritario, vista anche la composizione della popolazione italiana in cui la quota degli ultra 65enni (oggi circa il 23%) è destinata ad aumentare sempre più nel prossimo futuro. L'effetto combinato del ricorso sporadico all'utilizzo di test di laboratorio per la diagnosi di influenza, l'insorgenza potenziale di complicanze gravi e le difficoltà di codifica degli eventi ospedalieri associati può determinare una sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico. Visto pertanto l'ampio impatto clinico dell'influenza, risulta particolarmente rilevante riuscire a stimare in modo corretto anche il numero dei ricoveri compresi quelli "sommersi" associati all'influenza. La ridotta protezione offerta dai vaccini attualmente in uso per la popolazione anziana è un problema non risolto di Sanità Pubblica. Lo sviluppo di vaccini antinfluenzali più efficaci per i soggetti di età ≥65 anni risponde ad un'importante esigenza di carattere medico. In particolare, il vaccino ad alto dosaggio è l'unico vaccino antinfluenzale ad aver dimostrato - oltre ad una maggiore immunogenicità - un'efficacia clinica superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard nella protezione dall'influenza (confermata in laboratorio); Inoltre, risulta essere associato

ad una riduzione del rischio di incorrere in ospedalizzazioni per tutte le cause e per complicanze respiratorie e cardiovascolari (Lee et al. 2018, Lee et al. 2021).

**Caratteristiche tecniche:** Efluenda è un vaccino antinfluenzale quadrivalente split inattivato ad alto dosaggio indicato, in Italia, per la prevenzione dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 65 anni (dal 7 maggio 2021 è entrata inoltre in vigore la nuova indicazione per la popolazione 60+) che contiene 60µg di HA (emoagglutinina) per ciascun ceppo virale, cioè 4 volte il quantitativo presente nei vaccini influenzali a dosaggio standard, studiato appositamente per la popolazione anziana.

La letteratura a supporto della sua sicurezza ed efficacia si basa su solidi dati clinici, inclusi Randomized Clinical Trials e numerosi studi osservazionali in real world. Tale vaccino consentirà una maggiore protezione in soggetti che, per il fisiologico fenomeno di immunosenescenza, hanno bisogno di vaccini specifici e potenziati, a maggior ragione nelle stagioni influenzali in cui circoleranno altri virus respiratori come Sars-Cov 2. Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio ha dimostrato infatti una maggiore protezione nel prevenire la malattia influenzale nonché i ricoveri ospedalieri negli anziani, che come è noto corrono un rischio maggiore di complicanze, evitando anche eventi cardiovascolari e quadri di polmoniti. Il vaccino ad alto dosaggio è inattivato e da somministrare mediante iniezione intramuscolare. Come per tutti i vaccini antinfluenzali, la preparazione avviene dopo la valutazione epidemiologica delle nuove varianti antigeniche del virus da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con definizione della composizione vaccinale per la stagione successiva.

**Sicurezza e Immunogenicità:** In termini di sviluppo clinico, è stato dimostrato che la risposta immunitaria indotta dal vaccino ad alto dosaggio quadrivalente è equivalente alla formulazione trivalente per i tre ceppi comuni e risulta maggiore per il ceppo aggiuntivo B. Tale processo viene definito "immunobridging". Viene così chiamato, perché consente di

trasporre tutti i dati e le evidenze di efficacia clinica dal vaccino ad alto dosaggio trivalente a quello quadrivalente. Infatti, lo studio QHD00013 sull'immunobridging di Efluelda (Chang et al, 2019) ha permesso di trasferire tutti i dati di efficacia generati per la formulazione trivalente (Fluzone High Dose TIV-HD) a Efluelda (vaccino ad alto dosaggio, formulazione quadrivalente). Pertanto, i dati contenuti nel presente dominio sono sufficienti per stabilire che il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (Efluelda) rappresenta nella popolazione anziana un'alternativa ottimale rispetto alle convenzionali strategie vaccinali disponibili nel contesto italiano.

**Efficacia:** Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio è l'unico ad aver dimostrato, in uno studio clinico randomizzato controllato, una maggiore efficacia clinica rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard per la prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio nei soggetti di età  $\geq 65$  anni:

- +24,2% (9,7; 36,5) [DiazGranados et al., 2014]

Questa superiorità dimostrata in RCT è stata confermata in nove stagioni consecutive (dalla stagione 2009-2010 alla stagione 2018-2019) in studi di vita reale in cui più di 22 milioni di persone hanno ricevuto una dose di vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio negli Stati Uniti.

Oltre alla prevenzione dei casi di influenza, una meta-analisi pubblicata da Lee et al nel 2018, che include 4 studi randomizzati e 8 studi osservazionali che hanno confrontato il vaccino antinfluenzale HD vs SD durante 6 stagioni influenzali, riferisce un'efficacia relativa superiore per il vaccino HD nel ridurre i rischi di ospedalizzazione per influenza e per cause diverse, polmonite, cause cardiorespiratorie e di ospedalizzazione per tutte le cause indipendentemente dalla conferma di laboratorio di influenza:

- +17,8% (8,1-26,5) sui ricoveri per influenza [Lee et al., 2018]
- +24,3% (13,9-33,4) sui ricoveri per polmonite [Lee et al., 2018]
- +18,2% (6,8- 28,1) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie [Lee et al., 2018]
- +9,1% (2,4-15,3) sui ricoveri per tutte le cause [Lee et al., 2018]

L'efficacia superiore del vaccino HD rispetto a un vaccino nella dose standard è stata confermata in tutti i sottogruppi di età nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, indipendentemente dai ceppi circolanti o dal "match" antigenico.

Un recente aggiornamento di questa metanalisi (Lee et al., 2021) che ha esteso l'osservazione a 10 stagioni influenzali, includendo 15 pubblicazioni in cui si confronta il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio con il vaccino a dosaggio standard, con più di 22 milioni di soggetti vaccinati con il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio, ha confermato le conclusioni precedenti, ed in particolare ha rilevato una superiore efficacia relativa del vaccino ad alto dosaggio rispetto al vaccino a dosaggio standard nella misura di:

- +11,7% (7.0–16.1) sui ricoveri per influenza
- +27,3% (15.3–37.6) sui ricoveri per polmonite
- +17,9% (15.0–20.8) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie
- +8,4% (5.7–11.0) sui ricoveri per tutte le cause

**Impatto economico:** Nel presente capitolo si è analizzato l'impatto in termini di assorbimento di risorse dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente Efluelda nel setting assistenziale italiano nonché il suo profilo di costo efficacia nel confronto con le alternative attualmente disponibili.

In particolare, nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione "cardiorespiratoria" ovvero, approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, emerge un profilo di costo-efficacia dominante, con una probabilità di costo-efficacia del 100% già ad una disponibilità a pagare di € 15.000/QALY. Nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione direttamente attribuibile all'influenza, Efluelda risulta associato ad un profilo di costo-efficacia con un ICER pari a € 9.430. Nel confronto con il vaccino adiuvato, considerando per questo una relative efficacy dello 0% verso i vaccini tradizionali, Efluelda risulta costo-efficace con un ICER pari

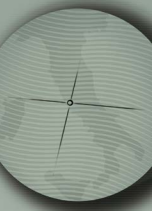
a € 8.835. Considerando, invece, un'efficacia relativa del 6% e del 12%, l'ICER risulta pari a € 11.231 e € 15.331 rispettivamente, definendo un profilo di costo-efficacia favorevole per l'economia di riferimento. Anche nel confronto con l'adiuvato quadrivalente, Efluelda risulta avere, in tutte le simulazioni condotte un profilo di costo-efficacia favorevole o dominante. In termini di impatto sul budget, utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria", si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari per quanto concerne le ospedalizzazioni evitate pari -92.755.638 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). Il risparmio è più contenuto in termini di assorbimento di risorse sanitarie ma comunque presente anche negli altri driver di costo considerati (prescrizione di medicinali, visite dal MMG e accessi al pronto soccorso). Tali risparmi sono incrementali, e raggiungono il loro apice nel terzo anno dell'orizzonte temporale. I costi di acquisizione e somministrazione di Efluelda sono più che compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione risultando in un risparmio grazie alla nuova tecnologia di oltre 4 Mio € (al prezzo massimo di cessione al SSN); considerando un prezzo scontato, il risparmio complessivo per il SSN sale ad oltre 31 Mio €. Infine, l'analisi condotta da ALTEMS prende in considerazione la sola prospettiva dell'SSN: sono state tuttavia condotte simulazioni che tenessero in considerazione anche la prospettiva sociale; tali simulazioni hanno portato a determinare ulteriori risparmi in termini di perdita di produttività evitata. Trattandosi di una popolazione anziana, abbiamo ritenuto di non discutere ampiamente tale prospettiva poiché la fascia di età presa in considerazione nel modello è altresì caratterizzata da una bassa *work force participation*.

**Impatto organizzativo:** Nella prossima stagione influenzale 2021/2022, non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2, pertanto, si rende necessario ribadire l'importanza della vaccinazione antinfluenzale, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età, per semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra Covid-19 e Influenza. Vaccinando contro l'influenza, inoltre, si riducono le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e gli accessi

al pronto soccorso. Per la stagione 2020-2021, a causa dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è stata offerta gratuitamente anche nella fascia d'età 60-64 anni. Per quanto riguarda gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria. La vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, con un obiettivo di copertura antinfluenzale "ideale" del 95% e "minima" del 75%. Eppure, nonostante l'offerta sia attiva e gratuita, le coperture in Italia sono molto al di sotto dei target raccomandati sia tra gli anziani sia tra le categorie a rischio, con tassi particolarmente bassi tra gli operatori sanitari e tra le donne in gravidanza. Molti sforzi sono ancora da fare per aumentare l'adesione a tale pratica vaccinale, soprattutto coinvolgendo tutti i professionisti sanitari attori del processo, sia come MMG che come specialisti. Importante può essere anche il ruolo degli ospedali e delle farmacie come setting di diffusione di informazioni e di tecnologie vaccinali.

**Analisi etica:** sulla base dei dati disponibili, si può affermare che l'uso del vaccino Efluelda® presenta un saldo favorevole tra rischi e benefici e che la sua introduzione soddisfa i criteri di un'equa allocazione delle risorse. L'acquisizione del consenso informato relativa all'impiego del vaccino Efluelda® è riconducibile a quella di qualsiasi altro trattamento sanitario. Essa dovrebbe essere inoltre sempre personalizzata, e i medici dovrebbero sempre ben illustrare ai pazienti i benefici in termini di salute individuale e collettiva.

**Analisi sociale:** Relativamente alle aspettative/preferenze dei pazienti riguardo alla tecnologia in oggetto, la presente analisi indica che, essendo dimostrato l'elevato profilo di efficacia preventiva/sicurezza, le aspettative e le preferenze dei pazienti sono, allo stato, da intendersi giustamente soddisfatte. Rimane comunque cruciale la continua rivalutazione delle aspettative dei pazienti sulla vaccinazione antinfluenzale in generale, ancorché sulla tecnologia in oggetto,



laddove si rendessero disponibili nuovi dati sul profilo efficacia/sicurezza forniti da una appropriata farmacovigilanza. Alla luce di quanto argomentato, la comunicazione personale e sociale ai vaccinandosi sulla tecnologia in oggetto, finalizzata alla libera e volontaria adesione alla vaccinazione antinfluenzale anche relativamente alla tecnologia in oggetto, così come le istanze a carico degli eventuali caregivers, non presentano allo stato particolari criticità, raccomandando comunque che la comunicazione sia improntata a puntualità, comprensibilità, aggiornamento.

Relativamente all'accesso dei pazienti alla tecnologia in oggetto, l'analisi profila allo stato che l'accesso al vaccino antinfluenzale non risente negativamente né di problematiche economiche, né organizzative, ma solo da eventuali (e superabili) deficit di comunicazione e da mancata adesione del vaccinando.

**Aspetti legali:** Relativamente ai requisiti giuridici per il responsabile esercizio

dell'autonomia da parte del paziente/amministratore di sostegno in vista del consenso informato alla vaccinazione con Efluelda®, la normativa vigente non presenta particolari criticità. Pertanto, l'informazione del medico sul vaccino alla persona assistita (o a chi lo rappresenta) dovrà essere comprensibile, esauriente, inclusiva dei possibili rischi e complicanze legate alla vaccinazione, nonché dei comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo vaccinale. Riguardo all'apparato ordinamentale vigente di interesse per l'equità di accesso alla tecnologia in oggetto, allo stato la normativa vigente assicura l'equo accesso alla vaccinazione antinfluenzale, sia in riferimento all'ordinamento generale che regola il SSN sia alle disposizioni sanitarie ministeriali più recenti. Pertanto, questa istanza appare salvaguardata. Relativamente alle normative che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini e la vaccino-sorveglianza della tecnologia in oggetto, non si presentano allo stato particolari criticità.



# Revisione sistematica della letteratura

Rumi F, Orsini F, Cicchetti A

## STRATEGIA DI RICERCA

La domanda di ricerca è stata posta usando il metodo PICO. Questo modello include la *popolazione* di riferimento oggetto della valutazione (P), l'*intervento* o gli interventi sui quali si sta indagando (I), il *comparatore* o i comparatori (C), e gli *outcome* di riferimento (O). La Tabella 1 descrive il modello PICO utilizzato per la seguente analisi.

Per la revisione sistematica della letteratura sono stati consultati i seguenti database per raccogliere le evidenze necessarie per la seguente valutazione.

- Pubmed;
- EBSCO - Medline;
- EBSCO - NHS Economic Evaluation Database;
- EBSCO - Cochrane Database of Systematic Reviews;
- CINAHL Plus with Full Text e CINAL Select;
- DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects;
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York.

La stringa di ricerca è stata differenziata per i vari database, in modo tale da raccogliere il

maggior numero di evidenze possibili, coerenti con lo studio. Le parole chiave e la costruzione della stringa sono interamente riportate nella Figura 1. Per quanto riguarda i filtri della ricerca, è stato considerato un limite temporale di 10 anni; inoltre, sono stati utilizzati filtri relativi alla lingua nella quale è scritto lo studio (Inglese), e alla possibilità di consultare l'*abstract*. Oltre alla ricerca sui principali *database* è stata svolta anche una ricerca manuale per raccogliere ulteriori evidenze.

FIGURA 1

### STRINGA DI RICERCA

```

((((((((((((((((((((((((((((("high dose") OR"fluvaccine")
OR"fluvaccines")))) OR"influenza vaccine") OR"influenza vaccines")
OR"influenza Vaccines"[Mesh])) AND"inactivatedinfluenza vaccines")
OR"Adjuvanted vaccine")) OR"standard dose influenza vaccine")
OR "aTIV") OR"aQIV") OR "quadrivalentfluvaccine") OR "SD
vaccine")))) AND((((safety) OR"Safety"[Mesh] OR"PatientSafety"[Mesh]
OR"SafetyManagement"[Mesh] OR"Safety-BasedDrug Withdrawals"[Mesh])
OR"toxicity" [Subheading] OR"Risk Management"[Mesh])) OR((efficacy)
OR "Treatment Outcome"[Mesh])) OR((((("Costs") OR"cost analysis")
OR("costs and cost analysis")) OR "Cost Analyses") OR "Cost
comparison") OR"cost-effectiveness") OR"cost-utility")) OR((((("organi
zationalaspects") OR"organizationalaspect") OR"organizationaldomain")
OR"organizationalimpact") OR "organisational")) OR"Efficiency,
Organizational"[Mesh] OR"OrganizationalPolicy"[Mesh] OR
"OrganizationalCulture"[Mesh] OR"ChangeManagement"[Mesh]))))
  
```

TABELLA 1

MODELLO PICO	
<b>Popolazione</b>	Popolazione eleggibile al vaccino antinfluenzale
<b>Intervento</b>	EFLUELDA@-vaccino quadrivalente antinfluenzale ad alto dosaggio
<b>Comparatore</b>	Vaccini anti-influenzali a dosaggio standard Vaccini anti-influenzali adjuvati
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety</li> <li>• Efficacy</li> <li>• Effectiveness</li> <li>• Cost effectiveness</li> <li>• Organizational aspects</li> <li>• ELSI</li> </ul>

Gli studi analizzati attraverso la revisione sistematica della letteratura sono stati considerati eleggibili a meno che non incontrassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Nessuna rilevanza con la tecnologia oggetto della valutazione;
- Nessuna rilevanza con la condizione oggetto della valutazione;
- Indisponibilità delle versioni in inglese o in italiano dello studio;
- Tipologia di studio non rilevante (editoriale, studio preclinico, "case report")
- Duplicati di studi già trovati in altri database.

Gli studi sono stati classificati utilizzando il software EndNote®, contenente, per ogni studio, un codice identificativo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, la *reference* ed il link all'*abstract*. Per avere una conoscenza più approfondita sull'uso della tecnologia, coerentemente con l'approccio HTA, è stato convocato un "advisory board" multidisciplinare. Durante il primo *meeting*, agli esperti è stato richiesto di fornire un'opinione sulle eventuali problematiche relative alla strategia di ricerca. Tali opinioni sono state esaminate ed integrate. Il compito dell'*experts advisory board*, inoltre,

è stato quello di riesaminare il primo *draft* del seguente *report*.

## SINTESI DELLE EVIDENZE

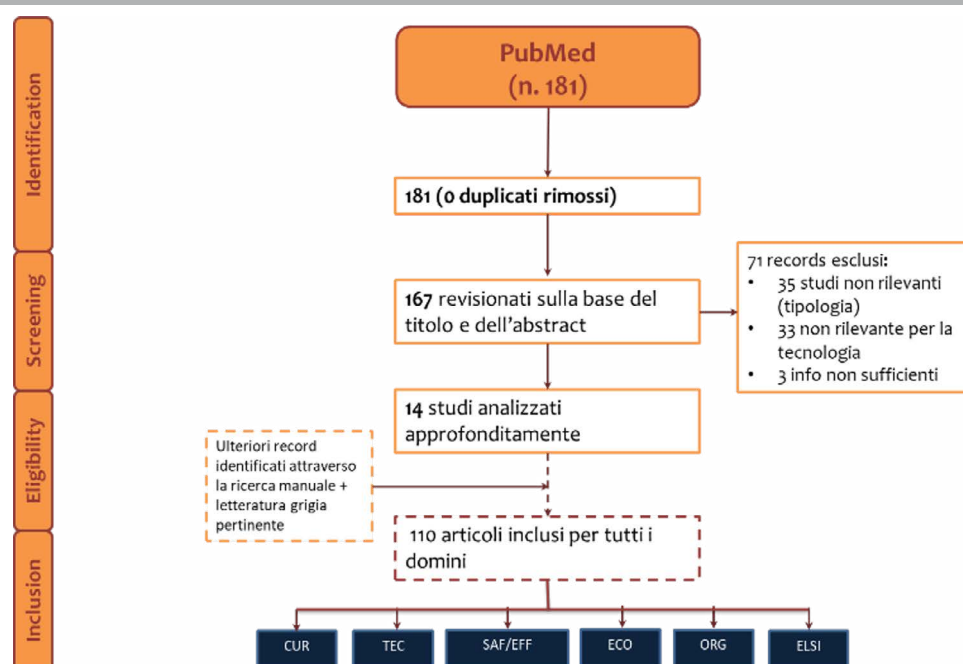
Le evidenze raccolte sono state sintetizzate utilizzando una versione esemplificata del Core Model® 3.0 di EUnetHTA.

## RISULTATI DELLA STRATEGIA DI RICERCA

La nostra strategia di ricerca ha prodotto 181 risultati. Dopo l'esclusione di 14 duplicati, sono stati analizzati 167 *abstract* e *full text*. Di questi, 71 sono stati esclusi sulla base dei criteri di esclusione; titolo o abstract che non riportavano informazioni rilevanti ai fini dell'indagine (35), o non vi erano informazioni sufficienti a supporto dell'inclusione dell'articolo (33) o non portavano sufficienti informazioni sulla condizione dello studio (3). Altri risultati sono stati inclusi utilizzando un tipo di ricerca manuale. 14 studi hanno incontrato i nostri criteri di inclusione. Dopo la selezione, gli studi inclusi sono stati revisionati e organizzati per riportare le evidenze appropriate ai fini dell'indagine. Il processo di selezione è mostrato nella Figura 2.

FIGURA 2

STUDY SELECTION PROCESS RIGUARDANTE IL DATABASE PUBMED



# Problema clinico e gestione corrente

Gualano MR

## Key messages

- Globalmente, la patologia influenzale colpisce ogni anno il 5-10% degli adulti e il 20-30% dei bambini causando 3-5 milioni di manifestazioni severe e 290.000-650.000 morti (WHO, 2019). In Italia interessa, ogni anno, circa il 9% della popolazione generale e sono compresi tra ≈8.000 [ISS, Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Sorveglianza mortalità: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza>] e ≈17.000 [Rosano et al., 2019] i decessi annuali in eccesso correlabili all'influenza ed alle sue complicanze e l'84% riguarda i soggetti ≥65 anni (Rizzo, 2014).
- Pertanto, a causa del carico di malattia, delle possibili gravi complicanze, soprattutto legate a sopraggiunte infezioni batteriche e dunque considerando anche il quadro di antibiotico resistenza esistente in Italia, si configura una situazione in cui il raggiungimento delle coperture vaccinali per tale malattia si rende assolutamente prioritario, vista anche la composizione della popolazione italiana in cui la quota degli ultra 65enni (oggi circa il 23%) è destinata ad aumentare sempre più nel prossimo futuro.
- L'effetto combinato del ricorso sporadico all'utilizzo di test di laboratorio per la diagnosi di influenza, l'insorgenza potenziale di complicanze gravi e le difficoltà di codifica degli eventi ospedalieri associati può determinare una sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico. Visto pertanto l'ampio impatto clinico dell'influenza, risulta particolarmente rilevante riuscire a stimare in modo corretto anche il numero dei ricoveri compresi quelli "sommersi" associati all'influenza. La ridotta efficacia vaccinale dei vaccini attualmente in uso per la popolazione anziana è un problema non risolto di Sanità Pubblica.
- Lo sviluppo di vaccini antinfluenzali più efficaci per i soggetti di età ≥65 anni risponde ad un'importante esigenza di carattere medico. In particolare, il vaccino ad alto dosaggio è l'unico vaccino antinfluenzale ad aver dimostrato – oltre ad una maggiore immunogenicità – un'efficacia clinica superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard nella protezione dall'influenza e dalle ospedalizzazioni per tutte le cause e per complicanze respiratorie e cardiovascolari.

## CENNI INTRODUTTIVI SULL'INFLUENZA

La patologia influenzale è una malattia respiratoria acuta ad ampia diffusione e rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica, tanto da gravare sulla Società sia per i costi diretti (terapie, ospedalizzazioni nei casi più severi) che per quelli indiretti (giornate lavorative perse, perdita di produttività) ad essa associati. Infatti, è altamente contagiosa ed è una delle poche malattie infettive che potenzialmente ogni persona sperimenta anche più volte nel corso della propria vita e nei soggetti considerati "a rischio" può anche essere causa di gravi conseguenze di salute fino a portare alla morte. Dunque, soprattutto in tali

soggetti (anziani, persone affette da malattie croniche e altre condizioni a rischio), non va assolutamente sottovalutata. Come riportato anche dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'influenza ha origine virale e si diffonde piuttosto facilmente tra le persone, principalmente per via aerea, circola in tutto il mondo e può colpire qualsiasi individuo di qualsiasi età. A livello planetario, le differenze climatiche fanno sì che nelle Regioni temperate il virus circoli con maggiore intensità nei mesi invernali mentre nelle Regioni tropicali sia presente tutto l'anno [1, 2]. Nel continente Europeo, la stagione in cui essa si presenta con incidenza elevata è quella invernale, anche se può presentarsi in maniera episodica in

altri periodi dell'anno. Oltre alla stagionalità, anche gli effetti dell'infezione non sono gli stessi nel mondo. Infatti, generalmente si osserva che nei Paesi industrializzati l'influenza si rivela patologia severa soprattutto tra le persone di età superiore ai 65 anni, mentre nei cosiddetti Paesi in via di sviluppo vi è un'elevata percentuale di decessi tra i bambini.

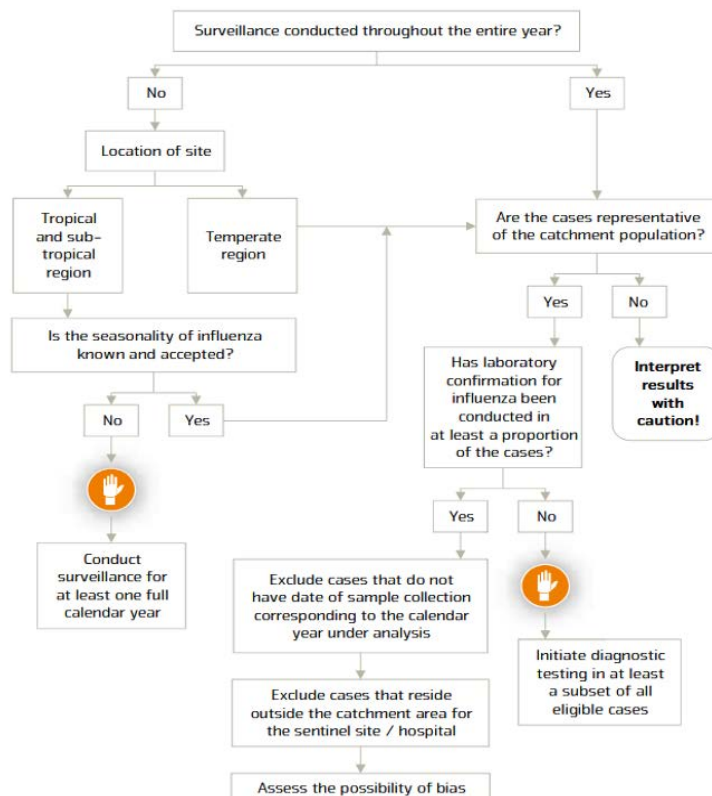
## AGENTE EZIOLOGICO E DECORSO CLINICO

Il virus influenzale viene isolato per la prima volta nell'uomo nel 1933 in Inghilterra (in precedenza erano stato identificato in polli e suini). Ad oggi se ne conoscono quattro tipi, tutti riconducibili alla famiglia dei virus Orthomixoviridae: i tipi A e i B, responsabili della classica sintomatologia influenzale, il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico) e il tipo D, di scarsa rilevanza per l'uomo. I virus dell'influenza A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi sulla base di differenze molecolari nelle due glicoproteine di

superficie, emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) [3]. Caratteristica del virus è la sua capacità di mutare, ossia presentare variazioni antigeniche nelle due glicoproteine HA e NA: grazie a tale meccanismo il virus riesce a eludere la risposta immunitaria dell'organismo ospite presentandosi sotto una nuova veste che rende la popolazione nuovamente suscettibile, donandogli la capacità di infettare facilmente una grande fetta di popolazione mondiale. A causa di queste variazioni sistematiche la sorveglianza e il monitoraggio dei dati epidemiologici rivestono un ruolo di fondamentale importanza (Figura 1), soprattutto per quanto riguarda la fase di preparazione dei vaccini sviluppati annualmente. Pertanto, è necessario identificare quanto prima l'inizio, la durata e intensità dell'epidemia stagionale e la distribuzione geografica utilizzando la stima dell'incidenza delle sindromi simil-influenzali, Influenza Like Illness (ILI) e l'identificazione precoce dei ceppi virali circolanti. Quando compare un ceppo influenzale completamente nuovo, che sia capace di trasmettersi da uomo

FIGURA 1

WHO, A MANUAL FOR ESTIMATING DISEASE BURDEN ASSOCIATED WITH SEASONAL INFLUENZA, TRATTO DA [HTTPS://APPS.WHO.INT/IRIS/BITSTREAM/HANDLE/10665/178801/9789241549301\\_ENG.PDF](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178801/9789241549301_eng.pdf)



a uomo in maniera rapida su ampia scala, può verificarsi una vera e propria pandemia. L'ultima pandemia influenzale, dovuta al virus A(H1N1) pdm09 si è verificata nel 2009. <https://www.epicentro.iss.it/influenza/PandemiaH1N1>. La terribile pandemia del 1918 ha causato più morti della prima guerra mondiale [4].

Dunque, l'influenza stagionale è un'infezione respiratoria acuta che compare in inverno nei climi temperati, causata da virus a RNA della famiglia Orthomyxoviridae. Nelle regioni climaticamente temperate l'influenza si presenta in epidemie annuali con una stagionalità prevedibile a differenza di quanto avviene nei paesi con clima tropicale dove le epidemie possono avvenire durante tutto l'anno. Le epidemie influenzali si diffondono rapidamente con tassi di attacco del 10-20% in base all'età, a cominciare soprattutto dai bambini. Una tipica stagione influenzale raggiunge il suo picco in circa 3 settimane dall'insorgenza e dura in media per circa 6 settimane [5]. **Con il diffondersi dell'epidemia si osservano contestualmente degli aumenti del numero di ricoveri ospedalieri e di decessi.** I dati dell'OMS indicano che nel mondo le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da circa tre a cinque milioni di casi di malattia grave e da circa 290.000 a 650.000 decessi [1,2]. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiono ogni anno di cause associate all'influenza [6,7]. L'influenza colpisce ogni anno in media il **9% della popolazione italiana**, mantenendo un livello intermedio rispetto a quello osservato nella stagione 2005-2006, in cui è stato registrato il minimo storico di attività influenzale (4%), e quello osservato nella stagione 2017-2018, in cui l'incidenza ha raggiunto il massimo livello (15%) dall'avvio della sorveglianza nel 1999 [8-13].

**Anche nel nostro Paese la stagione influenzale ha un significativo impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di un elevato – e sottostimato – consumo di risorse sanitarie dovuto principalmente ad accessi al pronto soccorso, visite mediche, utilizzo di farmaci, ricoveri ospedalieri:**

- **Numero di ricoveri per influenza e complicanze cardiorespiratorie compresi tra ≈20.000 (direttamente attribuibili all'influenza) e ≈630.000 (possibilmente correlati**

**all'influenza), per lo più concentrati durante la stagione invernale [14]**

- **Numero di decessi compresi tra ≈8.000 [9] e ≈17.000 [15]**

con conseguente aggravio di pressione sulle risorse del Sistema Sanitario Nazionale, in termini di carico di lavoro aggiuntivo sul personale, occupazione di posti letto anche in unità specializzate e ad alto costo come le Terapie Intensive, utilizzo di apparecchiature per il supporto respiratorio. Per tale motivo, l'influenza è un grave e urgente problema di sanità pubblica, per il suo considerevole e spesso sottovalutato impatto epidemiologico, clinico ed economico, riconducibile a più fattori: l'ubiquità e la contagiosità della malattia, la variabilità antigenica dei virus, l'andamento epidemico (e periodicamente pandemico) e stagionale, la possibilità di complicanze gravi 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) [8]. Le epidemie influenzali annuali sono infatti associate a morbosità e mortalità elevate [16] tra la popolazione, specialmente quella più a rischio. **Il carico dell'influenza, come tradizionalmente definito dai soli esiti legati all'influenza, sottovaluta notevolmente l'effettivo impatto sui pazienti e sul sistema sanitario.** Questo perché gran parte della morbilità e della mortalità risultanti non è dovuta a una malattia influenzale primaria, ma a complicanze e infezioni secondarie, anche se per la maggior parte dei pazienti il virus dell'influenza non è più rilevabile quando queste si sviluppano [17]. **Tutto ciò diventa ancora più rilevante nell'attuale contesto di emergenza sanitaria legata al Covid-19, che ha messo in luce la vulnerabilità proprio dei soggetti anziani e più fragili, popolazione target di Efluelda, ed impone di proteggerli al meglio dalle infezioni respiratorie, contribuendo così anche a ridurre la pressione sulle risorse del sistema sociosanitario, evitando per quanto più possibile gli eventi severi di diversa origine, in particolare quelli con sintomatologia sovrapponibile a quella del Covid, quale appunto l'influenza.**

## BURDEN CLINICO DELL'INFLUENZA

L'influenza stagionale è caratterizzata da febbre, da sintomi delle vie respiratorie, che

sono sempre interessate, e da manifestazioni generali, a carico dell'intero organismo. In particolare, la febbre si presenta improvvisamente ed è in genere alta superiore ai 38°C, nei bambini con puntate anche fino a 39-40°C, accompagnata da tosse (di solito secca), dolori ossei e muscolari diffusi, mal di testa, grave malessere (spossatezza), mal di gola e naso che cola. La tosse può essere grave e molto fastidiosa, può durare 2 o più settimane. Possono essere presenti altri sintomi come fotofobia (eccessiva sensibilità e intolleranza alla luce) e inappetenza [8]. I virus influenzali si trasmettono prevalentemente per via aerea e si diffondono molto facilmente attraverso le goccioline di saliva. Il virus si moltiplica nelle cellule ciliate delle mucose delle vie respiratorie con conseguente intensa reazione infiammatoria nella sottomucosa, diminuzione dell'immunità locale con compromissione funzionale delle cellule ciliate e alterazione dell'immunità innata. La maggior parte delle persone guarisce entro una settimana senza richiedere cure mediche e nel soggetto sano l'influenza raramente dà luogo a complicazioni. Tuttavia, in particolare nei soggetti affetti da condizioni morbose pregresse, bambini o adulti, e negli anziani di età superiore ai 65 anni, possono verificarsi complicanze gravi o la morte. **Più della metà dei casi complicati si registrano nei soggetti di età superiore ai 65 anni** [8]. La principale e più nota complicanza dell'influenza è la sovrainfezione batterica a carico del sistema respiratorio (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile e *Staphylococcus aureus* sono gli agenti patogeni più frequentemente riscontrati), tanto più frequente e grave nei pazienti anziani con patologie respiratorie croniche e/o fumatori. Può trattarsi di una sovrainfezione delle vie aeree superiori (sinusite, laringite), di una sovrainfezione bronchiale (bronchiti) o di una polmonite. **Nei giorni successivi a un'influenza, il rischio di contrarre una polmonite risulta aumentato fino a 100 volte** [18]. È anche ben noto come l'influenza possa acutizzare ed aggravare le patologie croniche del sistema respiratorio, tra cui asma e BPCO. Altre complicanze dell'influenza – sia respiratorie che extra-respiratorie – possono essere dovute alla presenza stessa del virus influenzale (edema polmonare acuto, insufficienza respiratoria acuta, encefalite, miocardite) o allo scompenso di patologie croniche sottostanti, in particolare patologie cardiovascolari (ictus e infarto del

miocardio) e diabete, spesso presenti tra le comorbilità dei soggetti di età  $\geq 65$  anni [5].

## COMPLICANZE DELL'INFLUENZA

Le complicanze dell'influenza possono essere classificate come segue:

- Respiratorie dirette (dovute al virus)
  - Polmoniti
  - Sindrome da Disturbo Respiratorio Acuto (ARDS)
- Respiratorie indirette dovute a fenomeni di co-/sovra-infezione
  - Sinusiti, otiti, polmoniti batteriche (Pneumococco, stafilococco aureo, Haemophilus non tipizzabile)
  - Meningite meningococcica
- Non-respiratorie dirette (dovute al virus)
  - Sindrome da disfunzione multiorgano
  - Disturbi neurologici (encefalite)
  - Miocardite
- Non-respiratorie indirette (dovute a fenomeni infiammatori e/o immunitari)
  - Scompenso di comorbilità
  - Infarto del miocardio
  - Ictus

**Il burden clinico dell'influenza, quindi, va ben oltre le comunemente note complicanze di tipo respiratorio: diversi studi hanno ormai dimostrato che esiste un'associazione tra il virus dell'influenza e il verificarsi di eventi cardiovascolari gravi come l'infarto del miocardio, l'insufficienza cardiaca e l'ictus cerebrovascolare**, aggravando la condizione clinica del paziente ed il conseguente impatto socio-sanitario dell'influenza.

## INFLUENZA ED EVENTI CARDIOVASCOLARI SEVERI

È stata identificata un'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali con simile variabilità stagionale e circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori. Inoltre, è stato visto che il rischio di eventi coronarici acuti aumenta fino a 2-3 volte entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria, maggiore durante i giorni immediatamente successivi all'infezione e resta significativo fino

a 3 mesi da essa [19]. L'osservazione di questa associazione temporale ha portato la comunità scientifica a identificare le cause patogenetiche che ne sono alla base. L'aumentato rischio di eventi cardiovascolari acuti avviene attraverso vari meccanismi che stimolano il sistema immunitario e la conseguente risposta infiammatoria all'infezione: rilascio di citochine pro-infiammatorie, cascata della coagulazione, disfunzioni endoteliali con conseguente aumento della domanda metabolica. Questo può portare alla rottura delle placche aterosclerotiche e ad una occlusione dell'arteria coronaria, che sono fattori importanti di eventi cardiovascolari acuti (Figura 2).

L'ipotesi patogenetica della correlazione tra infezione da virus influenzale ed infarto miocardico è quella della destabilizzazione di una preesistente placca coronarica mediata dal processo infiammatorio sistemico con conseguente rottura del cappuccio fibroso, esposizione di materiale trombogenico ed occlusione trombotica del vaso [21]. L'influenza, dunque, rappresenta **un trigger silenzioso che può innescare una reazione a catena a partire dall'infiammazione e determinare gravi condizioni cliniche; nei giorni successivi all'infezione da influenza confermata in laboratorio**, è stato infatti osservato [22]:

- **un aumento di 10 volte del rischio di infarto del miocardio**
- **un aumento di 8 volte del rischio di ictus**

## INFLUENZA E DIABETE

Anche nel caso della malattia diabetica, l'infezione da influenza sbilancia il controllo metabolico che induce un aumento della glicemia, portando così a complicanze come iperglicemia, scompenso metabolico e sovra infezioni batteriche.

In seguito ad influenza il paziente diabetico può andare incontro ad un incremento di [23]:

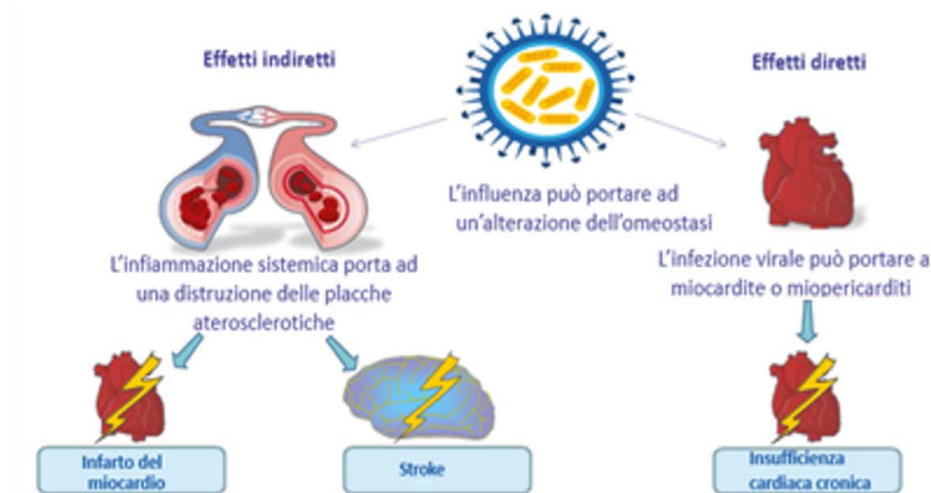
- **3 volte del rischio di ospedalizzazione**
- **4 volte del rischio di ricovero in terapia intensiva.**

Uno studio, che ha preso in esame quasi 125 mila pazienti diabetici seguiti per 7 stagioni influenzali, ha dimostrato che chi si era vaccinato ha ridotto del 30% i ricoveri ospedalieri per stroke, del 22% per scompenso cardiaco e del 15% per influenza o polmonite secondaria a influenza [24].

E' stato recentemente redatto un documento sui vantaggi della vaccinazione antinfluenzale nel paziente cardiopatico e diabetico guidato dalla Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), insieme alla Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) e alla Società Italiana Igiene (SItI) che ribadisce, sulla base delle più recenti evidenze scientifiche, la necessità di promuovere la vaccinazione antinfluenzale come **potente strumento di prevenzione per limitare e contrastare l'eccesso di**

FIGURA 2

EFFETTI DELL'INFEZIONE INFLUENZALE SULLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE (ELABORATA DA [20])



**rischio rappresentato dall'influenza in questi pazienti [25].**

### AUMENTATO RISCHIO DI COMPLICANZE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

La popolazione di età  $\geq 65$  anni rappresenta una popolazione particolarmente a rischio di complicanze dell'influenza per le seguenti ragioni, illustrate nella figura 3:

- A. Fenomeno di **immunosenescenza**
- B. Elevata **prevalenza di patologie croniche**
- C. Rischio di **perdita di autonomia e di insorgenza della dipendenza funzionale**

#### Fenomeno di immunosenescenza

L'immunosenescenza rispecchia il declino della funzione immunitaria dovuto alle alterazioni accumulate nel corso dell'invecchiamento. Sia le risposte immunitarie innate che quelle adattative sono influenzate da questo fenomeno e i cambiamenti osservati includono:

- una **ridotta capacità del sistema immunitario di riconoscere gli agenti patogeni**;
- una **maggiore suscettibilità alle infezioni**, dovuta anche a varie alterazioni anatomiche e fisiologiche associate all'invecchiamento, come la malnutrizione e le comorbidità di cui soffrono gli anziani;
- **ridotta efficacia dei vaccini** in questa popolazione [26].

#### Elevata prevalenza di patologie croniche

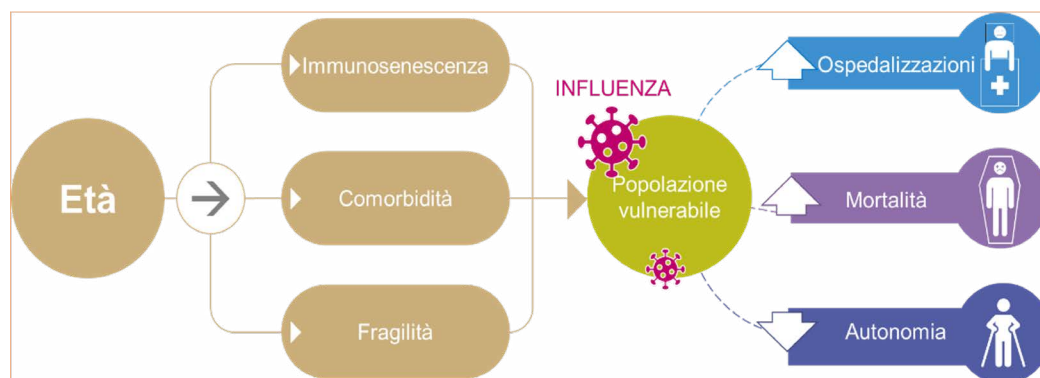
Il numero di patologie croniche – fattori di rischio di complicanze dell'influenza – e la prevalenza di individui con co-morbidità aumentano notevolmente con l'età: secondo uno studio scozzese pubblicato su Lancet, all'età di 50 anni, metà della popolazione presentava almeno una patologia cronica e, all'età di 65 anni, la maggior parte dei soggetti aveva più patologie concomitanti [27].

In questa popolazione, e sulla base di numerosi dati della letteratura (tra cui una meta-analisi [28] che comprendeva più di 240 studi), è stato dimostrato che il **rischio di complicanze dell'influenza è ancora maggiore nelle persone con comorbidità** (asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO], malattie cardiovascolari, diabete, insufficienza renale, problemi metabolici e neurologici, etc.).

In Italia è stato recentemente prodotto un documento [13] che presenta un'analisi dei dati delle patologie croniche riferite nella popolazione residente in Italia attraverso i sistemi di sorveglianza PASSI (dedicato alla popolazione di 18-69 anni) e PASSI d'Argento (dedicato alla popolazione di età superiore ai 65 anni) coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con le Regioni, e condotti sul territorio dai Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende sanitarie locali (ASL). Dai dati emerge una dimensione della cronicità e della policronicità che raggiunge numeri importanti con l'avanzare dell'età: **già dopo i 65 anni e prima dei 75, più della metà delle persone convive con una o più patologie croniche fra quelle indagate e questa quota aumenta con l'età fino a**

FIGURA 3

#### RELAZIONE TRA INVECCHIAMENTO E SUSCETTIBILITÀ ALL'INFLUENZA



**interessare complessivamente i tre quarti degli ultra 85enni, di cui la metà è affetto da due o più patologie croniche (Figura 4).**

Su una popolazione residente in Italia di quasi 51 milioni di persone con più di 18 anni di età, si può stimare che **oltre 14 milioni di persone convivano con una patologia cronica, e di questi 8,4 milioni siano ultra 65enni.**

La prevalenza per singole patologie croniche cambia notevolmente con l'età e se prima dei 55 anni la più frequente riguarda l'apparato respiratorio e coinvolge mediamente il 6% degli adulti, dopo questa età e all'avanzare degli anni aumenta considerevolmente anche la frequenza di cardiopatie e di diabete, che raggiungono prevalenze intorno al 30% e al 20% verso gli 80 anni. I casi con eventi pregressi di ictus e ischemie cerebrali iniziano ad aumentare dopo i 70 anni.

#### Rischio di perdita di autonomia e insorgenza della dipendenza funzionale

I soggetti anziani non sono tutti uguali quando si tratta dell'influenza, in quanto le persone fragili e non autosufficienti sono più a rischio di contrarre l'influenza e hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze. La fragilità è infatti diventata un concetto centrale

in geriatria. Si definisce come una perdita delle riserve adattative dovuta all'invecchiamento e alle malattie croniche.

La fragilità è associata ad un aumento del rischio di mortalità e di eventi sfavorevoli, tra cui lo scompenso funzionale a cascata, le cadute, il ricovero ospedaliero, la perdita di indipendenza e l'istituzionalizzazione. Inoltre, promuove le infezioni e, a loro volta, le infezioni contribuiscono alla fragilità dei pazienti.

L'influenza in un anziano già fragile è uno stress acuto che può avere ripercussioni a lungo termine: in una recente analisi non ancora pubblicata svolta in Francia, il ricovero ospedaliero per influenza, che dura in media più di 11 giorni, in soggetti di età superiore ai 65 anni, è seguito in oltre il 10% dei casi dal trasferimento in un centro di assistenza e riabilitazione, segno del declino funzionale prodotto dall'influenza nelle persone anziane più fragili.

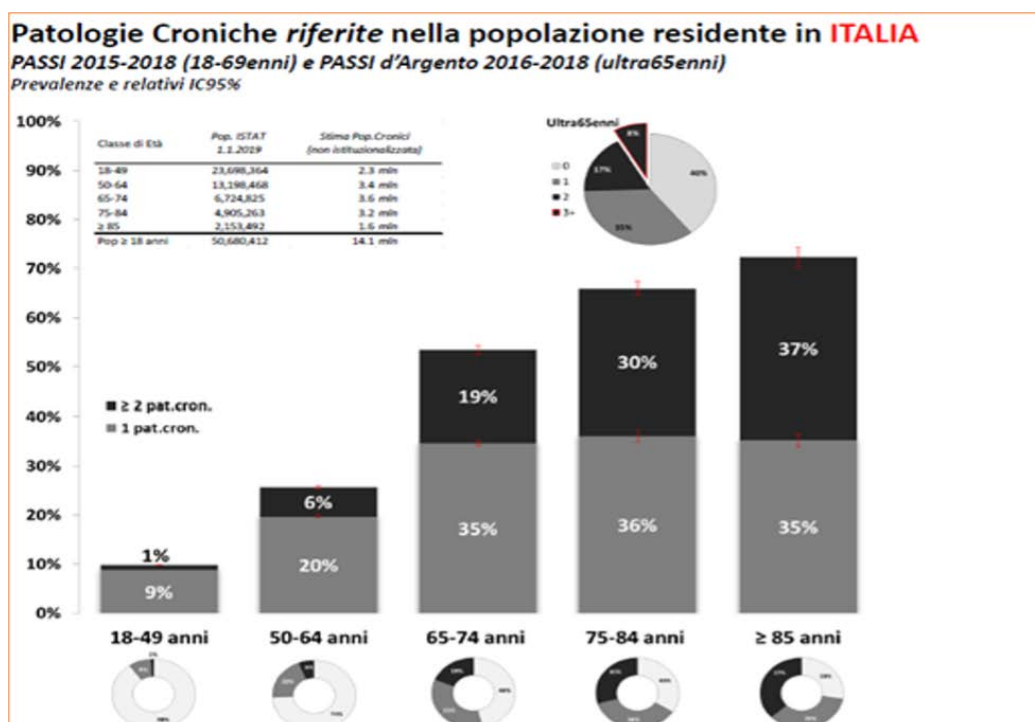
#### TIPO DI AZIONE DEL FARMACO SULLA CONDIZIONE MORBOSA

##### Eziologica

I virus dell'influenza sono virus a RNA appartenenti alla famiglia delle

FIGURA 4

#### PREVALENZA PATOLOGIE CRONICHE



*Orthomyxoviridae*: i tipi A e B sono responsabili della sintomatologia influenzale classica mentre il tipo C ha scarsa rilevanza clinica ed è generalmente asintomatico [5].

Dal punto di vista strutturale, questi virus si distinguono per differenze antigeniche al livello di due proteine strutturali importanti: la nucleoproteina (NP) e le proteine della matrice (M). I diversi tipi di virus dell'influenza si distinguono anche per il livello di variabilità delle glicoproteine di membrana che li compongono, per l'organizzazione del genoma e per la morfologia.

I virus dell'influenza A e B hanno in comune due grandi glicoproteine presenti al livello dell'involucro virale: l'emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA).

L'emoagglutinina consente il fissaggio del virus dell'influenza ai suoi recettori sulle cellule ospiti e rappresenta il principale antigene nei cui confronti sarà diretta la risposta immunitaria dell'ospite. La neuraminidasi è indispensabile per consentire il rilascio di virus maturi dalle cellule infette.

I virus di tipo A sono classificati in sottotipi in base alle due proteine di superficie, l'emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA). Ad oggi, si sono identificati 18 HA (H1 - H18) e 11 NA (N1 - N11). Attualmente sono due le varianti dei virus di tipo A che circolano durante le epidemie stagionali: H1N1 e H3N2. I virus di tipo B infettano quasi esclusivamente l'uomo. Non esiste una classificazione in sottotipi per i virus del tipo B, ma vi è una segmentazione per lineaggi antigenicamente distinti (lineaggio B-Yamagata e lineaggio B-Victoria).

Prima del 1985, oltre ai 2 sottotipi di virus A, circolava un solo lineaggio di influenza di tipo B, precursore del lineaggio attuale B-Yamagata; nel 1987 è stato descritto per la prima volta il lineaggio B-Victoria. **Dalla stagione 2001-2002, i due ceppi, Yamagata e Victoria, sono co-circolanti, ciascuno a livelli variabili a seconda delle stagioni** [29]. La circolazione dei ceppi B dell'influenza è estremamente eterogenea, sia dal punto di vista geografico che da quello delle stagioni. I dati di sorveglianza raccolti in Europa negli ultimi anni hanno evidenziato che i ceppi B del virus dell'influenza sono stati, in media, il 23% (1-60%) dei virus influenzali in circolazione [30].

Attualmente, i virus influenzali responsabili dei casi di influenza umana stagionale che circolano a livello mondiale appartengono a due sottotipi A, i sottotipi A(H1N1) e A(H3N2),

e a due lineaggi di virus di tipo B, B/Yamagata e B/Victoria. L'inclusione di entrambi i lineaggi B nel vaccino quadrivalente è volta a fornire un diretto beneficio ai soggetti vaccinati sia quando il ceppo scelto per la costruzione del trivalente non sarà quello maggiormente rappresentato nella stagione influenzale, sia quando la previsione del ceppo circolante risulti non corretta, sia quando entrambi i ceppi risultino co-circolanti.

In questi ultimi anni, il lineaggio B incluso nel vaccino trivalente è stato previsto correttamente solo nella metà dei casi [30]. Sulla base di queste osservazioni, dunque, appare evidente come sia difficile prevedere quale ceppo B circoli durante la stagione influenzale successiva, soprattutto perché i due lineaggi possono circolare contemporaneamente durante la stessa stagione e anche all'interno dello stesso Paese. Anche l'efficacia del vaccino antinfluenzale è ovviamente fortemente influenzata dalla scarsa corrispondenza tra il ceppo o i ceppi influenzali e quello o quelli contenuti nel vaccino stagionale. Due recenti meta-analisi [31]; Diaz Granados et al [32], hanno stimato che l'efficacia dei vaccini stagionali contro l'influenza nella prevenzione dell'infezione da virus dell'influenza di tipo B era del 70% circa quando il ceppo B è stato previsto correttamente, ma scendeva a circa il 50% in caso di mancata corrispondenza dei ceppi.

Pertanto, in considerazione di questa imprevedibile co-circolazione dei due lineaggi B, lo sviluppo e l'immissione sul mercato di **vaccini quadrivalenti, che garantiscono una protezione più ampia nei confronti dei virus influenzali**, hanno permesso di offrire una protezione ottimale verso i virus influenzali in linea con l'attuale epidemiologia.

**In considerazione di questi benefici, la Sanità Pubblica italiana già da alcuni anni utilizza quasi esclusivamente i vaccini con formulazione quadrivalente.**

## PATOGENETICA/FISIOPATOLOGICA

### Patogenesi

Tra i virus dell'influenza, i virus A e B sono i patogeni più significativi nell'uomo [33].

Il virus dell'influenza di tipo C provoca generalmente solo una malattia respiratoria molto lieve o asintomatica, non causa epidemie e non ha un impatto grave sulla salute pubblica come i tipi A e B.

A seguito dell'inhalazione, il virus

dell'influenza si replica principalmente nelle cellule epiteliali prismatiche delle vie aeree. Una volta infettate, le cellule ciliate prismatiche si incavano, perdono le ciglia e divengono necrotiche. La rigenerazione di questo epitelio impiega 3-4 settimane circa, durante le quali possono persistere delle anomalie polmonari. La risposta immunitaria che si attiva per combattere l'infezione comporta in particolare la produzione di citochine pro-infiammatorie, che vengono immesse in circolo nel sangue e inducono i sintomi sistemici associati all'influenza: febbre, dolori muscolari o malessere.

### **Trasmissione**

I virus influenzali si trasmettono prevalentemente per via aerea e si diffondono molto facilmente attraverso le goccioline di saliva, emesse dagli individui infetti (tosse e starnuti), ma è possibile anche attraverso le mani e le superfici. Il virus si moltiplica nelle cellule ciliate delle mucose, delle vie respiratorie con conseguente intensa reazione infiammatoria nella sottomucosa, diminuzione dell'immunità locale con compromissione funzionale delle cellule ciliate e alterazione dell'immunità innata.

Il periodo di incubazione dell'influenza stagionale varia da 1 a 4 giorni (in media 2 giorni, con una contagiosità fino a 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi).

### **Clinica**

La vera sindrome influenzale è caratterizzata dalla febbre, da sintomi delle vie respiratorie, che sono sempre interessate, e da manifestazioni generali, a carico dell'intero organismo. In particolare, la febbre si presenta improvvisamente ed è in genere alta superiore ai 38°C, nei bambini con puntate anche fino a 39-40°C, accompagnata da tosse (di solito secca), dolori ossei e muscolari diffusi, mal di testa, grave malessere (spossatezza), mal di gola e naso che cola. La tosse può essere grave e molto fastidiosa, può durare 2 o più settimane. Possono essere presenti altri sintomi come fotofobia (eccessiva sensibilità e intolleranza alla luce) e inappetenza [8].

### **Diagnosi**

Nel periodo di circolazione del virus dell'influenza, la diagnosi è quasi sempre clinica, sulla base dei sintomi sopra descritti, in quanto il valore predittivo è relativamente

buono (dell'ordine del 70%). Il quadro clinico dell'influenza può variare a seconda dell'età e dello stato di salute del soggetto colpito. Gli anziani possono non sviluppare febbre e presentare dei segni che indicano un'infezione più grave, come nausea e vomito, dispnea e dolori addominali o al petto. Al di fuori dei periodi di epidemia, il valore predittivo della diagnosi clinica è inferiore al 10%. In questo caso, è necessaria una conferma biologica che si basa su metodi diretti di isolamento del virus nei campioni respiratori; la tecnica di identificazione è la PCR.

Poiché i sintomi dell'infezione non sono specifici (sindrome influenzale), **l'influenza è difficilmente distinguibile da alcune malattie causate da altri agenti patogeni respiratori virali, anche per questi motivi assume importanza la vaccinazione antinfluenzale al fine di evitare la co-infezione dei virus influenzali e del Sars-Cov2 durante la stagione invernale e permettere quindi la diagnosi differenziale.**

### **TERAPIA: ANTIVIRALI E USO INAPPROPRIATO ANTIBIOTICI**

Attualmente, il trattamento dell'influenza consiste principalmente in un approccio sintomatico, ossia nella lotta contro i sintomi. Antidolorifici e farmaci contro tosse, rinite e sinusite vengono spesso utilizzati. Esistono due classi di farmaci antivirali impiegabili nell'influenza: gli inibitori della neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir) e gli inibitori della proteina virale M2 (amantadina e rimantadina).

I farmaci antivirali contro l'influenza possono essere un complemento al vaccino antinfluenzale per il trattamento e la prevenzione dell'infezione dovuta al virus dell'influenza. Tuttavia, non sono un sostituto della vaccinazione. Secondo una meta-analisi pubblicata nel 2014, è ormai chiaro che i benefici assicurati da oseltamivir e zanamivir, i due inibitori della neuraminidasi disponibili sul mercato, in caso d'influenza sono molto scarsi e ancor più limitati di quanto indicato in precedenza [Jefferson et al., 2014]. L'uso di routine non è quindi appropriato, data l'irrelevanza degli esiti (riduzione statisticamente significativa ma non clinicamente significativa del decorso: diminuzione di circa un giorno della febbre negli adulti e di circa mezza giornata nei bambini), a fronte della possibilità di eventi avversi

(nausea, vomito, disturbi neuropsichiatrici, alterazioni della funzione renale), oltre che di fenomeni di resistenza. In ogni modo devono essere somministrati precocemente (al massimo entro 48 dall'insorgenza dei sintomi) [12]. In circa il 30% dei casi in seguito ad un episodio di influenza viene anche prescritto un antibiotico e considerando che le sindromi influenzali non richiedono nella maggior parte dei casi l'impiego di antibiotici per la loro origine di natura virale (salvo casi clinici particolari e eventuali complicanze batteriche), **l'aumento così significativo delle prescrizioni di antibiotici in coincidenza con i picchi influenzali è una spia dell'inappropriatezza prescrittiva** [34]. Questo ovviamente contribuisce anche al **problema dell'antimicrobico-resistenza** facendo sì che i batteri diventino resistenti agli antibiotici verso i quali un tempo erano sensibili, riducendo le possibilità terapeutiche e di cura [35].

## EFFETTO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE

### Efficacia limitata dei vaccini attuali negli anziani

Anche quando vi è una buona corrispondenza tra i ceppi del vaccino e quelli in circolazione, l'efficacia dei vaccini antinfluenzali differisce da individuo a individuo, soprattutto a seconda dell'età e delle condizioni generali di salute. Come in precedenza descritto, l'invecchiamento e la presenza di condizioni morbose comporta il fenomeno dell'immunosenescenza che si traduce in un'alterazione delle risposte immunitarie innate negli anziani [36]. Questo è uno dei fenomeni principali che spiegano la **ridotta efficacia dei vaccini nell'anziano, in particolare dei vaccini antinfluenzali contenenti dosi standard di antigene, sia quelli prodotti su uova embrionate di pollo, sia quelli prodotti su colture cellulari** (cellule di rene canino MDKC). È infatti riconosciuto che la risposta immunitaria ai vaccini antinfluenzali a dosaggio standard contenenti 15 µg di emoagglutina [Hemagglutinin, HA] per ceppo è subottimale nei soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai giovani adulti sani [37]: in questa popolazione rispetto alla popolazione adulta giovane, anche quando vi è una buona corrispondenza tra i ceppi del vaccino e i ceppi circolanti i tassi di efficacia del vaccino sono circa il 50% più bassi [38]. Stime dell'efficacia vaccinale dei vaccini antinfluenzali nella dose standard

sono disponibili, ad esempio, nei rapporti del Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) che coprono il periodo 1995-2018. Questi dati mostrano che, a seconda degli anni, l'efficacia dei vaccini antinfluenzali SD nei soggetti di età inferiore ai 65 anni varia dal 42% al 74% rispetto al 26% -52% dei soggetti di età ≥65 anni (Tabella 1).

Questa diminuzione dell'efficacia vaccinale nella popolazione di età ≥65 anni è particolarmente problematica, trattandosi della popolazione per cui l'onere dell'influenza è più gravoso in quanto comporta:

- **più della metà dei ricoveri ospedalieri** per influenza;
- **il 90% dei decessi** dovuti all'influenza;
- **lungi e talvolta ripetuti ricoveri in ospedale** che possono accelerare l'insorgenza della dipendenza.

Inoltre, la politica vaccinale attuale nei confronti dell'influenza stagionale mira a prevenire le forme gravi e i decessi; pertanto, le raccomandazioni generali hanno come target i soggetti di età ≥65 anni. **La ridotta efficacia vaccinale in questa popolazione è quindi un problema non risolto di Sanità Pubblica.**

**Lo sviluppo di vaccini antinfluenzali più efficaci per i soggetti di età ≥65 anni risponde ad un'importante esigenza di carattere medico.**

Oltre ai noti vaccini antinfluenzali quadrivalenti a dosaggio standard prodotti su colture in uova embrionate di pollo (QIVe SD), è stato recentemente commercializzato in Italia un vaccino prodotto su coltura di cellule di rene canino (QIVc SD). Dato che non vi sono prove che dimostrino che il vaccino su coltura cellulare sia più efficace del vaccino nella dose standard prodotto su uova, e non essendovi dati specifici relativi alla popolazione di età ≥65 anni, non c'è motivo di considerare un'efficacia diversa per il vaccino su coltura cellulare e il vaccino prodotto su uova.

Anche il vaccino trivalente adiuvato con MF59 (aTIV) in uso in Italia nella popolazione 65+ non ha dimostrato attraverso evidenze solide e consistenti un vantaggio in termini di efficacia clinica rispetto ai vaccini a dosaggio standard, come recentemente illustrato da una valutazione indipendente prodotta dall'organo tecnico del Governo canadese (NACI, *National Advisory Committee on Immunization*) che ha condotto una revisione della letteratura secondo

TABELLA 1

## STIME DELL'EFFICACIA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE NEGLI ADULTI GIOVANI E NEGLI ADULTI DI ETÀ ≥65 ANNI

AUTORI	STAGIONE INFLUENZALE	VE (IC95%) ‡	
		ADULTI GIOVANI †	ADULTI (≥65 ANNI)
[39]	1995-1996	74% (69%, 78%)	48% (35%, 58%)
	1996-1997	67% (62%, 72%)	35% (21%, 46%)
	1997-1998	42% (31%, 51%)	-24% (-52%, 0%) †
	1998-1999	62% (55%, 68%)	37% (22%, 49%)
	1999-2000	73% (68%, 78%)	41% (29%, 51%)
	2000-2001	74% (64%, 82%)	30% (-5%, 53%)
	2001-2002	76% (68%, 81%)	46% (29%, 59%)
	2002-2003	66% (51%, 77%)	26% (-15%, 53%)
	2003-2004	65% (56%, 71%)	52% (38%, 62%)
	2004-2005	63% (56%, 69%)	38% (22%, 50%)
[40]	2005-2006	42% (19%, 59%)	30% (13%, 41%)
	2006-2007	51% (42%, 58%)	35% (29%, 41%)
	2007-2008	47% (40%, 54%)	33% (28%, 38%)
	2008-2009	51% (43%, 57%)	35% (30%, 40%)
	2009-2010	62% (25%, 81%)	43% (17%, 56%)
	2010-2011	50% (35%, 61%)	36% (0%, 66%)
[41]	2011-2012	44% (21%, 60%)	43% (-18%, 72%)
[42]	2012-2013	52% (43%, 60%)	32% (0%, 56%)
[43]	2013-2014	52% (42%, 61%)	39% (0%, 65%)
[44]	2014-2015*	10% (0%, 20%)	12% (0%, 40%)
[45]	2015-2016	49% (35%, 60%)	41% (4%, 64%)
[46]	2016-2017	47% (25%, 62%)	23% (-15%, 49%)
[47]	2017-2018	34% - 54% (5%, 73%)	21% - 44% (-93%, 68%)

‡ «adulto giovane» secondo gli studi: Legrand et al. 2006: 15-64 anni; Kostova et al. 2013: 20-64 anni; Ohmit et al. 2014: 18-49 anni; CDC, 2013 e 2014: 20-64 anni; CDC, 2015 e 2016: 18-49 anni; Kissling et al. 2017: 15-64 anni; Rondy et al. 2018: 15-64 anni in 1 studio e 18-64 anni in 2 studi.

\* Efficacia vaccinale ridotta per tutte le età nella stagione 2014-2015 rispetto al ceppo circolante predominante A/H3N2.

† Il principale ceppo circolante non è stato incluso nel vaccino per la stagione 1997-1998.

‡ La stima dell'efficacia vaccinale dopo il 2010 può essere influenzata dalla disponibilità di vaccini HD.

CDC = Center for Disease Control and Prevention (Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie); VE = efficacia vaccinale

la metodologia GRADE [48] delle evidenze scientifiche dei vaccini antinfluenzali al fine di emanare le raccomandazioni di utilizzo per la popolazione di età uguale o superiore ai 65 anni [49]. Alla stessa conclusione sono giunti più recentemente ECDC e STIKO, che nel 2020 hanno condotto un assessment attraverso metodologia GRADE dei vaccini antinfluenzali disponibili in Europa [7; 50]. In particolare, a seguito di questo assessment, STIKO ha

espresso raccomandazione preferenziale di utilizzo del vaccino ad alto dosaggio nella popolazione 60+ (estensione di indicazione 60-64 anni in corso di autorizzazione).

Secondo questa analisi, per il vaccino aTIV ci sono **evidenze insufficienti** che possa essere efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per influenza e relative complicanze rispetto all'utilizzo di un vaccino a dosaggio standard [48]. È stata recentemente autorizzata da EMA

la formulazione quadrivalente del vaccino adiuvato (aQIV); dalla relativa scheda tecnica, disponibile sul sito EMA al link [51], non si evincono dati di superiore efficacia clinica verso i vaccini a dosaggio standard.

Inoltre, sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *The Lancet Infectious Disease* i risultati di uno studio clinico randomizzato del vaccino adiuvato quadrivalente (aQIV) **condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia clinica nella prevenzione della malattia influenzale confermata in laboratorio (RT-PCR) in soggetti over 65 anni vaccinati con aQIV in confronto a soggetti vaccinati con un vaccino comparatore non influenzale. Lo studio clinico è però fallito perché l'obiettivo primario non è stato raggiunto** [52].

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio Efluelda, che contiene 60 µg di HA per ciascuno dei quattro ceppi virali (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata), è stato sviluppato specificamente per la popolazione anziana, ed è **l'unico vaccino antinfluenzale ad aver dimostrato - oltre ad una maggiore immunogenicità - un'efficacia clinica superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard nella protezione dall'influenza e dalle ospedalizzazioni per tutte le cause e per complicanze respiratorie e cardiovascolari**. Inoltre, nella valutazione descritta nel dominio economico, si evidenzia come una strategia vaccinale con Efluelda sia potenzialmente in grado di evitare circa 70.000 casi di influenza nella popolazione anziana, con un importante impatto in termini di riduzione del numero di visite mediche (-26.995), di accessi in PS (-596) o di ospedalizzazioni per influenza e complicanze cardio-respiratorie (-43.727).

## IL RUOLO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE AD ALTO DOSAGGIO

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard. Inoltre, ad oggi, è **l'unico vaccino antinfluenzale che ha dimostrato, in uno studio clinico randomizzato controllato, un'efficacia clinica superiore al vaccino antinfluenzale in dose standard nella prevenzione dell'influenza biologicamente confermata in soggetti di età ≥65 anni:**

- +24,2% di efficacia aggiuntiva

**relativa (IC95% [9,7; 36,5]) rispetto a un vaccino nella dose standard.**

Ciò significa che, oltre ai casi di influenza evitati grazie alla vaccinazione con il vaccino nella dose standard, si potrebbe evitare circa un ulteriore quarto dei casi di influenza utilizzando il vaccino ad alto dosaggio.

Oltre alla prevenzione dei casi di influenza, una meta-analisi pubblicata da [53], che copre 4 studi randomizzati e 8 studi osservazionali in cui si confrontano i vaccini antinfluenzali HD e SD, riporta una **efficacia aggiuntiva relativa rispetto ai ricoveri in ospedale per cause diverse (indipendenti dalla conferma di infezione influenzale) pari a:**

- +17,8% (8,1-26,5) sui ricoveri per influenza
- +24,3% (13,9-33,4) sui ricoveri per polmonite
- +18,2% (6,8- 28,1) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie
- +9,1% (2,4-15,3) sui ricoveri per tutte le cause

L'efficacia superiore del vaccino ad alto dosaggio rispetto ad un vaccino nella dose standard è stata confermata indipendentemente dall'entità delle co-morbilità e dal grado di fragilità in soggetti di età ≥65 anni, in caso di vaccinazioni ripetute e indipendentemente dal ceppo circolante, in caso di *match* e *mismatch* con il ceppo vaccinale.

In base alla valutazione del Governo Canadese sopraccitata [49] ci sono buone evidenze a sostegno della superiore protezione offerta dal vaccino ad alto dosaggio nella popolazione anziana in termini di **diminuzione dei casi di ILI (influenza like illness) nonché dei ricoveri ospedalieri per tutte le cause e mortalità associata all'influenza: è risultato l'unico vaccino antinfluenzale con il livello di evidenza di grado massimo (grade A) relativamente al miglioramento del beneficio clinico rispetto al vaccino antinfluenzale a dosaggio standard.**

Nella Tabella 2 è riportato un sommario delle valutazioni condotte dal NACI riguardo alla qualità delle evidenze del vaccino ad alto dosaggio e del vaccino adiuvato MF59.

