

**75° CONGRESSO
NAZIONALE**



Potenziare la medicina generale per migliorare l'Active Ageing

1-6 ottobre 2018

Complesso Chia Laguna - Domus de Maria (CA)

La Vaccinazione anti influenzale: caratteristiche ed efficacia dei vaccini

Fabrizio Ernesto Pregliasco

Università degli Studi di Milano



Tweet



GIUSY

@giusy696



#tagadala7 INCREDBILE X
PREGLIASCO UOMO DI MERDA SONO
GLI ITALIANI CHE INFETTANO I
CLANDESTINI CON LA TUBERCOLOSI
PRENDIAMOLO A CALCI IN C

[Translate from Italian](#)



23/06/2017, 15:13

170 Retweets 161 Likes

Tweet your reply



Abuso del termine influenza

“... milioni di persone influenzate ...”
(mass media)

“...sa, Signora, è scoppiata l'influenza ...”
(un medico a una paziente)

“... mi sono fatto anch'io l'influenza...”
(un paziente)

Ridiamoci su

di Altan

ARRIVA UN'INFLUENZA
UGUALE
A QUELLA
DELL'ANNO
PASSATO.

DIO, CHE
MONOTONIA.



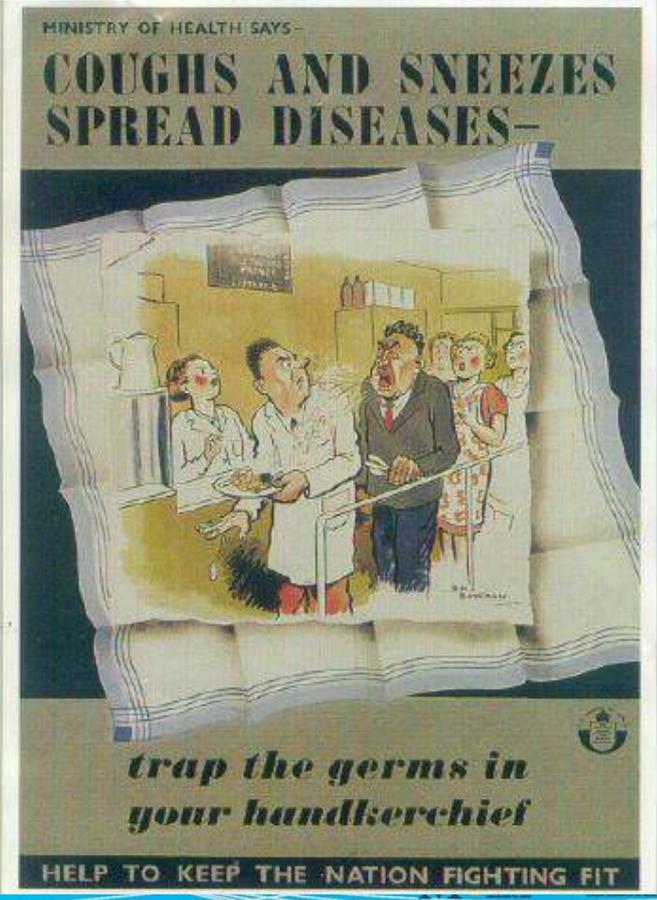




www.fermailvirus.it
Campagna contro l'influenza A

Lavati le mani spesso
con sapone o alcol

Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali



MINISTRY OF HEALTH SAYS—
**COUGHS AND SNEEZES
SPREAD DISEASES—**

*trap the germs in
your handkerchief*

HELP TO KEEP THE NATION FIGHTING FIT

Complicanze associate all'influenza

Influenza può causare l'insorgenza di:

Aumento di 3 volte dell'attività del virus è associato ad un incremento dell'incidenza dell'ictus del 6%



Complicanze più frequenti: polmonite primaria, polmonite secondaria da sovrinfezione batterica, polmonite nell'ospite immunocompromesso



Associazione statisticamente significativa tra la sindrome simil-influenzale e l'infarto miocardico acuto (Odds ratio: 1,2-3,7)



Influenza può causare la riacutizzazione di:

I virus respiratori (*in primis*, quello dell'influenza) sono associati con 40-60% di tutte le riacutizzazioni di BPCO



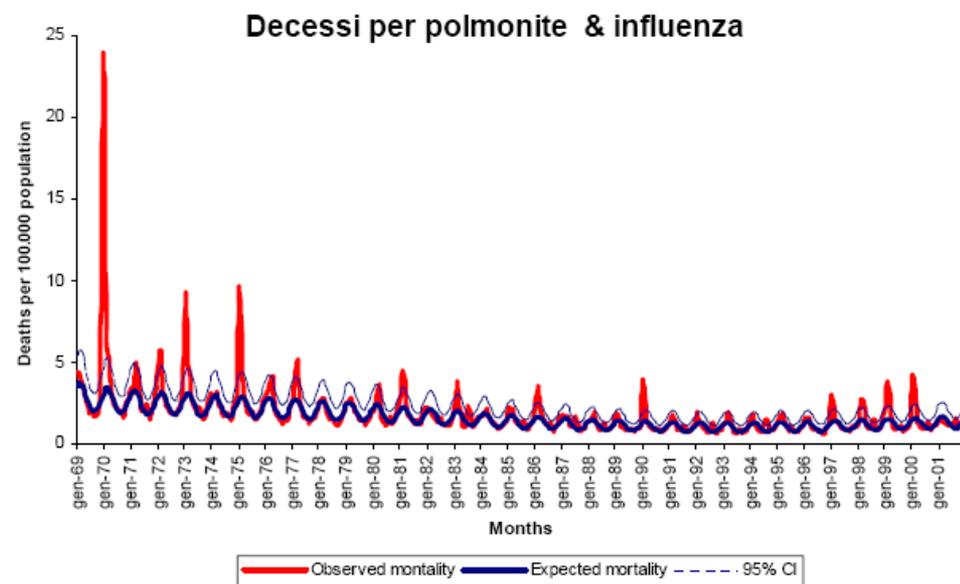
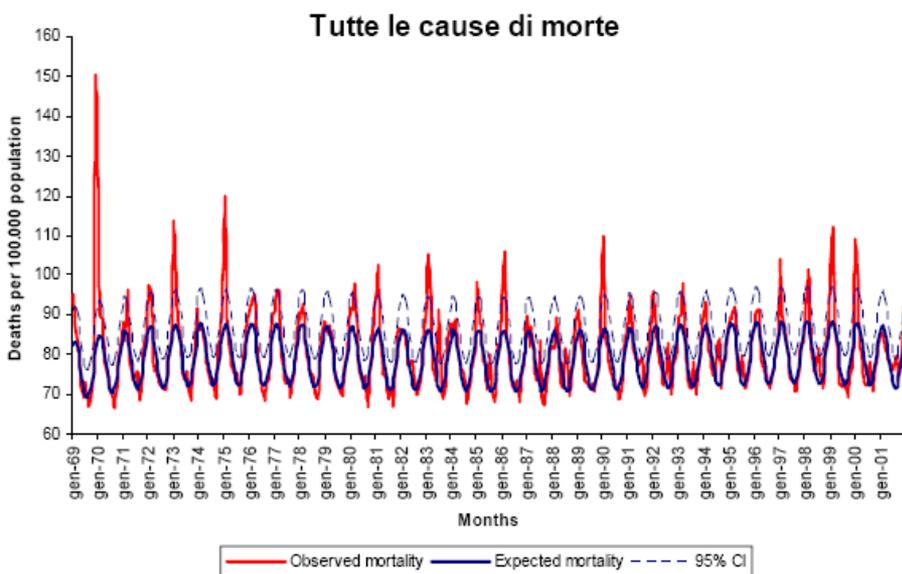
Il virus influenzale può aggravare ulteriormente l'infiammazione delle vie respiratorie, innescando attacchi d'asma e aggravando i sintomi



L'infiammazione associata all'influenza può causare la destabilizzazione delle placche aterosclerotiche, inducendo la sindrome coronarica acuta



Eccesso di Mortalità dovuto all'influenza in Italia; 1969-2001



- Nel periodo considerato: stimati **320.000** decessi in eccesso attribuibili ad influenza
- EM medio annuale per tutte le cause: **10.000 decessi** (range 0-57.000).
- EM medio annuale per polmonite ed influenza: **1.800 decessi** (range 0-20.500)

Costi influenza (Italia)

- Costo complessivo **3,5-4 miliardi di euro**
- **10%** circa di tutte le assenze dal lavoro (media **4,8 giorni**)
- Costo caso di influenza: **330** euro + costi sociali indiretti (inattività lavorativa) circa **1000** euro. Se ospedalizzato **3-6 mila** euro.
- Vaccino per ogni soggetto over 65 = riduzione di **€135,11** (€65.44 - €167.23) della spesa sanitaria
- Vaccinare tutti i cittadini tra i 50 e i 64 anni = costo **76 milioni €**, risparmio per il SSN pari a **746 milioni €**

Silvia Sperandio, *L'influenza metterà a letto quattro milioni di italiani. Costi per 4 miliardi*, Sole 24 ore, 7 gennaio 2015. Disponibile su <http://www.ilsole24ore.com/art/notizie/2015-01-05/l-influenza-inizia-sua-corsa-mettera-letto-4-milioni-italiani-costi-4-miliardi-euro-221019.shtml?uuid=AB37WIZC>

Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, Bettoncelli G., *Economic evaluation of clinical influenza in Italy*. Int J Med (London) 2005; 7: 14-20.

Lai et al. - *Burden of the 1999–2008 seasonal influenza epidemics in Italy* - Human Vaccines 7: Supplement, 217-225; January/February 2011; © 2011 Landes Bioscience.

Sistemi di sorveglianza di influenza in Italia

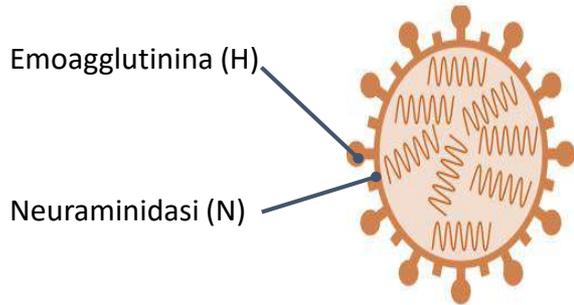


ANDAMENTO DELL'INCIDENZA DELLE ILI

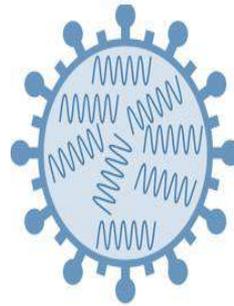


CARATTERIZZAZIONE DEI CEPPI VITALI CIRCOLANTI

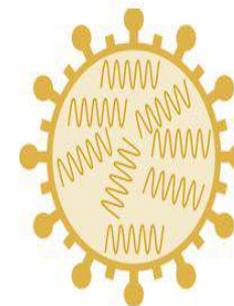
Virus A



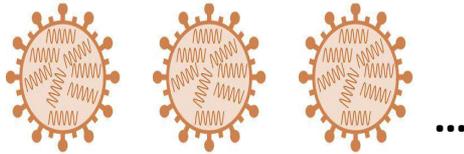
Virus B



Virus C



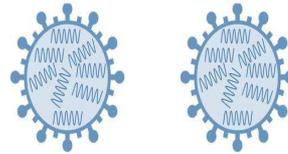
3 TIPI DI VIRUS



H1N1 H3N2 H5N1

sottotipi

Sulla base di emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N), i ceppi appartenenti al virus di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi; ad oggi sono noti almeno 18 diversi sottotipi di H e 11 sottotipi di N

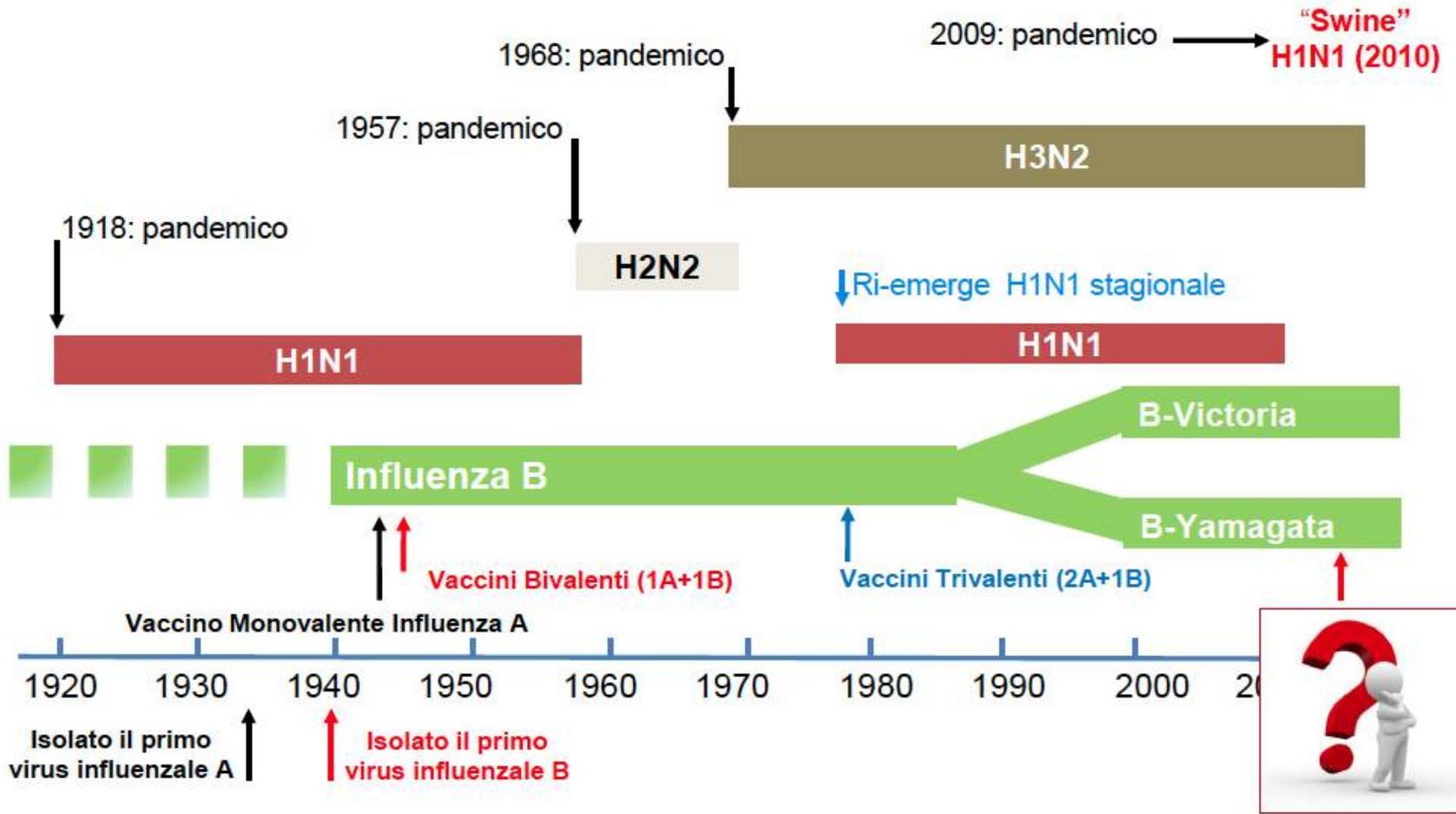


Victoria Yamagata

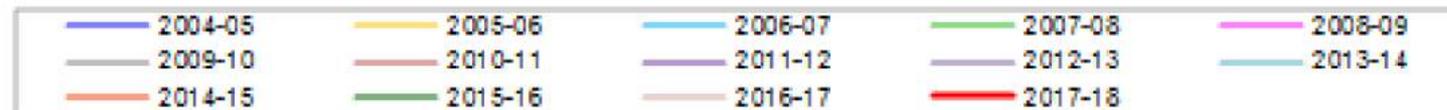
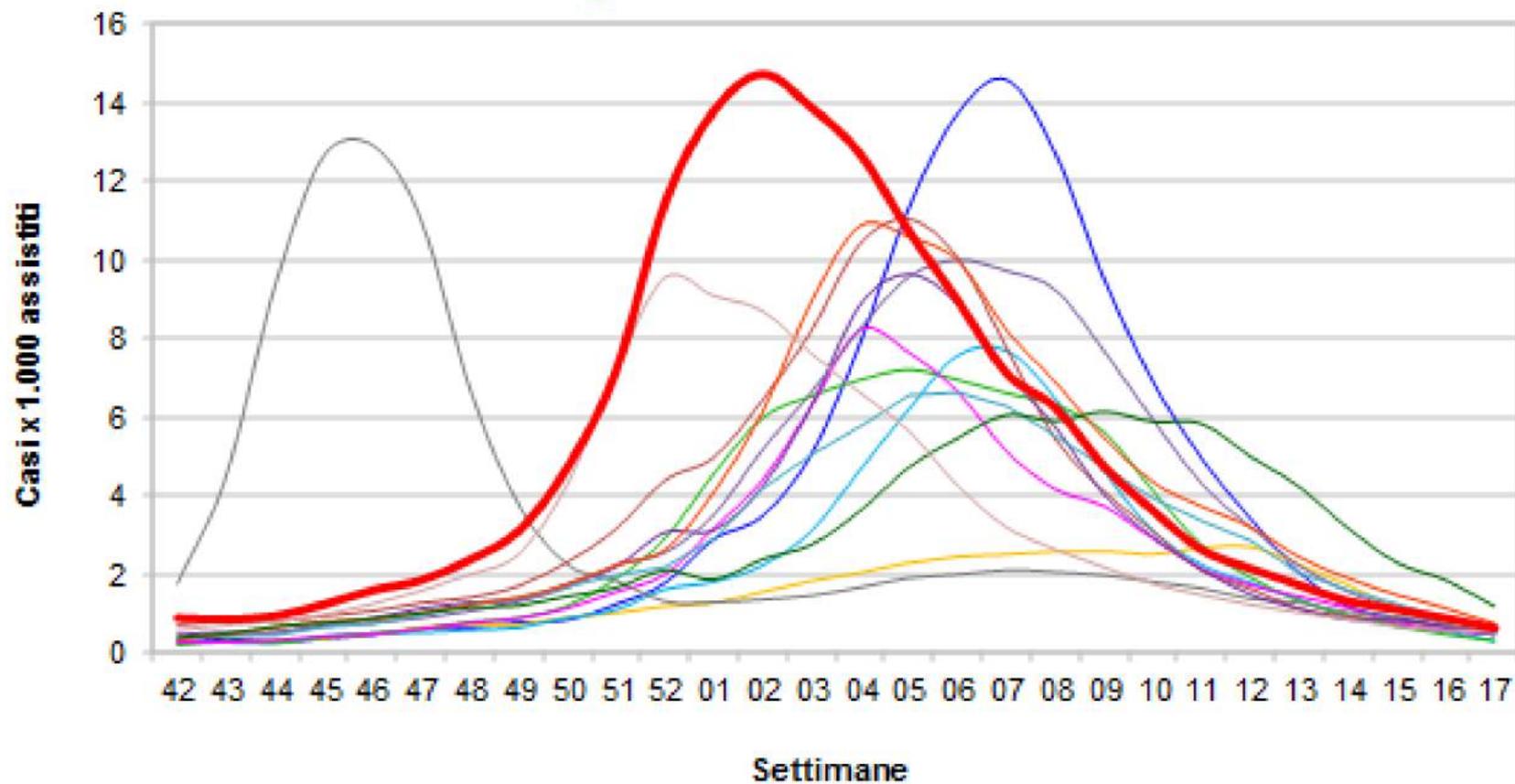
lineages

Il virus di tipo B non si distingue in sottotipi ma in due lineages distinti

Di scarso rilievo epidemiologico



Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05 - 2017/18



Eventi correlati all'influenza evitati in 8 paesi EU (Francia, Italia, Germania, UK, Polonia, Slovenia, Repubblica Ceca, Ungheria)

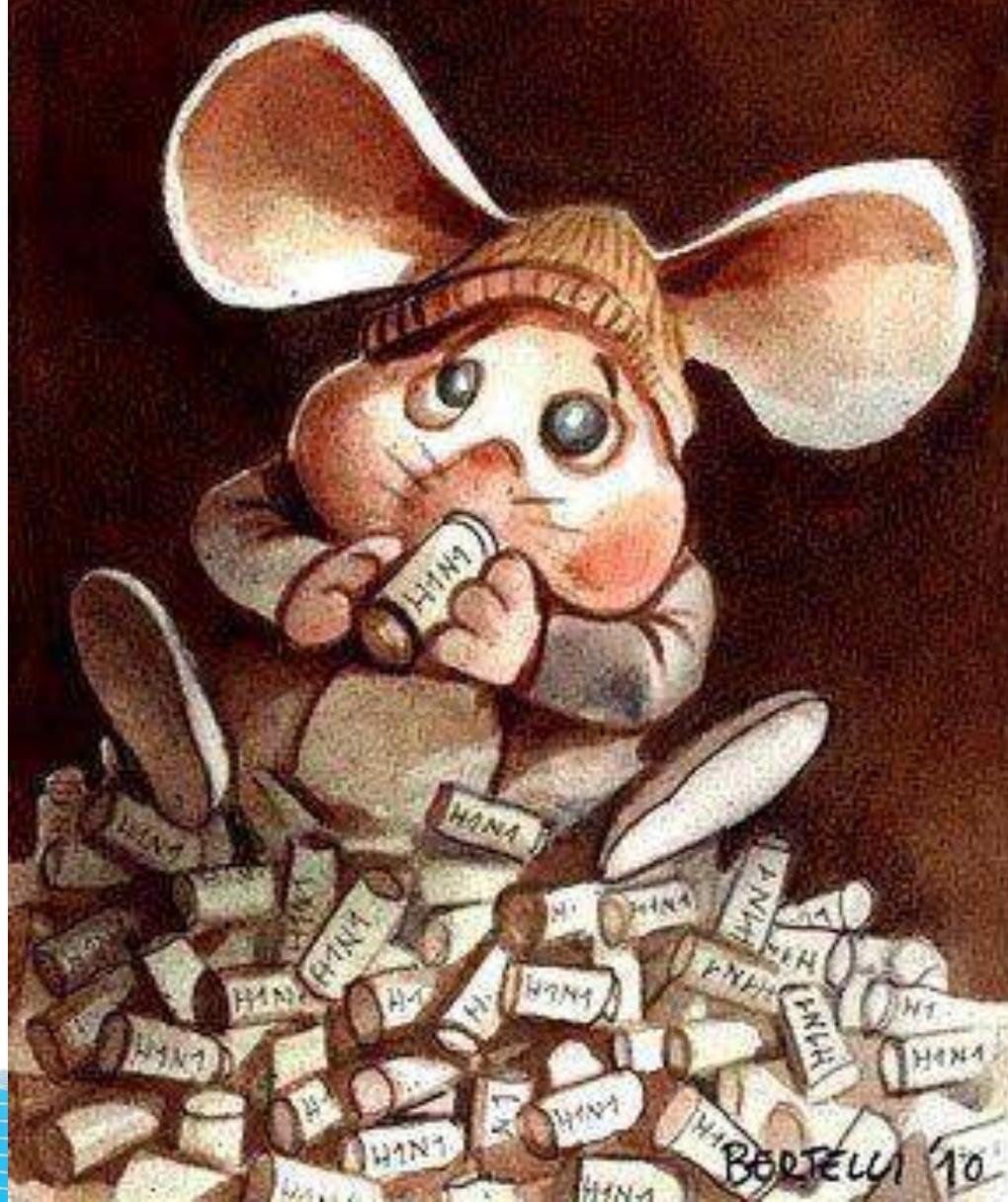
Eventi evitati	6-23 mesi	Anziani	Pazienti Cronici	Operatori Sanitari	Donne in gravidanza	Totale
Casi (%)	55.626 (3,3)	1.178.452 (70)	418.050 (24,8)	21.046 (1,2)	11.026 (0,7)	1.684.200
Visite(%)	17.585 (2,4)	423.686 (57,1)	280.906 (37,9)	13.342 (1,8)	6.604 (0,9)	742.123
Ospedalizzazioni (%)	333 (0,6)	50.706 (92,5)	3.704 (6,8)	60 (0,1)	29 (0,1)	54,832
Morti (%)	3 (0,0)	30.238(97,7)	705 (2,3)	0	0	30.964
Giorni di lavoro persi (%)	9.492 (1,6)	0	558.516 (92)	26.713 (4,4)	12.650 (2,1)	607.371

21 anziani nelle 48 ore
prima di morire avevano
assunto della
pastina Barilla.
E nessuno ne parla.

