

CONGRESSO NAZIONALE
78
FIMMG-METIS 2021

MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE
E VIDEOCONFERENZA**
4 OTTOBRE 2021
9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI
DI MEDICINA GENERALE



Seminario

“Prevenire l’epidemia influenzale in epoca covid: non abbassiamo la guardia”

Le soluzioni innovative nella prevenzione vaccinale dell’influenza: Il vaccino ad alto dosaggio e il vaccino ricombinante

Francesco Vitale

Dipartimento di Promozione della salute, Materno-Infantile, di Medicina interna e Specialistica di eccellenza

"G. D'Alessandro"



Dichiarazione conflitto di interessi

***Francesco Vitale è ordinario di Igiene
presso l'Università degli studi di Palermo***

- è stato componente di advisory board per GSK, Pfizer, MSD e Sanofi e ha ottenuto contributi per studi epidemiologici su malattie prevenibili da vaccini
- è stato relatore a Congressi regionali, nazionali e internazionali su invito di GSK, MSD, e Pfizer.



CODICE ETICO S.It.I.



Qualche riflessione preliminare...

0014614-08/04/2021-DGPRES-DGPRES-P



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E
PROFILASSI INTERNAZIONALE
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

ALLEGATO 1

OGGETTO: Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022

Durante la stagione influenzale 2020/2021 è stata osservata una **drastica riduzione dei casi di sindrome simil-influenzali** e la rete dei laboratori Influnet non ha identificato **nessun caso di influenza**.

La trasmissione dell'influenza può essere stata condizionata dalle **misure di prevenzione** entrate in vigore per COVID-19 o dalla limitata introduzione di virus influenzali nei Paesi a causa delle **restrizioni di viaggio e chiusura delle frontiere**.

L'allentamento di tali misure fa prevedere per la stagione 2021/22 una potenziale **co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2** e un maggiore impatto sulle popolazioni vulnerabili e sui sistemi sanitari.

Le attività di sorveglianza e prevenzione dell'influenza vanno, pertanto, mantenute e potenziate

La Vaccinazione antinfluenzale: Obiettivi



gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono:

- **riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte**
- **riduzione del rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze o ricovero**
- **riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità**

Per ottenerli abbiamo bisogno di raggiungere una copertura, per tutti i gruppi target, del:

- **75% come obiettivo minimo perseguibile**
- **95% come obiettivo ottimale.**

Composizione vaccini stagione 2021/22

Vaccini ottenuti da virus coltivati in uova embrionate di pollo

- **A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus**
- **A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus**
- **B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria);**
- **B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)**

Vaccini ottenuti da virus in colture cellulari

- **A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus**
- **A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus**
- **B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria); e**
- **B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)**

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Per la fascia d'età 6 mesi - 6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche per l'età pediatrica.
2 anni-9 anni	- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti - 2 dosi (0,2 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,2 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	
10-17anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,2 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)	- 1 dose (0,50 ml)	QIV, VIQr e VIQcc sono i prodotti utilizzabili
≥ 65 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - quadrivalente (VIQa) adiuvato con MF59 - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)	QIV, VIQr, VIQcc, VIQa e VIQhd sono i prodotti utilizzabili per gli adulti di età ≥ 65 anni. VIQa e VIQhd sono specificatamente indicati nella popolazione ultra 65enne

Un offerta vaccinale
ampia, differenziata per
tipo ed età...
con alcune novità per
L'età adulta...