Recentemente è stato pubblicato uno studio di comparazione diretta tra il vaccino ad alto dosaggio e il vaccino adiuvato MF59 che ha valutato la riduzione delle ospedalizzazioni per malattie respiratorie in seguito a vaccinazione; i dati hanno dimostrato

TABELLA 2

QUALITÀ DELLE EVIDENZE SECONDO L'ANALISI CONDOTTA DAL NACI				
RIDUZIONE DI:	VACCINO HD VS VACCINO SD	VACCINO ADIUVATO VS NON VACCINAZIONE	VACCINO ADIUVATO VS VACCINO SD	VACCINO HD VS VACCINO ADIUVATO
<b>ILI (Influenza-like illness)</b>	✓✓ Good evidence	Non rilevabile	Non rilevabile	Evidenze non disponibili
<b>Morti correlate ad influenza</b>	✓✓ Good evidence	Non rilevabile	Non rilevabile	
<b>Ospedalizzazioni</b>	✓✓ Good evidence for all-cause hospitalisation	✓ Fair evidence for hospitalisation for influenza and influenza complications	? Insufficient evidence for hospitalisation for influenza and influenza complications	

✓✓ = good evidence (Grade A); ✓ = fair evidence (Grade B); ? = insufficient evidence (either quantity and/or quality; Grade I)

**un'efficacia addizionale relativa del +12% nella prevenzione delle ospedalizzazioni per malattie respiratorie nei vaccinati con vaccino ad alto dosaggio rispetto ai vaccinati con vaccino adiuvato MF59** [Van Aalst et al., 2020].

Inoltre, è stata condotta una **metanalisi degli studi di immunogenicità che ha comparato indirettamente le risposte anticorpali indotte dai due vaccini**. Lo studio ha dimostrato che **il vaccino ad alto dosaggio induce una risposta anticorpale maggiore rispetto al vaccino adiuvato negli anziani per entrambi i tipi A e per i due lineaggi B** (titoli anticorpali post-vaccinazione per il ceppo A H3N2 82% per il vaccino ad alto dosaggio e 52% per il vaccino adiuvato; titoli anticorpali post-vaccinazione per il ceppo A H1N1 72% per il vaccino ad alto dosaggio e 28% per il vaccino adiuvato) [54].

## PREVENZIONE

La vaccinazione antiinfluenzale è il metodo più efficace e costo-efficace per proteggersi dalla malattia, insieme alle misure igieniche che è opportuno mantenere, come il lavaggio frequente delle mani. Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale rappresenta un'importante misura di protezione non solo per sé stessi ma anche per salvaguardare i soggetti con cui si viene in contatto, dunque vaccinarsi è anche un diritto/dovere sociale. Per la pratica vaccinale si rimanda agli specifici Capitoli di competenza.

## SISTEMI DI Sorveglianza e DATI EPIDEMIOLOGICI MONDIALI

In tutto il mondo, esistono sistemi integrati di sorveglianza e monitoraggio delle patologie correlabili con il virus influenzale. Si stima che le epidemie annuali di influenza possano provocare globalmente fino a un miliardo di casi, di questi da tre a cinque milioni sono casi più severi e da circa 290.000 a 650.000 esitano in decesso [2].

Nei soli Stati Uniti, il CDC ha stimato per l'epidemia influenzale annuale fino a 45 milioni di casi totali, 810mila ospedalizzazioni e 61mila morti riconducibili a tale affezione (Figura 5).

La maggiore quota di casi gravi e conseguenti ospedalizzazioni si rileva negli anziani di età pari o superiore a 65 anni (Tabella 3).

Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15000-70000 cittadini europei muoiono ogni anno per complicanze dell'influenza. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base [7].

## SISTEMI DI Sorveglianza e DATI EPIDEMIOLOGICI ITALIANI

In Italia, dal 1999, esiste un sistema di sorveglianza integrato per la raccolta dati

FIGURA 5

MORTALITÀ NEL CONTESTO USA

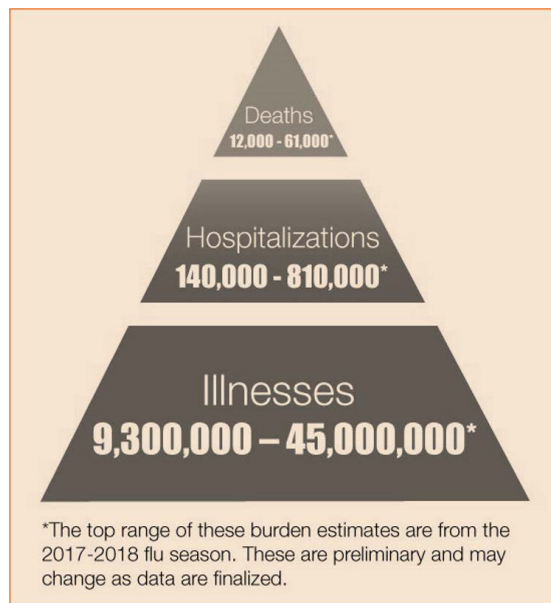


TABELLA 3

USA, DATI INFLUENZA 2017, CDC [3]

Fasce di età	MALATTIA SINTOMATICA		VISITE MEDICHE		OSPEDALIZZAZIONI		DECESSI	
	Estimate	95% Cr UI	Estimate	95% Cr UI	Estimate	95% Cr UI	Estimate	95% Cr UI
0-4 yrs	3,678,342	(2,563,438 - 7,272,693)	2,464,489	(1,695,054 - 4,904,296)	25,644	(17,871 - 50,702)	115	(0 - 367)
5-17 yrs	7,512,601	(5,899,989 - 10,199,144)	3,906,553	(3,002,375 - 5,356,724)	20,599	(16,177 - 27,965)	528	(205 - 1,392)
18-49 yrs	14,428,065	(12,258,820 - 19,396,710)	5,338,384	(4,262,260 - 7,333,716)	80,985	(68,809 - 108,874)	2,803	(1,610 - 6,936)
50-64 yrs	13,237,932	(9,400,614 - 23,062,957)	5,692,311	(3,895,925 - 10,028,080)	140,385	(99,691 - 244,576)	6,751	(4,244 - 15,863)
65+ yrs	5,945,690	(3,907,025 - 11,786,777)	3,329,586	(2,139,716 - 6,623,717)	540,517	(355,184 - 1,071,525)	50,903	(35,989 - 83,230)
All ages	44,802,629	(39,322,959 - 57,928,172)	20,731,323	(17,978,392 - 27,248,302)	808,129	(620,768 - 1,357,043)	61,099	(46,404 - 94,987)

relativa ai casi di sindromi ILI. I dati forniti hanno permesso di stimare che le ILI affliggono ogni anno una percentuale compresa tra il 4 ed il 12% circa della popolazione italiana (a partire dalla stagione 2000/2001). Dalla stagione 2009/10, inoltre, è attivo in Italia il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi

e complicate di influenza confermata (introdotto con Circolare del 19 novembre 2009 e successive integrazioni). La Circolare ministeriale prevede che le Regioni e Province autonome segnalino al Ministero e all'ISS i casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di

terapia intensiva (UTI) o il ricordo alla terapia di ossigenazione extracorporea. Il periodo di osservazione è ottobre-aprile di ogni stagione influenzale (28 settimane in totale). Le classi di età sotto sorveglianza sono: 0-4; 5-14; 15-24; 25-44; 45-64; >64 anni. I dati raccolti vengono poi condivisi a livello europeo con l'ECDC nel database Tessy e poi con l'OMS. InFluNet è articolato in un sistema di sorveglianza epidemiologica che ha come obiettivo quello di costituire una base di dati per valutare l'andamento dell'incidenza delle ILI nel corso degli anni (ISS -CNESPS) e di sorveglianza virologica [10] che mira all'identificazione dei ceppi virali. Il sistema si basa su una rete di medici sentinella (circa mille) costituita da Medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (ILI) osservati tra i loro assistiti. Si definisce una ILI, quando esistono le seguenti condizioni: rapido insorgere di almeno uno

dei sintomi febbre, malessere, mal di testa, dolori muscolari e almeno un sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, respiro affannoso). I medici sentinella ed altri medici operanti nel territorio e negli ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti. La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto settimanale che viene pubblicato sul sito Internet del Ministero della Salute. Le indagini virologiche sui campioni biologici raccolti vengono eseguite dai Laboratori (Figura 6) facenti parte della Rete InFluNet e dal Centro Nazionale per l'Influenza (NIC) dell'ISS [55]. Il NIC provvede all'elaborazione dei dati virologici a livello nazionale e produce un rapporto settimanale, che viene pubblicato sul sito internet del Ministero della Salute. Gli stessi dati vengono poi inviati a livello internazionale dal NIC.

FIGURA 6

**LABORATORI PERIFERICI AFFERENTI ALLA RETE INFLUNET E RICONOSCIUTI DALL'ISS PER LA SORVEGLIANZA VIROLOGICA DELL'INFLUENZA STAGIONALE**

REGIONE	LABORATORI DI RIFERIMENTO
ALTO ADIGE	• AS Alto Adige, Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia/Comprensorio sanitario di Bolzano, Via Amba Alagi, 5 - 39100 Bolzano (E. Pagani)
PIEMONTE	• Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia, Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino (V. Ghisetti)
LOMBARDIA	• Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Via Pascal, 36 - 20133 Milano (E. Pariani) • Dipartimento di Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia (F. Baldanti)
VENETO	• Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova, Via Gabelli, 63 - 35121 Padova (G. Palù)
FRIULI VENEZIA GIULIA	• Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, U.C.O. Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Trieste, Via dell'Istria, 65/1 - 34137 Trieste (P. D'Agaro)
LIGURIA	• Laboratorio UO Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Via Pastore, 1 - 16132 Genova (F. Ansaldo)
EMILIA-ROMAGNA	• Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, Via Volturmo, 39 - 43125 Parma (P. Affanni)
TOSCANA	• Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Laboratorio di Virologia, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni, 48 - 50134 Firenze (G.M. Rossolini)
UMBRIA	• Dipartimento Medicina, Sezione Microbiologia Medica, Università degli Studi di Perugia, Piazza L. Severi S. Andrea delle Fratte - 06132 Perugia (B. Camilloni)
MARCHE	• Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Via Tronto, 10 - 60020 Torrette di Ancona - Ancona (P. Bagnarelli)
LAZIO	• Servizio di Microbiologia - Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Largo Agostino Gemelli, 8 - 00168 Roma (M. Sanguinetti)
CAMPANIA	• U.O.C. Microbiologia e Virologia, Laboratorio Biologia Molecolare e Virologia, AO dei Colli Monaldi-Cotugno, Via Leonardo Bianchi - 80131 Napoli (L. Atripaldi)
PUGLIA	• Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Sezione di Igiene, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari, P.zza G. Cesare, 11 - 70124 Bari (M. Chironna)
SARDEGNA	• Dipartimento Scienze Biomediche, Sez. Microbiologia Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Sassari, Viale S. Pietro, 43/B - 07100 Sassari (C. Serra)
SICILIA	• Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, sezione Igiene "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Via del Vespro, 133 - 90127 Palermo (F. Vitale)

*Nell'elenco non sono riportati i laboratori della rete InFluNet che non partecipano al monitoraggio virologico in periodo inter pandemico.*

La rete di sorveglianza prevede anche l'utilizzo di una piattaforma web ([www.influweb.it](http://www.influweb.it)) in grado di raccogliere dati da cittadini volontari su tutto il territorio italiano che si esplica nel "Sistema di sorveglianza InluWeb" che raccoglie informazioni sulla presenza di una sindrome influenzale anche tra coloro che non si rivolgono al Servizio Sanitario Nazionale e che dunque sfuggirebbero alle altre rilevazioni. I dati vengono elaborati e viene prodotto un rapporto settimanale. I risultati della sorveglianza sono espressi come percentuale di casi osservati tra i volontari attivi nell'ultima settimana e indicano sempre i nuovi casi insorti durante la settimana di riferimento e sono visualizzati su una mappa con dettaglio provinciale. Per integrare e validare i risultati della sorveglianza InluWeb il dato di incidenza viene poi messo a confronto con quello fornito dalla sorveglianza InluNet. Per monitorare la mortalità esiste il "Sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera" (Sismg) che è gestito dal Dipartimento di Epidemiologia della ASL Roma 1 per conto del Ministero della Salute nel progetto "Piano Operativo nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute" CCM - Ministero della Salute. Il Sismg funziona ed è attivo durante tutto l'anno in 34 città italiane e permette di identificare in maniera tempestiva eventuali variazioni della mortalità attribuibili a diversi fattori (epidemie, esposizioni ambientali, sociodemografici). Vengono riportati i dati di mortalità, aggregati per settimana, per i soggetti di età maggiore o uguale ai 65 anni di età residenti e deceduti

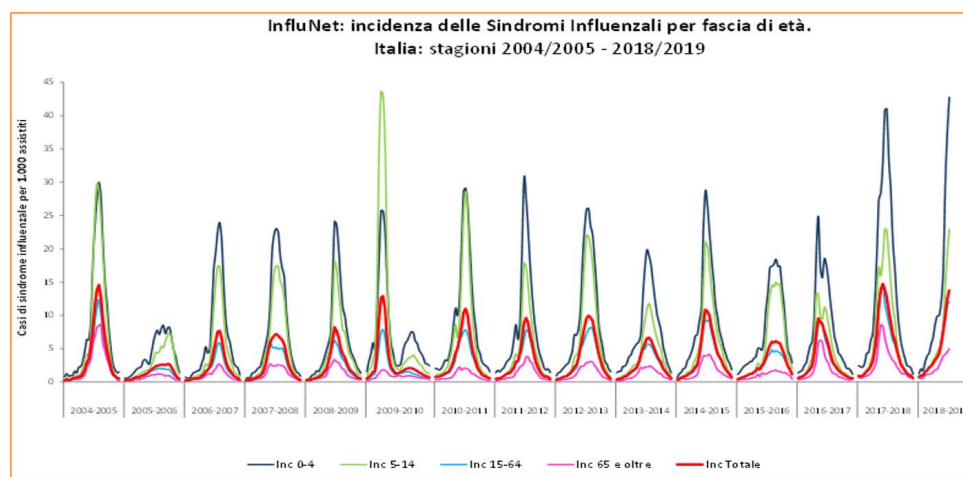
in 19 città (Aosta, Bolzano, Trento, Torino, Milano, Brescia, Verona, Venezia, Trieste, Bologna, Genova, Perugia, Civitavecchia, Roma, Frosinone, Bari, Potenza, Messina, Palermo). Il valore atteso (baseline) viene definito come media giornaliera settimanale sui dati di serie storica (5 anni precedenti) e pesato per la popolazione residente (dati Istat) per tener conto dell'incremento della popolazione anziana negli anni più recenti.

L'ultimo rapporto disponibile pubblicato online <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews19-20#evidenza>, che è relativo ai dati della stagione 2019-2020, integrando i risultati di differenti sistemi di sorveglianza dell'influenza (casi gravi, Sismg, InluWeb, InluNet-Epi, InluNet-Vir) riporta che il totale dei casi è stato pari a 7.595.000 casi. All'inizio della sorveglianza (ottobre 2019) sono stati segnalati 164 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di Sari (Severe Acute Respiratory Infection-gravi infezioni respiratorie acute) e/o Ards (Acute respiratory distress syndrome-sindromi da stress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 33 dei quali sono deceduti. I casi sono stati segnalati, da 16 Regioni e Province autonome (Figure 7,8,9).

In 135 casi (82%) era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità, ecc.). In 152 casi è stato isolato un virus di tipo A (84 casi A(H1N1)pdm09, 37 A(H3N2), 31 A/non sottotipizzato) e in 12 casi un virus di tipo B. Tutti i casi sono stati ricoverati in una Unità di

FIGURA 7

INCIDENZA DELLE SINDROMI INFLUENZALI PER FASCIA DI ETÀ (ITALIA - STAGIONI 2004/2005 - 2018/2019)



Terapia Intensiva e/o subintensiva, 16 hanno necessitato del supporto Ecmo (Ossigenazione extracorporea a membrana) e 126 sono stati intubati.

**Fermo restando quanto riportato dai dati dei sistemi di sorveglianza, bisogna però tenere in considerazione che il dato completo di mortalità tra gli anziani, correlabile alla sindrome influenzale, è molto più alto e complesso da stimare. Infatti, la codifica della causa di morte può essere varia e ugualmente correlata con il virus, pur non essendo quest'ultimo presente nella codifica**

**registrata.** La sorveglianza InluNet è il sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza. InluNet è coordinata dall'Istituto superiore di sanità (ISS) con il sostegno del Ministero della Salute. Il sistema si basa su una rete di medici sentinella costituita da medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (ILI) osservati tra i loro assistiti che ha l'obiettivo di determinare l'inizio, la durata e intensità dell'epidemia stagionale. I medici sentinella ed altri medici operanti nel territorio

FIGURA 8

INCIDENZA TOTALE DELLA SINDROME INFLUENZALE RILEVATA DALLE SORVEGLIANZE INFLUWEB-INFLUNET

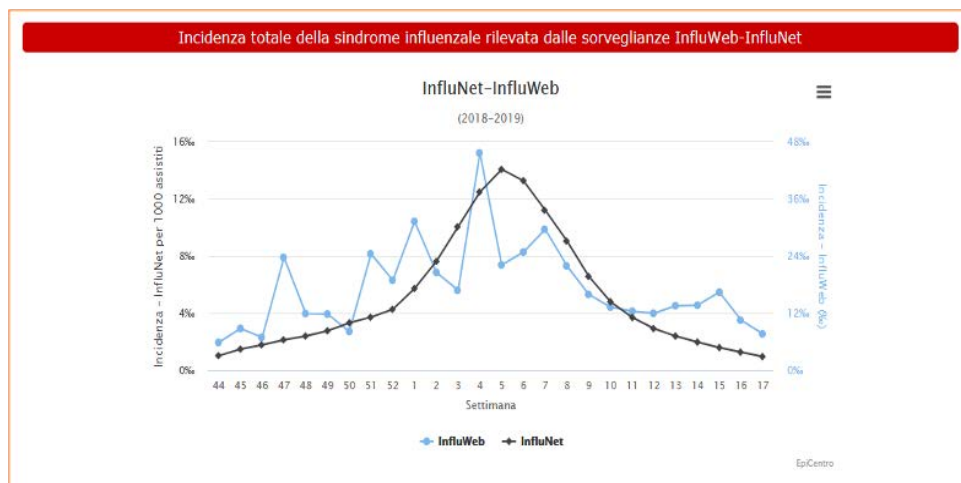


FIGURA 9

NUMERO DI DECESSI MEDI GIORNALIERI OSSERVATI ED ATTESI PER SETTIMANA NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥65

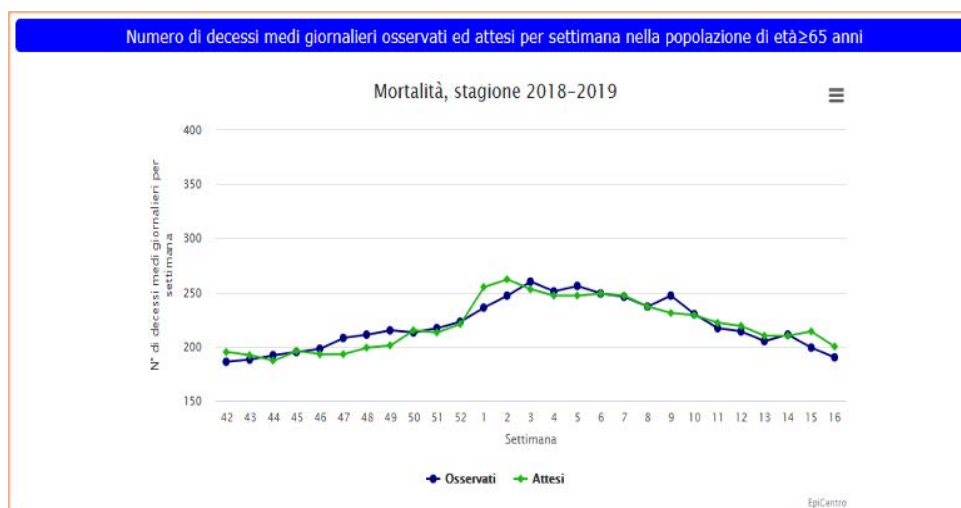
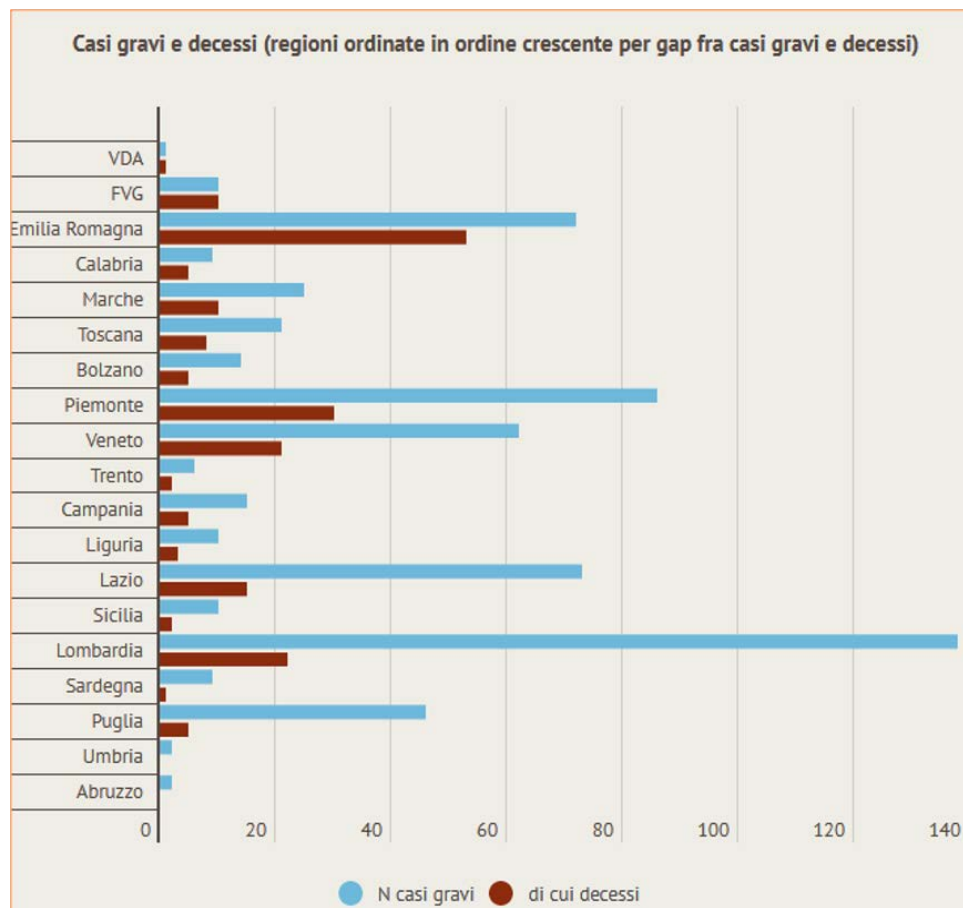


FIGURA 10

CASI GRAVI E DECESSI (REGIONI ORDINATE IN ORDINE CRESCENTE PER GAP FRA CASI GRAVI E DECESSI)



e negli ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti.

### MONITORAGGIO DEI CASI GRAVI E DECESSI

Oltre al sistema di sorveglianza epidemiologica InFluNet, in Italia è attivo dal 2009-2010 un sistema di monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata che permette di descrivere l'epidemiologia delle forme gravi che prevedono il ricovero ospedaliero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) e complicate di influenza confermata, basato sulle segnalazioni che arrivano dai centri ospedalieri al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.

Nella stagione 2019-2020 dall'inizio della

sorveglianza (ottobre 2019) sono stati segnalati 164 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di Sari (*Severe Acute Respiratory Infection*-gravi infezioni respiratorie acute) e/o Ards (*Acute respiratory distress syndrome*-sindromi da stress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 35 dei quali sono deceduti. Nell'82% dei casi era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità; nella Figura 11 è rappresentata la suddivisione dei casi gravi per fascia di età e tipologia di virus isolato [55].

Nella Tabella 4 sono riportati i dati della sorveglianza dei casi gravi confermati in laboratorio, che hanno richiesto ricovero in Unità di Terapia intensiva delle ultime stagioni epidemiche disponibili al link <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNewsArchivio> [55]. **Per le ultime due stagioni è possibile anche calcolare che oltre il 40% dei casi si è**

FIGURA 11

## CASI GRAVI PER FASCIA DI ETÀ [55]

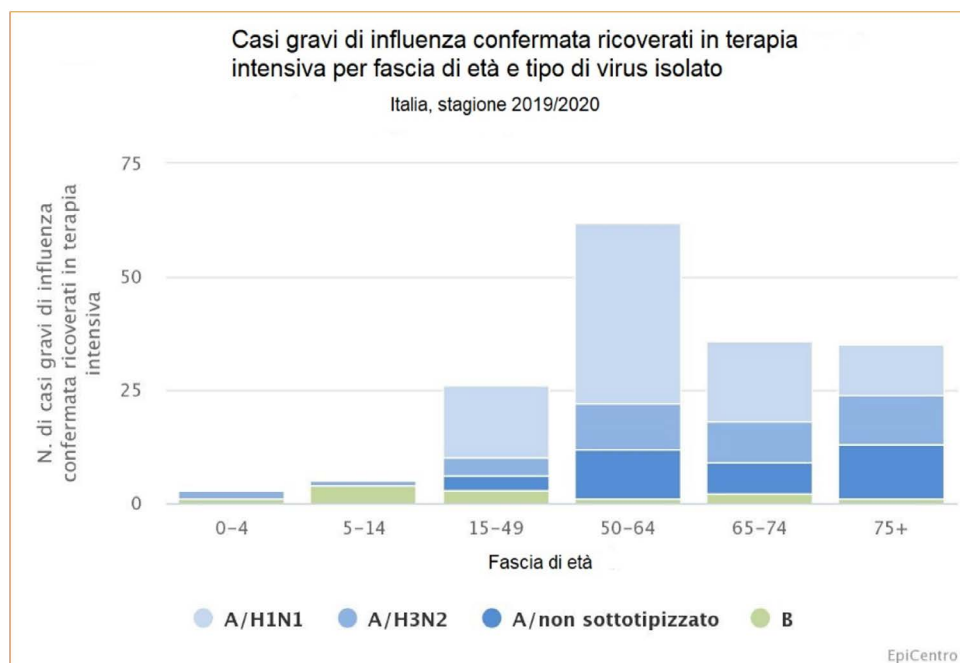


TABELLA 4

## DATI DELLA SORVEGLIANZA DEI CASI GRAVI (INFLUNET)

STAGIONE EPIDEMICA	CASI GRAVI	DECESSI
2019-2020	164	35
2018-2019	812	205
2017-2018	764	173
2016-2017	230	68
2015-2016	Dati non disponibili	Dati non disponibili
2014-2015	648	163

**verificato in soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni.**

**Il modo più efficace per prevenire la malattia è la vaccinazione [1,2],** 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 riduce il carico dell'assistenza sanitaria (pronto soccorso, ambulatori medici), nei periodi di maggiore affluenza.

La vaccinazione antinfluenzale **contribuisce quindi alla sostenibilità del Sistema Sanitario e della società**, riducendo i costi diretti delle cure per la malattia e le complicanze, come le visite mediche e i ricoveri ospedalieri, nonché i costi indiretti, associati ad assenteismo e perdita di produttività. Inoltre, aiuta gli anziani a rimanere in salute ed attivi, e continuare a contribuire positivamente all'economia del Paese.

## IMPATTO DELLA MALATTIA IN TERMINI DI OSPEDALIZZAZIONI

In alcune Regioni del mondo i tassi di ospedalizzazione sono piuttosto elevati, come riportato da una recente pubblicazione sul Lancet GBD 2017 Influenza Collaborators (Figura 12).

In Italia, va segnalato un incremento nel tasso di ospedalizzazione per influenza nell'anziano secondo il Rapporto SDO 2019 (Dimissioni in Regime ordinario con diagnosi principale di "influenza" (codici ICD-9-CM 487) con età  $\geq 65$  anni. Il tasso di ospedalizzazione per influenza nell'anziano (per cento mila abitanti) ha assunto un valore pari a 12,4, mentre si era attestato a 11,15 nel 2018 (Figura 13).

Lo studio di Sessa et al. del 2001 [56] riporta un tasso di ospedalizzazione pari a 0,4% per influenza tra oltre 6.000 pazienti reclutati tramite i Medici di Medicina Generale. Un recente studio [57] evidenzia come la disponibilità e la somministrazione di una vaccinazione antiinfluenzale possano agire su una riduzione di ricoveri per influenza pari al 34% (IRR 0.66 95%CI 0.52-0.83,  $p < .001$ ).

L'influenza e, più in generale, le sindromi simil-influenzali, sono difficili da monitorare poiché i sintomi associati all'infezione non sono specifici, i test di laboratorio per la diagnosi di influenza non vengono effettuati di routine e i codici internazionali di diagnosi (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification - ICD-9-CM) correlati alla diagnosi per influenza spesso non vengono indicati o

vengono indicati in maniera incompleta nelle cartelle cliniche. L'effetto combinato del ricorso sporadico all'utilizzo di test di laboratorio per la diagnosi di influenza, l'insorgenza potenziale di complicanze gravi e le difficoltà di codifica degli eventi ospedalieri associati può determinare una **sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico**. Visto pertanto l'ampio impatto clinico dell'influenza, **risulta particolarmente rilevante riuscire a stimare in modo corretto anche il numero dei ricoveri compresi quelli "sommersi" associati all'influenza**.

Uno studio condotto negli Stati Uniti ha stimato che **il numero di ospedalizzazioni associate all'influenza deducibili dai dati di dimissione ospedaliera era, in media, circa 5 volte inferiore rispetto al numero stimato considerando la totalità dei ricoveri per patologie del sistema respiratorio e circolatorio** [58].

Un'analisi recentemente condotta in Italia [14] volta a stimare la consistenza e il conseguente peso economico dei ricoveri ospedalieri effettivamente associati all'influenza dalla stagione 2008-2009 a quella 2014-2015, ha evidenziato che nel periodo considerato sono stati registrati, in media, 4.407 ricoveri ospedalieri per anno con codice ICD-9-CM487 (relativo alla diagnosi di influenza) come diagnosi principale di dimissione.

Le ospedalizzazioni in cui, invece, è stata inserita una diagnosi che potrebbe risultare dalle complicanze dell'influenza a livello

FIGURA 12

MORTALITY, MORBIDITY, AND HOSPITALISATIONS DUE TO INFLUENZA LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, 2017: AN ANALYSIS FOR THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2017. LANCET RESPIR MED [4]

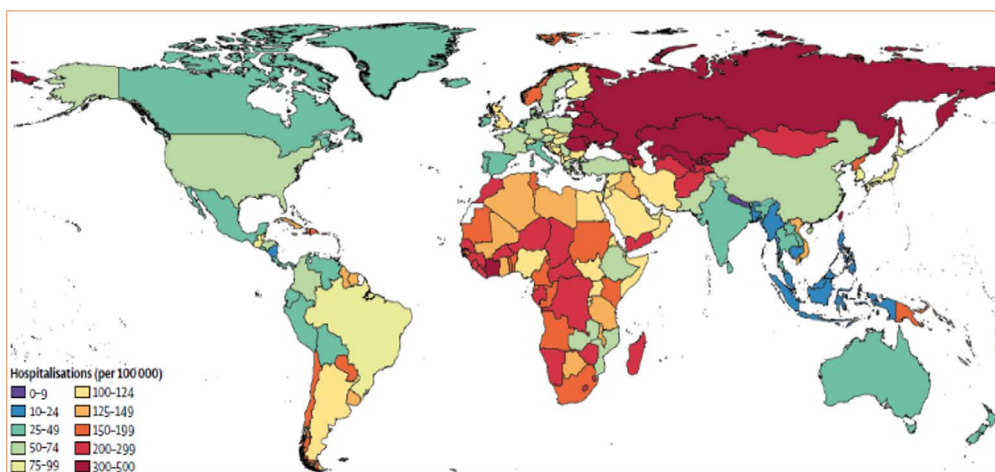


FIGURA 13

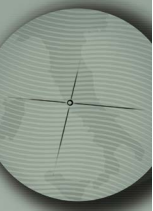
 INDICATORI PROXY DI RIDOTTA ACCESSIBILITÀ E FUNZIONALITÀ DEI SERVIZI TERRITORIALI  
 ATTIVITÀ PER ACUTI IN ISTITUTI PUBBLICI E PRIVATI ACCREDITATI - ANNO 2017

REGIONE	Tasso di ospedalizzazione per influenza nell'anziano (per 100.000 ab.)
Piemonte	3,36
Valle d'Aosta	10,20
Lombardia	11,70
P.A. Bolzano	51,41
P.A. Trento	6,07
Veneto	15,78
Friuli V.G.	5,42
Liguria	5,41
Emilia Romagna	19,68
Toscana	6,17
Umbria	6,73
Marche	1,87
Lazio	2,88
Abruzzo	3,25
Molise	1,34
Campania	2,54
Puglia	8,19
Basilicata	3,15
Calabria	3,40
Sicilia	2,89
Sardegna	13,34
<b>ITALIA</b>	<b>8,16</b>

TABELLA 5

NUMERI DI RICOVERI PER ICD-9-CM [14]

ANNO	INFLUENZA	PATOLOGIE RESPIRATORIE	PATOLOGIE CIRCOLATORIE
2008	4.525	344.332	333.042
2009	10.698	348.072	335.988
2010	2.801	330.865	332.908
2011	4.106	314.153	321.286
2012	2.967	295.340	312.771
2013	3.546	292.071	305.510
2014	2.623	291.149	301.161
2015	3.987	287.160	292.260
<i>Totale</i>	<i>35.253</i>	<i>2.503.142</i>	<i>2.534.926</i>
<b>Media (ds)</b>	<b>4.407 (2.630)</b>	<b>312.893 (25.149)</b>	<b>316.866 (16.484)</b>



dell'apparato respiratorio (codice ICD-9-CM: 460-466, 481-486, 490-496, 500-508 e 510-516) e del sistema circolatorio (codice ICD-9-CM: 422, 427 e 428) sono state, in media, 312.893 e 316.866 per anno (vedi Tabella 5).

Come precedentemente discusso l'influenza può rappresentare un **trigger silenzioso per l'insorgenza di serie complicanze che interessano in particolar modo il sistema respiratorio e circolatorio**, patologie che, essendo considerate clinicamente più gravi, vengono inserite come diagnosi principale all'interno delle schede di dimissione ospedaliera al posto dell'influenza. Di conseguenza, **questo meccanismo di codifica può determinare la sottostima del numero delle ospedalizzazioni correlate all'influenza** e della relativa remunerazione. Per riuscire a stimare il "reale burden" dell'influenza è stato applicato un modello nel quale il numero di ospedalizzazioni settimanali per malattie respiratorie e cardiovascolari è stato messo in relazione con l'incidenza della sindrome influenzale, tenendo in considerazione le variazioni stagionali delle ospedalizzazioni. **Il numero di ricoveri ospedalieri dovuti alla sindrome influenzale stimati prendendo in considerazione le dimissioni con diagnosi principale per patologie respiratorie e cardiache è circa 4 volte superiore rispetto al numero di ospedalizzazioni per influenza direttamente deducibile dal flusso delle dimissioni ospedaliere (SDO).**

Si è inoltre osservato che le giornate di degenza media per i ricoveri dovuti ad influenza (5,2 giornate) risultano essere inferiori rispetto a quelle relative alle ospedalizzazioni causate da patologie respiratorie e circolatorie (8,7 e 7,8 giornate, rispettivamente), in linea con il grado di severità delle malattie considerate.

È infine importante ricordare che il carico in termini di ospedalizzazioni colpisce maggiormente la popolazione di età >65 anni, infatti **il 63% delle ospedalizzazioni correlate all'influenza e il 90% dei decessi coinvolge gli anziani di età >65 anni** [59].

## MORTALITÀ ASSOCIATA ALL'INFLUENZA

Ogni anno l'influenza determina un eccesso di mortalità, valutato confrontando il numero dei decessi settimanali osservati durante la stagione epidemica con il numero atteso dei decessi registrati negli ultimi anni. Un recente

studio italiano ha stimato il contributo attribuito all'influenza all'eccesso di mortalità osservato nelle stagioni dalla 2013-2014 alla 2016-2017, evidenziando che nel periodo considerato (4 stagioni influenzali) **più di 68.000 decessi erano attribuibili all'influenza**, per la maggior parte nella popolazione anziana: in particolare, in due stagioni epidemiche (2014-2015 e 2016/2017), la **proporzione di morti osservate tra gli anziani (>65 anni) è stata del 96.1% e 77.7% rispettivamente** [15]. Questo andamento è comparabile con quanto osservato in Europa, attraverso il network EuroMOMO [60]. Inoltre, uno studio condotto in Italia, nell'area metropolitana della città di Bologna, ha riportato nell'anno 2015 un eccesso di mortalità del 9.8% rispetto al 2014. Nella popolazione anziana la mortalità per tutte le cause è risultata maggiore del 36% (risk ratio [RR]=1.36, 95% confidence interval [CI] 1.27-1.45) nei soggetti non vaccinati contro l'influenza rispetto ai soggetti non vaccinati, con un rischio di morte per influenza o polmonite maggiore del 43% (RR=1.43, 95% CI 1.02-2.00) non vaccinati [61].

## BURDEN ECONOMICO DELL'INFLUENZA

L'influenza è responsabile di una gran parte del burden economico annualmente attribuibile alle malattie prevenibili con la vaccinazione. Infatti, **la gestione dell'influenza e delle sue complicanze è estremamente dispendiosa per il Servizio Sanitario Nazionale e per la Società**, a causa delle ospedalizzazioni, visite mediche, consumo di farmaci, assenteismo dal lavoro e perdita di produttività [62]. **In Italia, l'impatto economico delle epidemie influenzali stagionali (10 stagioni influenzali tra il 1999/2000 e il 2008/2009) è stato stimato pari a circa 15 miliardi di euro**, con una **media annua di 1,356 miliardi di €**, variabile annualmente a seconda delle intensità delle stagioni. Questo dato è da ritenersi sottostimato, in quanto considera solo i casi nelle settimane di picco influenzale: allargando l'osservazione all'intera stagione, l'impatto sale a circa 20 miliardi di euro [63]. Cifre confermate da un recente studio nazionale sull'impatto economico delle patologie connesse all'influenza sull'economia nazionale, condotto dal Centro nazionale studi di farmacoeconomia e farmacoepidemiologia respiratoria (Cesfar) di Verona, in collaborazione con il Research

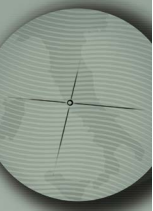
& Clinical Governance di Verona e AdRes Health Economics and Outcome Research di Torino [62]. Secondo questa analisi, svolta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale e delle famiglie italiane, il costo medio per episodio di influenza sarebbe pari a circa 39€ per il SSN e 140 € per le famiglie. Se ne deduce che considerando una stagione influenzale di media intensità con circa 5 milioni di casi (con picchi che possono arrivare a oltre 8 milioni) [64] il costo totale sarebbe di circa 9 miliardi di euro, di cui 2 a carico del SSN. Oltre il 70% di questo costo è attribuibile a ospedalizzazioni, visite mediche e accessi al pronto soccorso [62]. Un danno destinato ad aumentare e diventare **un grave tema di governance della spesa sanitaria a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'esponentiale aumento della cronicità**. Infatti, la gravità delle conseguenze cliniche dell'influenza, e quindi i suoi costi diretti, aumentano con l'avanzare delle età e la presenza di comorbidità [65].

Non ci sono nel nostro Paese molti dati sul burden economico dell'influenza stratificati per età, comorbidità e fattori di rischio [65]; per questo motivo un recente studio retrospettivo osservazionale condotto in Regione Liguria ha voluto analizzare i costi diretti degli accessi al pronto soccorso per ILI (Influenza like illness)/LRTI (Low respiratory tract infection), con o senza successiva ospedalizzazione, in soggetti di età  $\geq 50$  anni, durante 6 stagioni influenzali, suddivisi per fasce di età e tipologia di comorbidità. Come riportato in Tabella 6, il costo medio per ogni accesso è risultato pari € 3.353; è da evidenziare come **il costo agli adulti più anziani (€ 3.593) sia circa il doppio di quello osservato negli adulti tra 50-54 anni (€ 1.779)** [65].

Questi risultati, che peraltro andrebbero completati con i costi per le visite mediche e **per i farmaci, nonché con i costi indiretti**, sono coerenti con quanto riportato nella letteratura internazionale.

TABELLA 6

COSTI DIRETTI (MEDIA, NON AGGIUSTATA PER L'INFLAZIONE) DI ACCESSI PRONTO SOCCORSO (E OSPEDALIZZAZIONI) PER ILI/LRTI, ANNI 2011-2017									
RISK FACTOR	AGE-GROUP								
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	$\geq 85$	Total $\geq 50$
Transplant	€ 3933	€ 2100	-	€ 3613	€ 2646	€ 4153	€ 4348	-	€ 3544
Renal failure	€ 10,965	€ 2955	€ 3620	€ 3726	€ 3726	€ 4323	€ 3901	€ 3727	€ 3907
HIV/AIDS	€ 2195	€ 2363	€ 3333	€ 3899	€ 6077	€ 3769	€ 2374	-	€ 3197
Cancer	€ 2931	€ 2893	€ 3670	€ 3883	€ 3783	€ 3784	€ 4407	€ 3857	€ 3903
Diabetes	€ 2702	€ 3345	€ 3620	€ 3839	€ 4046	€ 3690	€ 3809	€ 3512	€ 3716
Cardiovascular diseases	€ 2252	€ 3279	€ 3673	€ 3909	€ 4076	€ 3906	€ 3977	€ 3654	€ 3819
Bronchopneumopathy	€ 1430	€ 2479	€ 3379	€ 4052	€ 3763	€ 3762	€ 4037	€ 3621	€ 3673
Gastrointestinal diseases	€ 2560	€ 2637	€ 2730	€ 3266	€ 3469	€ 3408	€ 3916	€ 3561	€ 3282
Neuropathy	€ 2878	€ 3889	€ 3316	€ 4028	€ 4049	€ 3579	€ 3686	€ 3993	€ 3823
Autoimmune diseases	€ 2605	€ 2187	€ 1500	€ 2971	€ 2983	€ 4272	€ 2839	€ 4413	€ 3185
Endocrine metabolic disorders	€ 1830	€ 1953	€ 2092	€ 4058	€ 4079	€ 3827	€ 3696	€ 3716	€ 3571
Rare diseases	€ 2975	€ 1881	€ 2515	€ 1150	€ 6457	€ 3826	€ 3767	€ 3870	€ 3587
At least one risk factor	€ 2158	€ 2577	€ 3134	€ 3578	€ 3697	€ 3673	€ 3802	€ 3642	€ 3562
No risk factor	€ 1416	€ 1600	€ 1977	€ 2452	€ 3200	€ 3105	€ 2991	€ 3345	€ 2551
Total	€ 1779	€ 2108	€ 2777	€ 3297	€ 3616	€ 3595	€ 3699	€ 3593	€ 3353



In UK, è stato stimato che i costi diretti dell'influenza siano 2 volte più alti negli anziani, trainati dai costi di ospedalizzazione per le complicanze cardiorespiratorie evidenziate nel paragrafo "Burden clinico dell'influenza" [66]. Negli Stati Uniti, il gruppo di età con la maggiore quota di costi sanitari diretti è risultato quello degli over 65, in cui si è registrato il 42,7% dei costi totali, trainati principalmente dalle ospedalizzazioni [67]. Il burden ospedaliero dell'influenza in Italia è stato indagato recentemente da un gruppo di lavoro coordinato dal Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale) dell'Università Bocconi di Milano [14]. Come descritto nel paragrafo "Burden clinico dell'influenza", il presupposto dell'analisi è l'esistenza di un carico ospedaliero "sommerso" associato all'influenza, difficile da monitorare poiché i sintomi associati all'infezione non sono specifici, i test di laboratorio per la diagnosi di influenza non vengono effettuati di routine e i codici internazionali di diagnosi (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* - ICD-9-CM) correlati alla diagnosi per influenza spesso non vengono indicati o vengono indicati in maniera incompleta nelle cartelle cliniche. Infatti, come precedentemente descritto, la sindrome influenzale può portare all'insorgenza di complicanze che interessano in particolar modo il sistema respiratorio e circolatorio, patologie che, essendo considerate clinicamente più gravi, vengono inserite come diagnosi principale all'interno delle schede di dimissione ospedaliera al posto dell'influenza. Ne segue una sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico. Per stimare la consistenza e il conseguente peso economico nella prospettiva del SSN di questo burden ospedaliero nascosto, gli autori, attraverso un modello di regressione binomiale negativa, hanno messo in relazione il numero di ricoveri settimanali per malattie respiratorie e cardiorespiratorie - ottenuti dall'Archivio SDO del Ministero della Salute e identificati da un esperto in epidemiologia dell'influenza come potenzialmente correlati all'influenza - con l'incidenza della sindrome influenzale per un periodo di 8 anni (stagione 2008/2009 a 2014/2015), tenendo in considerazione la temperatura media settimanale, un trend temporale lineare e le variazioni stagionali delle ospedalizzazioni.

Come sopra descritto, mentre nel periodo 2008-2016 sono stati diagnosticati 35.253 ricoveri con diagnosi di influenza, si è stimato che il numero di ricoveri per complicanze effettivamente attribuibili all'influenza è quasi 4 volte superiore (121.645), per un totale di circa 157.000 ricoveri nell'intero periodo. La tariffa media per ricovero per problemi respiratori e circolatori (€ 2.788 e € 3.352, rispettivamente) risulta essere maggiore rispetto a quella osservata in caso di ospedalizzazioni per influenza (€ 1.891). Ipotizzando - in maniera conservativa - di valorizzare i 121.206 ricoveri aggiuntivi rilevati in media ogni anno utilizzando la tariffa media delle ospedalizzazioni con codice ICD-9-CM 487 (€ 1.891), la remunerazione media annua addizionale a quella direttamente associata all'influenza (€ 66.783.856) che deve essere imputata per valutare l'impatto sulla spesa ospedaliera della sindrome influenzale è pari a € 230.031.098 (Tabella 7), per un totale di quasi 300 milioni di €.

**Questo valore esprime il burden ospedaliero in maniera estremamente conservativa, in quanto i ricoveri aggiuntivi sono valorizzati con la tariffa del ricovero per influenza, e non considerano i costi aggiuntivi per la gestione delle complicanze che, come citato nel lavoro, sono decisamente più alti, così come più lunga risulta essere la degenza media per i ricoveri di tipo cardiorespiratorio rispetto a quelli per influenza.**

L'utilizzo delle SDO unite ai dati di incidenza della sindrome influenzale ha permesso quindi di stimare per la prima volta in Italia il numero e il correlato burden economico dei ricoveri ospedalieri dovuti alla sindrome influenzale nel periodo compreso tra il 2008 e il 2015. In particolare, nell'arco temporale considerato circa 160.000 ospedalizzazioni sono da imputare all'attività del virus influenzale, con un valore economico totale per il SSN del nostro Paese di poco inferiore ad €/milioni 300.

Un'importante implicazione dei risultati ottenuti è l'evidenza che l'utilizzo delle sole schede di dimissione ospedaliera con codice ICD-9-CM 487 per stimare le ospedalizzazioni associate all'influenza non permette di catturare totalmente l'effetto dell'attività del virus influenzale sulla morbilità in Italia. Infatti, il numero di ricoveri ospedalieri dovuti alla sindrome influenzale stimati prendendo in

TABELLA 7

STIMA DEL NUMERO E DELLE TARIFFE ANNUE DEI RICOVERI OSPEDALIERI ASSOCIATI ALL'INFLUENZA						
ANNO	NUMERO DI RICOVERI OSSERVATI	TARIFFE OSSERVATE	NUMERO DI RICOVERI AGGIUNTIVI	TARIFFE AGGIUNTIVE	NUMERO TOTALE DI RICOVERI	TARIFFE TOTALI
2008	4.525	6.292.109	14.726	27.846.620	19.251	34.138.729
2009	10.698	19.524.588	23.784	44.974.844	34.482	64.499.432
2010	2.801	4.583.793	7.183	13.582.788	9.984	18.166.581
2011	4.106	9.867.194	16.410	31.031.178	20.516	40.898.372
2012	2.967	4.702.612	13.883	26.253.661	16.850	30.956.273
2013	3.546	6.621.209	17.037	32.217.723	20.583	38.838.932
2014	2.623	4.686.333	12.243	23.151.933	14.866	27.838.266
2015	3.987	10.506.018	16.379	30.972.351	20.366	41.478.369
<i>Totale</i>	<i>35.253</i>	<i>66.783.856</i>	<i>121.645</i>	<i>230.031.098</i>	<i>156.898</i>	<i>296.814.954</i>
<b>Media</b>	<b>4.407</b>	<b>8.347.982</b>	<b>15.206</b>	<b>28.753.887</b>	<b>19.612</b>	<b>37.101.869</b>

considerazione le dimissioni con diagnosi principale per patologie respiratorie e cardiache è circa 4 volte superiore rispetto al numero di ospedalizzazioni per influenza direttamente deducibile dal flusso SDO.

Anche se non approfondito in questo lavoro, considerata l'età della popolazione target del vaccino Efluelda, è tuttavia importante ricordare come l'influenza abbia un impatto significativo sulla società a causa dell'effetto sulle giornate di lavoro perso e/o sulla produttività oraria dei lavoratori, nonché sul gettito fiscale.

Un recente lavoro coordinato da ALTEMS [68] ha stimato questo impatto in **circa 1 miliardo di euro annuo, di cui circa 840 milioni di € relativi ad assenteismo e perdita di produttività, e circa 160 milioni di € relativi a ridotto gettito fiscale.**

In conclusione, **l'influenza costituisce un importante problema di sanità pubblica:** per la sua diffusione, contagiosità e variabilità antigenica, è causa di un **elevato - e sottostimato - consumo di risorse sanitarie** dovuto a visite mediche, utilizzo di farmaci, complicanze cardiorespiratorie spesso non riconosciute come associate all'infezione, e che comportano un significativo eccesso di ospedalizzazione e mortalità ogni anno, per lo più nella popolazione anziana [65]:

- **Incidenza media del 9% della popolazione (range tra il 4% e 15% a seconda dell'intensità delle stagioni [8])**
- **Numero di ricoveri per influenza**

**e complicanze cardiorespiratorie compresi tra ≈20.000** (direttamente attribuibili all'influenza) **e ≈630.000** (possibilmente correlati all'influenza), per lo più **concentrati durante la stagione invernale** [14]

- Numero di decessi compresi tra ≈8.000 [ISS, Epicentro 2020] e ≈17.000 [15]
- **Impatto economico (costi diretti) medio annuo stimato pari a circa 1,356 miliardi di € [63] a cui si aggiunge un impatto sociale e fiscale di un ulteriore miliardo di euro [68].**

## CONCLUSIONI

Globalmente, la patologia influenzale colpisce ogni anno il 5-10% degli adulti e il 20-30% dei bambini causando 3-5 milioni di manifestazioni severe e 290.000-650.000 morti (WHO, 2019). In Italia interessa, ogni anno, circa l'8% della popolazione generale e sono circa 8.000 i decessi annuali in eccesso correlabili all'influenza ed alle sue complicanze e l'84% riguarda i soggetti ≥65 anni (Rizzo, 2014).

Pertanto, a causa del carico di malattia, delle possibili gravi complicanze, soprattutto legate a sopraggiunte infezioni batteriche e dunque considerando anche il quadro di antibiotico resistenza esistente in Italia, si configura una situazione in cui il raggiungimento

delle coperture vaccinali per tale malattia si rende assolutamente prioritario, vista anche la composizione della popolazione italiana in cui la quota degli ultra 65enni (oggi circa il 23%) [demoistat] è destinata ad aumentare sempre più nel prossimo futuro. **La ridotta efficacia vaccinale dei vaccini attualmente in uso per la popolazione anziana è un problema non risolto di Sanità Pubblica.**

**Lo sviluppo di vaccini antinfluenzali più**

**efficaci per i soggetti di età  $\geq 65$  anni risponde ad un'importante esigenza di carattere medico. In particolare, il vaccino ad alto dosaggio è l'unico vaccino antinfluenzale ad aver dimostrato – oltre ad una maggiore immunogenicità – un'efficacia clinica superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard nella protezione dall'influenza e dalle ospedalizzazioni per tutte le cause e per complicanze respiratorie e cardiovascolari.**

### Bibliografia

- [1] WHO (World Health Organization) Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. 2016; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf;jsessionid=90FC3FE9B4FC9F6FE03C70CEB96E6F06?sequence=1> ultimo accesso Luglio 2020.
- [2] WHO (World Health Organization) 2019; Global Influenza Strategy 2019-2030 [https://www.who.int/influenza/global\\_influenza\\_strategy\\_2019\\_2030/en/](https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/) ultimo accesso Gennaio 2021.
- [3] CDC, Centers for Disease Control and prevention People 65 years and older and influenza <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.htm> ultimo accesso Luglio 2020.
- [4] GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):69–89. doi:10.1016/S2213-2600(18)30496-X.
- [5] Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017; 390: 697–708.
- [6] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Disponibile al link: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> ultimo accesso Luglio 2020.
- [7] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>.
- [8] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Portale Influenza: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/> ultimo accesso Luglio 2020.
- [9] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Sorveglianza mortalità: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza> ultimo accesso Luglio 2020.
- [10] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Portale Influnet, 2020 <https://old.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx2020> ultimo accesso Luglio 2020.
- [11] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Flunews 2020 <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews> ultimo accesso Luglio 2020.
- [12] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Archivio Flunews: 2020 <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews#casi> ultimo accesso Luglio 2020.
- [13] ISS, Istituto Superiore di Sanità, Sistema Sorveglianza PASSI, 2020; <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-passi-pda-cronicita> ultimo accesso Luglio 2020.
- [14] Bertolani, A., Fattore, G., Pregliasco, F., The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment*, 2018.
- [15] Rosano et al., Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14–2016/17 seasons) *International Journal of Infectious Diseases.* 2019; 127–134.
- [16] Ministero della Salute, Portale Influenza,; <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=685&area=influenza&menu=vuoto> ultimo accesso Luglio 2020.
- [17] Gordon A., Reingold, A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr Epidemiol Reports.* 2018; 5(1):1–9.
- [18] Shrestha S., Foxman B., Berus J., Van Panhuis W.G., Steiner C., Viboud C. & Rohani P. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep.* 2015; 5:15324.
- [19] Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1205-10.
- [20] Udell J, Farkouh M E , Solomon S D, Vardeny O.

- Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2015; 13(6), 593–596.
- [21] Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:83-92.
- [22] Warren-Gash, C., Blackburn, R., Whitaker, H., et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *European Respiratory Journal.* 2018; 51(3), 1701794.
- [23] Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? *Front Microbiol.* 2017;vol 8:861.
- [24] Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ.* 2016;188.
- [25] SIPREC, 2020 Documento di consenso: I vantaggi della vaccinazione antinfluenzale nel soggetto cardiopatico e diabetico <https://www.siprec.it/i-documenti-siprec/> ultimo accesso Luglio 2020.
- [26] Lang PO, Mendes A, Socquet J et al. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clinical interventions in aging.* 2012; 7:55-64.
- [27] Barnett K., Mercer S, Norbury M. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43.
- [28] Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: f5061.
- [29] Hannoun, C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013; 12(9) 1085-94.
- [30] Ambrose, C., & Levin, M. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8(1), pp. 81-88, 2012.
- [31] Tricco, A. et al., Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and metanalysis. *BMC Med.* 2013;11, p. 153.
- [32] Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371(1):635–45.
- [33] Belshe, R., et al., Chapter 18 – Inactivated influenza-live. Dans S. Plotkin, W. Orenstein, & eds., *Vaccines*. 1. (p. 3). Philadelphia: Saunders – Elsevier, 2004.
- [34] AIFA, Uso degli antibiotici in Italia Rapporto Nazionale anno 2018 disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-l-uso-degli-antibiotici-in-italia-2018> ultimo accesso Luglio 2020.
- [35] Ministero della Salute, Antibiotico -resistenza, <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/veroFalsoAntibioticoResistenza.jsp> ultimo accesso Luglio 2020 ultimo accesso Luglio 2020.
- [36] Aw D. Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 2007; 120(4):435-446.
- [37] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006; 24(8):1159–69.
- [38] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:36-44.
- [39] Legrand J, Vergu E et Flahault A. Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6605-6611.
- [40] Kostova D, Reed C, Finelli L, et al. Influenza Illness and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination in the United States, 2005-2011. *PLoS One.* 2013;8(6).
- [41] Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014; 58(3):319-327.
- [42] CDC Centers for Disease Control and prevention, 2013 Morbidity and Mortality weekly report (MMWR) stagione 2012-2013 [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6249a2.htm?s\\_cid=mm6249a2\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6249a2.htm?s_cid=mm6249a2_w) ultimo accesso Luglio 2020.
- [43] CDC Centers for Disease Control and prevention, 2014 Morbidity and Mortality weekly report (MMWR) stagione 2013-2014: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6349.pdf> ultimo accesso Luglio 2020.
- [44] CDC Centers for Disease Control and prevention, 2015 Morbidity and Mortality weekly report (MMWR) stagione 2014-2015 <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-averted/2014-15.htm> ultimo accesso Luglio 2020.
- [45] CDC Centers for Disease Control and prevention, 2016 Morbidity and Mortality weekly report (MMWR) stagione 2015-2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584770/pdf/583-590.pdf> ultimo accesso Luglio 2020.
- [46] Kissling E, Rondy M, team IMIMs. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro surveillance.* 2017;22(7).

- [47] Rondy M, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018; 23 (9).
- [48] Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3 Suppl):21-35.
- [49] NACI, an Advisory Committee Review-National Advisory Committee on Immunization (NACI) Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older, May 2018. Disponibile al link: <http://publications.gc.ca/site/eng/9.852907/publication.html> ultimo accesso Luglio 2020.
- [50] STIKO – Organo tecnico del Governo Tedesco disponibile al link: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/01/Tabelle.html;jsessionid=24A230AD6414D945791E39A4474D7164.internet071?nn=2371176>.
- [51] European Medicine Agency (EMA), disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluad-tetra#product-information-section> ultimo accesso Luglio 2020.
- [52] Beran J, Reynales H, Poder A, et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. *Lancet Infect Dis* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30694-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30694-0).
- [53] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: A systematic review and meta-analysis. *Expert review of vaccines*. 2018 May;17(5):435-443.
- [54] Ng TWY, Cowling BJ, Hui Zhi Gao, Thompson GM. Comparative immunogenicity of enhanced seasonal influenza vaccines in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019; 219 (10):1525-1535.
- [55] FLUnews Italia <https://www.epicentro.iss.it/influenza/pdf/FluNewsMetodi.pdf> Sorveglianza Epidemiologica e Virologica dell'Influenza PROTOCOLLO OPERATIVO Stagione 2019-20 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2889\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2889_allegato.pdf); ultimo accesso Luglio 2020.
- [56] 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.
- [57] Bellino S, Piovesan C, Bella A, Rizzo C, Pezzotti P, Ramigni M. Determinants of vaccination uptake, and influenza vaccine effectiveness in preventing deaths and hospital admissions in the elderly population; Treviso, Italy, 2014/2015-2016/2017 seasons. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(2):301-312. doi: 10.1080/21645515.2019.1661754. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31486347; PMCID: PMC7062427.
- [58] Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1427-1436.
- [59] Thompson W., Shay D K., Weintraub E. ; Brammer L., Bridges C B; Cox N J.; Fukuda K. Influenza-Associated Hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2014; 292(11), p.1333.
- [60] Nielsen et al., Influenza-associated mortality determined from all-cause mortality, Denmark 2010/11-2016/17: The FluMOMO model. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12:591-604 2018.
- [61] Francia F, Pandolfi P, Odone A, Signorelli C. Excess mortality in Italy: should we care about low influenza vaccine uptake? *Scand J Public Health*. 2018; 46:170-4.
- [62] 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, *Respiratory Medicine*. 2018; 144-149.
- [63] Lai et al., 2011 Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: Comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic, *Human Vaccines*. 2011; 7:sup1, 217-225.
- [64] Cicchetti, A., Ruggeri, M., Gitto, L., & Mennini, F. Extending influenza vaccination to individuals aged 50-64: A budget impact analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2010; 26(3), 288-293.
- [65] Trucchi, C., Paganino, C., Orsi, A. et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥50 years-old. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19, 585.
- [66] Meier G, et al., Burden of influenza disease in the United Kingdom (uk): A linked general practice research database (gprd) analysis, *Value in Health*. 2013; Volume 16, Issue 3.
- [67] Putri W, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall A et al., Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018; 36:3960-6.
- [68] Ruggeri M, Di Brino E, Cicchetti A. Estimating the fiscal impact of three vaccination strategies in Italy. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2020; 1-6.

# Caratteristiche tecniche

Bert F

## Key messages

- Efluelda è il primo e unico vaccino quadrivalente antinfluenzale ad alto dosaggio indicato dai 65 anni di età. La letteratura a supporto della sua sicurezza ed efficacia si basa su solidi dati clinici, inclusi Randomized Clinical trials e numerosi studi osservazionali in real world. Tale vaccino consentirà una maggiore protezione in soggetti che, per il fisiologico fenomeno di immunosenescenza, hanno bisogno di vaccini specifici e potenziati, a maggior ragione nelle stagioni influenzali in cui circoleranno altri virus respiratori come Sars-Cov 2.
- Come per tutti i vaccini antinfluenzali, la preparazione avviene dopo la valutazione epidemiologica delle nuove varianti antigeniche del virus da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con definizione della composizione vaccinale per la stagione successiva.
- Il vaccino ad alto dosaggio è un vaccino split inattivato, indicato per la prevenzione dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 65 anni che contiene 60µg di HA (emoagglutinina) per ciascun ceppo virale, cioè 4 volte il quantitativo presente nei vaccini influenzali a dosaggio standard. Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio deve essere somministrato sotto forma di iniezione singola della dose vaccinale pari 0,7 mL per via intramuscolare negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

## INTRODUZIONE

L'influenza è una seria minaccia alla salute globale con un forte impatto in tutte le nazioni. Ogni anno a livello globale si stimano circa un miliardo di casi, 3-5 milioni di casi gravi e tra 290.000 e 650.000 morti per patologie dell'apparato respiratorio correlabili all'influenza [1]. Tra i gruppi a maggior rischio di complicanze e di esiti nefasti in seguito al contagio vi sono i soggetti anziani [2,3]. L'infezione influenzale negli adulti di età pari o superiore a 65 anni, infatti, è associata con una morbosità e una mortalità significative. La maggiore suscettibilità a complicanze correlate all'influenza negli anziani è dovuta in gran parte ad un naturale e progressivo indebolimento del sistema immunitario associato all'invecchiamento. Questo fenomeno, noto come immunosenescenza, rende inoltre gli anziani meno responsivi alle dosi standard comunemente utilizzate per la vaccinazione antinfluenzale [4, 5]. Per questo motivo, la vaccinazione antinfluenzale vede quale target privilegiato la popolazione anziana, con l'obiettivo nell'ultimo decennio di raggiungere coperture vaccinali pari o superiori al 75% in tutti i Paesi dell'area Europea [6].

Tuttavia uno studio ha mostrato che per le stagioni influenzali che vanno dal 1998-1999 fino al 2004-2005, il range di efficacia dei vaccini a dose standard è risultato essere tra il 62 e il 76% nelle persone di età compresa tra i 15 e i 64 anni e di gran lunga inferiore, tra il 26 e il 52%, in coloro di età pari o superiore a 65 anni [7]. Le coperture vaccinali al di sotto delle aspettative e la ridotta efficacia del vaccino standard nei soggetti anziani contribuiscono a determinare uno scarso controllo del fenomeno influenzale in una fascia di popolazione notoriamente fragile per le conseguenze fisiologiche e fisiopatologiche dell'invecchiamento e la persistenza di un elevato tasso di complicanze potenzialmente evitabili qualora si riuscisse ad attuare con maggiore forza la strategia vaccinale. Parallelamente alle attività di sensibilizzazione alla vaccinazione antinfluenzale dei soggetti in età senile, l'opportunità fornita dall'utilizzo di un vaccino antinfluenzale con un dosaggio più elevato di emoagglutinina per ciascun ceppo virale influenzale contenuto, è stata dunque esplorata e messa in atto negli ultimi anni con risultati estremamente incoraggianti in termini di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana [8; 9]. Il vaccino ad alto dosaggio, ad esempio, è un vaccino split-virus

inattivato indicato per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni, contenente 60 µg di emoagglutinina per ciascun ceppo virale, un quantitativo di quattro volte superiore rispetto al contenuto di emoagglutinina presente nei vaccini antinfluenzali standard-dose [10].

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Efluelda è un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

### Denominazione del medicinale

Efluelda, sospensione per iniezione in siringa preriempita

Vaccino antinfluenzale quadrivalente (virione split, inattivato), 60 microgrammi HA/ceppo.

### Composizione qualitativa e quantitativa

Virus influenzale (inattivato, split) dei seguenti ceppi\*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - ceppo equivalente (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275).....  
.....HA 60 microgrammi \*\*

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - ceppo equivalente (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 IVR-186)  
.....HA 60 microgrammi\*\*

B/Colorado/6/2017 - ceppo equivalente (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)....HA 60 microgrammi\*\*

B/Phuket/3073/2013 - ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013 wild type).....HA 60 microgrammi\*\*

Per dose da 0,7 ml.

\* propagato in uova di pollo embrionate

\*\* emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero settentrionale) e alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2018/2019. Efluelda può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e formaldeide, utilizzate durante il processo produttivo.

### Forma farmaceutica

Sospensione per iniezione, in siringa preriempita.

Efluelda, dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

### Informazioni cliniche

Efluelda è indicato per l'immunizzazione attiva negli adulti di età pari o superiore a 65 anni per la prevenzione della malattia influenzale. L'uso di Efluelda deve essere basato su raccomandazioni ufficiali sulla vaccinazione contro l'influenza.

### Posologia

Negli adulti di età pari o superiore a 65 anni: una dose da 0,7 ml.

### Modo di somministrazione

La somministrazione di questo vaccino deve essere effettuata preferibilmente mediante iniezione intramuscolare sebbene possa essere somministrato anche per via sottocutanea. Il sito raccomandato per l'iniezione intramuscolare è la regione del deltoide. Il vaccino non deve essere iniettato nella zona del gluteo o in aree in cui può esserci un tronco nervoso maggiore.

### Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che possa essere presente come tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo) e formaldeide.

### Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati. Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento e un controllo medico

<sup>1</sup> La composizione viene aggiornata ogni anno in base ai ceppi indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino. Efluelda non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare. La vaccinazione deve essere posticipata nei pazienti con malattia febbrile acuta fino a quando la febbre non è risolta. Nel caso si sia verificata la sindrome di Guillain-Barré (GBS) entro 6 settimane da qualsiasi precedente vaccinazione antinfluenzale, la decisione di somministrare Efluelda deve essere basata su un'attenta considerazione dei potenziali benefici e rischi. Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo emorragico, poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare. Può manifestarsi una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione mediante ago. Devono essere adottate delle procedure per prevenire lesioni da svenimento e per gestire le reazioni sincopali. La risposta anticorpale può essere insufficiente nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena. Come per qualsiasi vaccino, una risposta protettiva può non essere ottenuta in tutti i riceventi il vaccino. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

### Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione, né sono presenti dati per valutare la somministrazione concomitante di Efluelda con altri vaccini. Se Efluelda deve essere somministrato contemporaneamente ad altro/i vaccino/i iniettabile/i, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere notato che le reazioni avverse possono essere intensificate da qualsiasi co-somministrazione. La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con farmaci immunosoppressori. Dopo la vaccinazione antinfluenzale, sono stati segnalati risultati falsi positivi nei test sierologici per rilevare anticorpi verso HIV1, virus dell'epatite C e, specialmente, verso HTLV1, quando condotti con il metodo ELISA. Un test Western Blot appropriato deve essere utilizzato per confermare o confutare i risultati del test ELISA. Le reazioni false

positive transitorie possono essere dovute a una risposta IgM non specifica indotta dal vaccino antinfluenzale.

### Fertilità, gravidanza e allattamento

Efluelda è indicato solo per l'uso in adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Efluelda non è stato clinicamente valutato in donne in gravidanza e in allattamento.

### Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati con dose standard (15 microgrammi di emoagglutinina per ciascun ceppo virale per dose) possono essere utilizzati in tutte le fasi della gravidanza. Dati più numerosi di sicurezza sono disponibili per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre. I dati sull'uso mondiale di vaccini antinfluenzali inattivati con dosaggio standard, non indicano esiti avversi fetali o materni attribuibili al vaccino. Tuttavia, i dati sull'uso dei vaccini contro l'influenza, contenenti 60 microgrammi di emoagglutinina per ciascun ceppo virale per dose nelle donne in gravidanza, sono limitati.

### Allattamento

Efluelda può essere utilizzato durante l'allattamento. Sulla base dell'esperienza con i vaccini a dose standard, non sono previsti effetti sul bambino allattato al seno.

### Fertilità

Efluelda non è stato valutato per i possibili effetti sulla fertilità umana.

### Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Efluelda non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### Effetti indesiderati

### RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

Le informazioni sulle reazioni avverse si basano sui dati provenienti da uno studio clinico con Efluelda e sull'esperienza clinica

e post-commercializzazione del vaccino antinfluenzale trivalente (virione split, inattivato) ad alto dosaggio (TIV-HD). La sicurezza di Efluelda è stata valutata in uno studio clinico di fase III, randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco modificato, condotto negli Stati Uniti, in cui 2670 adulti di età superiore ai 65 anni hanno ricevuto una dose (0,7 ml) di Efluelda o TIV-HD. Il set di analisi di sicurezza ha incluso 1777 riceventi Efluelda, 443 riceventi TIV-HD e 450 riceventi TIV-HD contenente il ceppo influenzale B alternativo. Le reazioni più comuni che si sono verificate dopo la somministrazione di Efluelda sono state dolore in sede di iniezione (41,3%), mialgia (22,7%), cefalea (14,4%) e malessere (13,2%). La maggior parte di queste reazioni si è verificata e risolta entro tre giorni dalla vaccinazione. La reattogenicità del vaccino contenente 60 microgrammi di emoagglutinina di ciascun ceppo virale per dose è leggermente aumentata rispetto a quella del vaccino a dosaggio standard.

#### **Elenco tabulato delle reazioni avverse**

I dati seguenti riassumono le frequenze delle reazioni avverse registrate dopo la vaccinazione con Efluelda durante lo studio clinico QHD00013 (1.777 adulti di età pari o superiore a 65 anni) e le reazioni avverse segnalate durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-commercializzazione con TIV-HD (contrassegnate con \* nella Tabella 1).