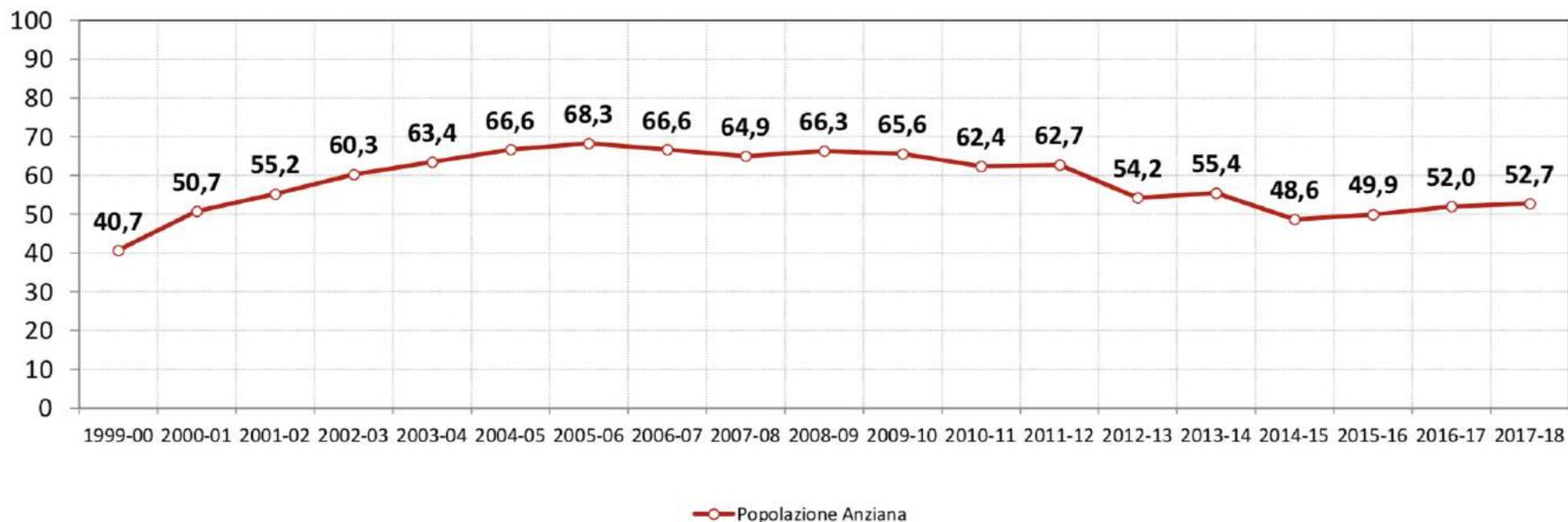
(Luca Nava)

The logo for KOTIOMKIN.it features a red star to the left of the text 'KOTIOMKIN.it', which is rendered in a bold, black, sans-serif font.

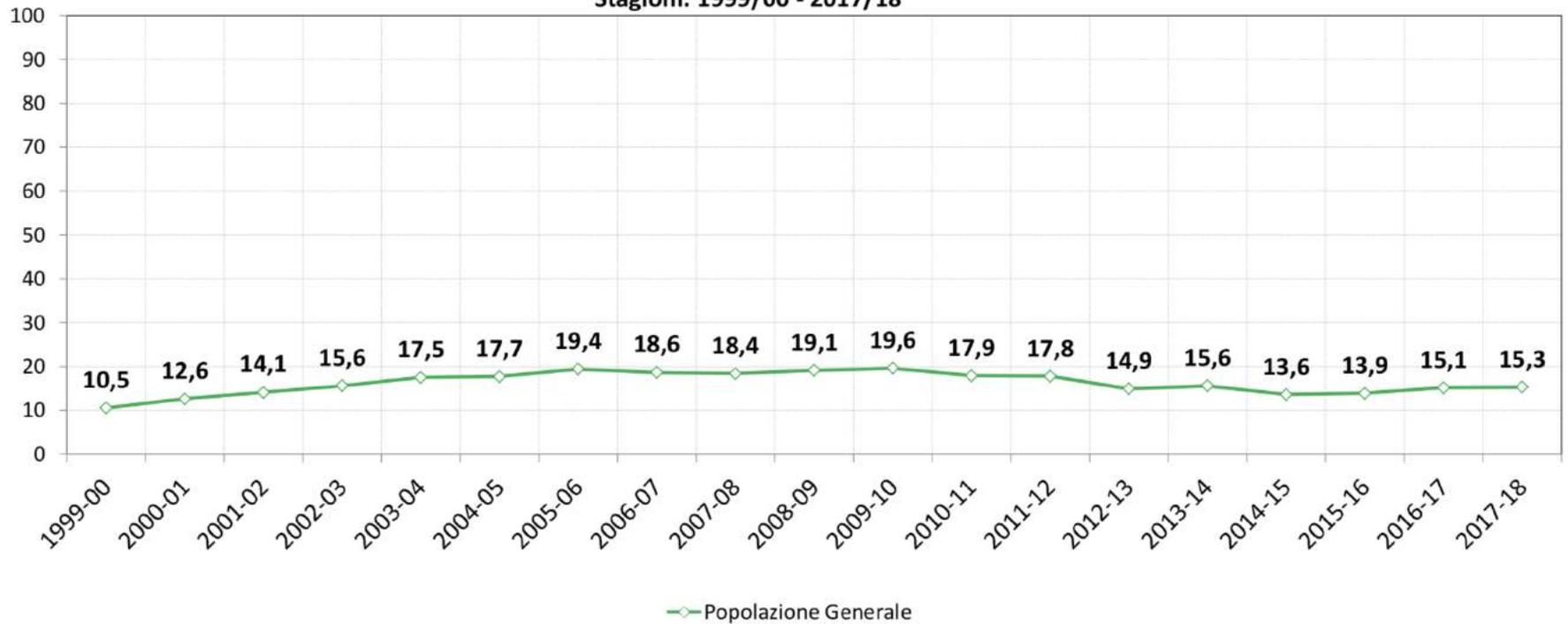
SMALTIMENTO DEI VACCINI



Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani (età ≥ 65 anni) (per 100 abitanti)
Stagioni: 1999/00 - 2017/18

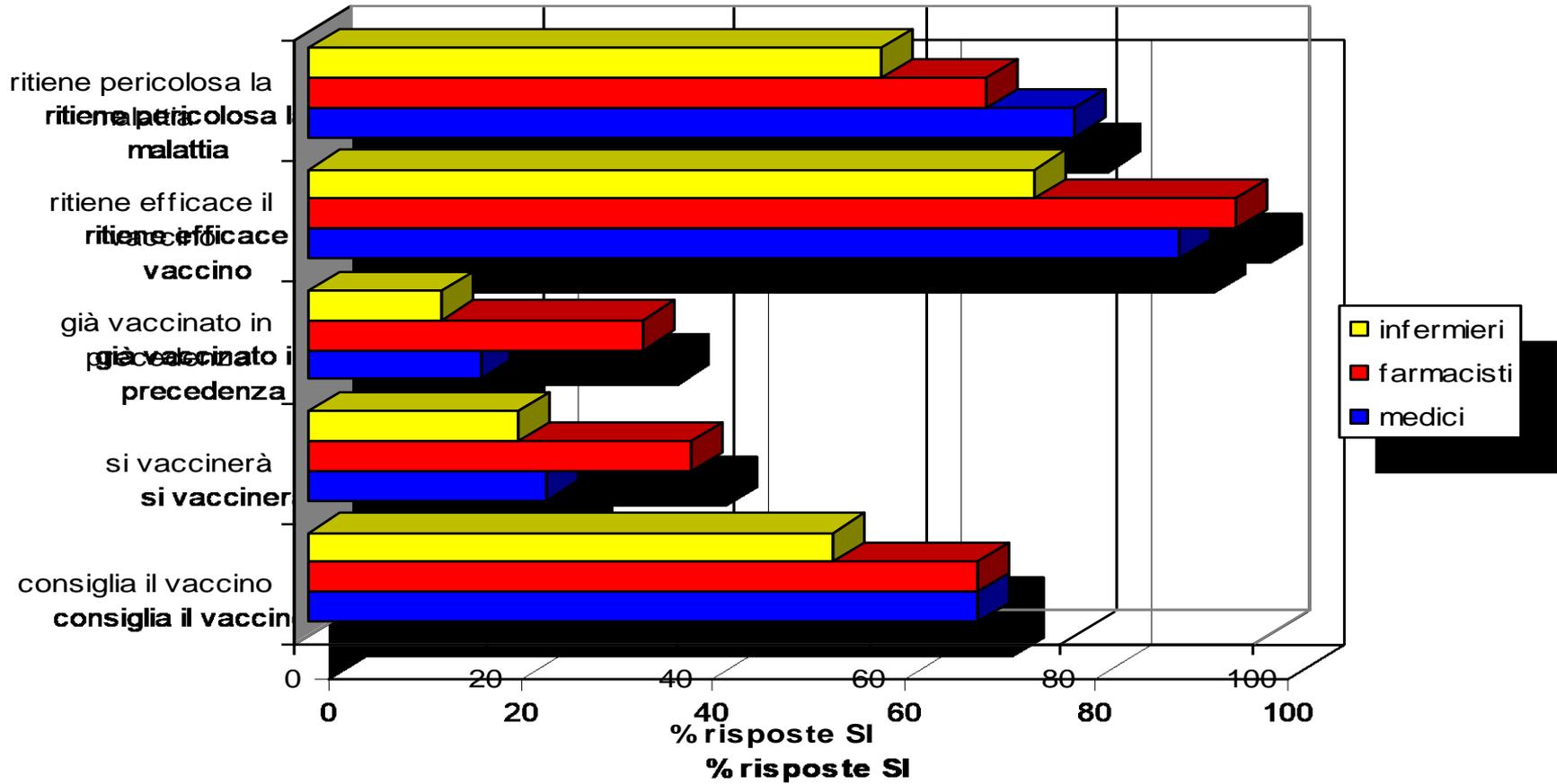


Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione italiana Stagioni: 1999/00 - 2017/18



OPINIONI E COMPORTAMENTI DEGLI OPERATORI SANITARI SU INFLUENZA E VACCINAZIONE

1150 INTERVISTE



the **benefits** of **flu vaccination** 2014-2015

The estimated number of influenza-associated **illnesses prevented** by flu vaccination during the 2014-2015 season:

1.9 million

The estimated number of flu-associated **medical visits prevented** by vaccination during the 2014-2015 season:

966,000

The estimated number of flu **hospitalizations prevented** during the 2014-2015 season:

67,000

Fonte: CDC

Negli USA

Effetti collaterali:

Comuni (< 1%)

Dolore nel sito di somministrazione

Febbre (1-2 giorni)

Dolori muscolari

Rari (<0.1%)

Orticaria

Convulsioni febbrili

Molto rari (<0.01%)

Sindrome Guillain-Barré

Shock anafilattico

Fonte: European Center for Disease Prevention Control

AIFA Rapporto vaccini 2017

Tabella 28. Vaccini antinfluenzali stagionali: distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2017/18

Tipo di vaccino	N. totale	Tasso§	Gravi %
Subunità	26	0,9	34,1
Split	73	2,5	17,8
Adiuvato con MF59	32	1,0	37,5
Intradermico	18	1,9	16,7
Non riportato	9	-	33,3
Totale	157	1,6	25,5

§ tasso di segnalazione per 100.000 dosi (nella stagione 2017-18 sono state vendute 9,9 milioni di dosi di vaccini antinfluenzali)



1N1 – Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 gennaio

0

AIFA

Complessivamente dall'inizio della campagna vaccinale con Focetria, a fronte di 881.701 dosi di vaccino somministrate di cui 22.638 a gestanti al secondo/terzo trimestre di gravidanza, risultano presenti in rete 1.043 segnalazioni di sospette reazioni avverse per la maggior parte non gravi 900 , mentre i casi gravi sono complessivamente 75 e 2 i decessi.

In 66 segnalazioni la gravità non è stata definita.

Riguardo all'età la maggior parte delle segnalazioni 816 riguarda gli adulti, 161 sono relative a bambini fino ad 11 anni, 43 agli adolescenti, e 23 soggetti anziani. Nelle schede rimanenti non è stata specificata l'età del soggetto vaccinato.

22 segnalazioni sono relative a donne al secondo/terzo trimestre di gravidanza, con un nuovo inserimento rispetto alla settimana precedente relativo ad un caso di vaccinazione inefficace e per il quale sono state richieste ulteriori informazioni.

Al momento della segnalazione la reazione era risolta o migliorata in 815 casi, il paziente non era ancora guarito in 150 casi e per 76 schede l'esito non era disponibile

.La tipologia delle reazioni osservate rimane costante e tra i termini riportati con maggiore frequenza risultano febbre, cefalea, dolori articolari, astenia, parestesia, tosse, nausea, dolore, mialgia (dolore muscolare) e dolore in sede di iniezione.

Il rapporto beneficio/rischio per l'uso del vaccino resta immutato.



1N1 – Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 gennaio



SOC (System Organ Class)	TOTALE	% sul totale delle segnalazioni(1043)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		541	51.9%
Patologie del sistema nervoso	370	35.5%	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	192	18.4%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	166	15.9%	
Patologie gastrointestinali		154	14.8%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	126	12.1%	
Patologie vascolari		54	5.2%
Infezioni ed infestazioni		46	4.4%
Patologie cardiache		32	3.1%
Patologie dell'occhio		29	2.8%
Disturbi psichiatrici		28	2.7%
Patologie dell'orecchio e del labirinto		22	2.1%
Patologie del sistema emolinfopoietico		21	2%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		14	1.3%
Esami diagnostici	8	0.8%	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	5	0.5%	
Disturbi del sistema immunitario	3	0.3%	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2	0.2%	
Patologie epatobiliari		1	0.1%
Patologie congenite, familiari e genetiche		1	0.1%
Patologie renali e urinarie		1	0.1%
TOTALE		1043	100%

FLUAD adjuvanted with MF59

Low incidence of serious adverse reactions in older adults

- Data are derived from a meta-analysis of postmarketing pharmacovigilance safety and tolerability reports, pertaining to over 27 million distributed doses of FLUAD
- FLUAD is distributed worldwide with a low frequency of serious adverse reactions

Selected Adverse Reactions

n = 27,374,412 doses distributed

Report Type	No. Reported Cases	“Possibly Related” (%)	Reporting Rate (per 100,000 doses)
All reported	387	64.3	1.4
Serious	107	31.8	0.39
Fatal	13	0	0.05
Allergic	39	87.2	0.14
Neurologic	71	45.1	0.26
Blood/Vascular	9	22.2	0.03

[Intervention Review]

Vaccines for preventing influenza in the elderly

Vittorio Demicheli¹, Tom Jefferson², Carlo Di Pietrantonj³, Eliana Ferroni⁴, Sarah Thorning⁵, Roger E Thomas⁶, Alessandro Rivetti⁷

¹Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italy. ²Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. ³Regional Epidemiology Unit SeREMI, Local Health Unit Alessandria-ASL AL, Alessandria, Italy. ⁴Epidemiological System of the Veneto Region, Regional Center for Epidemiology, Veneto Region, Padova, Italy. ⁵Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Gold Coast, Australia. ⁶Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada. ⁷Dipartimento di Prevenzione - S.Pre.S.A.L, ASL CN2 Alba Bra, Alba, Italy

Contact address: Vittorio Demicheli, Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Via Venezia 6, Alessandria, Piemonte, 15121, Italy. vittorio.demicheli@libero.it.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 2, 2018.

Citation: Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Main results

We identified eight RCTs (over 5000 participants), of which four assessed harms. The studies were conducted in community and residential care settings in Europe and the USA between 1965 and 2000. Risk of bias reduced our certainty in the findings for influenza and ILI, but not for other outcomes.

Older adults receiving the influenza vaccine may experience less influenza over a single season compared with placebo, from 6% to 2.4% (risk ratio (RR) 0.42, 95% confidence interval (CI) 0.27 to 0.66; low-certainty evidence). We rated the evidence as low certainty due to uncertainty over how influenza was diagnosed. Older adults probably experience less ILI compared with those who do not receive a vaccination over the course of a single influenza season (3.5% versus 6%; RR 0.59, 95% CI 0.47 to 0.73; moderate-certainty evidence). These results indicate that 30 people would need to be vaccinated to prevent one person experiencing influenza, and 42 would need to be vaccinated to prevent one person having an ILI.

The study providing data for mortality and pneumonia was underpowered to detect differences in these outcomes. There were 3 deaths from 522 participants in the vaccination arm and 1 death from 177 participants in the placebo arm, providing very low-certainty evidence for the effect on mortality (RR 1.02, 95% CI 0.11 to 9.72). No cases of pneumonia occurred in one study that reported this outcome (very low-certainty evidence). No data on hospitalisations were reported. Confidence intervals around the effect of vaccines on fever and nausea were wide, and we do not have enough information about these harms in older people (fever: 1.6% with placebo compared with 2.5% after vaccination (RR 1.57, 0.92 to 2.71; moderate-certainty evidence)); nausea (2.4% with placebo compared with 4.2% after vaccination (RR 1.75, 95% CI 0.74 to 4.12; low-certainty evidence)).

Authors' conclusions

Older adults receiving the influenza vaccine may have a lower risk of influenza (from 6% to 2.4%), and probably have a lower risk of ILI compared with those who do not receive a vaccination over the course of a single influenza season (from 6% to 3.5%). We are uncertain how big a difference these vaccines will make across different seasons. Very few deaths occurred, and no data on hospitalisation were reported. No cases of pneumonia occurred in one study that reported this outcome. We do not have enough information to assess harms relating to fever and nausea in this population.

The evidence for a lower risk of influenza and ILI with vaccination is limited by biases in the design or conduct of the studies. Lack of detail regarding the methods used to confirm the diagnosis of influenza limits the applicability of this result. The available evidence relating to complications is of poor quality, insufficient, or old and provides no clear guidance for public health regarding the safety, efficacy, or effectiveness of influenza vaccines for people aged 65 years or older. Society should invest in research on a new generation of influenza vaccines for the elderly.

[Intervention Review]

Vaccines for preventing influenza in healthy adults

Vittorio Demicheli¹, Tom Jefferson², Eliana Ferroni³, Alessandro Rivetti⁴, Carlo Di Pietrantonj⁵

¹Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italy. ²Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. ³Epidemiological System of the Veneto Region, Regional Center for Epidemiology, Veneto Region, Padova, Italy. ⁴Dipartimento di Prevenzione - S.Pre.S.A.L., ASL CN2 Alba Bra, Alba, Italy. ⁵Regional Epidemiology Unit SeREMI, Local Health Unit Alessandria- ASL AL, Alessandria, Italy

Contact address: Vittorio Demicheli, Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Via Venezia 6, Alessandria, Piemonte, 15121, Italy. vittorio.demicheli@libero.it.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 2, 2018.