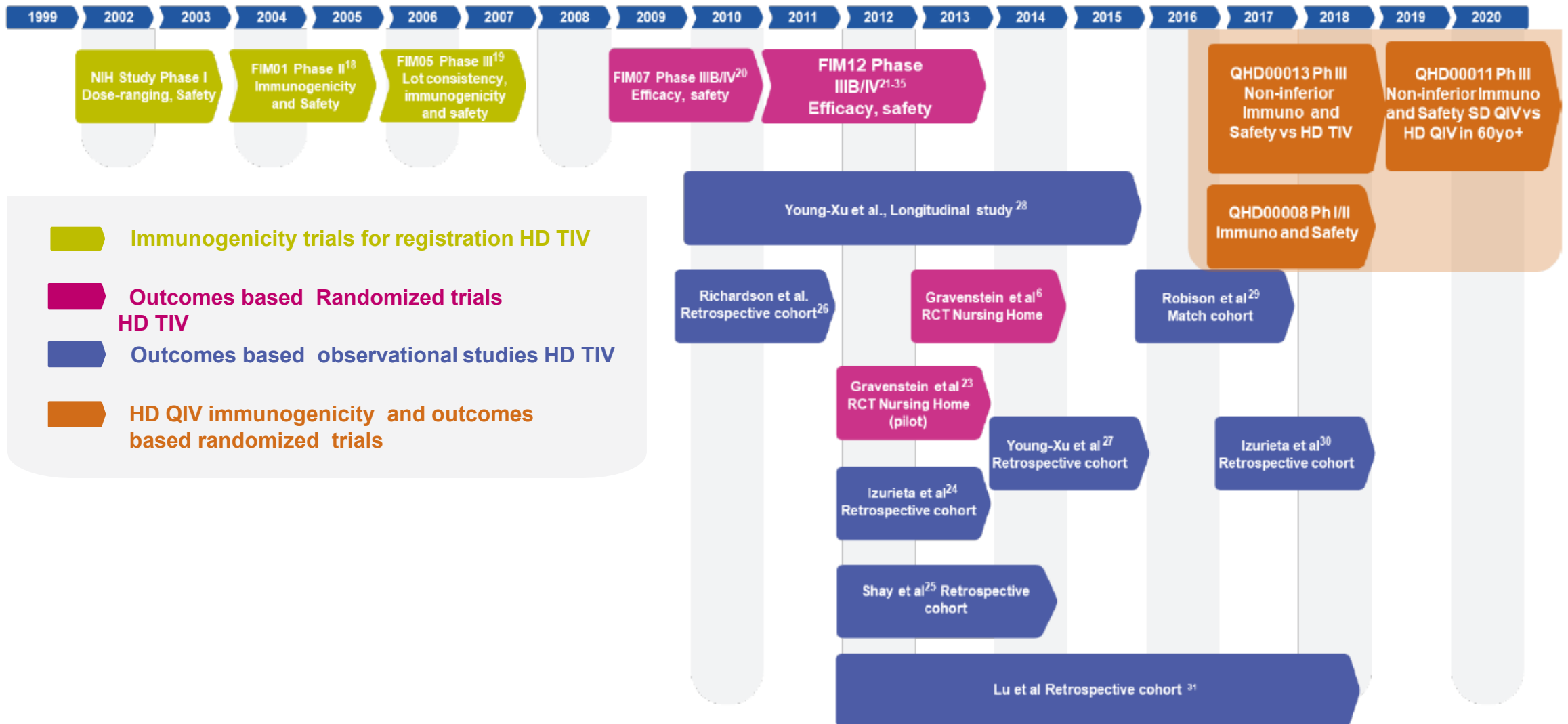
Vaccino quadrivalente ad alto dosaggio indicato per la prevenzione dell'influenza nelle persone di età pari o superiore a 60 anni

vaccino inattivato split contro l'influenza che contiene 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ceppo:

- **Utilizzo dai 60 anni**
- **4x la quantità of HA rispetto ai vaccini dose-standard** contro l'influenza
- Formulazione trivalente (HD TIV) in commercio negli Stati Uniti dal 2009
- Formulazione quadrivalente (HD QIV) autorizzata FDA da novembre 2019
- **AIC in Italia da giugno 2020**