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );
- Rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );
- Molto rara ( $< 1/10.000$ );
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **Sovradosaggio**

Sono stati segnalati casi di somministrazione superiore alla dose raccomandata con TIV-HD, associati all'uso involontario, nella popolazione di età inferiore ai 65 anni a causa di errore terapeutico. Quando sono state segnalate reazioni avverse, le informazioni erano coerenti con il profilo di sicurezza noto del TIV-HD.

### **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **Proprietà farmacodinamiche**

La vaccinazione annuale con il vaccino antinfluenzale è raccomandata, in quanto l'immunità si riduce durante l'anno successivo alla vaccinazione e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti cambiano di anno in anno [11].

#### **Effetti farmacodinamici**

##### *Immunogenicità - QHD00013*

QHD00013 è uno studio clinico di Fase III, randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco modificato, condotto negli Stati Uniti in soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni. L'obiettivo era dimostrare la non inferiorità di Efluelda rispetto a TIV-HD, valutato mediante i titoli anticorpali geometrici medi (GMT) HAI (inibizione dell'emoagglutinina) al Giorno 28 e i tassi di sierconversione. Un totale di 2.670 adulti, dai 65 anni in su, è stato randomizzato a ricevere una dose di Efluelda o una dose di TIV-HD (una delle due formulazioni del vaccino comparatore [TIV-HD1 o TIV-HD2]); ogni formulazione TIV HD conteneva un ceppo B che corrisponde a uno dei due ceppi B in Efluelda (un ceppo B lineaggio Yamagata o un ceppo B lineaggio Victoria). I risultati di immunogenicità di Efluelda nello studio QHD00013 sono riassunti di seguito in Tabella 2.

Efluelda è risultato immunogenico quanto TIV-HD in base ai GMT e i tassi di sierconversione per i ceppi influenzali comuni. Inoltre, Efluelda ha indotto una risposta immunitaria, relativamente al ceppo

TABELLA 1

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Dolore in sede di iniezione, malessere	Molto comune
Eritema in sede di iniezione, tumefazione, indurimento, ecchimosi, brividi	Comune
Febbre ( $\geq 37,5$ °C), prurito in sede di iniezione, astenia	Non comune
Stanchezza	Rara
Dolore toracico	Non nota*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Mialgia	Molto comune
Debolezza muscolare	Non comune
Artralgia, dolore agli arti	Rara
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Cefalea	Molto comune
Letargia	Non comune
Capogiro	Rara
Sindrome di Guillain Barré (GBS), convulsioni, convulsioni febbrili, mielite (compresa encefalomielite e mielite trasversa), paralisi facciale (paralisi di Bell), neurite ottica/neuropatia, neurite brachiale, sincope (poco dopo la vaccinazione), parestesia	Non nota*
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Non nota*
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Tosse	Non comune
Dispnea, respiro sibilante, costrizione alla gola, dolore orofaringeo e rinorrea	Non nota*
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea, nausea, dispepsia	Non comune
Vomito	Rara
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Sudorazioni notturne, eruzione cutanea	Non comune
Prurito, orticaria	Rara
Anafilassi, altre reazioni allergiche/da ipersensibilità (incluso angioedema)	Non nota*
<b>Patologie vascolari</b>	
Rossore	Rara
Vasculite, vasodilatazione	Non nota*
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Vertigine	Non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Iperemia oculare	Non nota*

TABELLA 2

STUDIO 1<sup>a</sup>: ANALISI DELLA NON INFERIORITÀ DI EFLUELDA RISPETTO A TIV-HD MEDIANTE GMT DEGLI ANTICORPI HAI POST-VACCINAZIONE E TASSI DI SIEROCONVERSIONE IN SOGGETTI ADULTI DI ETÀ PARI O SUPERIORE A 65 ANNI, SET DI ANALISI PER PROTOCOLLO

CEPPO INFLUENZALE	GMT			RAPPORTO GMT	TASSO DI SIEROCONVERSIONE (PERCENTUALE) <sup>a</sup>			DIFFERENZA DEI TASSI DI SIEROCONVERSIONE	CRITERI DI NON INFERIORITÀ PREDEFINITI SODDISFATTI <sup>f</sup>
	Efluelda N <sup>c</sup> =1679-1680 (IC 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> =423 (IC 95%)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> =430 (IC 95%)		Efluelda su TIV-HD (IC 95%)	Efluelda N <sup>c</sup> =1668-1669 (IC 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> =420-421 (IC 95%)		
A (H1N1) <sup>g</sup>	312 (292; 32)	374 (341; 411)		0,83 (0,744; 0,932)	50,4 (48,0; 52,8)	53,7 (50,2; 57,1)		-3,27 (-7,37; 0,86)	Si
A (H3N2) <sup>g</sup>	563 (525; 603)	594 (540; 653)		0,95 (0,842; 1,066)	49,8 (47,3; 52,2)	50,5 (47,1; 53,9)		-0,71 (-4,83; 3,42)	Si
B1 (VICTORIA)	516 (488; 545)	476 (426; 532)	--	1,08 (0,958; 1,224)	36,5 (34,2; 38,9)	39,0 (34,3; 43,8)	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	Si
B2 (YAMAGATA)	578 (547; 612)	--	580 (519; 649)	1,00 (0,881; 1,129)	46,6 (44,2; 49,0)	--	48,4 (43,5; 53,2)	-1,75 (-7,04; 3,53)	Si

<sup>a</sup> NCT03282240

<sup>b</sup> Tassi di sieroconversione: Per soggetti con titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), percentuale di soggetti con titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per soggetti con titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), percentuale di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre- al titolo post-vaccinazione.

<sup>c</sup> N è il numero di partecipanti vaccinati con dati disponibili per l'endpoint immunologico elencato

<sup>d</sup> TIV-HD1 conteneva A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (B1, linea Victoria).

<sup>e</sup> TIV-HD2 conteneva A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) e B/Phuket/3073/2013 (B2, linea Yamagata).

<sup>f</sup> Criterio di non inferiorità predefinito per i tassi di sieroconversione: il limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% della differenza dei tassi di sieroconversione (Efluelda meno TIV-HD) è superiore al -10%. Criterio di non inferiorità predefinito per il rapporto GMT: il limite inferiore dell'IC al 95% del rapporto GMT (Efluelda diviso per TIV-HD) è superiore a 0,667.

<sup>g</sup> Per il confronto dei ceppi A, TIV-HD1 e TIV-HD2 sono stati raggruppati in un gruppo TIV-HD per il confronto con Efluelda.

B aggiuntivo, superiore rispetto a quella del TIV-HD che non contiene il B corrispondente. **I risultati di efficacia ed efficacia clinica del TIV-HD sono quindi attribuiti a Efluelda data la dimostrazione di immunogenicità statisticamente comparabile tra TIV-HD e Efluelda nello studio QHD00013.**

## EFFICACIA CLINICA FONDAMENTALE (FIM12)

FIM12 è uno studio di efficacia, multicentrico, in doppio cieco condotto negli Stati Uniti e in Canada in cui soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni sono stati

randomizzati (1:1) a ricevere TIV-HD o un vaccino a dose standard. Lo studio è stato condotto su due stagioni influenzali (2011-2012 e 2012-2013) per valutare l'insorgenza dell'influenza, confermata in laboratorio, causata da qualsiasi tipo/sottotipo virale influenzale, in associazione alla malattia simil-influenzale (ILI) come endpoint primario. I partecipanti sono stati monitorati per l'insorgenza di una malattia respiratoria mediante sorveglianza attiva e passiva, a partire da 2 settimane dopo la vaccinazione per circa 7 mesi. Dopo un episodio di malattia respiratoria, sono stati prelevati campioni di tampone nasofaringeo per l'analisi; sono stati calcolati tassi di attacco ed efficacia del vaccino. È stato soddisfatto il

TABELLA 3

EFFICACIA RELATIVA DEL VACCINO PER PREVENIRE LA MALATTIA SIMIL-INFLUENZALE<sup>a</sup>  
NEGLI ADULTI DI ETÀ PARI O SUPERIORE A 65 ANNI

	Vaccino ad alto dosaggio N <sup>b</sup> =15892 n <sup>c</sup> (%)	Vaccino a dose standard N <sup>b</sup> =15911 n <sup>c</sup> (%)	Efficacia relativa % (IC al 95%)
Influenza confermata in laboratorio <sup>d</sup> causata da:			
Qualsiasi tipo/sottotipo <sup>e</sup>	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

<sup>a</sup> insorgenza di almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: mal di gola, tosse, produzione di espettorato, respiro sibilante o difficoltà respiratoria; concomitante con almeno uno dei seguenti segni o sintomi sistemici: temperatura >37,2°C, brividi, stanchezza, cefalea o mialgia

<sup>b</sup> N è il numero di partecipanti vaccinati nel set di analisi per protocollo per valutazioni di efficacia

<sup>c</sup> n è il numero di partecipanti con malattia simil-influenzale definita dal protocollo con conferma del laboratorio

<sup>d</sup> Confermato dal laboratorio: confermato mediante coltura o reazione polimerasica a catena

<sup>e</sup> Endpoint primario

criterio di superiorità statistica pre-specificato per l'endpoint primario (limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% dell'efficacia del TIV-HD rispetto al vaccino a dose standard maggiore di 9,1%) [12-16] (Tabella 3).

## STUDI SULL'EFFICACIA CLINICA

### Studi clinici randomizzati

Uno studio clinico cluster-randomizzato e controllato, condotto in case di riposo negli Stati Uniti, ha valutato l'effetto relativo del TIV-HD rispetto a una dose standard di un vaccino antinfluenzale sul numero di ricoveri ospedalieri su 53.008 soggetti durante la stagione influenzale 2013-2014. Durante la stagione 2013-2014, l'incidenza di ricoveri ospedalieri correlati a patologie dell'apparato respiratorio (obiettivo primario) è stata significativamente ridotta nelle strutture in cui i residenti hanno ricevuto il TIV-HD rispetto a quelli che hanno ricevuto vaccini antinfluenzali a dose standard, in misura del 12,7% (rapporto di rischio corretto [adjusted risk ratio, ARR] 0,873, IC al 95% da 0,776 a 0,982, p=0,023). Inoltre, in relazione agli endpoint secondari, TIV-HD ha ridotto i ricoveri ospedalieri per polmonite del 20,9% (ARR 0,791, IC al 95%: da 0,267 a 0,953, p=0,013) e i ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa dell'8% (ARR 0,915, IC al 95%: da 0,863 a 0,970, p=0,0028).

### Studi osservazionali

Diversi studi retrospettivi, condotti per oltre 8 stagioni influenzali e in oltre 24

milioni di individui di età pari o superiore a 65 anni, hanno confermato la protezione superiore offerta TIV-HD rispetto ai vaccini antinfluenzali a dose standard contro le complicanze dell'influenza come polmonite e ricovero ospedaliero per influenza (13,4% (IC al 95%: da 7,3% a 19,2%, p)<0.001)), ricoveri per eventi cardio-respiratori 17,9% (IC al 95%: da 14,9% a 20,9%, p<0.001) e ricovero ospedaliero per qualsiasi causa 8,1% (IC al 95%: da 5,9% a 10,3%, p<0.001), sebbene l'impatto possa variare a seconda della stagione.

## IL PROFILO BIOLOGICO/TECNOLOGICO

### La preparazione del vaccino

Il vaccino ad alto dosaggio è inattivato e da somministrare mediante iniezione intramuscolare. La preparazione del vaccino avviene con largo anticipo, previa valutazione epidemiologica delle nuove varianti antigeniche del virus (Figura 1). A partire dal secondo semestre dell'anno precedente, le varianti antigeniche individuate come potenzialmente circolanti dal sistema di sorveglianza globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità vengono sequenziate e caratterizzate immunologicamente al fine di selezionare i ceppi specifici da inserire nel vaccino, sulla base anche del grado di differenza con i ceppi precedenti. In seguito alla selezione dei ceppi, si procede con la loro manipolazione per la crescita ad alto rendimento nelle uova e vengono distribuiti ai produttori. Parallelamente vengono generati i

reagenti di riferimento per la caratterizzazione del prodotto vaccinale.

Il vaccino viene preparato a partire da virus influenzali propagati in uova embrionate di pollo (Figura 2).

Il fluido allantoico contenente il virus viene coltivato e inattivato con formaldeide. Il virus dell'influenza viene quindi concentrato e purificato in una soluzione lineare a gradiente di densità di saccarosio utilizzando una centrifuga a flusso continuo. Il virus viene poi trattato chimicamente utilizzando un surfattante non ionico, l'ottilfenolo etossilato (Triton® X-100)

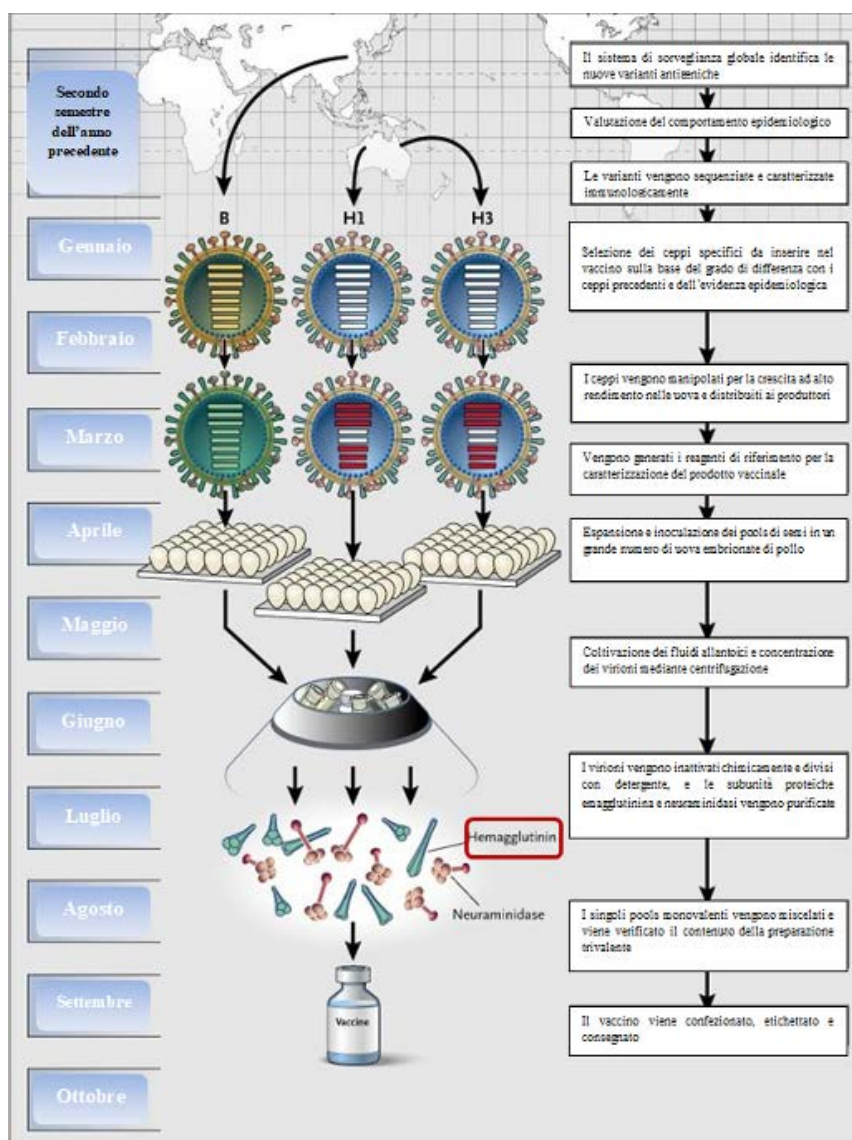
producendo uno "split virus" ovvero ottenendo la separazione delle singole componenti virali. Lo split virus viene ulteriormente purificato e poi sospeso in una soluzione di cloruro di sodio isototonico tamponata con fosfato di sodio (Figura 3).

Il processo di creazione del vaccino ad alto dosaggio utilizza un fattore di concentrazione addizionale dopo lo stadio di ultrafiltrazione al fine di ottenere una più elevata concentrazione dell'antigene emoagglutinina.

La sospensione sterile del vaccino ad alto dosaggio per l'iniezione è di colore chiaro e

FIGURA 2

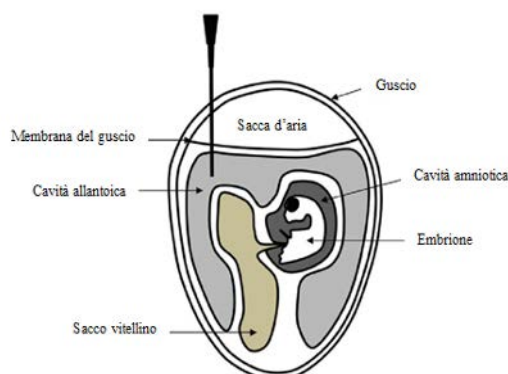
CALENDARIO DEL PROCESSO DI PRODUZIONE DI UN VACCINO ANTINFLUENZALE



Modificata da: Treanor 2004 [17]

FIGURA 2

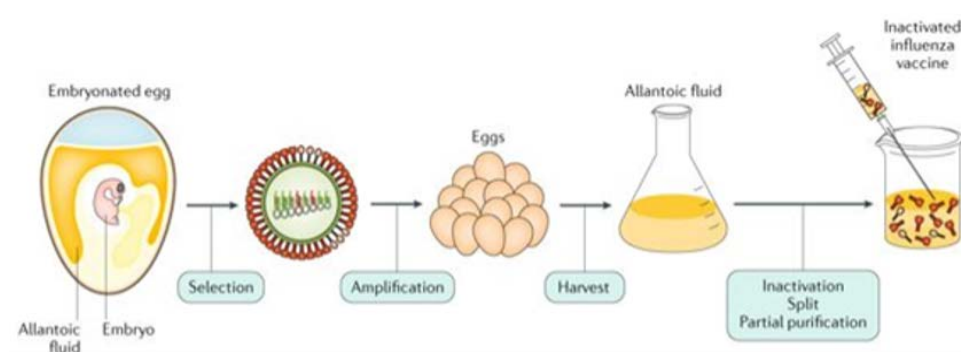
INOCULAZIONE DELL'UOVO DI POLLO EMBRIONATO PER L'ISOLAMENTO E LA PROPAGAZIONE DEL VIRUS DELL'INFLUENZA



Modificata da: Zhang J & Gauger PC, 2014

FIGURA 3

PROCESSO DI AMPLIFICAZIONE, COLTIVAZIONE, INATTIVAZIONE E PURIFICAZIONE DEL VIRUS.



Modificato da: [19]

lievemente opalescente. Non vengono utilizzati nella produzione del vaccino n  antibiotici n  conservanti. La siringa pre-riempita con il vaccino non   fabbricata con lattice di gomma naturale e pertanto viene considerata sicura per le persone allergiche al lattice. Il vaccino va protetto da un'esposizione eccessiva alla luce, conservato refrigerato a una temperatura compresa tra i 2 C e gli 8 C, ma non deve essere congelato. In caso di congelamento o in caso di scadenza del vaccino, secondo la data riportata sulla confezione, la dose in oggetto non deve essere utilizzata.

## DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio deve essere somministrato sotto forma di

iniezione singola della dose vaccinale pari 0,7 mL per via intramuscolare negli adulti di et  pari o superiore a 65 anni. Il vaccino non deve essere frazionato e pertanto non devono essere somministrate dosi inferiori a 0,7 mL, in quanto l'effetto di un frazionamento delle dosi sulla sicurezza e sull'efficacia del vaccino non   stato determinato. Prima della somministrazione   opportuno ispezionare la siringa pre-riempita alla ricerca di particolato estraneo e/o decolorazione del prodotto. Nel caso si verificassero tali condizioni la siringa non deve essere utilizzata. Nel caso la siringa possa essere utilizzata va scossa attentamente per favorire una distribuzione uniforme della sospensione prima della somministrazione della dose vaccinale. La somministrazione, come anticipato, viene effettuata per via intramuscolare utilizzando il deltoide quale

muscolo preferenziale. Il vaccino non va iniettato nel gluteo o in aree dove l'iniezione potrebbe coinvolgere tronchi nervosi maggiori. Non va iniettato per via endovenosa o sottocutanea. L'atto della somministrazione deve essere effettuato in modo da garantire l'asetticità della procedura, pertanto è opportuno utilizzare per ogni paziente un ago separato e sterile al fine di prevenire la trasmissione di patologie. A tali aghi non deve essere rimesso il cappuccio e devono essere smaltiti secondo le procedure o linee guida per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico della struttura sanitaria in cui viene effettuata la somministrazione. In quanto rifiuti sanitari pericolosi potenzialmente infetti devono essere, infatti, smaltiti in appositi contenitori in plastica rigida (Esempio: halibox) al cui interno sia stato inserito un sacco ben agganciato al bordo del contenitore stesso, previa verifica che il contenitore sia stato riempito per non più di tre quarti. È buona norma registrare l'atto della somministrazione nella cartella clinica del paziente o in analogo registro sanitario, con indicazione della data di vaccinazione, della dose somministrata e del numero del lotto vaccinale.

## IL MECCANISMO D'AZIONE

L'influenza e le sue complicanze sono la conseguenza dell'infezione da virus influenzale. I sistemi di sorveglianza globale dell'influenza identificano annualmente le varianti antigeniche. Dal 1977 circolano le varianti antigeniche dei virus dell'influenza A (H1N1 e H3N2) e dei virus dell'influenza B. Gli anticorpi contro un tipo o

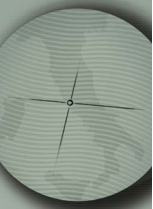
sottotipo di virus influenzale non conferiscono protezione o conferiscono una protezione molto limitata verso gli altri ceppi virali. Inoltre, gli anticorpi verso una variante antigenica del virus influenzale potrebbero non proteggere contro una nuova variante antigenica dello stesso tipo o sottotipo. Lo sviluppo di varianti antigeniche è frequente a causa dell'antigenic drift e costituisce la base virologica per le epidemie stagionali e la ragione per l'usuale cambiamento di uno o più nuovi ceppi nel vaccino antinfluenzale proposto ogni anno [20-21]. Pertanto, i vaccini contro l'influenza sono standardizzati per contenere le emoagglutinine dei ceppi di virus influenzali che rappresentano i virus dell'influenza probabilmente circolanti nell'area geografica di riferimento durante la stagione influenzale. È raccomandata la vaccinazione annuale con il vaccino prodotto e preparato per la stagione influenzale in corso in quanto l'immunità si riduce durante l'anno successivo alla vaccinazione e perché i ceppi di virus influenzale circolanti cambiano di anno in anno. L'inoculazione dell'antigene preparato a partire dal virus dell'influenza inattivato stimola la produzione di anticorpi specifici. La protezione è maggiore verso quei ceppi di virus a partire dai quali viene preparato il vaccino o verso ceppi strettamente correlati ad essi. L'immunità verso gli antigeni di superficie, in particolare l'emoagglutinina, riduce la probabilità di infezione. La sieroprotezione si raggiunge generalmente, dopo l'inoculazione del vaccino, entro 4 settimane. La protezione contro l'influenza, in seguito a vaccinazione, persiste per la durata della stagione influenzale per la quale è stato creato il vaccino.

## Bibliografia

- [1] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. Accessed from URL: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017\\_18\\_north/en//](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en//).
- [2] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
- [3] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
- [4] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
- [5] Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis* 2012 Feb;3(1):68-90.
- [6] Council Recommendation on seasonal influenza vaccination 2009. Available from: <https://eurlex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009H1019&from=EN>.
- [7] Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, et al. Influenza

- control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009;27:5043-5053.
- [8] Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 May 15;35(21):2775-2780.
- [9] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 May;17(5):435-443.
- [10] Robertson CA1, Diaz Granados CA1, Decker MD1,2, Chit A1,3, Mercer M1, Greenberg DP1,4. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Dec;15(12):1495-1505.
- [11] RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO – Efluelda – disponibile al link: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001634\\_048644\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001634_048644_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113); ultimo accesso marzo 2021.
- [12] DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot H. Highdose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine* 2013;31(6):861–6.
- [13] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635–45.
- [14] DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1;62(9):1092-1099.
- [15] DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015b Aug 26;33(36):4565-71.
- [16] DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015a Sep 11;33(38):4988-93.
- [17] Treanor J. Weathering the Influenza Vaccine Crisis. *N Engl J Med* 2004; 351:2037-2040
- [18] Zhang J, Gauger PC. Isolation of swine influenza virus in cell cultures and embryonated chicken eggs. *Methods Mol Biol*. 2014;1161:265-76.
- [19] Krammer, F., Smith, G.J.D., Fouchier, R.A.M. et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers* 4, 3 (2018).
- [20] Centers for Disease Control and prevention (CDC). Licensure of a High-Dose Inactivated Influenza Vaccine for Persons Aged ≥65 Years (Fluzone High-Dose) and Guidance for Use --- United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Weekly* April 30, 2010 / 59(16);485-486. Disponibile al link: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5916a2.htm>.
- [21] 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* 2013;62(rr07):1-43.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Sicurezza e immunogenicità

Dott. Fabrizio Bert

## Key messages

- È stato dimostrato che la risposta immunitaria indotta dal vaccino quadrivalente è equivalente al trivalente per i tre ceppi comuni e maggiore per il ceppo aggiuntivo B. Tale approccio viene definito “*immunobridging*”. Viene così chiamato, perché consente di trasporre tutti i dati e le evidenze di efficacia clinica dal vaccino trivalente alla formulazione quadrivalente. Infatti, lo studio QHD00013 di immunobridging di Efluelda ha permesso di trasferire tutti i dati generati per la formulazione trivalente a Efluelda (quadrivalente), dati clinici e di efficacia nella vita reale. Pertanto, i dati contenuti nel presente dominio sono sufficienti per stabilire che il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio Efluelda rappresenta nella popolazione anziana un’alternativa ottimale rispetto alle strategie vaccinali disponibili nel contesto italiano.
- Il vaccino trivalente High-Dose ha dimostrato nei trials clinici condotti e nelle successive sintesi meta-analitiche, un ottimo profilo di sicurezza e la conferma che, nonostante l’accreciuto quantitativo di emoagglutinina, non si registrano differenze significative in termini di eventi avversi entro 7 giorni dalla vaccinazione e nella sorveglianza a 6-8 mesi.
- Dalla valutazione fin qui svolta emerge, inoltre, che il vaccino High-Dose è maggiormente immunogenico rispetto al vaccino standard-dose nella popolazione anziana, nella quale induce una ottima risposta anticorpale contro i ceppi dell’influenza con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.
- Le qualità immunogeniche del vaccino sono dimostrabili anche nelle analisi effettuate per sottogruppi individuati per fascia d’età (65-74 anni;  $\geq 75$  anni) e per presenza di comorbidità o di condizioni di fragilità. Tali risultati sono ancora più rilevanti se si considera che gli anziani hanno una minore capacità di risposta agli stimoli antigenici e pertanto la scelta di un vaccino in grado di potenziare la risposta immunitaria risulta essere maggiormente appropriata (Goodwin 2006; Di Pietro 2017, Ministero della Salute 2019).
- La possibilità di usufruire di un vaccino in grado di dimostrare maggiore capacità immunogenica ed efficacia, a parità di sicurezza, nella popolazione anziana offre numerosi vantaggi nella prevenzione delle complicanze dell’influenza e nell’assistenza socio-sanitaria degli individui di età pari o superiore a 65 anni. Tali vantaggi si accompagnano a indubbie conseguenze favorevoli da un punto di vista economico per la ridotta necessità di assistenza sanitaria, di terapie farmacologiche e di ospedalizzazioni per influenza e per le sue complicanze.

## STUDI SULLA SICUREZZA

Dal momento che i trials clinici vengono condotti in condizioni talvolta anche estremamente variegata tra i vari studi, i tassi di eventi avversi osservati nei trials clinici di un vaccino specifico non possono essere confrontati direttamente con i tassi ricavati/ricavabili per un altro vaccino e potrebbero non riflettere pienamente i tassi osservati nella pratica clinica. Le informazioni relative alle reazioni avverse ricavabili dai trials clinici possono,

tuttavia, fornire una conoscenza di base per identificare gli eventi avversi che sembrano essere correlabili alla somministrazione del vaccino e per stimare in modo approssimativo la frequenza di occorrenza di queste reazioni.

La sicurezza del vaccino ad alto dosaggio è stata valutata in due trials clinici principali, entrambi condotti negli Stati Uniti in cui è stato somministrato utilizzando i ceppi A (H1N1), A(H3N2), e B (o Victoria o Yamagata). I dettagli relativi al disegno dello studio, al vaccino somministrato, al numero e all’età e al genere

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEI TRIALS CLINICI INDAGANTI LA SICUREZZA					
STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO	DOSAGGIO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	NUMERO DI PARTECIPANTI	ETÀ MEDIA (RANGE)	GENERE MASCHI/FEMMINE
<b>F1M05</b>	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra il vaccino ad alto dosaggio o il vaccino a dosaggio standard (2006-2007)	0,5 mL Intramuscolare	3.833	72,9 anni (65 – 97)	1.825/2.008
<b>F1M12</b>	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra vaccino ad alto dosaggio e vaccino a dosaggio standard (2011-2012 e 2012-2013) per valutarne l'efficacia	0,5 mL Intramuscolare	31.983	72,2 anni (57,3 – 100)	13.889/18.094

TABELLA 2

DEFINIZIONI DELL'ENTITÀ DELL'EVENTO AVVERSO UTILIZZATE NELLO STUDIO FIM05		
	ENTITÀ DELL'EVENTO AVVERSO	
	MODERATA	GRAVE
Reazione del sito di iniezione	Fastidiosa al punto di interferire con il normale comportamento o attività	Tale da rendere incapaci di eseguire le normali attività
Eritema nel sito di iniezione	Tra 2,5 e 4,99 cm	≥5cm
Gonfiore nel sito di iniezione	Tra 2,5 e 4,99 cm	≥5cm
Febbre	Tra 38°C e 39°C	Superiore a 39°C
Mialgia	Tale da interferire con le normali attività quotidiane	Tale da impedire le normali attività quotidiane
Malessere	Tale da interferire con le normali attività quotidiane	Tale da impedire le normali attività quotidiane
Mal di testa	Tale da interferire con le normali attività quotidiane	Tale da impedire le normali attività quotidiane

dei partecipanti dei due studi sono riportati nella Tabella 1.

Il primo studio, denominato FIM05, (registrato su <http://clinicaltrials.gov> con codice NCT00391053) è stato un trial multicentrico in doppio cieco effettuato in epoca precedente all'autorizzazione all'immissione in commercio ed è stato condotto nel 2006 negli Stati Uniti. In tale studio, 3.833 adulti di età pari o superiore a 65 anni sono stati randomizzati per ricevere o la dose di 0,5 mL del vaccino ad alto dosaggio per via intramuscolare o la formulazione standard (il vaccino alla stagione influenzale 2006-2007) in pari dosaggio e via di somministrazione [1]. Lo studio aveva lo scopo di confrontare sicurezza ed immunogenicità dei

due vaccini. Le analisi relative alla sicurezza riportano i risultati di quanto emerso dal reclutamento di questi 3.833 pazienti, 2.573 dei quali vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio e 1.260 con il vaccino a dosaggio standard. Per entrambi i gruppi l'82% dei partecipanti aveva effettuato il vaccino antinfluenzale nel 2005. Gli eventi avversi sono stati suddivisi in due categorie principali: reazioni del sito di iniezione e reazioni sistemiche. Per ciascun evento appartenente a queste due categorie è stata calcolata la frequenza percentuale e la frequenza per gli eventi considerati di entità moderata o grave. La Tabella 2 riporta le definizioni di "entità moderata" ed "entità grave" utilizzate nello studio FIM05.

La tabella 3 sintetizza le reazioni nel sito di

TABELLA 3

FREQUENZA DI REAZIONI NEL SITO DI INIEZIONE E DI REAZIONI SISTEMICHE VERIFICATE ENTRO 7 GIORNI DALLA SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO (N=2569-2572) O DEL VACCINO A DOSAGGIO STANDARD (N=1258-1260) NEI SOGGETTI ANZIANI – STUDIO FIM05 (MODIFICATA DA: [1])

	VACCINO AD ALTO DOSAGGIO %			VACCINO "STANDARD DOSE" %		
	QUALUNQUE	MODERATA	GRAVE	QUALUNQUE	MODERATA	GRAVE
<b>Reazioni del sito di iniezione</b>						
<b>Dolore</b>	35,6	3,7	0,3	24,3	1,7	0,2
<b>Eritema</b>	14,9	1,9	1,8	10,8	0,8	0,6
<b>Gonfiore</b>	8,9	1,6	1,5	5,8	1,3	0,6
<b>Reazioni sistemiche</b>						
<b>Mialgia</b>	21,4	4,2	1,6	18,3	3,2	0,2
<b>Malessere</b>	18,0	4,7	1,6	14,0	3,7	0,6
<b>Mal di testa</b>	16,8	3,1	1,1	14,4	2,5	0,3
<b>Febbre</b>	3,6	1,1	0,0	2,3	0,2	0,1

iniezione e gli eventi avversi sistemici riportati entro 7 giorni dalla somministrazione del vaccino. La più comune reazione associata al sito di iniezione riportata dai partecipanti allo studio per entrambi i vaccini è stata il dolore, mentre la più frequente reazione sistemica è stata la mialgia [1].

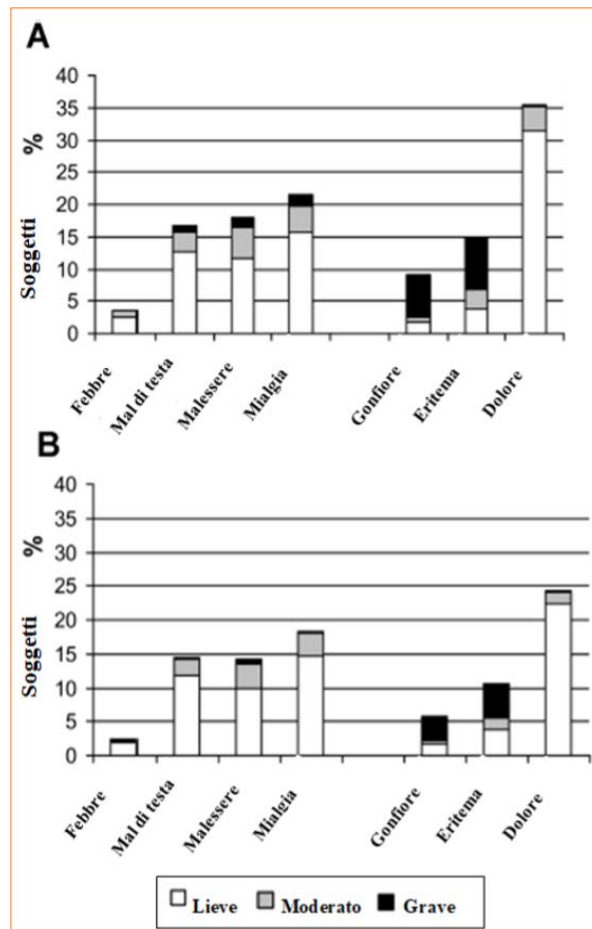
Nello studio FIM05 l'insorgenza di tali eventi si è verificata solitamente nei 3 giorni successivi alla vaccinazione e la maggior parte di essi si è risolto entro 3 giorni [1]. Come è possibile notare dalla Tabella 4, le reazioni del sito di iniezione e le reazioni sistemiche sono risultati più frequenti dopo la vaccinazione con il vaccino ad alto dosaggio rispetto a quanto avvenuto con la formulazione standard. La reazione del sito di iniezione più frequente è stata, per entrambi i vaccini, il dolore che è stato riportato nel 35,6% di coloro che hanno ricevuto la formulazione High-Dose e del 24,3% tra coloro che hanno ricevuto la formulazione standard. La reazione sistemica più frequente è stata, anche in questo caso per entrambi i vaccini, la mialgia riportata rispettivamente dal 21,4% (alto dosaggio) e dal 18,3% (dosaggio standard) dei vaccinati. Reazioni avverse moderate, indipendentemente dalla natura e dalla tipologia (locali o sistemiche), si sono verificate in meno del 5% dei soggetti vaccinati con entrambi i vaccini. Analogamente, le reazioni avverse gravi si sono verificate in meno del 2% dei soggetti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio e in meno dell'1%

dei soggetti vaccinati con dose standard [1]. La Figura 1 riporta la distribuzione dei sintomi locali e sistemici riportati nei 7 giorni successivi alla somministrazione dai soggetti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio (parte A del grafico) e con dosaggio standard (parte B del grafico).

Possibili eventi avversi tardivi sono stati presi in considerazione nel semestre successivo alla vaccinazione. Nei primi 6 mesi dopo la somministrazione della dose, 156 (6,1%) soggetti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio e 93 (7,4%) dei soggetti con quello a dose standard hanno sperimentato un evento avverso grave. Non si sono registrati decessi nei 28 giorni seguenti alla vaccinazione, mentre sono stati riportati 23 decessi tra il 29esimo e il 180esimo giorno successivo alla vaccinazione, 16 dei quali nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino ad alto dosaggio (0,6%) e 7 in coloro che hanno ricevuto la dose standard (0,6%). La maggior parte di questi soggetti deceduti aveva una storia anamnestica di patologie cardiovascolari, epatiche, oncologiche, renali e/o respiratorie e questi dati riportati non forniscono alcuna evidenza in grado di supportare una relazione causale tra i decessi e la vaccinazione con vaccino ad alto dosaggio. Il secondo studio di fase IIIb-IV, denominato FIM12 (registrato su <http://clinicaltrials.gov> con codice NCT01427309), è stato un trial multicentrico di valutazione dell'efficacia del vaccino ad alto dosaggio, condotto tra il 2011 e il 2013 in doppio cieco successivamente

FIGURA 1

SINTOMI LOCALI E SISTEMICI VERIFICATESI ENTRO 7 GIORNI DALLA VACCINAZIONE NEI SOGGETTI RICEVENTI IL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO (A) E A DOSAGGIO STANDARD (B).



Modificata da: [1]

all'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale studio è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada in due stagioni influenzali successive su un campione di 31.983 soggetti di età media pari a 72,2 anni [2]. Nello studio FIM12 sono stati randomizzati adulti di età pari o superiore a 65 anni al fine di ricevere la somministrazione o del vaccino ad alto dosaggio o a dosaggio standard (le formulazioni delle stagioni influenzali 2011-2012 e del 2012-2013). L'obiettivo dello studio era la comparazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino ad alto dosaggio con quello a dosaggio standard. Le analisi di sicurezza, oggetto del presente capitolo, hanno incluso 15.992 soggetti per il vaccino ad alto dosaggio (7.253 il primo anno e 8.737 il secondo anno) e 15.991 soggetti per il vaccino a dosaggio standard (7.244 il primo anno e 8.749 il secondo anno).

Nel periodo di osservazione dello studio (approssimativamente 6-8 mesi dopo la somministrazione del vaccino), 1323 (680 il primo anno, 643 il secondo anno di studio; 8,3%) dei soggetti vaccinati con la formulazione ad alto dosaggio e 1.442 (704 il primo anno, 738 il secondo anno di studio; 9,0%) dei soggetti vaccinati con quello a dosaggio standard hanno riportato almeno un evento avverso grave (Rischio relativo dell'alto dosaggio vs dosaggio standard - RR: 0,92; IC95% 0,85 - 0,99). Nei 30 giorni successivi alla vaccinazione hanno riportato eventi avversi gravi 204 (1,3%) pazienti vaccinati con l'alto dosaggio e 200 (1,3%) tra quelli vaccinati con il dosaggio standard. La maggior parte di questi partecipanti era già affetta da una o più patologie croniche [2].

Entro 6-8 mesi dalla somministrazione del vaccino sono stati riportati in totale 167 decessi:

83 (48 il primo anno e 35 il secondo anno di studio; 0,5%) tra i vaccinati con quello ad alto dosaggio e 84 (40 il primo anno e 44 il secondo anno di studio; 0,5%) tra i vaccinati con quello a dosaggio standard. In totale sono 6 i decessi registrati entro 30 giorni dalla vaccinazione, tutti e 6 (0,04%) tra i soggetti vaccinati con quello ad alto dosaggio (due decessi accidentali e quattro per eventi cardiovascolari o cerebrovascolari o polmonite in soggetti con evidenti fattori di rischio preesistenti). Questi dati non forniscono nuovamente evidenze sufficienti a suggerire relazioni causali tra i decessi e la vaccinazione con il vaccino ad alto dosaggio. Solamente tre soggetti vaccinati con questo dosaggio hanno riportato un evento avverso grave potenzialmente correlabile al vaccino: una paralisi del sesto nervo cranico iniziata 1 giorno dopo la vaccinazione, uno shock ipovolemico associato a diarrea iniziato 1 giorno dopo il vaccino, e un'encefalomielite acuta iniziata 117 giorni dopo il vaccino. Tutti e tre questi eventi si sono risolti prima del completamento dello studio e nessuno di questi ha indotto i partecipanti a interrompere la loro partecipazione allo studio [2].

Sebbene gli studi FIM05 [1] e FIM12 [2] possano essere considerati i principali trials clinici utili a valutare l'efficacia ad alto dosaggio comparata alle formulazioni standard dose, nell'ambito della valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità va tenuto in considerazione un terzo trial clinico di fase IIIb denominato FIM07 (registrato su <http://clinicaltrials.gov> con codice NCT00976027).

Tale studio [3] è stato un trial multicentrico randomizzato controllato condotto in doppio cieco che prevedeva una durata triennale e il coinvolgimento di oltre 27.000 soggetti in 99 centri degli Stati Uniti. Lo studio aveva quale obiettivo primario la valutazione dell'efficacia

del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio nel prevenire l'influenza dovuta a tipi e sottotipi virali simili a quelli contenuti nel vaccino. Tuttavia, l'occorrenza della pandemia influenzale del 2009, la cosiddetta "influenza suina" dovuta al ceppo virale A (H1N1), ha reso impossibile il raggiungimento di tale obiettivo su base triennale.

Ciononostante, dallo studio FIM07 si possono ricavare dati interessanti sulla sicurezza e sull'immunogenicità. La Tabella 4 riporta le principali caratteristiche dello studio FIM07.

Dei 9.158 partecipanti, 6.108 hanno ricevuto una somministrazione del vaccino ad alto dosaggio e 3.050 la somministrazione del vaccino a dosaggio standard e la percentuale di soggetti già vaccinati in precedenza per l'influenza è risultata essere simile nei due gruppi (88,9% negli High-Dose e 88,3% negli standard dose). Relativamente alla sicurezza dei vaccini sono stati registrati gli eventi avversi occorsi entro 180 giorni dall'inoculazione. I soggetti che hanno riportato almeno un evento avverso grave sono stati 408 (6,7%) nei soggetti vaccinati con quello ad alto dosaggio e 197 (6,5%) nei soggetti vaccinati con quello a dosaggio standard. I decessi sono stati rispettivamente 24 (0,4%) nel gruppo High-Dose e 10 (0,3%) nel gruppo di controllo. In totale sono tre i partecipanti che hanno riportato un evento avverso considerato dagli sperimentatori come correlabile al vaccino: uno nel gruppo ad alto dosaggio (dolore toracico cardiaco iniziato un giorno dopo la vaccinazione e regredito dopo due giorni) e due nel gruppo a dosaggio standard (una paralisi di Bell 34 giorni dopo il vaccino non ancora risolta al termine dello studio; un caso di trombocitopenia autoimmune sviluppata 13 giorni dopo il vaccino e regredita in 5 giorni). Tsang et al. nel 2014 riportano i risultati di

TABELLA 4

## CARATTERISTICHE DELLO STUDIO FIM07 INDAGANTE SICUREZZA E IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO

STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO	DOSAGGIO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	NUMERO DI PARTECIPANTI	ETÀ MEDIA (RANGE)	GENERE MASCHI/FEMMINE
<b>F1M07</b>	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra il vaccino ad alto dosaggio e quello a dosaggio standard (2009-2010)	0,5 mL Intramuscolare	9.158	72.8 anni (64,3 - 99,9)	4.243/4.915

un trial randomizzato a 5 bracci controllato multicentrico di fase II (registrato su clinicaltrials.gov con codice NCT00551031), condotto in 31 centri statunitensi nel 2007-2008 ed esaminante sicurezza, immunogenicità e accettabilità di 4 vaccini negli anziani, due a somministrazione intradermica e due a somministrazione intramuscolare (tra cui il vaccino ad alto dosaggio e a dosaggio standard), e un vaccino standard dose nei giovani adulti [4]. Tutti i vaccini presi in considerazione nello studio erano formulati secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration statunitense per la stagione influenzale 2007/2008 e contenevano i ceppi A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), e B/Malaysia/2506/2004. In totale nello studio sono stati arruolati 2.098 soggetti, tra cui 1.912 anziani, dei quali 320 hanno ricevuto la somministrazione ad alto dosaggio e 319 la somministrazione standard.

I dati di sicurezza ricavabili dallo studio di Tsang et al sui soggetti anziani sono riportati nella Tabella 5 e mettono a confronto gli eventi avversi riportati dopo la somministrazione dei due vaccini utilizzati per via intradermica (uno a 15 µg e uno a 21 µg di emoagglutinina), del dosaggio standard e di quello ad alto dosaggio.

Infine, ulteriori dati sulla sicurezza sono ricavabili dalle analisi di Diaz Granados e colleghi [5] effettuate con i dati di un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio FIM12 citato in precedenza. Si riferiscono, in particolare, ai partecipanti allo studio dell'anno 1 (A1: stagione influenzale 2011-2012) che

sono stati ri-arruolati per l'anno 2 (A2: stagione influenzale 2012-2013). Il focus dell'analisi è stato l'individuazione di differenze negli outcomes dell'anno 2 sulla base della tipologia di vaccino (Standard Dose o High-Dose) ricevuta nell'anno 1. La Tabella 6 riporta gli eventi avversi gravi, i decessi, le polmoniti e i ricoveri verificatisi entro 30 ed entro 180 giorni dalla somministrazione del vaccino all'A2 sulla base del tipo di vaccino ricevuto nei due anni di studio.

### SORVEGLIANZA POST-MARKETING

Durante l'utilizzo successivo all'approvazione del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio e a dosaggio standard sono stati spontaneamente riportati, in diversi Paesi, alcuni eventi avversi. Dal momento che tali eventi sono stati riportati volontariamente da una popolazione di dimensione non identificabile con chiarezza, non sempre è possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire una reale relazione causale con l'esposizione al vaccino. Gli eventi avversi sono stati inclusi sulla base di uno o più dei seguenti fattori: gravità, frequenza o forza dell'evidenza per una relazione causale del vaccino "standard" o "high dose". Gli eventi riportati durante l'utilizzo post-approvazione dei due vaccini sono:

- *Disturbi del sistema emolinfopoietico:* trombocitopenia, linfadenopatia
- *Disturbi del sistema immunitario:* anafilassi, altre reazioni allergiche o

TABELLA 5

EVENTI AVVERSI IN SEGUITO ALLA SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO NEI SOGGETTI ANZIANI (DA: [4])

	VACCINO			
	15 µg intradermico N = 635	21 µg intradermico N = 635	Standard Dose intramuscolare N = 319	High-Dose intramuscolare N = 320
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Reazione immediata (entro 30 minuti)</b>	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Reazioni riportate (entro 7 giorni)</b>	502 (79,1)	506 (79,9)	146 (45,8)	194 (60,8)
<b>Reazioni del sito di iniezione</b>	486 (76,5)	489 (77,3)	110 (34,5)	158 (49,5)
<b>Reazioni sistemiche</b>	173 (27,2)	197 (31,1)	82 (25,7)	116 (36,4)
<b>Eventi avversi gravi (entro 180 giorni)</b>	34 (5,4)	38 (6,0)	21 (6,6)	16 (5,0)
<b>Eventi avversi gravi correlabili a vaccino</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

TABELLA 6

EVENTI AVVERSI GRAVI OCCORSI NEI PAZIENTI RI-ARRUOLATI NELLO STUDIO FIM12 (DA: [5])

VACCINO SOMMINISTRATO PER CIASCUN ANNO				
	A1: HD; A2: HD N= 1.942	A1: SD; A2: HD N= 1.881	A1: HD; A2: SD N= 1.891	A1: SD; A2: SD N= 1.929
<b>Entro 30 giorni dal vaccino A2 – n (%)</b>				
<b>Evento avverso grave</b>	29 (1,5)	15 (0,8)	12 (0,6)	27 (1,4)
<b>Decesso</b>	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Polmonite</b>	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,2)	0 (0,0)
<b>Ricovero ospedaliero</b>	27 (1,4)	13 (0,7)	11 (0,6)	25 (1,3)
<b>Entro 180 giorni dal vaccino A2 – n (%)</b>				
<b>Evento avverso grave</b>	128 (6,6)	122 (6,5)	141 (7,5)	140 (7,3)
<b>Decesso</b>	2 (0,1)	7 (0,4)	6 (0,3)	6 (0,3)
<b>Polmonite</b>	6 (0,3)	8 (0,4)	16 (0,8)	12 (0,6)
<b>Ricovero ospedaliero</b>	118 (6,1)	113 (6,0)	134 (7,1)	132 (6,8)

HD: High Dose – alto dosaggio; SD: Standard Dose – dose standard

di ipersensibilità (incluse orticaria e angioedema)

- *Disturbi oculari*: iperemia oculare
- *Disturbi del sistema nervoso*: Sindrome di Guillain-Barré, convulsioni, convulsioni febbrili, mieliti (incluse encefalomielite e mielite trasversale), paralisi facciale (paralisi di Bell), neurite/neuropatia ottica, neurite brachiale, sincope (immediatamente dopo la vaccinazione), vertigini, parestesia
- *Disturbi vascolari*: vasculiti, vasodilatazione/flushing
- *Disturbi respiratori, toracici e mediastinici*: dispnea, faringite, rinite, tosse, oppressione alla gola
- *Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo*: sindrome di Stevens-Johnson
- *Disturbi generali e nel sito di somministrazione*: prurito, astenia/stanchezza, malessere generale, dolore alle estremità, dolore toracico, brividi
- *Disturbi gastrointestinali*: vomito, nausea, diarrea
- *Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo*: artralgia

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione concomitante del vaccino ad alto dosaggio con altri vaccini.

## IMMUNOGENICITÀ

Lo studio multicentrico FIM05, citato in precedenza, ha riportato interessanti dati di comparazione tra la formulazione ad alto dosaggio e a quella standard (formulazione 2006-2007). La distribuzione dei soggetti per gruppo ha riportato una presenza di femmine ammontante al 51,3% dei 2.576 soggetti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio e del 54,7% tra i vaccinati con la formulazione standard. L'età media dei due gruppi è risultata sovrapponibile e pari a 72,9 anni, così come la quota di soggetti di età pari o superiore a 75 anni (rispettivamente il 35 e 36%). La valutazione dell'immunogenicità è stata condotta nello studio FIM05 attraverso la valutazione comparata di due elementi: la media geometrica del titolo anticorpale di inibizione dell'emoagglutinazione (in inglese *Hemagglutination Inhibition Geometric Mean Titer* – HI GMT) e i tassi di sierconversione a distanza di 28 giorni dalla vaccinazione. Nello studio, al fine della comparazione tra i due vaccini, sono stati definiti come criteri statistici predeterminati di superiorità i seguenti:

- per il GMT un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code del rapporto tra i GMT dei due vaccini (GMT ratio = GMT High-Dose / GMT Standard Dose) superiore a 1,50 per almeno due ceppi, e se un

ceppo non rientra in tale criterio deve essere dimostrata la non-inferiorità di tale ceppo (livello inferiore  $>0,67$ );

- per il tasso di sieroconversione il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code della differenza di sieroconversione (alto dosaggio meno dosaggio standard) deve essere più grande del 10% per almeno due ceppi e, se uno dei ceppi non rientra in tale criterio, deve essere dimostrata la non-inferiorità di tale ceppo (livello inferiore  $>10\%$ ).

La Tabella 7 riporta i risultati dell'analisi volta a indagare GMT e tassi di sieroconversione del vaccino ad alto dosaggio rispetto a quello a dosaggio standard nei soggetti anziani. La sieroconversione è stata valutata su campioni appaiati con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione  $<1:10$  prima del vaccino e maggiore o uguale a  $1:40$  dopo il vaccino oppure con una crescita di almeno 4 volte per i partecipanti con un titolo prevaccinazione pari o superiore a  $1:10$ .

Dalla Tabella 8 si evince come sia stata dimostrata la superiorità statistica di High-Dose rispetto a dosaggio standard sia per quanto riguarda GMT che per i tassi di sieroconversione dopo la vaccinazione per entrambi i ceppi A, mentre per il ceppo B non sia stato possibile. Per il ceppo B, tuttavia, è stata dimostrata la non-inferiorità di High-Dose

rispetto a dosaggio standard sia per la GMT dell'inibizione di emoagglutinazione sia per i tassi di sieroconversione.

Le analisi per sottogruppi hanno mostrato consistenza dei risultati relativamente a GMT per i due ceppi A contenuti nel vaccino per entrambi i generi e per il sottogruppo di pazienti affetto da patologie cardiopolmonari (Falsey 2009).

Un ulteriore elemento di confronto, definito nello studio FIM05 come endpoint secondario, è fornito dalla percentuale di partecipanti che hanno raggiunto la sieroprotezione a un mese dall'inoculazione del vaccino con High-Dose rispetto a quelli che l'hanno raggiunta con dosaggio standard. In questo caso per sieroprotezione si intende un titolo anticorpale anti-emoagglutinina pari o superiore a  $1:40$ . Le percentuali dei partecipanti allo studio con un titolo anticorpale  $\geq 1:40$  al baseline erano paragonabili per tutti e tre i ceppi nei due gruppi.

La tabella 8 riporta le percentuali di soggetti che hanno raggiunto la sieroprotezione a distanza di 28 giorni dalla vaccinazione nello studio FIM05.

La sieroprotezione è presente nella quasi totalità dei soggetti per il ceppo B (99,3% nei vaccinati con High-Dose e 96,5% nei vaccinati con dosaggio standard; differenza 2,8%). Il ceppo A(H1N1) e il ceppo B riportano

TABELLA 7

STUDIO FIM05. ANALISI DI IMMUNOGENICITÀ: GMT RATIO E DIFFERENZA DI SIEROCONVERSIONE CON ANALISI DI SUPERIORITÀ DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO RISPETTO A QUELLO CON DOSAGGIO STANDARD NEI SOGGETTI ANZIANI. MODIFICATA DA: [1]

Ceppo virale	GMT		GMT ratio	Sieroconversione (%)		Differenza	Concordanza con criteri di superiorità
	High-Dose Day 28	Dosaggio standard Day 28	High-Dose / dosaggio standard	High-Dose	Dosaggio standard	High-Dose meno Dosaggio standard	
	N=2542-2544	N=1252	(IC 95%)	N=2529-2531	N=1248-1249	(IC 95%)	
A (H1N1)	115,8 (111,4 - 120,3)	67,3 (63,7 - 71,1)	1,7 (1,6 - 1,8)	48,6 (46,6 - 50,5)	23,1 (20,2 - 25,6)	25,4 (22,4 - 28,5)	Sì
A (H3N2)	608,9 (583,5 - 635,3)	332,5 (310,4 - 356,1)	1,8 (1,7 - 2,0)	69,1 (67,3 - 70,9)	50,7 (47,9 - 53,5)	18,4 (15,1 - 21,7)	Sì
B	69,1 (66,6 - 71,6)	52,3 (49,5 - 55,3)	1,3 (1,2 - 1,5)	41,8 (39,8 - 43,7)	29,9 (27,4 - 32,6)	11,8 (8,6 - 15,0)	No

TABELLA 8

STUDIO FIM05. RAGGIUNGIMENTO DELLA SIEROPROTEZIONE A DISTANZA DI 28 GIORNI DALLA SOMMINISTRAZIONE DI HIGH-DOSE O DOSAGGIO STANDARD. MODIFICATA DA: [1]					
CEPPO VIRALE	HIGH DOSE N=2576		DOSAGGIO STANDARD N=1275		HIGH-DOSE MENO DOSAGGIO STANDARD
	Sieroprotetti/ partecipanti	% $\geq 1:40$ (IC95%)	Sieroprotetti/ partecipanti	% $\geq 1:40$ (IC95%)	% (IC95%)
<b>A(H1N1)</b>	2286/2543	89,9 (88,7 – 91,0)	961/1252	76,8 (74,3 – 79,1)	13,1 (10,5 – 15,8)
<b>A(H3N2)</b>	2526/2544	99,3 (98,9 – 99,6)	1208/1252	96,5 (95,3 – 97,4)	2,8 (1,7 – 3,9)
<b>B</b>	2015/2542	79,3 (77,6 – 80,8)	846/1252	67,6 (64,9 – 70,2)	11,7 (8,7 – 14,7)

TABELLA 9

STUDIO FIM07. ANALISI DI IMMUNOGENICITÀ INTENT-TO-TREAT (N=2.991): GMT RATIO E DIFFERENZA DI SIEROPROTEZIONE CON ANALISI DI SUPERIORITÀ DI HIGH-DOSE RISPETTO AL DOSAGGIO STANDARD NEI SOGGETTI ANZIANI. MODIFICATA DA: [3]							
CEPPO VIRALE	GMT		GMT RATIO	SIEROPROTEZIONE (%)		DIFFERENZA	CONCORDANZA CON CRITERI DI SUPERIORITÀ
	HIGH-DOSE DAY 28	DOSAGGIO STANDARD DAY 28	HIGH-DOSE / DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE	DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE MENO DOSAGGIO STANDARD	
	N=2000	N=991	(IC 95%)	N=2000	N=991	(IC 95%)	
A (H1N1)	176,3 (168,0 – 185,0)	112,2 (104,5 – 120,5)	1,57 (1,44 – 1,71)	94,9 (93,9 – 95,9)	87,4 (85,2 – 89,4)	7,6 (5,4 – 9,9)	Sì
A (H3N2)	503,4 (473,5 – 535,1)	289,0 (264,7 – 315,6)	1,74 (1,57 – 1,94)	97,3 (96,5 – 98,0)	94,8 (93,2 – 96,1)	2,5 (1,1 – 4,2)	Sì
B	159,0 (151,6 – 166,7)	98,9 (92,3 – 105,9)	1,61 (1,48 – 1,75)	93,4 (92,2 – 94,4)	84,5 (82,1 – 86,7)	8,9 (6,4 – 11,5)	Sì

percentuali di sieroconversione inferiori ma è evidente per essi una maggiore differenza a vantaggio di High-Dose. Nel caso del ceppo A(H1N1) tale differenza è del 13,1% (89,9% sieroprotetti con High-Dose e 76,8% con dosaggio standard), mentre nel caso del ceppo B è dell'11,7% (79,3% sieroprotetti con High-Dose e 67,6% con dosaggio standard). L'analisi per sottogruppi relativamente ai due ceppi A contenuti nel vaccino ha nuovamente mostrato consistenza nei risultati e coerenza con il campione totale in quanto in entrambi i generi e nel sottogruppo dei pazienti affetto da patologie cardiopolmonari è stato riportato un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della differenza di sieroconversione

superiore al 10% (Falsey 2009). Alcuni dati interessanti in merito all'immunogenicità prodotta da High-Dose rispetto a dosaggio standard sono ricavabili dallo studio FIM07 citato in precedenza (DiazGranados 2013). In tale studio infatti sono stati valutati GMT, GMT ratio, percentuale di sieroconversione e differenza di sieroconversione su un sottogruppo di 2.991 soggetti (2.000 vaccinati con High-Dose e 991 vaccinati con dosaggio standard) utilizzando i medesimi criteri già riportati per lo studio FIM05. I risultati, riportati nella Tabella 9, mostrano titoli anticorpali di inibizione dell'emoagglutinazione (GMT) e tassi di sieroprotezione (titolo anticorpale di inibizione dell'emoagglutinazione pari o

superiore a 1:40) più elevati in seguito alla vaccinazione con High-Dose rispetto a quanto avviene nei soggetti vaccinati con dosaggio standard per tutti e tre i ceppi vaccinali inclusi nei due vaccini [A/Brisbane/59/97 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 X-175C (H3N2), e B/Brisbane/60/2008]. Sia i valori di GMT rario che le differenze nei tassi di sieroprotezione raggiungono i criteri per superiorità statistica standard di High-Dose rispetto a dosaggio standard [3].

Anche lo studio FIM12 riportante i risultati di due stagioni influenzali successive (DiazGranados 2014) si sofferma sull'immunogenicità indotta da High-Dose

confrontata con dosaggio standard mediante gli indicatori citati in precedenza (GMT, GMT ratio, percentuale di sieroprotezione e differenza di sieroprotezione). Come per gli studi precedenti, anche in FIM12 i valori di GMT e di sieroprotezione a 28 giorni dal vaccino sono significativamente più alti per il trivalente High-Dose rispetto al trivalente standard dose per tutti e tre i ceppi vaccinali inclusi (Tabella 10 e Figura 2).

Come anticipato nel paragrafo relativo alla sicurezza, anche Tsang et al riportano alcuni dati relativi a un trial randomizzato a 5 bracci controllato multicentrico di fase II (Studio ID: NCT00551031), condotto nel 2007-2008 in cui 317 anziani hanno ricevuto la somministrazione

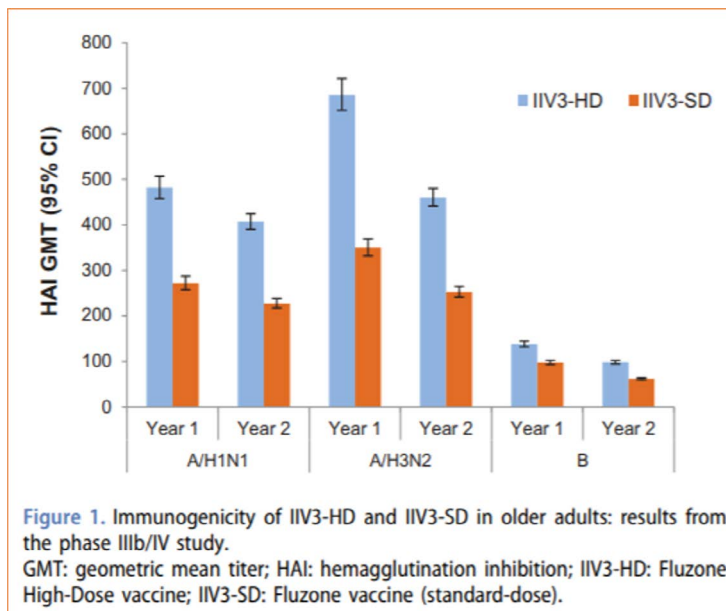
TABELLA 10

STUDIO FIM12. ANALISI DI IMMUNOGENICITÀ: GMT RATIO E DIFFERENZA DI SIEROPROTEZIONE CON ANALISI DI SUPERIORITÀ DI HIGH-DOSE RISPETTO A DOSAGGIO STANDARD NEI SOGGETTI ANZIANI. MODIFICATA DA: [2]

STAGIONE INFLUENZALE 2011-2012							
CEPPO VIRALE	GMT		GMT RATIO	SIEROPROTEZIONE (%)		DIFFERENZA	CONCORDANZA CON CRITERI DI SUPERIORITÀ
	HIGH-DOSE DAY 28	DOSAGGIO STANDARD DAY 28	HIGH-DOSE / DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE	DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE MENO DOSAGGIO STANDARD	
	N=2375	N=2382	(IC 95%)	N=2375	N=2382	(IC 95%)	
A (H1N1)	481,8 (457,7 – 507,1)	271,8 (257,4 – 287,1)	1,8 (1,6 – 1,9)	98,1 (97,5 – 98,6)	94,2 (93,2 – 95,1)	3,9 (2,8 – 5,0)	Sì
A (H3N2)	685,5 (651,4 – 721,4)	349,8 (332,1 – 368,6)	2,0 (1,8 – 2,1)	99,2 (98,7 – 99,5)	96,5 (95,6 – 97,2)	2,7 (1,9 – 3,5)	Sì
B	138,1 (132,2 – 144,2)	97,6 (93,3 – 102,0)	1,4 (1,3 – 1,5)	91,6 (90,4 – 92,7)	83,9 (82,3 – 85,3)	7,7 (5,9 – 9,6)	Sì
STAGIONE INFLUENZALE 2012-2013							
CEPPO VIRALE	GMT		GMT RATIO	SIEROPROTEZIONE (%)		DIFFERENZA	CONCORDANZA CON CRITERI DI SUPERIORITÀ
	HIGH-DOSE DAY 28	DOSAGGIO STANDARD DAY 28	HIGH-DOSE / DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE	DOSAGGIO STANDARD	HIGH-DOSE MENO DOSAGGIO STANDARD	
	N=2879	N=2872	(IC 95%)	N=2879	N=2872	(IC 95%)	
A (H1N1)	407,0 (390,2 – 424,4)	227,4 (216,8 – 238,5)	1,8 (1,7 – 1,9)	98,8 (98,3 – 99,2)	93,3 (92,3 – 94,2)	5,5 (4,5 – 6,5)	Sì
A (H3N2)	460,0 (440,8 – 480,0)	252,8 (241,6 – 264,4)	1,8 (1,7 – 1,9)	98,6 (98,2 – 99,0)	95,0 (94,2 – 95,8)	3,6 (2,7 – 4,5)	Sì
B	98,2 (94,5 – 102,0)	61,8 (59,4 – 64,2)	1,6 (1,5 – 1,7)	86,2 (84,9 – 87,4)	72,8 (71,1 – 74,4)	13,4 (11,4 – 15,5)	Sì

FIGURA 2

STUDIO FIM12. ANALISI DI IMMUNOGENICITÀ: GMT NEI DUE ANNI PER I TRE CEPPI VACCINALI. CONFRONTO TRA HIGH-DOSE (IN BLU) E DOSAGGIO STANDARD (ARANCIONE).



Modificata da: [6]

TABELLA 11

ANALISI DI IMMUNOGENICITÀ: VALORI DI GMT E GMT RATIO NEI SOGGETTI ANZIANI RICEVENTI HIGH-DOSE (N=317) RISPETTO A DOSAGGIO STANDARD (N=316). MODIFICATA DA: [4]				
VACCINO	GMT	CEPPO		
		A/H1N1	A/H3N2	B
Dosaggio standard	Pre-vaccino	17,7 (15,8 – 20,0)	93,5 (80,9 – 108,0)	24,7 (22,3 – 27,3)
	Post-vaccino	109,1 (94,9 – 125,5)	281,5 (250,6 – 316,2)	43,5 (39,4 – 48,1)
	GMT ratio	5,3 (4,7 – 6,0)	3,0 (2,6 – 3,3)	1,7 (1,5 – 1,8)
High-Dose	Pre-vaccino	17,3 (15,4 – 19,4)	98,6 (84,1 – 115,5)	24,1 (21,7 – 26,7)
	Post-vaccino	229,8 (201,6 – 261,8)	497,2 (442,4 – 558,6)	58,9 (53,6 – 64,7)
	GMT ratio	11,5 (10,1 – 13,2)	4,9 (4,3 – 5,6)	2,3 (2,1 – 2,5)

di High-Dose e 316 la somministrazione di dosaggio standard (Tsang 2014). La Tabella 11 riporta i risultati di tale studio relativamente ai dati di immunogenicità valutata, come di consueto, attraverso i valori di GMT e i GMT ratio.

Dalla tabella si evince come nonostante i valori di GMT pre-vaccinali siano simili negli anziani appartenenti ai due gruppi, i dati successivi al vaccino mostrino valori significativamente più alti nei soggetti riceventi il vaccino High-Dose rispetto a coloro che ricevono il vaccino Standard-Dose per tutti e tre

i ceppi vaccinali.

Nace e colleghi, nel 2015, riportano i risultati di un ulteriore trial randomizzato controllato a singolo cieco (registrato su clinicaltrials.gov con codice NCT01654224) in cui High-Dose è stato messo a confronto con il vaccino standard dose in 205 pazienti anziani fragili residenti in Long-Term Care Facilities (assimilabili in quanto a setting alle Residenze Sanitarie Assistenziali italiane) per le stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013 [7]. Nace sottolinea come numerosi studi abbiano dimostrato che il vaccino High-Dose è in

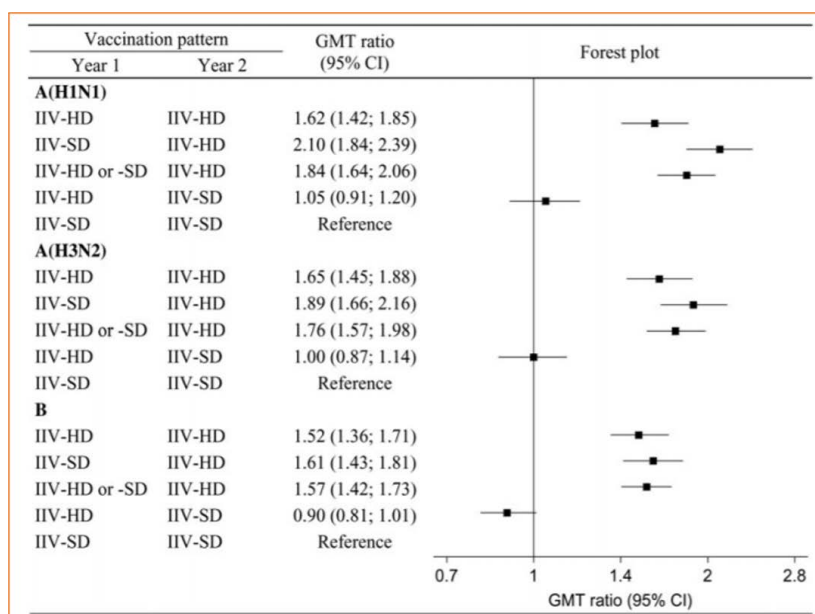
grado di produrre una risposta immunologica migliore senza destare preoccupazioni per eventuali effetti avversi gravi, ma nessuno studio aveva esaminato l'utilità del vaccino nel sottogruppo specifico di pazienti che risiedono nelle Long-Term Care facilities. I vaccini utilizzati nel trial in oggetti contenevano entrambi per la stagione 2011-2012 i ceppi A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008, e per la stagione 2012-2013 i ceppi A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/361/2011(H3N2), e B/Texas/6/2011. Il 91% (187) dei soggetti, di età media pari a 86,7 anni, ha completato lo studio. I valori di GMTs sono risultati significativamente più elevati ( $p < 0,05$ ) dopo 30 giorni dal vaccino per i soggetti che hanno ricevuto High-Dose (rispetto a dosaggio standard) per tutti i confronti eccetto che per il ceppo A/H1N1 durante la stagione 2012-2013 (dove l'High-Dose si è comunque dimostrato non-inferiore rispetto a dosaggio standard). La valutazione di GMT a 180 giorni ha riportato valori significativamente più alti ( $p < 0,001$ ) in High-Dose rispetto a dosaggio standard per tutti e tre i ceppi vaccinali utilizzati in entrambi gli anni (Nace 2015).