Citation: Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Main results

We included 52 clinical trials of over 80,000 people assessing the safety and effectiveness of influenza vaccines. We have presented findings from 25 studies comparing inactivated parenteral influenza vaccine against placebo or do-nothing control groups as the most relevant to decision-making. The studies were conducted over single influenza seasons in North America, South America, and Europe between 1969 and 2009. We did not consider studies at high risk of bias to influence the results of our outcomes except for hospitalisation.

Inactivated influenza vaccines probably reduce influenza in healthy adults from 2.3% without vaccination to 0.9% (risk ratio (RR) 0.41, 95% confidence interval (CI) 0.36 to 0.47; 71,221 participants; moderate-certainty evidence), and they probably reduce ILI from 21.5% to 18.1% (RR 0.84, 95% CI 0.75 to 0.95; 25,795 participants; moderate-certainty evidence; 71 healthy adults need to be vaccinated to prevent one of them experiencing influenza, and 29 healthy adults need to be vaccinated to prevent one of them experiencing an ILI). The difference between the two number needed to vaccinate (NNV) values depends on the different incidence of ILI and confirmed influenza among the study populations. Vaccination may lead to a small reduction in the risk of hospitalisation in healthy adults, from 14.7% to 14.1%, but the CI is wide and does not rule out a large benefit (RR 0.96, 95% CI 0.85 to 1.08; 11,924 participants; low-certainty evidence). Vaccines may lead to little or no small reduction in days off work (-0.04 days, 95% CI -0.14 days to 0.06; low-certainty evidence). Inactivated vaccines cause an increase in fever from 1.5% to 2.3%.

We identified one RCT and one controlled clinical trial assessing the effects of vaccination in pregnant women. The efficacy of inactivated vaccine containing pH1N1 against influenza was 50% (95% CI 14% to 71%) in mothers (NNV 55), and 49% (95% CI 12% to 70%) in infants up to 24 weeks (NNV 56). No data were available on efficacy against seasonal influenza during pregnancy. Evidence from observational studies showed effectiveness of influenza vaccines against ILI in pregnant women to be 24% (95% CI 11% to 36%, NNV 94), and against influenza in newborns from vaccinated women to be 41% (95% CI 6% to 63%, NNV 27).

Live aerosol vaccines have an overall effectiveness corresponding to an NNV of 46. The performance of one- or two-dose whole-virion 1968 to 1969 pandemic vaccines was higher (NNV 16) against ILI and (NNV 35) against influenza. There was limited impact on hospitalisations in the 1968 to 1969 pandemic (NNV 94). The administration of both seasonal and 2009 pandemic vaccines during pregnancy had no significant effect on abortion or neonatal death, but this was based on observational data sets.

Authors' conclusions

Healthy adults who receive inactivated parenteral influenza vaccine rather than no vaccine probably experience less influenza, from just over 2% to just under 1% (moderate-certainty evidence). They also probably experience less ILI following vaccination, but the degree of benefit when expressed in absolute terms varied across different settings. Variation in protection against ILI may be due in part to inconsistent symptom classification. Certainty of evidence for the small reductions in hospitalisations and time off work is low. Protection against influenza and ILI in mothers and newborns was smaller than the effects seen in other populations considered in this review.

Vaccines increase the risk of a number of adverse events, including a small increase in fever, but rates of nausea and vomiting are uncertain. The protective effect of vaccination in pregnant women and newborns is also very modest. We did not find any evidence of an association between influenza vaccination and serious adverse events in the comparative studies considered in this review. Fifteen included RCTs were industry funded (29%).

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Inactivated parenteral influenza vaccine compared to placebo or 'do nothing' for preventing influenza in healthy adults						
Patient or population: healthy adults Setting: community-based studies in North America, South America, and Europe (1969 to 2009) Intervention: inactivated parenteral influenza vaccine Comparison: placebo or 'do nothing'						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or 'do nothing'	Risk with inactivated parenteral influenza vaccine				
Influenza assessed by laboratory confirmation Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Study population ¹		RR 0.41 (0.36 to 0.47)	71,221 (25 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²³	
	23 per 1000	9 per 1000 (8 to 11)				
Influenza-like illness assessed by subjective report Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Low ¹		RR 0.84 (0.75 to 0.95)	25,795 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²⁴	
	40 per 1000	34 per 1000 (30 to 38)				
	Moderate					
	215 per 1000	181 per 1000 (161 to 205)				
	High					
	910 per 1000	764 per 1000 (683 to 864)				

Table 2 Examples of evidence from systematic reviews comparing inactivated influenza vaccines with placebo or no intervention

Population	Study design included in review	Outcome	No of participants	Vaccine field efficacy or effectiveness*
Children aged up to 23 months ⁸	RCT†	Influenza	786	0.55 (0.18 to 1.69)
		Influenza-like illness	—	No data
Children 6 years or more ⁸	RCT†	Influenza	710	69%; 0.31 (0.22 to 0.45)
		Influenza-like illness	18 912	28%; 0.72 (0.66 to 0.78)
		Transmission	123	1.68 (0.56 to 4.99)
		School absence	254	0.46 (0.17 to 1.22)
Children up to 16 years ⁸	RCT†	Lower respiratory tract infection	136	0.30 (0.01 to 6.17)
		Admission to hospital	765	1.41 (0.62 to 3.24)
		Death	—	No data
		Influenza	2411	67%; 0.33 (0.22 to 0.49)
Healthy adults ⁹	RCT†	Influenza-like illness	5579	22%; 0.78 (0.67 to 0.91)
		Admission to hospital	5261	Relative risk fixed effects model 0.65 (0.34 to 1.22)
		Working days lost	5572	Weighted mean difference random effects model -0.12 (-0.24 to 0.00)
		Influenza	752	0.87 (0.46 to 1.63)
Healthcare workers (to protect elderly patients in their care) ¹⁰	Cluster RCT and cohort	Lower respiratory tract infection	1059	0.70 (0.41 to 1.20)
		Death from pneumonia	1059	39%; 0.61 (0.38 to 0.98)
		All-cause mortality	2496	40%; 0.60 (0.50 to 0.73)
		Influenza	752	0.87 (0.46 to 1.63)

Jefferson, 2006

L'efficacia sul campo subottimale dei vaccini non adiuvati



Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies

THE LANCET
Infectious Diseases

Edward A Belongia, Melissa D Simpson, Jennifer P King, Maria E Sundaram, Nicholas S Kelley, Michael T Osterholm, Huong Q McLean

	Vaccine type	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)	p value for heterogeneity	I ²
Paediatric age groups*						
Type B	Seasonal	56% (38 to 69)	0.179	11	0.279	24.4
H3N2	Seasonal	43% (28 to 55)	0.119	10	0.251	28.2
H1N1pdm09	Seasonal	69% (49 to 81)	0.253	7	0.054	56.7
H1N1pdm09	Monovalent	62% (-5 to 87)	0.525	3	0.207	56.2
Working-age adults						
Type B	Seasonal	54% (16 to 75)	0.308	7	0.005	70.7
H3N2	Seasonal	35% (14 to 51)	0.146	9	0.078	48.4
H1N1pdm09	Seasonal	73% (52 to 84)	0.290	5	0.159	49.6
H1N1pdm09	Monovalent	74% (44 to 88)	0.391	3	0.852	0.0
H1N1 (pre-2009)	Seasonal	64% (29 to 82)	0.343	4	0.541	3.2
Older adults†						
Type B	Seasonal	63% (33 to 79)	0.295	3	0.989	0.0
H3N2	Seasonal	24% (-6 to 45)	0.166	6	0.416	17.6
H1N1pdm09	Seasonal	62% (36 to 78)	0.267	3	0.906	0.0

VE=vaccine effectiveness. * Pooled VE was not calculated for two studies reporting VE against H1N1 (pre-2009) in paediatric age groups. †One VE estimate for monovalent vaccine in older adults is not shown.

Table 3: Pooled vaccine effectiveness in paediatric age groups, working-age adults, and older adults

Bassa efficacia sul campo dei vaccini non adiuvati

Ann Ist Super Sanità 2018 | Vol. 54, No. 1: 67-71

DOI: 10.4415/ANN_18_01_13

Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season

Francesca Valent and Tolinda Gallo

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, Italy

67



Abstract

Interim analyses of the 2016-17 influenza vaccine effectiveness showed variable results depending on timing of the analysis and geographical setting. We conducted a population-based retrospective cohort study based on the analysis of health-related administrative data to assess the effectiveness of the 2016-17 influenza vaccine among the elderly population of a north-eastern Italian area. Data on 64854 subjects ≥ 65 years of age were analyzed up to April 30, 2017. The influenza vaccine was administered to 53% of the elderly population. No significant effect was observed on the likelihood of Emergency department visits, hospitalizations, or deaths from pneumonia and influenza.

Table 2

Association between influenza vaccination and Emergency Department (ED) visits, hospitalizations, and deaths due to influenza and pneumonia (ICD-9 480-488) in the 2016-17 influenza season in the area of Udine, Italy

	Outcome		
	ED visit	Hospitalization	Death
	HR ¹ (95% CI)	HR ¹ (95% CI)	HR ¹ (95% CI)
Influenza vaccination (any vs no vaccination)	1.13 (0.91-1.40)	1.11 (0.93-1.33)	1.05 (0.70-1.58)
Influenza vaccination (intradermal vs no vaccination)	1.11 (0.95-1.48)	1.11 (0.92-1.34)	1.02 (0.67-1.54)
Influenza vaccination (tetraivalent vs no vaccination)	0.81 (0.46-1.41)	1.47 (1.00-2.15)	1.12 (1.03-1.54)

In Italia, sino allo scorso anno erano disponibili 4 tipi di vaccini

Vaccino Inattivato Trivalente (TIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam)
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato in adulti e bambini*

Vaccino Inattivato Trivalente Adjuvato con MF59 (aTIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam) + adiuvante MF59®
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato in anziani over 65 ed in soggetti a maggior rischio di complicanze*

Vaccino Quadrivalente (QIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic) + B(Yam)
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato a partire dai 3 anni di età*

Vaccino intradermico (ID-TIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam)
- *Somministrazione intradermica*
- *Indicato in anziani over 60 ed in soggetti paucirispondenti alla somministrazione intramuscolare*

Razionale dell'introduzione di QIV

Ambrose e Levin hanno suggerito che il rationale per l'introduzione di QIV è composto da 3 elementi:

1. Influenza B ha una notevole proporzione tra i virus isolati;
2. Non è possibile predire con esattezza quale *lineage* circolerà -> *mismatch* è frequente
3. Protezione crociata tra i due *lineages* è limitata o perfino assente



Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials

W.E.P. Beyer^{a,b}, A.M. Palache^c, M. Boulfich^d, A.D.M.E. Osterhaus^{a,e,*}

^aArtemis One Health, Utrecht, The Netherlands

^bErasmus Medical Center, Department of Viroscience, Rotterdam, The Netherlands

^cFluPal Consultancy, Amstelveen, The Netherlands

^dUniversity of Amsterdam, The Netherlands

^eUniversity of Veterinary Medicine, Hannover, Germany

Il fattore principale che impatta la protezione verso i ceppi B è l'esposizione precedente ai ceppi B. **QUINDI:**

ALL'AUMENTARE DELL'ETA' L'IMPATTO DEL B LINEAGE MISMATCH SULL'EFFICACIA VACCINALE DIMINUISCE.

In altre parole:

- **Bambini (essendo spesso naïve per il virus B) trarranno benefici maggiori da QIV rispetto a TIV**
- **Anziani avranno dei benefici esigui dal momento che quasi tutta la popolazione > 20 anni è stata già esposta al virus B**

Beyer et al: i risultati numerici

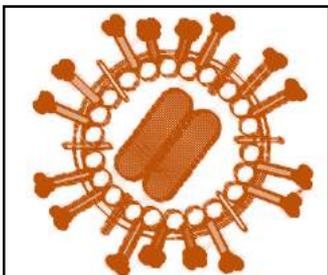
- Efficacia vaccinale predetta tramite titoli anticorpali

Livello di protezione pre-vaccinale	Efficacia vaccinale : <i>match</i>	Efficacia vaccinale : <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	69,3%	-4,0%	73,3%
90% (per es. anziani)	84,1%	81,7%	2,4%

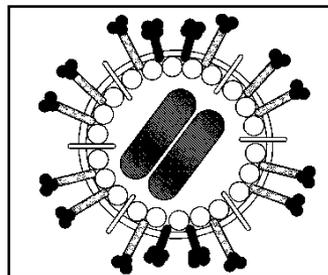
- Efficacia vaccinale contro influenza confermata in laboratorio

Probabilità di esposizione al virus B	Efficacia vaccinale : <i>match</i>	Efficacia vaccinale : <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	66,5%	34,8%	31,8%
99% (per es. anziani)	52,1%	48,6%	3,4%

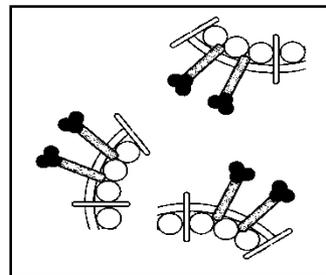
Il razionale dell'uso di adiuvanti nei vaccini antinfluenzali



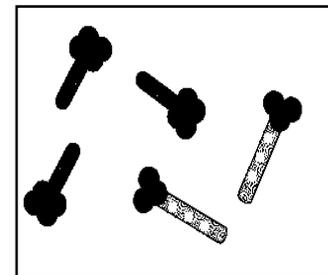
Vivo attenuato



Ucciso a virione intero



Frammentato (*split*)



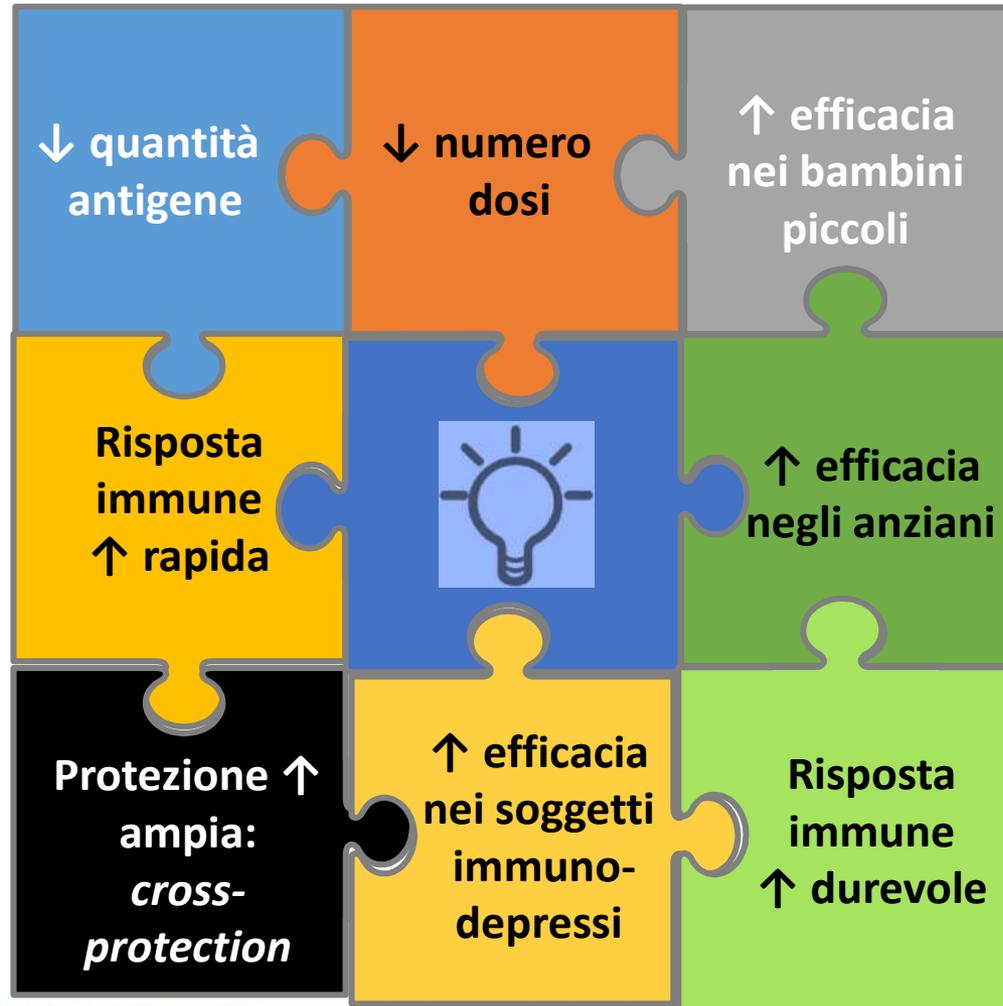
A subunità

Aumento purificazione

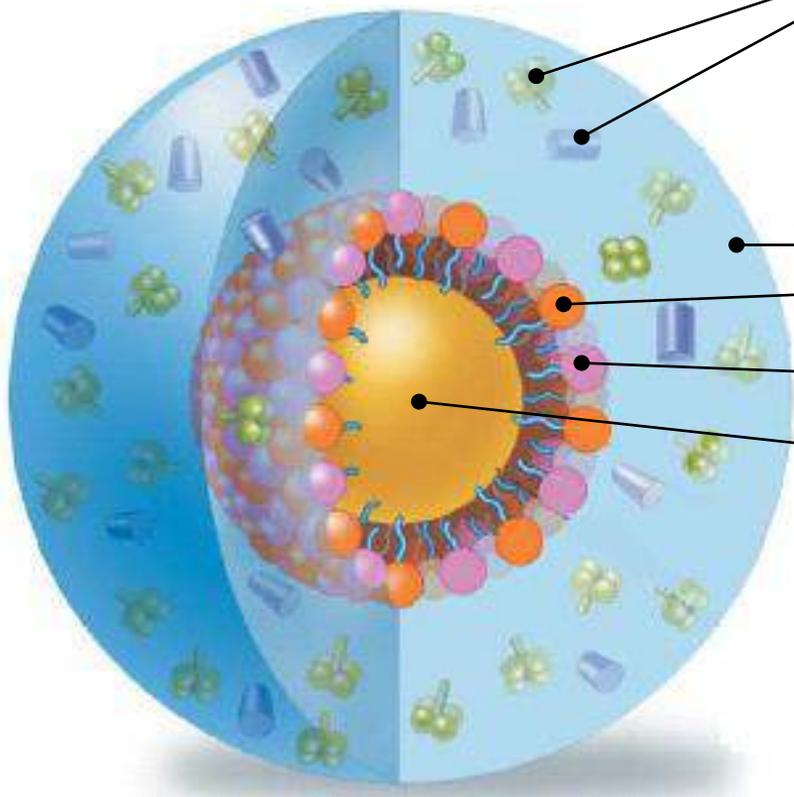
Diminuzione reattogenicità

Diminuzione immunogenicità

L'uso di adiuvanti permette di...



composizione



ANTIGENI VIRALI (proteine H e N)

sono propri dell'allestimento vaccinale
dispersi direttamente nell'emulsione

ADIUVANTE MF59®

emulsione di olio in acqua di colore bianco latte,
costituita da micro gocce uniformi di 165 nm

Strato di acqua

Tween 80 (0.5%) polisorbato, agente surfattante non
ionico, solubile in acqua

Span 85 (0,5%) sorbitan trioleato, agente surfattante
non ionico, solubile in olio

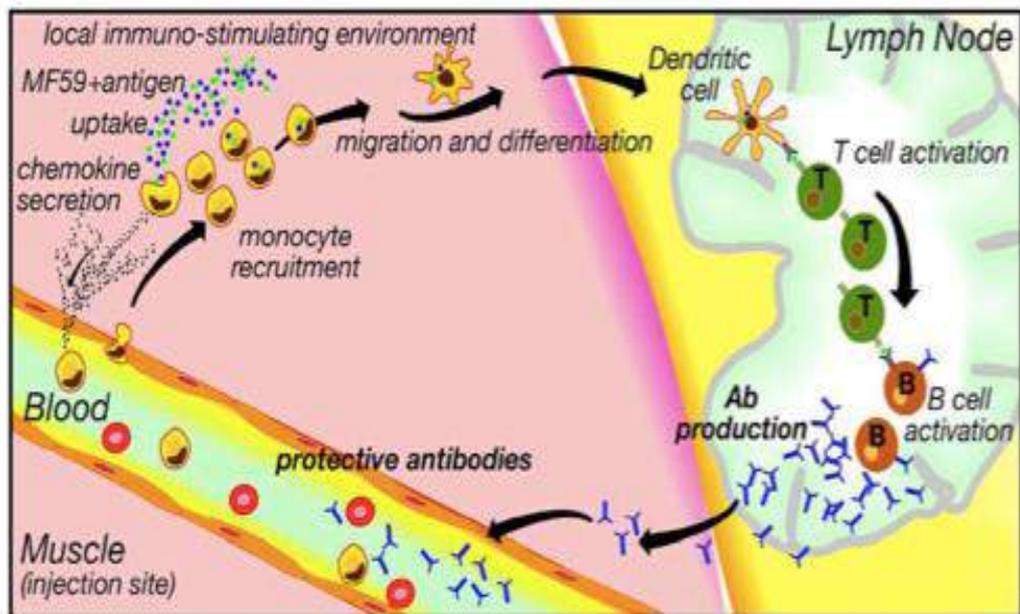
Squalene (4,3%)

- olio naturale presente in alcune piante e nel fegato di molti animali compreso l'uomo.
- componente naturale delle membrane cellulari
- intermedio della sintesi degli ormoni steroidei
- diretto precursore del colesterolo
- naturalmente presente nelle LDL
- nell'uomo è abbondante nella secrezione delle ghiandole sebacee.
- deve il suo nome al fatto che l'80% dell'olio di fegato di squalo è costituito da questa sostanza

MF59®: il meccanismo d'azione

MF59® aumenta il numero dei linfociti T attivati dagli antigeni influenzali e quindi potenzia la secrezione di alti livelli di anticorpi specifici contro l'influenza.