SVILUPPO CLINICO VACCINO AD ALTO DOSAGGIO: UN PERCORSO VENTENNALE



VACCINO AD ALTO DOSAGGIO: CHIARE EVIDENZE RISPETTO VACCINI SD

Il vaccino ad alto dosaggio è stato largamente studiato in trial clinici e studi “real world”

Studi di Immunogenicità vs. SoC ^{32, 33}

Outcome da studi osservazionali vs. SoC ^{24, 30, 31}

Outcome da RCT vs. SoC ^{21, 23, 34}

STUDI CONDOTTI

Stagioni Multiple

dal 2009/10 al 2017/18 ^(21-30, 34-31)

Diversi trial

RCT - individuali ^{21, 34} o cluster ^{22, 23}
Studi Osservazionali ^{24, 30, 14}

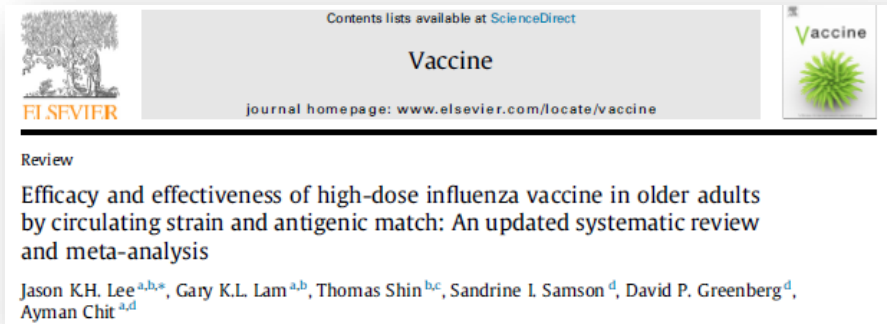
Outcome correlati alla influenza

Casi ILI Lab-confermati , ospedalizzazioni (influenza, polmoniti, problemi cardiorespiratori, tutte le cause) ^(21, 30, 34, 31, 35)

Diversi settings di popolazioni ≥ 65

In comunità ^{21, 24, 25, 29, 30, 34, 31}
Residenti in case di riposo USA ^{22, 23}
Veterani USA ²⁶⁻²⁸

Aggiornamento metanalisi e revisione sistematica



DISEGNO



Revisione sistematica e metanalisi

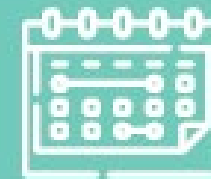
15 meta-analisi, 4 studi randomizzati e 11 studi osservazionali.¹

PARTECIPANTI



34 milioni di soggetti con età ≥ 65 anni.¹

STAGIONI



10 stagioni influenzali consecutive dal 2009-10 al 2018-19.¹

Letteratura al 31 Maggio 2020

Aggiornamento metanalisi e revisione sistematica



OBIETTIVI

Revisione sistematica aggiornata e metanalisi di studi randomizzati e osservazionali per valutare l'efficacia ed effectiveness relativa del vaccino ad alto dosaggio vaccino (rVE) rispetto a SD-IV negli adulti con età ≥ 65 anni:

- Obiettivo primario: stimare le rVE raggruppate di HD-IV3 rispetto a SD-IV3 in tutte le stagioni influenzali contro gli outcome clinici relativi all'influenza.¹
- Obiettivi secondari: stimare le rVE contro gli stessi outcome durante le stagioni in cui hanno circolato in misura prevalente i ceppi A/H3N2 o A/H1N1, stagioni in cui vi è stata corrispondenza antigenica o non vi è stata.¹

I risultati suggeriscono che il vaccino ad alto dosaggio è significativamente più efficace del vaccino standard nel ridurre i casi influenzali e le ospedalizzazioni attribuibili all'influenza indipendentemente dal ceppo circolante e dalla corrispondenza antigenica

Autorità Sanitarie indipendenti hanno valutato le evidenze del vaccino antinfluenzale