Come già descritto in precedenza, ulteriori informazioni (in questo caso relative

all'immunogenicità) sono ricavabili dalle analisi di DiazGranados e colleghi [5, 8] effettuate con i dati di un sottogruppo di pazienti arruolati nel già studio FIM12. Si ricorda che si riferiscono, in particolare, ai partecipanti allo studio dell'anno 1 (A1: stagione influenzale 2011-2012) che sono stati ri-arruolati per l'anno 2 (A2: stagione influenzale 2012-2013). Il focus dell'analisi è stato l'individuazione di differenze negli outcomes dell'anno 2 sulla base della tipologia di vaccino (Standard Dose o High-Dose) ricevuta nell'anno 1. Tra i partecipanti che hanno ricevuto High-Dose all'A2, per tutti i ceppi influenzali, i valori di GMT erano più alti per quelli che hanno ricevuto dosaggio standard all'A1 rispetto a quelli che hanno ricevuto High-Dose all'A1. Tra i partecipanti che hanno ricevuto dosaggio standard all'A2, invece, i valori di GMT non sono risultati né significativamente più alti né significativamente più bassi per coloro che hanno ricevuto dosaggio standard all'A1 rispetto a coloro che hanno ricevuto High-Dose all'A1. La Figura 3 mostra i valori di GMT ratio per i tre ceppi vaccinali sulla base della combinazione di vaccini (se High-Dose o Standard dose) somministrati nei due anni consecutivi di studio, utilizzando quale termine di riferimento la combinazione standard dose (SD) somministrata in entrambi gli anni. In tale figura, tratta da DiazGranados

FIGURA 3

VALORI DI GMT RATIO E FOREST PLOT PER I TRE CEPI VACCINALI IN BASE ALLA COMBINAZIONE DI VACCINI (HIGH-DOSE, IIV-HD, O DOSAGGIO STANDARD, IIV-SD) SOMMINISTRATA ALL'ANNO 1 E ALL'ANNO 2.



Tratta da: [5]

[5], per IIV si intende “*Influenza Inactivated Vaccine*”, per HD si intende il High-Dose, per SD si intende lo Standard Dose.

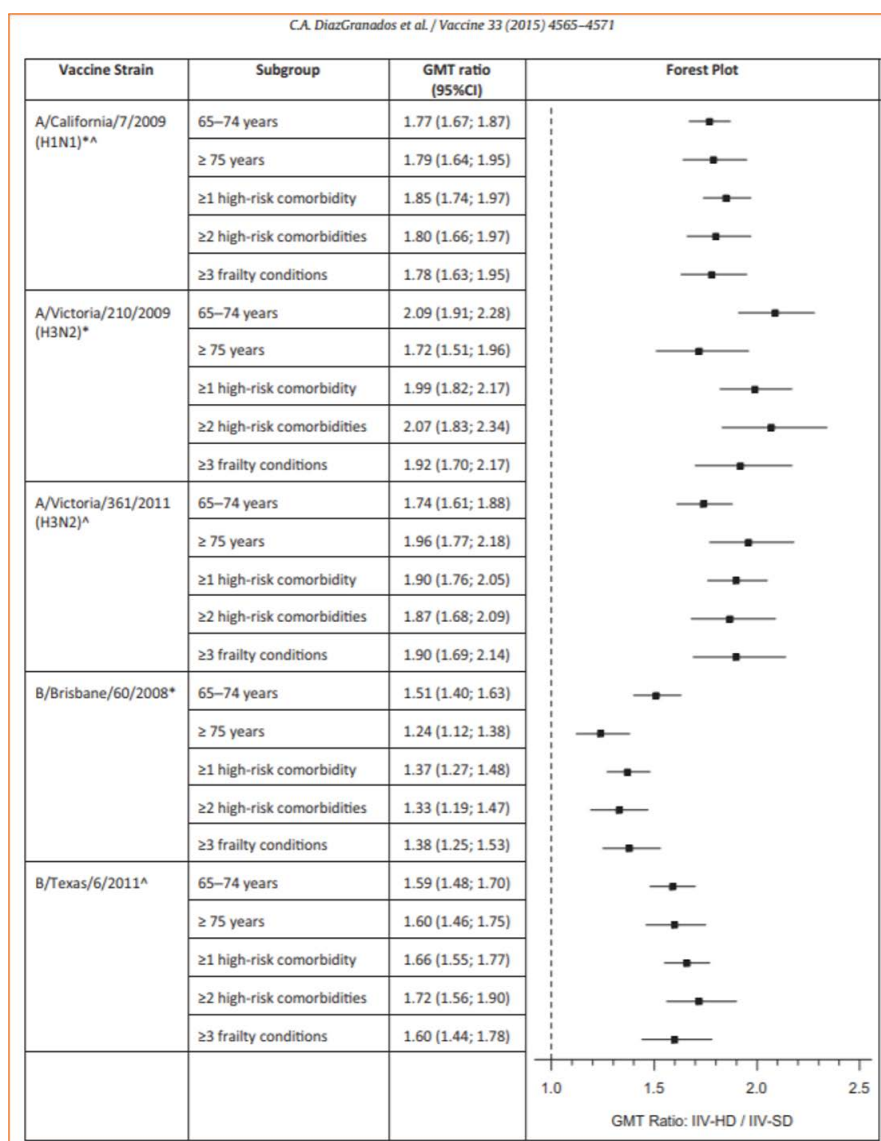
Sempre DiazGranados e colleghi hanno posto l'accento sulla comparazione dell'immunogenicità di High-Dose con dosaggio standard in specifici sottogruppi di soggetti che hanno partecipato allo studio FIM12 [9]. Nel 2015 hanno pertanto riportato i risultati di un'analisi relativa ai valori di GMT ratio ottenuti dalla comparazione tra i due vaccini per tutti

e 5 i differenti ceppi utilizzati nei due anni dello studio (A/California/7/2009 H1N1, A/Victoria/210/2009 H3N2, A/Victoria/361/2011 H3N2, B/Brisbane/60/2008, B/Texas/6/2011). I sottogruppi presi in considerazione dalle analisi sono rappresentati da: soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni, soggetti di età pari o superiore a 75 anni, soggetti con almeno una comorbidità ad alto rischio, soggetti con almeno due comorbidità ad alto rischio e infine soggetti con almeno 3 condizioni di fragilità.

High-Dose è risultato associato a valori

FIGURA 4

VALORI DI GMT RATIO E FOREST PLOT PER I CINQUE CEPPI VACCINALI UTILIZZATI NEI DUE ANNI DELLO STUDIO FIM12 IN BASE AI SOTTOGRUPPI DI INTERESSE



Tratta da: [9]

di GMT significativamente più alti del vaccino standard dose per tutti i ceppi e per tutti i sottogruppi. Complessivamente, i valori di GMT post-vaccinazione hanno mostrato una tendenza ad essere più alti contro il ceppo H3N2 dell'anno 1 (A/Victoria/210/2009) e più bassi per il ceppo B del vaccino dell'anno 2 (B/Texas/2011). I valori di GMT ratio (High-Dose / dosaggio standard) hanno registrato un range compreso tra 1,24 e 2,09 con tutte le stime aventi un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al di sopra del valore nullo, come mostrato nella figura 4 (DiazGranados 2015\_b). I valori di GMT ratio tendono ad essere più elevati per i ceppi H3N2 dei vaccini e più bassi per i ceppi B dei vaccini. Come nel caso precedente, anche per la Figura 4, tratta da DiazGranados (Diaz Granados 2015\_b), per IIV si intende "Influenza Inactivated Vaccine", per HD si intende la formulazione High-Dose, per SD si intende il dosaggio standard (Standard Dose). Infine, Wilkinson e colleghi nel 2017 hanno effettuato una revisione sistematica volta a mettere insieme gli studi inerenti al confronto dell'immunogenicità fornita da High-Dose rispetto a dosaggio standard [10]. Gli studi presi in considerazione per l'immunogenicità sono quelli di Nace e colleghi [7] di DiazGranados et al [2,3], di Keitel et al [11] e di Falsey et al [1]. Gli studi presi in considerazione per la sieroprotezione sono quelli di Couch e colleghi [12], di DiazGranados et al [2,3], di Keitel et al [11] e di Tsang et al [4]. Il risultato della sintesi

dati è riportato nella tabella 14 e l'effetto della stima con relativo intervallo di confidenza al 95%) è presentato come differenza media (MD) per quanto riguarda l'immunogenicità e come rischio relativo (RR) per quanto riguarda la sieroprotezione (Tabella 12).

### Profilo di tollerabilità negli studi registrativi

#### **Eventi avversi riferiti con TIV-HD negli studi FIM05 e FIM12**

Nel complesso, i profili di sicurezza dei vaccini ad alto dosaggio e nella dose standard sono equivalenti in termini di frequenza degli AE (*Adverse Events*, eventi avversi) sollecitati immediati, degli AE non sollecitati che si verificano al giorno 28, dei SAE e degli AE che comportano l'interruzione dello studio. Questi AE sono stati ben tollerati e nessuno ha portato alla conclusione anticipata dello studio. Gli AE di tipo reazione nel sito di iniezione sono risultati più frequenti nel gruppo TIV-HD, la maggior parte dei quali era di gravità moderata e si risolveva entro 3 giorni. Gli AE sistemici di tipo febbre e cefalea erano comparabili tra i gruppi; le percentuali di pazienti che riferivano malessere o mialgia sono risultate più elevate nel gruppo TIV-HD e la maggior parte si risolveva parimenti in 3 giorni.

Nello studio FIM05, la tollerabilità di TIV-

TABELLA 12

SINTESI DELLA REVISIONE SISTEMATICA RELATIVA A IMMUNOGENICITÀ E SIEROPROTEZIONE DI HIGH-DOSE RISPETTO AL VACCINO STANDARD DOSE.				
OUTCOME	PARTECIPANTI (N)		EFFETTO DELLA STIMA (IC 95%)	I <sup>2</sup>
	HIGH-DOSE	STANDARD DOSE		
<i>Immunogenicità</i>				
<b>Ceppo H1N1</b>	10.253	7.962	MD: 86,2 (47,6 – 124,8)	98%
<b>Ceppo H3N1</b>	10.254	7.962	MD: 162,9 (86,1 – 239,8)	99%
<b>Ceppo B</b>	10.252	7.962	MD: 24,7 (14,1 – 35,3)	96%
<i>Sieroprotezione</i>				
<b>Ceppo H1N1</b>	10.142	7.854	RR: 1,09 (1,05 – 1,14)	92%
<b>Ceppo H3N1</b>	10.143	7.854	RR: 1,03 (1,02 – 1,04)	61%
<b>Ceppo B</b>	10.141	7.854	RR: 1,14 (1,09 – 1,19)	81%

Modificata da: Wilkinson 2017

TABELLA 13

## SINTESI DELLA TOLLERABILITÀ A SEGUITO DEGLI STUDI CLINICI FIM05 E FIM12

	STUDIO FIM05 n/N (%)		STUDIO FIM12 NEI 2 ANNI N (%)	
	POOL TIV-HD N=2.573	POOL TIV-SD N=1.260	TIV-HD N= 15.992	TIV-SD N=15.991
<b>Soggetto con ≥1 AE non sollecitato immediato</b>	14/2.573 (0,5)	6/1.260 (0,5)		
<b>Soggetto con ≥1 AE non sollecitato immediato considerato come correlato al vaccino</b>	8/2.573 (0,3)	4/1.260 (0,3)		
<b>AE sollecitato considerato come correlato al vaccino che compare entro 7 giorni</b>	1.378/2.572 (53,6)	556/1.260 (44,1)		
<b>Nel sito di iniezione</b>	1.076/2.572 (41,8)	394/1.260 (31,3)		
<b>Sistemico</b>	882/2.572 (34,3)	370/1.260 (29,4)		
<b>AE non sollecitato nei 28 giorni successivi</b>	789/2.573 (30,7)	385/1.260 (30,6)		
<b>AE non sollecitato considerato come correlato al vaccino</b>	129/2.573 (5,0)	58/1.260 (4,6)		
<b>AE nel sito di iniezione considerato come correlato al vaccino</b>	58/2.573 (2,3)	28/1.260 (2,2)		
<b>AE sistemico considerato come correlato al vaccino</b>	76/2.573 (3,0)	31/1.260 (2,5)		
<b>AEI che comporta l'interruzione dello studio (giorno 0-180)</b>	16/2.573 (0,6)	11/1.260 (0,9)	102 (0,6)	104 (0,7)
<b>SAE (giorno 0-180)</b>	156/2.573 (6,1)	93/1.260 (7,4)	1.323 (8,3)	1.442 (9,0)
<b>Morte (giorno 0-180)</b>	16/2.573 (0,6)	7/1.260 (0,6)	83 (0,5)	84 (0,5)

HD e TIV-SD è risultata globalmente comparabile in termini di AE immediati, AE che compaiono dopo 28 giorni, SAE e AE che comportano l'interruzione dello studio. Tuttavia, si nota un'incidenza più elevata degli AE sollecitati ritenuti correlati al vaccino nei primi 7 giorni post-vaccinazione (53,6% contro 44,1%) con TIV-HD. La differenza tra i gruppi HD e SD su questo aspetto dipendeva principalmente dalle reazioni nel sito di iniezione come dolore, eritema o gonfiore e dalle reazioni sistemiche come malessere e mialgia. Lo studio FIM12 ha evidenziato che il vaccino TIV-HD presenta un profilo di tollerabilità dello stesso ordine di quello del vaccino TIV-SD, senza niente da segnalare (Tabella 13).

## CONCLUSIONI

Nel presente capitolo sono stati esaminati la tecnologia del vaccino antinfluenzale, i dati di sicurezza e di immunogenicità del vaccino trivalente High-Dose, formulazione comprensiva di un quantitativo di emoagglutinina di 60 µg per ceppo virale, di gran lunga superiore rispetto ai vaccini a dosaggio standard. Il vaccino trivalente High-Dose ha dimostrato nei trials clinici condotti e nelle successive sintesi meta-analitiche, **un ottimo profilo di sicurezza e la conferma che, nonostante l'accresciuto quantitativo di emoagglutinina, non si registrano differenze significative in termini di eventi avversi entro 7 giorni dalla**

**vaccinazione e nella sorveglianza a 6-8 mesi.** Dalla valutazione fin qui svolta emerge, inoltre, che il vaccino High-Dose è maggiormente immunogenico rispetto al vaccino standard-dose nella popolazione anziana, nella quale induce una ottima risposta anticorpale contro i ceppi dell'influenza con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Le qualità immunogeniche del vaccino sono dimostrabili anche nelle analisi effettuate per sottogruppi individuati per fascia d'età (65-74 anni;  $\geq 75$  anni) e per presenza di comorbidità o di condizioni di fragilità. Tali risultati sono ancora più rilevanti se si considera che gli anziani hanno una minore capacità di risposta agli stimoli antigenici e pertanto la scelta di un vaccino in grado di

potenziare la risposta immunitaria risulta essere maggiormente appropriata [13-15].

**La possibilità di usufruire di un vaccino in grado di dimostrare maggiore capacità immunogenica ed efficacia, a parità di sicurezza, nella popolazione anziana offre numerosi vantaggi nella prevenzione delle complicanze dell'influenza e nell'assistenza socio-sanitaria degli individui di età pari o superiore a 65 anni. Tali vantaggi si accompagnano a indubbie conseguenze favorevoli da un punto di vista economico per la ridotta necessità di assistenza sanitaria, di terapie farmacologiche e di ospedalizzazioni per influenza e per le sue complicanze.**

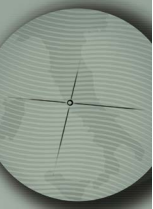
### Bibliografia

- [1] Falsey A, Treanor J, Tornieporth N, Capellan J, Gorse G. Randomized, doubleblind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200(2):172-80.
- [2] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635-45.
- [3] DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot H. Highdose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013;31(6):861-6.
- [4] Tsang P, Gorse G, Strout C, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone® intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults  $\geq 65$  years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* 2014;32(21):2507-17.
- [5] DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1;62(9):1092-1099.
- [6] Robertson CA1, DiazGranados CA1, Decker MD1,2, Chit A1,3, Mercer M1, Greenberg DP1,4. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Dec;15(12):1495-1505.
- [7] Nace D, Lin C, Ross T, Saracco S, Churilla R, Zimmerman R. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of longterm care facilities. *J Infect Dis* 2015;211(12):1915-24.
- [8] DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015a Sep 11;33(38):4988-93.
- [9] DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015b Aug 26;33(36):4565-71.
- [10] Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 May 15;35(21):2775-2780.
- [11] Keitel W, Atmar R, Cate T, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1121-7.
- [12] Couch R, Winokur P, Brady R, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25(44):7656-63.
- [13] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
- [14] 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.
- [15] 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].





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Efficacia

Orsi A

**Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio è l'unico ad aver dimostrato, in uno studio clinico randomizzato controllato, una maggiore efficacia clinica rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard per la prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio nei soggetti di età ≥65 anni:**

- **+24,2% (9,7; 36,5) [1]**

Questa superiorità dimostrata in RCT è stata confermata in nove stagioni consecutive (dalla stagione 2009-2010 alla stagione 2017-2018) in studi di vita reale in cui più di 14 milioni di persone hanno ricevuto una dose di vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio negli Stati Uniti.

Oltre alla prevenzione dei casi di influenza, una meta-analisi pubblicata da Lee et al nel 2018, che include 4 studi randomizzati e 8 studi osservazionali che hanno confrontato il vaccino antinfluenzale HD vs SD durante 6 stagioni influenzali, riferisce un'efficacia relativa superiore per il vaccino HD nel ridurre i rischi di ospedalizzazione per influenza e per cause diverse, polmonite, cause cardiorespiratorie e di ospedalizzazione per tutte le cause indipendentemente dalla conferma di laboratorio di influenza:

- **+17,8% (8,1-26,5) sui ricoveri per influenza [2]**
- **+24,3% (13,9-33,4) sui ricoveri per polmonite [2]**
- **+18,2% (6,8- 28,1) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie [2]**
- **+9,1% (2,4-15,3) sui ricoveri per tutte le cause [2]**

L'efficacia superiore del vaccino HD rispetto a un vaccino nella dose standard è stata confermata in tutti i sottogruppi di età nei soggetti di età ≥65 anni, indipendentemente dall'entità delle comorbidità e dal grado di fragilità, in caso di vaccinazioni ripetute e indipendentemente dai sottotipi virali in circolazione.

Un recente aggiornamento di questa metanalisi [3] che ha esteso l'osservazione a 10 stagioni influenzali, includendo 15 pubblicazioni in cui si confronta il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio con il vaccino a dosaggio standard, con più di 22 milioni di soggetti vaccinati con il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio, ha confermato le conclusioni precedenti, ed in particolare ha rilevato una superiore efficacia relativa del vaccino ad alto dosaggio rispetto al vaccino a dosaggio standard nella misura di:

- **+11,7% (7.0–16.1) sui ricoveri per influenza**
- **+27,3% (15.3–37.6) sui ricoveri per polmonite**
- **+17,9% (15.0–20.8) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie**
- **+8,4% (5.7–11.0) sui ricoveri per tutte le cause**

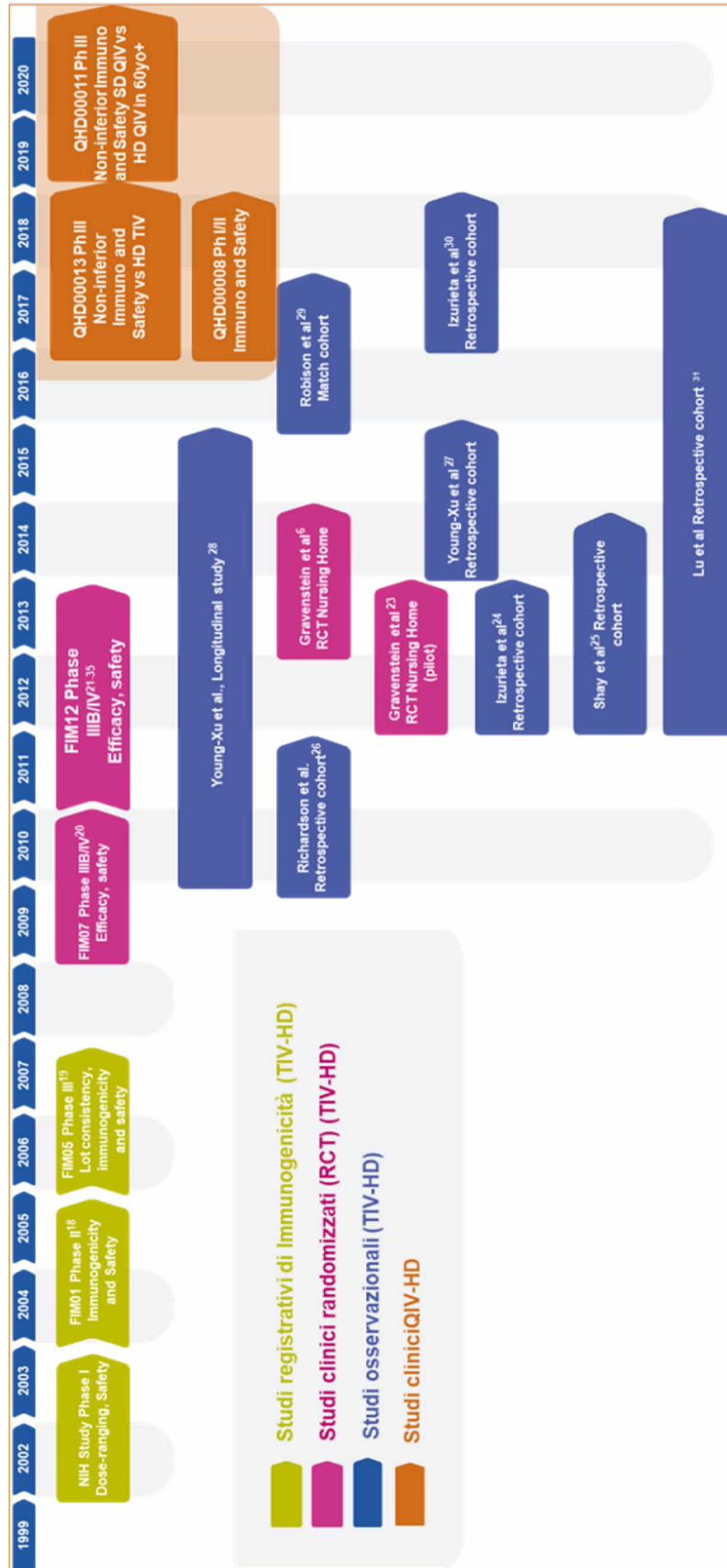
## SVILUPPO CLINICO DEL VACCINO

Lo sviluppo clinico del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio indicato per i soggetti di età ≥65 anni (virione split, inattivato contenente un

dosaggio di emoagglutinina 4 volte superiore a quello dei vaccini attualmente disponibili in Italia) è iniziato con una formulazione trivalente (vaccino ad alto dosaggio Fluzone HD), che è stata autorizzata negli Stati Uniti dal 2009 e

FIGURA 1

OVERVIEW DELLO SVILUPPO CLINICO DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO



successivamente autorizzata in Canada (2015), Australia (2017) e Brasile (2018). Un totale di 14 milioni di soggetti è stato vaccinato con il vaccino trivalente ad alto dosaggio tramite il programma di sviluppo clinico (Clinical Development Programme, CDP) in studi condotti negli Stati Uniti e in Canada, compresa la dimostrazione di efficacia superiore rispetto a TIV-SD (studio FIM12) e studi di post-commercializzazione (RCT e studi osservazionali) che dimostrano una migliore efficacia rispetto al vaccino a dosaggio standard. Tutti i dati di efficacia clinica ottenuti con TIV-HD sono applicabili al vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio, di seguito indicato come QIV-HD, in virtù dello

studio di immuno-bridging QHD00013, che ha confrontato l'immunogenicità e la sicurezza di QIV-HD e TIV-HD dimostrando che QIV-HD è non inferiore a TIV-HD per i 3 ceppi virali in comune, e superiore per il ceppo B aggiuntivo (come già riportato nel capitolo relativo all'immunogenicità del vaccino HD) [4] La Figura 1 rappresenta uno schema dello sviluppo clinico del vaccino ad alto dosaggio nel tempo che comprende gli studi clinici randomizzati (RCT), registrativi e post marketing, e gli studi osservazionali. La Tabella 1 riporta una panoramica dettagliata degli studi condotti durante il programma di sviluppo del vaccino ad alto dosaggio.

TABELLA 1

PIANO DETTAGLIATO DEGLI STUDI CONDOTTI DURANTE IL PROGRAMMA DI SVILUPPO DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO							
STUDIO	POPOLAZIONE	OGGETTIVO DELLO STUDIO	PRODOTTO DI CONFRONTO / CONTROLLO ATTIVO	LUOGHI	STAGIONI	NUMERO DI SOGGETTI	RIFERIMENTI
FASE I							
<b>Studio NIH 01-597</b>	Adulti di età ≥65 anni	Studio dose-ranging che esamina la risposta immunologica a quattro dosaggi (0 mcg, 15 mcg, 30 mcg, 60 mcg) di vaccino antinfluenzale trivalente	N/A	Stati Uniti	2001-2002	15 mcg: 51 30 mcg: 51 60 mcg: 50	[5]
FASE I/II							
<b>QHD00008</b>	Adulti di età ≥65 anni che non sono stati vaccinati contro l'influenza nei 6 mesi precedenti	Immunogenicità e sicurezza • Obiettivo primario: immunogenicità superiore descrittiva • Obiettivo secondario: valutazione della sicurezza complessiva; valutazione della sicurezza della somministrazione SC	QIV-HD/ QIV-SD	Giappone	2017-2018	QIV-HD (IM): 60 QIV-HD (SC): 60 QIV-SD (SC): 55	[6]

TABELLA 1

## PIANO DETTAGLIATO DEGLI STUDI CONDOTTI DURANTE IL PROGRAMMA DI SVILUPPO DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO

STUDIO	POPOLAZIONE	OBIETTIVO DELLO STUDIO	PRODOTTO DI CONFRONTO / CONTROLLO ATTIVO	LUOGHI	STAGIONI	NUMERO DI SOGGETTI	RIFERIMENTI
<b>FASE II</b>							
<b>FIMo1</b>	Adulti di età ≥65 anni	Immunogenicità • Obiettivo primario: confrontare l'immunogenicità di TIV-HD con TIV-SD	TIV-HD/TIV-SD	Stati Uniti	2004-2005	TIV-HD: 207 TIV-SD: 208	[7]
<b>FASE III</b>							
<b>FIMo5</b>	Adulti di età ≥65 anni	Immunogenicità • Obiettivi primari: coerenza tra lotti; immunogenicità superiore (test HAI); sicurezza	TIV-HD/TIV-SD	Stati Uniti	2006-2007	TIV-HD totale: 2.575 TIV-HD1: 857 TIV-HD2: 848 TIV-HD3: 870 TIV-SD: 1.262	[8]
<b>FASE IIIb/IV</b>							
<b>FIMo7*</b>	Adulti di età ≥65 anni	Efficacia immunogenicità • Endpoint primario basato sull'influenza causata da qualsiasi ceppo influenzale associato a una ILI definita dal protocollo	TIV-HD/TIV-SD	Stati Uniti	2009-2010	TIV-HD: 6.117 TIV-SD: 3.055	N/A
<b>FIM12</b>	Adulti di età ≥65 anni	Efficacia e immunogenicità • Endpoint primario basato sull'influenza causata da qualsiasi ceppo influenzale associato a una ILI definita dal protocollo	TIV-HD/TIV-SD	USA e Canada	2011-2012 2012-2013	Totale: 31.989 soggetti Anno1: TIV-HD: 7.254 TIV-SD: 7.246 Anno 2: TIV-HD: 8.737 TIV-SD: 8.752	[1]

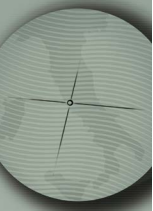
TABELLA 1

PIANO DETTAGLIATO DEGLI STUDI CONDOTTI DURANTE IL PROGRAMMA DI SVILUPPO DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO							
STUDIO	POPOLAZIONE	OBBIETTIVO DELLO STUDIO	PRODOTTO DI CONFRONTO / CONTROLLO ATTIVO	LUOGHI	STAGIONI	NUMERO DI SOGGETTI	RIFERIMENTI
FASE II							
<b>QHD00011</b> (completato in attesa di pubblicazione)	Adulti di età ≥60 anni	Adulti di età ≥60 anni	QIV-HD (Sanofi Pasteur) / QIV-SD (Mylan)	Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Polonia	2019-2020	1.540	(Clinicaltrials.gov 2020a; EUCTR 2020)
<b>QHD00012</b> (in corso)	Adulti di età ≥65 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obiettivo primario: efficacia relativa superiore di QIV-HD rispetto a QIV-SD nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari e respiratorie. Studio avviato nel 2019</li> </ul>	QIV-HD / QIV-SD	Finlandia	2019-2020 2020-2021	68.000	(Clinicaltrials.gov 2020b; EUCTR 2020b)
<b>QHD00013</b>	Adulti di età ≥65 anni che non sono stati vaccinati contro l'influenza nei 6 mesi precedenti	Immunogenicità <ul style="list-style-type: none"> <li>Obiettivo primario: immunogenicità non inferiore (dosaggio HAI)</li> <li>Obiettivi secondari: <b>sicurezza; immunogenicità superiore di QIV-HD rispetto a TIV-HD che non contiene il ceppo B corrispondente (test HAI)</b></li> </ul>	QIV-HD/TIV-HD	Stati Uniti	2017-2018	QIV-HD: 1.777 TIV-HD1:443 TIV-HD2 450	[4]

GMT: media geometrica dei titoli (Geometric Mean Titre); HAI: inibizione dell'emoagglutinazione (Haemagglutination-Inhibition); ILI: sindrome simil-influenzale (Influenza-Like Illness); IM: intramuscolare; SC: sottocutanea.

\*Lo studio di Fase IIIb FIM07, avviato nella stagione influenzale 2009/10 negli Stati Uniti, è stato interrotto a causa della pandemia di H1N1 2009 ed è stato sostituito dallo studio FIM12.

[Keitel et al., 2006, Couch et al., 2008, Falsey et al., 2009, Diaz Granados et al., 2014, Chang et al., 2019, Sanchez et al., 2019].



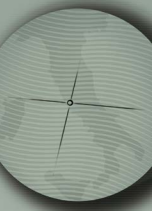
**Il vaccino ad alto dosaggio è l'unico vaccino antinfluenzale che presenta nello sviluppo clinico uno studio randomizzato controllato di efficacia clinica.**

## STUDIO DI EFFICACIA CLINICA PROTOCOLLO FIM12

TABELLA 2

METODO DELLO STUDIO FIM12	
FIM12	DIAZ GRANADOS ET AL., 2014 [4]
<b>Tipo di studio</b>	Studio clinico multicentrico di Fase IIIb/IV, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. comparatore attivo, condotto in soggetti di età $\geq 65$ anni.
<b>Data e durata dello studio</b>	Data della 1a visita del 1° soggetto: 6 settembre 2011 Data dell'ultimo contatto con l'ultimo soggetto: 31 maggio 2013 Lo studio è stato concluso dopo 2 stagioni influenzali
<b>Schema dello studio</b>	<p>In ogni anno dello studio, i soggetti sono stati randomizzati in uno dei gruppi di vaccini TIV-HD o TIV-SD (i soggetti inclusi nel primo anno potevano essere re-inclusi anche l'anno successivo). La somministrazione intramuscolare è stata effettuata al giorno 0. Il follow-up è durato tra i 6 e gli 8 mesi a seconda della data di inclusione.</p> <p>Dopo la vaccinazione, vi erano 2 fasi di sorveglianza per le malattie respiratorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorveglianza passiva durante la quale i soggetti dovevano contattare il centro tra il 14° giorno post-vaccinazione e il 30 aprile dell'anno successivo se presentavano sintomi di interesse;</li> <li>• Sorveglianza attiva durante la quale i soggetti hanno ricevuto una telefonata alla settimana, tra il 14° giorno successivo alla vaccinazione e il 31 dicembre dello stesso anno, e un'altra serie di telefonate tra il 1° aprile (1° anno) o il 1° marzo (2° anno) e il 30 aprile. Successivamente, tra il 1° gennaio e la fine di marzo (per il 1° anno) e tra il 1° gennaio e la fine di febbraio (per il 2° anno), i soggetti sono stati contattati due volte alla settimana</li> </ul> <p>Tra il 14° giorno post-vaccinazione e il 30 aprile dell'anno successivo, è stato effettuato un tampone nasofaringeo e sono state raccolte informazioni per registrare se i soggetti avessero accusato un nuovo sintomo o l'aggravamento o manifestazione di un sintomo di una malattia respiratoria. Questi prelievi sono stati successivamente analizzati mediante coltura e PCR. I campioni positivi sono stati quindi analizzati per determinare se il virus rilevato fosse simile ad uno di quelli contenuti nella formulazione del vaccino impiegato per la stagione interessata.</p>
<b>Scopo dello studio</b>	<p><b>Obiettivo primario di efficacia:</b> Confrontare l'efficacia di TIV-HD rispetto al TIV-SD nella prevenzione dei casi di influenza biologicamente confermati (coltura o PCR) nei soggetti di età <math>\geq 65</math> anni.</p> <p><b>Obiettivo secondario di efficacia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confrontare l'efficacia di TIV-HD rispetto a TIV-SD negli adulti di età <math>\geq 65</math> anni sull'incidenza dei casi di influenza confermata mediante coltura, imputabile a virus antigenicamente simili o simili a quelli contenuti nel vaccino, oppure a qualsiasi altro ceppo, e associata ad una sindrome influenzale definita dal protocollo o dai criteri CDC- modificati.</li> <li>2. Confrontare l'efficacia di TIV-HD rispetto a TIV-SD negli adulti di età <math>\geq 65</math> anni sull'incidenza dei casi di influenza confermata in laboratorio (mediante coltura o PCR) imputabile a virus antigenicamente simili o simili a quelli contenuti nel vaccino, oppure a qualsiasi altro ceppo, e associata ad una sindrome influenzale definita dal protocollo o dai criteri CDC-modificati.</li> </ol> <p><b>Obiettivi osservazionali sulle complicanze cardiopolmonari legate all'influenza e sul ricorso alle cure:</b> In associazione ai casi di influenza (definiti come sopra indicato), analisi dell'insorgenza degli episodi di polmonite e nuova comparsa o peggioramento di una malattia cardiorespiratoria esistente, nonché ricorso ai servizi sanitari (qualsiasi evento come ricoveri in ospedale, visite al pronto soccorso, visite mediche al di fuori del monitoraggio medico di routine), assunzione di farmaci da 14 giorni post-vaccinazione alla fine di ogni stagione influenzale.</p>

METODO	
<b>Criteri di selezione</b>	<p><b>Inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulto di almeno 65 anni di età nel giorno della vaccinazione, disponibile per il follow-up e in grado di rispettare il protocollo.</li> </ul> <p><b>Principali criteri di non inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soggetto che partecipa ad un altro studio (studio osservazionale autorizzato)</li> <li>• soggetto che ha avuto una vaccinazione antinfluenzale nei 6 mesi precedenti l'inclusione in questo studio</li> <li>• soggetto con ipersensibilità a uno dei componenti del vaccino, comprese uova o proteine di pollo</li> <li>• storia personale di Sindrome di Guillain-Barré</li> <li>• demenza o altro deficit cognitivo</li> <li>• trombocitopenia (controindicazione alla somministrazione IM)</li> <li>• disturbi emorragici o assunzione di anticoagulanti nelle 3 settimane precedenti l'inclusione</li> <li>• abuso di alcol o tossicodipendenza</li> <li>• malattia moderata o grave con o senza febbre (vaccinazione da rinviare per almeno 24 ore fino a quando il soggetto non si è stabilizzato e/o non ha più la febbre)</li> <li>• segni o sintomi di gravi malattie respiratorie infettive (vaccinazione da rinviare per almeno 24 ore fino a quando il soggetto non si è stabilizzato e/o non ha più la febbre)</li> </ul>
<b>Contesto e luogo dello studio</b>	126 siti in Canada e negli Stati Uniti
<b>Prodotti studiati</b>	<p>I soggetti sono stati randomizzati (rapporto 1:1) per ricevere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TIV-HD (60 µg HA per ogni ceppo virale)</li> <li>- TIV-SD (15 µg HA per ogni ceppo virale)</li> </ul>
<b>Obiettivo primario</b>	Episodio influenzale confermato mediante coltura o PCR ( $\geq 14$ giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una sindrome influenzale definita dal protocollo.
<b>Obiettivi secondari</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una sindrome influenzale definita dal protocollo.</li> <li>2) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una sindrome influenzale definita dal protocollo.</li> <li>3) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati.</li> <li>4) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati.</li> <li>5) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una malattia respiratoria.</li> <li>6) Episodio influenzale confermato mediante coltura (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una malattia respiratoria.</li> <li>7) Episodio influenzale confermato mediante coltura e/o PCR (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo o sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una sindrome influenzale definita dal protocollo.</li> <li>8) Episodio influenzale confermato mediante coltura e/o PCR (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo o sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una malattia respiratoria.</li> <li>9) Episodio influenzale confermato mediante coltura e/o PCR (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una malattia respiratoria.</li> </ol>



	<p>10) Episodio influenzale confermato mediante coltura e/o PCR (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino e associato a una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati.</p> <p>11) Episodio influenzale confermato mediante coltura e/o PCR (<math>\geq 14</math> giorni dopo la vaccinazione) causato da un qualsiasi tipo o sottotipo di virus dell'influenza e associato a una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati.</p>
<p><b>Obiettivi osservazionali di efficacia</b></p>	<p>Comparsa di episodi di polmonite oppure nuova insorgenza o esacerbazione di una malattia cardio-respiratoria esistente, ricorso ai servizi sanitari (qualsiasi evento come il ricovero in ospedale, visite al pronto soccorso, visite mediche al di fuori del follow-up medico di routine), uso di farmaci dal giorno 14 post-vaccinazione alla fine di ogni stagione influenzale, in associazione con il caso di influenza confermata:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo/sottotipo che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dal protocollo;</li> <li>2) mediante coltura, antigenicamente simile al contenuto del vaccino e che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dal protocollo;</li> <li>3) mediante coltura, causata da qualsiasi tipo/sottotipo che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dal protocollo;</li> <li>4) mediante coltura, antigenicamente simile al contenuto vaccino e che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati;</li> <li>5) mediante coltura, causata da qualsiasi tipo/sottotipo che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati;</li> <li>6) mediante coltura, antigenicamente simile al contenuto del vaccino e che compare nel contesto di una malattia respiratoria;</li> <li>7) mediante coltura, causata da qualsiasi tipo/sottotipo che compare nel contesto di una malattia respiratoria;</li> <li>8) mediante coltura e/o PCR, simili a quelli contenuti nei vaccini e che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dal protocollo;</li> <li>9) mediante coltura e/o PCR, simili a quelli contenuti nei vaccini e che compare nel contesto di una malattia respiratoria;</li> <li>10) mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo/sottotipo e che compare nel contesto di una malattia respiratoria;</li> <li>11) mediante coltura e/o PCR, simili a quelli contenuti nei vaccini e che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati;</li> <li>12) mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo/sottotipo che compare nel contesto di una sindrome influenzale definita dai criteri CDC modificati.</li> </ol> <p>Comparsa di episodi di polmonite oppure nuova insorgenza o esacerbazione di una malattia cardio-respiratoria esistente, ricorso ai servizi sanitari (qualsiasi evento come il ricovero in ospedale, visite al pronto soccorso, visite mediche al di fuori del follow-up medico di routine), uso di farmaci da 14 giorni post-vaccinazione alla fine di ogni stagione influenzale, in associazione con:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>13) tutti i casi di sindrome influenzale definita dal protocollo;</li> <li>14) tutti i casi di malattie respiratorie.</li> </ol>
<p><b>Obiettivi esplorativi</b></p>	<p>Titolo anticorpale HAI post-vaccinazione a 28 giorni misurato in un sottoinsieme randomizzato di soggetti rispetto ai tipi/sottotipi contenuti nel vaccino, nonché episodi di influenza confermata mediante coltura o PCR, causata da isolati simili o antigenicamente simili ai composti del vaccino, in associazione ad una sindrome influenzale definita dal protocollo.</p>
<p><b>Dimensione del campione</b></p>	<p>Un campione di 30.000 soggetti consentiva di avere una potenza di almeno l'80% per l'obiettivo principale sulla base delle seguenti ipotesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- efficacia vaccinale relativa di TIV-HD rispetto a TIV-SD uguale al 30% per il criterio primario;</li> <li>- tasso di attacco dell'influenza del 2% per il criterio primario del gruppo TIV-SD;</li> <li>- TIV-HD considerato superiore a TIV-SD se il limite inferiore dell'IC per l'efficacia vaccinale relativa era <math>&gt; 9,1\%</math> per il criterio primario (questo limite inferiore era stato stabilito dalla FDA);</li> <li>- valutazione dell'efficacia vaccinale relativa possibile per il 95% dei soggetti inclusi.</li> </ul>

<b>Metodo di randomizzazione</b>	Elenco dei soggetti e dei vaccini preparati da un esperto di statistica indipendente. I soggetti sono stati assegnati all'uno o all'altro gruppo di vaccini con la tecnologia di risposta interattiva (IVRS).
<b>Metodo di analisi dei risultati</b>	<p>TIV-HD veniva considerato superiore a TIV-SD se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% per l'efficacia vaccinale relativa era superiore al 9,1% per il criterio primario. Alla fine del primo anno veniva effettuata un'analisi intermedia da parte di un comitato indipendente se il numero di casi (criterio primario) era almeno 80 a quella data, con la possibilità di interrompere lo studio in caso di dimostrazione dell'efficacia in questa analisi intermedia (non è stato così). Per i criteri primari e secondari, gli IC dell'efficacia vaccinale relativa sono stati calcolati con un metodo esatto in dipendenza del numero totale di casi nei 2 gruppi. Per gli obiettivi osservazionali e di tollerabilità, gli IC dei rischi relativi venivano calcolati con il metodo di Blackwelder.</p> <p><b>Popolazioni di analisi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Popolazione FAS:</b> definita per ogni anno come tutti i soggetti che hanno ricevuto un vaccino dello studio.</li> <li>- <b>Popolazione per protocollo:</b> definita come un sottoinsieme della popolazione FAS, da cui sono stati esclusi i soggetti con almeno una deviazione dal protocollo (soggetto con un criterio di esclusione o uno dei criteri di inclusione non soddisfatto, che non ha ricevuto un vaccino, che ha ricevuto un vaccino non utilizzabile, che ha ricevuto un vaccino diverso da quello per il quale era stato randomizzato, nessuna sorveglianza possibile con il soggetto dopo il giorno 28, che ha ricevuto un altro vaccino antinfluenzale dopo la vaccinazione nel quadro dello studio, qualsiasi altra deviazione giudicata dallo sperimentatore come avente un impatto sui risultati dello studio).</li> </ul> <p>Gli obiettivi primari e secondari sono stati valutati nelle popolazioni FAS e per protocollo, e secondo il gruppo di vaccinazione (analisi <i>intention to treat</i>). Per il criterio primario, l'analisi principale era l'analisi sulla popolazione <i>per protocol</i>.</p> <p>Gli obiettivi osservazionali di tollerabilità venivano analizzati solo sulla popolazione FAS. La popolazione per le analisi di immunogenicità era costituita dai soggetti della popolazione per protocollo per i quali era disponibile almeno un risultato del test HAI. Per ciascuna delle soglie di protezione, venivano stimati gli IC<sub>95%</sub> utilizzando una tecnica <i>bootstrap</i>.</p>

## RISULTATI DELLO STUDIO FIM12

### Popolazione dello studio e caratteristiche dei soggetti

Nello studio FIM12 sono stati inclusi 31.989 partecipanti, di cui 14.500 e 17.489 reclutati rispettivamente nelle stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013. Nelle 2 stagioni, 15.991 soggetti sono stati randomizzati nel gruppo TIV-HD e 15.998 nel gruppo TIV-SD. In totale, 31.983 soggetti hanno ricevuto il vaccino per il quale sono stati assegnati (15.990 nel gruppo TIV-HD e 15.993 nel gruppo TIV-SD). Questi partecipanti rappresentano la popolazione FAS inclusa nelle analisi dell'Intention to Treat (ITT), cioè quella definita in base al trattamento assegnato e che riceveva il vaccino corrispondente. Inoltre, 180 soggetti sono stati esclusi dalla popolazione *per protocol* (31.803 soggetti), principalmente a causa della mancanza di contatti durante il follow-up (93 soggetti). Infine, il sottogruppo previsto per le analisi di immunogenicità comprendeva 10.508

soggetti. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti all'inclusione nello studio sono riassunte nella Tabella 3. L'età media dei soggetti era di 73,3 anni, l'età mediana era di 72 anni e la maggioranza era caucasica (>94%). La maggior parte dei soggetti (67% in entrambi i gruppi) aveva almeno una patologia cronica pre-specificata ed era stata vaccinata contro l'influenza nella stagione precedente (74% in entrambi i gruppi). Le patologie croniche più frequentemente riscontrate nei soggetti dello studio erano il diabete di tipo II (il 23% dei soggetti nei 2 gruppi nel 1° anno e 22% nel 2° anno), l'ipotiroidismo (il 20% nei 2 gruppi in entrambi gli anni) e le malattie coronariche (il 18% nei 2 gruppi nel 1° anno e 16% nel 2° anno).

### Risultati dell'obiettivo primario

L'efficacia vaccinale relativa di TIV-HD rispetto a TIV-SD è stata stimata con la seguente formula:

$$\text{Efficacia vaccinale relativa} = 1 - \left[ \frac{C_{\text{TIV-HD}}}{C_{\text{TIV-SD}}} \right]$$

TABELLA 3

## CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI DELLO STUDIO FIM12

	ANNO 1			ANNO 2			ANNI COMBINATI		
	TIV-HD N=7254	TIV-SD N=7243	Totale N=14497	TIV-HD N=8738	TIV-SD N=8748	Totale N=17486	TIV-HD N=15992	TIV-SD N=15991	Totale N=31983
<b>Soggetti</b>	3.169 (43,7%)	3.202 (44,2%)	6.371 (43,9%)	3.692 (42,3%)	3.826 (43,7%)	7.518 (43,0%)	6.861 (42,9%)	7.028 (43,9%)	13.889 (43,4%)
<b>ETÀ (ANNI)</b>									
<b>Media (DS)</b>	73,3 (5,88)	73,2 (5,82)	73,2 (5,85)	73,3 (5,74)	73,4 (5,85)	73,3 (5,80)	73,3 (5,80)	73,3 (5,84)	73,3 (5,82)
<b>Mediana</b>	72,1	72	72,1	72,2	72,3	72,2	72,2	72,2	72,2
<b>Min; Max</b>	57,3; 97,3	65,0; 99,6	57,3; 99,6	65,0; 100,0	65,0; 98,3	65,0; 100,0	57,3; 100,0	65,0; 99,6	57,3; 100,0
<b>ORIGINE ETNICA N (%)</b>									
<b>Caucasica</b>	6.842 (94,3%)	6.854 (94,6%)	13.696 (94,5%)	8.264 (94,6%)	8.310 (95,0%)	16.574 (94,8%)	15.106 (94,5%)	15.164 (94,8%)	30.270 (94,6%)
<b>Asiatica</b>	61 (0,8%)	49 (0,7%)	110 (0,8%)	57 (0,7%)	56 (0,6%)	113 (0,6%)	118 (0,7%)	105 (0,7%)	223 (0,7%)
<b>Afroamericana</b>	290 (4,0%)	273 (3,8%)	563 (3,9%)	380 (4,3%)	339 (3,9%)	719 (4,1%)	670 (4,2%)	612 (3,8%)	1282 (4,0%)
<b>Altre</b>	59 (0,8%)	64 (0,9%)	123 (0,8%)	37 (0,4%)	43 (0,5%)	80 (0,5%)	96 (0,6%)	107 (0,7%)	203 (0,6%)
<b>Soggetti con almeno 1 comorbidità cronica ad alto rischio</b>	5.007 (69,02)	4.953 (68,38)	-	5.743 (65,72)	5.799 (66,29)	-	10.750 (67,22)	10.752 (67,24)	-
<b>Soggetti con almeno 2 co-morbidità croniche ad alto rischio</b>	2.594 (35,76)	2.574 (35,54)	-	2.790 (31,93)	2.830 (32,35)	-	5.384 (33,67)	5.404 (33,79)	-

$N_{TIV-HD} / (C_{TIV-SD} / N_{TIV-SD})$  dove

$C_{TIV-HD}$ : Numero di casi di influenza nel gruppo TIV-HD

$N_{TIV-HD}$ : Numero di soggetti del gruppo TIV-HD

$C_{TIV-SD}$ : Numero di casi di influenza nel gruppo TIV-SD

$N_{TIV-SD}$ : Numero di soggetti del gruppo TIV-SD

L'efficacia addizionale relativa del vaccino TIV-HD rispetto a TIV-SD, nella popolazione per protocol, in base alla comparsa dei casi di influenza (associazione di una sindrome influenzale definita dal protocollo e di una

conferma biologica) per tutti i ceppi è stata del 24,24% (IC<sub>95%</sub>[9,69; 36,52]) per i 2 anni combinati; (42,25%, IC<sub>95%</sub>[6,86; 68,57] per il 1° anno e 20,74%, IC<sub>95%</sub>[4,39; 34,36] per il 2° anno) (Tabella 4).

**L'efficacia del vaccino TIV-HD è stata quindi significativamente superiore a quella del vaccino TIV-SD (il limite inferiore dell'IC95% per i 2 anni combinati risultava superiore alla soglia del 9,1% definita nel protocollo).**

Risultati simili sono stati osservati nella popolazione FAS, con il limite inferiore dell'IC<sub>95%</sub> per i 2 anni combinati sempre al di sopra del 9,1% (efficacia vaccinale relativa del 24,24%,

TABELLA 4

EFFICACIA VACCINALE RELATIVA DI TIV-HD RISPETTO A TIV-SD PER LA PREVENZIONE DEI CASI DI INFLUENZA CONFERMATI IN LABORATORIO PER I TUTTI I CEPPI COMBINATI, E ASSOCIATA A UNA SINDROME INFLUENZALE DEFINITA DAL PROTOCOLLO – POPOLAZIONE PER PROTOCOL – STUDIO FIM 12

	ANNO 1			ANNO 2			ANNI COMBINATI		
	TIV-HD N=7209 n (%)	TIV-SD N=7207 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )	TIV-HD N=8683 n (%)	TIV-SD N=8704 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )	TIV-HD N=15892 n (%)	TIV-SD N=15911 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )
<b>Relativa alla sindrome influenzale definita dal protocollo</b>	23 (0,32)	42 (0,58)	45,25 (6,86; 68,57)	204 (2,35)	258 (2,96)	20,74 (4,39; 34,36)	227 (1,43)	300 (1,89)	24,24 (9,69; 36,52)
<b>Ceppo A</b>	16 (0,22)	34 (0,47)	52,95 (12,41; 75,75)	174 (2,00)	215 (2,47)	18,87 (0,46; 33,96)	190 (1,20)	249 (1,56)	23,60 (7,36; 37,08)
<b>A/H1N1</b>	4 (0,06)	6 (0,08)	33,35 (-181,1; 86,17)	4 (0,05)	3 (0,03)	-33,66 (-812,4; 77,39)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,00 (-159,9; 70,12)
<b>A/H3N2</b>	11 (0,15)	25 (0,35)	56,01 (7,32; 80,46)	160 (1,84)	197 (2,26)	18,59 (-0,81; 34,33)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,88 (5,43; 37,20)
<b>Ceppo B</b>	7 (0,10)	8 (0,11)	12,52 (-176,1; 73,00)	30 (0,35)	43 (0,49)	30,06 (-14,09; 57,64)	37 (0,23)	51 (0,32)	27,36 (-13,11; 53,75)
<b>Victoria</b>	2 (0,03)	4 (0,06)	50,01 (-248,8; 95,48)	6 (0,07)	7 (0,08)	14,08 (-198,6; 76,14)	8 (0,05)	11 (0,07)	27,19 (-98,75; 74,57)
<b>Yamagata</b>	3 (0,04)	2 (0,03)	-49,96 (-169,5; 82,82)	21 (0,24)	34 (0,39)	38,09 (-9,79; 65,85)	24 (0,15)	36 (0,23)	33,25 (-15,00; 61,91)

IC<sub>95%</sub>[9,71; 36,50].

#### Risultati degli obiettivi secondari di efficacia

L'efficacia del vaccino TIV-HD risultava superiore a quella di TIV-SD per l'insieme dei criteri secondari, compresa la forma clinica della malattia con definizioni diverse rispetto al criterio primario, e indipendentemente dai metodi di conferma biologica (coltura o PCR) e dal grado di somiglianza tra i tipi/sottotipi virali osservati in laboratorio e quelli presenti nel vaccino Diaz Granados et al.,2015 [9]).

I risultati degli 11 criteri secondari vengono presentati nella Tabella 5.

#### Risultati delle analisi in sottogruppi

##### Efficacia del vaccino secondo i tipi e sottotipi di virus

Durante i due anni dello studio, l'uso

del vaccino TIV-HD ha ridotto i casi di influenza definiti dal protocollo e confermati biologicamente, indipendentemente dal tipo di virus (A o B) o dal sottotipo (A/H1N1 o A/H3N2), rispetto all'uso del vaccino TIV-SD. Quindi, l'efficacia relativa del vaccino TIV-HD vs TIV-SD per i 2 anni combinati è stata del 23,6% (IC<sub>95%</sub> [7,36; 37,08]) per il ceppo A e del 27,4% (IC<sub>95%</sub> [-13,11; 53,75]) per il ceppo B (Tabella 4).

##### Efficacia del vaccino secondo i sottogruppi di età

Una maggiore protezione rispetto ai casi di influenza definiti dal protocollo e confermati biologicamente è stata osservata con l'uso di TIV-HD vs. TIV-SD in tutti i sottogruppi di età. L'efficacia relativa del vaccino TIV-HD rispetto al vaccino TIV-SD è stata mantenuta nei soggetti di età uguale o superiore ai 75 anni (32,4%, IC95% [8,1; 50,6]); nessuna differenza

TABELLA 5

RISULTATI DEGLI OBIETTIVI SECONDARI DI EFFICACIA - POPOLAZIONE PER PROTOCOL - STUDIO FIM12									
	ANNO1			ANNO 2			ANNI COMBINATI		
	TIV-HD N=7209 n (%)	TIV-SD N=7207 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )	TIV-HD N=8683 n (%)	TIV-SD N=8704 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )	TIV-HD N=15892 n (%)	TIV-SD N=15911 n (%)	Efficacia Relativa % (IC <sub>95%</sub> )
<b>INFLUENZA CONFERMATO MEDIANTE COLTURA E CAUSATA DA UN TIPO/SOTTOTIPO DI VIRUS DELL'INFLUENZA ANTIGENICAMENTE SIMILE A QUELLI CONTENUTI NEL VACCINO</b>									
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal protocollo</b>	2 (0,03)	7 (0,10)	71,44 (-50,02; 97,10)	61 (0,70)	85 (0,98)	28,06 (-1,14; 49,09)	63 (0,40)	92 (0,58)	31,44 (4,51; 51,05)
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal CDC</b>	0 (0,00)	3 (0,04)	100,00 (-141,9; 100,00)	22 (0,25)	42 (0,48)	47,49 (10,02; 70,15)	22 (0,14)	45 (0,28)	51,05 (16,77; 72,01)
<b>Associata a una malattia respiratoria</b>	7 (0,10)	9 (0,12)	22,24 (-134,6; 75,39)	78 (0,90)	109 (1,25)	28,27 (3,19; 47,06)	85 (0,53)	118 (0,74)	27,88 (3,88; 46,08)
<b>INFLUENZA CONFERMATO MEDIANTE COLTURA E CAUSATA DA QUALSIASI TIPO/SOTTOTIPO DI VIRUS INFLUENZALE</b>									
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal protocollo</b>	20 (0,28)	33 (0,46)	39,41 (-8,76; 67,05)	185 (2,13)	234 (2,69)	20,75 (3,48; 35,00)	205 (1,29)	267 (1,68)	23,13 (7,44; 36,24)
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal CDC</b>	7 (0,10)	7 (0,10)	0,03 (-234,0; 70,08)	77 (0,89)	103 (1,18)	25,06 (-1,66; 44,96)	84 (0,53)	110 (0,69)	23,55 (-2,50; 43,14)
<b>Associata a una malattia respiratoria</b>	38 (0,53)	44 (0,61)	13,66 (-36,38; 45,57)	238 (2,74)	294 (3,38)	18,85 (3,40; 31,89)	276 (1,74)	338 (2,12)	18,25 (3,87; 30,52)
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal protocollo</b>	9 (0,12)	25 (0,35)	64,01 (20,29; 85,22)	64 (0,74)	88 (1,01)	27,10 (-1,75; 48,01)	73 (0,46)	113 (0,71)	35,32 (12,42; 52,49)
<b>Associata ad una sindrome influenzale definita dal CDC</b>	3 (0,04)	8 (0,11)	62,51 (-56,20; 93,59)	23 (0,26)	43 (0,49)	46,38 (9,03; 69,16)	26 (0,16)	51 (0,32)	48,96 (16,60; 69,45)
<b>Associata a una malattia respiratoria</b>	24 (0,33)	33 (0,46)	27,29 (-26,81; 58,88)	82 (0,94)	113 (1,30)	27,26 (2,48; 45,94)	106 (0,67)	146 (0,92)	27,31 (6,01; 43,94)

statisticamente significativa tra i due gruppi di età 65-74 e  $\geq 75$  anni (Tabella 6).

#### **Efficacia del vaccino secondo le comorbidità**

Analogamente, una maggiore protezione rispetto ai casi di influenza definiti dal protocollo e confermati biologicamente è stata osservata con l'uso di TIV-HD vs. TIV-SD nei soggetti dei diversi sottogruppi: senza una comorbidità pre-specificata ad alto rischio, con almeno una comorbidità pre-specificata ad alto rischio, e con una patologia associata alla fragilità (Tabella 6).

#### **Risultati degli obiettivi osservazionali di efficacia**

L'uso di TIV-HD è stato associato a tassi più bassi di polmonite, malattie cardiorespiratorie, ricoveri in ospedale, visite mediche non programmate e uso di farmaci nei 30 giorni successivi all'insorgenza di una sindrome influenzale rispetto all'uso di TIV-SD (Tabella 7).

In particolare, rispetto a TIV-SD, l'uso di TIV-HD è stato associato a rischi

significativamente inferiori di eventi a seguito di patologie specifiche:

- il rischio di polmonite nei 30 giorni successivi all'insorgenza di una sindrome influenzale definita dal protocollo, indipendentemente dal metodo di conferma dell'influenza (mediante coltura e/o PCR), è stato ridotto del 34% (rischio relativo: 0,66; IC<sub>95%</sub> [0,51; 0,85]);
- il rischio di malattie cardiorespiratorie nei 30 giorni successivi all'insorgenza di una sindrome influenzale definita dal CDC modificato, indipendentemente dal metodo di conferma dell'influenza, è stato ridotto del 24% (rischio relativo: 0,76; IC<sub>95%</sub> [0,62; 0,93]);
- il rischio di ospedalizzazione nei 30 giorni successivi all'insorgenza di una sindrome influenzale definita dal protocollo, indipendentemente dal metodo di conferma dell'influenza (mediante coltura e/o PCR), è stato ridotto del 30% (rischio relativo: 0,70; IC<sub>95%</sub> [0,54; 0,91]).

TABELLA 6

EFFICACIA VACCINALE RELATIVA DI TIV-HD RISPETTO A TIV-SD PER I CASI DI INFLUENZA CONFERMATA DEFINITA DAL PROTOCOLLO, SECONDO I SOTTOGRUPPI DI ETÀ E LE COMORBILITÀ

CARATTERISTICHE ALL'INCLUSIONE	EFFICACIA RELATIVA % (IC <sub>95%</sub> )	P*
<b>ETÀ</b>		
<b>65-74 anni</b>	<b>19,7 (0,4 - 35,4)</b>	0,351
<b><math>\geq 75</math> anni</b>	<b>32,4 (8,1 - 50,6)</b>	
<b>COMORBILITÀ AD ALTO RISCHIO</b>		
<b>Nessuna comorbidità ad alto rischio</b>	<b>29,0 (1,6 - 49,0)</b>	0,875
<b>1 comorbidità ad alto rischio</b>	20,6 (-7,1 - 41,3)	
<b><math>\geq 2</math> comorbidità ad alto rischio</b>	23,6 (-3,2 - 43,6)	
<b><math>\geq 1</math> comorbidità ad alto rischio</b>	<b>22,1 (3,9 - 37,0)</b>	-
<b>PATOLOGIE ASSOCIATE ALLA FRAGILITÀ</b>		
<b>Nessuna patologia associata alla fragilità</b>	34,0 (-7,9 - 60,2)	0,838
<b>1 patologia associata alla fragilità</b>	<b>27,5 (0,4 - 47,4)</b>	
<b>2 patologie associate alla fragilità</b>	23,9 (-9,0 - 47,2)	
<b><math>\geq 3</math> patologie associate alla fragilità</b>	16,0 (-16,3 - 39,4)	

*I risultati in grassetto sono statisticamente significativi.*

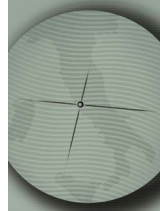
*\* valori di p rispetto all'ipotesi di omogeneità dell'efficacia del vaccino attraverso gli strati definiti dalle caratteristiche iniziali [Diaz Granados et al., 2015].*

TABELLA 7

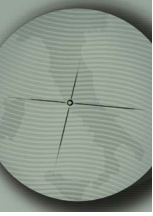
OUTCOMES DI INTERESSE NEI 30 GIORNI SUCCESSIVI ALLA VACCINAZIONE			
OUTCOMES	TIV-HD N=15,990 n (%) *	TIV-SD N=15,993 n (%) *	RISCHIO RELATIVO (IC <sub>95%</sub> )
<b>POLMONITI</b>			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	3 (0,19)	7 (0,44)	0,43 (0,11; 1,66)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Sindrome influenzale definita da protocollo e confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	3 (0,19)	5 (0,31)	0,60 (0,14; 2,51)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	99 (6,19)	150 (9,38)	0,66 (0,51; 0,85)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	3 (0,19)	4 (0,25)	0,75 (0,17; 3,35)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	3 (0,19)	4 (0,25)	0,75 (0,17; 3,35)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	46 (2,88)	64 (4,00)	0,72 (0,49; 1,05)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	4 (0,25)	9 (0,56)	0,44 (0,14; 1,44)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	4 (0,25)	NA
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli del vaccino)	4 (0,25)	7 (0,44)	0,57 (0,17; 1,95)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	4 (0,25)	NA

Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	164 (10,26)	223 (13,94)	0,74 (0,60; 0,90)
<b>NUOVA INSORGENZA O ESACERBAZIONE DI UNA MALATTIA CARDIORESPIRATORIA ESISTENTE</b>			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	46 (2,88)	65 (4,06)	0,71 (0,49; 1,03)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	21 (1,31)	24 (1,50)	0,88 (0,49; 1,57)
Sindrome influenzale definita da protocollo, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	41 (2,56)	55 (3,44)	0,75 (0,50; 1,12)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	16 (1,00)	18 (1,13)	0,89 (0,45; 1,74)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	731 (45,72)	789 (49,33)	0,93 (0,84; 1,02)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	25 (1,56)	31 (1,94)	0,81 (0,48; 1,37)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	9 (0,56)	14 (0,88)	0,64 (0,28; 1,49)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato e confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	22 (1,38)	28 (1,75)	0,79 (0,45; 1,37)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	7 (0,44)	12 (0,75)	0,58 (0,23; 1,48)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	165 (10,32)	216 (13,51)	0,76 (0,62; 0,93)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	52 (3,25)	74 (4,63)	0,70 (0,49; 1,00)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	25 (1,56)	27 (1,69)	0,93 (0,54; 1,59)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli del vaccino)	46 (2,88)	64 (4,00)	0,72 (0,49; 1,05)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	19 (1,19)	21 (1,31)	0,90 (0,49; 1,68)
Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	1250 (78,17)	1245 (77,85)	1,00 (0,93; 1,08)

OSPEDALIZZAZIONI			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	6 (0,38)	10 (0,63)	0,60 (0,22; 1,65)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	1 (0,06)	3 (0,19)	0,33 (0,03; 3,20)
Sindrome influenzale definita da protocollo, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	5 (0,31)	9 (0,56)	0,56 (0,19; 1,66)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	96 (6,00)	137 (8,57)	0,70 (0,54; 0,91)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	4 (0,25)	6 (0,38)	0,67 (0,19; 2,36)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	1 (0,06)	2 (0,13)	0,50 (0,05; 5,51)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	3 (0,19)	6 (0,38)	0,50 (0,13; 2,00)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	2 (0,13)	NA
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	34 (2,13)	51 (3,19)	0,67 (0,43; 1,03)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	7 (0,44)	11 (0,69)	0,64 (0,25; 1,64)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	1 (0,06)	3 (0,19)	0,33 (0,03; 3,20)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli del vaccino)	6 (0,38)	10 (0,63)	0,60 (0,22; 1,65)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	0 (0,00)	3 (0,19)	NA
Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	204 (12,76)	235 (14,69)	0,87 (0,72; 1,05)



VISITE AL PRONTO SOCCORSO			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	9 (0,56)	7 (0,44)	1,29 (0,48; 3,45)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	2 (0,13)	1,00 (0,14; 7,10)
Sindrome influenzale definita da protocollo, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	9 (0,56)	7 (0,44)	1,29 (0,48; 3,45)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	1 (0,06)	2,00 (0,18; 22,06)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	109 (6,82)	119 (7,44)	0,92 (0,71; 1,19)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	7 (0,44)	3 (0,19)	2,33 (0,60; 9,02)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	1 (0,06)	2,00 (0,18; 22,06)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	7 (0,44)	3 (0,19)	2,33 (0,60; 9,02)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	1 (0,06)	2,00 (0,18; 22,06)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	36 (2,25)	27 (1,69)	1,33 (0,81; 2,20)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	10 (0,63)	7 (0,44)	1,43 (0,54; 3,75)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	2 (0,13)	1,00 (0,14; 7,10)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	10 (0,63)	7 (0,44)	1,43 (0,54; 3,75)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	2 (0,13)	1 (0,06)	2,00 (0,18; 22,06)
Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	209 (13,07)	204 (12,76)	1,02 (0,85; 1,24)



VISITE MEDICHE AL DI FUORI DELLE VISITE DI ROUTINE			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	132 (8,26)	135 (8,44)	0,98 (0,77; 1,24)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	50 (3,13)	51 (3,19)	0,98 (0,66; 1,45)
Sindrome influenzale definita da protocollo e confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	121 (7,57)	116 (7,25)	1,04 (0,81; 1,34)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	42 (2,63)	45 (2,81)	0,93 (0,61; 1,42)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	2037 (127,39)	2057 (128,62)	0,99 (0,94; 1,05)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	66 (4,13)	72 (4,50)	0,92 (0,66; 1,28)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	17 (1,06)	32 (2,00)	0,53 (0,30; 0,96)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	58 (3,63)	63 (3,94)	0,92 (0,65; 1,31)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	15 (0,94)	30 (1,88)	0,50 (0,27; 0,93)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	491 (30,71)	530 (33,14)	0,93 (0,82; 1,05)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	148 (9,26)	157 (9,82)	0,94 (0,75; 1,18)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	55 (3,44)	61 (3,81)	0,90 (0,63; 1,30)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli del vaccino)	135 (8,44)	135 (8,44)	1,00 (0,79; 1,27)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	45 (2,81)	53 (3,31)	0,85 (0,57; 1,26)
Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	3599 (225,08)	3474 (217,22)	1,04 (0,99; 1,08)

USO DI FARMACI			
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	233 (14,57)	270 (16,88)	0,86 (0,73; 1,03)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	76 (4,75)	102 (6,38)	0,75 (0,55; 1,00)
Sindrome influenzale definita da protocollo, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	207 (12,95)	249 (15,57)	0,83 (0,69; 1,00)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	62 (3,88)	87 (5,44)	0,71 (0,51; 0,99)
Sindrome influenzale definita dal protocollo, confermata o non confermata biologicamente	3568 (223,14)	3720 (232,60)	0,96 (0,92; 1,00)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	119 (7,44)	136 (8,50)	0,88 (0,68; 1,12)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	30 (1,88)	56 (3,50)	0,54 (0,34; 0,83)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato e confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli contenuti nel vaccino)	101 (6,32)	128 (8,00)	0,79 (0,61; 1,02)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	23 (1,44)	52 (3,25)	0,44 (0,27; 0,72)
Sindrome influenzale definita dal CDC modificato, confermata o non confermata biologicamente	865 (54,10)	960 (60,03)	0,90 (0,82; 0,99)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	273 (17,07)	303 (18,95)	0,90 (0,77; 1,06)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura e/o PCR, causata da un tipo/sottotipo di virus simile a quelli contenuti nel vaccino	88 (5,50)	118 (7,38)	0,75 (0,57; 0,98)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da qualsiasi tipo o sottotipo di virus influenzale (indipendentemente dalla somiglianza con quelli del vaccino)	240 (15,01)	278 (17,38)	0,86 (0,73; 1,02)
Malattia respiratoria, confermata mediante coltura, causata da un tipo/sottotipo di virus antigenicamente simile a quelli contenuti nel vaccino	69 (4,32)	100 (6,25)	0,69 (0,51; 0,94)
Malattia respiratoria, confermata o non confermata biologicamente	6044 (377,99)	6084 (380,42)	0,99 (0,97; 1,02)

Risultati simili sono stati osservati in ulteriori analisi post-hoc che hanno esaminato l'efficacia vaccinale relativa per la prevenzione di eventi medici gravi. Durante il periodo dello studio FIM12 sono stati segnalati 3.173 ricoveri considerati potenzialmente correlati all'influenza. Il rischio di ricovero ospedaliero per tutte le cause nel 2012-2013 risultava significativamente ridotto dopo la vaccinazione con TIV-HD rispetto alla vaccinazione con TIV-SD (rischio relativo: 0,86; IC<sub>95%</sub> [0,79;0,95]).