Mode of action of MF59¹⁻³



1. O'Hagan 2007; 2. Mosca et al. 2008; 3. Seubert et al. 2009.

- Sia l'adiuvante sia gli antigeni sono fagocitati dai macrofagi, che si differenziano in monociti e agiscono come cellule presentanti l'antigene per i linfociti T;
- I monociti e altre cellule immuni attivate dall'MF59® secernono principi solubili come le chemochine, che amplificano la risposta immunitaria;
- Le cellule presentanti l'antigene migrano nei linfonodi e i monociti si trasformano in cellule dendritiche. Le cellule dendritiche attivate migrano nei linfonodi dove attivano i linfociti T;
- I linfociti T attivano i linfociti B e ne promuovono la trasformazione in plasmacellule che producono gli anticorpi specifici antinfluenzali.

Perché abbiamo bisogno degli adiuvanti?

In alcuni casi gli antigeni contenuti in un vaccino non stimolano sufficientemente la risposta immunitaria.

Gli adiuvanti sono sostanze capaci di amplificare la risposta immunitaria ad un antigene

Aumentano l'immunogenicità degli antigeni attraverso l'attivazione e/o il prolungamento dell'effetto stimolante.

L'aggiunta di sostanze adiuvanti selezionate potenzia e dirige la risposta immunitaria

Gli adiuvanti nei vaccini antinfluenzali: il razionale

Potenziare la risposta immunitaria in soggetti con un sistema immunitario indebolito (immunocompromessi, anziani). **Gli anziani sono la principale popolazione target del vaccino influenzale.**

Perché gli adiuvanti ?

I vaccini disponibili sono altamente purificati e quindi meno reattogeni ma anche meno immunogeni

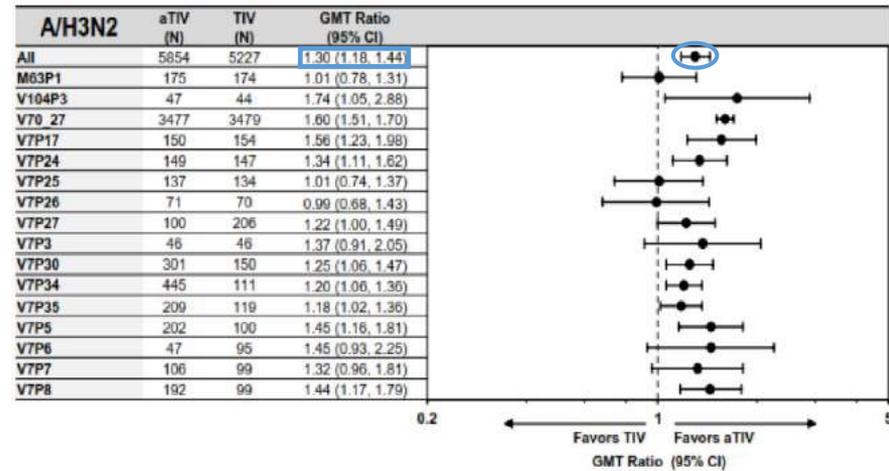
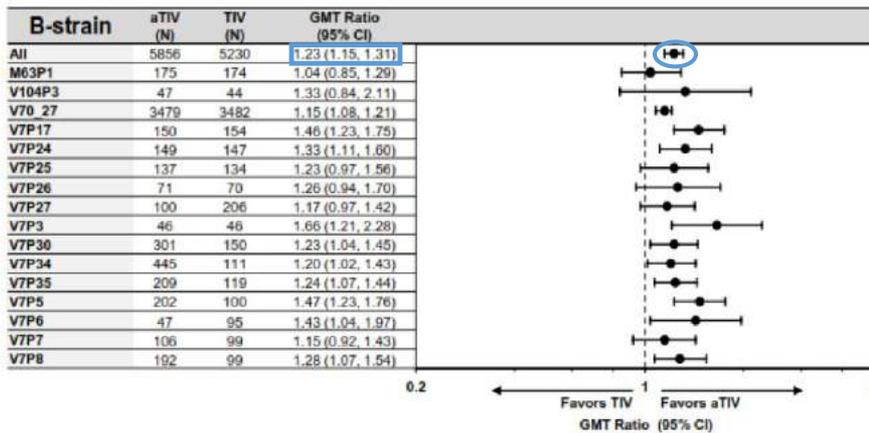
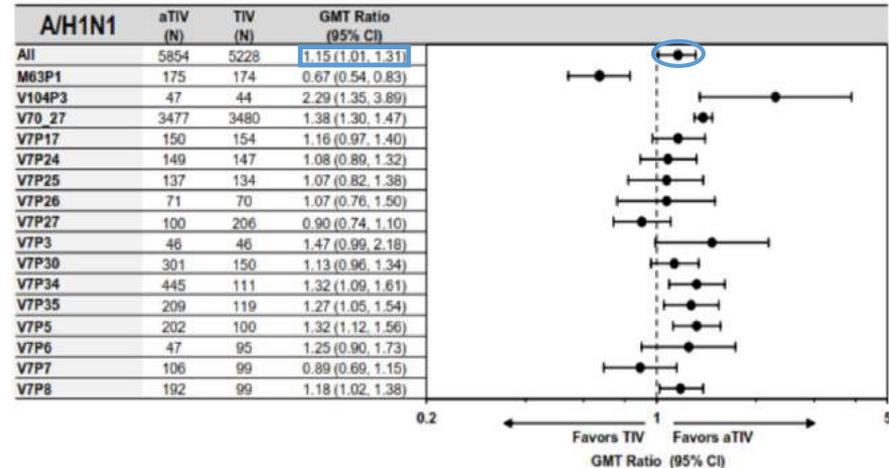
La disponibilità dell'antigene può essere limitata.
Ridurre la quantità di antigene per dose.

L'antigene vaccinale può non corrispondere ai virus influenzali circolanti.

I vaccini influenzali split o a subunità evocano una risposta "monotematica" e non sono in grado di suscitare la produzione di anticorpi capaci di fornire una protezione ancorché parziale nei confronti delle etero-varianti dei virus influenzali .

Nell'anziano il vaccino adiuvato è più immunogeno rispetto ai vaccini non adiuvati

Le meta-analisi dimostrano che l'uso del vaccino adiuvato è associato ai titoli anticorpali più alti indipendentemente dal ceppo



Immunogenicità eterologa

A(H3N2)



Vaccine

Volume 28, Issue 25, 7 June 2010, Pages 4123-4129



B



Vaccine

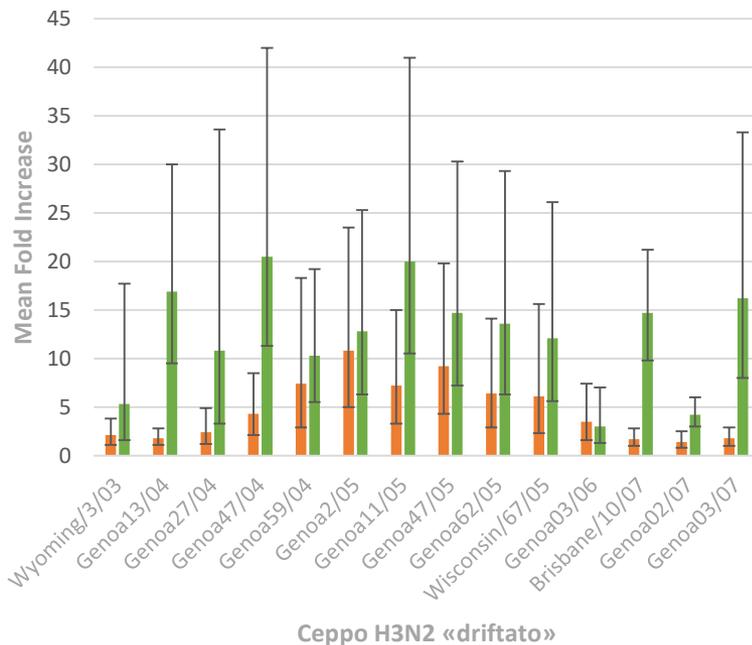
Volume 27, Issue 31, 24 June 2009, Pages 4099-4103

Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates

Filippo Ansaldo ^{a, *}, Marta Zancolli ^a, Paolo Durando ^a, Emanuele Montomoli ^b, Laura Sticchi ^a, Giuseppe Del Giudice ^c, Giancarlo Icardi ^a

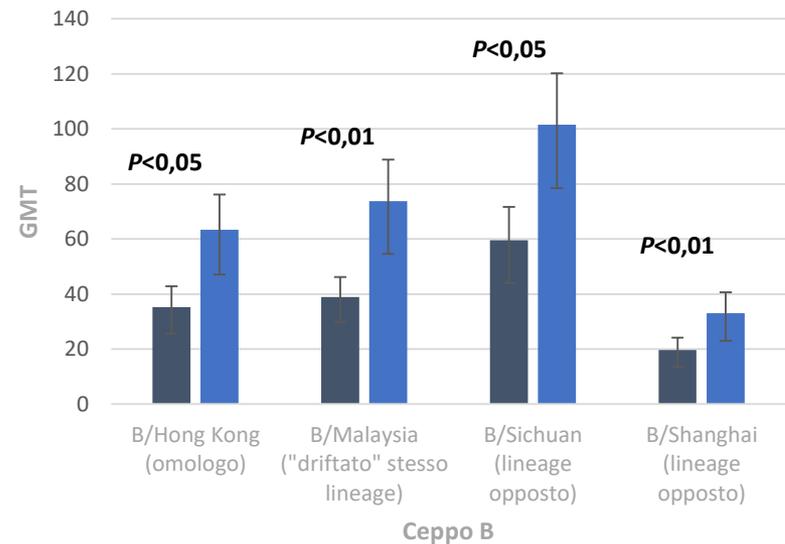
Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages

B. Camilloni, M. Neri, E. Lepri, A.M. Iorio ^{a, *}



Ceppo H3N2 «driftato»

■ Non adjuvato ■ Adjuvato



Ceppo B

■ Pre- ■ Post-

l'efficacia sul campo (*effectiveness*) del vaccino adiuvato con mf59®

L'*effectiveness* assoluta, i.e. vaccino adiuvato vs non vaccinazione

Studio		Disegno	Outcome	Efficacia sul campo, %	P
	Iob, et al.	Prospettico	Sindrome simil-influenzale (ILI)	94	<0,05
	Van Buynder, et al.	Prospettico	Influenza confermata in laboratorio	72	<0,05
	Spadea, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	49	<0,05
	Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	69	<0,05
	Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari	87	<0,05
	Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari	93	<0,05

L'*effectiveness* relativa, i.e. vaccino adiuvato vs vaccino non adiuvato

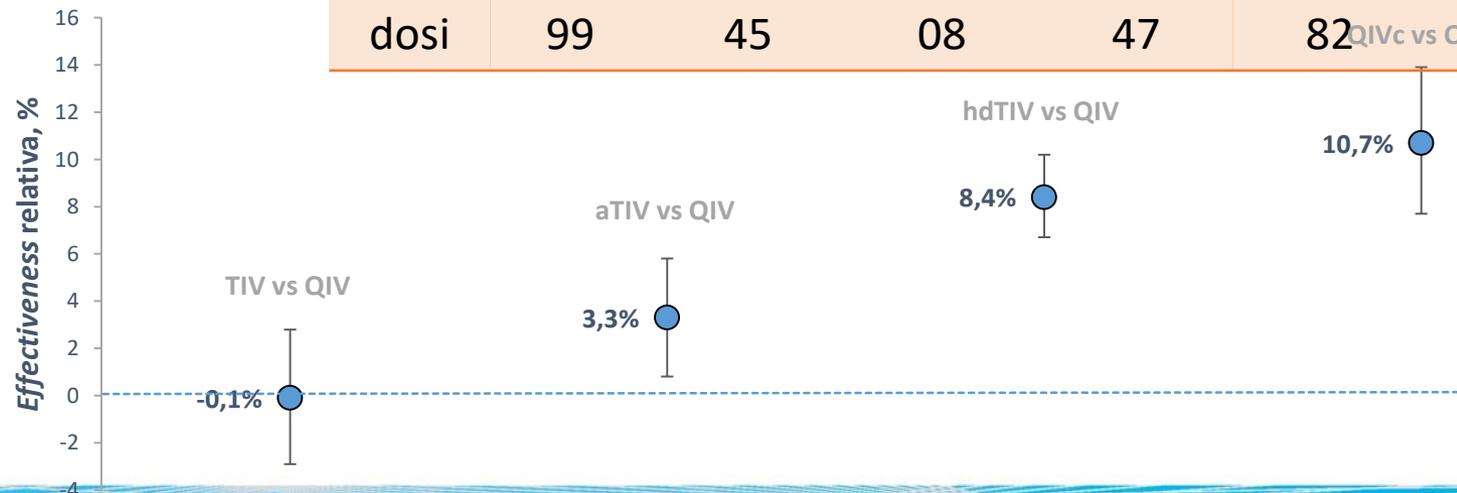
Studio		Disegno	Outcome	↓ rischio, rispetto al vaccino non adiuvato, %	P
	Iob, et al.	Prospettico	Sindrome simil-influenzale (ILI)	34	<0,05
	Mannino, et al.	Prospettico	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	25	<0,05
	Van Buynder, et al.	Caso-controllo prospettico	Influenza confermata in laboratorio	63	<0,05

L'efficacia sul campo: stagione influenzale 2017/2018

- **Popolazione:** beneficiari Medicare ≥ 65 anni
- **Obiettivo:** stimare l'*effectiveness* relativa del vaccino prodotto su colture cellulari vs i vaccini prodotti nelle uova
- **Periodo dello studio:** 6/8/17-20/4/18
- **Outcome primario:** ospedalizzazioni e visite al PS per influenza (no influenza confermata in laboratorio)

• **Esposizione:**

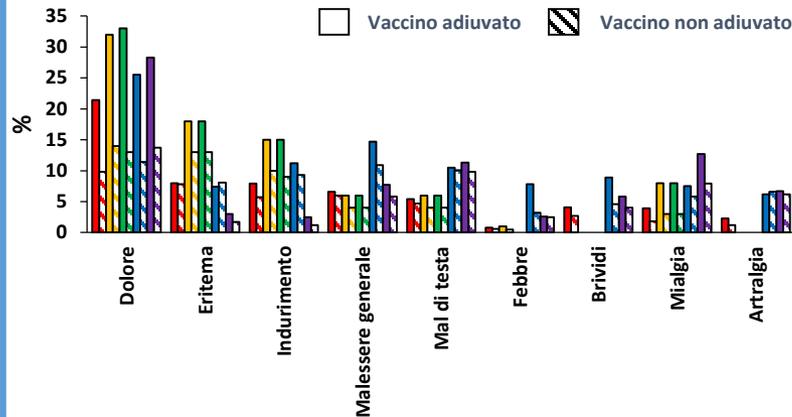
Vaccini	QIVc	QIV	hdTIV	aTIV	TIV	TOTALE
N	653.0	1.844.7	8.449.5	1.465.7	1.007.0	13.420.1
dosi	99	45	08	47	82	81



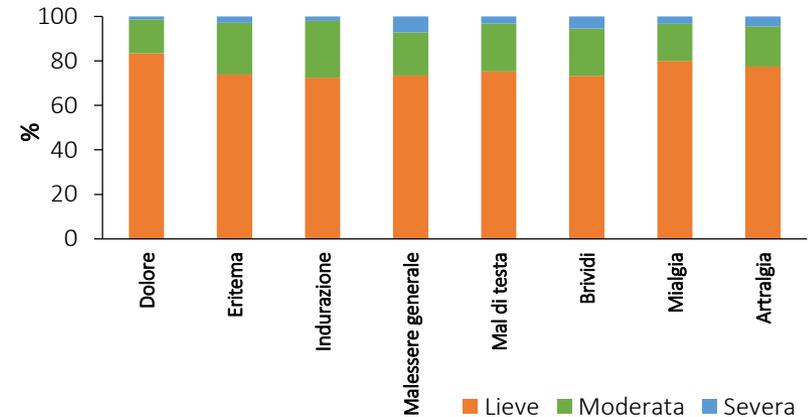
Tollerabilità e sicurezza del vaccino adiuvato

Reazioni avverse sollecitate (stime meta-analitiche)

Frequenza



Gravità



Reazioni avverse spontanee/non sollecitate (stima *pooled*)

Un'analisi integrata della sicurezza su 28 mila soggetti

Evento avverso	MF59+	MF59-	P
Ospedalizzazioni	62	73	>0,05
Eventi cardiovascolari	43	91	<0,05
Riacutizzazione malattie	15	22	<0,05
Eventi avversi seri	69	81	<0,05
TUTTI	213	352	<0,05

*per 1.000 persone

Vaccino adiuvato può essere co-somministrato con il vaccino antipneumococcico 13-valente

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Vaccine](#). 2017 Jan 5;35(2):313-320. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.047. Epub 2016 Dec 3.

Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59- adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in ≥60-year-old adults.

[Song JY¹](#), [Cheong HJ²](#), [Hyun HJ³](#), [Seo YB⁴](#), [Lee J⁴](#), [Wie SH⁵](#), [Choi MJ³](#), [Choi WS³](#), [Noh JY¹](#), [Yun JW³](#), [Yun JG³](#), [Kim WJ¹](#).

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Concomitant administration of influenza and pneumococcal vaccines could be an efficient strategy to increase vaccine uptake among older adults. Nevertheless, immune interference and safety issues have been a concern when more than one vaccines are administered at the same time.

METHODS: Subjects aged ≥60years were randomized in a 1:1:1 ratio to receive MF59-*adjuvanted* trivalent inactivated influenza vaccine (MF59-aTIV)+13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) (Group 1), PCV13 alone (Group 2), or MF59-aTIV alone (Group 3). Hemagglutination inhibition (HI) and opsonophagocytic activity (OPA) assays were used to compare immunogenicity after single or concomitant vaccination.

RESULTS: A total of 1149 subjects (Group 1, N=373; Group 2, N=394; Group 3, N=382) were available for the assessment of immunogenicity and safety. All groups met immunogenicity criteria for the influenza vaccine in older adults with similar seroprotection rates, seroconversion rates, and geometric mean titer (GMT) fold-increases, irrespective of concomitant vaccination. For each pneumococcal serotype, OPA titers increased markedly after the PCV13 vaccination, irrespective of the concomitant influenza vaccination. After concomitant administration, the non-inferiority criteria of GMT ratios were met for all three influenza subtypes and 13 pneumococcal serotypes. No vaccine-related serious adverse events occurred.

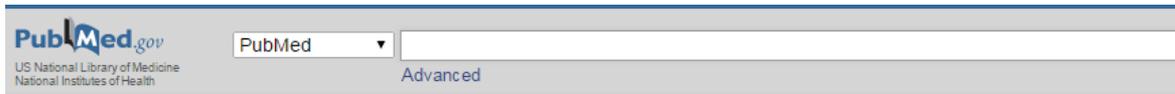
CONCLUSIONS: Concomitant MF59-aTIV and PCV13 administration showed no interference with antibody response and showed good safety profiles. (Clinical Trial Number - [NCT02215863](#)).

Copyright © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key points:

- In termini d'immunogenicità non è stata osservata alcuna interferenza tra gli antigeni contenuti nei due vaccini
- Il vaccino adiuvato ha soddisfatto tutti i criteri d'immunogenicità, essendo somministrato da solo o in concomitanza con PCV-13
- La co-somministrazione ha mostrato un buon profilo di sicurezza

Vaccino adiuvato può essere co-somministrato con il vaccino antipneumococcico 23-valente



Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Vaccine](#), 2015 Aug 26;33(36):4647-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.003. Epub 2015 May 14.

Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults.

[Song JY](#)¹, [Cheong HJ](#)², [Tsai TF](#)³, [Chang HA](#)⁴, [Choi MJ](#)⁵, [Jeon JH](#)⁵, [Kang SH](#)⁵, [Jeong EJ](#)⁵, [Noh JY](#)⁶, [Kim WJ](#)⁶.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Concomitant administration of influenza and pneumococcal vaccines facilitates their uptake by older adults; however, data on immunogenicity and safety of concomitant administration of adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (aIV3) and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) have not been reported.

METHODS: Subjects aged ≥65 years (N=224) were randomized 1:1:1:1 to receive MF59-aIV3 alone, MF59-aIV3+PPSV23 in contralateral arms, MF59-aIV3+PPSV23 in the same arm or PPSV23 alone (Clinical Trial Number - [NCT02225327](#)). Hemagglutination inhibition assay and multiplex opsonophagocytic killing assay were used to compare immunogenicity after single or concomitant vaccination.

RESULTS: All groups met immunogenicity criteria for the influenza vaccine in older adults with similar seroconversion rates and geometric mean fold-increases, irrespective of concomitant vaccinations and injection site. For each pneumococcal serotype, opsonic index (OI) increased markedly after the PPSV23 vaccination, irrespective of the concomitant influenza vaccine. All subjects showed an OI≥8 for serotypes 6B, 18C and 19A post-vaccination, with a suggestion that the ipsilateral concomitant vaccination might be associated with higher OIs for some antigens. Local and systemic adverse events were more common in subjects receiving PPSV23 compared to those receiving aIV3 alone.

CONCLUSIONS: No interference was observed with antibody responses to influenza or pneumococcal antigens when aIV3 and PPSV23 were administered concomitantly.

Copyright © 2015. Published by Elsevier Ltd.