✓ **NACI**

attribuisce al vaccino ad alto dosaggio **il più alto livello di evidenze**

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 (Fluzel® Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older

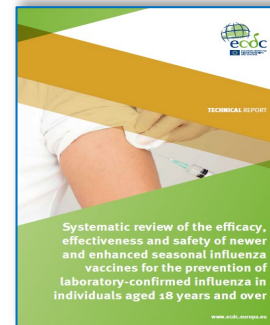


Canada



✓ **ECDC**

valutazione più alta delle evidenze per il vaccino ad alto dosaggio con dimostrazione di **una protezione superiore** contro l'influenza confermata



✓ **STIKO**

raccomanda l'uso preferenziale del vaccino ad alto dosaggio perché in grado di offrire **protezione superiore** al vaccino a dose standard in ragione dell' **elevata qualità** delle evidenze

Epidemiologisches Bulletin 1/2011 7. Januar 2011 (online vom 11. Januar 2011)

Beschluss und Wissenschaftliche Begründung
der Ständigen Impfkommission (STIKO)
für die Aktualisierung der Influenza-Implempfehlung
für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren

Beschluss

Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO empfiehlt allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoff mit ähnlicher von der WHO empfohlener Antigenkombination.

Solange Hochdosis-Impfstoffe für die Altersgruppe 60–64 Jahre nicht zugelassen sind, werden für die Influenza-Impfung von Personen in diesem Alter weiterhin inaktivierte, quadrivalente Inaktiva-Impfstoffe (unabhängig vom Impfstofftyp) empfohlen.

Eine Empfehlung für die Anwendung eines belgischen Hochdosis-Impfstoffes ist in gleichem Maße bei der Impfempfehlung für Reisende zu berücksichtigen.

Anmerkung

Die Veröffentlichung dieser Empfehlung zu diesem Zeitpunkt, ohne Berücksichtigung der Aktualisierbarkeit von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen, soll gewährleisten, dass der entsprechenden Impfeffekt bei der Planung, Produktion und Beschaffung von Influenza-Impfstoffen ab der Saison 2012/2013 berücksichtigt werden kann.



Studio QHD00011 riportato in RCP

Studio non ancora pubblicato

Risultati presentati al congresso internazionale ESWI a dicembre 2020

- **Studio di Fase III multicentrico**, randomizzato, in doppio cieco condotto in Europa (2 centri anche in Italia, **Genova e Palermo**)



1540

Adulti

17



OBIETTIVO dello STUDIO

- Dimostrare la superiorità del vaccino QIV-HD rispetto al vaccino standard QIV per tutti e 4 i ceppi virali 28 giorni dopo la vaccinazione negli adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Conclusioni

Il vaccino QIV-HD ha indotto una **risposta immunitaria superiore rispetto al vaccino standard QIV** per tutti e 4 i ceppi virali 28 giorni dopo la vaccinazione negli adulti di età compresa **tra 60 e 64 anni** e negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

... (QIV-HD) con il test dell'inibizione dell'emoagglutinazione. (HAI)

Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV-SD)

OBIETTIVO PRIMARIO

- Descrivere il profilo di sicurezza di tutti i soggetti per fascia di età, in fasce di età aggregate e per gruppo vaccinale (QIV-HD; QIV-SD).

TECNOLOGIA DNA-RICOMBINANTE





Nel 2013, la Food and Drug Administration (FDA) ha annunciato l'approvazione del primo vaccino influenzale trivalente effettuato utilizzando come sistema di espressione un virus degli insetti (baculovirus) e la tecnologia del DNA ricombinante. Il vaccino è stato approvato per la prevenzione dell'influenza stagionale nelle persone da 18 a 49 anni di età.

Cos'è la tecnologia a DNA ricombinante?

Produzione di una proteina di un agente infettivo **senza utilizzare il microrganismo selvaggio**, mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione "*in vitro*". Si producono così grandi quantità di **un'unica proteina**

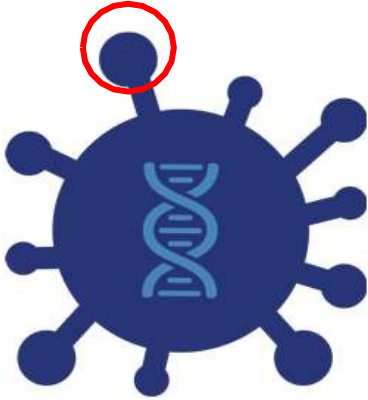
il primo vaccino antinfluenzale prodotto con tecnologia a DNA ricombinante

Il processo produttivo utilizza un sistema di espressione a baculovirus che permette la **produzione di una emoagglutinina ricombinante** (rHA) partendo dalla sequenza genica della proteina stessa, **senza crescita del virus.**



Cosa cambia rispetto alle tradizionali tecnologie di produzione del vaccino

Virus selvaggio



STUDIO DI EFFICACIA CLINICA: PSC12

- Disegno dello studio

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older

Lisa M. Dunkle, M.D., Ruvim Izikson, M.D., M.P.H., Peter Patriarca, M.D.,
Karen L. Goldenthal, M.D., Derek Muse, M.D., Janice Callahan, Ph.D.,
and Manon M.J. Cox, Ph.D., for the PSC12 Study Team*

Trial clinic randomizzato in
doppio cieco:



- Adulti di età ≥ 50 anni
- Stratificazione 50-64 anni e ≥ 65 anni
- Stagione infleunzale 2014-2015

Intervento:

Dose singola:

RIV4 (ricombinante)

n =
4,328

**IIV4
egg-based vaccino
inattivato**

n = 4,344

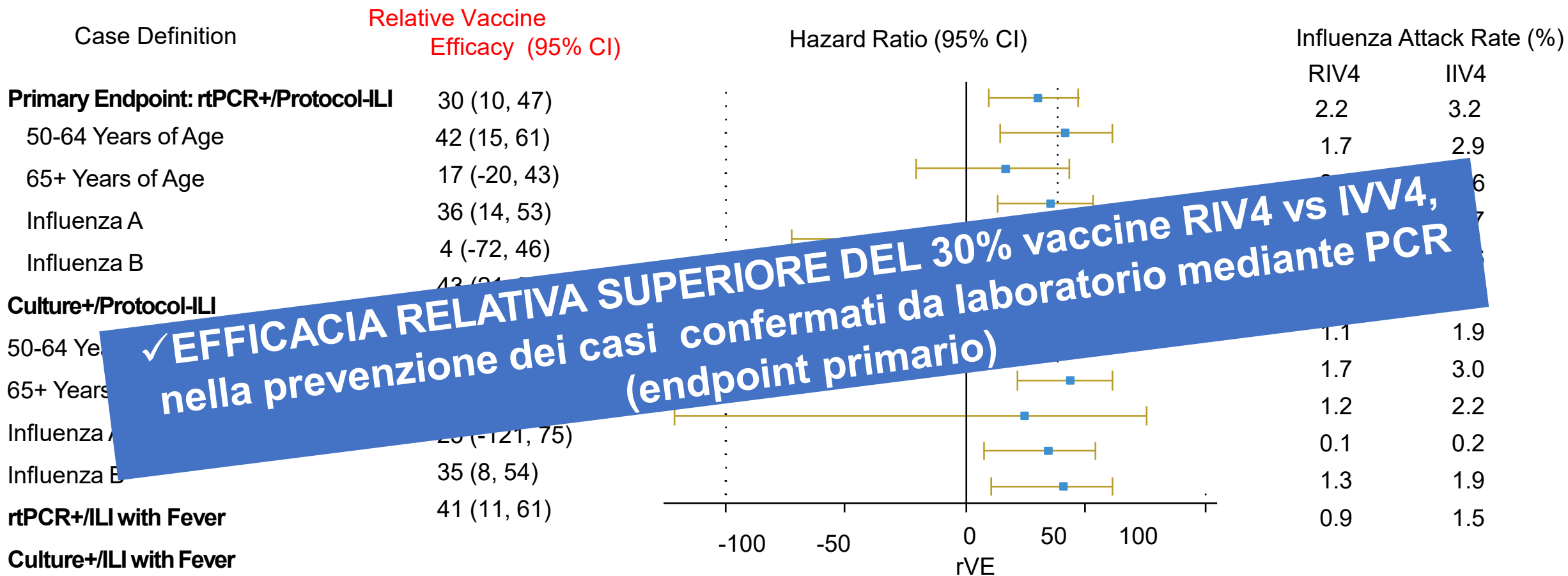
Endpoint primario

Prevenzione dell'influenza clinicamente confermata da laboratorio (RT-PCR confirmed, protocol-defined) dal giorno 14+ dopo la somministrazione del vaccino

Endpoints secondario

- *Diagnosi di influenza clinicamente confermata con coltura virale*

Efficacia del vaccino ricombinante quadrivalente in adulti ≥ 50 anni Vs. SD quadrivalente inattivato [RIV4 vs. IIV4]



VANTAGGI: elementi chiave della tecnologia ricombinante

PERFETTO MATCH ANTIGENICO



Nessun adattamento del ceppo virale NO MUTAZIONE ADATTATIVA

- Strutturalmente e funzionalmente identico all'emoagglutinina del virus
- **Non viene manipolato il patogeno virale**
- Il processo produttivo non prevede la crescita del virus selvaggio
- Si parte direttamente dalla sequenza genica dell'emoagglutinina inviata dal WHO
- **Rapidità di produzione e affidabilità del sistema**
- Viene evitata la crescita del virus in coltura cellulare con possibili difficoltà e contaminazioni

Caratteristiche del vaccino antinfluenzale a DNA ricombinante

- Vaccino quadrivalente indicato nei soggetti dai 18 anni di età
- Contiene 45µg HA ricombinante per ceppo virale
- 1 dose da 0.5-mL
- Somministrazione per via intramuscolare

- Dal 2013 approvato e dal 2017 utilizzato negli Stati Uniti
- 2020 approvazione EMA
- Febbraio 2021 determina pubblicata in G.U.in Italia
- Potenziale disponibilità dalla stagione 2022/23

Conclusioni degli studi clinici



Il vaccino ricombinante ha dimostrato un' efficacia maggiore nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio negli adulti di età ≥ 50 anni e immunogenicità confrontabile negli adulti di età compresa tra 18-49 anni



Dimostrazione di non inferiorità immunogenica del vaccino ricombinante vs vaccino inattivato standard



Buon profilo di tollerabilità

ECDC: Review sistematica sui vaccini antinfluenzali (ottobre 2020)

Discussione dei risultati

Collectively, the results of these studies appear to suggest that **recombinant HA vaccines** may **offer better protection** than no vaccination or standard influenza vaccines with some possible cross protection to drift variants. The safety of recombinant HA influenza vaccines was assessed by 10 studies included within this review.

Collectively, the findings of this review suggest that the **safety profile** of recombinant HA influenza vaccines is **largely similar** to that of traditional influenza vaccines in terms of local and systemic effects



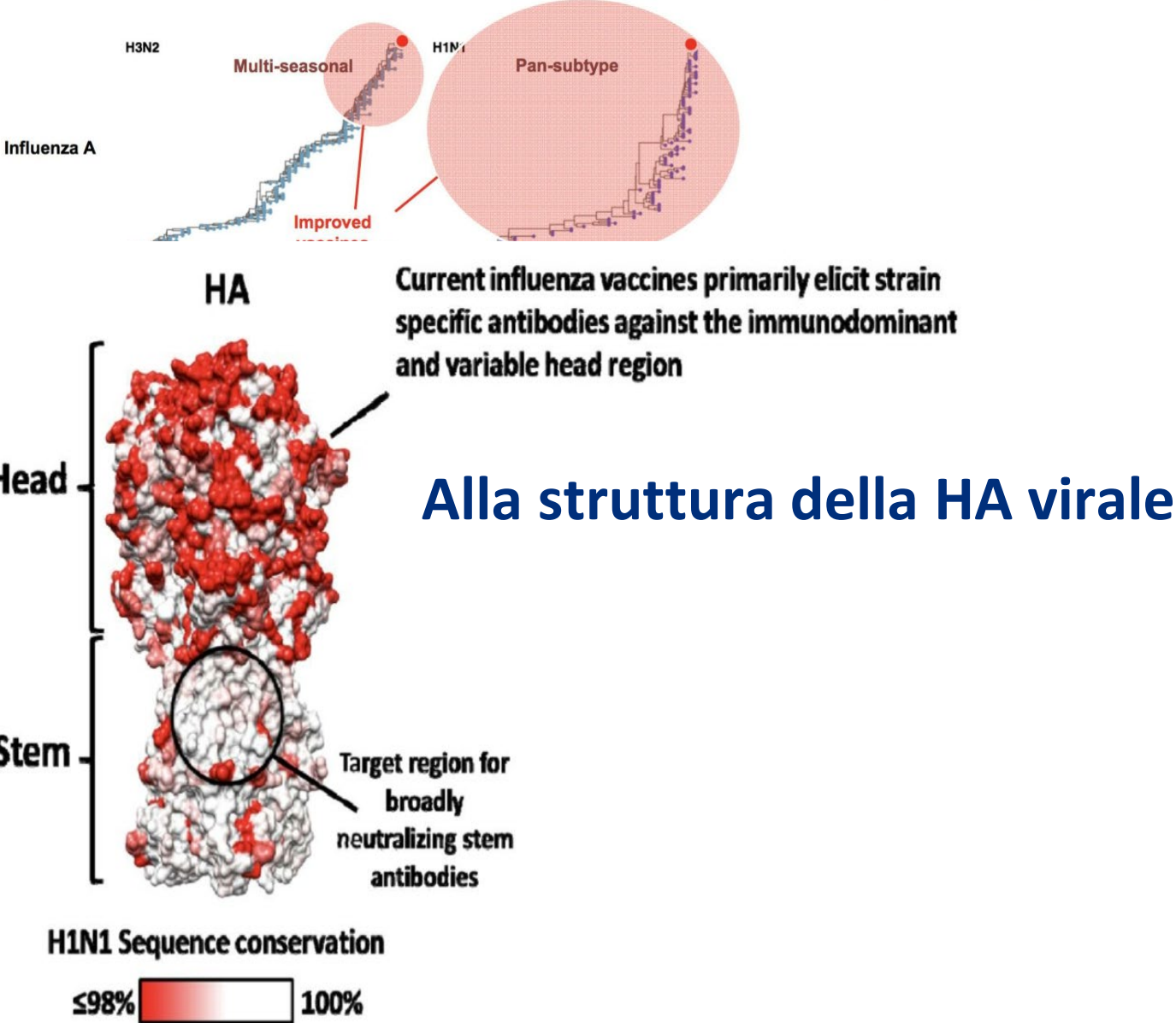
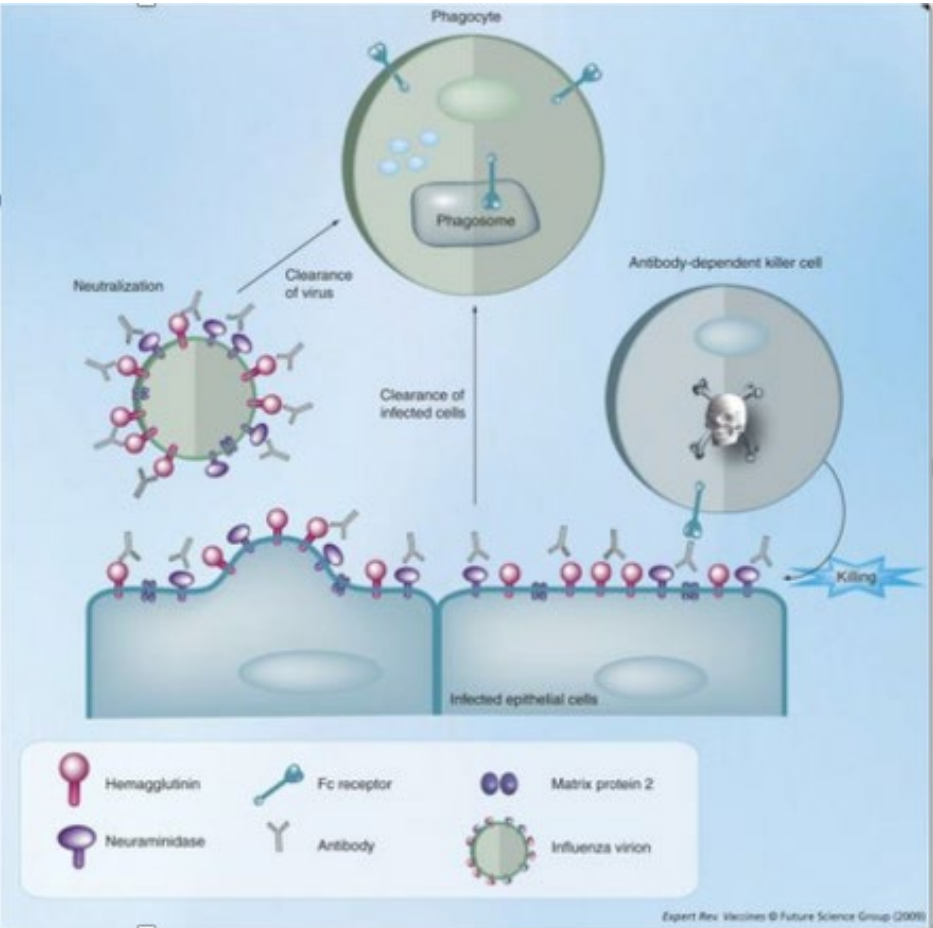
CONCLUSIONI

- Il vaccino antinfluenzale quadrivalente ricombinante garantisce una migliore fedeltà antigenica verso l'analogica componente del virus influenzale circolante.
- L' utilizzo di tale tecnologia innovativa determina una maggiore efficacia clinica rispetto al vaccino standard con un profilo di sicurezza comparabile
- Indicato dai 18 anni di età



I progetti di dopodomani: la ricerca del vaccino anti-influenzale universale?

Dalla Proteina M2



Fonte: Barney S. Graham, Vaccine Research Center, NIAID, NIH

...mentre per domani...
Sempre più in associazione
multi agents...
cominciando dal Covid...

PUBBLICATO IL
19 Giugno 2021

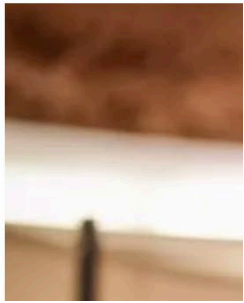
ULTIMA MODIFICA
19 Giugno 2021
ora: 17:06

“Per il 2022 vaccino unico per Covid e influenza stagionale, improbabile per l'autunno”



Emanuele Mori
all'università c
muoversi”

0044591-02/10/2021-DGPRES-DGPRES-P - Allegato Utente 1 (A01)



Consiglio Superiore di Sanità
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria



Grazie

vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, sarà possibile programmare la somministrazione dei due vaccini, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, nella medesima seduta vaccinale, Sarà possibile altresì effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l’eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali può essere considerata valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2.