Inoltre, sono stati segnalati 948 eventi cardiorespiratori gravi considerati potenzialmente correlati all'influenza. La maggior parte di questi eventi (94,8%) ha portato ad un ricovero ospedaliero e il 6,9% alla morte. L'uso di TIV-HD è stato associato a rischi significativamente inferiori per tutti gli eventi cardiorespiratori gravi rispetto a TIV-SD nel 2012/2013 (rischio relativo: 0,79 IC<sub>95%</sub> [0,66;0,94]) e nei 2 anni combinati (rischio relativo: 0,82; IC<sub>95%</sub> [0,73; 0,93]). Il rischio di polmonite era sistematicamente e significativamente più basso nel gruppo TIV-HD rispetto al gruppo TIV-SD:

- rischio relativo per 2011-2012: 0,54 (IC<sub>95%</sub> [0,34; 0,84])
- rischio relativo per 2012-2013: 0,66

(IC<sub>95%</sub> [0,45; 0,97])

- rischio relativo combinato: 0,60 (IC<sub>95%</sub> [0,45; 0,81]).

I tassi combinati di eventi medici potenzialmente correlati all'influenza, riferiti in ciascuno dei gruppi di vaccini nei 2 anni dello studio, nonché l'efficacia vaccinale relativa per la loro prevenzione, vengono presentati nella Tabella 8. Il beneficio clinico più importante ottenuto con TIV-HD è stato una riduzione del 39,8% delle polmoniti gravi rispetto a TIV-SD (efficacia vaccinale relativa: 39,8%, IC<sub>95%</sub> [19,3; 55,1]; p=0,001). Inoltre, TIV-HD è risultato più efficace nella prevenzione degli eventi cardiorespiratori gravi (efficacia vaccinale relativa del 17,7%) e dei ricoveri ospedalieri potenzialmente correlati all'influenza (efficacia vaccinale relativa del 6,9%) rispetto a TIV-SD.

#### Conclusioni dello studio FIM12

Il vaccino TIV-HD è risultato più efficace del vaccino TIV-SD efficacia vaccinale relativa del 24,24% nella prevenzione dei casi di influenza confermata in laboratorio, indipendentemente dal tipo/sottotipo di virus influenzale, nei soggetti di età ≥65 anni. Il beneficio clinico di TIV-HD è risultato costante nei 2 anni dello studio, indipendentemente dal tipo di virus, dai

TABELLA 8

EFFICACIA VACCINALE RELATIVA TIV-HD RISPETTO A TIV-SD PER QUANTO CONCERNE LE OSPEDALIZZAZIONI PER TUTTE LE CAUSE ED EVENTI CARDIORESPIRATORI GRAVI POTENZIALMENTE CORRELATI ALL'INFLUENZA E TASSI DI EVENTI CORRISPONDENTI IN CIASCUNO DEI 2 GRUPPI DI VACCINI DELLO STUDIO FIM12

	2 ANNI COMBINATI		
	TIV-HD n=15990	TIV-SD n=15993	TIV HD vs TIV-SD N=31.983
	n (%)*	n (%)*	Efficacia vaccinale relativa % (IC <sub>95%</sub> )
<b>Polmoniti</b>	71 (4,44)	118 (7,38)	39,8 (19,3; 55,1)
<b>Eventi cardio-respiratori gravi</b>	428 (26,77)	520 (32,51)	17,7 (6,6; 27,4)
<b>Ricoveri ospedalieri per tutte le cause</b>	1.530 (95,68)	1.643 (102,73)	6,9 (0,5; 12,8)
<b>Altri eventi respiratori</b>	31 (1,94)	47 (2,94)	34,0 (-3,8; 58,1)
<b>Influenza grave*</b>	4 (0,25)	6 (0,38)	33,3 (-136,2; 81,2)
<b>Insufficienza cardiaca congestizia</b>	57 (3,56)	75 (4,69)	24,0 (-7,2; 46,1)
<b>Eventi cerebrovascolari</b>	72 (4,50)	77 (4,81)	6,5 (-28,9; 32,1)
<b>Eventi coronarici</b>	121 (7,57)	124 (7,75)	2,4 (-25,3; 24,0)
<b>Asma/BPCO/eventi bronchiali</b>	74 (4,63)	75 (4,69)	1,3 (-36,0; 28,4)

Questi risultati sono i risultati aggregati dei dati dei 2 anni dello studio.

\* Questi casi di influenza corrispondono a diagnosi di influenza grave biologicamente confermata al di fuori dell'ambito dello studio da parte di un operatore sanitario. [1]

metodi di conferma biologica e dalle definizioni delle sindromi influenzali. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra le due fasce d'età, 65-74 anni e  $\geq 75$  anni. Oltre alla prevenzione dell'influenza, i risultati di questo studio evidenziano un beneficio di TIV-HD rispetto a TIV-SD per la prevenzione di ricoveri ospedalieri, polmoniti ed eventi cardiorespiratori gravi in questa popolazione vulnerabile.

### Studi di efficacia post marketing

Nei 10 anni trascorsi dall'autorizzazione iniziale di TIV-HD negli Stati Uniti, una vasta letteratura ha esaminato l'impatto del vaccino in molteplici stagioni influenzali e in diverse popolazioni.

#### **Popolazioni particolari: residenti in case di riposo**

L'efficacia del vaccino HD è stata studiata in modo specifico nella popolazione particolare dei **soggetti residenti nelle case di riposo** negli Stati Uniti tramite due studi di Gravenstein et al. (2017 e 2018). Infatti, l'influenza può comportare il ricovero in ospedale e la morte, in particolare negli anziani e nei soggetti fragili come le persone che devono vivere nelle case di riposo, e fino ad ora non erano stati condotti studi clinici su questo tipo di soggetti.

Il primo studio è stato uno studio di fattibilità relativo alla stagione 2012-2013 e pubblicato nel 2018 [10]. Si è trattato di uno studio randomizzato e a cluster, effettuato per confrontare gli effetti del vaccino TIV-HD rispetto al vaccino TIV-SD nei residenti delle case di riposo (38 strutture randomizzate) negli

Stati Uniti (né i partecipanti né i residenti erano "in cieco" per motivi di praticità). Il tasso di ospedalizzazione per tutte le cause è risultato significativamente più basso per i residenti che hanno ricevuto il vaccino TIV HD rispetto a quelli che hanno ricevuto il vaccino TIV-SD (13,5% vs. 20,1%; rischio relativo aggiustato\*: 0,680; IC<sub>95%</sub> [0,537; 0,862]; p=0,001). La mortalità risultava parimenti ridotta per il gruppo TIV-HD rispetto al gruppo TIV-SD, senza una differenza statisticamente significativa 17,1% contro 18,3%; rischio relativo aggiustato: 0,834; IC<sub>95%</sub> [0,678; 1,027]). Non è stata osservata alcuna differenza tra i 2 gruppi di vaccinazione riguardo al declino funzionale (Tabella 9).

Nella stagione successiva 2013-2014 è stato condotto uno studio più ampio, pubblicato nel 2017 [11], in 823 strutture, con 92.269 residenti, di cui 75.917 di età uguale o superiore ai 65 anni. Si è trattato di uno studio pragmatico, in singolo cieco, randomizzato, per cluster con un disegno fattoriale 2X2 il cui obiettivo consisteva nel valutare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale con un vaccino HD vs SD nei residenti delle case di riposo statunitensi sul tasso di ospedalizzazione, sulla mortalità e sul declino funzionale. L'incidenza dei ricoveri ospedalieri per polmonite (criterio primario di questo studio) è risultata significativamente più bassa per i residenti che hanno ricevuto il vaccino TIV-HD (0,067/1.000 giorni-residente o 1,3% in 6 mesi) rispetto ai residenti che hanno ricevuto il vaccino TIV-SD (0,084/1.000 giorni-residente o 1,6% in 6 mesi), aggiustata per caratteristiche pre-specificate dei residenti e delle strutture in funzione di tutti ricoveri in ospedale (rischio relativo aggiustato: 0,791; IC<sub>95%</sub> [0,267; 0,953]; p=0,013).

Inoltre, l'incidenza dei ricoveri per patologie

TABELLA 9

OSPEDALIZZAZIONE, MORTALITÀ E DECLINO FUNZIONALE NEI RESIDENTI DELLE CASE DI RIPOSO CHE HANNO RICEVUTO TIV-HD O TIV-SD DURANTE LA STAGIONE 2012-2013 NELLO STUDIO DI GRAVENSTEIN ET AL. (2018) [10]

	NUMERO DI RESIDENTI, (%)		RISCHIO RELATIVO AGGIUSTATO (IC95%)	P
	TIV-HD N=1 461	TIV-SD N=1 496		
<b>Ricoveri ospedalieri per tutte le cause</b>	197 (13,5%)	301 (20,1%)	0,680 (0,537; 0,862)	0,001
<b>Morte per tutte le cause</b>	249 (17,1%)	274 (18,3%)	0,834 (0,678; 1,027)	0,087
<b>Declino di <math>\geq 4</math> punti sulla Scala ADL di Katz</b>	196 (13,4%)	206 (13,8%)	0,994 (0,774; 1,278)	0,965

respiratorie è risultata significativamente inferiore per i residenti che hanno ricevuto il vaccino TIV-HD (0,185 ricoveri ospedalieri/1.000 giorni-residente o 3,4% di incidenza su 6 mesi) rispetto ai residenti che avevano ricevuto il vaccino TIV-SD (0,211 ricoveri/1.000 giorni-residente o 3,9% su 6 mesi; rischio relativo aggiustato: 0,873; IC<sub>95%</sub> [0,776; 0,982]; p=0,023).

Infine, l'incidenza dei ricoveri ospedalieri per tutte le cause è stata significativamente inferiore per i residenti vaccinati con TIV-HD (1,13 ricoveri ospedalieri/1.000 giorni-residente o 20,6% in 6 mesi) rispetto ai residenti vaccinati con TIV-SD (1,21 ricoveri ospedalieri/1.000 giorni-residente o 22,1% in 6 mesi; rischio relativo aggiustato: 0,933; IC<sub>95%</sub> [0,884; 0,985]; p=0,012) (Tabella 10).

#### META-ANALISI STUDI DI EFFICACIA

È stata pubblicata una meta-analisi per valutare l'efficacia clinica del vaccino HD rispetto al vaccino SD in studi randomizzati controllati e real life [2] e ha dimostrato che il vaccino TIV-HD è stato più efficace del vaccino TIV-SD nella prevenzione delle sindromi influenzali e delle ospedalizzazioni dei soggetti di età ≥ 65 anni sia in condizioni

di studio randomizzato controllato sia in real life. In questa meta-analisi sono stati studiati i dati di 9 pubblicazioni (8 studi: 4 studi clinici randomizzati e 4 studi osservazionali) che hanno riguardato 8,9 milioni di persone in 6 stagioni influenzali.

#### Metodo della meta-analisi

Una sintesi della metodologia per questa meta-analisi viene presentata nella Tabella 11.

#### Risultati della meta-analisi di Lee et al., 2018

#### Sindrome influenzale

Quattro studi hanno descritto l'efficacia vaccinale aggiuntiva relativa di TIV-HD vs TIV-SD in 6 stagioni influenzali, rispetto alla sindrome influenzale confermata e non, di cui 2 studi erano studi clinici randomizzati [1, 12] e 2 studi osservazionali [13, 14].

Nell'analisi combinata, TIV-HD è risultato più efficace di TIV-SD nella prevenzione dei casi di influenza con un'efficacia vaccinale relativa del 19,5% (IC<sub>95%</sub> [8,6; 29,0]). Risultati analoghi sono stati osservati nelle altre analisi di sensibilità che hanno valutato soltanto i dati dei 2 studi randomizzati (efficacia vaccinale relativa = 24,1%; IC<sub>95%</sub> [10,0; 36,1]; p=0,002).

TABELLA 10

INCIDENZA DELLE OSPEDALIZZAZIONI E DEI DECESSI PER I RESIDENTI DELLE CASE DI RIPOSO CHE HANNO RICEVUTO IL VACCINO TIV-HD O TIV-SD DURANTE LA STAGIONE INFLUENZALE 2013-2014 NELLO STUDIO DI GRAVENSTEIN ET AL. (2017) [11]

	PERCENTUALE DI RESIDENTI OSPEDALIZZATI, (INCIDENZA/1000 GIORNI-RESIDENTE) <sup>§</sup>		RISCHIO RELATIVO AGGIUSTATO (IC <sub>95%</sub> ) <sup>*</sup>	p*
	TIV-HD	TIV-SD		
Residenti presi in carico al 100%	n=19.127	n=19.129		
Ricoveri per malattie respiratorie	3,4% (0,185)	3,9% (0,211)	0,873 (0,776; 0,982)	0,023
Ricoveri per polmoniti	1,3% (0,067)	1,61% (0,084)	0,791 (0,267; 0,953)	0,013
Tutti i residenti	n=26,639	n=26,369		
Ricoveri per tutte le cause	20,6% (1,131)	22,1% (1,209)	0,993 (0,884; 0,985)	0,012
Mortalità per tutte le cause	ND	ND	0,985 (0,931; 1,038)	0,57
Declino funzionale‡	ND	ND	0,996 (0,956; 1,038)	0,86

ND: non disponibile nella pubblicazione § Dati non aggiustati.

\* Aggiustato per il tasso di residenti nella struttura nell'anno precedente, l'età dei residenti, l'età media dei residenti, il punteggio del residente e il punteggio medio dei residenti sulla Scala ADL di Katz, il punteggio della funzione cognitiva del residente e il punteggio medio dei residenti, la storia di insufficienza cardiaca e la prevalenza dell'insufficienza cardiaca nella struttura. ‡ Declino funzionale importante, definito come un calo di almeno 4 punti sulla Scala ADL di Katz.

TABELLA 11

METODO DELLA META-ANALISI CHE HA VALUTATO L'EFFICACIA DI TIV-HD	
	LEE ET AL., 2018 [2]
<b>Tipo di studio</b>	Rassegna sistematica e meta-analisi
<b>Data</b>	Marzo 2018
<b>Obiettivo</b>	Valutazione dell'efficacia vaccinale (efficacy/effectiveness) relativa a TIV-HD vs TIV-SD in soggetti di età $\geq 65$ anni per gli eventi clinici legati all'influenza.
<b>Database consultati</b>	PubMed
<b>Criteri di inclusione/esclusione degli studi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi clinici randomizzate</li> <li>• Studi osservazionali</li> <li>• Sono stati esclusi gli studi clinici che avevano soltanto dei dati di immunogenicità, così come quelli che valutavano l'influenza aviaria, suina o pandemica.</li> </ul>
<b>Trattamento studiato</b>	TIV-HD TIV-SD
<b>Numero di studi (e soggetti)</b>	9 pubblicazioni di 8 studi (8.984.784 soggetti)

### **Ospedalizzazione**

Sei studi presentavano risultati sull'efficacia addizionale relativa del vaccino TIV-HD vs TIV-SD rispetto ai ricoveri ospedalieri, compresi 2 studi clinici randomizzati [1, 12] e studi osservazionali [13-15].

Nelle analisi combinate, TIV-HD è risultato più efficace di TIV-SD nel ridurre i ricoveri correlati:

- **all'influenza: efficacia vaccinale relativa +17,8%**; IC<sub>95%</sub> [8,1%; 26,5%];  $p < 0,001$  (nessuna informazione sulla conferma biologica dei casi);
- **alla polmonite: efficacia vaccinale relativa +24,3%**; IC<sub>95%</sub> [13,9%; 33,4%];  $p < 0,001$ ;
- **ad eventi cardiorespiratori: efficacia vaccinale relativa +18,2%**; IC<sub>95%</sub> [6,8%; 28,1%];  $p = 0,002$ ;
- **a tutte le cause: efficacia vaccinale relativa +9,1%**; IC<sub>95%</sub> [2,4%; 15,3%];  $p = 0,009$ .

Nelle altre analisi di sensibilità degli endpoint degli studi clinici randomizzati, TIV-HD risultava sempre più efficace di TIV-SD nel ridurre i ricoveri per polmonite (efficacia vaccinale relativa +27,3%; IC<sub>95%</sub> [15,3; 37,6];  $p < 0,001$ ) e i ricoveri per tutte le cause (efficacia vaccinale relativa +11,9%; IC<sub>95%</sub> [2,0; 20,7];  $p = 0,019$ ). **Il numero dei soggetti da vaccinare con TIV-HD invece di TIV-SD per evitare l'ospedalizzazione (tutte le cause) era di 71,4.**

### **Mortalità**

Quattro studi hanno descritto l'efficacia relativa del vaccino TIV-HD vs. TIV-SD in relazione alla mortalità post-influenza e per tutte le cause, compresi 2 studi clinici randomizzati [1, 12] e 2 studi osservazionali [13, 15]. Nell'analisi combinata, l'impatto di TIV-HD sulla mortalità è risultato numericamente maggiore di quello di TIV-SD, ma non ha raggiunto la significatività a causa della mancanza di potenza:

- decessi post-ospedalizzazione o visite al pronto soccorso per l'influenza: efficacia vaccinale relativa +22,2%; IC<sub>95%</sub> [-18,2; 48,8];  $p = 0,240$ ;
- mortalità per tutte le cause: efficacia vaccinale relativa +2,5%; IC<sub>95%</sub> [-5,2; 9,5];  $p = 0,514$ .

Una sintesi dei principali risultati di questa meta-analisi viene presentata nella Tabella 12.

**La meta-analisi di Lee et al., ha evidenziato che il vaccino TIV-HD è più efficace del vaccino TIV-SD nella prevenzione degli eventi clinici tipicamente associati all'influenza nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, negli studi clinici ma anche di vita reale.** In particolare, TIV-HD è risultato più efficace di TIV-SD nella prevenzione dell'influenza probabile o biologicamente confermata, dell'ospedalizzazione correlata all'influenza, della polmonite e di altri eventi cardiorespiratori e dell'ospedalizzazione per tutte le cause, **confermando i risultati dello studio clinico FIM12.**

TABELLA 12

PRINCIPALI RISULTATI DELLA META-ANALISI DI LEE ET AL., 2018	
OUTCOME VALUTATO	RISCHIO RELATIVO (ODDS-RATIO)
Sindrome influenzale	0,81, IC95% [0,71; 0,91]
Ricovero in ospedale per influenza	0,82, IC95% [0,74; 0,92]
Ricovero in ospedale per polmonite	0,76, IC95% [0,67; 0,86]
Ricovero in ospedale per eventi cardiorespiratori	0,82, IC95% [0,72; 0,93]
Ricovero in ospedale per tutte le cause	0,91, IC95% [0,85; 0,98]
Morte per influenza	0,78, IC95% [0,51; 1,18]
Mortalità per tutte le cause	0,98, IC95% [0,90; 1,05]

rVE: efficacia vaccinale relativa di TIV-HD rispetto a TIV-SD

### Studi osservazionali pubblicati dopo la meta-analisi di Lee et al., 2018

L'efficacia di vita reale di TIV-HD è stata valutata in 9 studi [13-21] condotti negli Stati Uniti durante 5 stagioni influenzali (2010-2013 e 2017-2018) con un follow-up totale di oltre 26,6 milioni di individui.

Questi studi hanno dimostrato la maggiore efficacia di un vaccino ad alto dosaggio (TIV-HD) rispetto a un vaccino in dose standard (TIV-SD) nella prevenzione dell'influenza, nella prevenzione delle ospedalizzazioni legate all'influenza o alla polmonite e nella prevenzione dei decessi correlati all'influenza. Inoltre, questa maggiore efficacia nella "vita reale" è risultata costante in tutte le stagioni influenzali.

La Tabella 13 presenta una sintesi dei principali risultati di vita reale. L'efficacia di TIV-HD è risultata costantemente superiore a quella dei vaccini TIV-SD in questi studi, anche in popolazioni molto anziane ( $\geq 85$  anni) e che vivevano in comunità (case di riposo).

### Studio d'Izurietta et al., 2015 [16]

Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2012-2013 per valutare l'efficacia comparativa di TIV-HD (ricevuto da 929.730 pazienti) rispetto a TIV-SD (ricevuto da 1.615.545 pazienti) in soggetti anziani (con copertura Medicare e di età  $\geq 65$  anni) ( $N=2.545.275$ ). I gruppi di pazienti erano bilanciati in fatto di età e di frequenza delle patologie concomitanti.

Il criterio primario di questo studio era un'influenza probabile, definita dal fatto di aver avuto un test rapido per l'influenza, seguito dalla somministrazione di oseltamivir entro 2 giorni. I

criteri secondari erano le ospedalizzazioni o le visite al pronto soccorso per influenza.

L'efficacia relativa veniva valutata confrontando le frequenze di comparsa dei criteri di interesse tra i soggetti che avevano ricevuto TIV-HD e quelli che avevano ricevuto altri vaccini TIV-SD durante il periodo di circolazione del virus dell'influenza. TIV-HD risultava:

- più efficace del 21,9% rispetto ai vaccini SD nella prevenzione di un'influenza probabile in questi pazienti di età  $\geq 65$  anni (1,01 vs 1,30 eventi per 10.000 settimane-paziente, rispettivamente);
- più efficace del 21,6% rispetto ai vaccini SD nella prevenzione delle ospedalizzazioni e delle visite al pronto soccorso per influenza in questi pazienti di età  $\geq 65$  anni (0,86 vs. 1,10 eventi per 10.000 settimane-paziente, rispettivamente).

### Studio di Richardson et al., 2015 [15]

L'obiettivo di questo studio di coorte retrospettivo, condotto negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2010-2011 in soggetti di età  $\geq 65$  anni ( $N=165.225$ ), che comprendevamo dei veterani in case di riposo (23 centri per veterani), era quello di confrontare l'efficacia di TIV-HD ( $n=25.714$ ) rispetto a TIV-SD ( $n=139.511$ ).

Il criterio primario di questo studio era l'ospedalizzazione per polmonite o per influenza, mentre i criteri secondari erano i ricoveri ospedalieri e i decessi per tutte le cause.

Si sono effettuate analisi del punteggio di propensione in ragione delle differenze nelle caratteristiche dei pazienti all'inclusione tra i 2

gruppi di studio (in particolare, i veterani che avevano ricevuto TIV-HD erano più anziani e presentavano più morbilità di quelli che avevano ricevuto TIV-SD).

Nelle analisi stratificate secondo il punteggio di propensione, il rischio di ospedalizzazione per influenza o per polmonite non era statisticamente diverso tra i 2 gruppi (rischio relativo: 0,98; CI<sub>95%</sub>[0,68;1,40]; p=0,92). Inoltre, non è stata constatata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi riguardo al rischio di ricovero ospedaliero per tutte le cause o di mortalità per tutte le cause.

#### Studio di Shay et al., 2017 [13]

Si tratta di uno studio di coorte osservazionale condotto negli Stati Uniti durante le stagioni influenzali 2012-2013 e 2013-2014 in soggetti con copertura *Medicare* di età ≥65 anni (N=6.108.412 soggetti combinati nelle due stagioni d'interesse) al fine confrontare l'efficacia di vita reale di TIV-HD (1.039.645 soggetti nel 2012-2013 e 1.508.176 nel 2013-2014) vs TIV-SD (rispettivamente 1.683.264 e 1.877.327 soggetti). I gruppi di pazienti erano bilanciati in termini di età e di frequenza delle patologie concomitanti.

Il criterio primario dello studio era il decesso entro 30 giorni dal ricovero ospedaliero o dalla visita al pronto soccorso per l'influenza. I criteri secondari erano i ricoveri ospedalieri o le visite al pronto soccorso per l'influenza e le visite mediche per sospetta influenza. Nelle analisi combinate per le 2 stagioni, TIV-HD rispetto TIV-SD è risultato:

- del 24,0% più efficace nella prevenzione dei decessi dovuti all'influenza;
- del 18,6% più efficace nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per influenza;
- del 15,3% più efficace nella prevenzione delle visite mediche per influenza.

#### Studio di Izurieta et al., 2018 [17]

Questo studio di vita reale è stato condotto dalla FDA per valutare l'efficacia di un vaccino antinfluenzale prodotto in colture cellulari rispetto ai vaccini contro l'influenza prodotti da coltura su uova in soggetti di età ≥65 anni con copertura *Medicare*.

Lo studio ha riguardato il periodo compreso tra il 6 agosto 2017 e il 4 agosto 2018, con un'analisi intermedia dei dati disponibili al 19 gennaio 2018. Sono stati inclusi i pazienti con copertura *Medicare* di età ≥ 65 anni che avevano ricevuto una vaccinazione antinfluenzale tra il

6 agosto 2017 e il 31 gennaio 2018. I soggetti sono stati divisi in 5 coorti in funzione del tipo di vaccino ricevuto:

- 5% vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari (Flucelvax®);
- 7% vaccino trivalente SD (Afluria®);
- 11% vaccino trivalente con adiuvante (Fluad®);
- 14% vaccino quadrivalente SD;
- 63% vaccino TIV-HD Fluzone®

L'outcome primario era la frequenza dei ricoveri ospedalieri legati all'influenza, definita come un ricovero ospedaliero o una visita al pronto soccorso correlata a un codice ICD di influenza. Inoltre, è stata condotta una seconda analisi pre-specificata sulle visite legate all'influenza (visita extra-ospedaliera o in ospedale).

Il vaccino TIV-HD è risultato significativamente (p<0,05) più efficace nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per influenza rispetto:

- al vaccino trivalente con adiuvante Fluad® (efficacia vaccinale relativa = 5,3%);
- al vaccino trivalente SD Afluria® (efficacia vaccinale relativa = 8,7%);
- al vaccino QIV-SD (efficacia vaccinale relativa = 9,0%).

I vaccini Flucelvax® e Fluzone TIV-HD avevano un'efficacia paragonabile (efficacia relativa di Flucelvax® rispetto a Fluzone TIV-HD = 2,3%, non significativo).

#### Studio di Young-Xu et al., 2018 [18]

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo, condotto negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2015-2016 al fine di confrontare l'efficacia di TIV-HD vs.TIV-SD in tutto i veterani (N=230.741) ricoverati nelle strutture sanitarie per veterani dal luglio 2015, di età ≥65 anni, che avevano effettuato una visita medica (extra-ospedaliera od ospedaliera) nella stagione influenzale precedente (2014-2015).

Il criterio primario dello studio era il ricovero ospedaliero per polmonite o influenza (come diagnosi principale o secondaria). I criteri secondari erano le visite mediche per polmonite o influenza, i risultati biologici che confermavano l'influenza, le visite mediche per tutte le cause e i ricoveri ospedalieri per tutte le cause.

I soggetti che avevano ricevuto TIV-HD sono stati raggruppati fino ad un massimo di 4 pazienti che avevano ricevuto TIV-SD nello stesso luogo in un periodo di 2 settimane e che presentavano almeno 2 patologie concomitanti. La popolazione così raggruppata era composta da 24.682 soggetti vaccinati con TIV-HD e 49.091 soggetti vaccinati con TIV-SD. Dopo il raggruppamento, sono stati effettuati degli aggiustamenti secondo il metodo del rapporto di eventi antecedenti per i fattori confondenti. Secondo le stime dell'efficacia vaccinale relativa abbinata e aggiustata, TIV-HD è risultato del 25% più efficace rispetto a TIV-SD nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per influenza o polmonite. Inoltre, TIV-HD è stato più efficace di TIV-SD relativamente a quanto segue:

- prevenzione dei ricoveri ospedalieri per tutte le cause (efficacia vaccinale relativa = 7%);
- prevenzione delle visite mediche per l'influenza o polmonite (efficacia vaccinale relativa = 14%);
- prevenzione dei casi di influenza biologicamente confermata (efficacia vaccinale relativa = 38%).

#### Studio di Young-Xu et al., 2019 [14]

L'obiettivo di questo studio di coorte osservazionale retrospettivo, condotto negli Stati Uniti in 5 stagioni influenzali (dal 2010-2011 al 2014-2015) tra i veterani delle strutture sanitarie per veterani di età  $\geq 65$  anni ( $N=3.638.924$ ) è stato quello di confrontare l'efficacia reale dei vaccini TIV-HD vs TIV-SD. I dati elettronici dei pazienti sono stati utilizzati per misurare i seguenti criteri: ricoveri ospedalieri per tutte le cause, ricoveri per evento cardiorespiratorio e ricoveri per influenza o polmonite.

Sulla base delle analisi longitudinali nelle 5 stagioni, i vaccini TIV-HD sono risultati più efficaci dei vaccini TIV-SD:

- del 18% nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per eventi cardiorespiratori;
- del 10% per i ricoveri ospedalieri per tutte le cause;
- del 14% per i ricoveri ospedalieri per influenza o polmonite.

#### Studio di Russo et al., 2019 [21]

Questo studio di coorte retrospettivo osservazionale è stato condotto negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2012-

2013 tra i veterani delle strutture sanitarie per veterani di età  $\geq 65$  anni ( $N=991.526$ ) per confrontare l'efficacia di vita reale di TIV-HD vs TIV-SD sulla mortalità cardiovascolare. I decessi cardiovascolari sono stati identificati sulla base delle cartelle cliniche elettroniche di questi veterani durante 3 periodi di attività virale potenzialmente elevata nella stagione 2012-13. I decessi per tutte le cause e i decessi associati all'influenza o alla polmonite sono stati valutati come criteri secondari. Un totale di 57.754 veterani che hanno ricevuto TIV-HD è stato abbinato secondo un rapporto di 1:1 con i veterani che hanno ricevuto il vaccino TIV-SD nella stessa settimana. L'associazione tra la vaccinazione TIV-HD e la mortalità cardiovascolare è stata valutata utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox applicato alla popolazione abbinata. Durante il periodo ad alto rischio di influenza, TIV-HD è risultato del 26% più efficace nella prevenzione della mortalità cardiovascolare rispetto a TIV-SD (efficacia vaccinale relativa = 26%,  $CI_{95\%}$  [19%;31%]). Analogamente, è stato più efficace nel prevenire la mortalità per tutte le cause (efficacia vaccinale relativa = 16%,  $CI_{95\%}$  [4%;26%]) e la mortalità per influenza o polmonite (efficacia vaccinale relativa = 46%,  $CI_{95\%}$  [4%;69%]). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i 2 vaccini nei periodi precoci o tardivi di circolazione dell'influenza.

#### Studio di Robinson et al., 2018 [19]

Questo studio è stato condotto durante la stagione influenzale 2016-2017 in soggetti di età  $\geq 65$  anni, residenti nell'area metropolitana di Portland, che erano stati immunizzati contro l'influenza all'11 dicembre 2016 (4 settimane prima dell'attività influenzale intensa). L'obiettivo era quello di confrontare l'efficacia del vaccino TIV-HD vs TIV-SD. Il criterio primario di questo studio era rappresentato dai ricoveri ospedalieri per influenza confermata biologicamente. Le popolazioni di pazienti vaccinati con TIV-HD sono state abbinata a quelle vaccinate con TIV-SD in base a diversi fattori di 3 aree di importanza (comparabilità dei rischi di ospedalizzazione in caso di esposizione all'influenza, esistenza di variazioni cliniche per la somministrazione di un vaccino rispetto ad un altro e probabilità di esposizione all'influenza). La coorte iniziale era composta da 78.602 anziani che hanno ricevuto TIV-HD e 65.705 anziani che hanno ricevuto TIV-SD. Secondo l'analisi del modello che teneva

conto di tutti i fattori confondenti, TIV-HD è stato significativamente più efficace di TIV-SD nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri per influenza biologicamente confermata (efficacia vaccinale relativa = 30,7%, IC<sub>95%</sub> [8%;48%]).

#### Studio di Lu et al., 2019 [20]

L'obiettivo di questo studio di coorte retrospettivo su 6 stagioni influenzali (2012-2018), condotto su pazienti con copertura *Medicare* di età ≥65 anni è stato quello di studiare l'effetto dell'età sull'efficacia relativa dei vaccini HD vs SD stimato con una regressione di Poisson. L'età è stata considerata come una variabile continua. Il criterio primario era rappresentato dai ricoveri ospedalieri o dalle visite al pronto soccorso a causa dell'influenza, in funzione del ricovero in ospedale o della visita al pronto soccorso con un codice di influenza (CIM-9: 487.xx e 488.xx dal 2012 al 2015 e CIM-10: J09.xx, J10.xx, J11.xx e J12.9 a partire dalla stagione 2015-2016 in poi). Il criterio secondario verteva soltanto sulle ospedalizzazioni. Di tutte le vaccinazioni registrate dal 5 agosto 2012 al 31 gennaio 2018 tra i pazienti con copertura

*Medicare*, il 42% è stato effettuato con vaccini HD (n=35.156.602) e il 58% con vaccini SD (n=35.156.602). Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione, la distribuzione di HD vs SD era del 69% (13.770.207 vaccinazioni) contro il 31% (6.151.913). Le coorti sono state ben equilibrate in tutte le stagioni per tutte le covariate tranne che per la regione. La stima dell'efficacia vaccinale relativa ha dimostrato che il vaccino HD era più efficace del vaccino SD nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri e delle visite al pronto soccorso legate all'influenza:

- durante la stagione 2012-13 (efficacia vaccinale relativa = 23,1%, IC<sub>95%</sub> [17,6%; 28,3%]);
- durante la stagione 2013-14 (efficacia vaccinale relativa = 15,3%, IC<sub>95%</sub> [7,8%; 22,3%]);
- durante la stagione 2014-15 (efficacia vaccinale relativa = 8,9%, IC<sub>95%</sub> [5,6%; 12,1%]);
- durante la stagione 2016-17 (efficacia vaccinale relativa = 12,6%, IC<sub>95%</sub> [6,3%; 18,4%]).

L'efficacia relativa del vaccino HD vs SD

TABELLA 13

#### SINTESI DEGLI STUDI DI VITA REALE CHE CONFRONTANO TIV-HD E TIV-SD NEGLI ADULTI DI ETÀ ≥ 65 ANNI

STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE	STAGIONE INFLUENZALE	CRITERIO PRIMARIO
<b>Izurieta et al, 2015</b>	Studio di coorte osservazionale retrospettivo: popolazione Medicare di età ≥65 anni	012-2013 (N=2.545.275)	<b>Prevenzione di una probabile infezione (test rapido seguito entro 2 giorni dalla prescrizione di un antivirale).</b> rVE: 21,9%, IC95% [15,0; 28,7]
<b>Richardson et al, 2015</b>	Studio di coorte osservazionale retrospettivo: popolazione di 23 strutture sanitarie per veterani	2010-2011 (N=165.225)	<b>Rischio di ospedalizzazione per polmonite o influenza</b> RR: 0,98, IC95% [0,68; 1,40];
<b>Shay et al, 2017</b>	Studio osservazionale: popolazione Medicare di età ≥ 65 anni	2012/2013 - 2013/2014 (N=6.108.412)	<b>Prevenzione dei decessi entro 30 giorni dal ricovero in ospedale o al pronto soccorso per influenza rVE: 24,0%, IC95% [0,6; 41,8]</b> rVE: 24,0%, IC95% [0,6; 41,8]
<b>Izurieta et al, 2018</b>	Studio di coorte osservazionale retrospettivo: popolazione Medicare di età ≥ 65 anni	2017/2018 (N~13.000.000)	<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri legati all'influenza</b> rVE: 8,7%, IC95% [6,5%; 10,9%]
<b>Young-Xu et al, (J Infect Dis,) 2018</b>	Studio di coorte osservazionale retrospettivo: popolazione di tutte le strutture sanitarie per veterani	2015-2016 (N=230.741)	<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri legati all'influenza o alla polmonite</b> rVE: 25%, IC95% [2; 43]

TABELLA 13

## SINTESI DEGLI STUDI DI VITA REALE CHE CONFRONTANO TIV-HD E TIV-SD NEGLI ADULTI DI ETÀ ≥ 65 ANNI

STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE	STAGIONE INFLUENZALE	CRITERIO PRIMARIO
Young-Xu et al, 2019,	Studio di coorte osservazionale retrospettivo: popolazione delle strutture sanitarie per veterani	2010-2011 - 2014-2015 (N=3.638 924)	<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri per tutte le cause</b>
			rVE: 10%, IC95% [8; 12]
			<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri per eventi cardiorespiratori</b>
			rVE: 18%, IC95% [15; 21]
			<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri legati all'influenza o alla polmonite</b>
			rVE: 14%, IC95% [6; 22]
Russo et al, 2019	Studio osservazionale: popolazione delle strutture sanitarie per veterani	2012-2013 (N=991.526)	<b>Prevenzione della mortalità legata ad un evento cardiorespiratorio</b>
			rVE (periodo influenzale forte): 26%, IC95% [19; 31]
Robinson et al. 2018	Studio osservazionale: popolazione di soggetti di Portland di età ≥ 65 anni	2016-2017 (N=144.307)	<b>Prevenzione dei ricoveri per influenza biologicamente confermata</b>
			rVE: 30,7%, IC95% [8%; 48%].
Lu et al.2019			<b>Prevenzione dei ricoveri ospedalieri e delle visite al pronto soccorso per influenza</b>
			2012-13: rVE: 23,1%, IC <sub>95%</sub> [17,6%; 28,3%];
			2013-14: rVE:15,3%, IC <sub>95%</sub> [7,8%; 22,3%];
			2014-15: rVE: 8,9%, IC <sub>95%</sub> [5,6%; 12,1%];
			2016-17: rVE: 12,6%, IC <sub>95%</sub> [6,3%; 18,4%];
			<b>L'efficacia relativa del vaccino HD vs SD aumenta con l'età in tutte le stagioni.</b>

Tratta da: [5]

TABELLA 14

## RISULTATI PRINCIPALI DI EFFICACIA DELLA META-ANALISI LEE ET AL., 2019

OUTCOME VALUTATO	TUTTE LE STAGIONI	
	Efficacia vaccinale relativa (IC <sub>95%</sub> )	p
Sindrome influenzale	15,9% (4,1%; 26,3%)	0,01
Ricovero in ospedale per l'influenza	11,7% (7%; 16,1%)	<0,001
Ricovero in ospedale per polmonite	27,3% (15,3%; 37,6%)	<0,001
Ricovero in ospedale per influenza o polmonite	13,4% (7,3%; 19,2%)	<0,001
Ricovero in ospedale per evento cardiorespiratorio	17,9% (15,0%; 20,8%)	<0,001
Ricovero ospedaliero per tutte le cause	8,4% (5,7%; 11,0%)	<0,001

umentava con l'età dei pazienti in tutte le stagioni influenzali.

### Aggiornamento della meta-analisi di Lee [3]

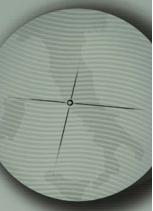
Dalla pubblicazione della meta-analisi di Lee 2018, sono stati pubblicati nuovi risultati di studi osservazionali. La meta-analisi è stata quindi aggiornata e comprende 4 studi randomizzati e 11 studi osservazionali relativi a 34 milioni di individui vaccinati in 10 stagioni influenzali (di cui 14 milioni con età  $\geq 65$  anni che sono stati vaccinati con

TIV-HD). La maggiore efficacia del vaccino HD rispetto al vaccino SD è stata osservata indipendentemente dal ceppo in circolazione e dalla presenza di un *mismatch* con il ceppo vaccinale. I risultati aggiornati sono presentati nella Tabella 14.

**Tutti i dati raccolti durante queste 10 stagioni influenzali evidenziano che il vaccino ad alto dosaggio è sistematicamente più efficace del vaccino a dosaggio standard nel ridurre gli eventi clinici associati all'influenza indipendentemente dai mismatch o dal ceppo circolante.**

### Bibliografia

- [1] Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371(1):635–45.
- [2] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: A systematic review and meta-analysis. *Expert review of vaccines.* 2018 May;17(5):435–443.
- [3] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021. In press. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004> ultimo accesso Marzo 2021
- [4] Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults  $\geq 65$  years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2019; 37 5825–5834.
- [5] Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1121–7.
- [6] Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, et al. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults  $\geq 65$  years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccines Immunother.* 2020; 16(4):858–66.
- [7] Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and Immunogenicity of a High Dosage Trivalent Influenza Vaccine among Elderly Subjects. 2007; 25(44):7656–63.
- [8] Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *The Journal of infectious diseases.* 2009; 200(2):172-180.
- [9] Diaz Granados CA, Dunning AJ, Robertson CA, et al. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine.* 2015; 33:4565–4571.
- [10] Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2018;14 (3):736-743.
- [11] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2017; 5(9):738-746.
- [12] Diaz Granados CA, Dunning JA, Jordanov E et al. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: Safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine.* 2013; 31:861–6; 2
- [13] Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012–2013 and 2013–2014. *The Journal of infectious diseases.* 2017; 215(4):510-517.
- [14] Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine.* 2019;



- 37(11):1484-1490.
- [15] Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 61(2):171-176.
- [16] Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15 (3):293-300.
- [17] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017–2018. *J Infect Dis*. 2018.
- [18] Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, et al. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *The Journal of infectious diseases*. 2018; 217(11):1718-1727.
- [19] Robinson SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine*. 2018; 36(45):6683-6687.
- [20] Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS et al. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged  $\geq 65$  Years. *J Infect Dis*. 2019; Sep 26;220(9):1511-1520.
- [21] Russo E, Young-Xu Y, Snider J, et al. High-dose influenza vaccination and mortality among veterans aged 65 years and older during the 2012-2013 influenza season. Conference abstract. Paper presented at: ECCMID; April 13-16, 2019; Amsterdam, Netherlands.



# Impatto Economico

Rumi F, Basile M

## Key Messages:

- Nel presente capitolo si è analizzato l'impatto in termini di assorbimento di risorse dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale dell'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente Efluelda nel setting assistenziale italiano nonché il suo profilo di costo efficacia nel confronto con le alternative attualmente disponibili.
- In particolare, nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione "cardiorespiratoria" ovvero, approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, emerge un profilo di costo-efficacia dominante, con una probabilità di costo-efficacia del 100% già ad una disponibilità a pagare di €15.000/QALY. Nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione direttamente attribuibile all'influenza, Efluelda risulta associato ad un profilo di costo-efficacia con un ICER pari a €9.430.
- Nel confronto con il vaccino adiuvato trivalente, considerando per questo una relative efficacy dello 0% verso i vaccini tradizionali, Efluelda risulta costo-efficace con un ICER pari a € 8.835. Considerando, invece, un'efficacia relativa del 6% e del 12%, l'ICER risulta pari a € 11.231 e € 15.331 rispettivamente, definendo un profilo di costo-efficacia favorevole per l'economia di riferimento. Anche nel confronto con l'adiuvato quadrivalente, Efluelda risulta avere, in tutte le simulazioni condotte un profilo di costo-efficacia favorevole o dominante.
- In termini di impatto sul budget, utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria", si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari per quanto concerne le ospedalizzazioni evitate pari -92.755.638 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). Il risparmio è più contenuto in termini di assorbimento di risorse sanitarie ma comunque presente anche negli altri driver di costo considerati (prescrizione di medicinali, visite dal MMG e accessi al pronto soccorso). Tali risparmi sono incrementali, e raggiungono il loro apice nel terzo anno dell'orizzonte temporale. I costi di acquisizione e somministrazione di Efluelda sono più che compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione risultando in un risparmio grazie alla nuova tecnologia di oltre 4€Mio € (al prezzo massimo di cessione al SSN); considerando un prezzo scontato, il risparmio complessivo per il SSN sale ad oltre 31Mio€.
- Infine, l'analisi condotta da ALTEMS prende in considerazione la sola prospettiva dell'SSN: sono state tuttavia condotte simulazioni che tenessero in considerazione anche la prospettiva sociale; tali simulazioni hanno portato a determinare ulteriori risparmi in termini di perdita di produttività evitata. Trattandosi di una popolazione anziana, abbiamo ritenuto di non discutere ampiamente tale prospettiva poiché la fascia di età presa in considerazione nel modello è altresì caratterizzata da una bassa *work force participation*.

## INTRODUZIONE

Per la stima dell'introduzione di Efluelda setting assistenziale italiano, l'Alta Scuola di

Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) ha adattato un modello di valutazione economica sviluppato da Sanofi Pasteur, realizzando un'analisi attraverso due modelli

farmaco economici:

- un modello di budget impact che mira a valutare l'assorbimento di risorse totale ipotizzando una diffusione incrementale di Efluelda (vaccino ad alto dosaggio quadrivalente - QIV-HD) nella pratica clinica italiana nei 3 anni successivi alla sua introduzione
- un modello di costo-efficacia che propone una valutazione in termini di costi incrementali, QALY incrementali e rapporto incrementale tra costi e benefici (ICER) rispetto alle alternative oggi in uso.

Si tratta di una versione aggiornata di un precedente modello sviluppato per la valutazione del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio trivalente, già utilizzato in contesti internazionali come Australia, Canada, e Stati Uniti, paesi in cui il vaccino ad alto dosaggio trivalente è in uso da alcuni anni.

I risultati ottenuti sono coerenti con le diverse valutazioni farmaco-economiche che sono state condotte - per il vaccino ad alto dosaggio trivalente - in vari paesi tra cui Australia, Canada, Inghilterra, Galles e Stati Uniti, secondo cui l'uso del -vaccino ad alto dosaggio (HD) al posto dello standard dose (SD) rappresenta una strategia efficace per la prevenzione dell'influenza per i soggetti di età  $\geq 65$  anni, riducendo il ricorso all'assistenza sanitaria (compresi i ricoveri ospedalieri associati all'influenza e i decessi) [1-7].

Questi risultati a favore del vaccino ad alto dosaggio sono stati costanti indipendentemente dai metodi utilizzati o dalle prospettive considerate (soggetto pagatore e società). Il fattore principale del miglior rapporto costo-efficacia è stata la riduzione della frequenza dei ricoveri ospedalieri legati all'influenza e dei costi corrispondenti, in misura tanto maggiore quanto più la definizione di ospedalizzazione rifletteva il burden ampio e per lo più nascosto della malattia influenzale. In conclusione, la strategia di vaccinazione dei soggetti di età  $\geq 65$  anni con QIV-HD rispetto a QIV-SD può comportare un importante beneficio in termini di salute pubblica. La vaccinazione con QIV-HD è una strategia molto efficace dal punto di vista economico e potenzialmente superiore vista l'entità delle cure evitate (ricoveri ospedalieri, visite al pronto soccorso, SSR).

## ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

### Prospettiva dell'analisi farmaco economica

Nel caso base, l'analisi verrà condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

### Popolazione

La popolazione presa come riferimento ai fini dell'analisi è la popolazione con età maggiore o uguale a 65 anni.

### Comparatore dell'analisi

Nel caso base, descritto nel paragrafo successivo, l'analisi comparativa sarà incentrata sul confronto tra Efluelda e il vaccino "standard dose" quadrivalente. Per quanto concerne lo scenario alternativo, verrà condotta anche un'analisi comparativa tra il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio e l'adiuvato trivalente e quadrivalente. I motivi delle scelte dei comparatori nei diversi scenari sono illustrati nel paragrafo relativo alla descrizione del modello.

### Orizzonte temporale

I costi e gli outcome correlati all'influenza sono analizzati in una singola stagione influenzale. Gli anni di vita (LY) e gli anni di vita pesati per la qualità (QALY) vengono analizzati in un orizzonte *lifetime*.

### Tasso di sconto

Il modello prevede un tasso di sconto del 3% esclusivamente per gli outcome. Il valore dello sconto viene sottoposto all'analisi di sensibilità deterministica.

### Descrizione del modello

Il modello di costo-efficacia, realizzato in osservanza delle indicazioni dell'OMS per la valutazione dei vaccini antinfluenzali, permette di confrontare 2 strategie vaccinali in una coorte di popolazione, nel nostro caso quella degli over 65, in un orizzonte temporale di un anno, essendo la malattia stagionale, estendendo poi l'orizzonte temporale degli effetti ("outcome") considerati. Le conseguenze in termini di decessi prematuri a causa dell'influenza sono espresse in anni di vita (LYs) e anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), considerando la speranza di vita degli individui interessati. Essendo un modello statico, non tiene conto dell'immunità di gregge, come suggerito dalle linee guida OMS e ISPOR in caso di immunizzazione di

persone anziane [8]. Per stimare gli outcomes di interesse, il modello è composto da 3 alberi decisionali, rappresentati dai percorsi non mutualmente esclusivi:

- Visite mediche (MMG) e Accessi al Pronto Soccorso
- Ricoveri
- Mortalità

Questi alberi decisionali sono utilizzati per ogni vaccino considerato nel modello, consentendo così di stimare ciascun outcome individualmente sotto tutti i possibili scenari.

L'impatto complessivo di una strategia vaccinale nella popolazione è stimato considerando gli outcomes di ciascun albero decisionale.

La struttura completa del modello è illustrata nella Figura 1.

Il modello stima innanzitutto la probabilità di influenza (numero di casi di influenza) nella popolazione considerata sulla base del tasso di attacco del virus; utilizza poi l'efficacia di ciascun vaccino considerato (strategia vaccinale) nella prevenzione dell'influenza per stimare la probabilità di avere un caso di influenza nella popolazione. Questa probabilità è quindi specifica per ciascun

vaccino utilizzato (strategia vaccinale). Nei pazienti con influenza, la probabilità di andare incontro a visita medica e/o accesso al pronto soccorso è assunta essere uguale per tutti i vaccini considerati, e non è mutualmente esclusiva (i pazienti possono accedere ad entrambe i servizi). Quindi, l'utilizzo di queste risorse - visite mediche, accessi al pronto soccorso - è direttamente legato all'attack rate dell'influenza, e all'efficacia verso i casi di influenza confermati in laboratorio specifica del vaccino considerato. Lo stesso si dirà per i decessi. Le ospedalizzazioni, invece, possono essere stimate attraverso 2 approcci diversi, mutualmente esclusivi:

1. ricoveri direttamente collegati all'influenza, quindi dipendenti dal verificarsi del caso (Figura 2). I ricoveri sono condizionati dall'influenza e calcolati solo all'interno della popolazione infetta. Il ricovero in ospedale è specifico per il ceppo, subordinato allo sviluppo dell'influenza, calcolato per ogni vaccino in base all'efficacia nella prevenzione dei casi di influenza;
2. ricoveri per cause diverse possibilmente collegate all'influenza, come documentate dagli investigatori del

FIGURA 1

## RAPPRESENTAZIONE DEL MODELLO STATICO – TUTTI GLI APPROCCI DISPONIBILI

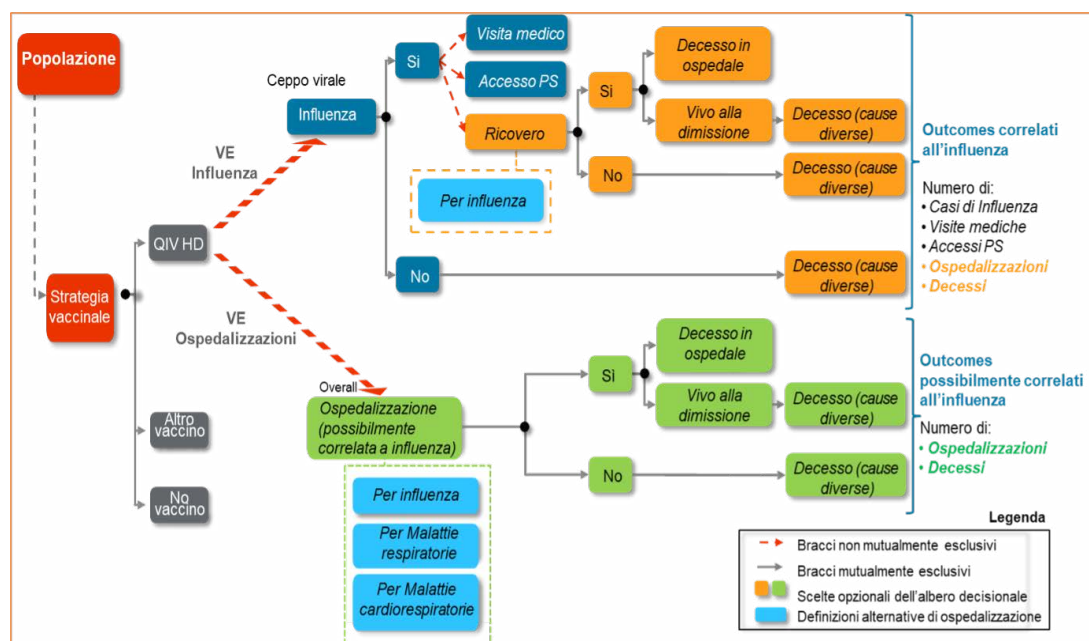


FIGURA 2

APPROCCIO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DIPENDENTE DALL'INFLUENZA

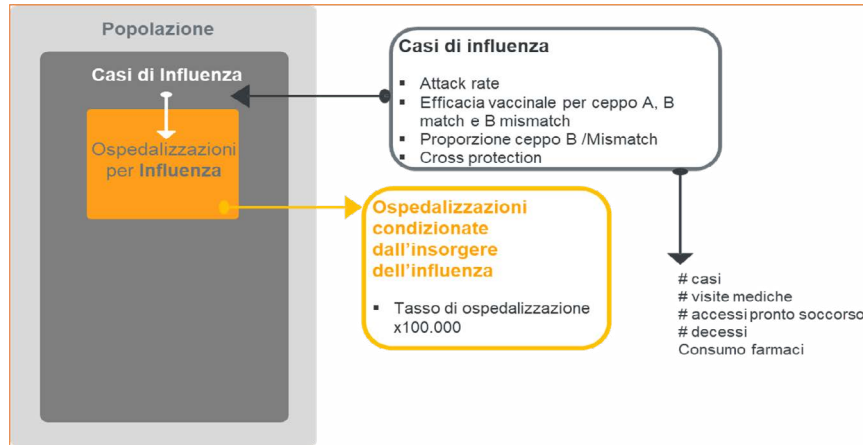
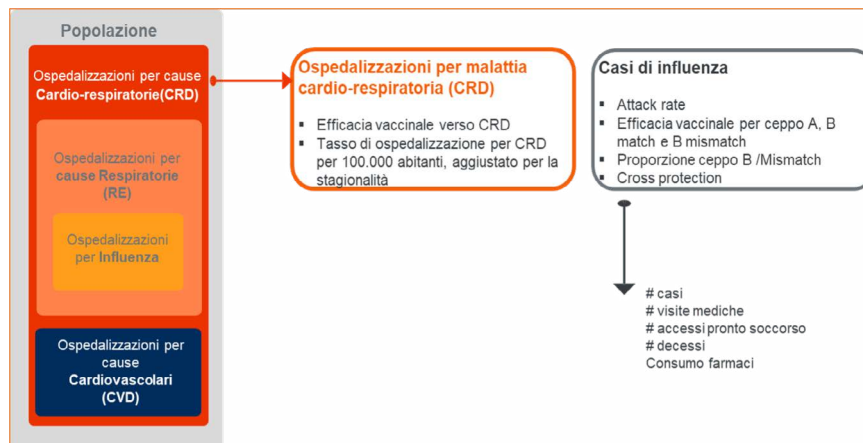


FIGURA 3

APPROCCIO ALL'OSPEDALIZZAZIONE POSSIBILMENTE COLLEGATA ALL'INFLUENZA



trial di efficacia FIM12 [Diaz Granados et al. 2014]. In questo caso i ricoveri sono una variabile **indipendente** dall'influenza (Figura 3); questo approccio considera le complicazioni possibilmente associate all'insorgere dell'influenza e determina il numero di ricoveri nella popolazione target inclusa nel modello, applicando le stime di efficacia relativa contro il ricovero (rispetto al vaccino quadrivalente a dosaggio standard). Questo approccio può essere utilizzato per il vaccino ad alto dosaggio in virtù dell'elevata quantità e qualità di evidenze circa l'efficacia relativa dimostrata nella

prevenzione di questo tipo di ricoveri, confermata nella vita reale, come documentato nella metanalisi di Lee et al, 2018.

Il modello consente di prendere in considerazione diverse definizioni di ricovero – dalla più ristretta alla più ampia:

- Influenza:** approccio che, se selezionato, impone al modello di considerare solo le ospedalizzazioni associabili all'insorgenza dei sintomi influenzali;
- Malattie respiratorie:** approccio che considera, oltre alle prime, anche le ospedalizzazioni associate a condizioni respiratorie diverse da quelle

- direttamente collegate all'influenza;
- c) **Malattia cardio-respiratoria:** approccio che, oltre alle precedenti, include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza.
- d) **All Cause:** tale approccio presuppone che la vaccinazione possa avere un impatto sulle ospedalizzazioni per tutte le cause.

L'uso di definizioni di ricovero meno specifiche consente al modello di tenere conto delle complicanze correlate all'influenza che in genere non sono attribuite direttamente alla malattia influenzale, bensì alle complicanze secondarie che potrebbero insorgere a causa dell'influenza. Questo secondo approccio, quindi, consente di catturare il burden nascosto dell'influenza, collegato ad eventi respiratori e/o cardiovascolari di cui l'influenza possa essere causa scatenante, seppur non riconosciuta e

codificata, come accade nella gran parte dei casi anche nel nostro Paese [9].

Questo approccio alle ospedalizzazioni è quello utilizzato nel caso base della valutazione qui illustrata, per avere un quadro complessivo della stima di assorbimento di risorse del Sistema Sanitario Nazionale che comportano le diverse strategie vaccinali considerate. Pur essendo documentata in letteratura l'efficacia del vaccino ad alto dosaggio nel prevenire le ospedalizzazioni da tutte le cause (+9,1% - IC 2,4-15,3) [10], per motivi conservativi questa definizione di ricovero non verrà considerata; l'ampio impatto dell'influenza sarà valutato nel nostro caso base fino alla definizione di ricovero per malattia cardio-respiratoria. I motivi di ospedalizzazione considerati nell'analisi sono quelli su cui il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio ha dimostrato avere impatto, e possibilmente causati da influenza, come riportati nel lavoro di Bertolani et al., ed illustrati nella seguente Tabella 1:

TABELLA 1

DIAGNOSI DEI RICOVERI OSPEDALIERI E RELATIVI CODICI ICD-9-CM.	
CODICE ICD-9-CM	DIAGNOSI
422	Miocardite acuta
427	Aritmie cardiache
428	Insufficienza cardiaca
460	Rinofaringite
461	Sinusite acuta
462	Faringite acuta
463	Tonsillite acuta
464	Laringite e tracheite acuta
465	Infezioni acute delle vie respiratorie superiori a localizzazioni multiple o non specificate
466	Bronchite e bronchiolite acuta
481	Polmonite pneumococcica
482	Altre polmoniti batteriche
483	Polmoniti da organismi specificati
484	Polmoniti da malattie infettive classificate altrove
485	Broncopolmonite, agente non specificato
486	Polmonite, agente non specificato
487	Influenza
490	Bronchite non specificata
491	Bronchite cronica

TABELLA 1

DIAGNOSI DEI RICOVERI OSPEDALIERI E RELATIVI CODICI ICD-9-CM.	
CODICE ICD-9-CM	DIAGNOSI
492	Enfisema
493	Asma
494	Bronchiectasie
495	Alveolite allergica estrinseca
496	Ostruzioni croniche delle vie respiratorie, non classificate altrove
500	Pneumoconiosi dei lavoratori del carbone
501	Asbestosi
502	Altre pneumoconiosi da silice e silicati
503	Pneumoconiosi da altre polveri inorganiche
504	Pneumoconiosi da inalazione di altre polveri
505	Pneumoconiosi, non specificata
506	Manifestazioni morbose respiratorie da inalazione di fumi e vapori chimici
507	Polmonite da solidi e liquidi
508	Manifestazioni morbose respiratorie da altri e non specificati agenti esterni
510	Empiema
511	Pleurite
512	Pneumotorace
513	Ascesso del polmone e del mediastino
514	Congestione e ipostasi polmonare
515	Fibrosi polmonare post-infiammatoria
516	Altre pneumopatie alveolari e parietoalveolari

In questo caso base il comparatore è il vaccino a dosaggio standard, in quanto non sono disponibili per il vaccino adiuvato solide evidenze di efficacia relativa nella prevenzione di questi esiti clinici. Per il vaccino Efluelda esistono invece solidi dati a supporto dell'efficacia verso questo tipo di ospedalizzazioni: la disponibilità di questa evidenza clinica di elevata qualità per il vaccino ad alto dosaggio è un elemento di chiara differenziazione rispetto al vaccino adiuvato, oltre che rispetto ai vaccini a dosaggio standard. Relativamente a questi ultimi, oltre ai noti vaccini antinfluenzali quadrivalenti a dosaggio standard prodotti su colture in uova embrionate di pollo (QIVE SD), è stato recentemente commercializzato in Italia un vaccino prodotto su coltura di cellule di rene canino (QIVc SD). Dato che non vi sono prove che dimostrino che il vaccino su coltura cellulare sia più efficace del vaccino

nella dose standard prodotto su uova, ancor più nella popolazione di età  $\geq 65$  anni, non c'è motivo di considerare un'efficacia diversa per il vaccino su coltura cellulare e il vaccino prodotto su uova. Pertanto, nel modello si assume un'efficacia simile per i vaccini QIVc SD e QIVE SD, e si fa complessivo riferimento al vaccino QIV-SD. Si ricorda che i dati di efficacia clinica dimostrati con il vaccino ad alto dosaggio trivalente (TIV HD) sono trasferiti alla formulazione quadrivalente (QIV-HD) in virtù dello studio di immuno-bridging QHD00013 (RCT) dettagliato nei domini di Sicurezza ed Efficacia del presente report. Al fine di valorizzare le ospedalizzazioni in termini di valutazione economica, vengono utilizzati i seguenti parametri:

- Tassi di ricovero;
- Copertura vaccinale;
- Efficacia del vaccino;
- Costi del ricovero e durata.

Anche riguardo alla mortalità, il modello considera due differenti approcci:

1. Mortalità condizionata allo sviluppo dell'influenza: questo approccio presuppone un rischio di mortalità associato a infezione influenzale e indipendente da qualsiasi altro risultato clinico. Una probabilità di morte in base all'influenza viene applicata ai casi di influenza. La mortalità è condizionata allo sviluppo dell'influenza.
2. Mortalità subordinata al ricovero in ospedale: questo approccio presuppone che tutta la mortalità correlata all'influenza abbia innescato in anticipo un approccio di ospedalizzazione. La mortalità viene determinata applicando una probabilità di morte ospedaliera agli episodi di ricovero. La mortalità è subordinata al ricovero in ospedale.

In tutte le analisi descritte viene preso come riferimento il primo approccio alla mortalità, condizionata allo sviluppo dell'influenza. Tale approccio è stato scelto sulla base delle evidenze a disposizione per il contesto italiano. Questi alberi decisionali sono clonati per ogni

vaccino considerato nel modello, consentendo così di stimare ciascun outcome individualmente sotto tutti i possibili scenari.

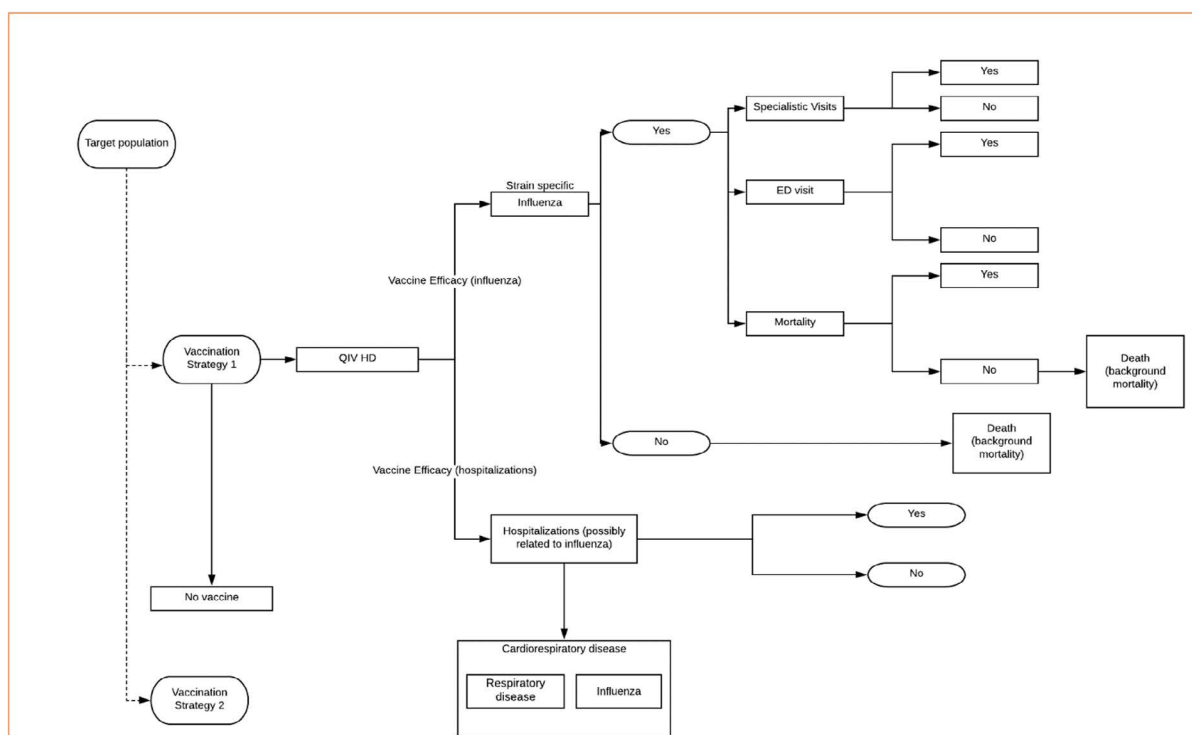
La Figura 4 illustra la struttura del modello specifico utilizzato per la valutazione economica nel caso base.

Nell'analisi aggiuntiva, estremamente restrittiva, in cui i ricoveri sono condizionati dall'influenza e calcolati solo all'interno della popolazione infetta, e che tiene quindi conto solo delle ospedalizzazioni direttamente dipendenti dall'insorgere di un episodio influenzale, il vaccino ad alto dosaggio verrà confrontato oltre che con il vaccino a dosaggio standard, anche con il vaccino adiuvato trivalente e quadrivalente, considerando però diversi scenari deterministici, per tener conto della significativa incertezza nelle evidenze di efficacia ed effectiveness del comparatore adiuvato nella prevenzione dell'influenza e delle ospedalizzazioni ad essa direttamente attribuibili.

Questo è dovuto alla mancanza per il vaccino adiuvato di RCT di efficacia relativa verso il vaccino a dosaggio standard. Inoltre, 4 su

FIGURA 4

## STRUTTURA DEL MODELLO – CASO BASE, RICOVERI PER INFLUENZA E COMPLICANZE CARDIO RESPIRATORIE



6 studi osservazionali inclusi in una review sistematica non hanno identificato differenze statisticamente significative tra aTIV e altri vaccini a dosaggio standard [11] e un recente studio caso-controllo in UK non ha identificato benefici significativi per aTIV verso vaccini non adiuvati nella stagione influenzale 2018/19 [12]. Infine, ricordiamo che come recentemente illustrato da una valutazione indipendente prodotta dall'organo tecnico del Governo canadese (NACI, *National Advisory Committee on Immunization*) che ha condotto una revisione della letteratura secondo la metodologia GRADE delle evidenze scientifiche dei vaccini antinfluenzali, ci sono evidenze insufficienti che aTIV sia efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per influenza e relative complicanze rispetto all'utilizzo di un vaccino a dosaggio standard [13]. Alla stessa conclusione sono giunti più recentemente ECDC e STIKO, che hanno condotto alla fine del 2020 un assessment dei diversi vaccini influenzali con metodologia GRADE [14-16].

Inoltre, sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *The Lancet Infectious Disease* i risultati di uno studio clinico randomizzato del vaccino adiuvato quadrivalente (aQIV) condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia clinica nella prevenzione della malattia influenzale confermata in laboratorio (RT-PCR) in soggetti over 65 anni vaccinati con aQIV in confronto a soggetti vaccinati con un vaccino comparatore non influenzale. Lo studio clinico è però fallito perché l'obiettivo primario non è stato raggiunto [17].

La Tabella 2 riassume le diverse analisi di scenario effettuate.

Il modello di budget impact prevederà il

caso base della seguente analisi considerando una composizione del mercato, però, che comprenda uno scenario "senza" Efluelda (QIV-SD; aTIV) ed uno scenario "con" Efluelda (QIV-HD; QIV-SD; aTIV). Per i vaccini a dose standard e i vaccini adiuvati, a causa della mancanza di evidenze e dati nel determinarne l'efficacia contro i ricoveri non strettamente dovuti a cause respiratorie, si assume che essi offrano solo protezione contro i ricoveri respiratori. Il modello utilizza la percentuale di ricoveri dovuti a cause respiratorie all'interno di ciascuna definizione per determinare l'impatto di questi vaccini nella prevenzione degli eventi di ricovero.

## INPUT DEL MODELLO

La Tabella 3 riassume i valori puntuali dei parametri di input. In Appendice 1 e 2, sono riportati i parametri e le distribuzioni per l'analisi di sensibilità probabilistica e deterministica.

L'"*attack rate*" è stato estrapolato da Somes et al. 2018, non essendo disponibile uno studio condotto nel contesto nazionale.

Riguardo agli accessi in pronto soccorso e alle visite dal medico di medicina generale i dati sono stati estrapolati da studi condotti nel setting sanitario italiano.

Relativamente ai ricoveri il modello computa il tasso di ospedalizzazione per 100.000 abitanti e i corrispondenti tassi di copertura del vaccino per le popolazioni target oggetto dell'analisi (65+). L'ultimo dato di copertura disponibile al momento della stesura di questo lavoro

TABELLA 2

### SOMMARIO DELLE DIVERSE ANALISI EFFETTUATE

QIV-HD VERSO:	QIV-SD	aTIV			aQIV
<b>Ospedalizzazioni per influenza e cause cardiorespiratorie</b>	<b>CASO BASE</b>	Non possibile per mancanza di dati consistenti e/o di buona qualità			Analisi aggiuntiva
<b>Ospedalizzazioni direttamente attribuibili a influenza</b>	Analisi aggiuntiva	Scenario 1* rVE 0%	Scenario 2* rVE 6%	Scenario 3* rVE 12%	Analisi aggiuntiva

\*Scenario 1: rVE per aTIV vs TIV-SD 0% [12, 13]; Scenario 2: rVE per aTIV verso TIV-SD 6% [18]; Scenario 3: rVE per aTIV verso TIV-SD 12% [19].