Key points:

- In termini d'immunogenicità non è stata osservata alcuna interferenza tra gli antigeni contenuti nei due vaccini
- Il vaccino adiuvato ha incrementato la risposta immune contro alcuni sierogruppi di pneumococco
- La co-somministrazione non è stata associata con incremento di reattogenicità

Il vaccino adiuvato può essere più efficace più verso ceppi diversi



Vaccine

Volume 34, Issue 27, 8 June 2016, Pages 3102-3108



Influenza vaccine effectiveness in Italy: Age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season

Caterina Rizzo ^a, Antonino Bella ^a, Valeria Alfonsi ^a, Simona Puzelli ^a, Anna Pina Palmieri ^a, Maria Chironna ^b, Elena Pariani ^c, Alessandra Piatti ^d, Donatella Tiberti ^e, Valeria Ghisetti ^f, Roberto Rangoni ^g, Maria Eugenia Colucci ^h, Paola Affanni ^h, Cinzia Germinario ^b, Maria Rita Castrucci ^a

A/H1N1:

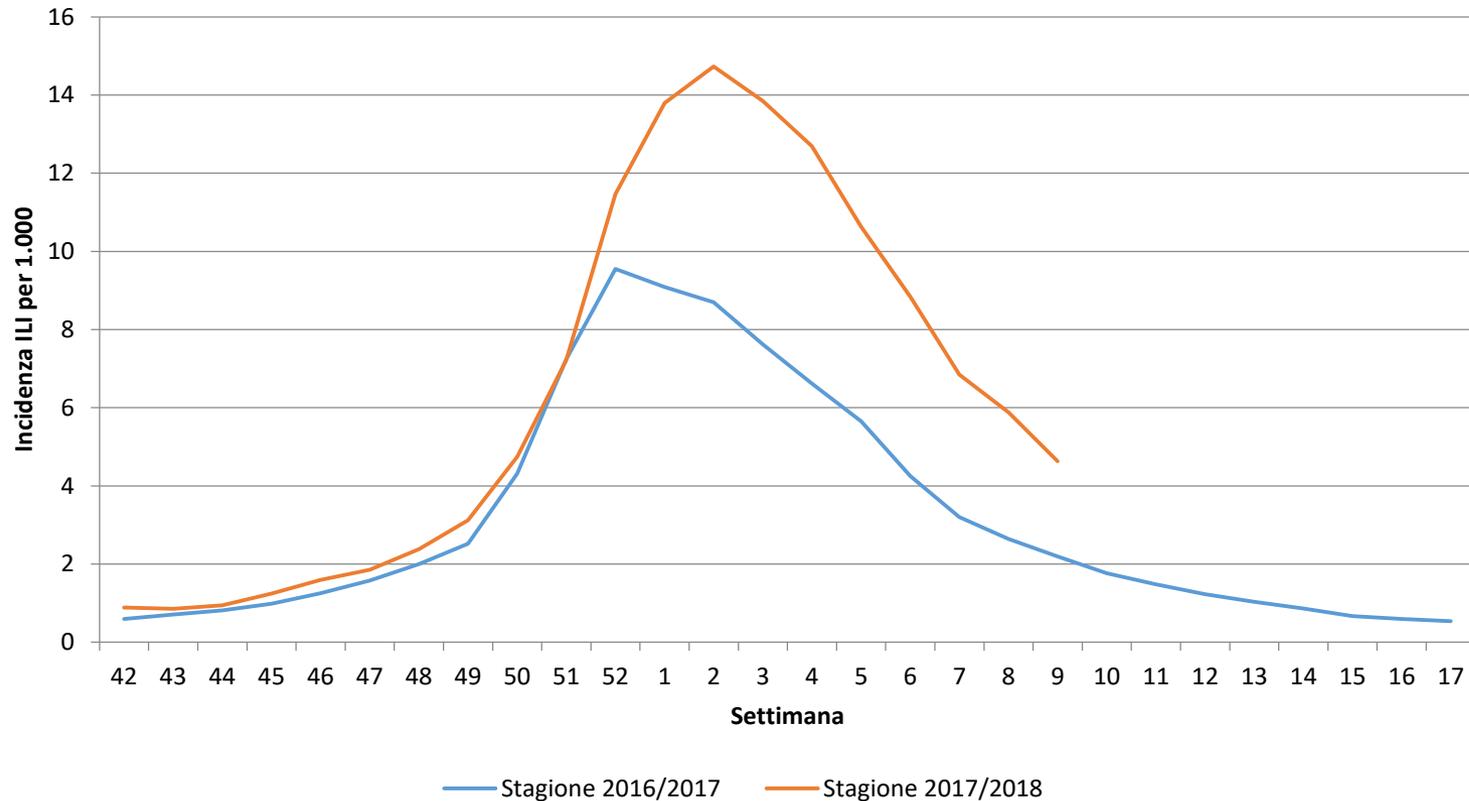
“IVE against A(H1N1)pdm09 virus are similar to results presented in previous seasons and the adjusted IVE point estimates for adjuvanted vaccine were higher compared to split virion vaccine (68.2% vs 23.3%)”.

B:

“However, the low sample size should be taken into account in the analysis. IVE against B virus was 50.7% overall. Stratifying by age group the adjusted IVE point estimates were higher in juniors (15 years of age and younger) and in seniors (65 years of age and older), and in those vaccinated with the adjuvanted vs split virion vaccines”.

Stagione 2017/2018: sorveglianza sindromica

Dato Nazionale (popolazione generale)

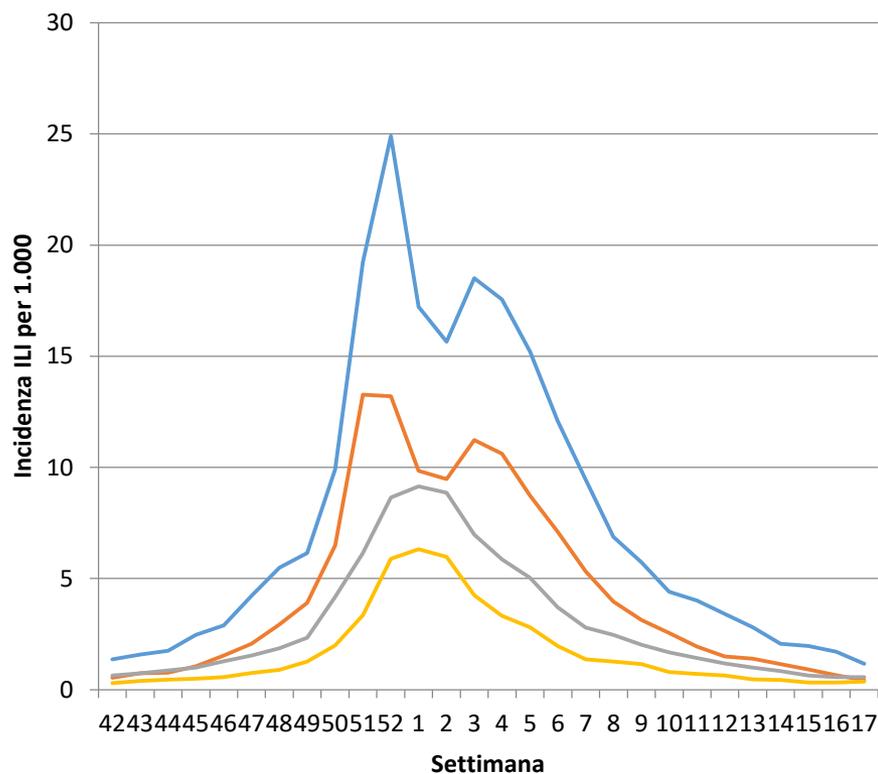


La stagione 2017/2018 è stata particolarmente aggressiva in termini dell'incidenza delle ILI. È un dato generalizzabile?

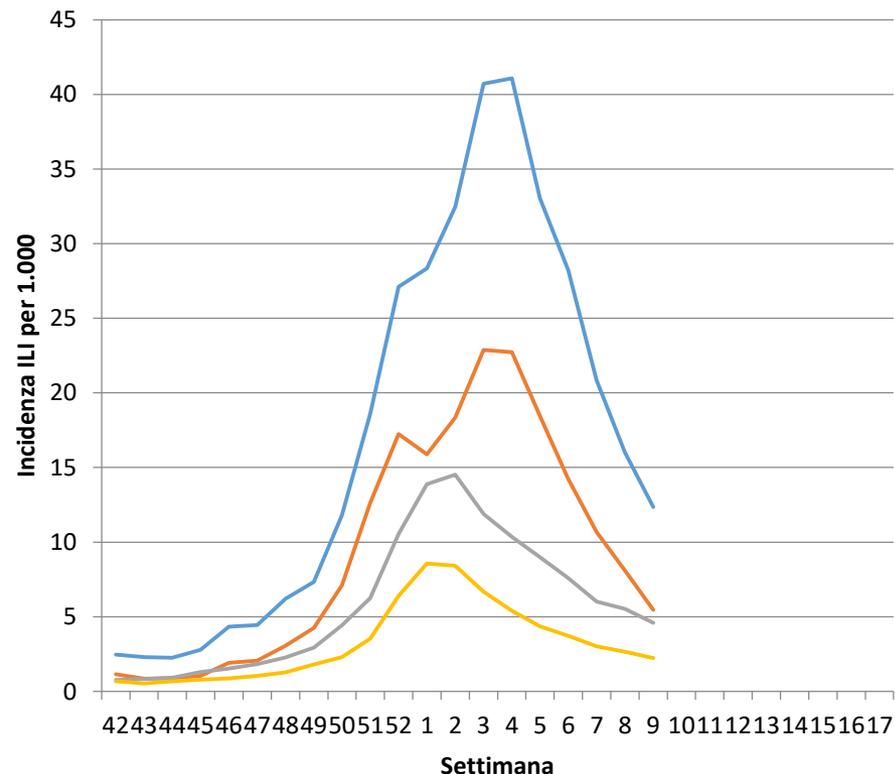
Stagione 2017/2018: sorveglianza sindromica

Dato Nazionale per fasce di età

2016/2017



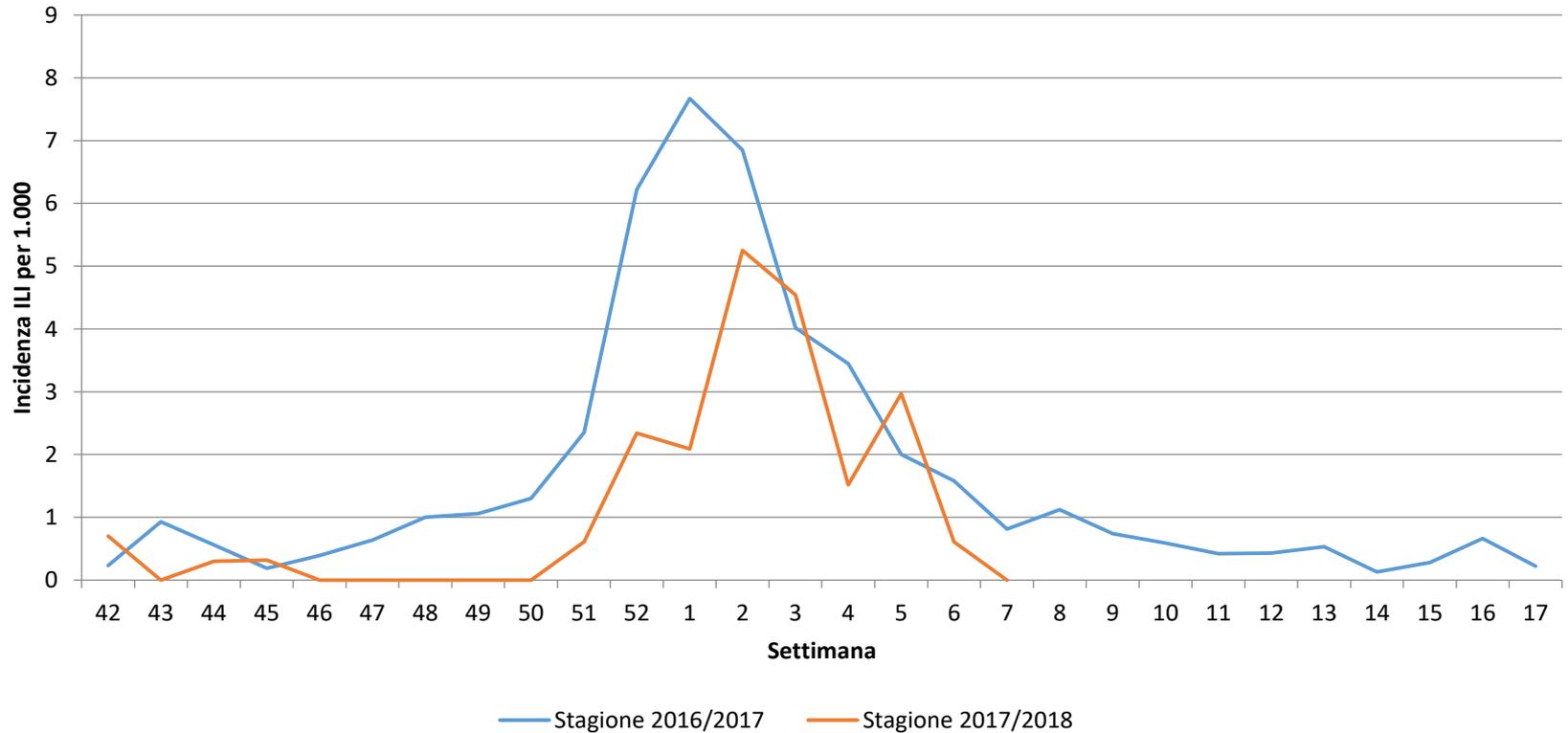
2017/2018



L'incidenza elevata nella stagione 2017/2018 è stata maggiormente determinata dalle fasce di età giovanili

Stagione 2017/2018: incidenza ILI negli anziani

Dati liguri

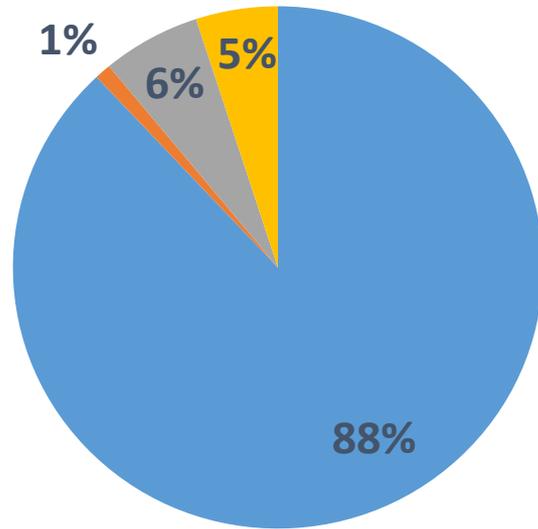


In Liguria, l'incidenza delle ILI negli over 65 è più bassa nella stagione 2017/2018 (rispetto alla stagione 2016/2017)

Stagione 2017/2018: co-circolazione dei ceppi B e A/H1N1

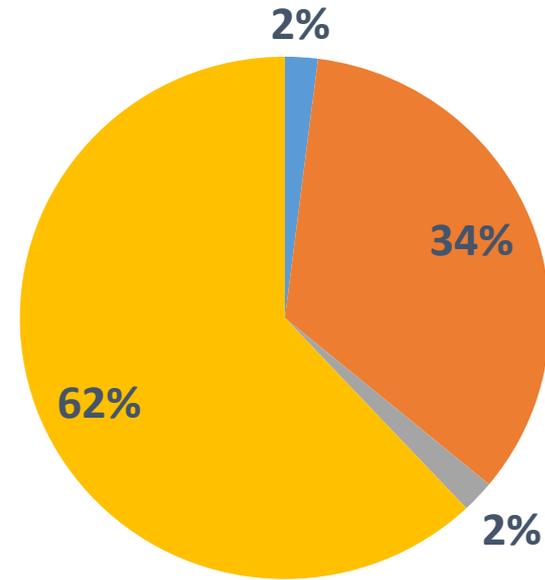
Stagione 2016/2017: circolazione predominante dei ceppi A/H3N2

Stagione 2016/2017



■ A/H3N2 ■ A/H1N1 ■ A nt ■ B

Stagione 2017/2018



■ A/H3N2 ■ A/H1N1 ■ A nt ■ B

Nell'anziano il virus B è relativamente infrequente

Influenza and other respiratory viruses
Open Access



Explore this journal >

Open Access Creative Commons

Formal Systematic Review

Heterogeneous estimates of influenza virus types A and B in the elderly: results of a meta-regression analysis

Donatella Panatto , Alessio Signori, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini, Daniela Amicizia

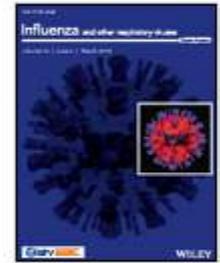
Accepted manuscript online: 2 March 2018 [Full publication history](#)

DOI: 10.1111/irv.12550 [View/save citation](#)

Cited by (CrossRef): 0 articles Check for updates Citation tools ▼

score 1

Accepted Articles

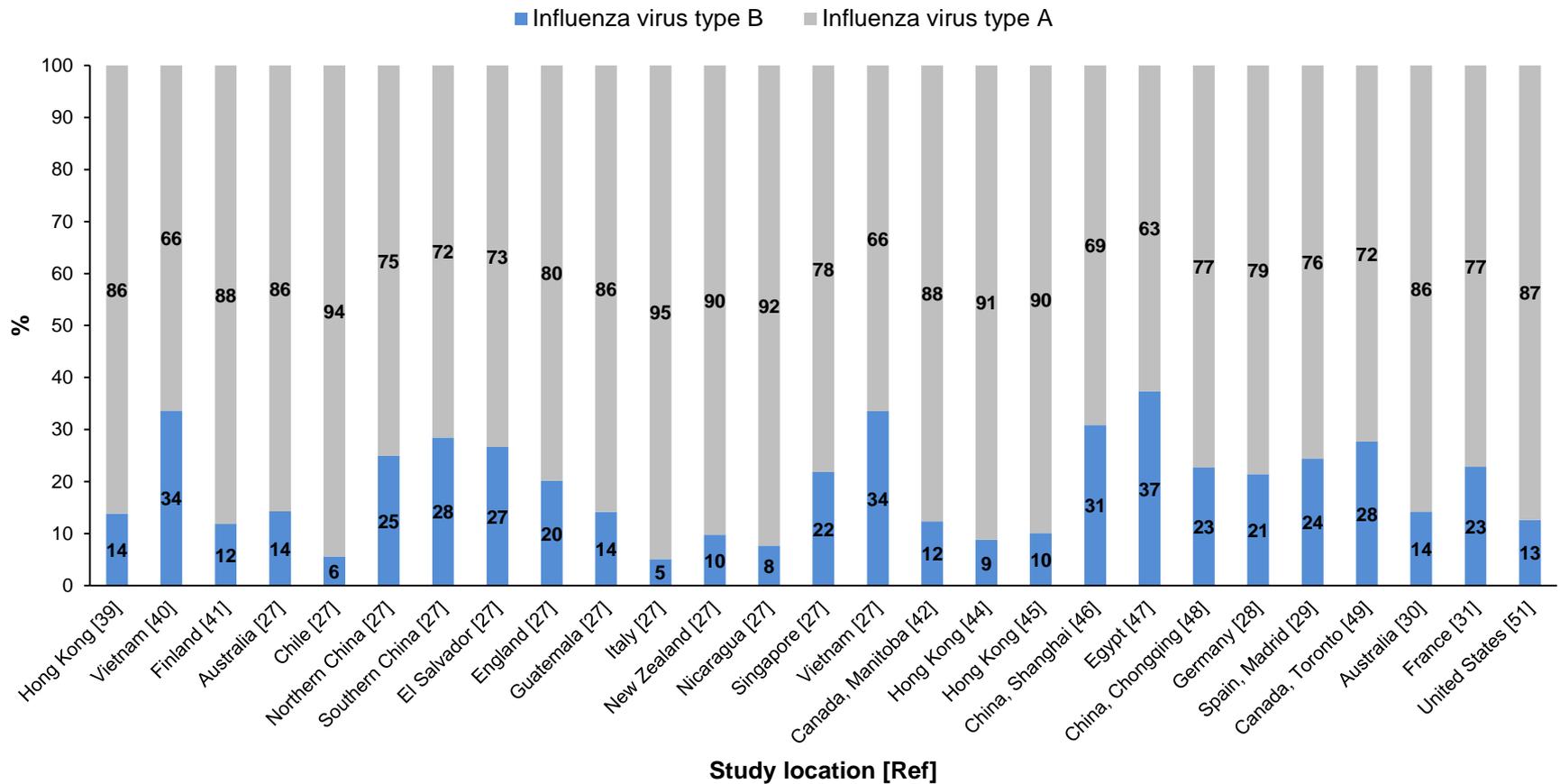


Browse Accepted Articles
Accepted, unedited articles published online and citable. The final edited and typeset version of record will appear in future.

Conclusion

Influenza virus type B has a relatively low detection rate in older adults, especially in settings covering both inpatients and outpatients. Public health implications are discussed.