TABELLA 3

PARAMETRI DI INPUT		
PARAMETRO	DATO DI INPUT	FONTE
Popolazione 65+	13.644.363	Popolazione Istat, 2018 [20]
Copertura vaccinale 65+	54,6%	Ministero della Salute, stagione 2019/2020 <sup>t</sup> [21]
Attack rate 65+	7,2%	Somes et al. 2018 [22]
Probabilità di accesso al pronto soccorso 65-74 aa	0,57%	Trucchi, 2019 [23]
Probabilità di accesso al pronto soccorso 75+ aa	1,07%	Trucchi, 2019 [23]
Probabilità di effettuare una visita dal MMG	38,6%	Capri, 2018 [24]
Tasso di ospedalizzazione per 100.000 per influenza e cause cardio-respiratorie	5.801	Calcolato da Bertolani et al., 2018 [9]
% di ospedalizzazioni durante la stagione influenzale	60%	Assumption
Proporzione di ospedalizzazioni a causa di infezioni respiratorie	49,7%	Calcolato da Bertolani et al., 2018 [9]
Excess Mortality Rate (per 100,000)	143,9	Rosano et al. 2019 [25]
Probabilità di morte condizionata allo sviluppo dell'influenza 65-74 aa	2,58%	Calcolato
Probabilità di morte condizionata allo sviluppo dell'influenza 75+ aa	2,75%	Calcolato
Background Mortality 65-74 aa	1,17%	ISTAT, Tabelle di mortalità (2018) [20]
Background Mortality 75+ aa	4,20%	ISTAT, Tabelle di mortalità (2018) [20]

corrisponde al 54,6% per la popolazione target dell'analisi (65+) nella stagione 2019/2020.

Dal paper di Bertolani è stata presa la somma dei ricoveri annui ospedalieri stratificati per ICD-9-CM (influenza, patologie respiratorie e circolatorie). Questi dati non sono però stratificati per età: si è quindi proceduto a riproporcionarli sulla popolazione target (65+) assumendo che il 63% dei ricoveri avvenissero sulla popolazione anziana, come documentato in letteratura [26]. La media delle proporzioni ottenute sulle popolazioni è stata utilizzata per stimare il numero di ricoveri "possibly related to influenza" nella popolazione over 65.

Nell'ambito dei parametri relativi alle ospedalizzazioni, il modello richiedeva di indicare la percentuale di ospedalizzazioni che si verificano durante la stagione influenzale. Non essendoci a disposizione un dato robusto nel contesto sanitario italiano, viene fatto

ricorso ad un'assunzione, identificando questa percentuale nel 60%, in considerazione della concentrazione dei ricoveri visibile nel periodo invernale.

Il modello richiedeva di inserire la proporzione di ospedalizzazioni a causa di infezioni respiratorie sul totale delle ospedalizzazioni per cause cardiorespiratorie. Questo dato è stato calcolato pari al 49,7% dallo stesso paper di Bertolani, 2018 utilizzato per quantificare l'"hospitalization" rate generale.

Infine, riguardo alla mortalità, il modello considera l'"excess mortality rate" oltre che la "background mortality" sulla popolazione generale 65+. La probabilità di morte (tutte le cause) subordinata allo sviluppo dell'influenza è stata calcolata come mortalità in eccesso durante la stagione influenzale dallo studio di Rosano et al. 2019. Tale probabilità è stata calcolata dal valore dell'"excess mortality"

durante la stagione influenzale divisa per l'“*attack rate*” in una coorte con la medesima proporzione di popolazione vaccinata.

## DATI DI EFFICACIA

In questa sezione vengono descritti i parametri di efficacia utilizzati all'interno dell'analisi di costo-efficacia.

Nella Tabella 4 viene indicata l'efficacia del vaccino a dose standard trivalente e del vaccino a dose standard quadrivalente a seconda del ceppo influenzale nella popolazione di riferimento (65+).

Viene altresì considerata la proporzione dei casi influenzali a seconda del ceppo e la proporzione di “*matched B strain cases*” (Tabella 5).

Attraverso i parametri soprariportati viene calcolata l'efficacia per il vaccino a dose standard trivalente e il vaccino a dose standard quadrivalente nella prevenzione dell'influenza, riportata nella Tabella 6.

Per il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (Eflueda) viene considerata l'efficacia relativa rispetto al vaccino a dose standard quadrivalente riportato nella Tabella 7.

TABELLA 4

EFFICACIA DEL VACCINO A SECONDA DEL CEPPLO INFLUENZALE				
	VE CEPPLO A	VE CEPPLO B	VE CEPPLO B MISMATCH	FONTE
<b>Efficacia del vaccino %</b>	46%	46%	28%	Baguelin et al. 2015 [27]

TABELLA 5

PROPORZIONE CASI INFLUENZA PER CEPPLO E PROPORZIONE MISMATCH CEPPLO B		
	VALORE MEDIO	FONTE
<b>Proporzione influenza A</b>	70,2%	Orsi et al. 2018 [28]
<b>Proporzione influenza B</b>	29,8%	Orsi et al. 2018 [28]
<b>Proporzione match influenza B</b>	34,0%	Puzzelli et al. 2019 [29]

TABELLA 6

EFFICACIA DEL VACCINO TIV-SD E QIV-SD NELLA PREVENZIONE DELL'INFLUENZA		
	TIV-SD*	QIV-SD*
<b>Efficacia del vaccino %</b>	42,5%	46,0%

(\*) questi valori vengono calcolati sulla base delle stime di efficacia dal lavoro di Baguelin et al. 2015 [27] e di Fleming et al. 2010 [30] e considerano la proporzione di casi influenzali rispetto al ceppo (A, B) [28, 29].

TABELLA 7

EFFICACIA RELATIVA DEL VACCINO QIV-HD VS. QIV-SD NELLA PREVENZIONE DELL'INFLUENZA	
	QIV-HD*
<b>Efficacia relativa del vaccino %</b>	+24,2%

(\*) Diaz Granados et al. (2014) [31] dimostra l'efficacia relativa di TIV HD vs TIV-SD (FIM12 Trial). I dati di efficacia clinica dimostrati con il vaccino ad alto dosaggio trivalente (TIV HD) sono trasferiti alla formulazione quadrivalente (QIV-HD) in virtù dello studio di immuno-bridging QHD00013 (RCT) dettagliato nei domini di efficacia e sicurezza.

In merito all'efficacia delle alternative vaccinali e del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (Efluelda), nella Tabella 8 vengono riportati i parametri utilizzati per computare i risultati in termini di ospedalizzazioni evitate.

Per l'analisi aggiuntiva, viene inoltre considerata l'efficacia relativa del vaccino adiuvato trivalente rispetto allo standard dose trivalente. Rispetto a questo parametro è stata fatta un'analisi di sensibilità considerando tre diversi scenari i cui risultati verranno descritti brevemente nella sezione conclusiva (rVE 0% nel caso base; 6% e 12% in scenari alternativi). Nell'analisi aggiuntiva, gli scenari inerenti alle *relative efficacy* per aTIV vs TIV-SD sono stati considerati come segue, per tener conto della significativa incertezza nelle evidenze di efficacia ed effectiveness del comparator adiuvato nella prevenzione dell'influenza e delle ospedalizzazioni ad essa direttamente attribuibili:

- Scenario 1 (caso base): rVE per aTIV vs TIV-SD 0%, proveniente da dati recenti del Regno Unito sull'efficacia di aTIV in soggetti con più di 65 anni rispetto allo SD – [12]
- Scenario 2: rVE per aTIV verso TIV-SD 6% [18]

- Scenario 3: rVE per aTIV verso TIV-SD 12% [19]

Valori di utilità per stato di salute  
I valori delle utilità che caratterizza i pazienti di età superiore a 65 sono riportati in Tabella 9. Il dato è disponibile stratificato per fascia d'età e sesso.

I valori di disutilità per giornata con sintomi influenzali e per episodio di ospedalizzazione sono riportati nella Tabella 10.

La durata media della stagione influenzale in Italia è stata assunta pari a 6 mesi [34].

Per quanto riguarda la durata media dell'ospedalizzazione, questa è stata posta pari a 5,2 giorni in maniera conservativa, essendo questa durata relativa agli episodi di influenza senza considerare le complicanze cardio-respiratorie.

Nel lavoro di Bertolani et al. è infatti descritto come le giornate di degenza media per i ricoveri dovuti ad influenza (5,2 giornate) risultano essere inferiori rispetto a quelle relative alle ospedalizzazioni causate da patologie respiratorie e circolatorie (8,7 e 7,8 giornate, rispettivamente), in linea con il grado di severità delle malattie considerate [9].

TABELLA 8

PARAMETRI DI EFFICACIA DEI VACCINI NELLA PREVENZIONE DELLE OSPEDALIZZAZIONI ASSOCIATE A DISTURBI CARDIORESPIRATORI			
	MALATTIA CARDIO-RESPIRATORIA	MALATTIA RESPIRATORIA	FONTE
Efficacia del vaccino TIV-SD vs no vaccine %	13,9%	28%	Beyer, 2013* [32]
Efficacia del vaccino QIV-SD vs no vaccine %	14,60%	29,3%	Chit et al. 2015* [1]
Efficacia del vaccino QIV-HD vs QIV-SD %	18,2%		Lee et al. 2018 [10]

\* Assumendo che TIV-SD/ QIV-SD abbiano un'efficacia sulle sole ospedalizzazioni respiratorie attribuibili all'influenza

TABELLA 9

QUALITÀ DELLA VITA			
CLASSI DI ETÀ	FEMMINE	MASCHI	FONTE
65-74	0,877	0,907	Scalone et al. 2015 [33]
75+	0,829	0,879	

TABELLA 10

DURATA MEDIA DELL'OSPEDALIZZAZIONE E PERDITE DI UTILITÀ NEI SOGGETTI 65+		
	VALORE MEDIO	FONTE
Durata media dell'influenza (giorni)	6,00	ISS, Epicentro, Portale Influenza 2020 [34]
Durata media dell'ospedalizzazione correlata all'influenza (giorni)	5,20	Bertolani et al., 2018 [9]
Utilità media giornaliera durante il periodo influenzale	0,2947	Turner et al. 2003 [35]
Perdita di utilità correlate all'influenza	0,0098	Calcolato (differenza tra utilità basale e quella associata all'influenza aggiustata per la durata sindrome influenzale)
Perdita di utilità per episodio di ospedalizzazione	0,0092	

TABELLA 11

DATI DI COSTO E CONSUMO DI RISORSE ANALISI DI COSTO-EFFICACIA		
	COSTO UNITARIO	FONTE
<b>COSTO VACCINAZIONE</b>		
Vaccino QIV-SD	11,08 €	Gazzetta Ufficiale
Vaccino QIV-HD	32,27 €	Sanofi
Vaccino aTIV	6,99 €	Gazzetta Ufficiale
Vaccino aQIV	15,45 €	Prezzo massimo di cessione al SSN
<b>COSTI PER UTILIZZO RISORSE</b>		
Costo unitario di somministrazione	6,16 €	Colamesta et al. 2019 [36]
Prescrizione di farmaci per l'influenza	20,78 €	Pitrelli et al. 2016 [37]
Farmaci influenzali senza prescrizione medica	11,34 €	Dal Negro, 2018 [38]
Visita dal medico di base correlata all'influenza	20,66 €	Tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche [39]
Accesso al pronto soccorso correlato all'influenza	261,35 €	Rettifica decreto commissariale N°U00265 1° settembre 2014

## DATI DI CONSUMO DI RISORSE E DI COSTO

Il costo dei vaccini considerati nell'analisi è il prezzo ex-factory pubblicato in Gazzetta Ufficiale per quelli già autorizzati al commercio. Per Efluelda, si assume l'attuale prezzo massimo di cessione considerato lo sconto di legge rispetto il prezzo al pubblico. Ne segue che a prezzi eventualmente scontati rispetto a questa assunzione, i risultati delle analisi saranno migliorativi.

I costi diretti sono stati stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti e sulla

base di una revisione di letteratura limitata al setting sanitario italiano (Tabella 11).

Di seguito (Tabella 12) vengono riportati i costi relativi alle ospedalizzazioni. Per quanto riguarda il caso base viene considerata una media dei seguenti DRG per valorizzare economicamente le ospedalizzazioni con definizione cardiorespiratoria: 79, 80-81, 85-89, 92-93, 96-102, 565-566.

Lo scenario alternativo, contrariamente considera i seguenti DRG, per valorizzare economicamente le ospedalizzazioni con definizione "influenza": 89, 90. Al fine di stimare un valore più coerente con il setting

TABELLA 12

DATI DI COSTO DELLE OSPEDALIZZAZIONI		
GRUPPO DI ETÀ	COSTO UNITARIO	FONTE
<b>CASO BASE – OSPEDALIZZAZIONI PER INFLUENZA E COMPLICANZE CARDIORESPIRATORIE</b>		
65+	4.035,32 €	Dati “real world” provenienti dalla Regione Piemonte. Per la valorizzazione economica delle ospedalizzazioni vengono considerati i seguenti DRG:79; 80-81; 85-89; 92-93;96-102; 565-566
<b>SCENARIO ALTERNATIVO – OSPEDALIZZAZIONI DIRETTAMENTE CORRELATE ALL’INFLUENZA</b>		
65 - 74	2.919,43 €	DRG medio 89/90: "Polmonite semplice e pleurite", età >17 anni con / senza comorbidità - (50% con comorbidità; 50% senza comorbidità - gruppo 65-74 anni) DRG medio 89/90: "Polmonite semplice e pleurite", età >17 anni con / senza comorbidità - (75% con comorbidità; 25% senza comorbidità - gruppo 75+ anni) DRG medio 89/90: "Polmonite semplice e pleurite", età >17 anni con / senza comorbidità - (50% con comorbidità; 50% senza comorbidità - gruppo 65-74 anni) DRG medio 89/90: "Polmonite semplice e pleurite", età >17 anni con / senza comorbidità - (75% con comorbidità; 25% senza comorbidità - gruppo 75+ anni)

TABELLA 13

ASSUNZIONI DELL’ANALISI		
ASSUNZIONE	GIUSTIFICAZIONE	FONTE
<b>Proporzione ospedalizzazioni nella popolazione di riferimento = 63%</b>	Dato non stratificato per età; descritto in letteratura il carico disproporzionale nella popolazione anziana (CDC)	Calcolato da Bertolani et al., 2018 [9]
<b>Proporzione di ricoveri cardiorespiratori nella stagione influenzale = 60%</b>	Dato riportato come media annua, non mensilizzato; dalle curve di andamento si osservano picchi in corrispondenza della stagione influenzale	Calcolato da Bertolani et al., 2018 [9]
<b>Efficacia del vaccino QIVc SD= QIVe SD</b>	Assenza di dati di efficacia per il vaccino QIVc vs QIVe	RCP vaccino QIVc
<b>Indici epidemiologici basati su popolazione ISTAT Italia 2018</b>	Disponibilità data di copertura vaccinale più recente al 2019/2020	ISTAT; Ministero della Salute [20]
<b>Valorizzazione economica dell’ospedalizzazione basata su DRG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approccio “influenza”: i valori dei DRG “con e senza CC” sono stati pesati considerando la fascia d’età della popolazione target</li> <li>Approccio cardiorespiratorio: viene presa in considerazione una media dei DRG riportati in uno studio real world della Regione Piemonte</li> </ul>	Bellino et al. (2019) [40]

italiano, viene considerata una media pesata tra il DRG che prevede l’attivazione su un paziente con comorbidità e senza comorbidità. Si assume ci sia una percentuale del 50% di pazienti con comorbidità nel gruppo 65-74 e una percentuale del 75% nel gruppo 75+.

### ASSUNZIONI (Tabella 13)

#### Validazione e calibrazione del modello

Il modello è stato costruito sulla base delle “best-practices” individuate dall’ISPOR. Il

processo di adattamento al contesto sanitario italiano condotto dall'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) ha previsto un processo di calibrazione e validazione dei parametri inseriti all'interno del modello.

## RISULTATI E OUTPUT DEL MODELLO

### CASO BASE EFLUELDA (QIV-HD) VS STANDARD DOSE (QIV-SD) – DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI

Nel confronto dei costi si osserva come i risparmi di risorse nelle voci di costo analizzate

consentono di compensare totalmente il maggiore costo associato al vaccino. In particolare, relativamente alle ospedalizzazioni, il ricorso alla strategia QIV-HD implica un risparmio di risorse all'interno del pool di pazienti considerati nell'analisi pari a oltre -176Mio € (Tabella 14).

La strategia vaccinale in cui si utilizzi QIV-HD per tutta la popolazione 65+ vaccinata sarebbe quindi dominante, con un risparmio - al prezzo considerato - di circa -21€Mio. Naturalmente applicando prezzi eventualmente scontati, il risparmio aumenterebbe in maniera proporzionale allo sconto applicato.

Nel confronto tra gli outcome clinici associato alle due strategie emerge come i casi di influenza evitati dalla strategia basata su QIV-HD siano pari a 69.987. Tale riduzione incide anche su altri

TABELLA 14

ASSORBIMENTO DI RISORSE SANITARIE			
CASO BASE- QIV-HD vs QIV-SD, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI			
COSTI	STRATEGIA QIV-SD	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE
<b>Vaccino</b>	82.417.046 €	240.035.928 €	157.618.882 €
<b>Somministrazione</b>	45.820.307 €	45.820.307 €	0 €
<b>Medicinali con prescrizione</b>	5.903.800 €	5.342.427 €	-561.373 €
<b>Medicinali senza prescrizione</b>	8.346.644 €	7.552.988 €	-793.655 €
<b>Visite mediche correlate all'influenza</b>	5.869.707 €	5.311.576 €	-558.131 €
<b>Visite PS correlate all'influenza</b>	1.573.867 €	1.416.451 €	-157.416 €
<b>Ricoveri</b>	1.916.396.464 €	1.739.687.500 €	-176.708.964 €
<b>Totale</b>	<b>2.066.327.835 €</b>	<b>2.045.167.177 €</b>	<b>-21.160.658 €</b>

TABELLA 15

OUTCOMES CLINICI			
CASO BASE- QIV-HD vs QIV-SD, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI			
OUTCOME CLINICI	STRATEGIA QIV-SD	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE
<b>Casi di influenza</b>	736.036	666.048	-69.987
<b>Visite mediche correlate all'influenza</b>	284.110	257.095	-27.015
<b>Visite PS correlate all'influenza</b>	6.022	5.420	-602
<b>Ricoveri</b>	474.906	431.115	-43.791
<b>Decessi</b>	390.982	389.162	-1.820
<b>QALY</b>	121.296.794	121.313.772	16.978
<b>LY</b>	139.782.102	139.800.015	17.913

TABELLA 16

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA				
CASO BASE- QIV-HD vs QIV-SD, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI				
COSTI	STRATEGIA QIV-SD	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	151,44 €	149,89 €	-1,55 €	-
<b>LYs Totali</b>	10,2447	10,2460	0,00131	Dominante
<b>Costi Totali</b>	151,44 €	149,89 €	-1,55 €	-
<b>QALYs Totali</b>	8,8899	8,8911	0,001244	Dominante

parametri che stimano indirettamente l'impatto in termini di salute delle strategie, come ad esempio il numero di visite mediche correlate all'influenza (-27.015), il numero di visite in PS (-602) o il numero di ospedalizzazioni evitate (-43.791) (Tabella 15).

Dal confronto delle strategie che prevedono il ricorso al QIV-HD vs QIV-SD emerge come la nuova strategia sia associata al raggiungimento di QALY più elevato rispetto alla *standard of care* (8,8911vs 8,8899).

Al prezzo considerato, la strategia QIV-HD è associata ad un assorbimento di risorse medio per paziente inferiore rispetto a quello necessario per un paziente vaccinato con QIV-SD (€149,89 vs €151,44). Tali differenziali negativi sia in termini di outcome che di costi assorbiti, dati dal confronto tra le due strategie di prevenzione, determinano un profilo di costo-efficacia dominante per QIV-HD rispetto a QIV-SD (Tabella 16).

Dall'analisi di sensibilità univariata (DSA – *Deterministic Sensitivity Analysis*) emerge come il parametro la cui variazione impatta maggiormente sui risultati del base-case sia l'efficacia contro le ospedalizzazioni relativa dell'QIV-HD vs QIV-SD. Tale parametro ha una correlazione inversa rispetto al valore dell'ICER: un aumento di tale parametro comporta infatti una riduzione del valore del rapporto incrementale, mentre un suo aumento comporta una riduzione della costo-efficacia dell'QIV-HD nel confronto con l'QIV-SD. Si fa notare a questo proposito che i dati di efficacia considerati per il vaccino ad alto dosaggio sono molto solidi, provenendo da un RCT (FIM 12) e una metanalisi di 4 RCT e 3 studi di vita reale di solida metodologia [Lee et al., 2018].

Il parametro la cui variazione comporta il secondo maggiore impatto sui risultati ottenuti nel base-case è il costo del vaccino QIV-HD con una correlazione diretta rispetto all'andamento del rapporto di costo-efficacia: un aumento del valore di tale parametro comporta, infatti, un aumento del rapporto incrementale della costo-efficacia mentre una sua riduzione implica una decrescita nel valore dell'ICER con un miglioramento del profilo di sostenibilità economica della strategia preventiva QIV-HD.

In particolare, QIV-HD risulta essere dominante al prezzo considerato, e costo-efficace fino ad un prezzo di circa €104,00 considerando una soglia di accettabilità di 30.000€ per QALY.

Tra i parametri la cui variazione comporta lo scostamento più modesto sul rapporto incrementale della costo-efficacia vi è l'efficacia del vaccino QIV-SD contro l'influenza con un andamento inversamente correlato rispetto a quello del rapporto di costo-efficacia (Figura 5).

Per verificare la robustezza dei risultati ottenuti nel base-case, è stata realizzata un'analisi di sensibilità probabilistica in cui è stata considerata l'incertezza caratterizzante tutti i parametri inclusi nell'analisi al fine di determinare lo scostamento massimo dal risultato ottenuto mediante l'utilizzo del valore medio di ciascun parametro e misurare la probabilità di costo-efficacia del trattamento QIV-HD nel confronto con QIV-SD. I risultati dell'analisi probabilistica sono riportati in Figura 6: come è possibile constatare, il vaccino QIV-HD è una strategia dominante nella gran parte delle simulazioni effettuate. Dall'analisi si evince infatti come in una considerevole quantità di simulazioni l'alternativa che prevede l'utilizzo di Efluelda sia dominante rispetto

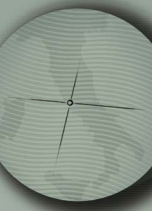


FIGURA 5

ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA (DSA–DETERMINISTIC SENSITIVITY ANALYSIS) – QIV-HD VS QIV-SD

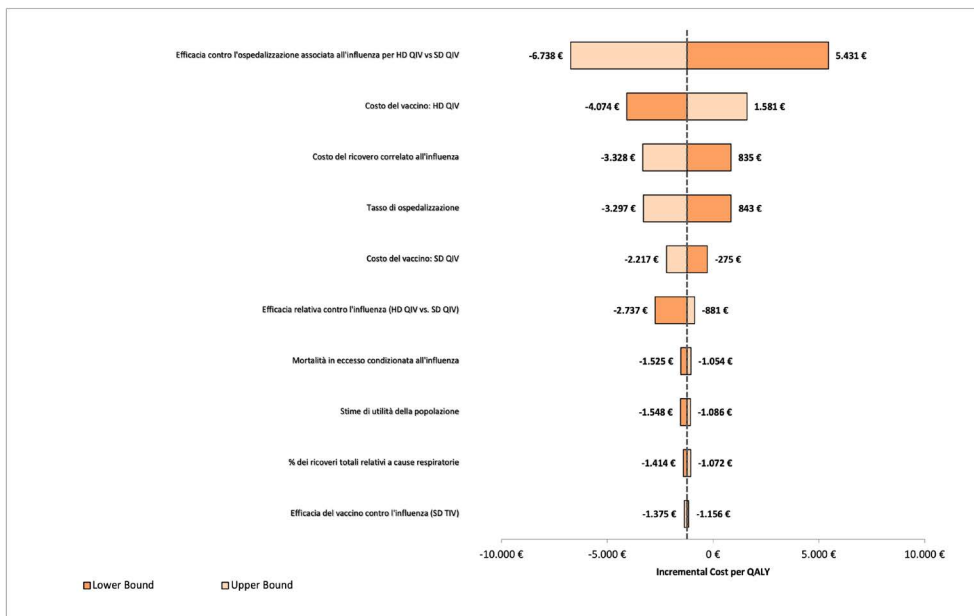
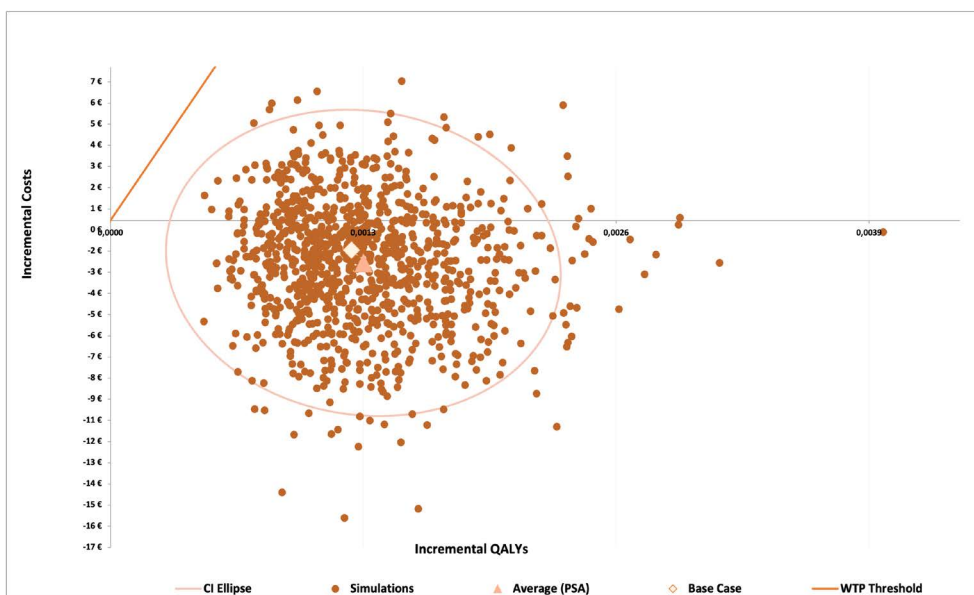


FIGURA 6

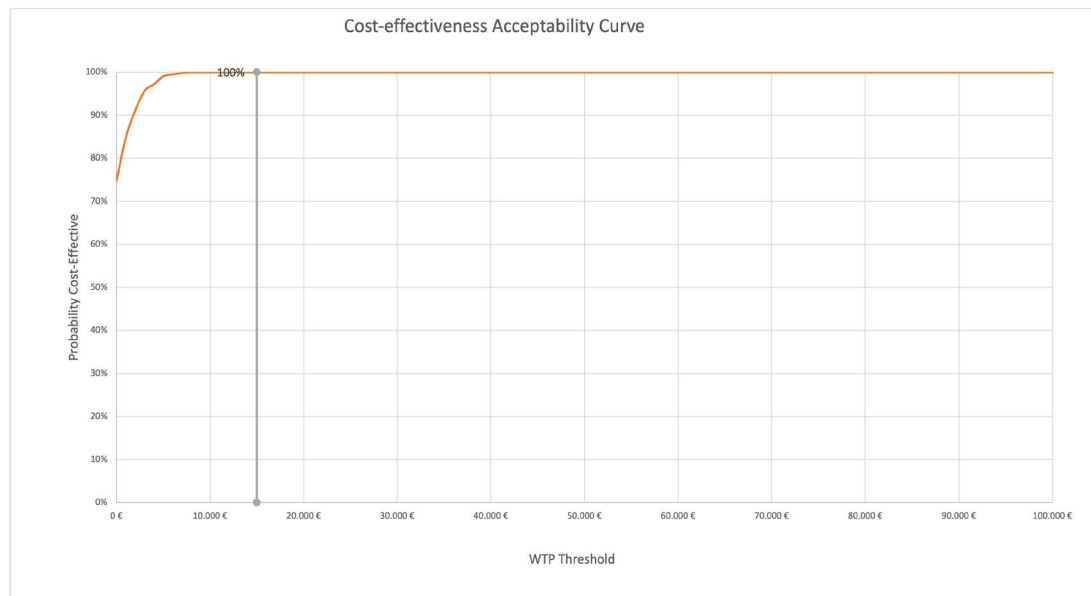
ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA (DSA–DETERMINISTIC SENSITIVITY ANALYSIS) – QIV-HD VS QIV-SD



al comparatore considerato nel caso-base. Dalla Figura 6 si evince anche la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi di sensibilità probabilistica dal momento che il caso-base risulta essere in prossimità delle media delle simulazioni realizzate (1.000).

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono riportati anche in Figura 7 sotto forma di curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC - *Cost-effectiveness Acceptability Curve*) dalla quale si evince, come già riscontrabile nel piano costo-efficacia, che

FIGURA 7

 CURVA DI ACCETTABILITÀ DELLA COSTO-EFFICACIA (CEAC – COST-EFFECTIVENESS ACCEPTABILITY CURVE)  
QIV-HD VS QIV-SD


la quasi totalità delle simulazioni effettuate è dominante e dunque la probabilità di costo-efficacia del trattamento è pari al 100% già per una disponibilità a pagare (WTP – *Willingness-to-pay*) per QALY guadagnato di €15.000.

#### ANALISI AGGIUNTIVA CON DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE SUBORDINATA A INFLUENZA; HIGH DOSE VS STANDARD DOSE & HIGH DOSE VS aTIV

Uno degli scenari alternativi al caso base è rappresentato dall'analisi comparativa di Efluelda e due comparatori: il vaccino standard dose quadrivalente e il vaccino adiuvato trivalente. In questo scenario alternativo, in considerazione degli scarsi dati di efficacia disponibili per il vaccino adiuvato, e della loro qualità, potrà essere selezionato solo l'approccio "*influenza*", dove i ricoveri sono condizionati dall'influenza e calcolati solo all'interno della popolazione infetta. In questo caso, il ricovero in ospedale è specifico per il ceppo e subordinato allo sviluppo dell'influenza. Tale approccio impone al modello – in maniera fortemente restrittiva – di considerare solo le ospedalizzazioni associabili all'insorgenza dei sintomi influenzali. In tale scenario, al fine di valutare gli outcomes di questa strategia

vaccinale, verrà altresì considerata l'efficacia relativa del vaccino adiuvato trivalente rispetto allo standard dose trivalente. Rispetto a questo parametro verranno presentati i risultati con tre diversi scenari (0, 6% e 12%) per tener conto, come sopra descritto, della significativa incertezza sui dati di efficacia relativa di questo vaccino, come anche ribadito dalle analisi GRADE svolte dalle Autorità Canadese NACI [NACI, 2018], da ECDC [ECDC, 2020] e STIKO [STIKO, 2020].

Gli scenari inerenti alla relative efficacy per aTIV vs TIV-SD sono stati considerati come segue:

- Scenario 1 (caso base): rVE per aTIV vs TIV-SD 0%, proveniente da dati recenti del Regno Unito sull'efficacia di aTIV in soggetti con più di 65 anni rispetto allo SD – [Pebody et al, 2020]
- Scenario 2: rVE per aTIV verso TIV-SD 6% [Puig-Barberà et al. 2013]
- Scenario 3: rVE per aTIV verso TIV-SD 12% [Mannino et al. 2012]-0%

Si presentano nella Tabella 17, i risultati di tutte le analisi aggiuntive effettuate in cui si evidenzia come la strategia vaccinale con Efluelda sia sempre costo-efficace al prezzo considerato, con valori di ICER ben al di sotto della Soglia di Disponibilità a Pagare (WTP – *Willingness to pay*) di 30.000€ per QALY.

Nella Tabella 17 viene presentato inoltre

il confronto tra QIV-HD e QIV-SD tenendo in considerazione i ricoveri condizionati dall'influenza. L'ICER derivante da questa comparazione risulta essere pari a 9.430 €. Anche in questo caso, come in tutte le analisi aggiuntive condotte l'ICER risulta ben al di sotto del "threshold" comunemente accettato per le tecnologie sanitarie sostenibili.

Nell'analisi aggiuntiva QIV-HD vs QIV-SD è stato altresì valutato che la strategia vaccinale con Efluelda rimane comunque un'alternativa costo efficace fino ad un prezzo di 77,2 €, considerando una soglia di accettabilità pari a 30.000€ per QALY.

Nel confronto con aTIV, vengono riportati

di seguito i prezzi soglia di costo-efficacia per tutti gli scenari di rVE di aTIV ipotizzati:

- rVE aTIV vs SD= 0% - 91,00 €
- rVE aTIV vs SD= 6% - 73,80 €
- rVE aTIV vs SD= 12% - 56,00 €

### EFLUELDA (QIV-HD) VS ADIUVATO QUADRIVALENTE (AQIV) – DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI

Uno degli scenari alternativi al caso base è rappresentato dall'analisi comparativa di Efluelda e il vaccino adiuvato quadrivalente. In

TABELLA 17

#### RISULTATI COSTO-EFFICACIA ANALISI AGGIUNTIVE – OSPEDALIZZAZIONI DIRETTAMENTE ATTRIBIBILI ALL'INFLUENZA

CASO BASE– QIV-HD vs QIV-SD, OSPEDALIZZAZIONI DIRETTAMENTE ATTRIBIBILI ALL'INFLUENZA				
	STRATEGIA QIV-SD	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	13,06 €	24,26 €	11,20 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2447	10,2460	0,00131	8,531 €
<b>Costi Totali</b>	13,06 €	24,26 €	11,20 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8905	8,8917	0,001188	9,430 €
ANALISI AGGIUNTIVE – QIV-HD vs ATIV, OSPEDALIZZAZIONI DIRETTAMENTE ATTRIBIBILI ALL'INFLUENZA				
HIGH DOSE VS ADJUVANTED TIV (RELATIVE EFFICACY: 0%)				
	STRATEGIA ATIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	10,92 €	24,26 €	13,34 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2443	10,2460	0,00167	7,992 €
<b>Costi Totali</b>	10,92 €	24,26 €	13,34 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8902	8,8917	0,001509	8,835 €
HIGH DOSE VS ADJUVANTED TIV (RELATIVE EFFICACY: 6%)				
	STRATEGIA ATIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	10,83 €	24,26 €	13,43 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2447	10,2460	0,00132	10,160 €
<b>Costi Totali</b>	10,83 €	24,26 €	13,43 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8905	8,8917	0,001196	11,231 €
HIGH DOSE VS ADJUVANTED TIV (RELATIVE EFFICACY: 12%)				
	STRATEGIA ATIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	10,74 €	24,26 €	13,52 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2450	10,2460	0,00097	13,870 €
<b>Costi Totali</b>	10,74 €	24,26 €	13,51 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8908	8,8917	0,000882	15,331 €

questo scenario alternativo, in considerazione degli scarsi dati di efficacia disponibili per il vaccino adiuvato, potrà essere selezionato solo l'approccio "influenza", dove i ricoveri sono condizionati dall'influenza e calcolati solo all'interno della popolazione infetta. In questo caso, il ricovero in ospedale è specifico per il ceppo e subordinato allo sviluppo dell'influenza. Tale approccio impone al modello – in maniera fortemente restrittiva - di considerare solo le ospedalizzazioni associabili all'insorgenza dei sintomi influenzali. In tale scenario, al fine di valutare gli outcomes di questa strategia vaccinale, verrà altresì considerata l'efficacia relativa del vaccino adiuvato quadrivalente rispetto allo standard dose quadrivalente. Rispetto a questo parametro verranno presentati i risultati con tre diversi scenari (0%, 6% e 12%) per tener conto, come sopra descritto, della significativa incertezza sui dati di efficacia relativa di questo vaccino, come anche ribadito dalle analisi GRADE svolte dalle Autorità Canadese NACI [NACI, 2018], da ECDC [ECDC, 2020] e STIKO [STIKO, 2020].

Gli scenari inerenti alla relative efficacy per aQIV vs QIV-SD sono stati considerati come segue:

- Scenario 1 (caso base): rVE per aQIV vs QIV-SD 0%, proveniente da dati recenti del Regno Unito sull'efficacia di aTIV in soggetti con più di 65 anni rispetto allo SD – [Pebody et al, 2020]
- Scenario 2: rVE per aQIV verso QIV-SD 6% [Puig-Barberà et al. 2013]
- Scenario 3: rVE per aQIV verso QIV-SD 12% [Mannino et al. 2012]-0%

Si presentano nella Tabella 18, i risultati di tutte le analisi aggiuntive effettuate in cui si evidenzia come la strategia vaccinale con Efluelda sia sempre costo-efficace al prezzo considerato, con valori di ICER ben al di sotto della Soglia di Disponibilità a Pagare (WTP – *Willingness to pay*) di 30.000€ per QALY.

Dal momento che il vaccino adiuvato quadrivalente è in corso di introduzione nella pratica clinica corrente, nonostante gli scarsi dati di efficacia disponibili per il vaccino adiuvato, è stata condotta anche l'analisi che

TABELLA 18

RISULTATI COSTO-EFFICACIA ANALISI AGGIUNTIVE- OSPEDALIZZAZIONI DIRETTAMENTE ATTRIBIBILI ALL'INFLUENZA				
HIGH DOSE VS ADJUVANTED QIV (RELATIVE EFFICACY: 0%)				
	STRATEGIA aQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	15,44 €	24,11 €	8,67 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2447	10,2460	0,00131	6.605 €
<b>Costi Totali</b>	15,44 €	24,11 €	13,34 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8905	8,8917	0,001188	7.301 €
HIGH DOSE VS ADJUVANTED QIV (RELATIVE EFFICACY: 6%)				
	STRATEGIA aQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	15,35 €	24,11 €	13,43 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2450	10,2460	0,00099	8.870 €
<b>Costi Totali</b>	15,35 €	24,11 €	13,43 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8908	8,8917	0,000893	9.805 €
HIGH DOSE VS ADJUVANTED QIV (RELATIVE EFFICACY: 12%)				
	STRATEGIA aQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	15,27 €	24,11 €	13,52 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2453	10,2460	0,00066	13.364 €
<b>Costi Totali</b>	15,27 €	24,11 €	13,51 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8911	8,8917	0,000599	14.733 €

TABELLA 19

RISULTATI COSTO-EFFICACIA ANALISI AGGIUNTIVE- EFLUELDA (QIV-HD) VS ADIUVATO QUADRIVALENTE (AQIV) – DEFINIZIONE DI OSPEDALIZZAZIONE: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI

CASO BASE- QIV-HD vs AQIV, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI			
COSTI	STRATEGIA AQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE
<b>Vaccino</b>	114.922.686 €	240.035.928 €	125.113.242 €
<b>Somministrazione</b>	45.820.307 €	45.820.307 €	0 €
<b>Medicinali con prescrizione</b>	5.903.800 €	5.342.427 €	-561.373 €
<b>Medicinali senza prescrizione</b>	8.346.644 €	7.552.988 €	-793.655 €
<b>Visite mediche correlate all'influenza</b>	5.869.707 €	5.311.576 €	-558.131 €
<b>Visite PS correlate all'influenza</b>	1.573.867 €	1.416.451 €	-157.416 €
<b>Ricoveri</b>	1.916.229.411 €	1.739.600.610 €	-176.628.800 €
<b>Totale</b>	<b>2.098.666.423 €</b>	<b>2.045.080.288 €</b>	<b>-53.586.135 €</b>

TABELLA 20

OUTCOMES CLINICI			
CASO BASE- QIV-HD vs AQIV, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI			
OUTCOME CLINICI	STRATEGIA AQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE
<b>Casi di influenza</b>	736.036	666.048	-69.987
<b>Visite mediche correlate all'influenza</b>	284.110	257.095	-27.015
<b>Visite PS correlate all'influenza</b>	6.022	5.420	-602
<b>Ricoveri</b>	474.864	431.094	-43.771
<b>Decessi</b>	390.982	389.162	-1.820
<b>QALY</b>	121.296.794	121.313.772	16.978
<b>LY</b>	139.782.102	139.800.015	17.913

considera le ospedalizzazioni cardiorespiratorie possibilmente correlate all'influenza in quanto nella prossima stagione influenzale, presumibilmente il vaccino adiuvato quadrivalente rappresenterà il principale comparatore del vaccino ad alto dosaggio (QIV-HD). Nella Tabella 19 vengono riportati i risultati dell'analisi sopradescritta.

Per la realizzazione di tale confronto, riferimento è stato fatto a quanto discusso nell'ambito del Comitato consultivo nazionale per l'immunizzazione (*National Advisory Committee on Immunization* – NACI) in cui si è assunta una efficacia relativa del vaccino aQIV nulla nel confronto con il vaccino SD-QIV. Nel confronto dei costi si osserva come i

risparmi di risorse nelle voci di costo analizzate consentono di compensare parzialmente il maggiore costo associato al vaccino. In particolare, relativamente alle ospedalizzazioni, il ricorso alla strategia QIV-HD implica un risparmio di risorse all'interno del pool di pazienti considerati nell'analisi pari a oltre -176. Mio €. Immaginando una strategia vaccinale in cui si utilizzi QIV-HD per tutta la popolazione 65+ vaccinata, si ha un risparmio - al prezzo massimo di cessione al SSN - di circa 53,5 Mio€. Nel confronto tra gli outcome clinici associato alle due strategie emerge come i casi di influenza evitati dalla strategia basata su QIV-HD siano pari a -69.987. Tale riduzione ha un impatto anche su altri parametri che stimano indirettamente l'impatto in termini di salute

TABELLA 21

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA				
CASO BASE- QIV-HD vs aQIV, OSPEDALIZZAZIONI: INFLUENZA ED EVENTI CARDIORESPIRATORI				
	STRATEGIA aQIV	STRATEGIA QIV-HD	DIFFERENZIALE	ICER
<b>Costi Totali</b>	153,82 €	149,9 €	-3,93 €	--
<b>LYs Totali</b>	10,2447	10,246	0,0013	<b>Dominante</b>
<b>Costi Totali</b>	153,82 €	149,9 €	-3,92 €	--
<b>QALYs Totali</b>	8,8899	8,8912	0,0012	<b>Dominante</b>

delle strategie, come ad esempio il numero di visite mediche correlate all'influenza (-27.015), il numero di visite in PS (-602) o il numero di ospedalizzazioni evitate potenzialmente correlate all'insorgere dei sintomi influenzali (-43.771) Tabella 20.

Dal confronto delle strategie che prevedono il ricorso al QIV-HD vs aQIV emerge come la nuova strategia sia associata al raggiungimento di QALY più elevato rispetto alla *standard of care* (8,8912 vs 8,8899).

Al prezzo assunto, la strategia QIV-HD è associata ad un assorbimento di risorse medio per paziente considerato nell'analisi lievemente inferiore rispetto a quello necessario per un paziente vaccinato con aQIV (€149,90 vs €153,82). Tali differenziali, negativi in termini di outcome e di costi assorbiti, dati dal confronto tra le due strategie di prevenzione, determinano un profilo di costo-efficacia dominante per QIV-HD rispetto a aQIV (Tabella 21).

Dall'analisi di sensibilità univariata (DSA – *Deterministic Sensitivity Analysis*) emerge come il parametro la cui variazione impatta maggiormente sui risultati del base-case sia l'efficacia contro le ospedalizzazioni relativa dell'QIV-HD vs QIV-SD (da cui è stimata l'efficacia relativa del vaccino adiuvato quadrivalente). Tale parametro ha una correlazione inversa rispetto al valore dell'ICER: un aumento di tale parametro comporta infatti una riduzione del valore del rapporto incrementale, mentre un suo aumento comporta una riduzione della costo-efficacia dell'QIV-HD nel confronto con l'QIV-SD. Si fa notare a questo proposito che i dati di efficacia considerati per il vaccino ad alto dosaggio sono molto solidi, provenendo da un RCT (FIM 12) e una metanalisi di 4 RCT e 3 studi di vita reale di solida metodologia

[Lee et al., 2018].

Il parametro la cui variazione comporta il secondo maggiore impatto sui risultati ottenuti nel base-case è l'efficacia relativa in termini di capacità di prevenire i casi di influenza del QIV-HD nel confronto con QIV-SD con una correlazione inversa rispetto all'andamento del rapporto di costo-efficacia: un aumento del valore di tale parametro comporta, infatti, un aumento del rapporto incrementale della costo-efficacia.

Tra i parametri la cui variazione comporta lo scostamento più modesto sul rapporto incrementale della costo-efficacia vi è l'efficacia del vaccino TIV-SD contro l'influenza con un andamento inversamente correlato rispetto a quello del rapporto di costo-efficacia (Figura 8).

Per verificare la robustezza dei risultati ottenuti nel base-case, è stata realizzata un'analisi di sensibilità probabilistica in cui è stata considerata l'incertezza caratterizzante tutti i parametri inclusi nell'analisi al fine di determinare lo scostamento massimo dal risultato ottenuto mediante l'utilizzo del valore medio di ciascun parametro e misurare la probabilità di costo-efficacia del trattamento QIV-HD nel confronto con aQIV. I risultati dell'analisi probabilistica sono riportati in Figura 9: come è possibile constatare, il vaccino QIV-HD è un'alternativa costo-efficace nella quasi totalità delle simulazioni effettuate. Dall'analisi si evince come in una considerevole quantità di simulazioni l'alternativa che prevede l'utilizzo di Efluelda sia dominante rispetto al comparatore considerato nel caso-base. Dalla figura si evince anche la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi di sensibilità probabilistica dal momento che il caso-base risulta essere in prossimità delle media delle simulazioni realizzate (1.000).

FIGURA 8

ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA (DSA–DETERMINISTIC SENSITIVITY ANALYSIS) – QIV-HD VS QIV-SD

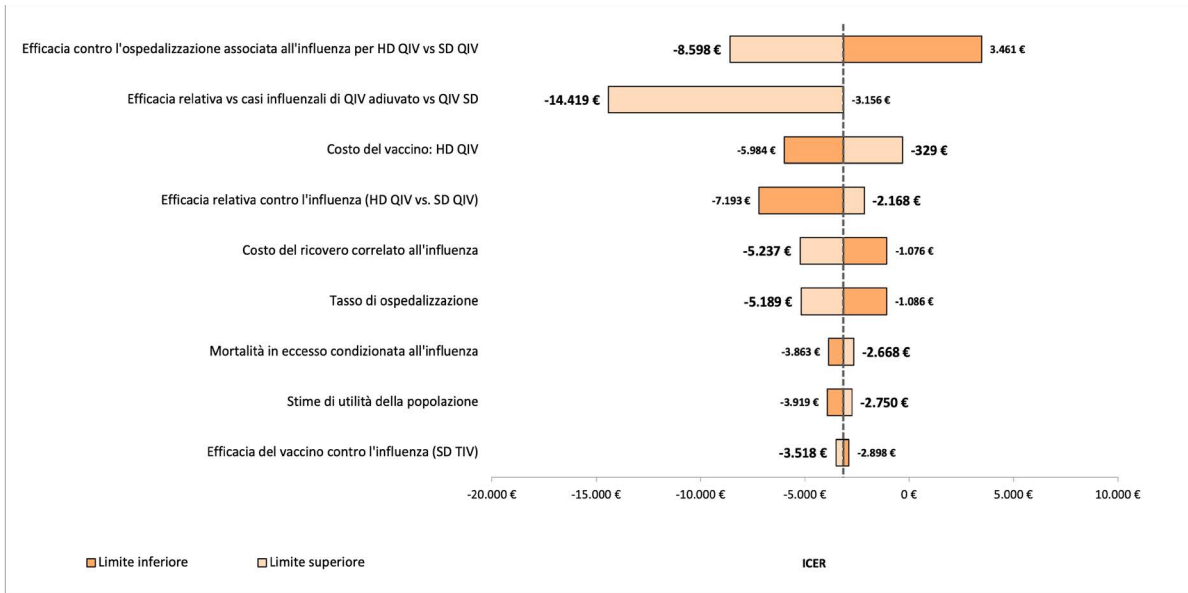
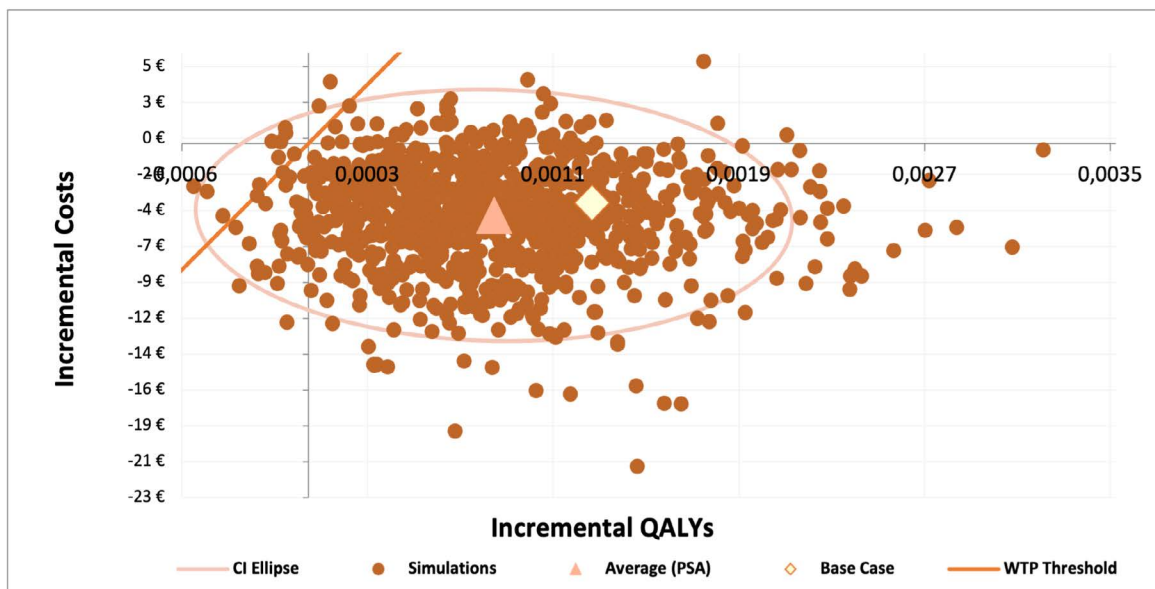


FIGURA 9

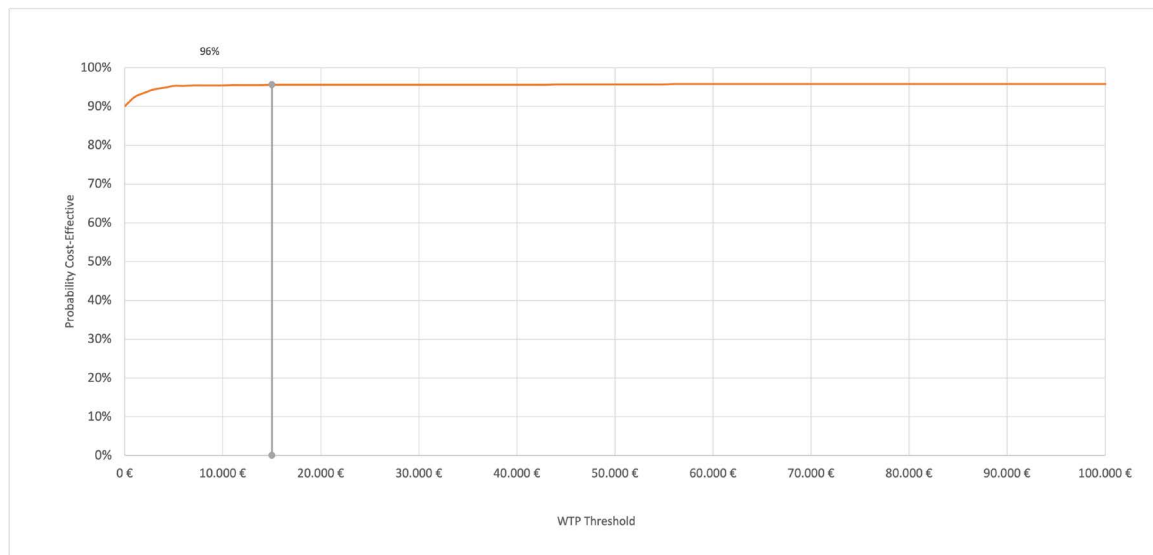
ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA (DSA–DETERMINISTIC SENSITIVITY ANALYSIS) – QIV-HD VS QIV-SD



I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono riportati anche in Figura 10 sotto forma di curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC - *Cost-effectiveness Acceptability Curve*) dalla quale si evince, come già riscontrabile nel piano costo-efficacia, che

la quasi totalità delle simulazioni effettuate è costo-efficace e dunque la probabilità di costo-efficacia del trattamento è pari al 96% per una disponibilità a pagare (WTP - *Willingness-to-pay*) per QALY guadagnato di €15.000.

FIGURA 10

 CURVA DI ACCETTABILITÀ DELLA COSTO-EFFICACIA (CEAC – COST-EFFECTIVENESS ACCEPTABILITY CURVE)  
QIV-HD VS AQIV


## ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

Per la valutazione del potenziale impatto del vaccino in domanda in termini finanziari, si presenta una analisi di budget impact (BIA) che metta a confronto il mix di alternative presenti nello scenario corrente (in assenza del vaccino in domanda), con il nuovo scenario, nel quale il vaccino in domanda viene progressivamente inserito nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto al mix esistente. Per tale motivo, come discusso nel paragrafo introduttivo di questo capitolo, è stata sviluppata un'analisi che simula il potenziale impatto economico del nuovo vaccino.

## DESCRIZIONE DELLO STUDIO FARMACOECONOMICO

Tale analisi si pone come obiettivo quello di realizzare una stima del potenziale carico economico per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivante dall'utilizzo nella pratica clinica di Efluelda in soggetti con età pari o maggiore di 65 anni. Tale analisi permette di valutare l'effetto economico globale sul SSN considerando l'evoluzione tendenziale prevista nel mercato. Al fine di isolare l'impatto sul budget relativo alla diffusione del nuovo vaccino, sono stati sviluppati due differenti scenari; il primo dove si ipotizza una composizione del mercato senza il nuovo vaccino quadrivalente ad alto dosaggio,

ed un secondo dove viene assunto che Efluelda sia disponibile sul mercato e che prenda, progressivamente, una maggiore quota di utilizzo durante l'orizzonte temporale considerato.

Il modello ha un orizzonte temporale di tre anni e la prospettiva dello studio del caso-base è quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), perciò, nell'analisi vengono considerati solamente i costi diretti sanitari. Lo scenario corrente, senza la tecnologia sanitaria oggetto del presente lavoro, deve riflettere il mix di vaccini attualmente impiegati nel contesto assistenziale italiano; è stata presa come riferimento la stagione influenzale 2019/2020-ultima stagione prima dell'epidemia da Sars-Cov2- dal momento che la stagione 2020/2021 è stata caratterizzata da un andamento anomalo della domanda e dell'offerta vaccinale.

Il nuovo scenario, con la nuova tecnologia sanitaria, deve riflettere il cambiamento atteso dell'attuale mix come conseguenza dell'introduzione del nuovo vaccino sul mercato, in relazione ai dati di penetrazione del mercato presunti. Al fine di valutare la robustezza dei risultati caratterizzando l'incertezza del secondo ordine, sono state condotte inoltre, analisi di sensibilità deterministiche.

## INPUT DEL MODELLO

Nel caso base, l'analisi verrà condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

### Metodologia dell'analisi

L'analisi di budget impact presentata considera un albero decisionale sulla base del quale sono stati costruiti due scenari: il primo che non prevede l'utilizzo di Efluelda nella popolazione target ed un secondo nel quale il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio acquisisce una quota di mercato incrementale nei 3 anni di orizzonte temporale considerato dall'analisi.

Nella Figura 11 viene riportato uno schema descrittivo del modello di budget impact.

### Alternative terapeutiche

In questa sezione verranno presentate le scelte delle alternative vaccinali che compongono l'attuale mix di trattamenti presenti nello scenario corrente. Il vaccino QIV-HD verrà confrontato con l'attuale standard of care (SoC) del contesto assistenziale italiano. Per questo motivo il confronto all'interno del modello di budget impact prenderà in considerazione: il vaccino quadrivalente "standard dose" (QIV-SD); il vaccino adiuvato trivalente (aTIV).

### Orizzonte temporale

Il modello ha un orizzonte temporale di tre anni.

### Popolazione

Per la stima della popolazione candidabile alla campagna vaccinale si è preso come riferimento il dato ISTAT (Istituto nazionale di statistica) riferibile all'anno 2018. La popolazione target totale inclusa nel modello è pari a 13.644.363, di cui vaccinati, in base ai tassi di copertura registrati nella stagione 2019/2020 il 54,6%.

## DISTRIBUZIONE DELLE QUOTE DI MERCATO NEGLI SCENARI SENZA E CON EFLUELDA

Sulla base del numero dei pazienti eleggibili al vaccino, viene stimato il numero di pazienti che verranno vaccinati con il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD). Nella Tabella 22, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato, viene riportata la

FIGURA 11

STRUTTURA DEL MODELLO DI BUDGET IMPACT

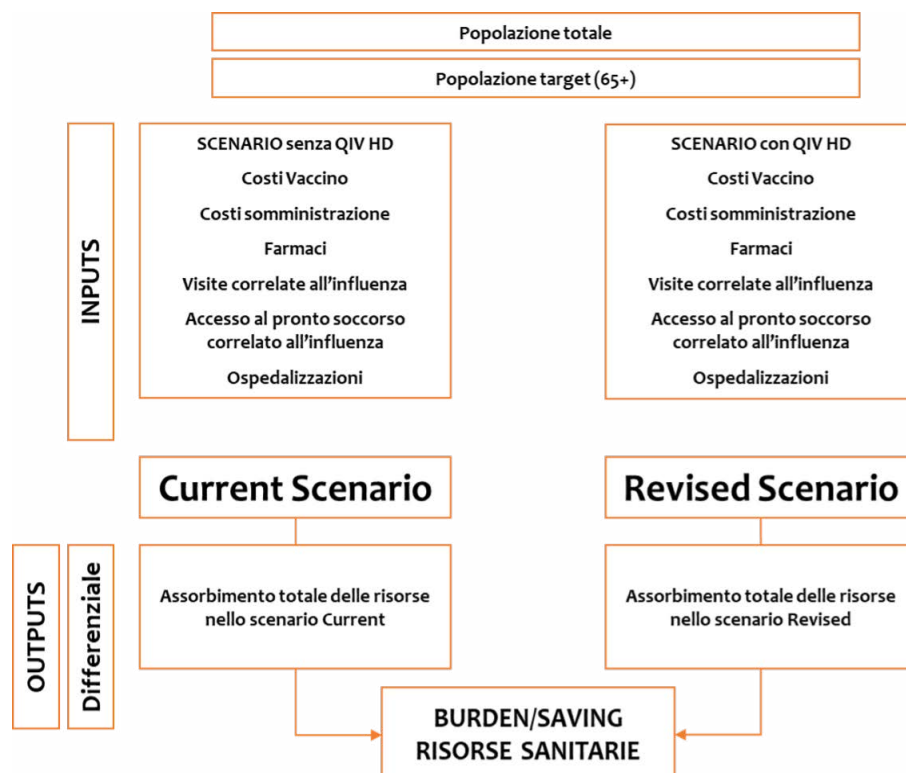


TABELLA 22

DISTRIBUZIONE DELLE MARKET SHARE			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
SCENARIO "SENZA" EFLUELDA			
QIV-SD	28,94%	28,94%	28,94%
aTIV	25,66%	25,66%	25,66%
SCENARIO "CON" EFLUELDA			
QIV-SD	25,41%	24,86%	24,11%
aTIV	23,21%	20,48%	17,75%
QIV-HD (Efluelda)	5,99%	9,26%	12,74%

TABELLA 23

ASSUNZIONI		
ASSUNZIONE	GIUSTIFICAZIONE	FONTE
<b>Utilizzo dell'approccio relativo alle ospedalizzazioni "possibilmente" correlate all'influenza nel caso base della seguente analisi</b>	Dati a supporto della "vaccine efficacy" nel prevenire ed evitare questo tipo di ospedalizzazioni.	Lee et al. (2018)
<b>Proporzione ospedalizzazioni nella popolazione di riferimento = 63%</b>	Dato non stratificato per età; descritto in letteratura il carico sproporzionale nella popolazione anziana	Calcolato da Bertolani et al., 2018
<b>Proporzione di ricoveri cardiorespiratori nella stagione influenzale = 60%</b>	Dato riportato come media annua, non mensilizzato; dalle curve di andamento si osservano picchi in corrispondenza della stagione influenzale	Calcolato da Bertolani et al., 2018
<b>Efficacia del vaccino QIVc SD= QIVe SD</b>	Assenza di dati di efficacia per il vaccino QIVc vs QIVe	RCP vaccino QIVc
<b>Valorizzazione economica delle ospedalizzazioni basata su DRG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approccio "influenza": i valori dei DRG "con e senza CC" sono stati pesati considerando la fascia d'età della popolazione target</li> <li>Approccio cardiorespiratorio: viene presa in considerazione una media dei DRG riportati in uno studio real world della Regione Piemonte</li> </ul>	Bellino et al. (2019)
<b>Market share proporzionate al tasso di copertura vaccinale</b>	Le quote di mercato sono state parametrize sulla base del tasso di copertura vaccinale considerando l'introduzione progressiva del HD QIV	Stima interna

distribuzione delle quote di mercato nello scenario 1, senza Efluelda, e nello scenario 2, in cui il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio viene progressivamente inserito nel mercato. Per la definizione delle quote di mercato dei singoli vaccini, si tiene in considerazione il livello di copertura vaccinale per la popolazione eleggibile, pari al 54,6%. Le market share, dunque, vengono riproporzionate per tenere conto della vaccine coverage.

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva delle quote di mercato per eseguire la simulazione di impatto sul budget.

Infine, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

## ASSUNZIONI

Nella Tabella 23 si elencano tutte le assunzioni utilizzate per condurre l'analisi di impatto sul budget, almeno relativamente ai parametri epidemiologici e alle stime delle quote di mercato nell'orizzonte temporale considerato.

## RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

Si riporta nella seguente tabella i risultati dell'analisi di impatto sul budget SSN complessivo in termini di costi incrementali e costi evitati, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato. Utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria", ovvero, approccio che, include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari per quanto concerne i ricoveri evitati pari a -92.755.638 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). Il risparmio è più contenuto in termini di assorbimento di risorse sanitarie

ma comunque presente anche negli altri driver di costo considerati (prescrizione di medicinali, visite dal MMG e accessi al pronto soccorso).

Nella Tabella 24, vengono presentati i risultati cumulati in termini di costo e outcome derivanti dall'analisi differenziale dello scenario "con" e "senza" Efluelda. Tali risparmi sono incrementali, e raggiungono il loro apice nel terzo anno dell'orizzonte temporale.

La tabella riporta anche il dato relativo agli outcome. Con l'utilizzo di Efluelda il modello stima rispettivamente 41.362 casi di influenza e 22.986 ospedalizzazioni evitate rispetto allo scenario che non prevede l'utilizzo dei QIV-HD.

I costi di acquisizione di Efluelda sono compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione risultando in un risparmio associato alla nuova tecnologia sanitaria nei tre anni pari a -4.348.387 €.

Nella Tabella 25 vengono presentati i risultati cumulati in termini di costo e outcome derivanti dall'analisi differenziale dello scenario "con" e "senza" Efluelda assumendo un prezzo scontato pari a 25€.

La Figura 12 mostra l'impatto sul budget nei tre anni considerati dall'analisi e con una valorizzazione al prezzo massimo di cessione al SSN; come sopra evidenziato, si sottolinea il saving realizzato.

Il risparmio di risorse è incrementale nei tre anni dell'orizzonte temporale e raggiunge l'apice al terzo anno. Tale risparmio è pari a 1.292.157 € durante il primo anno, a 1.428.817 € al secondo anno e 1.638.205 € durante il terzo. Nella Figura 13, vengono riportati in termini numerici gli outcome raggiunti all'interno dei due scenari ("con" e "senza" Efluelda). Come si evince dal grafico, per ogni driver considerato vi è un differenziale positivo nei confronti del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio. Infatti, relativamente ad i casi influenzali, le visite dal medico di medicina generale, gli accessi al pronto soccorso, le ospedalizzazioni e la mortalità correlata all'influenza si registra un differenziale positivo a favore di Efluelda.

TABELLA 24

RISULTATI DEL MODELLO DI BI (ANALISI DIFFERENZIALE DEL CASO BASE – SCENARI “CON” E “SENZA” EFLUENDA); PREZZO EFLUENDA 32,27€

COSTI	"BASELINE" STRATEGY				TOTAL	"NEW SCENARIO" STRATEGY				TOTAL	DIFFERENZIALE
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	TOTAL		No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV		
<b>Costi del vaccino</b>	0 €	131.245.008 €	73.424.703 €	204.669.710 €	0 €	112.452.639 €	58.583.539 €	123.258.887 €	294.295.065 €	89.625.355 €	
<b>Somministrazione del vaccino</b>	0 €	72.966.539 €	64.706.176 €	137.672.714 €	0 €	62.518.796 €	51.627.268 €	23.528.811 €	137.674.875 €	2.161 €	
<b>Medicinali con prescrizione</b>	10.732.372 €	3.694.045 €	3.490.616 €	17.917.032 €	10.732.169 €	3.165.111 €	2.785.066 €	902.916 €	17.585.263 €	-331.769 €	
<b>Medicinali senza prescrizione</b>	15.173.156 €	5.222.547 €	4.934.944 €	25.330.647 €	15.172.870 €	4.474.754 €	3.937.455 €	1.276.520 €	24.861.600 €	-469.047 €	
<b>Visite dal medico di base correlate all'influenza</b>	10.670.395 €	3.672.712 €	3.470.458 €	17.813.565 €	10.670.193 €	3.146.834 €	2.768.983 €	897.702 €	17.483.712 €	-329.853 €	
<b>Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza</b>	2.898.307 €	997.587 €	942.650 €	4.838.544 €	2.898.252 €	854.747 €	752.115 €	243.835 €	4.748.949 €	-89.595 €	
<b>Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)</b>	2.835.463.853 €	1.543.872.897 €	1.379.689.000 €	5.759.025.750 €	2.835.410.336 €	1.322.812.842 €	1.100.815.691 €	407.231.243 €	5.666.270.113 €	-92.755.638 €	
<b>Totale</b>	2.874.938.083 €	1.761.671.334 €	1.530.658.547 €	6.167.267.963 €	2.874.883.821 €	1.509.425.722 €	1.221.270.117 €	557.339.915 €	6.162.919.576 €	-4.348.387 €	
<b>Outcomes</b>											
<b>Casi di influenza</b>	1.338.021	460.542	435.180	2.233.743	1.337.996	394.599	347.218	112.568	2.192.381	-41.362	

TABELLA 24

RISULTATI DEL MODELLO DI BI (ANALISI DIFFERENZIALE DEL CASO BASE – SCENARI “CON” E “SENZA” EFLUELDA); PREZZO EFLUELDA 32,27€

COSTI	"BASELINE" STRATEGY				TOTAL	"NEW SCENARIO" STRATEGY				TOTAL	DIFFERENZIALE
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	ADJUVANTED TIV		No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV		
Visite dal medico di base correlate all'influenza	516.476	177.769	167.980	167.980	862.225	516.466	152.315	134.026	43.451	846.259	-15.966
Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza	11.090	3.817	3.607	3.607	18.514	11.090	3.271	2.878	933	18.171	-343
Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)	702.661	382.590	341.903	341.903	1.427.155	702.648	327.809	272.795	100.917	1.404.169	-22.986
Mortalità	541.244	334.807	297.599	297.599	1.173.650	541.234	286.867	237.446	107.029	1.172.576	-1.074
LYs - Mortality	190.297.340	121.399.548	107.649.115	107.649.115	419.346.003	190.293.749	104.016.905	85.890.251	39.156.047	419.356.952	10.950
QALYs - Hospitalization Approach 2 & Mortality Approach 1	165.127.608	105.347.477	93.414.897	93.414.897	363.889.982	165.124.491	90.263.257	74.533.163	33.979.377	363.900.287	10.305

TABELLA 25

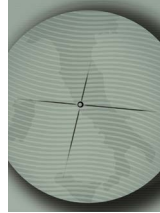
RISULTATI DEL MODELLO DI BI (ANALISI DIFFERENZIALE DEL CASO BASE – SCENARI “CON” E “SENZA” EFLUEIDA); PREZZO EFLUEIDA 25€

COSTI	"BASELINE" STRATEGY				TOTAL	"NEW SCENARIO" STRATEGY				TOTAL	DIFFERENZIALE
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	ADJUVANTED TIV		No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV		
<b>Costi del vaccino</b>	0 €	131.245.008 €	73.424.703 €	73.424.703 €	204.669.710 €	0 €	112.452.639 €	58.583.539 €	95.490.306 €	266.526.484 €	61.856.774 €
<b>Somministrazione del vaccino</b>	0 €	72.966.539 €	64.706.176 €	64.706.176 €	137.672.714 €	0 €	62.518.796 €	51.627.268 €	23.528.811 €	137.674.875 €	2.161 €
<b>Medicinali con prescrizione</b>	10.732.372 €	3.694.045 €	3.490.616 €	3.490.616 €	17.917.032 €	10.732.169 €	3.165.111 €	2.785.066 €	902.916 €	17.585.263 €	-331.769 €
<b>Medicinali senza prescrizione</b>	15.173.156 €	5.222.547 €	4.934.944 €	4.934.944 €	25.330.647 €	15.172.870 €	4.474.754 €	3.937.455 €	1.276.520 €	24.861.600 €	-469.047 €
<b>Visite dal medico di base correlate all'influenza</b>	10.670.395 €	3.672.712 €	3.470.458 €	3.470.458 €	17.813.565 €	10.670.193 €	3.146.834 €	2.768.983 €	897.702 €	17.483.712 €	-329.853 €
<b>Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza</b>	2.898.307 €	997.587 €	942.650 €	942.650 €	4.838.544 €	2.898.252 €	854.747 €	752.115 €	243.835 €	4.748.949 €	-89.595 €
<b>Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)</b>	2.835.463.853 €	1.543.872.897 €	1.379.689.000 €	1.379.689.000 €	5.759.025.750 €	2.835.410.336 €	1.322.812.842 €	1.100.815.691 €	407.231.243 €	5.666.270.113 €	-92.755.638 €
<b>Totale</b>	2.874.938.083 €	1.761.671.334 €	1.530.658.547 €	1.530.658.547 €	6.167.267.963 €	2.874.883.821 €	1.509.425.722 €	1.221.270.117 €	529.571.335 €	6.135.150.995 €	-32.116.968 €
<b>Outcomes</b>											
<b>Casi di influenza</b>	1.338.021	460.542	435.180	435.180	2.233.743	1.337.996	394.599	347.218	112.568	2.192.381	-41.362

TABELLA 25

RISULTATI DEL MODELLO DI BI (ANALISI DIFFERENZIALE DEL CASO BASE – SCENARI “CON” E “SENZA” EFLUEIDA); PREZZO EFLUEIDA 25€

COSTI	"BASELINE" STRATEGY				"NEW SCENARIO" STRATEGY				DIFFERENZIALE	
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	TOTAL	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV		TOTAL
Visite dal medico di base correlate all'influenza	516.476	177.769	167.980	862.225	516.466	152.315	134.026	43.451	846.259	-15.966
Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza	11.090	3.817	3.607	18.514	11.090	3.271	2.878	933	18.171	-343
Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)	702.661	382.590	341.903	1.427.155	702.648	327.809	272.795	100.917	1.404.169	-22.986
Mortalità	541.244	334.807	297.599	1.173.650	541.234	286.867	237.446	107.029	1.172.576	-1.074
LYs - Mortality	190.297.340	121.399.548	107.649.115	419.346.003	190.293.749	104.016.905	85.890.251	39.156.047	419.356.952	10.950
QALYs - Hospitalization Approach 2 & Mortality Approach 1	165.127.608	105.347.477	93.414.897	363.889.982	165.124.491	90.263.257	74.533.163	33.979.377	363.900.287	10.305



SCENARIO COVID-19

Alla luce dello stato emergenziale che il nostro sistema sanitario sta affrontando a causa del diffondersi del virus SARS-CoV-2 nell'ambito della seguente analisi è stato sviluppato uno scenario che prevede un aumento significativo delle coperture vaccinali antinfluenzali. In tale contesto si è assunto il raggiungimento di

una copertura pari al 70% della popolazione eleggibile. Nella tabella seguente sono riportate le quote di mercato considerate per questo scenario. La vaccinazione antinfluenzale potrebbe giocare un ruolo non marginale nella gestione dello stato d'emergenza per due motivi. In primis, un aumento della copertura potrebbe garantire un decremento dei fattori di confondimento diagnostico ed in secondo luogo potrebbe evitare un significativo

FIGURA 12

RISULTATI DEL BUDGET IMPACT

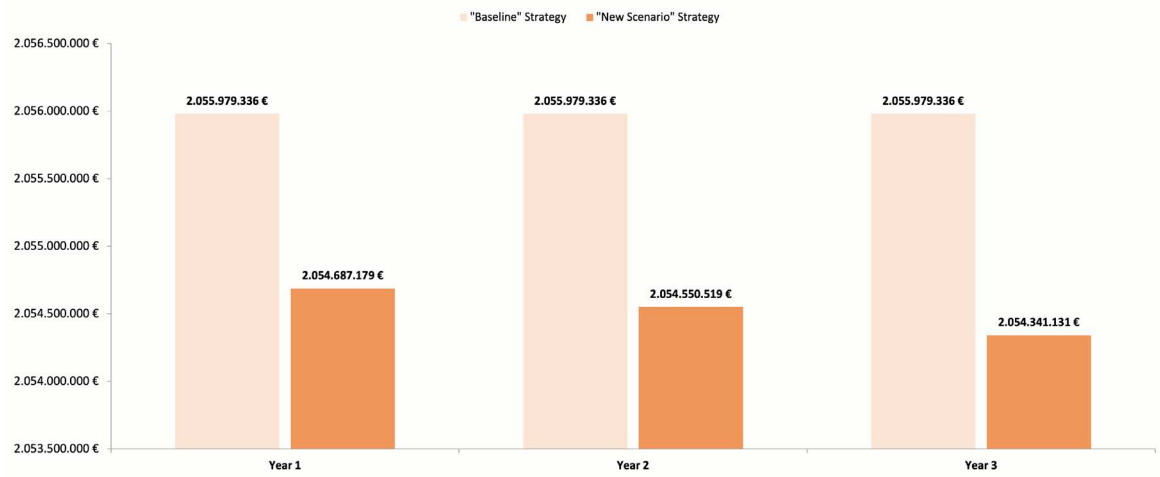
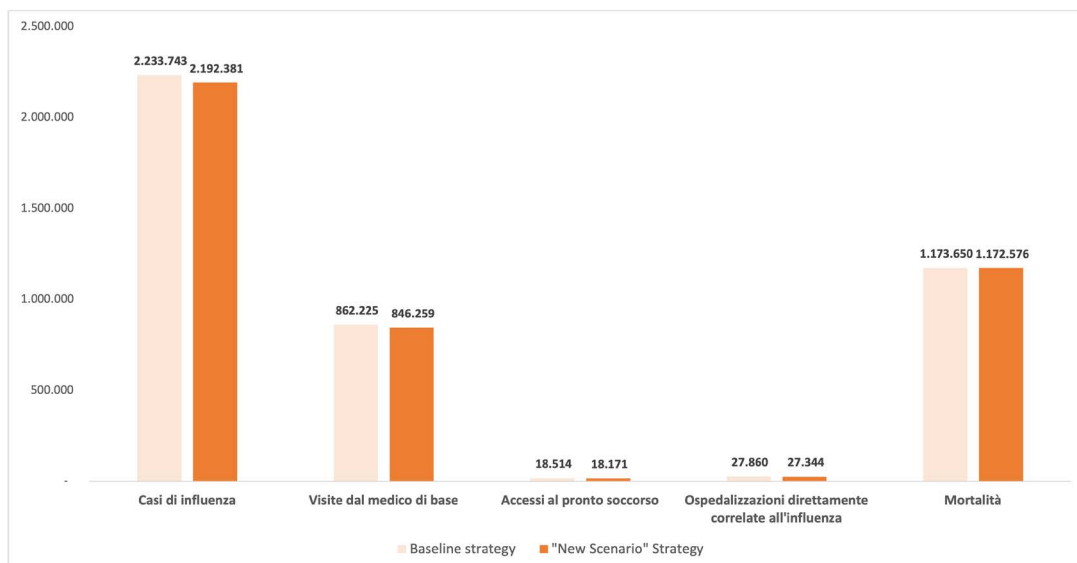


FIGURA 13

RISULTATI IN TERMINI DI OUTCOME



numero di ospedalizzazioni permettendo un miglior efficientamento nell’allocazione delle risorse sanitarie disponibili durante il periodo d’emergenza.

Nella tabella 27 vengono riportati i risultati dell’analisi. Il risparmio di risorse sanitarie derivante dall’incremento delle quote di mercato del vaccino quadrivalente antinfluenzale ad alto dosaggio (QIV-HD) è pari a -9.885.978 € nei tre anni di orizzonte temporale dell’analisi. In questo scenario, la quota di mercato del vaccino oggetto di questa valutazione è pari al 7,68% al primo anno, all’11,88% nel secondo e raggiunge un massimo uptake durante l’ultimo anno (16,33%). Al fine di mantenere coerenti le assunzioni sviluppate sulle quote di mercato, per lo sviluppo del seguente scenario è stato adottato un criterio proporzionale per stimare le market share alla luce dell’aumentata copertura vaccinale ipotizzata per via della situazione pandemica.

### ANALISI DI SENSIBILITÀ (SCENARIO ALTERNATIVO)

In questa sezione vengono presentati i risultati del modello di budget impact nel caso venisse selezionato l’approccio alle ospedalizzazioni restrittivo, ovvero l’approccio che tiene in considerazione esclusivamente le ospedalizzazioni direttamente correlate

all’influenza. I ricoveri sono condizionati dall’influenza e calcolati solo all’interno della popolazione infetta. Il ricovero in ospedale è specifico per il ceppo e subordinato allo sviluppo dell’influenza. Per quanto concerne la definizione di ospedalizzazione, nello scenario alternativo, verrà utilizzata la definizione “influenza”, ovvero, approccio che, impone al modello di considerare **solo** le ospedalizzazioni direttamente associabili all’insorgenza dei sintomi influenzali. In questo scenario, come nel caso base, i costi di acquisizione e somministrazione del vaccino, nell’analisi differenziale che mette a confronto lo scenario “con” e “senza” Efluelda, non sono compensati dal numero di ospedalizzazione evitate. Lo scenario alternativo non tiene però conto dell’efficacia del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio nel far evitare ai pazienti non solamente le ospedalizzazioni direttamente correlate all’influenza ma anche quelle possibilmente correlate ad essa.

### CONCLUSIONI DELLE VALUTAZIONI FARMACOECONOMICHE

Nel presente capitolo si è analizzato l’impatto in termini di assorbimento di risorse dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale dell’introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente Efluelda nel setting assistenziale

TABELLA 26

QUOTE DI MERCATO – SCENARIO COVID 19									
	SCENARIO SENZA EFLUELDA		SCENARIO CON EFLUELDA			SCENARIO SENZA EFLUELDA		SCENARIO CON EFLUELDA	
	SD QIV	ADJUVANTED TIV	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV	SD QIV	ADJUVANTED TIV	SD QIV	ADJUVANTED TIV
<b>65+</b>	37,10%	32,90%	32,57%	29,75%	7,68%	37,10%	32,90%	31,88%	26,25%
	SCENARIO SENZA EFLUELDA			SCENARIO CON EFLUELDA					
	HD QIV	SD QIV	ADJUVANTED TIV	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV			
<b>65+</b>	11,88%	37,10%	32,90%	30,91%	22,75%	16,33%			

TABELLA 27

RISULTATI - SCENARIO COVID 19											
COSTS AND OUTCOMES											
COSTI	"BASELINE" STRATEGY				"NEW SCENARIO" STRATEGY				TOTAL	DIFFERENZIALE	
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	TOTAL	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV			
Costi del vaccino	0 €	168.262.830 €	94.134.234 €	262.397.064 €	0 €	144.170.050 €	75.107.102 €	156.702.040 €	375.979.192 €	113.582.127 €	
Somministrazione del vaccino	0 €	93.546.844 €	82.956.635 €	176.503.480 €	0 €	80.152.302 €	66.188.805 €	30.165.143 €	176.506.250 €	2.770 €	
Medicinali con prescrizione	7.091.876 €	4.735.955 €	4.475.148 €	16.302.979 €	7.091.616 €	4.057.835 €	3.570.597 €	1.157.585 €	15.877.633 €	-425.345 €	
Medicinali senza prescrizione	10.026.315 €	6.695.573 €	6.326.851 €	23.048.739 €	10.025.947 €	5.736.865 €	5.048.020 €	1.636.565 €	22.447.397 €	-601.342 €	
Visite dal medico di base correlate all'influenza	7.050.922 €	4.708.606 €	4.449.305 €	16.208.833 €	7.050.664 €	4.034.402 €	3.549.978 €	1.150.900 €	15.785.944 €	-422.889 €	
Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza	1.915.181 €	1.278.958 €	1.208.526 €	4.402.665 €	1.915.111 €	1.095.830 €	964.250 €	312.609 €	4.287.799 €	-114.866 €	
Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)	1.920.748.175 €	2.029.073.845 €	1.813.291.022 €	5.763.113.041 €	1.920.677.840 €	1.738.540.098 €	1.446.774.751 €	535.213.919 €	5.641.206.608 €	-121.906.433 €	
Totale	1.946.832.468 €	2.308.302.610 €	2.006.841.723 €	6.261.976.800 €	1.946.761.177 €	1.977.787.381 €	1.601.203.502 €	726.338.761 €	6.252.090.822 €	-9.885.978 €	
Outcomes											
Casi di influenza	884.155	590.439	557.923	2.032.517	884.122	505.896	445.152	144.318	1.979.488	-53.028	

TABELLA 27

RISULTATI - SCENARIO COVID 19

COSTS AND OUTCOMES											
COSTI	"BASELINE" STRATEGY				"NEW SCENARIO" STRATEGY					TOTAL	DIFFERENZIALE
	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	TOTAL	No VACCINE	SD QIV	ADJUVANTED TIV	HD QIV	TOTAL		
Visite dal medico di base correlate all'influenza	341.284	227.909	215.358	784.551	341.271	195.276	171.829	55.707	764.082	-20.469	
Accessi in pronto soccorso correlati all'influenza	7.328	4.894	4.624	16.846	7.328	4.193	3.689	1.196	16.406	-440	
Ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza (cardio-respiratorie)	475.984	502.828	449.355	1.428.168	475.967	430.831	358.528	132.632	1.397.958	-30.210	
Mortalità	357.650	429.239	381.537	1.168.427	357.637	367.779	304.418	137.217	1.167.050	-1.376	
LYs - Mortality	23.603	15.762	14.894	54.259	23.602	13.505	11.884	3.853	52.844	-1.416	
QALYs - Hospitalization Approach 2 & Mortality Approach 1	334.047	413.477	366.643	1.114.168	334.035	354.273	292.534	133.364	1.114.207	39	
Costi	125.747.141	155.640.446	138.011.685	419.399.272	125.742.537	133.355.007	110.115.706	50.200.061	419.413.310	14.038	
Costi del vaccino	109.114.949	135.060.646	119.762.491	363.938.086	109.110.954	115.721.934	95.555.179	43.563.245	363.951.311	13.225	

italiano nonché il suo profilo di costo efficacia nel confronto con le alternative attualmente disponibili.

Le analisi sono state effettuate valorizzando il costo per l'acquisizione dei vaccini in uso al prezzo ex-factory pubblicato in GU, assumendo per Efluelda l'attuale prezzo massimo di cessione considerato lo sconto di legge rispetto il prezzo al pubblico; i risultati presentati risultano migliorati con la valorizzazione a prezzi ulteriormente scontati.

In particolare, nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione "cardiorespiratoria" ovvero, approccio che, include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, emerge un profilo di costo-efficacia dominante, con una probabilità di costo-efficacia del 100% già ad una disponibilità a pagare di €15.000/QALY. Nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione "influenza", Efluelda risulta associato ad un profilo di costo-efficacia con un ICER pari a €9.430.

Nel confronto con l'Adjuvanted TIV, considerando una relative efficacy dell'adiuvato trivalente rispetto allo SD TIV dello 0%, Efluelda risulta costo-efficacia con un rapporto dell'efficacia incrementale pari a circa €8.000. Considerando, invece, un'efficacia relativa del 6% e del 12%, l'ICER risulta pari a circa €11.000 e €15.000 rispettivamente, definendo un profilo di costo-efficacia favorevole per l'economia di riferimento. Nel confronto con l'Adjuvanted QIV, considerando una relative efficacy dell'adiuvato quadrivalente rispetto allo SD QIV dello 0%, Efluelda risulta costo-efficace con un rapporto dell'efficacia incrementale pari a circa €7.300. Considerando, invece, un'efficacia relativa del 6% e del 12%, l'ICER risulta pari a circa €9.000 e €14.700 rispettivamente, definendo, anche in questo caso, un profilo di costo-efficacia favorevole

per l'economia di riferimento. Nell'ambito di questo confronto è stata sviluppata anche un'analisi che prendesse in considerazione le ospedalizzazioni cardiorespiratorie possibilmente correlate all'influenza. In tale contesto il vaccino QIV-HD ha confermato il rapporto di alternativa dominante.

In termini di impatto sul budget, utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria", si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari per quanto concerne le ospedalizzazioni evitate pari -92.755.638 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). Il risparmio è più contenuto in termini di assorbimento di risorse sanitarie ma comunque presente anche negli altri driver di costo considerati (prescrizione di medicinali, visite dal MMG e accessi al pronto soccorso). Tali risparmi sono incrementali, e raggiungono il loro apice nel terzo anno dell'orizzonte temporale. I costi di acquisizione e somministrazione di Efluelda sono più che compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione risultando in un risparmio grazie alla nuova tecnologia di oltre 4€Mio € (al prezzo massimo di cessione); considerando un prezzo eventualmente scontato a 25€, il risparmio complessivo per il SSN sale ad oltre 31Mio€.

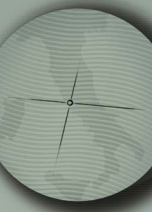
Infine, l'analisi condotta da ALTEMS prende in considerazione la sola prospettiva dell'SSN: sono state tuttavia condotte simulazioni che tenessero in considerazione anche la prospettiva sociale; tali simulazioni hanno portato a determinare ulteriori risparmi in termini di perdita di produttività evitata. Trattandosi di una popolazione anziana, abbiamo ritenuto di non discutere ampiamente tale prospettiva poiché la fascia di età presa in considerazione nel modello è altresì caratterizzata da una bassa *work force participation*.

## Bibliografia

- [1] Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi:

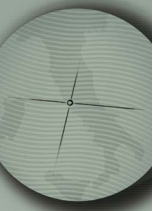
10.1371/journal.pone.0133606. PMID: 26222538; PMCID: PMC4519190.

- [2] Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015 Jan



- 29;33(5):734-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.079. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25444791.
- [3] Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Zimmerman RK. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Oct;64(10):2126-2131. doi: 10.1111/jgs.14323. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27709600; PMCID: PMC5302117.
- [4] Becker DL, Chit A, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3036-3042. doi:10.1080/21645515.2016.1215395
- [5] Shireman TI, Ogarek J, Gozalo P, Zhang T, Mor V, Davidson HE, Han L, Taljaard M, Gravenstein S. Cost Benefit of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in a Long-Term Care Population During an A/H1N1-Predominant Influenza Season. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Jul;20(7):874-878. doi: 10.1016/j.jamda.2018.12.003. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30777631.
- [6] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, Chit A. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):372-379. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.105. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606249.
- [7] Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, Ortiz de Lejarazu R, Martínón-Torres F, Gil de Miguel Á, et al. (2020) From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. *PLoS ONE* 15(5): e0233526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233526>.
- [8] Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, Jit M, Pitman R, Revill P, Severens JL. Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2018 Oct;21(10):1133-1149. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.005. Erratum in: *Value Health*. 2019 Mar;22(3):383. Erratum in: *Value Health*. 2019 Apr;22(4):502. PMID: 30314613.
- [9] Bertolani A, Fattore G, Pregliasco F. The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment*. January 2018. doi:10.1177/2284240318777148
- [10] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 May;17(5):435-443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989. Epub 2018 May 16. PMID: 29715054.
- [11] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Jan 23;35(4):513-520. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.011. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024956.
- [12] Pebody RG, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, Reynolds AJ, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty MG, Owens K, Yonova I, Shepherd SJ, Moore C, Johnston J, Donati M, McMenamin J, Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine*. 2020 Jan 16;38(3):489-497. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.071. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685296.
- [13] NACI, an Advisory Committee Review-National Advisory Committee on Immunization (NACI) Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older, May 2018. Disponibile al link: <http://publications.gc.ca/site/eng/9.852907/publication.html> ultimo accesso Luglio 2020
- [14] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Disponibile al link: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> ultimo accesso Luglio 2020
- [15] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>
- [16] STIKO – Organo tecnico del Governo Tedesco disponibile al link: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/01/Tabelle.html;jsessionid=24A230AD6414D945791E39A4474D7164.internet071?nn=2371176>
- [17] Beran J, Reynales H, Poder A, et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. *Lancet Infect Dis* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30694-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30694-0)
- [18] Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martínez-

- Úbeda S, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J. MF59-  
adjuvanted and virosomal influenza vaccines  
for preventing influenza hospitalization in older  
people: comparative effectiveness using the  
Valencia health care information system. *Vaccine*.  
2013 Aug 20;31(37):3995-4002. doi: 10.1016/j.  
vaccine.2013.05.070. Epub 2013 Jun 1. PMID:  
23731629.
- [19] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth  
N, Aquino I, Boldori L, Caramaschi F, Gattinoni  
A, Malchiodi G, Rothman KJ. Effectiveness of  
adjuvanted influenza vaccination in elderly  
subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012  
Sep 15;176(6):527-33. doi: 10.1093/aje/kws313.  
Epub 2012 Aug 31. PMID: 22940713; PMCID:  
PMC3447603.
- [20] Istituto Nazionale di Statistica – disponibile su:  
<https://www.istat.it/>
- [21] Ministero della salute, Influenza, coperture vaccinali  
stagione 2019 – 2020; disponibile su: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5048](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5048);  
ultimo accesso dicembre 2020
- [22] Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT.  
Estimating the annual attack rate of seasonal  
influenza among unvaccinated individuals: A  
systematic review and meta-analysis. *Vaccine*.  
2018 May 31;36(23):3199-3207. doi: 10.1016/j.  
vaccine.2018.04.063. Epub 2018 Apr 30. PMID:  
29716771.
- [23] Trucchi C, Paganino C, Orsi A, Amicizia D, Tisa  
V, Piazza MF, Gallo D, Simonetti S, Buonopane B,  
Icardi G, Ansaldi F. Hospital and economic burden  
of influenza-like illness and lower respiratory tract  
infection in adults ≥50 years-old. *BMC Health Serv  
Res*. 2019 Aug 19;19(1):585. doi: 10.1186/s12913-  
019-4412-7. PMID: 31426795; PMCID: PMC6700791.
- [24] Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini  
S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis  
of different seasonal influenza vaccines in  
the elderly Italian population. *Hum Vaccin  
Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1331-1341. doi:  
10.1080/21645515.2018.1438792. Epub 2018 Feb 26.  
PMID: 29425079; PMCID: PMC6037461.
- [25] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A,  
Pezzotti P, Marchetti S, Ricciardi W, Rizzo C.  
Investigating the impact of influenza on excess  
mortality in all ages in Italy during recent seasons  
(2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*. 2019  
Nov;88:127-134. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.003.  
Epub 2019 Aug 8. PMID: 31401203.
- [26] Thompson W., Shay D K., Weintraub E. ; Brammer  
L., Bridges C B; Cox N J.; Fukuda K. Influenza-  
Associated Hospitalizations in the United States.  
*JAMA*. 2014; 292(11), p.1333
- [27] Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ.  
Extending the elderly- and risk-group programme  
of vaccination against seasonal influenza in England  
and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*.  
2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-  
0452-y. PMID: 26459265; PMCID: PMC4604076.
- [28] Orsi A, Colomba GME, Pojero F, Calamusa G,  
Alicino C, Trucchi C, Canepa P, Ansaldi F, Vitale  
F, Tramuto F. 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 Mar 4;14(3):523-531. doi:  
10.1080/21645515.2017.1342907. Epub 2017 Aug 3.  
PMID: 28708953; PMCID: PMC5861802.
- [29] Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Fabiani C,  
Calzoletti L, Di Mario G, Palmieri A, Affanni P,  
Camilloni B, Chironna M, D'Agaro P, Giannecchini  
S, Pariani E, Serra C, Rizzo C, Bella A, Donatelli I,  
Castrucci MR; Italian Influenza Laboratory Network.  
Co-circulation of the two influenza B lineages  
during 13 consecutive influenza surveillance  
seasons in Italy, 2004-2017. *BMC Infect Dis*. 2019  
Nov 21;19(1):990. doi: 10.1186/s12879-019-4621-z.  
PMID: 31752738; PMCID: PMC6873537.
- [30] Fleming DM, Andrews NJ, Ellis JS, Birmingham  
A, Sebastianpillai P, Elliot AJ, Miller E, Zambon M.  
Estimating influenza vaccine effectiveness using  
routinely collected laboratory data. *J Epidemiol  
Community Health*. 2010 Dec;64(12):1062-7. doi:  
10.1136/jech.2009.093450. Epub 2009 Nov 12.  
PMID: 19910645.
- [31] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby  
D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl  
J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan  
R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD,  
Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-  
dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J  
Med*. 2014 Aug 14;371(7):635-45. doi: 10.1056/  
NEJMoa1315727. PMID: 25119609.
- [32] Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS,  
Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane  
re-arranged: support for policies to vaccinate  
elderly people against influenza. *Vaccine*. 2013 Dec  
5;31(50):6030-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.063.  
Epub 2013 Oct 3. PMID: 24095882.
- [33] 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. *EBPH  
2015;12(3):e11457-1- e11457-15*
- [34] Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Epicentro –  
disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/>
- [35] 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(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170. doi: 10.3310/hta7350. PMID: 14609480.
- [36] Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, Gentili A, La Milia DI, Berloco F, Cicchetti A, Piacentini D, Galluzzi R, Mastrodonato SR, Cambieri A, Ricciardi W, Laurenti P. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. *PLoS One.* 2019 Nov 14;14(11):e0225326. doi: 10.1371/journal.pone.0225326. PMID: 31725788; PMCID: PMC6855652.
- [37] Pitrelli A. Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E34-40. PMID: 27346938; PMCID: PMC4910441.
- [38] 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 Aug;141:144-149. doi: 10.1016/j.rmed.2018.07.001. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30053960.
- [39] Tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche disponibile su: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto)
- [40] Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The InluNet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Nov;18(11):1201-1209. doi: 10.1080/14760584.2019.1688151. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31674847.



# Aspetti organizzativi

Gualano MR

## Key Messages:

- Nella prossima stagione influenzale 2021/2022, non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2, pertanto, si rende necessario ribadire l'importanza della vaccinazione antinfluenzale, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età, per semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra Covid-19 e Influenza. Vaccinando contro l'influenza, inoltre, si riducono le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e gli accessi al pronto soccorso. Per la stagione 2020-2021, a causa dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è stata offerta gratuitamente anche nella fascia d'età 60-64 anni.
- Per quanto riguarda gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria. La vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, con un obiettivo di copertura antinfluenzale "ideale" del 95% e "minima" del 75%. Eppure, nonostante l'offerta sia attiva e gratuita, le coperture in Italia sono molto al di sotto dei target raccomandati sia tra gli anziani sia tra le categorie a rischio, con tassi particolarmente bassi tra gli operatori sanitari e tra le donne in gravidanza.
- Molti sforzi sono ancora da fare per aumentare l'adesione a tale pratica vaccinale, soprattutto coinvolgendo tutti i professionisti sanitari attori del processo, sia come MMG che come specialisti. Importante può essere anche il ruolo degli ospedali e delle farmacie come setting di diffusione di informazioni e di tecnologie vaccinali.

## INTRODUZIONE

Alla fine di dicembre 2019, le autorità cinesi di sanità pubblica hanno segnalato un cluster di sindrome respiratoria acuta nella città di Wuhan, provincia di Hubei, Cina. Gli scienziati cinesi hanno presto identificato un nuovo coronavirus come principale agente causale. La malattia è denominata malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) e il virus causale è il SARS-CoV-2 (Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus 2). Si tratta di un nuovo ceppo di coronavirus precedentemente mai identificato nell'uomo. Il focolaio iniziale da Wuhan si è diffuso rapidamente, interessando altre parti della Cina e diversi altri paesi. La diffusione del nuovo coronavirus ha determinato, il 30 gennaio 2020, la necessità da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di dichiarare lo stato di emergenza di

sanità pubblica di rilevanza internazionale. In relazione alle evidenze scientifiche esistenti e nel rispetto dei principi di precauzione e proporzionalità, pertanto, sono state rafforzate le misure di sorveglianza sanitaria per prevenire, contenere e mitigare la diffusione dell'infezione da coronavirus. Il contesto emergenziale ha imposto la realizzazione di una serie di azioni di prevenzione, che si è concretizzata con l'adozione ed attuazione di interventi di implementazione del personale sanitario da impiegare nelle attività di controllo e sorveglianza della malattia, di interdizione del traffico aereo dalle aree interessate dall'epidemia e di evacuazione dei cittadini italiani da tali aree. Il 31 gennaio 2020, il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza, per la durata di sei mesi, in conseguenza del rischio sanitario connesso all'infezione da nuovo coronavirus, ed è stato affidato il coordinamento degli

interventi necessari a fronteggiare l'emergenza sul territorio nazionale al Dipartimento della Protezione Civile, avvalendosi di un Comitato Tecnico Scientifico (CTS) composto da rappresentanti del Ministero della Salute e delle altre amministrazioni interessate nonché da esperti. L' 11 febbraio 2020, il Direttore Generale dell'OMS ha dichiarato la pandemia da COVID19. L'emergenza affrontata ha confermato la necessità di rafforzare le misure volte a migliorare la capacità del sistema sanitario di rispondere ad una eventuale situazione di crisi, nonché a proseguire l'impegno nei programmi di prevenzione delle malattie infettive, avviandone di nuovi se opportuno, garantendone applicabilità e sostenibilità. Nella prossima stagione influenzale 2021/2022, non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2, pertanto, si rende necessario ribadire l'importanza della vaccinazione antinfluenzale, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età, per semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra Covid-19 e Influenza. Vaccinando contro l'influenza, inoltre, si riducono le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e gli accessi al pronto soccorso.

### CATEGORIE TARGET PER LA VACCINAZIONE

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 (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). Pertanto, 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. In accordo con gli obiettivi della pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento degli obiettivi specifici del programma di immunizzazione contro l'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza. In Tabella 1

sono riportate tutte le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata ed offerta attivamente e gratuitamente. L'elenco riportato in Tabella 1 non è esaustivo e gli operatori sanitari dovrebbero applicare il loro giudizio clinico per tenere conto del rischio di influenza che aggrava eventuali malattie di base che un paziente può avere, così come il rischio di gravi malattie derivanti dall'influenza stessa. Il vaccino antinfluenzale dovrebbe essere raccomandato e offerto gratuitamente, in questi casi, anche se l'individuo non appartiene ai gruppi di rischio clinici sopra specificati.

Per la stagione 2020-2021, a causa dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è stata offerta gratuitamente nella fascia d'età 60-64 anni. Per quanto riguarda gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria.

### OBIETTIVI DI COPERTURA DEL PROGRAMMA DI VACCINAZIONE

Per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze, nonché la mortalità, è necessario raggiungere coperture elevate nei gruppi di popolazione target della vaccinazione, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età. I dati definitivi di copertura vaccinale del vaccino antinfluenzale inviati dalle Regioni e Province Autonome vengono pubblicati regolarmente sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>. Gli obiettivi di copertura, per tutti i gruppi target, sono i seguenti: - il 75% come obiettivo minimo perseguibile - il 95% come obiettivo ottimale. È quindi necessario, raggiungere gli obiettivi di copertura già stabiliti dalla pianificazione nazionale (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) e individuare tutte le modalità necessarie per il raggiungimento di tali obiettivi, soprattutto quelle utili per il raggiungimento dei gruppi a rischio. Le Regioni, per assicurare che la copertura vaccinale sia la

TABELLA 1

## ELENCO DELLE CATEGORIE PER LE QUALI LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE STAGIONALE È RACCOMANDATA E OFFERTA ATTIVAMENTE E GRATUITAMENTE

## PERSONE AD ALTO RISCHIO DI COMPLICANZE O RICOVERI CORRELATI ALL'INFLUENZA

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "post partum"
- 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 indice di massa corporea BMI >30);
  - d) insufficienza renale/surrenale cronica;
  - e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
  - f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico;
  - g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
  - h) malattie infiammatorie croniche e sindromi di 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.
- 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:

- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso la loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.
- Forze di polizia
- Vigili del fuoco
- Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed 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

più alta possibile, con il coinvolgimento dei MMG e PLS, attiveranno, nei confronti delle persone idonee alla vaccinazione, azioni di offerta attiva di provata efficacia. È richiesto, inoltre, lo svolgimento di iniziative volte a promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, in tutte le occasioni possibili. I benefici del vaccino tra tutti i gruppi raccomandati dovrebbero essere comunicati e la vaccinazione resa accessibile il più facilmente possibile. Al fine di identificare queste persone si

suggeriscono le seguenti modalità: 1. creare una lista di soggetti idonei estratti sulla base degli elenchi di esenzione per patologia, presenti a livello di ASL/Regione. Nel caso in cui le liste ottenute dagli elenchi di esenzione non siano esaustive, richiedere ai Medici di medicina generale e ai Pediatri di libera scelta l'elenco dei soggetti inclusi fra i loro assistiti che presentino condizioni di rischio per cui la vaccinazione è raccomandata. In tale modo sarà possibile sia effettuare una chiamata attiva di tali soggetti, sia

costruire il denominatore necessario per il calcolo della copertura vaccinale nei soggetti a rischio e sia individuare i contatti/conviventi cui offrire la vaccinazione antinfluenzale per i soggetti a rischio che non possono essere vaccinati. A tale riguardo, è importante rafforzare il coinvolgimento dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri e le Associazioni dei malati sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti a rischio. Sarebbe auspicabile avere una maggiore attenzione sui dati di copertura vaccinale per l'influenza dei bambini con patologia croniche. 2. aumentare il coinvolgimento dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri, le Associazioni dei malati, le Associazioni dei cittadini e le associazioni per gli anziani sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti a rischio anche, per incrementare la compliance vaccinale. 3. ricordare che gli operatori sanitari, direttamente e indirettamente coinvolti nella cura e gestione del paziente, sono a maggior rischio di acquisire l'infezione rispetto alla popolazione generale; inoltre, il fatto di essere costantemente a contatto con un gran numero di persone (pazienti, familiari e altri operatori sanitari), li rende anche potenziali vettori dell'infezione. Numerosi focolai nosocomiali, infatti, sono stati descritti e hanno mostrato un danno diretto per pazienti e operatori sanitari, in termini di aumento di morbosità e mortalità, costi sociali e danni indiretti legati all'interruzione dell'attività lavorativa e all'assenteismo con conseguente mal funzionamento dei servizi assistenziali essenziali<sup>2</sup>. Si raccomanda, pertanto, di promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, con particolare riguardo a quelli che prestano assistenza diretta nei reparti a più elevato rischio di acquisizione/trasmissione dell'infezione, quali Pronto soccorso, terapie intensive, oncologie, ematologie, cardiologie, chirurgie, ostetricia, nido, pediatria, residenze sanitarie assistenziali, e l'accurato monitoraggio da parte delle Aziende sanitarie delle relative coperture vaccinali raggiunte. 4. sensibilizzare sia i medici di medicina generale che i ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle donne in gravidanza ricordando che la vaccinazione è offerta gratuitamente e che l'OMS nel suo position paper più recente sull'influenza ritiene le gravide come il più importante dei gruppi a rischio per loro stesse e per il feto

(Weekly Epidemiological Record, N. 47, 23 November 2012).

## I VACCINI DISPONIBILI

Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). Tuttavia, non tutti i vaccini autorizzati per l'uso sono necessariamente disponibili sul mercato. Sono le ditte produttrici dei vaccini che definiscono se mettere a disposizione uno o tutti i loro prodotti in un determinato mercato. Le Regioni decidono annualmente, tramite delle gare per la fornitura di vaccini, tra i prodotti disponibili in commercio, quelli che saranno utilizzati durante le campagne vaccinali. Le caratteristiche antigeniche dei ceppi virali influenzali che hanno circolato nell'ultima stagione influenzale forniscono la base per selezionare i ceppi da includere nel vaccino dell'anno successivo e l'OMS emana le raccomandazioni sulla composizione vaccinale generalmente nel mese di febbraio per consentire alle aziende di produrre la quantità di vaccino richiesta.

### Vaccini inattivati (VII)

I vaccini antinfluenzali inattivati attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono un mix di vaccini a virus split e subunità. Nei vaccini split, il virus è stato reso non patogeno attraverso il trattamento con un detergente. Nei vaccini a subunità, gli antigeni emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) sono stati ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali. I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Set di dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, le raccomandazioni delle autorità sanitarie internazionali (ECDC, OMS) indicano la vaccinazione delle donne in gravidanza a prescindere dal trimestre. Attualmente in Italia sono disponibili esclusivamente vaccini quadrivalenti (QIV) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B.

### Vaccino inattivato adiuvato (VIIa)

Recentemente autorizzato anche in formulazione quadrivalente, contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa.

L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene.

#### **Vaccino vivo attenuato (LAIV)**

Il vaccino LAIV Quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 59 anni. I ceppi influenzali contenuti nel Quadrivalente sono attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replicano nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

#### **Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)**

Il vaccino VIQCC è un vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari, ed autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni.

#### **Vaccino ad alto dosaggio (HD)**

Il vaccino ad alto dosaggio è un vaccino split quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B contenente 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia, indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

#### **Dosaggio, modalità di somministrazione e scelta**

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 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. Sarebbe preferibile, in accordo con le Autorità sanitarie internazionali, a partire dai 6 mesi d'età, l'utilizzo del QIV per l'immunizzazione dei bambini e degli adolescenti, degli operatori sanitari, degli addetti all'assistenza e degli adulti con condizioni di malattia cronica. Inoltre, vista la disponibilità dalla stagione 2019/2020, del nuovo vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari si sottolinea che questo vaccino ha caratteristiche simili al vaccino quadrivalente coltivato su cellule embrionate di pollo, e che è indicato a partire dai 2 anni di età.

Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane. Il vaccino antinfluenzale va somministrato per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel muscolo deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 2 anni; nei bambini fino ai 2 anni e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia.

#### **TEMPESTICHE DELLA CAMPAGNA VACCINALE E RACCOMANDAZIONI PER LA TRASMISSIONE DEI DATI DI COPERTURA VACCINALE**

Vista l'attuale situazione epidemiologica relativa alla circolazione di SARS-CoV-2, si raccomanda di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale a partire dall'inizio di ottobre e offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se si presentano in ritardo per la vaccinazione. Questo può essere particolarmente importante se si tratta di una stagione influenzale tardiva o quando si presentano pazienti a rischio. La decisione di vaccinare dovrebbe tenere conto del livello di incidenza della sindrome simil-influenzale nella comunità, tenendo presente che la risposta immunitaria alla vaccinazione impiega circa due settimane per svilupparsi pienamente. Al fine di ridurre l'impatto di una probabile co-circolazione di SARS-CoV-2 e virus influenzali nel prossimo autunno, è cruciale che le Regioni e Province Autonome avviino le gare per l'approvvigionamento dei vaccini anti-influenzali al più presto basandole su stime effettuate sulla popolazione eleggibile e non sulle coperture delle stagioni precedenti.

#### **ATTIVAZIONE DI CAMPAGNE DI INFORMAZIONE/EDUCAZIONE**

Si raccomanda l'attivazione di campagne di informazione/educazione della popolazione e degli operatori sanitari coinvolti nella attuazione delle strategie vaccinali. In particolare:

- un tempestivo avvio di campagne

di comunicazione (fondate su solidi modelli teorici di riferimento) che includano il più ampio spettro di destinatari (tutto il personale sanitario, con particolare attenzione agli operatori impegnati in contesti assistenziali a lungo termine; soggetti anziani; nuovi gruppi individuati nella campagna 2020/2021, tutti i gruppi a più elevato rischio di complicanze conseguenti a contagio influenzale) prevedendo messaggi rivolti alla popolazione generale e altri, più specifici, per gruppi omogenei;

- che la campagna affronti prioritariamente i pregiudizi sulla vaccinazione, evidenziandone i benefici e i vantaggi che una copertura vaccinale ottimale può ottenere nella attuale emergenza da coronavirus;
- il monitoraggio della efficacia della campagna di comunicazione (target raggiunto e modificazioni di atteggiamenti e comportamenti), diversificando il messaggio in relazione ai destinatari;
- specifica attenzione al superamento delle disuguaglianze di accesso legate a fattori culturali, linguistici, socio-economici e logistici. A tal fine dovranno essere adottate modalità di condivisione e partnership con organizzazioni/associazioni di utenti e stakeholders, coinvolgendo testimonials e opinion makers noti ai diversi gruppi target;
- particolare attenzione alla scelta degli strumenti di comunicazione utilizzati in funzione del target (social media per adolescenti/giovani; consultori/servizi maternità per donne in puerperio, ecc.).

### RACCOMANDAZIONI PER LA RILEVAZIONE DELLA COPERTURA VACCINALE

Per ottenere dati di copertura, per fascia di età, categoria target e tipo di vaccino somministrato, in maniera tempestiva, viene richiesto alle Regioni, in attesa che venga implementata sul territorio nazionale l'anagrafe vaccinale, di:

- inviare i dati relativi alle dosi del vaccino antinfluenzale somministrate nella popolazione target al sistema

informatizzato di registrazione predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I dati della campagna vaccinale stagionale devono comprendere anche quelli sull'uso del vaccino antinfluenzale al di fuori delle strutture delle ASL (Medici di medicina generale e Pediatri di libera scelta);

- inviare i dati relativi alla popolazione suddivisa per fascia di età e per singola categoria di rischio eleggibile per la vaccinazione (denominatori), come da Tabella 1. Per la registrazione delle dosi di vaccino antinfluenzale e per i rispettivi denominatori sono disponibili due schede on-line ad hoc (la cui scheda cartacea è disponibile in Allegato 1 e 2), il cui indirizzo web per la compilazione è <https://www.iss.it/site/FLUFF100/login.aspx>. Essendo il sistema di inserimento dei dati informatizzato, le singole regioni potranno aggiornare la rilevazione delle categorie eleggibili di popolazione per la vaccinazione stagionale man mano che avranno a disposizione dati più precisi. I dati informatizzati saranno inseriti nella piattaforma web dalle Regioni, in via provvisoria, entro e non oltre il 31 gennaio 2021 e in via definitiva entro e non oltre il 15 aprile 2021. Si sottolinea l'importanza di raccogliere e di registrare sull'apposita scheda on-line sia il dato delle dosi di vaccino (per nome commerciale) effettuate sia la popolazione eleggibile alla vaccinazione. Si raccomanda l'inserimento dei denominatori relativi alle categorie sopra menzionate per permettere il calcolo delle coperture per categorie di rischio, facendo particolare attenzione alla coerenza del dato (ad es. denominatori inferiori o uguali ai numeratori) che inficiano il corretto calcolo della copertura vaccinale non permettendo la pubblicazione del dato. Si fa presente che, per la pubblicazione dei dati sul sito del Ministero della Salute, la copertura vaccinale per fascia di età viene calcolata utilizzando come denominatore la popolazione ISTAT più aggiornata, ossia quella al 1 gennaio 2021, se disponibile al momento del calcolo della copertura [1].

## MODALITÀ DI CONSERVAZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE

I vaccini inattivati contro l'influenza, se conservati a una temperatura corretta, tra 2 e 8°C, rimangono stabili per almeno un anno. Per un mantenimento ottimale si raccomanda di assicurarsi che il vaccino permanga il meno possibile fuori dal frigorifero e che non venga interrotta la catena del freddo; deve essere anche evitato il congelamento. Il vaccino deve essere trasportato in busta o contenitore per farmaci/alimenti refrigerati nei quali sia presente un elemento refrigerante, con il quale va evitato accuratamente che il vaccino venga a diretto contatto.

### Controindicazioni e precauzioni

Il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a:

- **Lattanti al di sotto dei sei mesi**
- **Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) la somministrazione di una precedente dose o una reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino (da "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" NIV-ISS- Ministero della Salute).**
- **Una malattia acuta di media o grave entità, con 0 senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta.**
- **Un'anamnesi positiva per sindrome di Guillain-Barré insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale costituisce controindicazione alla vaccinazione. Una sindrome di Guillain Barre non correlata a vaccinazione antinfluenzale insorta da più di un anno è motivo di precauzione; sebbene i dati disponibili siano limitati, i vantaggi della vaccinazione antinfluenzale giustificano la somministrazione del vaccino annuale nei soggetti ad alto rischio di complicanze gravi dalla malattia.**

Non vi è controindicazione a vaccinare le persone asintomatiche a epidemia già iniziata.

### False controindicazioni

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche.
- Malattie acute di lieve entità.
- Allattamento.
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.

### Somministrazione simultanea di più vaccini

Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati.

I soggetti che rientrano nelle categorie indicate possono ricevere, se necessario, il vaccino antinfluenzale Contemporaneamente ad altri vaccini (vedi PNPV vigente), in sedi corporee e con siringhe diverse.

### DATI DI SICUREZZA

Si raccomanda un'attenta sorveglianza delle eventuali reazioni avverse, per la segnalazione delle quali devono essere seguite le disposizioni fornite dal Decreto del Ministro della Salute del 12 dicembre 2003 (Cfr. G.U. n. 36 del 13 febbraio 2004 e lettera circolare DGPREV.V/2062 del 30 gennaio 2004).

### Reazioni indesiderate segnalate dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale

I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto non possono essere responsabili di infezioni da virus influenzali. Il Ministero della Salute raccomanda che le persone vaccinate "dovrebbero essere informate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza possono essere provocate da molteplici altri agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva."

Gli effetti collaterali comuni dopo

somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche comuni includono malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni.

Sono stati riferiti, in correlazione temporale con la vaccinazione antinfluenzale, eventi rari quali trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. Va chiarito che non è stata dimostrata alcuna correlazione causale tra la somministrazione di vaccino antinfluenzale e tali eventi avversi.

Data la necessità di escludere l'associazione tra la vaccinazione e eventi indesiderati, si sottolinea l'importanza della segnalazione tempestiva al sistema di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di eventuali eventi avversi osservati in soggetti vaccinati.

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre di ogni anno. Pertanto, le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2019, ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2019 - 31 marzo 2020 e inserite fino al 31/03/2020. Per la stagione 2019/2020, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria) A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata) - presente anche nel vaccino 2018/2019.

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS ha raccomandato l'inserimento del virus B/Colorado/06/2017-like (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati. Il vaccino pertanto è stato costituito da due nuove varianti antigeniche di tipo A: una di sottotipo H1N1 (A/Brisbane/02/2018), che sostituisce il ceppo A/Michigan/45/2015, e una di sottotipo H3N2 (A/Kansas/14/2017), che sostituisce il

ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016. Sulla base del documento indicato, sono stati autorizzati in Italia, con determina dell'11 settembre 2019, 11 vaccini anti-influenzali con procedura di mutuo riconoscimento o decentrata e due con procedura centralizzata. Complessivamente, nel periodo considerato, sono state inserite 785 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 20 per 100.000 dosi somministrate, con un incremento rispetto all'anno precedente in parte dovuto a un aumento delle coperture vaccinali, in parte legato a un progetto di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia, rivolto agli studenti afferenti alle scuole di specializzazione sanitaria. Nella Tabella 2 è riportata la distribuzione per età delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-influenzali. Circa il 70% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età compresa fra i 18 e i 59 anni, seguita dalla classe di età degli over 65 (circa il 18%). Tale andamento in base all'età è fortemente influenzato dai dati provenienti dal suddetto studio di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia. L'88,4% delle segnalazioni è stato classificato come non grave e l'11,6% come. Le segnalazioni che non riportavano la gravità della reazione avversa sono state riclassificate a seguito dell'attività di monitoraggio e di richiesta di follow up, in base alle informazioni presenti nelle relazioni cliniche.

## COPERTURE VACCINALI

I dati sulla vaccinazione antinfluenzale della stagione 2019/2020 mostrano, nella popolazione generale, un aumento delle coperture che passano da 15,8% della stagione precedente al 16,8% dell'ultima stagione (Tabella 3).

Negli anziani, soprattutto, si osserva, a partire dalla stagione 2015/16, un costante aumento della copertura, che si attesta al 54,6% (Figure 1, 2, 3). Per ridurre significativamente morbosità, complicanze e mortalità per influenza sono necessari ulteriori sforzi per ottemperare alle indicazioni provenienti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale che indicano il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio. Va inoltre considerato che in questa particolare situazione epidemiologica di circolazione di SARS-CoV-2, è importante

TABELLA 2

VACCINI ANTI-INFLUENZALI STAGIONALI: SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER ETÀ E SESSO, STAGIONE INFLUENZALE 2019/20

FASCIA D'ETÀ (ANNI)	N. FEMMINE (%)	N. MASCHI (%)	SESSO NON INDICATO (%)	N. TOTALE (%)	% GRAVI
<18	17 (3,5)	17 (85,8)	-	34 (4,3)	29,4
18-59	348 (71,3)	195 (67,0)	3 (50,0)	546 (69,6)	4,0
60-64	33 (6,8)	24 (8,2)	-	57 (7,3)	14,0
≥65	85 (17,4)	52 (17,9)	3 (50,0)	140 (17,8)	35,0
Età non nota	5 (1,0)	3 (1,0)	-	8 (1,0)	25,0
<b>Totale</b>	<b>488 (100)</b>	<b>291 (100)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>785 (100)</b>	<b>11,6</b>

TABELLA 3

COPERTURE VACCINALI 2019-2020 - COPERTURE VACCINALI PER 100 ABITANTI

REGIONE	6-23 MESI	2-4 ANNI	5-8 ANNI	9-14 ANNI	15-17 ANNI	18-44 ANNI	45-64 ANNI	65 ANNI	TOTALE
Piemonte	0,8	1,5	1,2	1,0	1,0	2,5	8,0	51,0	<b>16,4</b>
Valle d'Aosta	0,3	0,8	0,7	0,5	0,9	1,9	7,3	45,4	<b>13,8</b>
Lombardia	1,1	1,9	1,4	1,0	0,8	2,2	5,0	49,9	<b>13,7</b>
PA Bolzano	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	1,3	4,7	32,5	<b>8,2</b>
PA Trento	3,8	3,5	3,3	2,1	1,1	3,3	8,0	55,2	<b>16,0</b>
Veneto	3,3	4,3	2,8	1,6	1,5	3,1	8,5	53,9	<b>16,3</b>
Friuli	0,7	1,7	1,1	0,9	1,3	3,8	10,4	60,7	<b>20,3</b>
Liguria	1,8	4,2	2,9	1,9	2,7	4,8	10,4	53,0	<b>19,9</b>
Emilia Romagna	1,8	3,5	2,7	2,0	2,0	4,4	11,4	57,4	<b>18,9</b>
Toscana	14,3	13,5	9,2	5,0	2,9	4,2	11,2	56,4	<b>20,1</b>
Umbria	0,4	1,0	0,8	0,6	0,9	2,2	8,9	64,3	<b>19,8</b>
Marche	1,3	2,2	1,6	1,1	1,3	3,0	9,7	56,9	<b>18,1</b>
Lazio	1,3	2,3	1,7	1,3	1,4	3,4	11,1	52,7	<b>16,2</b>
Abruzzo	1,3	2,4	1,5	1,0	1,2	2,3	7,8	55,3	<b>16,4</b>
Molise	0,5	0,7	0,6	0,8	1,1	2,6	9,8	65,4	<b>20,0</b>
Campania	2,6	4,7	4,0	2,5	3,5	3,2	11,5	62,1	<b>16,7</b>
Puglia	7,5	16,2	10,5	5,4	3,1	4,4	12,9	51,4	<b>17,8</b>
Basilicata	1,4	1,5	1,4	1,1	1,4	1,7	8,7	60,7	<b>17,3</b>
Calabria	1,6	2,3	2,0	1,4	2,2	1,6	7,3	61,8	<b>16,3</b>
Sicilia	1,7	2,1	1,8	1,5	2,5	3,2	144,4	59,4	<b>18,1</b>
Sardegna	2,2	2,8	4,9	2,1	2,3	3,2	8,9	46,2	<b>15,2</b>
<b>Totale</b>	<b>2,8</b>	<b>4,2</b>	<b>3,1</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>	<b>3,1</b>	<b>9,6</b>	<b>54,6</b>	<b>16,8</b>

Aggiornato al: 03/08/2020

Fonte: Ministero della Salute - ISS, elaborazioni sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome

che soprattutto le persone anziane e quelle ad alto rischio di tutte le età, si vaccinino non potendo escludersi una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2 nella prossima stagione influenzale 2020-2021. La vaccinazione antinfluenzale, infatti, permette di semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra COVID-19 e influenza, di limitare le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e, dunque, di ridurre gli accessi al pronto soccorso. Nella campagna 2020-2021 la vaccinazione può essere offerta gratuitamente anche nella fascia di età 60-64 anni ed è fortemente raccomandata

agli operatori sanitari e socio-sanitari, che operano a contatto con i pazienti e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria.

Il Ministero raccomanda di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale a partire dall'inizio di ottobre e di offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se si presentano in ritardo per la vaccinazione. Infine, raccomanda di attivare o rafforzare iniziative di comunicazione con le famiglie e con la popolazione in generale sulla

FIGURA 1

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA (GENERALE): STAGIONI 1999/00 – 2019/20

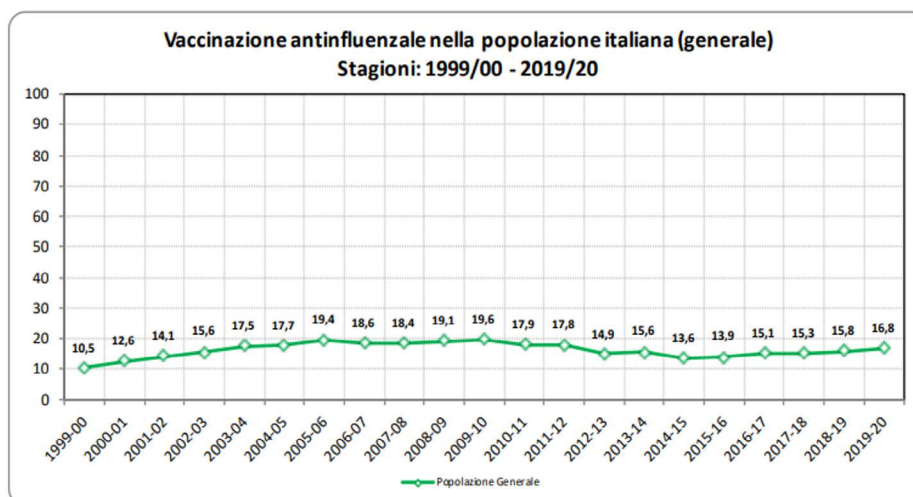
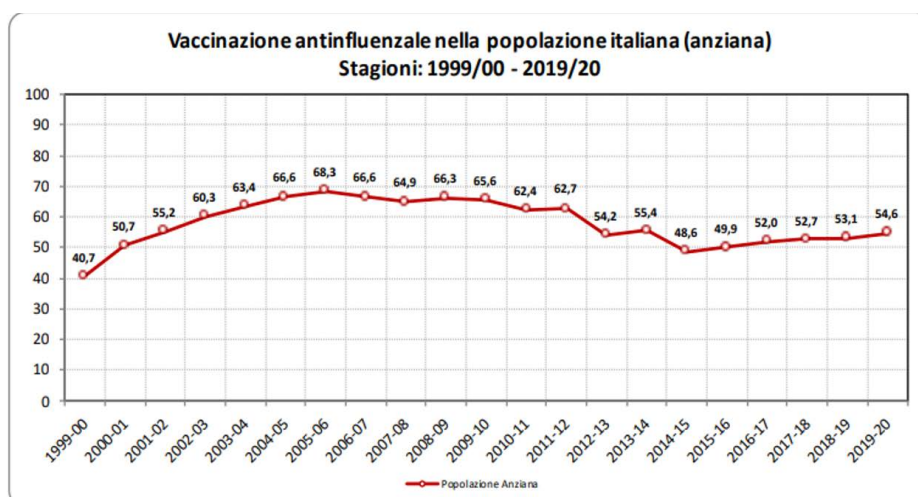


FIGURA 2

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA (ANZIANA): STAGIONI 1999/00 – 2019/20



necessità di effettuare le vaccinazioni anche durante questo periodo emergenziale, indicando le modifiche organizzative introdotte, nonché sulla sicurezza delle vaccinazioni e misure preventive adottate per garantire la prevenzione della trasmissione del nuovo coronavirus [2].

## IMPATTO E VALORE DELLA VACCINAZIONE

Nello scenario epidemiologico, demografico e sociale corrente, la vaccinazione antiinfluenzale assume un ruolo fondamentale. Ad esempio, vaccinare diventa cruciale anche al fine di ridurre l'uso degli antibiotici e dunque la tragica ed allarmante problematica dell'antibiotico resistenza ad essi correlata, ove se ne faccia un uso improprio.

In Italia, drammaticamente, si registra 1/3 di tutti i decessi (10.000 morti/anno) correlati all'antibioticoresistenza sul territorio europeo. Nell'area UE/EAA un burden analogo a quello italiano si registra soltanto in Grecia, Croazia, Bulgaria e Ungheria [3].

Sarebbe auspicabile un'opera di educazione sanitaria nei confronti della popolazione, che la renda informata sulle modalità di assunzione dei farmaci antibiotici, ad esempio durante una sindrome influenzale in cui non se ne debba fare uso, se non sopraggiunge una infezione batterica.

In questo quadro, il ruolo dei professionisti sanitari, e in particolare i MMG che sono il primo contatto del paziente con il mondo sanitario, diventa fondamentale.

Visti i dati di copertura finora raggiunti, si rende imprescindibile l'attuazione di sistemi che incentivino pazienti/cittadini e operatori sanitari a incrementare questa attività prioritaria per la salute pubblica.

L'utilizzo di strumenti di comunicazione adeguata, informazione corretta, impiego di "testimonial" che attestino il grande valore dello strumento vaccinale si configura come ormai come essenziale.

Episodi mediatici come quello che avvenne nella stagione influenzale 2013-2014, per cui fu data presunta enfasi ad alcuni eventi gravi o fatali verificatisi in correlazione temporale con la somministrazione di un vaccino antiinfluenzale, portano a gravi conseguenze. L'allarme mediatico, totalmente infondato, generò diffidenza nella popolazione nei confronti della vaccinazione in generale,

con conseguente riduzione del 20-30% della copertura vaccinale antiinfluenzale, che ha portato un incremento di mortalità nel primo trimestre dell'anno 2015 (+13%), in coincidenza del picco influenzale. L'eccesso di mortalità ha riguardato soprattutto soggetti >85 anni, deceduti, spesso, a seguito di ricovero ospedaliero, per problematiche cardiorespiratorie compatibili con le complicanze dell'influenza. L'analisi epidemiologica ha, tuttavia, portato a constatare come il numero dei morti segnalati, in gran parte riguardanti soggetti >80 anni e con sottostanti patologie croniche, rientrasse nel dato atteso annualmente dall'Istat. Inoltre, a seguito dei dovuti approfondimenti e valutazioni, sia l'AIFA sia l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno smentito l'associazione tra le morti registrate ed il vaccino [4].

## INSERIMENTO DI UN NUOVO VACCINO HIGH DOSE NEL CONTESTO DI OFFERTA VACCINALE ATTUALE

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD) di Sanofi Pasteur ha ricevuto il 2 novembre 2019 l'approvazione per la commercializzazione negli Stati Uniti da parte della Food and Drug Administration (FDA) con indicazione per la popolazione di età pari o superiore a 65 anni di età. Il 1 Aprile 2020 si è conclusa la procedura di autorizzazione Europea, cui ha fatto seguito autorizzazione all'immissione in commercio in Italia, con pubblicazione in GU il 15 Maggio 2020 e disponibilità sul mercato a partire dalla stagione influenzale 2020-2021. Alla luce dei dati disponibili, questo vaccino potrebbe inserirsi all'interno dello scenario di prevenzione italiano, al fine di ampliare l'offerta in maniera impattante per la salute della popolazione.

## CONCLUSIONI

Il Position paper sulla vaccinazione antiinfluenzale dell'OMS [5] indica le condizioni di rischio per le quali è raccomandata la vaccinazione antiinfluenzale in via prioritaria, ossia: donne in gravidanza, operatori sanitari, bambini di età <5 anni; persone anziane; soggetti con patologie croniche/infettive o immunodepresse (diabete, asma, patologie respiratorie e cardiovascolari croniche, HIV/

AIDS ecc.). In Italia, la raccomandazione è di vaccinare prioritariamente i soggetti di età pari o maggiore a 65 anni e le persone a rischio di complicanze severe: a tali soggetti la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, con un obiettivo di copertura antinfluenzale "ideale" del 95% e "minima" del 75%. Eppure, nonostante l'offerta sia attiva e gratuita, le coperture in Italia sono molto al di sotto dei target raccomandati sia tra gli anziani sia tra le categorie a rischio, con tassi particolarmente bassi tra gli operatori sanitari e tra le donne in

gravidenza. Molti sforzi sono ancora da fare per aumentare l'adesione a tale pratica vaccinale, soprattutto coinvolgendo tutti i professionisti sanitari attori del processo, sia come MMG che come specialisti. Importante può essere anche il ruolo degli ospedali e delle farmacie come setting di diffusione di informazioni e di tecnologie vaccinali.

Alla luce dei dati disponibili, il vaccino ad alto dosaggio potrebbe inserirsi all'interno dello scenario di prevenzione italiano, al fine di ampliare l'offerta in maniera impattante per la salute della popolazione.

### Bibliografia

- [1] Ministero della Salute – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie trasmissibili e profilassi internazionale; Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021: disponibile su: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2952\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2952_allegato.pdf); ultimo accesso marzo 2021.
- [2] Ministero della salute, Influenza, coperture vaccinali stagione 2019 – 2020; disponibile su: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5048](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5048); ultimo accesso dicembre 2020.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Disponibile su: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillanceantimicrobial-resistance-europe-2017>.
- [4] FLU SUMMIT 2019 ALLEATI CONTRO L'INFLUENZA disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n2.pdf>; ultimo accesso marzo 2021.
- [5] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. Disponibile su: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017\\_18\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/).



# Analisi etica

Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG

## Key Messages:

- Sulla base dei dati disponibili, si può affermare che l'uso del vaccino Efluelda® presenta un saldo favorevole tra rischi e benefici e che la sua introduzione soddisfa i criteri di un'equa allocazione delle risorse.
- L'acquisizione del consenso informato relativa all'impiego del vaccino Efluelda® è riconducibile a quella di qualsiasi altro trattamento sanitario. Essa dovrebbe essere inoltre sempre personalizzata, e i medici dovrebbero sempre ben illustrare ai pazienti i benefici in termini di salute individuale e collettiva.

## INTRODUZIONE

L'analisi etica è da sempre considerata parte integrante dei processi di *Health Technology Assessment* (HTA) [1, 2]. Il domain etico nell'HTA ha come obiettivo fondamentale quello di analizzare le questioni etiche sollevate dall'impiego di una determinata tecnologia sanitaria, come pure dal processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare questioni di tipo etico, per esempio, la scelta della tecnologia di comparazione o quella dei potenziali conflitti di interesse dei ricercatori che conducono il processo di valutazione. Il domain etico non andrebbe visto, dunque, come singolo elemento di valutazione a sé stante, ma piuttosto come attività che "accompagna" l'intero processo.

Il presente documento riporta, tuttavia, solo i risultati relativi all'analisi delle questioni etiche sollevate dall'uso della tecnologia oggetto di indagine (uso del vaccino Efluelda®), anche se l'eticità del processo di HTA effettuato è stato ugualmente monitorato.

## METODO

In letteratura è reperibile un vasto numero di modelli e *framework* attraverso cui condurre le analisi etiche nell'HTA [3]. Il domain etico può inoltre o limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una determinata tecnologia sanitaria (assessment),

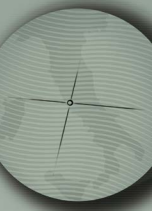
o esitare nella elaborazione di giudizi morali/raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (appraisal).

La presente analisi ha utilizzato come framework di riferimento l'EUnetHTA Core Model version 3.0 [4], che per la valutazione etica prevede di elaborare le analisi dando risposta a un set di 20 domande predefinite. Ai fini della presente analisi, di queste solo alcune state considerate pertinenti; altre non sono state considerate in quanto oggetto di analisi in altri domini. Il documento non riporta inoltre tutti gli step dell'analisi. I risultati dell'analisi sono stati riassunti e organizzati in paragrafi, estrapolando poi *key messages* finali.

Il lavoro, infine, è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

## RAPPORTO RISCHI-BENEFICI

Nel valutare l'eticità di impiego di un determinato intervento sanitario occorre anzitutto verificare che i rischi a cui vengono esposti i pazienti siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Quando si sceglie un trattamento per un paziente, o quando viene commercializzato un nuovo farmaco, si ricerca infatti un beneficio ben preciso. Per raggiungere questo obiettivo si è disposti ad accettare di esporre il paziente a un eventuale rischio, anche se tale rischio deve essere il minore possibile. Ciò significa che i benefici



attesi devono superare, per natura ed entità, i possibili rischi e, in questo caso, si può affermare che la tecnologia sanitaria in esame possiede “un rapporto rischi/benefici favorevole”. Va comunque premesso che, in linea generale, ogni tentativo di nuovo intervento sanitario ha i suoi margini di rischio di insuccesso, anche se – come ricorda il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) – “i progressi della medicina si sono realizzati proprio nel tentativo di sostituire un determinato procedimento terapeutico, quando esista, con un altro più efficace” [5].

Queste considerazioni generali si applicano anche alle vaccinazioni, che tuttavia presentano la peculiarità di essere effettuate su soggetti sani e di rappresentare una misura difensiva riguardante non solo il singolo soggetto sul quale vengono effettuate, ma anche la popolazione circostante che altrimenti sarebbe esposta al pericolo di malattie legate alla diffusione dell'agente patogeno (fenomeno dell'*herd immunity*).

Sulla beneficialità in sé della immunizzazione preventiva, a fronte di queste caratteristiche, si è ben espresso il CNB nel suo parere del 2001 [6], sostenendola con tre argomenti: la loro tendenziale “universalità”, ossia la capacità di tendere a sanare l'ineguaglianza tra chi si ammala e chi no, sebbene nella pratica non sempre tutto ciò può realizzarsi. In secondo luogo, la “virtù anticipatrice”: “l'impedimento esercitato nei confronti del verificarsi di un danno futuro, quale è la malattia, ha un aspetto etico rilevante in quanto elimina sofferenze e garantisce al soggetto la possibilità, attraverso la piena fruizione delle facoltà psicofisiche, di attendere al proprio progetto di vita”. In terzo luogo, la capacità di “attenuare i conflitti”: la scarsità delle risorse può, infatti, generare conflitti tra chi può essere destinatario di prestazioni mediche e chi ne viene escluso. L'uso di interventi di immunizzazione preventiva, contribuendo a ridurre il novero delle prestazioni da erogare, può in questo senso attenuare la necessità di compiere delle scelte tra chi possa esserne destinatario e chi no.

Infine, vale la pena di sottolineare che, da un punto di vista scientifico, i rischi connessi all'impiego delle vaccinazioni – soprattutto per quel che concerne i preparati recenti – sono possibili ma in genere modesti, in ragione della loro odierna sottoposizione – proprio in vista del largo uso – a tutta una serie di collaudi, che ne garantiscono sicurezza ed efficacia. Andrebbero invece, d'altra parte, sottolineati i rischi connessi

all'assenza/mancato raggiungimento di estese protezioni vaccinali, senza le quali alcune malattie si potrebbero diffondere rapidamente. Simili precisazioni introduttive risultano doverose in ragione dell'odierno sentimento di scetticismo che ha maturato certa parte dell'opinione pubblica nei confronti della pratica dell'immunizzazione preventiva, e che ha portato al pericoloso fenomeno della c.d. esitazione vaccinale (*vaccine hesitancy*), ossia l'indecisione, l'incertezza, il ritardo o anche la riluttanza da parte dei genitori nel sottoporre i propri figli o anche da parte di singoli cittadini a interventi di immunizzazione preventiva, pur essendo questa disponibile [7].

Forme di scetticismo dell'opinione pubblica nei confronti delle pratiche di immunizzazione preventiva non sono mancate sin dal periodo della loro messa a punto. Già nel 1798, allorché Edward Jenner pubblicò i risultati relativi all'uso di materiale proveniente da pustole presenti nelle vacche (da qui il termine “vaccino”) per immunizzare un bambino di 8 anni contro il vaiolo, negli Stati Uniti d'America veniva istituita la “Società degli antivaccinatori”, che valutava gli interventi di immunizzazione preventiva come una “inappropriata interferenza nel lavoro di Dio”. Dalla fine dell'800 e sino alla metà del '900, le vaccinazioni godettero di elevata reputazione, attirando non poche aspettative nell'opera di contrasto a molte malattie. In tempi più recenti, una recrudescenza del sentimento di opposizione nei confronti delle vaccinazioni si è verificato a seguito della pubblicazione, nel 1998, sulla prestigiosa rivista *The Lancet* da parte del medico inglese Andrew Wakefield, di uno studio che poneva in correlazione la somministrazione di vaccini con l'insorgenza nei bambini di disturbi intestinali e dello sviluppo. La querelle scientifica che ne è seguita e che è durata più di dieci anni si concluse nel 2011 con la pubblicazione sul *British Medical Journal* dei risultati di due studi scientifici, che hanno dimostrato la totale infondatezza della correlazione rilevata dal medico inglese. Pertanto, il “pendolarismo psicosociale” che accompagna l'uso dei vaccini ha, allo stato attuale, una matrice ideologica e non scientifica [8].

Per quel che concerne la sicurezza, il vaccino Eflueda® ha dimostrato nei trials clinici condotti e nelle successive sintesi meta-analitiche, un ottimo profilo di sicurezza e la conferma che, nonostante l'accresciuto quantitativo di emoagglutinina, non si registrano differenze

significative in termini di eventi avversi entro 7 giorni dalla vaccinazione e nella sorveglianza a 6-8 mesi rispetto al vaccino standard-dose. Come si legge nel capitolo “Caratteristiche tecniche” del presente report di HTA “Le reazioni più comuni che si sono verificate dopo la somministrazione di Efluelda® sono state dolore in sede di iniezione (41,3%), mialgia (22,7%), cefalea (14,4%) e malessere (13,2%). La maggior parte di queste reazioni si è verificata e risolta entro tre giorni dalla vaccinazione.”

Quanto ai benefici, sono esprimibili in primo luogo in termini di immunogenicità. Inoltre, tale vaccino risulta essere l'unico antinfluenzale avente dati a supporto della superiore efficacia clinica e avente un beneficio comprovato in termini di riduzione della malattia antinfluenzale e soprattutto delle complicanze cardiorespiratorie. Dalla valutazione fin qui svolta emerge dunque che la risposta immunitaria indotta dal vaccino Efluelda® quadrivalente è maggiore rispetto al vaccino standard-dose nella popolazione anziana, nella quale induce una ottima risposta anticorpale sia contro i 3 ceppi comuni dell'influenza con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità sia contro il tipo B. Pertanto, come si legge nel capitolo “Sicurezza” del presente Report HTA, i dati di efficacia sono sufficienti per affermare che la tecnologia in oggetto rappresenta nella popolazione anziana un'ottima alternativa rispetto alle strategie vaccinali disponibili nel contesto italiano. Inoltre, le qualità immunogeniche del vaccino sono dimostrabili anche nelle analisi effettuate per sottogruppi individuati per fascia d'età (65-74 anni; ≥75 anni) e per presenza di comorbidità o di condizioni di fragilità. Tali risultati sono ancora più rilevanti se si considera che gli anziani hanno una minore capacità di risposta agli stimoli antigenici e pertanto la scelta di un vaccino in grado di potenziare la risposta immunitaria risulta essere maggiormente appropriata.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che l'uso del vaccino Efluelda® presenta un saldo favorevole tra rischi e benefici.