Nell'anziano il virus B è relativamente infrequente



In media, nell'anziano il maggior impatto (80-90% nei Paesi industrializzati) è determinato dai ceppi A, soprattutto da quelli H3N2

Rispetto all'anziano, i ceppi B colpiscono maggiormente I bambini e gli adolescenti

TABLE 3 Relative risk of influenza type B detection among the elderly in comparison with younger age-classes

Location [Ref]	Elderly vs children	Elderly vs adolescents	Elderly vs children/adolescents	Elderly vs adults
Hong Kong [39]	0.65	0.33	0.48	0.67
Vietnam 40	NA	NA	0.94	1.18
Finland 41	0.70	0.31	0.44	0.42
Australia [27]	0.91	0.66	0.73	1.04
Chile [27]	0.71	0.31	0.47	0.94
China (North) [27]	0.66	0.77	0.73	0.95
China (South) [27]	0.89	0.93	0.92	1.05
El Salvador [27]	0.89	1.51	1.16	1.79
England [27]	0.95	0.66	0.71	0.87
Guatemala [27]	0.91	0.88	0.90	2.27
Italy [27]	0.81	0.27	0.37	0.83
New Zealand [27]	0.57	0.36	0.43	0.70
Nicaragua [27]	0.42	0.39	0.40	2.92
Singapore [27]	0.96	0.64	0.66	0.96
Vietnam [27]	1.00	0.82	0.91	1.16
Canada (Manitoba) [42]	0.51	0.26	0.39	0.43
France [43]	1.29	0.90	1.03	1.35
Hong Kong [44]	0.58	0.45	0.52	1.05
Hong Kong [45]	0.80	0.48	0.61	1.01
China (Shanghai) [46]	0.91	0.77	0.81	0.98
Egypt [47]	1.29	1.05	1.14	1.28
China (Chongqing) [48]	0.74	0.48	0.55	1.17
Germany [28]	1.17	0.59	0.71	0.94
Spain (Madrid) [29]	1.11	0.49	0.83	1.25
Canada (Toronto) [49]	NA	NA	0.96	1.38
Australia [30]	0.93	0.59	0.68	0.95
United States [51]	0.86	NA	0.67*	0.91

Nell'anziano il virus B è relativamente infrequente: perché?



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials

W.E.P. Beyer^{a,b}, A.M. Palache^c, M. Boulfich^d, A.D.M.E. Osterhaus^{a,e,*}

^aArtemis One Health, Utrecht, The Netherlands

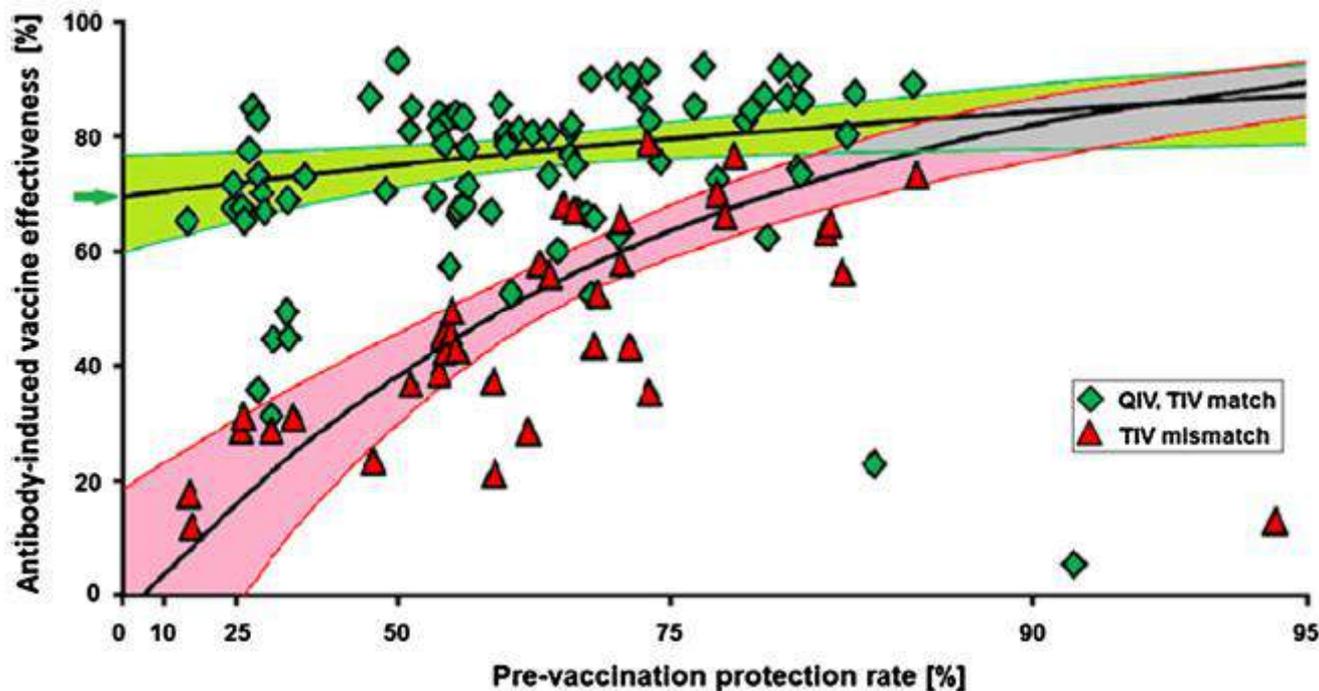
^bErasmus Medical Center, Department of Viroscience, Rotterdam, The Netherlands

^cFluPal Consultancy, Amstelveen, The Netherlands

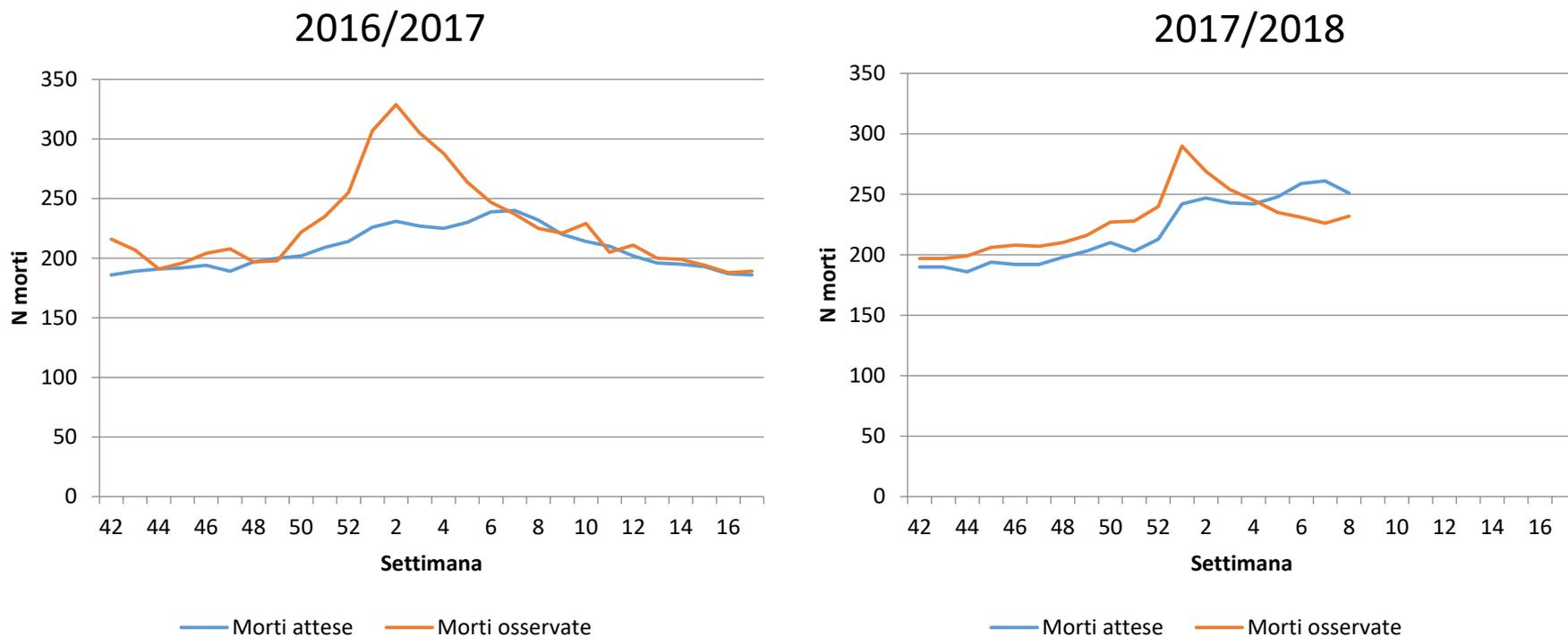
^dUniversity of Amsterdam, The Netherlands

^eUniversity of Veterinary Medicine, Hannover, Germany

La distanza tra due linee è il vantaggio di QIV su TIV nel caso di *lineage mismatch*. Il vantaggio decresce (fino a scomparire) con l'aumentare dei titoli anticorpali preesistenti



Nella stagione 2017/2018 l'eccesso di mortalità negli over 65 è stato significativamente minore rispetto alla stagione 2016/2017



Confrontando le 2 stagioni (nel periodo paragonabile dalla settimana 42 alla settimana 8) si evince che

NELLA STAGIONE 2017/2018 L'ECCESSO DI MORTALITA' CUMULATIVO E' STATO DEL 338% MINORE RISPETTO ALLA STAGIONE 2016/2017

Nota: la distanza tra due linee è l'eccesso di mortalità

Gravità minore della stagione 2017/2018 rispetto alla stagione 2016/2017: esempio toscano

CRONACA

Influenza, in Toscana 8 morti e 39 casi gravi

- Di 39 casi gravi, 8 sono i decessi, di cui 1 nella classe di età 5-14 anni, 3 nella classe di età 35-54, 4 nella classe di età 55-64.
- Degli otto decessi: sette appartenevano al ceppo AH1N1, uno al ceppo A non sottotipizzato.
- Questi i ceppi isolati nei 39 casi gravi: 27 di AH1N1, 5 di A non sottotipizzato, 7 di B.

QUINDI:

Nessun decesso negli over 65

La maggior parte (83%) dei casi gravi è causata dai ceppi A

Nota: Nella stagione 2017/2018 la Regione Toscana ha utilizzato quasi esclusivamente il vaccino adiuvato (48%) e quello quadrivalente (46%)

Gravità minore della stagione 2017/2018 rispetto alla stagione 2016/2017: perché?



[Vaccine](#). 2006 Oct 30;24(42-43):6468-75. Epub 2006 Jul 7.

Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage.

Rizzo C¹, Viboud C, Montomoli E, Simonsen L, Miller MA.

Medie stagionali dell'eccesso di mortalità (per 100.000) per polmonite e influenza e per tutte le cause osservate in Italia nel periodo 1970-2001

Sottotipo	Eccesso di mortalità 45-64 anni		Eccesso di mortalità >65 anni (non corretto)		Eccesso di mortalità >65 anni (standardizzato per età)	
	Polmonite/ influenza	Tutte le cause	Polmonite/ influenza	Tutte le cause	Polmonite/ influenza	Tutte le cause
A(H3N2)	1,04	7,53	19,37	127,69	18,34	118,81
A(H1N1)/B	0,15	2,09	4,61	46,44	4,00	40,77
Totale	0,72	5,60	14,13	98,86	13,25	91,11

In Italia, il tasso di eccesso di mortalità è fino a 4 volte maggiore nelle stagioni in cui i ceppi appartenenti a H3N2 predominano

CEPPI DEL VIRUS B: **DISTINGUERE TRA I DUE TIPI DI MISMATCH**



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



1. **MISMATCH DOVUTO AL LINEAGE OPPOSTO**

Può ridurre l'efficacia di TIV

2. **MISMATCH DOVUTO AL DRIFT**

Può ridurre l'efficacia sia di TIV che di QIV

Influenza B vaccine lineage selection—An optimized trivalent vaccine



Ana Musterin Höpping^a, Judith M. Fonville^{a,c}, Colin A. Russell^b, Sarah James^a, Derek J. Smith^{a,c,*}

^a Department of Zoology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

^b Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

^c Department of Virology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Table 1

Comparison of vaccine B lineage and circulating B lineages in the seasons 2000/2001–2011/2012. The last two columns indicate whether there was any antigenic drift within each of the two lineages between the vaccine strain selection and the influenza season. The strains Florida/06 and Massachusetts/12 belong to the same antigenic cluster. The strains Wisconsin/10 and Phuket/13 belong to the same antigenic cluster.

Season	Vaccine strain	Dominant circulating strain	Secondary strain (if co-circulation)	Interim drift in Yam	Interim drift in Vic
2000/2001	Yam–Beijing/93	Yam–Sichuan/99	None	Some, SI/99 distinct from BE/93	–
2001/2002	Yam–Sichuan/99	Vic–Brisbane/02	Yam–Sichuan/99	None	–
2002/2003	Vic–Hong Kong/01	Vic–Brisbane/02	None	None	Some, BR/02 distinct from HK/01
2003/2004	Vic–Hong Kong/01	Yam–Shanghai/02	None	Some, SH/02 distinct from SI/99	None, very little Vic and BR/02-like
2004/2005	Yam–Shanghai/02	Yam–Shanghai/02	Vic–Brisbane/02	None	None
2005/2006	Yam–Shanghai/02	Vic–Malaysia/04	Yam–Shanghai/02	None	Some, MI/04 distinct from BR/02 and HK/01
2006/2007	Vic–Malaysia/04	Vic–Malaysia/04	Yam–Shanghai/02 & Florida/06	Minor, mainly genetic change, SH/02 and FL/06 antigenically similar	None
2007/2008	Vic–Malaysia/04	Yam–Florida/06 & Bangladesh/07	None	Some, FL/06 and BA/07 different enough to warrant vaccine update	None
2008/2009	Yam–Florida/06	Vic–Brisbane/08	Yam–Florida/06 & Bangladesh/07	None	Some, BR/08 distinct from MI/04
2009/2010	Vic–Brisbane/08	Vic–Brisbane/08	very little Yam	None	None
2010/2011	Vic–Brisbane/08	Vic–Brisbane/08	Yam–Wisconsin/10	None	None
2011/2012	Vic–Brisbane/08	Vic–Brisbane/08	Yam–Florida/06 & Wisconsin/10	To previous Florida/06 like (except China Wisconsin/10 like)	None
2012/2013	Yam–Wisconsin/10	Vic–Brisbane/08	Yam–Florida/06 & Wisconsin/10	None	None
2013/2014	Yam–Massachusetts/12	Yam–Wisconsin/10	Vic–Brisbane/08	To Wisconsin/10 everywhere	None
2014/2015	Yam–Massachusetts/12	Yam–Phuket/13	Vic–Brisbane/08	None	None



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Vaccine 25 (2007) 6852–6862

Review

Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift

F. Carrat^{a,b,c,*}, A. Flahault^{a,b,c}

^a Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, UMR-S 707, Paris, France

^b INSERM, UMR-S 707, Paris, France

^c Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris F-75013, France

Received 28 March 2007; received in revised form 12 July 2007; accepted 16 July 2007

Available online 3 August 2007

Table 1

Frequency of nucleotide and amino acid substitutions for the haemagglutinin gene and protein, respectively, for A (H3), A (H1) and B influenza virus strains [20,22–24]

Influenza virus type	Nucleotide substitutions (per site per year)	Amino acid substitutions (per site per year)
A (H3) [22]	0.0057	0.0097
A (H1) [23]	0.0038	0.0058
B ^a [24]	0.0014/0.0024	0.0022/0.0034

^a The two different values correspond to results from co-circulating lineage III and lineage II influenza B viruses, respectively.

Il vaccino adiuvato: *cross-protection* verso i ceppi B



Vaccine

Volume 27, Issue 31, 24 June 2009, Pages 4090-4103



Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages

B. Camilloni, M. Neri, E. Lepri, A.M. Iorio, [✉]

Show more

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.078>

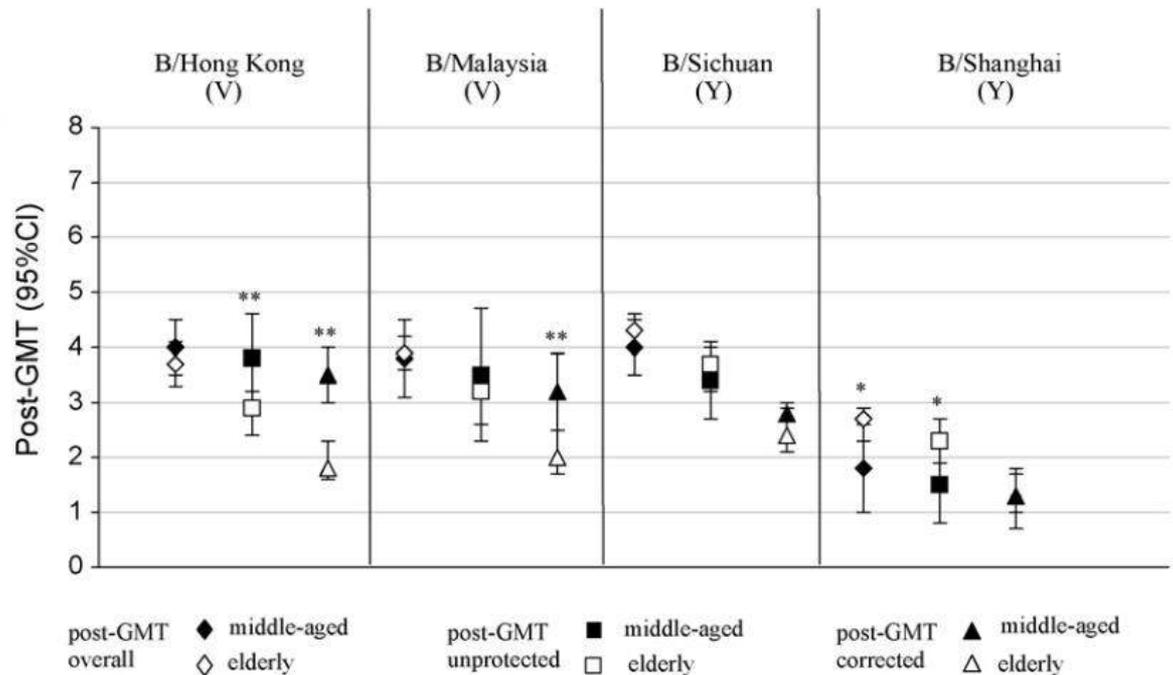
Get rights and content

In conclusion our results indicate that immunization with an inactivated subunit MF59-adjuvanted influenza vaccine containing a B/Victoria-like strain, in middle-aged and elderly volunteers, can induce a significant enhancement in the values of HI antibody titers against many influenza B virus strains, including those related to B/Yamagata-like strain.

Ceppo B omologo

Ceppo B Dell stesso lineage ma «driftato»

Ceppi del lineage opposto



PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE 2016-2018

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)			
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^^			PCV/PPV23 (vedi note)				PCV	
MPRV								MPRV			MPRV					
MPR								MPR			oppure MPR	MPR	oppure MPR	2 dosi MPR**** + V^ (0-4/8 settimane)		
Varicella									V		+	V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato							
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B							
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino), fino a età massima in scheda tecnica				
Influenza							Influenza°°					Influenza°°			1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##														
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)		

PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE 2016-2018

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)			
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^^			PCV/PPV23 (vedi note)				PCV	
MPRV								MPRV			MPRV					
MPR								MPR			oppure MPR + V	MPR	oppure MPR + V^	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane)		
Varicella								V								
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato							
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B											
HPV													funzione di età not.			
Influenza								Influenza ^{oo}				Influenza ^{oo}			1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##														
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)		

INFLUENZA

funzione di età not.
fino a età massima in sede di tecnica

Appropriatezza dell'uso dei diversi vaccini antinfluenzali: quale vaccino per proteggere efficacemente i soggetti più vulnerabili?

- In Sanità il termine **appropriatezza** è la misura di quanto una scelta o un intervento sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario.
- Un intervento risulta appropriato nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza.

Vaccini disponibili in Italia per la stagione 2018/2019

**Vaccino
trivalente
«standard»
(TIV)**

**Vaccino
quadrivalente
(QIV)**

**Vaccino
adiuvato con
MF59 (MF59-
TIV)**

Rispetto a TIV amplifica
la copertura dei ceppi

Rispetto ai vaccini non
adiuvati aumenta
l'immunogenicità e la
protezione

Qual è il più appropriato???

- **Nota:** il vaccino intradermico non sarà disponibile a partire dalla stagione 2018/2019



Uguaglianza

A tutti lo stesso



Equità

**A ciascuno il più
appropriato**



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 2017-2018

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione
6-36 mesi	- sub-unità, split	- 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) - 1 dose, se già vaccinati negli anni precedenti, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml)
3-9 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 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
10-17 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml)
18-64 anni	- sub-unità, split (trivalente, tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)
60-64 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente), - -o intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0.1 ml)
≥ 65 anni	- sub-unità (incuso adiuvato con MF59), split (trivalente, tetravalente), - intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0.1 ml)

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.

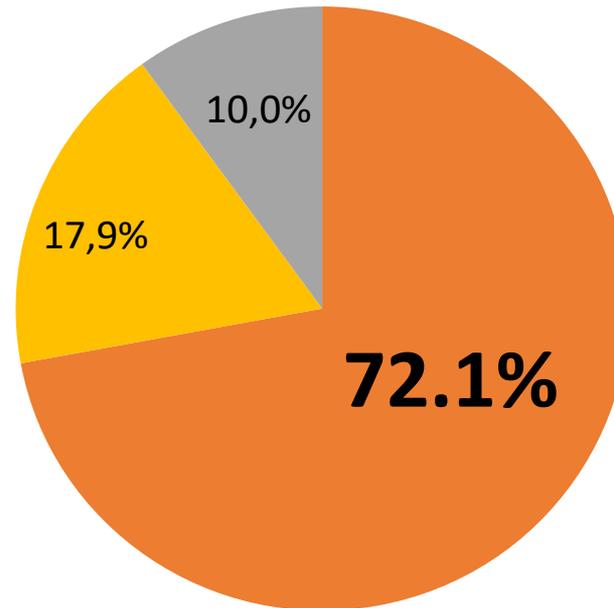
I vaccini stagionali adiuvati con MF59 sono autorizzati, al momento, per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥64 anni. La funzione degli adiuvanti è quella di potenziare la risposta immunitaria alla vaccinazione; per questo trovano particolare indicazione per l'immunizzazione dei soggetti anziani e di quelli poco rispondenti.

Dal 2014 è disponibile in commercio in Italia un vaccino quadrivalente split, indicato per l'immunizzazione degli adulti e dei bambini dai 3 anni di età, per la prevenzione della influenza causata dai due sottotipi di virus influenzale A e da due di tipo B (vedi Paragrafo 2.2.1), la cui utilizzazione appare particolarmente idonea per l'immunizzazione degli operatori sanitari e degli addetti all'assistenza.

L'ultima Circolare Ministeriale per la stagione 2017/2018 (sebbene dando qualche indizio), non dava indicazioni esplicite su quale vaccino somministrare per ciascuna categoria di rischio

L'appropriatezza vaccinale: cosa ne pensano i medici vaccinatori?

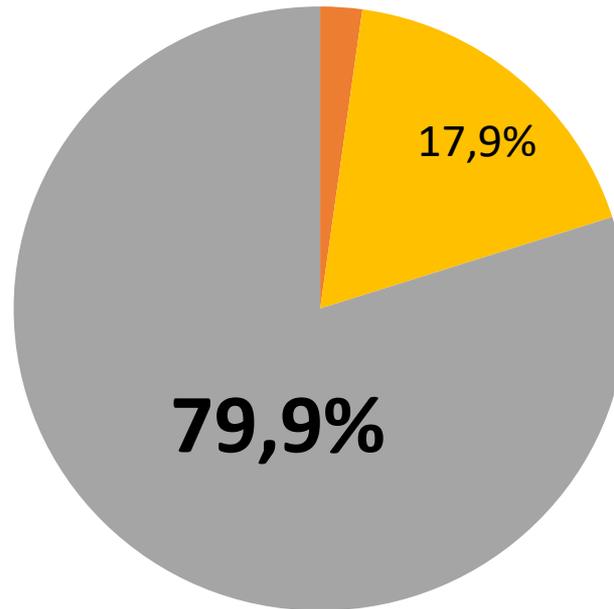
- I **vaccini** antinfluenzali attualmente **disponibili sono** pressoché **uguali**, cambia solo il nome commerciale



■ Disaccordo ■ Neutro ■ In accordo

L'appropriatezza vaccinale: cosa ne pensano i medici vaccinatori?

- Per quanto concerne l'ULTIMA Circolare ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018", **ritengo che in futuro quest'ultima debba indicare più esplicitamente quale vaccino somministrare per ciascuna categoria**



Disaccordo Neutro In accordo

Alcune Regioni pubblicano le linee guida «esplicite» da tempo



DIREZIONE GENERALE
CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE
LA DIRETTRICE
KYRIAKOULA PETROPULACOS

TIPO ANNO NUMERO

REGIONE EMILIA-ROMAGNA: GIUNTA
PG.2016. 0664431
del 13/10/2016



Circolare n. *16*

e p.c.

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica
Ai Direttori dei Dipartimenti di Cure Primarie
delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna
Ai Presidenti delle Conferenze territoriali sociali e sanitarie
della Regione Emilia-Romagna
Ai Direttori delle Sezioni di Igiene e Sanità Pubblica delle Università degli Studi di Parma, Modena - Reggio Emilia, Bologna, Ferrara
Ai Presidenti degli Ordini dei Farmacisti
Ai Presidenti degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri
Ai Sindacati Medici dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, degli Specialisti Ambulatoriali Convenzionati Interni
Al Ministero della Salute
Dipartimento della Prevenzione e della Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione – CCM
Ufficio V ex DGPREV - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale
All'Istituto Superiore di Sanità
LORO SEDI

OGGETTO: Prevenzione e controllo dell'influenza. Raccomandazioni per la stagione 2016-2017.

- **Vaccino tipo subunità**, da destinare in particolare ai bambini da 6 a 35 mesi (è l'unico vaccino a disposizione autorizzato in questa età) ed eventualmente alle persone fino a 65 anni di età in buona salute (addetti a servizi pubblici essenziali).
- **Vaccino split quadrivalente**, autorizzato dai 3 anni di età, che contiene due virus di tipo A e due virus di tipo B, da destinare in particolare alle persone con patologie croniche dai 3 ai 65 anni ed agli operatori sanitari.
È possibile utilizzare tale vaccino anche in soggetti tra 65 e 74 anni, purché non affetti da condizioni immunodepressive.
- **Vaccino adiuvato con MF59**, in cui l'adiuvante aumenta l'immunogenicità e la capacità di cross-protezione verso virus varianti, nonché la durata nel tempo della protezione conferita. Si raccomanda di utilizzare tale vaccino per gli anziani con età uguale o superiore a 65 anni, specie se affetti da patologie di base che comportino condizioni di immunodepressione, ed in particolare per tutti i grandi anziani (>75 anni) in cui i vaccini tradizionali risultano meno efficaci, per effetto della cosiddetta "immunosenescenza".
- **Vaccino intradermico**, un vaccino split a somministrazione intradermica nella formulazione da 15 µg, per età superiore a 60 anni. Negli studi al momento disponibili tale vaccino, che non contiene adiuvanti, ha dimostrato un potenziamento della risposta immunitaria grazie alla somministrazione nel derma. Il dispositivo di somministrazione del vaccino (sistema di microiniezione) ne rende semplice, veloce e sicura l'esecuzione (il meccanismo di sicurezza della siringa impedisce le punture accidentali). Tenuto conto di tali caratteristiche tale vaccino potrà essere utilizzato anche nei seguenti casi:
 - o soggetti coagulopatici che riportano facilmente sanguinamenti o ematomi nelle zone di iniezione intramuscolare;
 - o soggetti da vaccinare a domicilio (ad es. allettati) in maniera da evitare di lasciare aghi utilizzati, potenzialmente pericolosi.

I ricercatori italiani sono stati i primi ad introdurre il concetto dell'appropriatezza dell'uso dei diversi vaccini antinfluenzali

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2017, VOL. 0, NO. 0, 1-7
<https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW

OPEN ACCESS



humanVACCINES
& IMMUNOTHERAPEUTICS

The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy

Paolo Bonanni ^a, Sara Boccalini ^a, Patrizio Zanobini ^b, Nawal Dakka ^b, Chiara Lorini ^a, Francesca Santomauro ^a, and Angela Bechini ^a

^aDepartment of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ^bSpecialization Medical School of Hygiene and Preventive Medicine, University of Florence, Florence, Italy

ABSTRACT

Influenza is one of the major infectious causes of excess mortality, hospitalization, and an increase in healthcare expenditure in all countries. In an increasingly ageing population, many members are exposed to flu-related complications. Vaccination coverage rates for the elderly in most European countries, such as Italy, are not satisfactory, and have been decreasing with time due to a sense of skepticism toward vaccination. Nowadays, many types of vaccines are available on the Italian market to prevent influenza illness. Many studies have proven their effectiveness in preventing influenza-related complications in specific risk groups. Any vaccine can be crucial to avoid complications, hospitalizations and death, but use of the most appropriate vaccine could optimize the result at a very modest cost. General practitioners (GPs) should encourage their patients to take the influenza vaccination to prevent complications or deaths. Health authorities should give GPs the opportunity to choose the appropriate vaccines tailored to specific patients.

ARTICLE HISTORY

Received 15 May 2017
Revised 8 September 2017
Accepted 30 September 2017

KEYWORDS

appropriateness; elderly;
influenza vaccines;
recommendations;
vaccination coverage

Vaccino trivalente (TIV): da 6 mesi a 3 anni

Vaccino quadrivalente (QIV): da 3 a 70 anni

Vaccino adiuvato (aTIV) o vaccino intradermico (idTIV): da 70 anni



Tuttavia, visto che dalla prossima stagione 2018/2019 QIV sarà indicato a partire dai 6 mesi e il vaccino intradermico non sarà più disponibile, il concetto dell'appropriatezza è cambiato, semplificandosi



Public Health England sets country rules for effective flu prevention: an example to follow for Italian Regions

In a recent letter [1] issued by Public Health England, GPs and Community Pharmacists are asked to order the most effective vaccines for the target population groups in the upcoming 2018-19 influenza season, i.e. the adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine (aTIV) and Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV). Both vaccines have mutually exclusive recommendations based on age, namely aTIV for all people aged 65 years and above and QIV for people at risk aged 18-64 years. These recommendations are based on an independent evaluation of

20 February 2018

Paolo Bonanni

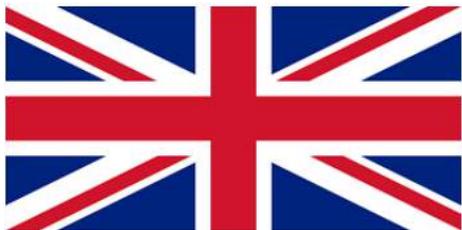
Full Professor of Hygiene and Public Health

Angela Bechini, Sara Boccalini
Department of Health Sciences,
University of Florence, Italy
*Dipartimento di Scienze della Salute,
Viale G.B. Morgagni 48, 50134 Florence,
Italy*

Vaccino quadrivalente (QIV): da 6 mesi a 70 anni

Vaccino adiuvato (aTIV): da 70 anni

Il perfetto allineamento con il parere indipendente del JCVI



Public Health
England

Guidance

Summary of data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care

Published 29 January 2018

3. Summary

Based on the existing evidence, and in the context of the UK programme, PHE analysis strongly supports the preferential use of adjuvanted trivalent vaccine in older people. Based on current list prices for adjuvanted and standard vaccines, such a programme is likely to be highly cost effective. The JCVI advised that use of aTIV in those aged 65 years and over would be both more effective and cost-effective than the non-adjuvanted vaccines currently in use.

Although quadrivalent vaccine offers the potential to provide broader direct protection against influenza B, the existence of a successful childhood programme using quadrivalent LAIV is likely to offer indirect protection by reducing transmission. On top of the childhood programme, the benefits of QIV in older people are limited. The priority groups where QIV should still be considered are therefore adult at-risk-groups, including pregnant women. Although formal analysis of the benefit of QIV in healthcare workers has not been conducted, this group are also likely to derive some benefit in those years when the circulating influenza B strain is not well matched to the B strain in TIV.

In un recente documento, il «*Summary of data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care*» ⁽¹⁾, allegato alla presente, il PHE (Public Health England) fornisce una **sintesi sulla appropriatezza della scelta del vaccino influenzale negli adulti**. Sulla base anche di quanto deliberato in precedenza dal JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) lo scorso Ottobre ⁽²⁾, il PHE, basandosi sull'evidenza esistente, supporta in maniera decisa **l'uso preferenziale del vaccino trivalente adiuvato nelle persone più anziane** evidenziandone anche l'elevata costo efficacia.

Più recentemente, il *National Health Service England*, recependo quanto sopra ed in linea con l'organizzazione del sistema sanitario britannico, ha pubblicato le disposizioni per i *General Practices* e *Community Pharmacies* in merito agli ordini di vaccini influenzali per la stagione 2018-19⁽³⁾ dove vengono date disposizioni molto precise sulla scelta del vaccino più efficace per ogni fascia di età:

1. **Il vaccino adiuvato trivalente (aTIV) per tutti gli over 65 anni**
2. **Il vaccino quadrivalente (QIV) per tutti i soggetti a rischio tra 18 e 64 anni**

(1) <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-supporting-data-for-adult-vaccines> (2) <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation> (3) <https://www.england.nhs.uk/publication/vaccine-ordering-for-2018-19-influenza-season-letters/>

HTA del vaccino adiuvato

QUADERNI IJPH
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

QJPH - Year 2017, Volume 6, Number 9

Indice

INTRODUZIONE
INTRODUZIONE
Chiara de Waure, Andrea Pascia 1

1 **CAPITOLO 1**
EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI: UN'ANALISI DEI DATI ITALIANI SULLA SORVEGLIANZA CLINICOEPIDEMIOLOGICA E VIROLOGICA
Sara Boccalini, Paolo Fiaschi, Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini, Angela Bechini, Paolo Bonanni 4

2 **CAPITOLO 2**
IMPATTO CLINICO ED ECONOMICO DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI
Chiara de Waure, Andrea Pascia 15

3 **CAPITOLO 3**
VACCINI ANTINFLUENZALI TRIVALENTI E QUADRIVALENTI NON ADIUVATI
Daniela Amicizia, Donatella Panatto, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Roberto Gasparini 28

4 **CAPITOLO 4**
VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®
Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Roberto Gasparini 40

5 **CAPITOLO 5**
ANALISI DI COSTO-EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA IN ITALIA: CONFRONTO TRA VACCINO INATTIVATO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59® E ALTRI TIPI DI VACCINI
Marco Barbieri, Stefano Capri 69

6 **CAPITOLO 6**
ASPETTI ORGANIZZATIVI E NUOVE SFIDE CONNESSE ALLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE OVER 65
Maria Lucia Specchia 83

7 **CAPITOLO 7**
VALUTAZIONE ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO
Maria Luisa Di Pietro, Drieda Zacc 92

ELEMENTI CHIAVE
ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE
Chiara de Waure, Paolo Bonanni, Donatella Panatto, Marco Barbieri, Andrea Pascia, Sara Boccalini, Stefano Capri, Maria Luisa Di Pietro, Maria Lucia Specchia, Paolo Fiaschi, Daniela Amicizia, Angela Bechini, Drieda Zacc, Lucia Arata, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini .. 101

INDICE

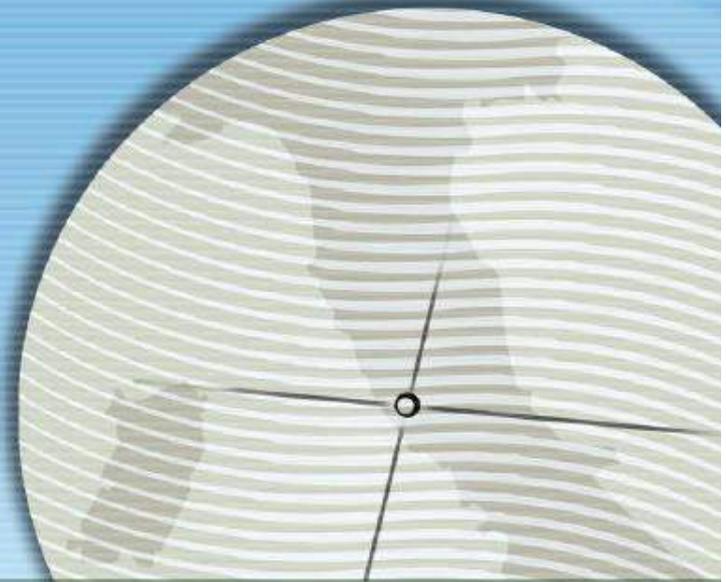
QJPH - Year 2017, Volume 6, Number 9

QUADERNI dell'ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH - Year 2017, Volume 6, Number 9

ISSN 1123-7807

QUADERNI
dell'**ITALIAN JOURNAL OF
PUBLIC HEALTH**

QJPH - Year 2017, Volume 6, Number 9
www.ijph.it

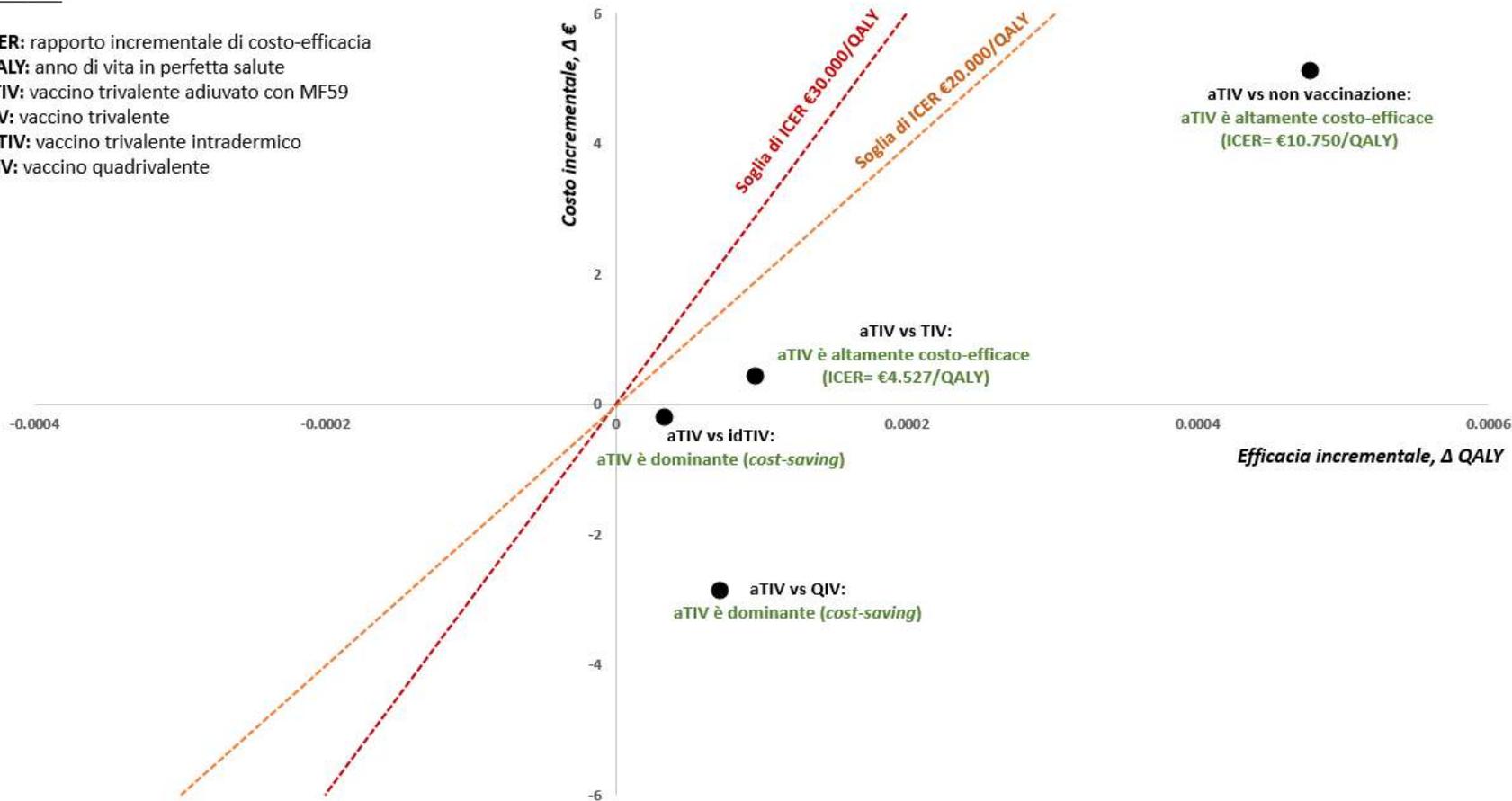


Valutazione di Health Technology Assessment (HTA)
del vaccino antinfluenzale adiuvato
nella popolazione anziana italiana

L'analisi costi-efficacia: il vaccino adiuvato vs vaccini non adiuvati

LEGENDA

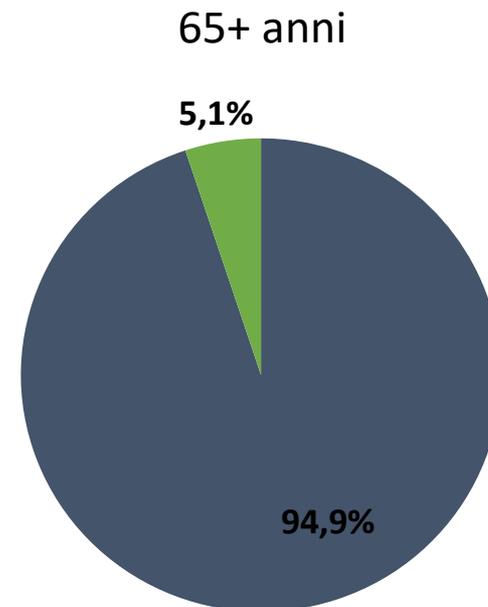
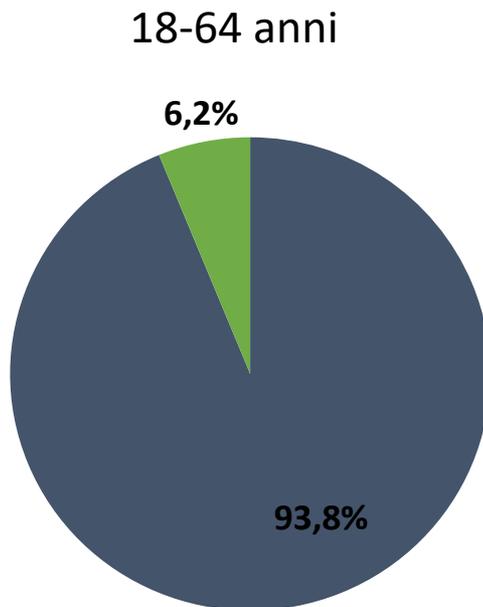
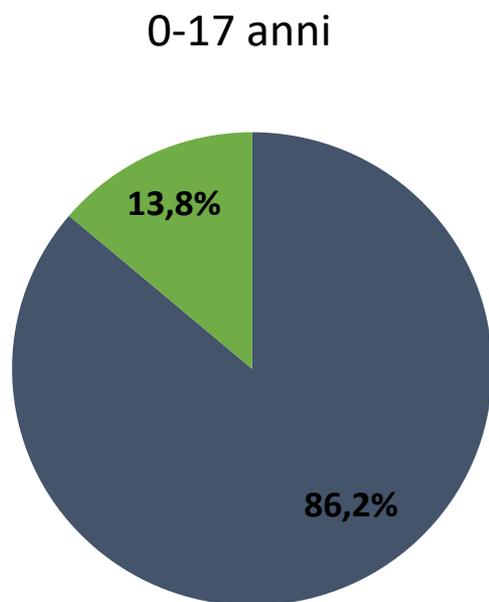
ICER: rapporto incrementale di costo-efficacia
QALY: anno di vita in perfetta salute
aTIV: vaccino trivalente adiuvato con MF59
TIV: vaccino trivalente
idTIV: vaccino trivalente intradermico
QIV: vaccino quadrivalente



Le basi epidemiologiche e cliniche della scelta
QIV: bambini/adulti
MF59-TIV: anziani

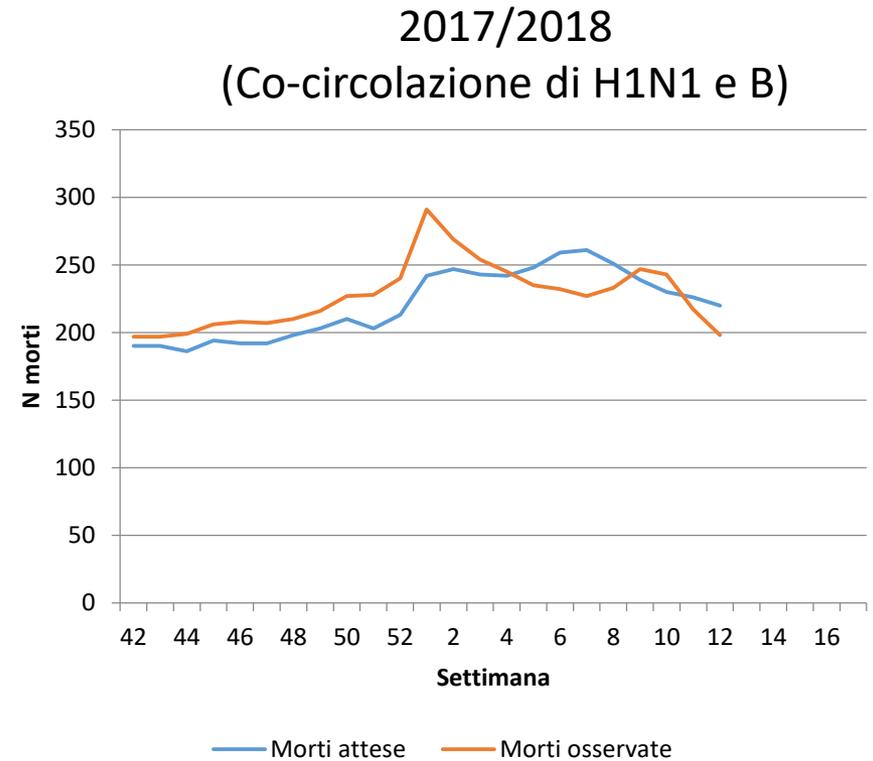
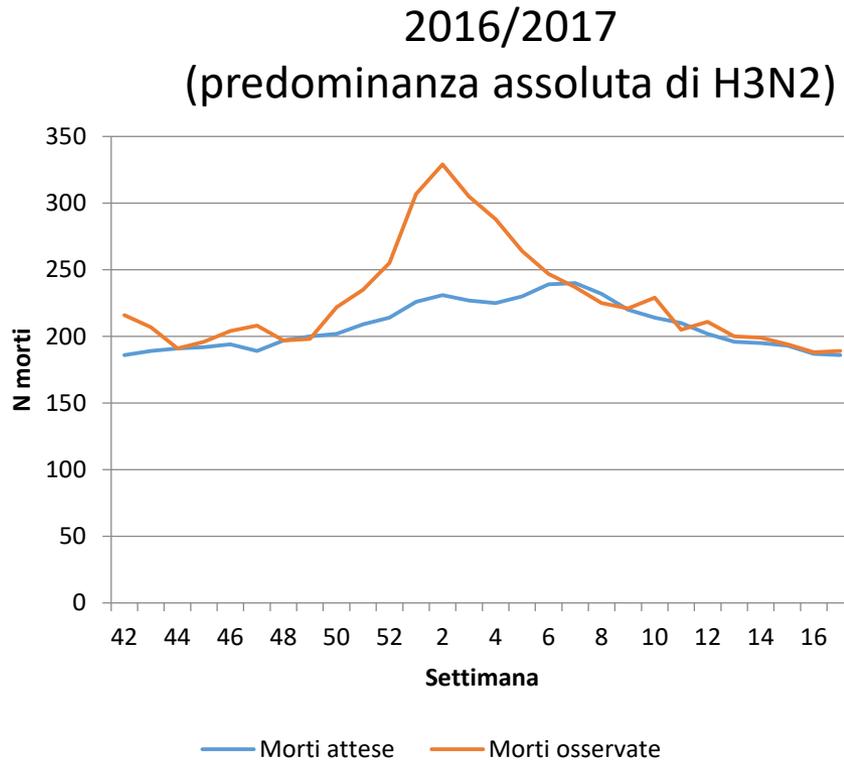
Distribuzione dei virus A e B in Italia per fasce di età (2002-2012)

■ A ■ B



Il virus del tipo B ha un impatto importante nei bambini e negli adolescenti, mentre nell'anziano risulta meno rilevante

Nella stagione 2017/2018 l'eccesso di mortalità negli over 65 è stato significativamente minore rispetto alla stagione 2016/2017



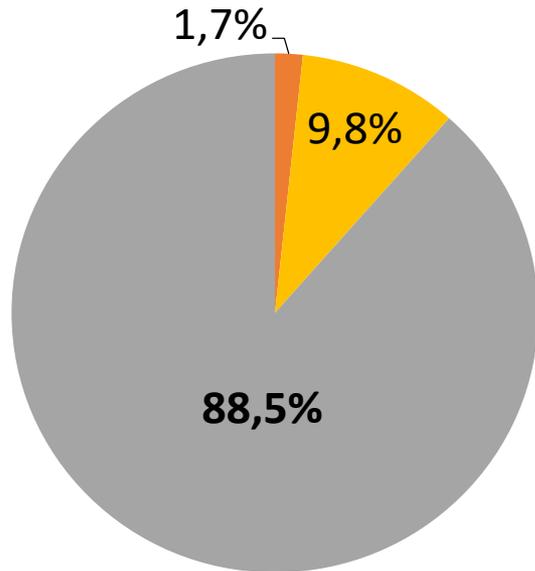
Nota: la distanza tra le due linee è l'eccesso di mortalità

Confrontando le 2 stagioni (nel periodo paragonabile dalla settimana 42 alla settimana 12) si evince che

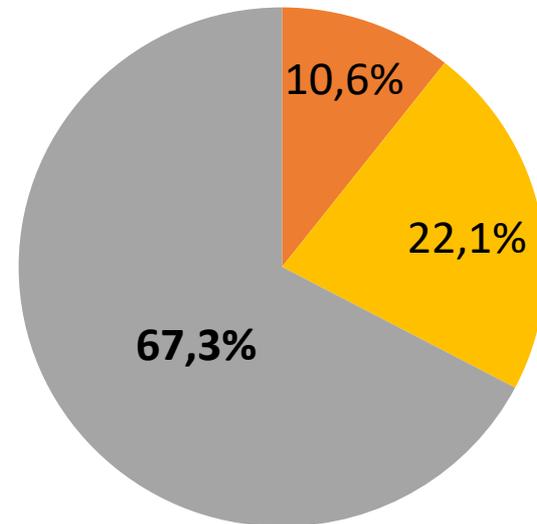
NELLA STAGIONE 2017/2018 L'ECCESSO DI MORTALITA' CUMULATIVO E' STATO 3,7 VOLTE MINORE RISPETTO ALLA STAGIONE 2016/2017

L'appropriatezza vaccinale: cosa ne pensano i medici vaccinatori per quanto riguarda MF59-TIV e QIV?

- I vaccini antinfluenzali adiuvati sono più appropriati per i soggetti anziani in quanto potenziano l'immunogenicità



- I vaccini antinfluenzali quadrivalenti sono più appropriati per i soggetti più giovani in quanto i ceppi B colpiscono maggiormente questa fascia di età



■ Disaccordo ■ Neutro ■ In accordo

La Circolare del Ministero della Salute per la stagione 2018/2019



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 2018-2019

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

≥ 65 anni	<ul style="list-style-type: none">- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)- trivalente (TIV) adiuvato con MF59	<ul style="list-style-type: none">- 1 dose (0,50 ml)- 1 dose (0,50 ml)	<p>TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni.</p> <p>Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente</p>
------------------	---	---	---

Un passo avanti



DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI
AREA PREVENZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE

ALLEGATO 1

GRUPPO DI LAVORO REGIONALE "STRATEGIE VACCINALI"

RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI PER LA STAGIONE 2018-2019 (approvate nella riunione del 29 marzo 2018)

Facendo proprie le considerazioni sopra riportate si raccomanda, in coerenza con il PNPV 2017-2019, la seguente articolazione di offerta dei vaccini antinfluenzali:

- ai soggetti a partire dai 6 mesi di età fino a 64 anni, dovrebbero essere consigliati i vaccini quadrivalenti (QIV) perché, coprendo un più ampio spettro di ceppi B che interessa soprattutto le classi di età più giovani, rappresentano il target che trae i benefici maggiori;
- ai soggetti di età maggiore di 64 anni e minore di 75 anni, potrebbero essere proposti in alternativa i vaccini quadrivalenti (QIV) o il vaccino trivalente adiuvato (aTIV). All'interno di questa fascia d'età, per i soggetti considerati ad alto rischio per la presenza di comorbidità, come malattie respiratorie e/o cardiache croniche, che comportano un rischio aumentato di mortalità fino a 20 volte superiore a quella dei soggetti sani, dovrebbe essere consigliato il vaccino trivalente adiuvato (aTIV), perché ha dimostrato di essere più immunogeno grazie all'effetto immunostimolante di MF59;
- ai soggetti di età maggiore o uguale di 75 anni, dovrebbe essere consigliato il vaccino trivalente adiuvato (aTIV) ⁽²⁰⁾.

Come sarà la stagione influenzale 2018-2019?

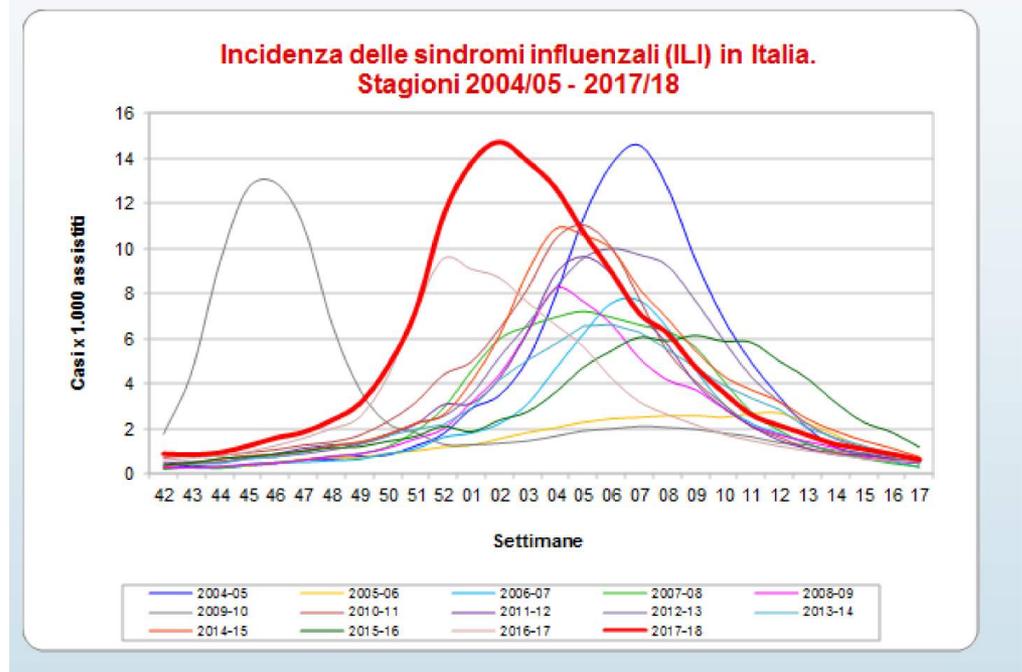
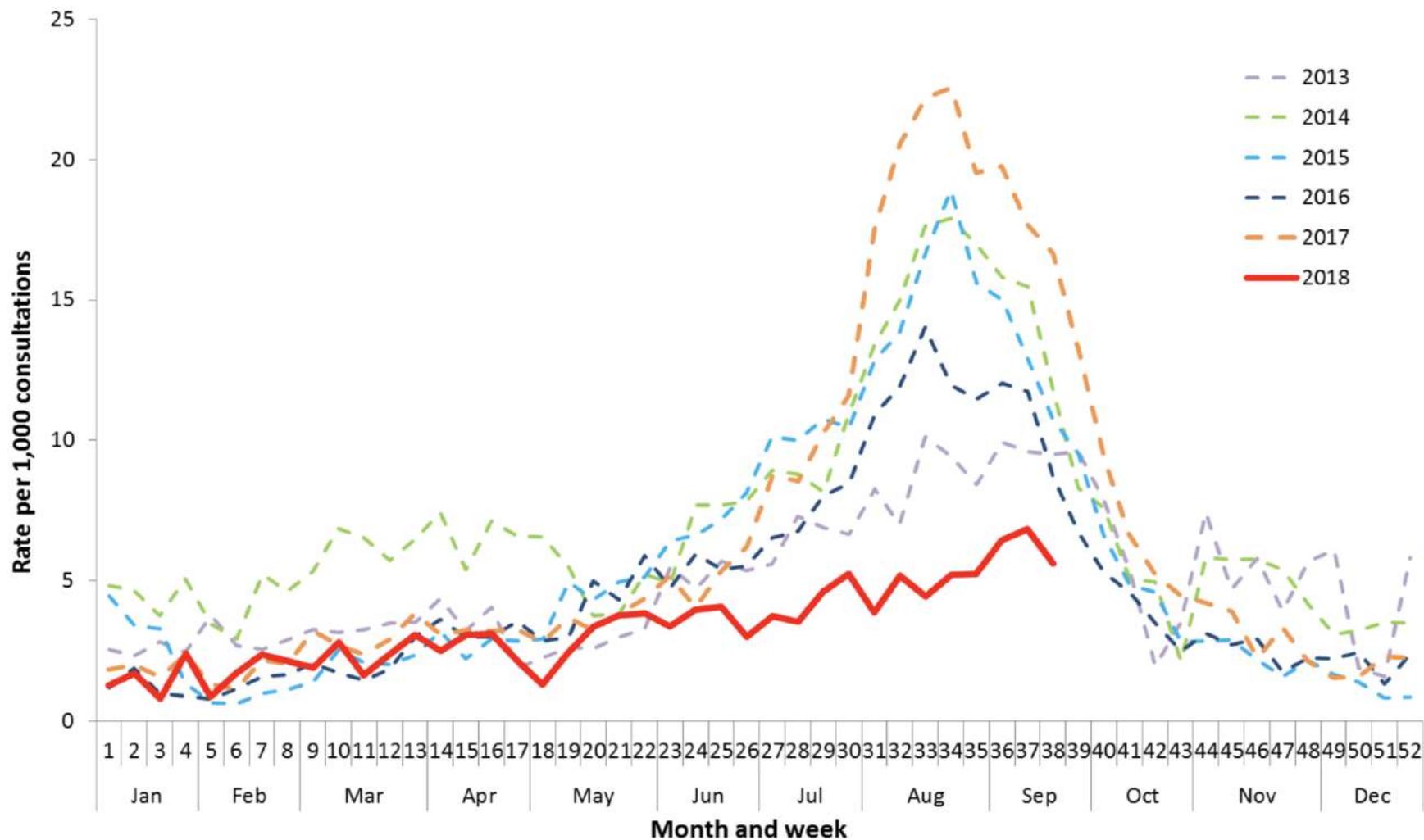




Figure 3. Unweighted rate of ILI reported from sentinel GP surveillance systems, Australia, 1 January 2013 to 23 September 2018, by month and week.



Source: ASPREN and VicSPIN

Table 1. Australian influenza viruses typed by HI from the WHOCC, 1 January to 24 September 2018.

Type/Subtype	ACT	NSW	NT	QLD	SA	TAS	VIC	WA	TOTAL
A(H1N1) pdm09	14	133	2	95	9	0	4	39	296
A(H3N2)	4	45	3	45	7	0	1	4	109
B/Victoria lineage	0	2	1	2	0	0	0	0	5
B/Yamagata lineage	5	75	10	30	6	0	0	6	132
Total	23	255	16	172	22	0	5	49	542

SOURCE: WHO CC

Note: Viruses tested by the WHO CC are not necessarily a random sample of all those in the community.

State indicates the residential location for the individual tested, not the submitting laboratory.

There may be up to a month delay on reporting of samples.

Venite a



**RIMETTERVI
DALLA
INFLUENZA**

Nervi

(10 Km. da Genova)

vi offre sole e mare,

alberghi

in zona senza rumori

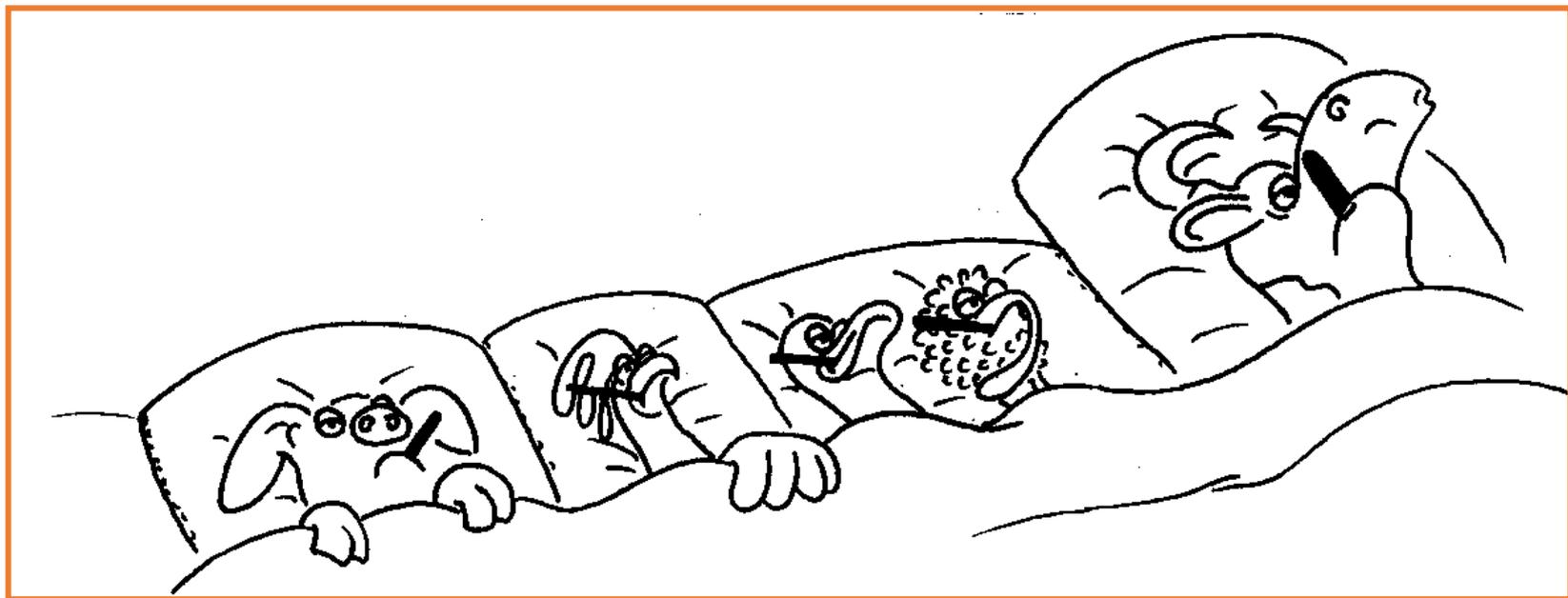
40 fra alberghi

e pensioni

Informazioni. Azienda Autonoma di Soggiorno NERVI

Telefoni: 37.504 - 37.129

Pensieri finali



Take-home messages

- Il vaccino adiuvato con MF59® è il primo vaccino specificamente sviluppato per la popolazione anziana al fine di superare il fenomeno di immunosenescenza
- I numerosi studi clinici hanno dimostrato l'immunogenicità superiore del vaccino adiuvato rispetto ai vaccini standard
- Il vaccino adiuvato può proteggere contro una varietà dei ceppi circolanti (*cross-protection*)
- Il vaccino adiuvato è efficace sul campo contro l'influenza e le sue complicanze
- È stato dimostrato che il vaccino adiuvato è del 25% più efficace del vaccino standard nel prevenire le ospedalizzazioni per polmonite/influenza e del 63% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio
- Uno studio recente (stagione 2017/18) promosso dalla FDA ha dimostrato che il vaccino trivalente adiuvato era significativamente (3,3%) più efficace rispetto a QIV nel prevenire le ospedalizzazioni/visite al PS negli anziani statunitensi
- Il vaccino adiuvato è sicuro e ben tollerato
- Nella stagione 2018/2019 Il Ministero della Salute raccomanda l'utilizzo preferenziale del vaccino adiuvato in tutti gli over75, mentre la *Public Health England/JCVI* in tutti gli over65
- Nella stagione 2018/2019 la Regione Lazio raccomanda l'utilizzo del vaccino adiuvato in tutti gli over75 e nei soggetti di età 65-74 anni affetti da alcune patologie croniche

Grazie per l'attenzione

fabrizio.pregliasco@unimi.it