## AUTONOMIA

Un altro elemento essenziale che fonda l'eticità dell'impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/

procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico-sanitario deve essere ispirato dal principio del rispetto dell'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione e dopo averla compresa, dà o nega il proprio consenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico. In particolare, una corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole: il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

L'acquisizione del consenso informato relativa all'impiego del vaccino Efluelda® è riconducibile a quella di qualsiasi altro trattamento sanitario. Pertanto, ad esso vanno applicate tutti le norme in materia di consenso informato ai trattamenti che oggi vengono applicate.

Due elementi di approfondimento, che vale la pena comunque di segnalare sono i seguenti:

1) Anche se trattandosi di un vaccino il trattamento viene impiegato in modo esteso, esso richiede comunque che i medici lo somministrino in modo attento, valutando tutte le possibili implicazioni per il paziente, incluse quelle dipendenti da particolari condizioni fisiche, mentali ed anche ambientali, che possono determinare risposte differenti da quelle usuali.

In questo senso, va evitata l'acquisizione del consenso facendo ricorso solo a moduli prestampati, se a questo supporto scritto, senz'altro utile e formalmente necessario, non venga associato sempre un colloquio personalizzato che prenda in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento. Altrettanto difficile risulta considerare “informato” un modulo di consenso somministrato frettolosamente, subito prima di procedere con la somministrazione del vaccino.

2) La dicotomia “vaccini obbligatori” vs. “raccomandati” – oggetto, attualmente, di discussione – potrebbe ingenerare qualche confusione nei pazienti, portandoli a considerare i primi come importanti, efficaci e sicuri e i secondi come di secondaria importanza,

scarsamente efficaci e poco sicuri. Pertanto, l'esplicitazione dei benefici relativi anche all'impiego dei vaccini raccomandati e del loro valore, sia in termini di salute individuale sia collettiva, potrebbe essere fatta oggetto di eventuale chiarimento da parte dei medici in sede di acquisizione del consenso.

## GIUSTIZIA

Un ulteriore elemento per giudicare l'eticità dell'uso di un determinato trattamento sanitario riguarda la giustizia [9, 10]. Nei sistemi sanitari a matrice egualitarista, il riferimento è in particolare a due temi distinti ma strettamente connessi, ossia la possibilità di accesso all'impiego della tecnologia e l'equa allocazione delle risorse (sia dal punto di vista economico quanto organizzativo).

Dal punto di vista economico, a livello generale, si può affermare che in Italia ci si regola fondamentalmente attraverso il ricorso a valutazioni sul rapporto costo/efficacia e di budget impact. L'impiego di un intervento è cioè giudicato positivamente in termini di giustizia, allorché riceva una valutazione positiva in riferimento a questi due tipi di analisi economica. Dall'analisi di impatto economico è emerso come l'introduzione di Efluelda® nel setting assistenziale italiano e al prezzo massimo di cessione al SSN, sia un investimento con un profilo di costo-efficacia dominante, associata ad un risparmio di risorse per il Sistema Sanitario, guidato dalla riduzione dei ricoveri per influenza e complicanze cardio-respiratorie. Inoltre, a prezzi

netti scontati, sono prevedibili ulteriori risparmi di risorse per il SSN.

Dal punto di vista organizzativo, dunque dell'equità di accesso alla vaccinazione, nel nostro Paese, - come si legge nel capitolo "Aspetti organizzativi" del presente report di HTA - "la raccomandazione è di vaccinare prioritariamente i soggetti di età pari o maggiore a 65 anni e le persone a rischio di complicanze severe: a tali soggetti la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, con un obiettivo di copertura antinfluenzale "ideale" del 95% e "minima" del 75%. Eppure, nonostante l'offerta sia attiva e gratuita, le coperture in Italia sono molto al di sotto dei target raccomandati sia tra gli anziani sia tra le categorie a rischio, con tassi particolarmente bassi tra gli operatori sanitari e tra le donne in gravidanza. Molti sforzi sono ancora da fare per aumentare l'adesione a tale pratica vaccinale, soprattutto coinvolgendo tutti i professionisti sanitari attori del processo, sia come MMG che come specialisti. Importante può essere anche il ruolo degli ospedali e delle farmacie come setting di diffusione di informazioni e di tecnologie vaccinali." Dunque, nonostante la possibilità organizzativa del Servizio Sanitario Nazionale/Regionale di erogare le vaccinazioni, occorre incrementare l'efficacia della comunicazione sociale sul valore della vaccinazione.

In conclusione, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che l'uso del vaccino Efluelda® soddisfa i criteri di un'equa allocazione delle risorse.

## Bibliografia

- [1] Refolo P. Health Technology Assessment e valutazione etica. Roma: Società Editrice Universo; 2015.
- [2] Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. *Medicina e Morale* 2007; 1: 101-139.
- [3] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. 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.
- [4] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016, [www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx](http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx).
- [5] Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). *Terapia genica*. 15 febbraio 1991; [http://bioetica.governo.it/media/1926/p1\\_1991\\_terapia-genica\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/1926/p1_1991_terapia-genica_it.pdf).
- [6] Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). *L'importanza delle vaccinazioni*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 2015: [http://www.governo.it/bioetica/mozioni/mozione\\_vaccinazioni.pdf](http://www.governo.it/bioetica/mozioni/mozione_vaccinazioni.pdf).
- [7] Spagnolo AG. *L'esitazione vaccinale*. *Medicina e Morale* 2015; 5: 729-735.
- [8] Refolo P, González-Melado FJ, Di Pietro. Sulla "doverosità morale" dell'uso di vaccini. *La Clinica Terapeutica* 2015; 166 (1): 38-42.
- [9] Palazzani L. *Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie*. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-21.
- [10] Sacchini D, Refolo P. *Per un rapporto di buon vicinato tra economia sanitaria e bioetica*. *Medicina e Morale* 2006; 4: 759-93.

# Aspetti sociali

Sacchini D, Refolo P, Spagnolo AG

## Key Messages:

Relativamente alle aspettative/preferenze dei pazienti riguardo alla tecnologia in oggetto, la presente analisi indica che, essendo dimostrato l'elevato profilo di efficacia preventiva/sicurezza, le aspettative e le preferenze dei pazienti sono, allo stato, da intendersi giustamente soddisfatte. Rimane comunque cruciale la continua rivalutazione delle aspettative dei pazienti sulla vaccinazione antinfluenzale in generale, ancorché sulla tecnologia in oggetto, laddove si rendessero disponibili nuovi dati sul profilo efficacia/sicurezza forniti da una appropriata farmacovigilanza.

Alla luce di quanto argomentato, la comunicazione personale e sociale ai vaccinandosi sulla tecnologia in oggetto, finalizzata alla libera e volontaria adesione alla vaccinazione antinfluenzale anche relativamente alla tecnologia in oggetto, così come le istanze a carico degli eventuali caregivers, non presentano allo stato particolari criticità, raccomandando comunque che la comunicazione sia improntata a puntualità, comprensibilità, aggiornamento.

Relativamente all'accesso dei pazienti alla tecnologia in oggetto, l'analisi profila allo stato che l'accesso al vaccino antinfluenzale non risente negativamente né di problematiche economiche, né organizzative, ma solo da eventuali (e superabili) deficit di comunicazione e da mancata adesione del vaccinando.

## INTRODUZIONE

La presente analisi esamina, dal punto di vista del dominio sociale (SOC) all'interno di un processo di Health Technology Assessment (HTA), il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD) EFLUELDA<sup>2</sup>. Preliminarmente va sottolineato che il dominio SOC rappresenta una delle aree analitiche previste all'interno della metodologia multidisciplinare dell'HTA [1]. Il dominio SOC considera la prospettiva di pazienti / soggetti / caregivers e gruppi sociali che usano e/o sono coinvolti a vario titolo nell'utilizzo di una determinata tecnologia oggetto di HTA, segnatamente in relazione alle esperienze, attitudini, preferenze, valori ed aspettative riguardanti i problemi di salute e la sua erogazione da parte di un servizio sanitario. Infine, il dominio in oggetto rileva anche gli aspetti inerenti alla comunicazione

sull'uso efficace della tecnologia considerata da parte dei singoli e/o di gruppi sociali [2-4]. Ne consegue pertanto che il dominio SOC si interfaccia con gli altri domini HTA, particolarmente quello riguardante l'efficacia clinica (EFF), la sicurezza (SAF), gli aspetti economici (ECO), organizzativi (ORG), etici (ETH) e legali (LEG) [5].

## METODO

In letteratura esistono diverse metodologie attraverso cui condurre le analisi sociali nell'HTA [6]. La presente analisi SOC si avvarrà della specifica griglia contenuta nella versione 3.0 dell'HTA Core Model dell'European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA, 2016). Il modello prevede un set di 8 domande relative a tre aree di interesse: la prospettiva

<sup>2</sup> Per ulteriori riferimenti sul problema clinico e la gestione corrente della patologia oggetto della tecnologia in esame, le sue caratteristiche tecniche ed il profilo efficacia/sicurezza, cfr. i relativi capitoli del presente report.

del paziente (4 domande); gli aspetti relativi a gruppi sociali (2 domande) e le questioni legate alla comunicazione (2 domande).

Dal set di domande ne sono state selezionate quattro, a cura degli autori:

- due dall'area "prospettiva del paziente": quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? (H0100); quale carico per i caregivers? (H0002);
- una dall'area "questioni legate alla comunicazione": quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence? (H0203);
- una dall'area "aspetti relativi ai gruppi sociali": esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili? (H0201).

Il criterio adottato per la scelta delle domande è consistito nell'evitare items già oggetto di trattazione in altri domini.

Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

## MATERIALI

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata sulle seguenti strategie:

1. la consultazione del database Pubmed, utilizzando i seguenti termini MESH, senza ulteriori filtri:

- a) la tecnologia oggetto di valutazione ("high dose") OR ("fluvaccine") OR ("fluvaccines") OR ("influenza vaccine") OR ("influenza vaccines") OR ("Influenza Vaccines"[Mesh]) AND ("inactivated influenza vaccines") OR ("Trivalent influenza vaccines") OR ("Quadrivalent attenuated live influenza vaccine") OR ("trivalent flu vaccine") OR ("trivalent flu vaccines") OR ("quadrivalent flu vaccine") OR "quadrivalent flu vaccines");
- b) l'HTA: (hta) OR ("health technology assessment");
- c) il dominio sociale: ("family") OR ("caregiver\*") OR ("daily life") OR ("quality of life") OR ("communication") OR ("informed consent") OR ("return to work") OR ("hospital stay") OR ("perceptions") OR ("patient

preference\*") OR ("expectation\*") OR (economic\*).

2. La possibile documentazione di interesse disponibile su web è stata indagata tramite una ulteriore ricerca manuale (ultimo accesso: 13/03/2021):

- di specifici report di HTA/documentazione utile relativi alla tecnologia in oggetto, usando le seguenti parole chiave:
  - ("fluzone" AND "HTA" AND "social domain");
  - ("efluelda" AND "HTA" E "social domain");
- di contributi di interesse a cura del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), usando le seguenti parole chiave: ("Comitato Nazionale per la Bioetica" AND "vaccinazioni");

3. la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel presente processo di HTA di contributi sugli aspetti sociali o comunque possibilmente rilevanti eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Non sono stati segnalati contributi utili alla presente analisi.

4. I contributi ed eventuali riferimenti bibliografici di interesse per il dominio SOC contenuti negli altri domini del presente report.

## RISULTATI

La ricerca su PubMed ha prodotto i seguenti risultati: 4 riferimenti, di cui nessuno valutato di interesse per la tecnologia in oggetto.

La documentazione di interesse rilevata su web ha prodotto i seguenti risultati:

- per la stringa di ricerca "efluelda" AND "HTA" AND "social domain": 5 riferimenti bibliografici, di cui 1 ritenuto di interesse per la presente analisi anche se non riguarda la tecnologia in oggetto né affronta una specifica analisi sociale [7],
- per la stringa di ricerca "fluzone" AND "HTA" AND "social domain": 9 riferimenti bibliografici, di cui 5 ritenuti di interesse per la presente analisi anche se non riguardano la tecnologia in oggetto né affrontano una specifica analisi sociale [8-12];
- per la stringa "Comitato Nazionale per la Bioetica" AND "vaccinazioni": 2 riferimenti bibliografici, di cui 1

ritenuto di interesse per la presente analisi anche se non riguarda la tecnologia in oggetto né affronta una specifica analisi sociale [13].

## DISCUSSIONE

L'analisi sociale sulla tecnologia in oggetto verrà sviluppata tenendo conto delle aree tematiche da cui sono state tratte le domande selezionate del Core Model di EUnetHTA, che verranno dunque argomentate discorsivamente.

## LE ASPETTATIVE DEI PAZIENTI

La tecnologia sulla quale si concentrano le aspettative e i desideri dei soggetti interessati è rappresentata dal vaccino EFLUELDA® finalizzato alla prevenzione della patologia influenzale.

Una recente survey condotta nel nostro Paese (Domnich et al, 2020) mostra che sulla propensione alla vaccinazione antinfluenzale stagionale 2020/21 nel nostro Paese, la maggior parte del campione che ha risposto ad un questionario “ad hoc” (2.543 su 9.750 questionari sono tornati debitamente compilati) concorda sui seguenti punti: i vaccini sono cruciali per la salute pubblica e dovrebbero essere obbligatori [74,8%]; la vaccinazione antinfluenzale è un diritto umano e dovrebbe essere offerta a tutti coloro che vogliono essere immunizzati [89,2%]; non è accettabile non fornire un vaccino antinfluenzale a tutti coloro che vorrebbero averlo [85,6%]; circa la metà dei partecipanti è d'accordo che vi siano diversi tipi di vaccino antinfluenzale [52,5%]; circa la metà pagherebbe personalmente se non fosse disponibile un'offerta di vaccinazione gratuita a carico del SSN [53,2%]; più dei due terzi del campione totale sarebbe incline a ricevere un vaccino antinfluenzale più personalizzato [68,4%]; circa tre quarti [77,8%] degli intervistati vorrebbe avere più informazioni sui vaccini in generale, la cui affidabilità è ritenuta massima da parte del proprio medico di base e, a seguire, delle

istituzioni sanitarie e del farmacista di fiducia.

Pur tenendo conto che la survey è stata condotta ad inizio pandemia da COVID-19 – e dunque la possibile influenza di questa sulla propensione positiva ad essere vaccinati contro l'influenza stagionale 2020/21 - i dati mostrano il favore largamente prevalente della popolazione nei confronti della vaccinazione antinfluenzale in generale, a fronte della consapevolezza dell'efficacia del valore preventivo della medesima. Se ne può quindi dedurre che le aspettative dei pazienti si concentrano sulla concreta possibilità di prevenire la patologia influenzale attraverso vaccini dal profilo efficacia/sicurezza elevato.

Inoltre, i primi dati di un recente studio sulla relazione tra vaccinazione influenzale e sviluppo di COVID-19 (Amato et al, 2020) segnalano che nella popolazione italiana >65 aa il tasso di copertura regionale della vaccinazione antinfluenzale è inversamente associato agli indici di diffusione della SARS-CoV-2 e alle conseguenze cliniche, dunque con un possibile intervento adiuvante della vaccinazione antinfluenzale nella lotta contro la pandemia COVID-19. Potrebbe dunque individuarsi una aspettativa aggiuntiva da parte dei vaccinand.

Venendo alla tecnologia in oggetto, avendo dimostrato l'elevato profilo efficacia preventiva/sicurezza<sup>3</sup>, le aspettative e le preferenze dei pazienti sono, allo stato, da intendersi giustamente soddisfatte.

Rimane comunque cruciale la continua rivalutazione delle aspettative dei pazienti sulla vaccinazione antinfluenzale in generale, ancorché sulla tecnologia in oggetto nel particolare, laddove si rendessero disponibili nuovi dati sul profilo efficacia/sicurezza forniti da una appropriata farmacovigilanza.

## COMUNICAZIONE AI PAZIENTI, ADHERENCE DEL VACCINANDO<sup>4</sup> E CARICO PER I CAREGIVERS<sup>5</sup>

I bisogni e le preferenze dei pazienti eligibili alla vaccinazione con la tecnologia in oggetto fanno riferimento alla singolarità di ogni

<sup>3</sup> A tale riguardo cfr. i capitoli “Caratteristiche tecniche”, “Sicurezza”, “Efficacia” del presente report di HTA.

<sup>4</sup> Il paragrafo affronta i temi relativi alla domanda H0203 del Social domain dell'EUnetHTA Core Model 3.0: “Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence?”.

<sup>5</sup> Il paragrafo affronta i temi relativi alla domanda H0002 del Social domain dell'EUnetHTA Core Model 3.0: “Quale carico per i caregivers?”.

individuo, anche in termini di personalità e, pertanto, della capacità di costruire una alleanza terapeutica efficace con il medico curante, necessaria pure nel caso della prevenzione vaccinale della patologia influenzale, che richiede un ruolo proattivo del paziente.

Considerando quanto sopra esplicitato, è dunque necessario che i pazienti siano adeguatamente informati ed aggiornati, puntualmente e realisticamente in ordine alla eleggibilità alla vaccinazione antinfluenzale in generale, e con la tecnologia in oggetto in particolare, così come pure al profilo efficacia/sicurezza, e ad ogni ulteriore relativa informazione, allo scopo di evitare dubbi e incertezze sia nel paziente sia negli eventuali caregiver [13]<sup>6</sup>.

Pertanto, la comunicazione su Efluelda® dovrebbe concentrarsi sui seguenti punti, come sottolineato da un recente documento del Comitato Nazionale per la Bioetica (2015) che, fra le raccomandazioni, indica quanto segue:

- “Campagne di promozione e informazione su vaccinazioni obbligatorie e raccomandate che siano a carattere nazionale, implementate rapidamente, basate su una consolidata documentazione scientifica, comprendenti una comunicazione efficace sui siti internet e un’accurata informazione a livello individuale, scritta e verbale, al fine di rendere consapevole il cittadino sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi a fronte dei rischi possibili”;
- “Campagne d’informazione e aggiornamento per le strutture sanitarie, i medici curanti, i pediatri di famiglia e gli operatori coinvolti nella somministrazione dei vaccini, nonché gli operatori scolastici.”;
- “L’impegno - in particolar modo per medici e pediatri di base - a fornire un’adeguata consulenza sull’offerta vaccinale ai propri assistiti, evidenziando come i vaccini costituiscano uno dei trattamenti più efficaci, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo”.

Va anche sottolineata la necessità di colloqui personalizzati in fase di somministrazione del

vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento [7].

Sulla base di queste informazioni, si può dunque sviluppare una motivata aderenza dei vaccinandosi alla vaccinazione.

Inoltre, nell’ambito della comunicazione istituzionale (anche attraverso l’utilizzo dei social network [9]), data la natura della tecnologia in oggetto così come delle aspettative verso di essa, è auspicabile un continuo implemento della informazione/comunicazione, come pure periodiche surveys sulle preferenze dei cittadini, al fine di ottimizzare la promozione della vaccinazione antinfluenzale e, pertanto, l’aderenza al trattamento, quest’ultima rappresentata dall’effettuazione della vaccinazione.

Ancora, il carico per gli eventuali caregivers – in caso di disabilità/inabilità/interdizione del vaccinando – non si discosta dai requisiti generali per la informazione sulla tecnologia in oggetto né dalle incombenze relative al supporto al vaccinando per la somministrazione del vaccino.

Alla luce di quanto argomentato, la comunicazione personale e sociale ai vaccinandosi sulla tecnologia in oggetto, finalizzata alla libera e volontaria adesione alla vaccinazione antinfluenzale anche relativamente alla tecnologia in oggetto, così come le istanze a carico degli eventuali caregivers, non presentano allo stato particolari criticità, raccomandando comunque che la comunicazione sia improntata a puntualità, comprensibilità, aggiornamento.

## L’ACCESSO AI VACCINI DA PARTE DEI CITTADINI<sup>7</sup>

La giustizia sociale improntata ai principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale/ Regionale giustifica in linea di principio la disponibilità universale di vaccini efficaci e sicuri per la prevenzione della patologia influenzale, assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti. Ne consegue pertanto la necessaria verifica, per ogni persona eleggibile alla vaccinazione, l’eguale accesso alla tecnologia in oggetto per uguali bisogni preventivi e clinici, cioè la capacità del Servizio Sanitario Nazionale/

<sup>6</sup> Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo etico e quello legale del presente report.

<sup>7</sup> Il paragrafo affronta i temi relativi alla domanda H0201 del Social domain dell’EUnetHTA Core Model 3.0: “Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?”

Regionale di garantire equitativamente nei territori regionali la disponibilità del vaccino e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi. Dal punto di vista organizzativo, la tecnologia in oggetto può avvalersi della specifica struttura organizzativa già a disposizione (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) così come dei requisiti ordinamentali “ad hoc” predisposti.

Sotto questo profilo, in relazione alla tecnologia in oggetto, risulta necessario predisporre/mantenere/potenziare quanto profilato dal Comitato Nazionale per la Bioetica (2015). In particolare:

- “L’impegno delle istituzioni sanitarie a organizzare centri specializzati dedicati specificatamente alle vaccinazioni dei soggetti maggiormente a rischio”;
- “L’analisi del contesto regionale al fine di introdurre le modalità organizzative più efficaci, anche con l’obiettivo primario di superare le differenze attualmente presenti nei diversi contesti regionali italiani nel rispetto dei principi costituzionali”;
- “Il monitoraggio continuo dell’omessa vaccinazione (per dimenticanza o per ragioni mediche, ideologiche, religiose, psicologiche, ecc.) sia complessivamente sull’intero territorio, sia a livello del singolo Comune, allo scopo di identificare coloro che necessitano di essere incoraggiati verso

un percorso vaccinale (compliance) e di evidenziare eventuali insufficienze nella copertura vaccinale, specialmente con riguardo ai bambini”.

Inoltre, la letteratura segnala:

- come le strategie di promozione ed attuazione della vaccinazione antinfluenzale può darsi ai più disparati livelli: ospedalieri, case di riposo, residenze sanitarie, farmacie, case circondariali, stazioni di vaccinazione mobili, strutture socio-sanitarie accreditate, studi dei Medici di medicina generale, parrocchie, stand fieristici [10];
- una bassa copertura vaccinale antinfluenzale, al di sotto delle raccomandazioni nazionali nelle popolazioni target come, ad es. nei soggetti >65 aa [11].

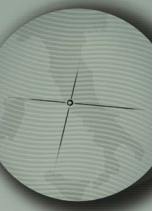
D’altra parte, le analisi economiche disponibili<sup>8</sup> indicano che l’introduzione di Efluelda nel setting assistenziale italiano sia un investimento con un profilo di costo-efficacia dominante, associata ad un risparmio di risorse del Sistema Sanitario, guidato dall’importante riduzione dei ricoveri per influenza e complicanze cardio-respiratorie.

In conclusione, l’accesso al vaccino antinfluenzale non risente negativamente né di problematiche economiche, né organizzative, ma solo da eventuali (e superabili) deficit di comunicazione e da mancata adesione del vaccinando.

## Bibliografia

- [1] European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model 3.0. 2016. Patients and Social aspects (SOC). In: www.htacoremodel.info (accesso dell’11/07/17).
- [2] Facey K. et al. Patients’ perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2010, 26: 334-340. Cambridge University Press.
- [3] Facey K. et al. Patient Involvement in HTA: What added value. *Pharmaceutical Policy and Law*. 2011; 13: 245-251.
- [4] Bridges JFP, Jones C. Patient based health technology assessment: A vision for the future. *Int J Technology Assess Health Care*. 2007; 23:30-35.
- [5] Lehoux P., Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in Health Technology Assessment. *Int J Technology Assess Health Care*; 2007, 23(1): 9-16.
- [6] Stich AK, Mozygamba K, Lysdahl KB, iet al. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019; 35 (2): 99-105.
- [7] Di Pietro M.L., Zace D. Valutazione etica in un processo di HTA del vaccino antinfluenzale adiuvato. In: de Waure C, Bonanni P, Panatto D, et

<sup>8</sup> Cfr. a tale riguardo il capitolo economico del presente report.



- al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana. QIJPH - 2017, Volume 6, Number 9:92-100.
- [8] Amato M, Werba JP, Frigerio B, et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines* 2020, 8, 535:1-11; doi:10.3390/vaccines8030535.
- [9] Boccalini S, Bonanni P, Chiesi F, et al. The Experience of VaccinarSinToscanaWebsite and the Role of New Media in Promoting Vaccination. *Vaccines* 2020, 8, 644:1-10;doi:10.3390/vaccines8040644.
- [10] Calabrò GE, Tognetto A, Carini E, et al. Strategies to Improve Vaccination among At-Risk Adults and the Elderly in Italy. *Vaccines* 2020, 8, 358: 1-10; doi:10.3390/vaccines8030358.
- [11] Giacomelli A, Galli M, Maggi S, et al. Missed Opportunities of Flu Vaccination in Italian Target Categories: Insights from the Online EPICOVID 19 Survey. *Vaccines* 2020, 8, 669; doi:10.3390/vaccines8040669.
- [12] Domnich A, Cambiaggi M, Vasco A, Maraniello L, Ansaldi F, Baldo V, Bonanni P, Calabrò GE, Costantino C, de Waure C, Gabutti G, Restivo V, Rizzo C, Vitale F, Grassi R. Attitudes and Beliefs on Influenza Vaccination during the COVID-19 Pandemic: Results from a Representative Italian Survey. *Vaccines (Basel)*. 2020 Nov 30;8(4):711. doi: 10.3390/vaccines8040711. PMID: 33266212; PMCID: PMC7712959.
- [13] Comitato Nazionale per la Bioetica. L'importanza delle vaccinazioni (24 aprile 2015). In: [http://bioetica.governo.it/media/1409/m14\\_2015\\_vaccinazioni\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/1409/m14_2015_vaccinazioni_it.pdf) (accesso del 13/03/2021).



# Aspetti legali

Sacchini D, Refolo P, Casini M, Spagnolo AG

## Key Messages:

*Relativamente ai requisiti giuridici per il responsabile esercizio dell'autonomia da parte del paziente/ amministratore di sostegno in vista del consenso informato alla vaccinazione con Efluelda®, la normativa vigente non presenta particolari criticità. Pertanto, l'informazione del medico sul vaccino alla persona assistita (o a chi lo rappresenta) dovrà essere comprensibile, esauriente, inclusiva dei possibili rischi e complicanze legate alla vaccinazione, nonché dei comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo vaccinale.*

*Riguardo all'apparato ordinamentale vigente di interesse per l'equità di accesso alla tecnologia in oggetto, allo stato la normativa vigente assicura l'equo accesso alla vaccinazione antinfluenzale, sia in riferimento all'ordinamento generale che regola il SSN sia alle disposizioni sanitarie ministeriali più recenti. Pertanto, questa istanza appare salvaguardata.*

*Relativamente alle normative che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini e la vaccino-sorveglianza della tecnologia in oggetto, non si presentano allo stato particolari criticità.*

## INTRODUZIONE

La presente analisi esamina, dal punto di vista del dominio legale (LEG) all'interno di un processo di Health Technology Assessment (HTA), il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD), progettato per prevenire l'influenza negli individui di 65 anni e oltre, approvato per la prima volta dalla Commissione Europea con il nome Efluelda® nel secondo trimestre del 2020 e dal Febbraio 2021 incluso nel monitoraggio addizionale<sup>9</sup> a scopo di farmacovigilanza<sup>10</sup>.

Il dominio LEG rappresenta una delle aree analitiche all'interno della metodologia multidisciplinare dell'HTA [1- 3]. Esso si propone quale obiettivo di "guidare gli 'HTA doers' nel riconoscere le questioni giuridicamente rilevanti che devono considerare quando valutano la tecnologia e nell'offrire 'advices' ai decisori" [4]. Il dominio LEG in un HTA è importante dal momento che "una adeguata conoscenza delle questioni giuridiche rilevanti ha conseguenze

significative per il processo decisionale. I rapidi processi di innovazione delle nuove tecnologie pongono la politica e i responsabili delle decisioni nelle situazioni in cui hanno bisogno di conoscere le implicazioni giuridiche dell'implementazione e non dell'attuazione di una tecnologia, nonché i ruoli e le responsabilità dei diversi attori, ad es. pazienti, fornitori e pagatori. La prospettiva dovrebbe includere i livelli delle legislazioni internazionali, comunitarie e nazionali, tenendo presente le caratteristiche nazionali che limitano il trasferimento di informazioni legali da un Paese all'altro." (EUnetHTA, 2016).

Il dominio LEG dovrebbe peraltro aiutare nell'identificazione di barriere giuridiche che ostacolano l'esportazione e l'importazione dei risultati HTA [5-8].

Il dominio LEG è strettamente correlato con gli altri domini dell'HTA: particolarmente quello etico (ETH), l'uso corrente della tecnologia (CUR), le caratteristiche tecniche della tecnologia in oggetto (TEC), la Sicurezza (SAF), gli aspetti organizzativi (ORG) e quelli sociali (SOC)<sup>11</sup>.

<sup>9</sup> In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf) (ultimo accesso del 03/04/21).

<sup>10</sup> La normativa europea vigente sulla farmacovigilanza si fonda sulla Directive 2010/84/EU, la Regulation (EU) No 1235/2010 e sulla Commission Implementing Regulation No 520/2012.

## METODO

La presente analisi LEG si avvarrà della specifica griglia contenuta nella versione 3.0 dell'HTA Core Model dell'European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA, 2016). Il modello prevede un set di 18 domande relative a sette aree di interesse LEG: autonomia del paziente (2 domande); privacy del paziente (3 domande); equità in sanità (2 domande), aspetti etici (2 domande); autorizzazione e sicurezza (2 domande); Proprietà e responsabilità (2 domande); Regolazione del mercato (5 domande). Dal set di domande ne sono state selezionate cinque, a cura degli autori, evitando questioni non immediatamente pertinenti ai fini del presente lavoro o già oggetto di approfondimento in altri domini:

- 2 dall'area "autonomia del paziente" (Quali sono i requisiti legali al fine di fornire appropriate informazioni all'utente o al paziente e con che modalità dovrebbero essere date durante l'implementazione della tecnologia? (I0002); Chi è autorizzato a dare il consenso informato per i minori o per le persone incompetenti? (I0034))
- 1 dall'area "equità in sanità" (Quali sono le leggi/norme vincolanti che disciplinano appropriati processi o risorse al fine di garantire un equo accesso alla tecnologia? (I0011))
- 2 dall'area "autorizzazione e sicurezza" (Che tipo di autorizzazione e di quali registri dispone la tecnologia? (I0015); Cosa richiedono le leggi/regole vincolanti riguardo alla sicurezza della tecnologia e come questa dovrebbe essere affrontata quando si implementa la tecnologia? (I0017)).

Il documento non riporta inoltre tutti gli step dell'analisi, ma solo la relativa sintesi. I risultati dell'analisi, a loro volta, sono riassunti sotto forma di summary iniziale.

Il lavoro, infine, è stato condotto da quattro bioeticisti, due con formazione medica, uno con formazione giuridica, uno con formazione filosofica.

## MATERIALI

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata sulle seguenti strategie:

1. la consultazione del database Pubmed (ultimo accesso: 03/04/2021) utilizzando i seguenti termini MESH, senza ulteriori filtri:
  - a) *la tecnologia oggetto di valutazione* ("high dose") OR ("flu vaccine") OR ("flu vaccines") OR ("influenza vaccine") OR ("influenza vaccines") OR ("Influenza Vaccines"[Mesh]) AND ("inactivated influenza vaccines") OR ("Trivalent influenza vaccines") OR ("Quadrivalent attenuated live influenza vaccine") OR ("trivalent flu vaccine") OR ("trivalent flu vaccines") OR ("quadrivalent flu vaccine") OR "quadrivalent flu vaccine");
  - b) l'HTA: (hta) OR ("health technology assessment");
  - c) il dominio legale: ("legal") OR ("law") ("autonomy") OR ("privacy") OR ("equality") OR ("health care") OR ("authorisation") OR ("informed consent") OR ("safety") OR ("ownership") OR ("liability") OR ("regulation") OR ("market").
2. La possibile documentazione di interesse disponibile su web è stata indagata tramite una ulteriore ricerca manuale (ultimo accesso: 03/04/2021) di specifici report di HTA/documentazione utile relativi alla tecnologia in oggetto, utilizzando le seguenti parole chiave:
  - ("efluelda" AND "HTA" AND ("legal domain" OR "law"));
  - ("fluzone" AND "HTA" AND ("legal domain" OR "law")).
3. la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel presente processo di HTA di contributi sugli aspetti giuridici o comunque possibilmente rilevanti eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Non sono stati segnalati contributi utili alla presente analisi.
4. I contributi ed eventuali riferimenti bibliografici di interesse per il dominio

<sup>11</sup> Per ulteriori riferimenti sui domini citati, cfr. i relativi capitoli del presente report.

LEG contenuti negli altri domini del presente report.

## RISULTATI

La ricerca su PubMed ha prodotto i seguenti risultati: 9 riferimenti, di cui nessuno valutato pertinente alla specifica analisi sulla tecnologia in oggetto.

La documentazione di interesse rilevata su web ha prodotto i seguenti risultati:

- *per la stringa di ricerca “efluelda” AND “HTA” AND (“legal domain” OR “law”)*: nessuno specifico riferimento bibliografico pertinente alla presente analisi;
- *per la stringa di ricerca “fluzone” AND “HTA” AND (“legal domain” OR “law”)*: nessuno specifico riferimento bibliografico pertinente alla presente analisi.

## DISCUSSIONE

Il consenso informato esprime il diritto delle persone ad ottenere tutte le informazioni necessarie per prendere una decisione volontaria, ben informata e responsabile e permettere così una libera e consapevole partecipazione al trattamento vaccinale loro offerto. Tale principio costituisce, infatti, il presupposto essenziale per l'applicazione di qualsiasi trattamento sanitario. Il consenso informato, al fine di essere richiesto nel modo legalmente ed eticamente corretto, deve essere preceduto da informazioni necessarie e appropriate affinché il paziente, o chi per lui, possa esprimere un completo, relato ed attuale consenso/dissenso. L'obbligo

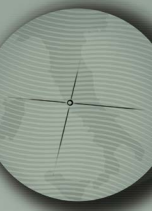
di informazione, che incombe sui medici nei confronti del soggetto, rinviene la propria fonte sia in una serie di norme nazionali (rango costituzionale e ordinario), sia a livello europeo (direttive, regolamenti e convenzioni). Tali fonti individuano nell'attività del medico/ricercatore il limite rappresentato dalla necessità di acquisire il consenso informato terapeutico del paziente. In particolare, i riferimenti normativi a livello nazionale sono:

- nella Costituzione della Repubblica Italiana (1948)<sup>12</sup>:
  - l'articolo 32, il quale vieta i trattamenti sanitari se non per disposizione di legge, la quale non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.
  - l'articolo 13, nel quale è sancita l'inviolabilità della libertà personale.
  - l'articolo 2, nel quale vengono riconosciuti e garantiti i diritti umani fondamentali ed inviolabili.
- La Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante “Istituzione del servizio sanitario nazionale”, particolarmente all'art. 1, nel quale la tutela della salute fisica e psichica deve avvenire nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana [9]<sup>13</sup>.
- L'art. 14 del Decreto legislativo (DL) 30 dicembre 1992, n. 502 recante: “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421” nel quale si afferma – tra i diritti del cittadino – anche quello alla informazione sanitaria [10]<sup>14</sup>.
- La Legge 22 dicembre 2017, n. 219 recante “Norme in materia di consenso

<sup>12</sup> In: <https://www.senato.it/documenti/repository/istituzione/costituzione.pdf> (ultimo accesso del 03/04/2021). Nel dettaglio gli articoli citati recitano quanto segue: “Art. 32: La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.”; “Art. 13: La libertà personale è inviolabile...”; “Art. 2: La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo, sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale”.

<sup>13</sup> Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante “Istituzione del servizio sanitario nazionale”, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Supplemento ordinario, n. 360 del 28 dicembre 1978. In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1978/12/28/078U0833/sg> (ultimo accesso del 04/04/21), art. 1 (... La tutela della salute fisica e psichica deve avvenire nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana...).

<sup>14</sup> Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 305, del 30 dicembre 1992, Suppl. ordinario.



informato e di disposizioni anticipate di trattamento”, particolarmente agli artt. 1 e 3 [11]<sup>15</sup>.

- Gli articoli 33 (Informazione e comunicazione con la persona assistita) e 35 (Consenso e dissenso informato) del Codice di Deontologia Medica della Federazione Nazionale dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO), 2014 [12]<sup>16</sup>.

Per la tecnologia oggetto della presente valutazione (Efluelda®) il consenso alla vaccinazione, (peraltro offerta, ma non obbligatoria per legge), è chiamato a collocarsi - come per qualsiasi altro trattamento sanitario - nell'ambito di una “relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico”<sup>17</sup> laddove nel consenso - espresso in diverse forme<sup>18</sup> - “si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico”<sup>19</sup>. La normativa vigente prevede peraltro il diritto del paziente a “conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo,

aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi. Può rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di sua fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece se il paziente lo vuole<sup>20</sup>”.

Inoltre, se per un verso “il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario”, per altro verso il “paziente non può esigere trattamenti sanitari contrari a norme di legge, alla deontologia professionale o alle buone pratiche clinico-assistenziali”<sup>21</sup>. Ciò vale anche per le pratiche vaccinali.

In ogni caso, il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura<sup>22</sup>”.

Inoltre, la legislazione nazionale trova una sua corroborazione a livello europeo con l'art.

<sup>15</sup> Legge 22 dicembre 2017, n. 219 recante “Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 12 del 16-1-2018*. In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg> (ultimo accesso del 03/04/2021).

<sup>16</sup> Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri. *Codice di Deontologia medica (2014) modificato: all'art. 54 modificato in data 16 dicembre 2016; all'art. 56 in data 19 maggio 2016; all'art. 76 in data 15 dicembre 2017; all'art. 17, con l'inserimento di indirizzi applicativi allegati all'art. 17 e correlati in data 6 febbraio 2020*. In: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf> (ultimo accesso del 03/04/2021). Nel dettaglio gli articoli citati recitano quanto segue: “Art. 33 *Informazione e comunicazione con la persona assistita. Il medico garantisce alla persona assistita o al suo rappresentante legale un'informazione comprensibile ed esaustiva sulla prevenzione, sul percorso diagnostico, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sulle eventuali alternative diagnostico-terapeutiche, sui prevedibili rischi e complicanze, nonché sui comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo di cura. Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita o del suo rappresentante legale, corrispondendo a ogni richiesta di chiarimento, tenendo conto della sensibilità e reattività emotiva dei medesimi, in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza. Il medico rispetta la necessaria riservatezza dell'informazione e la volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione, riportandola nella documentazione sanitaria. Il medico garantisce al minore elementi di informazione utili perché comprenda la sua condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici programmati, al fine di coinvolgerlo nel processo decisionale*”; “Art. 35 *Consenso e dissenso informato. L'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica ed esclusiva competenza del medico, non delegabile. Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato. Il medico acquisisce, in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull'integrità psico-fisica. Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano*”.

<sup>17</sup> Cfr. Legge 22 dicembre 2017, n. 219, cit., art. 1.2.

<sup>18</sup> *Ibid.*, art. 1.4.

<sup>19</sup> *Idem.*

<sup>20</sup> *Ibid.*, art. 1.3.

<sup>21</sup> *Ibid.*, art. 1.6.

<sup>22</sup> *Ibid.*, art. 1.8.

5 della Convenzione di Oviedo del Consiglio d'Europa (1997)<sup>23</sup>, secondo cui le informazioni devono essere appropriate in relazione agli obiettivi, alla natura dell'intervento e alle potenziali conseguenze e rischi per il paziente.

In merito poi al consenso informato nel caso di una persona dal livello cognitivo deteriorato o assente, in modo da renderlo incapace di comprendere le informazioni sul suo stato di salute e ad esprimere il relativo

consenso, al fine di ottenere un valido consenso informato si dovrà fare riferimento oltre che alle normative nazionali (gli artt. 13 e 32 della Costituzione, l'art. 37 del Codice di Deontologia Medica della FNOM-CeO<sup>24</sup>, l'art. 3 della Legge 219/2017;<sup>25</sup> la Legge 6/2004<sup>26</sup> e gli artt. 404 e 405 del Codice civile<sup>27</sup> sull'amministratore di sostegno) anche ai molteplici documenti legislativi, convenzioni e dichiarazioni stilate a livello

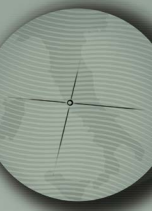
<sup>23</sup> Consiglio d'Europa. *Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina (04/04/1997)*. In: <https://www.coe.int/it/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164> (ultimo accesso del 03/04/2021), art. 5: "Regola generale. Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso".

<sup>24</sup> Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici chirurghi e Odontoiatri. *Codice di Deontologia medica (2014)*, cit., art. 37: "Consenso o dissenso del rappresentante legale. Il medico, in caso di paziente minore o incapace, acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici. Il medico segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili".

<sup>25</sup> Legge 22 dicembre 2017, n. 219, cit. Art. 3: "Minori e incapaci. 1. La persona minore di età o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione, nel rispetto dei diritti di cui all'articolo 1, comma 1. Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà. 2. Il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità. 3. Il consenso informato della persona interdetta ai sensi dell'articolo 414 del Codice civile è espresso o rifiutato dal tutore, sentito l'interdetto ove possibile, avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita della persona nel pieno rispetto della sua dignità. 4. Il consenso informato della persona inabilitata è espresso dalla medesima persona inabilitata. Nel caso in cui sia stato nominato un amministratore di sostegno la cui nomina preveda l'assistenza necessaria o la rappresentanza esclusiva in ambito sanitario, il consenso informato è espresso o rifiutato anche all'amministratore di sostegno ovvero solo da quest'ultimo, tenendo conto della volontà del beneficiario, in relazione al suo grado di capacità di intendere e di volere. 5. Nel caso in cui il rappresentante legale della persona interdetta o inabilitata oppure l'amministratore di sostegno, in assenza delle disposizioni anticipate di trattamento (DAT) di cui all'articolo 4, o il rappresentante legale della persona minore rifiuti le cure proposte e il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al giudice tutelare su ricorso del rappresentante legale della persona interessata o dei soggetti di cui agli articoli 406 e seguenti del codice civile o del medico o del rappresentante legale della struttura sanitaria".

<sup>26</sup> Legge 9 gennaio 2004, n. 6 recante "Introduzione nel libro primo, titolo XII, del Codice civile del capo I, relativo all'istituzione dell'amministrazione di sostegno e modifica degli articoli 388, 414, 417, 418, 424, 426, 427 e 429 del Codice civile in materia di interdizioni e di inabilitazione, nonché relative norme di attuazione, di coordinamento e finali". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 14 del 19 gennaio 2004*. In: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2004-01-19&atto.codiceRedazionale=004G0017&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2004-01-19&atto.codiceRedazionale=004G0017&elenco30giorni=false) (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>27</sup> Codice civile, art. 404 (Amministrazione di sostegno); art. 405 (Decreto di nomina dell'amministratore di sostegno. Durata dell'incarico e relativa pubblicità). In: <https://www.altalex.com/documents/news/2014/11/18/delle-misure-di-protezione-delle-persone-prive-in-tutto-od-in-parte-di-autonomia> (ultimo accesso del 04/04/21).



europeo, particolarmente gli artt. 6-8<sup>28</sup> della Convenzione di Oviedo del Consiglio d'Europa (1997).

In definitiva, relativamente all'esercizio responsabile dell'autonomia del soggetto (o dell'amministratore di sostegno) e del consenso informato sulla tecnologia oggetto della presente valutazione, l'informazione del medico sul vaccino alla persona assistita (o a chi lo rappresenta) - se richiesta - dovrà essere comprensibile, esauriente, inclusiva dei possibili rischi e complicanze legate alla vaccinazione, nonché dei comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo vaccinale, non sussistendo allo stato ulteriori particolari criticità alla luce della normativa vigente.

### EQUO ACCESSO ALLA VACCINAZIONE

In generale, l'equo accesso ai trattamenti sanitari è garantito formalmente e primariamente dall'art. 32 della Costituzione che recita testualmente: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse

della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti." Tale diritto viene realizzato per il tramite del Servizio sanitario nazionale (SSN) (art. 1 L.833/1978),<sup>29</sup> i cui servizi di cura, prevenzione e riabilitazione della salute fisica e psichica sono destinati a "tutta la popolazione senza distinzioni di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurano l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio" (Ibid.)<sup>30</sup>, assicurando "condizioni e garanzie di salute uniformi per tutto il territorio" (art. 4)<sup>31</sup>. Il SSN è finanziato attraverso il fondo sanitario nazionale tratto dal bilancio dello Stato approvato annualmente. Inoltre, "il conseguimento degli scopi del SSN è assicurato mediante "[...] la prevenzione delle malattie [...]" (art. 2)<sup>32</sup>, dunque anche in campo vaccinale. In particolare, "sono di competenza dello Stato le funzioni amministrative concernenti: [...] b. la profilassi delle malattie infettive e diffuse, per le quali siano imposte la vaccinazione obbligatoria o misure quarantenarie, nonché gli interventi contro le epidemie e le epizootie" (art. 6)<sup>33</sup>, ancorché l'esercizio delle funzioni amministrative in merito è delegato alle Regioni (art. 7)<sup>34</sup> -

<sup>28</sup> Consiglio d'Europa. *Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina (04/04/1997)*, cit. Nel dettaglio, gli articoli citati nel testo recitano quanto segue:

"Articolo 6 – Protezione delle persone che non hanno la capacità di dare consenso. 1. Sotto riserva degli articoli 17 e 20, un intervento non può essere effettuato su una persona che non ha capacità di dare consenso, se non per un diretto beneficio della stessa. 2. Quando, secondo la legge, un minore non ha la capacità di dare consenso a un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. Il parere di un minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità. 3. Allorquando, secondo la legge, un maggiorenne, a causa di un handicap mentale, di una malattia o per un motivo simile, non ha la capacità di dare consenso ad un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. La persona interessata deve nei limiti del possibile essere associata alla procedura di autorizzazione. 4. Il rappresentante, l'autorità, la persona o l'organo menzionati ai paragrafi 2 e 3 ricevono, alle stesse condizioni, l'informazione menzionata all'articolo 5. 5. L'autorizzazione menzionata ai paragrafi 2 e 3 può, in qualsiasi momento, essere ritirata nell'interesse della persona interessata."

"Articolo 7 – Tutela delle persone che soffrono di un disturbo mentale. La persona che soffre di un disturbo mentale grave non può essere sottoposta, senza il proprio consenso, a un intervento avente per oggetto il trattamento di questo disturbo se non quando l'assenza di un tale trattamento rischia di essere gravemente pregiudizievole alla sua salute e sotto riserva delle condizioni di protezione previste dalla legge comprendenti le procedure di sorveglianza e di controllo e le vie di ricorso."

"Articolo 8 – Situazioni d'urgenza. Allorquando in ragione di una situazione d'urgenza, il consenso appropriato non può essere ottenuto, si potrà procedere immediatamente a qualsiasi intervento medico indispensabile per il beneficio della salute della persona interessata."

<sup>29</sup> Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del servizio sanitario nazionale", cit., Art. 1 – I principi: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale [...]."

<sup>30</sup> Id., art. 1 "[...] Il servizio sanitario nazionale è costituito dal complesso delle funzioni, delle strutture, dei servizi e delle attività destinati alla promozione, al mantenimento ed al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio [...]."

<sup>31</sup> Id., Art. 4 – Uniformità delle condizioni di salute sul territorio nazionale.

<sup>32</sup> Id., Art. 2 – Gli obiettivi.

<sup>33</sup> Id., Art. 6 – Competenze dello Stato.

<sup>34</sup> Id., Art. 7 – Funzioni delegate alle Regioni.

con possibilità di subdelega ai Comuni - che provvedono “all’approvvigionamento di sieri e vaccini necessari per le vaccinazioni obbligatorie in base ad un programma concordato con il Ministero della sanità...” così come il Ministero “provvede, se necessario, alla costituzione ed alla conservazione di scorte di sieri, di vaccini, di presidi profilattici e di medicinali di uso non ricorrente, da destinare alle regioni per esigenze particolari di profilassi e cura delle malattie infettive, diffuse e parassitarie”<sup>35</sup>.

Per la messa a punto di programmi preventivi, il Governo si avvale obbligatoriamente del parere del Consiglio Sanitario Nazionale e dell’ausilio tecnico-scientifico dell’Istituto Superiore di Sanità. La prevenzione è infine realizzata a livello territoriale per il tramite di appositi Servizi di prevenzione (art. 21)<sup>36</sup>.

Infine, l’art. 47-bis, comma 2, del Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n. 300 attribuisce al Ministero della Salute le funzioni spettanti allo Stato in materia di tutela della salute umana, di coordinamento del sistema sanitario nazionale, nell’ambito e con finalità di salvaguardia e di gestione integrata dei servizi socio-sanitari e della tutela dei diritti alla dignità della persona umana e alla salute, di fronte ad una pandemia di carattere eccezionale.

Nei decreti legislativi di riforma del SSN, il 502/1992 - 517/1993<sup>37</sup> e il 229/1999<sup>38</sup> sono confermati i principi ispiratori relativi alla prevenzione. Da citare in particolare, la costituzione dei Dipartimenti di prevenzione, deputati, fra altre funzioni, alla profilassi delle malattie infettive e parassitarie (art. 7-ter, DL 502/1992) e la identificazione degli obiettivi di cura, prevenzione e riabilitazione tramite il Piano sanitario nazionale (art. 1.1 DL 517/93).

Infine, la riforma del Titolo V della Costituzione - realizzata con la Legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001<sup>39</sup> - ha affidato la tutela della salute alla legislazione

concorrente tra Stato e Regioni, moltiplicando i centri di responsabilità e rafforzando il ruolo regionale nell’organizzazione dei servizi sanitari, anche se sono ancora di competenza legislativa statale la disciplina dei principi fondamentali in materia di tutela della salute, quella dei livelli essenziali di assistenza e la materia della profilassi internazionale.

In particolare, riguardo alla prevenzione ed al controllo dell’influenza, il Ministero della Salute predispose e aggiorna periodicamente delle raccomandazioni “ad hoc”. I punti fondamentali delle politiche sanitarie in merito sono i seguenti:

- il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Per gli ultrasessantacinquenni e per coloro con particolari situazioni di fragilità il vaccino è offerto gratuitamente a carico del SSN.
- Dal 2002 è predisposto il “Piano italiano multifase d’emergenza per una pandemia influenzale”, sostituito nel 2006 dal Piano Pandemico italiano per i virus influenzali, continuamente aggiornato.
- Dalla stagione pandemica influenzale 2009-2010 è attiva in Italia la sorveglianza dei casi gravi e complicati di influenza confermata.
- Le Raccomandazioni in vigore per il biennio 2020-21, che tengono in conto l’attuale pandemia da Covid-19, raccomandano testualmente quanto segue: “Nella prossima stagione influenzale 2020/2021, non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2, pertanto, si rende necessario ribadire l’importanza della vaccinazione antinfluenzale, in particolare nei soggetti ad alto rischio di

<sup>35</sup> *Ibid.*

<sup>36</sup> *Id.*, Art.21 – Organizzazione dei servizi di prevenzione.

<sup>37</sup> Decreto Legislativo (DL) 30 dicembre 1992, n. 502, recante: “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421”, cit.; DL 7 dicembre 1993, n. 517 recante “Modificazioni al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 293 del 15-12-1993 - Suppl. Ordinario n. 113*.

<sup>38</sup> DL 19 giugno 1999, n. 229 recante “Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell’articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 165 del 16-07-1999 - Suppl. Ordinario n. 132*.

<sup>39</sup> Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 recante “Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione. (GU Serie Generale n.248 del 24-10-2001). In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2001/10/24/001G0430/sg> (ultimo accesso del 05/04/21).

tutte le età, per semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra Covid-19 e Influenza. Vaccinando contro l'influenza, inoltre, si riducono le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e gli accessi al pronto soccorso<sup>40</sup>.

- il Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-23 del Ministero della Salute indica che “le lezioni apprese dalla inattesa pandemia da un nuovo coronavirus del 2020 possono essere considerate in un Piano Pandemico influenzale che è utile contestualizzare nell’ambito dell’attuale crisi sanitaria globale. Mettere a punto un piano di preparazione nazionale per affrontare una pandemia influenzale richiede oggi, anche alla luce della esperienza in corso con SARS-CoV-2, saper contestualizzare le misure rispetto alla specificità delle pandemie da virus influenzali, nella consapevolezza che queste sono una parte dei potenziali scenari che si possono verificare in relazione ad altri patogeni emergenti<sup>41</sup>”, in una logica di adozione di misure omogenee sull’intero territorio nazionale. Il Ministero della Salute adotta – previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e Province Autonome (PA) – il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP), parte integrante del Piano sanitario nazionale (l’ultimo adottato è quello relativo agli anni 2020-2025) e il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV). Con quest’ultimo, in particolare, “vengono individuati i

fattori di rischio e i determinanti delle malattie infettive da contrastare e viene definita una strategia per la prevenzione, per la sorveglianza epidemiologica, per la comunicazione alla popolazione e la formazione degli operatori sanitari, nonché per il coordinamento tra i diversi livelli istituzionali, finalizzato anche al sistematico monitoraggio della qualità e dell’impatto delle azioni poste in essere<sup>42</sup>. “Peraltro, nell’intento di conseguire la migliore efficacia degli strumenti di prevenzione ordinari per far fronte a emergenze sanitarie di livello globale e anche al fine di valorizzare l’esperienza maturata in questi mesi si intende aggiornare, nel contesto della crisi sanitaria il Piano pandemico influenzale”<sup>43</sup> 2021-23 (PanFlu) - che prende le mosse sia dal PNP sia dal PNPV – il quale vede nell’utilizzo di vaccini aggiornati ai ceppi virali periodicamente mutati, l’utilizzo di piattaforme vaccinali esistenti ed approcci consolidati alla vaccinazione antinfluenzale, alcuni fra gli strumenti sia della sorveglianza stagionale interpandemica dell’influenza sia della preparedness<sup>44</sup> ad una eventuale pandemia influenzale. In particolare, riguardo alla vaccinazione contro l’influenza stagionale in periodo interpandemico, il Piano PanFlu indica che “I vaccini antinfluenzali stagionali offrono protezione in soggetti di qualsiasi età che sono a rischio di contrarre l’influenza o che possono incorrere in gravi malattie (es. complicazioni legate all’influenza o ricovero ospedaliero), che rientrano in categorie di gruppi

<sup>40</sup> Ministero della Salute, *Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-21 (0019214 del 04/06/2020)*. In: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/archivioNormativaInfluenza.jsp> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>41</sup> Ministero della Salute, Direzione generale della Prevenzione Sanitaria. *Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-23*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 23 del 29/01/2021, Supplemento ordinario, n. 7*.

<sup>42</sup> *Ibid.*

<sup>43</sup> *Ibid.*

<sup>44</sup> Con il termine *preparedness* nelle emergenze infettive di sanità pubblica si intendono “tutte le attività volte a minimizzare i rischi posti dalle malattie infettive e a mitigare il loro impatto durante una emergenza di sanità pubblica, a prescindere dalla entità dell’evento (locale, regionale, nazionale, internazionale). Durante una emergenza infettiva di sanità pubblica sono richieste capacità di pianificazione, coordinamento, diagnosi tempestiva, valutazione, indagine, risposta e comunicazione. In: Ministero della Salute, Direzione generale della Prevenzione Sanitaria. *Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-23, cit., p. 26*.

e lavoratori a rischio. L'attuazione di un programma di vaccinazione contro l'influenza stagionale previene la morbilità e la mortalità nei soggetti di qualsiasi età e nei gruppi a rischio. Robusti programmi di vaccinazione contro l'influenza stagionale rafforzano anche la capacità di vaccinazione locale e la capacità di produzione globale di vaccino contro l'influenza, e possono contribuire ad una migliore preparazione alla pandemia<sup>45</sup>.

Da quanto finora illustrato, allo stato la normativa vigente assicura l'equo accesso alla vaccinazione antinfluenzale, sia in riferimento all'ordinamento generale che regola il SSN sia alle disposizioni sanitarie ministeriali più recenti. Pertanto, relativamente al Legal domain del presente report di HTA, l'equità di accesso ai cittadini per la tecnologia oggetto di valutazione appare salvaguardata<sup>46</sup>.

#### AUTORIZZAZIONE E SICUREZZA DELLA TECNOLOGIA<sup>47</sup>

In Italia, e più in generale nell'Unione Europea (UE) di cui il nostro Paese è membro, i preparati vaccinali sono autorizzati all'utilizzo ed alla commercializzazione, tenendo conto delle loro peculiari specifiche, in base a standard di qualità, sicurezza ed efficacia definiti dalle linee guida internazionali per i prodotti medicinali.

I dati scientifici ottenuti negli studi registrativi dei vaccini vengono presentati

dalle ditte produttrici agli enti autorizzativi – l'European Medicines Agency (EMA)<sup>48</sup> e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)<sup>49</sup> – e sottoposti ad una attenta istruttoria tecnico-regolatoria. Gli esiti possibili sono: parere positivo (che porta all'autorizzazione) o negativo (non autorizzazione) sul rapporto benefici/rischi legato all'uso del vaccino nell'uomo.

Due sono le procedure regolatorie possibili: una comunitaria, l'altra nazionale.

La **procedura comunitaria** può essere:

- *centralizzata* (con il coinvolgimento dei Paesi membri dell'UE coordinati dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP)<sup>50</sup> dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ai sensi del Reg. 726/2004<sup>51</sup>). Il CHMP emette un parere che viene trasmesso alla Commissione Europea, la quale emana una Decisione vincolante per i Paesi membri dell'UE. Nel caso dei vaccini ad acido nucleico ricombinante questa procedura è obbligatoria.
- *di mutuo riconoscimento e decentrata* (in cui uno Stato Membro agisce come Reference Member State (RMS), ai sensi del DL 219/2006<sup>52</sup>) [13-14].
  - La procedura di mutuo riconoscimento si fonda per l'appunto sul principio del mutuo riconoscimento di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nazionale da parte di altri Stati membri della UE. Così, l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale è rilasciata

<sup>45</sup> *Ibid.*

<sup>46</sup> Per ulteriori aspetti etico-sociali legati all'equità di accesso, si possono leggere le analisi etiche rispettivamente sociali del presente report di HTA.

<sup>47</sup> Per questa parte, si è fatto particolare riferimento alla documentazione contenuta nel sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). In: <https://www.aifa.gov.it/vaccini> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>48</sup> In: <https://www.ema.europa.eu/en> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>49</sup> In: <https://www.aifa.gov.it/> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>50</sup> In: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> (ultimo accesso del 04/04/2021).

<sup>51</sup> Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. In: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_it.pdf) (ultimo accesso del 05/04/21).

<sup>52</sup> Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n.142 del 21-06-2006 - Suppl. Ordinario n. 153.

in un Paese dell'UE dall'organismo regolatorio competente (l'AIFA nel caso dell'Italia), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può, altresì, richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati dell'Unione (i c.d. Concerned Member States) sulla base della medesima documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco, il cosiddetto RMS, in quanto ha predisposto il rapporto di valutazione scientifica che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri Paesi dell'UE. Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga vi siano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato prodotto possa rappresentare un rischio per la salute pubblica.

- Diversamente, con la procedura decentrata la domanda di autorizzazione viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi della UE.

Il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie è limitato alla registrazione del prodotto medicinale e non riguarda la rimborsabilità, materia a carico delle singole autorità nazionali.

La **procedura nazionale** (sempre ai sensi del DL 219/2006) si attiva quando si prevede il coinvolgimento di un solo Paese.

In ogni caso, prima della commercializzazione in Italia, i vaccini - come pure tutti gli altri medicinali - devono ricevere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, con il supporto di un gruppo di esperti interni ed esterni e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La CTS effettua tutte le valutazioni necessarie (chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche) al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia. Vengono inoltre esaminati i risultati delle ricerche condotte dall'azienda produttrice

del farmaco stesso. L'AIC rappresenta la carta di identità del prodotto valutato, inclusiva di nome, composizione, metodo di fabbricazione; indicazioni cliniche, controindicazioni, reazioni avverse, posologia, forma farmaceutica, modalità/via di somministrazione, misure di precauzione/sicurezza per la conservazione e per la somministrazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, modello dell'imballaggio esterno, foglio illustrativo, valutazione dei possibili rischi ambientali. Qualsiasi modifica del prodotto successiva all'AIC richiede una nuova autorizzazione.

Per ciò che attiene ai vaccini anti-influenzali disponibili in Italia, questi sono autorizzati dall'AIFA e/o dall'EMA. La loro composizione viene aggiornata ogni anno secondo le indicazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), sulla base delle informazioni epidemiologico-virologiche raccolte da un network globale di 140 centri collaborativi, attivo tutto l'anno. Ciò consente sia il monitoraggio globale della trasmissione dell'influenza sia l'identificazione dei ceppi circolanti e, dunque, di selezionare quelli da inserire nella composizione dei vaccini. In generale, le caratteristiche dei ceppi virali dell'ultima stagione influenzale forniscono la base per selezionare i ceppi da includere nel vaccino dell'anno successivo.

Inoltre, le raccomandazioni dell'Oms sulla composizione vaccinale vengono diffuse generalmente nel mese di febbraio per consentire alle aziende di presentare agli organismi regolatori (EMA/AIFA) l'aggiornamento della composizione vaccinale anti-influenzale per l'approvazione entro l'estate e dunque predisporre la produzione in tempo utile. Ogni anno, prima dell'inizio della stagione vaccinale contro l'influenza, l'AIFA procede all'aggiornamento dei vaccini autorizzati.

Il PNPV prevede attualmente l'offerta gratuita e attiva dal Servizio sanitario nazionale della vaccinazione anti-influenzale per le persone oltre i 64 anni e appartenenti a particolari categorie a rischio.

Per quanto attiene la normativa e le procedure di monitoraggio post-marketing della sicurezza dei vaccini, così come il controllo di qualità dei vaccini,<sup>53</sup> l'AIFA è l'autorità nazionale competente. La vaccino-vigilanza è svolta

<sup>53</sup> In: <https://www.aifa.gov.it/vaccini> (ultimo accesso del 04/04/21).

da un gruppo di lavoro “ad hoc” dell’AIFA, al quale partecipano l’Istituto Superiore di Sanità, i Centri Regionali di Farmacovigilanza, il Ministero della Salute e i referenti regionali della Prevenzione [15-24].

La vaccino-vigilanza si fonda sull’analisi delle segnalazioni di reazioni avverse sospette, già note o meno, avvenute dopo la somministrazione di un vaccino, al fine di identificare possibili associazioni tra il prodotto somministrato e l’evento che si è verificato, nell’ambito di un piano di gestione del rischio (Risk Management Plan o RMP). Le segnalazioni sono raccolte tramite tre sistemi interconnessi su scala globale: 1. la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell’AIFA<sup>54</sup>; 2. il sistema di farmacovigilanza EudraVigilance dell’EMA<sup>55</sup>; 3. il sistema VigiBase dell’Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>56</sup>. Una volta segnalata la possibile correlazione fra un evento avverso ed un vaccino, il segnale viene validato prima a livello nazionale e poi a livello europeo dal Comitato di Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC)<sup>57</sup> dell’EMA. D’altra parte, il PRAC valuta tutti i dati disponibili (quelli forniti dalle aziende o presenti nei database di farmacovigilanza nazionali, europeo e dell’OMS) e le evidenze scientifiche per stabilire un’eventuale correlazione e quanto questa sia chiara. Le raccomandazioni fornite dal PRAC devono essere ultimamente approvate dalla Commissione Europea e sono periodicamente aggiornate e a disposizione

di tutti gli stakeholders coinvolti. Dunque, le autorità regolatorie (AIFA o EMA) possono in ogni momento chiedere una rivalutazione della sicurezza di un vaccino attraverso specifiche procedure a livello europeo. Così, si rende possibile il costante aggiornamento del rapporto beneficio/rischio di ciascun vaccino e adottare le appropriate misure di sicurezza.

In definitiva, le valutazioni sulla sicurezza di un vaccino si basano su un principio di precauzione, in base al quale si attribuisce il valore di rischio anche a fattori ed eventi non ancora chiaramente definiti. Pertanto, un evento avverso che risulti potenzialmente o chiaramente correlato all’uso del vaccino deve essere riportato nelle informazioni del prodotto. Inoltre, eventi avversi gravi o molto frequenti che alterino significativamente il rapporto beneficio/rischio di un vaccino possono indurre l’autorità regolatoria a: sospendere (nelle more di un approfondimento); revocare l’autorizzazione all’immissione in commercio; imporre il ritiro dal commercio. In definitiva, per quanto riguarda la tecnologia oggetto di valutazione, e detto che essa è stata approvata per la prima volta dall’EMA con il nome Efluelda® nel secondo trimestre del 2020 e che dal Febbraio 2021 è stata inclusa nel monitoraggio addizionale<sup>58</sup> a scopo di farmacovigilanza<sup>59</sup>, la normativa relativa all’autorizzazione della stessa ed alla vaccino-vigilanza risulta appropriata [25-27].

### Bibliografia

- |  |  |
|--|--|
| <p>[1] Altenstetter C. EU and Member State medical devices regulation. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> 2003; 19(1):228-248.</p> <p>[2] Appelbaum PS, Lidz CW, Meisel A, Berg JW. <i>Informed Consent: Legal Theory and Clinical</i></p> | <p>Practice 2001. Oxford University Press.</p> <p>[3] Møldrup C. Medical technology assessment of the ethical, social and legal implications of pharmacogenomics. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> 2002; 18(3): 728-732.</p> <p>[4] European Network for Health Technology</p> |
|--|--|

<sup>54</sup> In: <https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>55</sup> In: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> (ultimo accesso del 04/04/21).

<sup>56</sup> In: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> (ultimo accesso del 04/04/2021).

<sup>57</sup> In: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac> (ultimo accesso del 05/04/21).

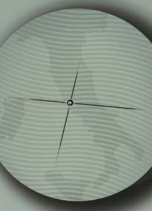
<sup>58</sup> In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf) (ultimo accesso del 03/04/21).

<sup>59</sup> La normativa europea vigente sulla farmacovigilanza si fonda sulla Directive 2010/84/EU, la Regulation (EU) No 1235/2010 e sulla Commission Implementing Regulation No 520/2012.

- Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model 3.0. 2016. Patients and Social aspects (SOC). In: [www.htacoremodel.info](http://www.htacoremodel.info) (accesso dell'11/07/17).
- [5] Case P. Confidence matters: The rise and fall of informational autonomy in medical law. *Medical Law Review* 2003;11:208-238.
- [6] Codice civile. In: <https://www.altalex.com/documents/news/2014/11/18/delle-misure-di-protezione-delle-persone-privie-in-tutto-od-in-parte-di-autonomia> (ultimo accesso del 04/04/21).
- [7] Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. In: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0520&from=EN> (ultimo accesso del 05/04/21).
- [8] Consiglio d'Europa. Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina (04/04/1997). In: <https://www.coe.int/it/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164> (ultimo accesso del 03/04/2021).
- [9] Costituzione della Repubblica Italiana. In: <https://www.senato.it/documenti/repository/istituzione/costituzione.pdf> (ultimo accesso del 03/04/2021).
- [10] Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 305, del 30 dicembre 1992, Suppl. ordinario (ultimo accesso del 04/04/21).
- [11] Decreto Legislativo 7 dicembre 1993, n. 517 recante "Modificazioni al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale n. 293 del 15-12-1993 - Suppl. Ordinario n. 113)
- [12] Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n. 229 recante "Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale n. 165 del 16-07-1999 - Suppl. Ordinario n. 132.
- [13] Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale n.142 del 21-06-2006 - Suppl. Ordinario n. 153.
- [14] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. In: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf) (ultimo accesso del 05/04/21).
- [15] Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici chirurghi e Odontoiatri. Codice di Deontologia medica (2014) modificato: all'art. 54 modificato in data 16 dicembre 2016; all'art. 56 in data 19 maggio 2016; all'art. 76 in data 15 dicembre 2017; all'art. 17, con l'inserimento di indirizzi applicativi allegati all'art. 17 e correlati in data 6 febbraio 2020. In: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf> (ultimo accesso del 03/04/2021).
- [16] Hervey T, McHale JV. *Health Law and the European Union* 2004. Cambridge University Press.
- [17] Hervey T. EU law and national health policies: problem or opportunity? *Health Economics, Policy and Law* 2007;2:1-6.
- [18] Hoedemaekers R, Dekkers W. Justice and solidarity in priority setting in health care. *Health Care Analysis* 2003;11(4):325-343.
- [19] Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del servizio sanitario nazionale", *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Supplemento ordinario, n. 360 del 28 dicembre 1978. In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1978/12/28/078U0833/sg> (ultimo accesso del 04/04/21).
- [20] Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 recante "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione. (GU Serie Generale n.248 del 24-10-2001). In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2001/10/24/001G0430/sg> (ultimo accesso del 05/04/21).
- [21] Legge 9 gennaio 2004, n. 6 recante "Introduzione nel libro primo, titolo XII, del Codice civile del capo I, relativo all'istituzione dell'amministrazione di sostegno e modifica degli articoli 388, 414, 417, 418, 424, 426, 427 e 429 del codice civile in materia di interdizioni e di inabilitazione, nonché relative norme di attuazione, di coordinamento e finali". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale, n. 14 del 19 gennaio 2004. In: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto).

- dataPubblicazioneGazzetta=2004-01-19&atto.codiceRedazionale=004G0017&elenco30giorni=false (ultimo accesso del 04/04/21).
- [22] Legge 22 dicembre 2017, n. 219 recante “Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 12 del 16-1-2018. In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg> (ultimo accesso del 03/04/2021).
- [23] Ministero della Salute, Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-21 (0019214 del 04/06/2020). In: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/archivioNormativaInfluenza.jsp> (ultimo accesso del 04/04/21).
- [24] Ministero della Salute, Direzione generale della Prevenzione Sanitaria. Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-23. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 23 del 29/01/2021, Supplemento ordinario, n. 7.
- [25] Møldrup C. Medical technology assessment of the ethical, social and legal implications of pharmacogenomics. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002; 18(3): 728-732.
- [26] Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. In: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_it.pdf) (ultimo accesso del 05/04/21).
- [27] Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. In: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF> (ultimo accesso del 05/04/21).





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH