

**Prossimità e organizzazione
delle cure: la medicina generale
di domani tra demografia e cronicità**

Innovazione nella vaccinazione antinfluenzale

Fabrizio Pregliasco

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

7-12 ottobre 2019
Tanka Village - Villasimius (CA)

FIMMG®
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Meds
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI

TRATTATO ELEMENTARE PRATICO
DI
PATOLOGIA MEDICA

SPECIALE
DI
A. GRISOLLE

PRIMA TRADUZIONE ITALIANA SULLA IV. EDIZIONE PARIGINA

DEL DOTTOR
MICHELE ARGELATI
RIVEDUTA ED ACCRESCIUTA DI NOTE

DAL DOTTOR
GIOVANNI BRUGNOLI

TOMO PRIMO

BOLOGNA
PRESSO GIACOMO MONTI EDITORE
1832.

convalescenza, quando non vi siano complicanze, giova:

Cacodilato di soda gr. 2
Rhum
Sciroppo ana gr. 20
Acqua distill. » 60
Balsamo di mentolo goccie 2

M. $\frac{1}{2}$ cucchiaino al mattino ed altrettanto alla sera.

oppure:

Cacodilato di soda gr. 5
Cloridrato di cocaina centigr. 10
Cloruro di sodio » 20
Acqua dist. q. b.

per far di tutto 100 cc.

M. Per via ipodermica. Ogni cc. contiene 5 centigr. di ac. cacodilico.

Influenza.

Contro l'influenza, o grippe, occorre anzitutto calmare la febbre con:

Antipirina centigr. 60
Bicarbonato di soda » 25

M. Per dose; 2-3 al giorno, oppure:

Antipirina centigr. 50
Cloridrato di chinina » 25

M. Per dose; 2 per giorno.

Se vi è qualche manifestazione nevralgica e catarro tracheale o bronchiale:

Tintura d'aconito goccie c
Acqua di lauro ceraso . . gr. 100
Sciroppo del Tolu » 300

M. 8-12 mezzi cucchiaini da minestra entro le 24 ore,

oppure:

Polveri del Dower
» di Scilla
Solfato di chinino ana gr. 2

M. e div. in 20 dosi: 4 al giorno in ostia.

Occorre sempre dare fino dal primo giorno di malattia un purgante sa-

lino efficace; perciò si può dare un bicchiere di acqua di Hunyadi János, a digiuno, oppure una polvere di sedlitz, od altro.

Ma se vi è irritazione gastro-intestinale e conseguente diarrea, necessità somministrare:

Solfato di chinino gr. 2
Estratto d'oppio centigr. 8
Conserva di rose q. b.

per fare 8 pillole uguali; 4 al giorno.

In caso di vomito può giovare il latte freddo, l'acqua gazosa, e nello stesso tempo:

Bicarbonato di soda
Magnesia calcinata
Salicilato di bismuto ana centigr. 30

M. Per dose; 3-5 al giorno.

A taluni individui deboli o indeboliti dall'attacco dell'influenza, somministrare:

Estratto di china gr. 2
Tintura di cannella » 5
Acetato d'ammoniacca . . . » 10
Acqua dist. di melissa . . . » 120
Sciroppo d'arancio » 30

M. 1 cucchiaino ogni ora, oppure:

Solfato di stricnina . . centigr. 5
Acqua dist. » 180

M. 2-3 mezzi cucchiaini al giorno.

Però la stricnina può darsi anche per via ipodermica, con 2-4 siringhe al giorno di:

Solfato di stricnina . . centigr. 1
Acqua dist. gr. 10

Nella convalescenza somministrare qualche ricostituente.

Febbre gialla.

È necessario purgare il malato, sostenerne le forze con:

Citrato di caffeina gr. 2
Acqua di melissa
» di menta ana » 50
» di fonte » 80
Sciroppo di cedro » 20



“... 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)

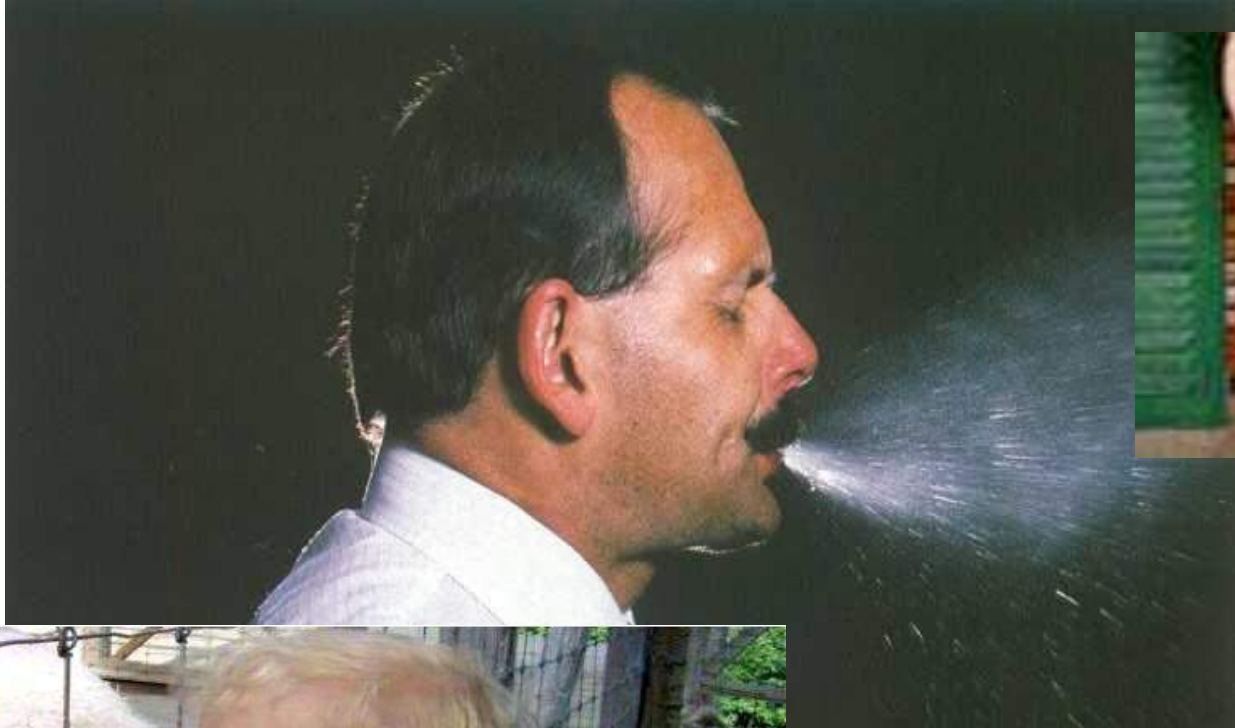
Ridiamoci su

di Altan

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

DIO, CHE
MONOTONIA.





www.fermailvirus.it
Campagna contro l'influenza A

A young girl with pigtails washing her hands with soap in a white sink.

Lavati le mani spesso
con sapone o alcol

Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali

AYS-
**COUGHS AND SNEEZES
SPREAD DISEASES-**

A handkerchief featuring a cartoon illustration of people in a restaurant setting, with one man sneezing into a handkerchief.

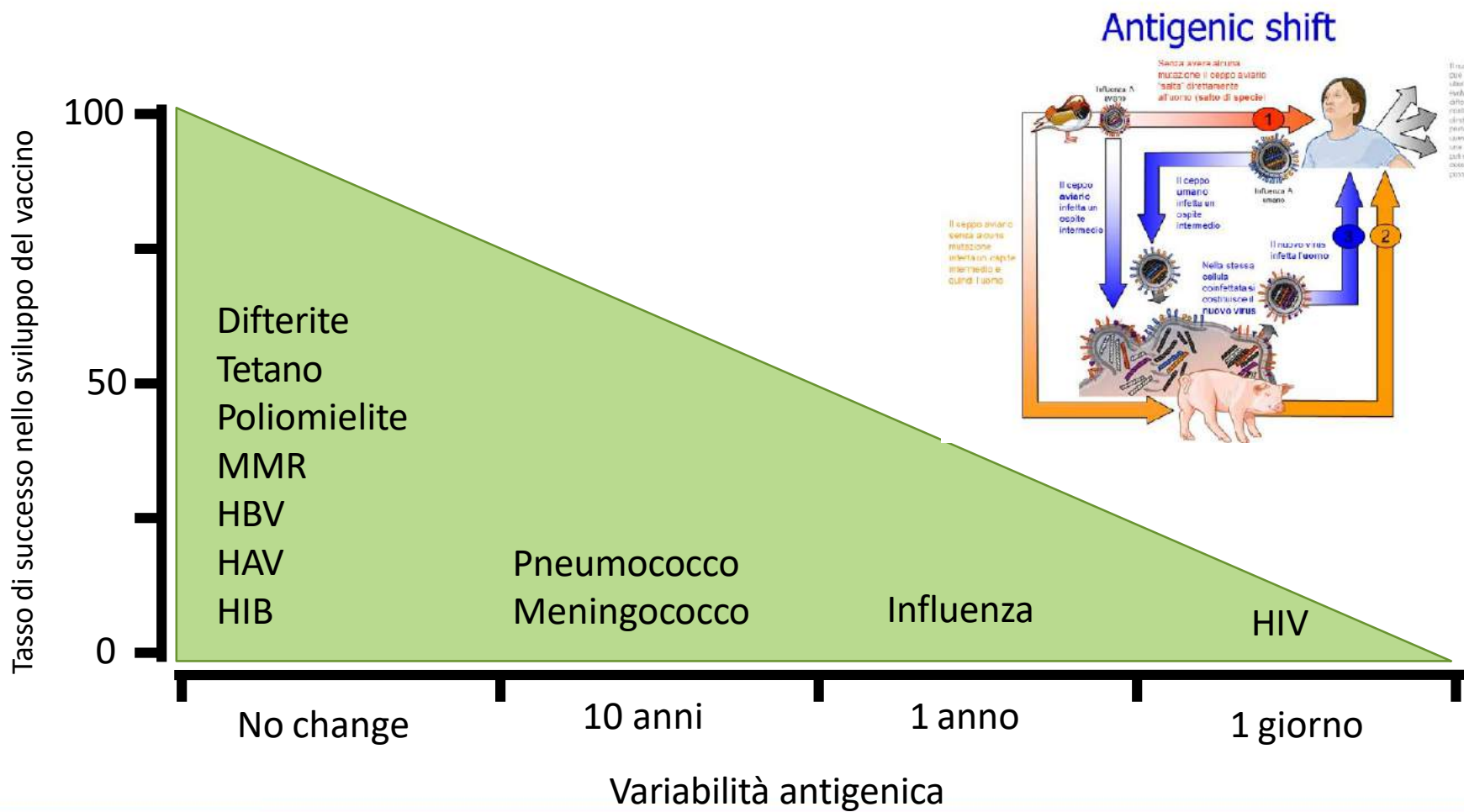
*trap the germs in
your handkerchief*

HELP TO KEEP THE NATION FIGHTING FIT

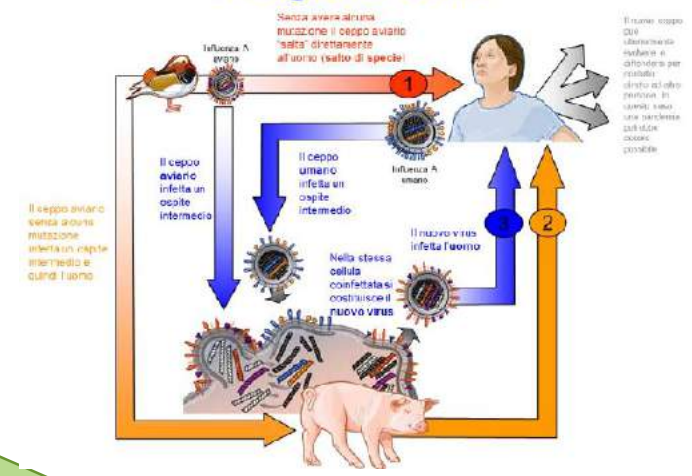




La problematica dello sviluppo dei vaccini



Antigenic shift

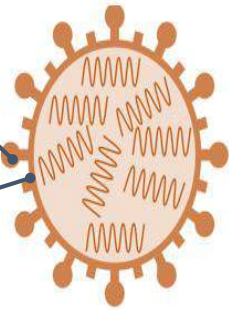




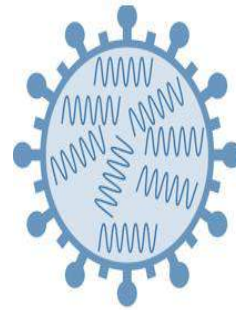
Virus A

Emoagglutinina (H)

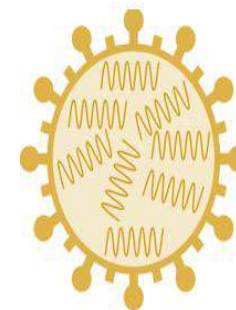
Neuraminidasi (N)



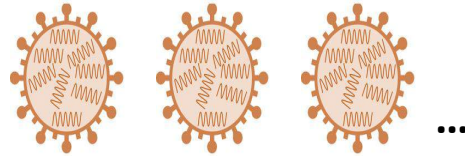
Virus B



Virus C



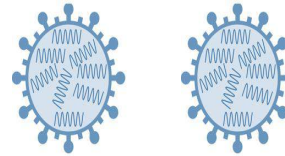
3 TIPI DI VIRUS



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

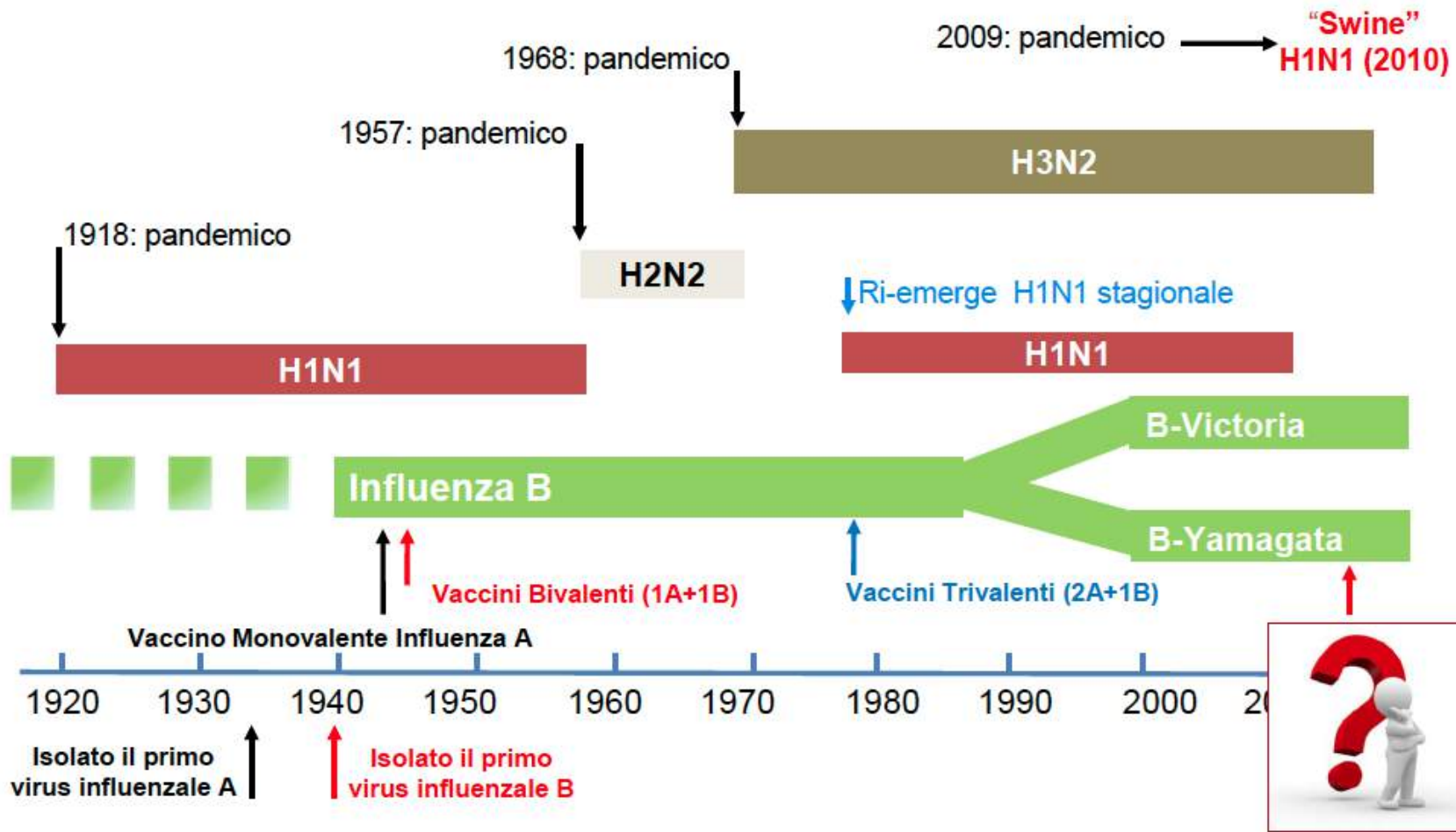


Victoria Yamagata

lineages

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

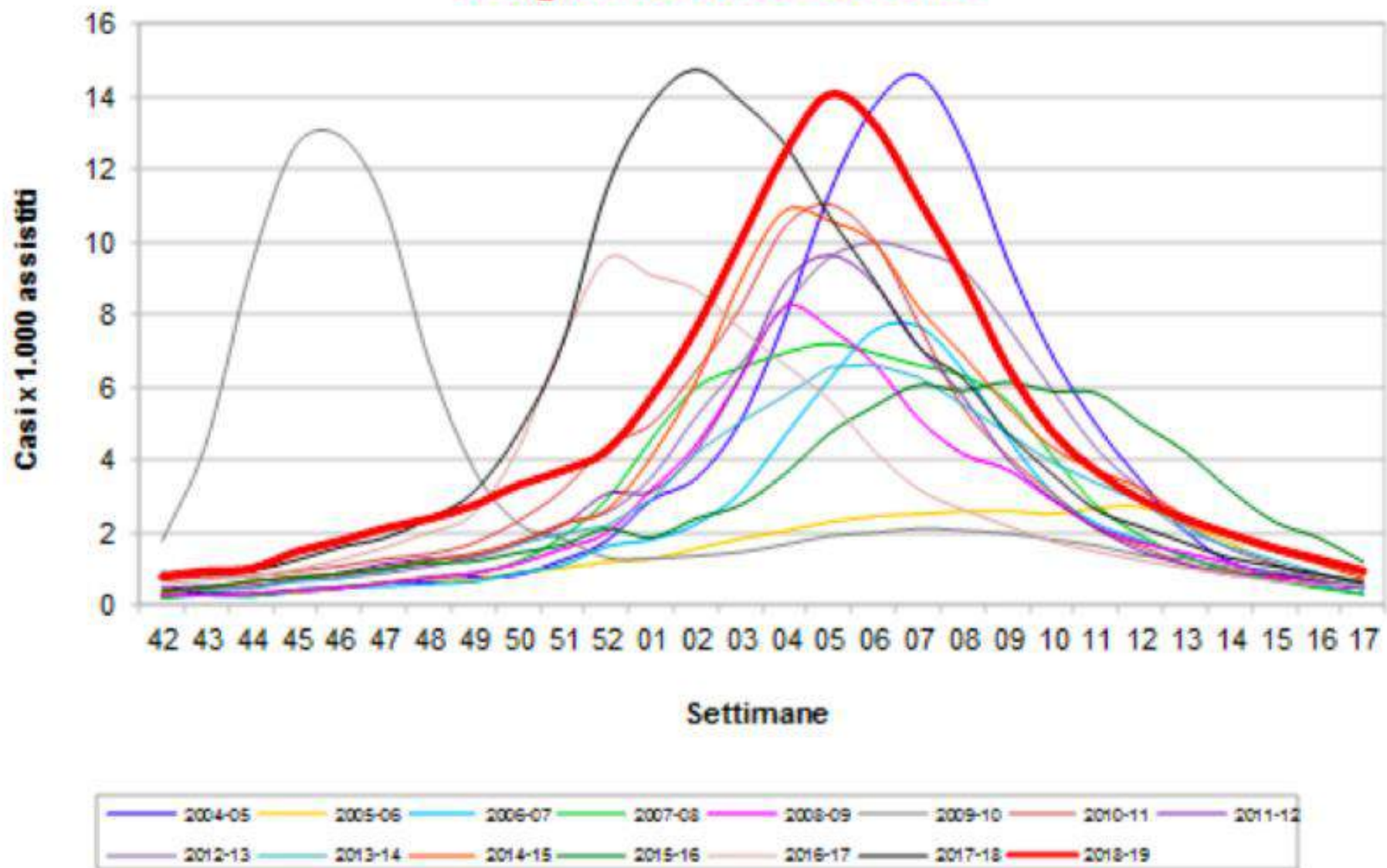
Di scarso rilievo epidemiologico



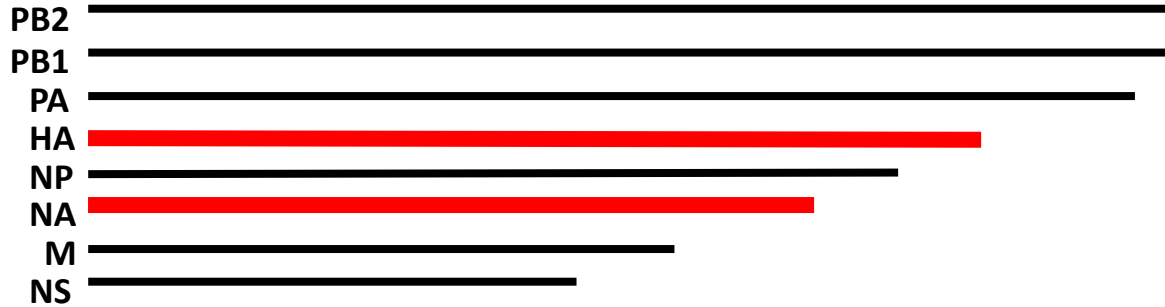
McCullers JA, Huber VC. Hum Vaccin Immunother 2012; 8: 34-44



Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05 - 2018/19

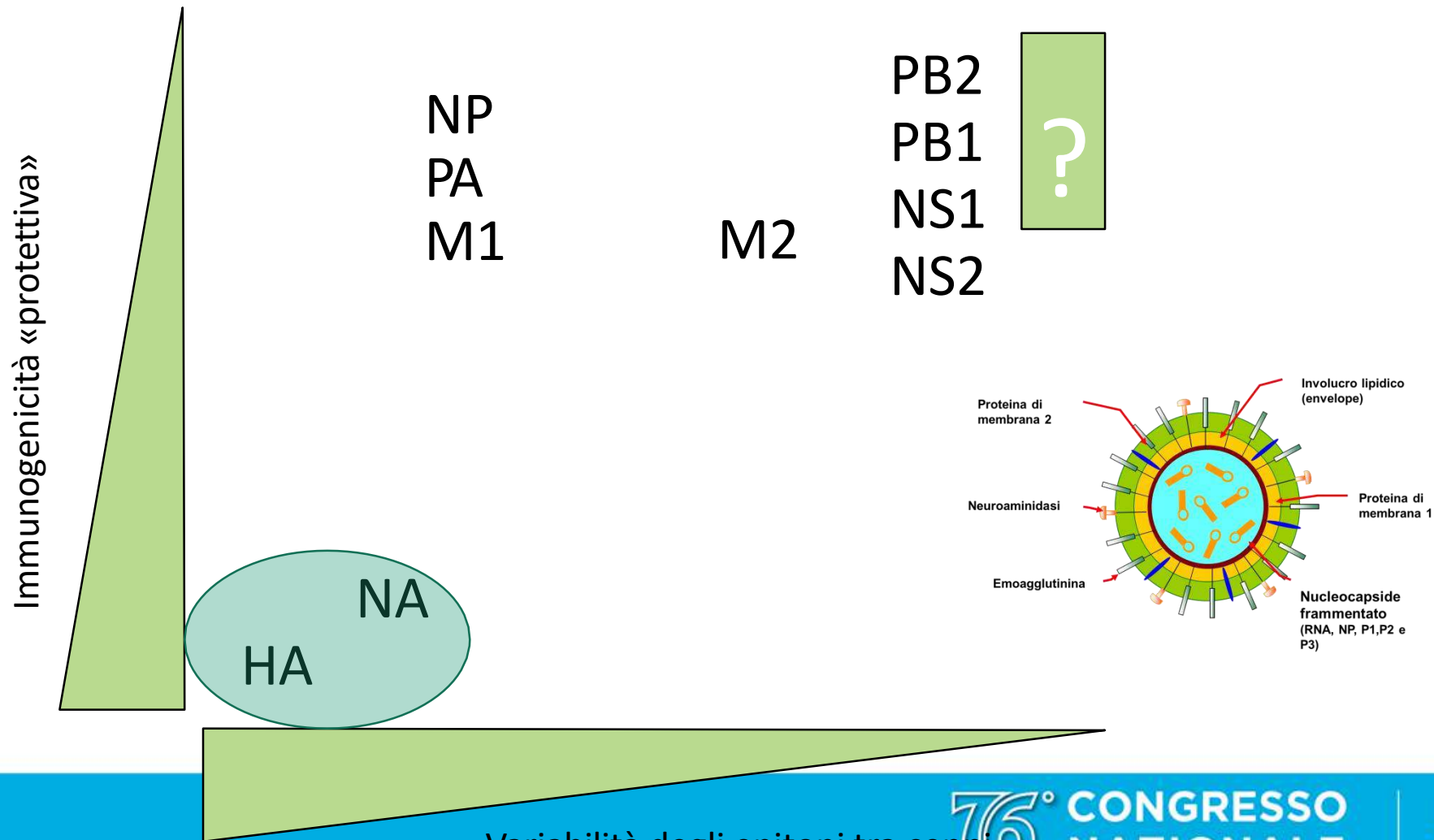


The genome of the influenza virus

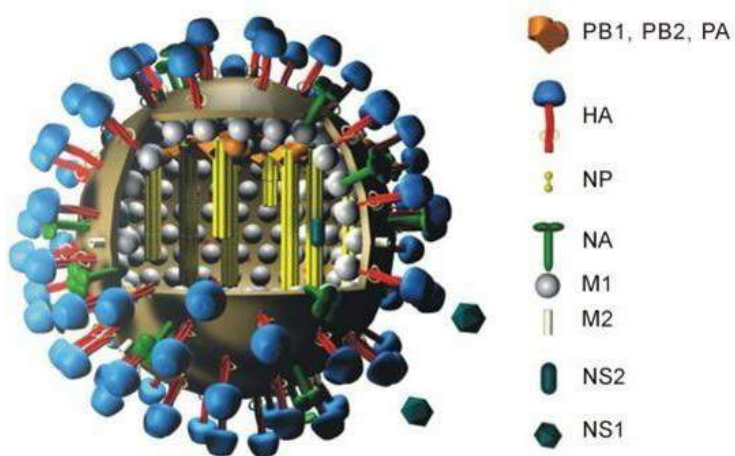


Segment:	Size(nt)	Polypeptide(s)	Function
1	2341	PB2	Transcriptase: cap binding
2	2341	PB1	Transcriptase: elongation
3	2233	PA	Transcriptase: protease activity (?)
4	1778	HA	Haemagglutinin
5	1565	NP	Nucleoprotein: RNA binding; part of transcriptase complex; nuclear/cytoplasmic transport of vRNA
6	1413	NA	Neuraminidase: release of virus
7	1027	M1	Matrix protein: major component of virion
		M2	Integral membrane protein - ion channel
8	890	NS1	Non-structural: nucleus; effects on cellular RNA transport, splicing, translation. Anti-interferon protein.
		NS2	Non-structural: nucleus+cytoplasm, function unknown

Variabilità e immunogenicità degli antigeni dell'influenzavirus



Cosa influisce sulla severità?



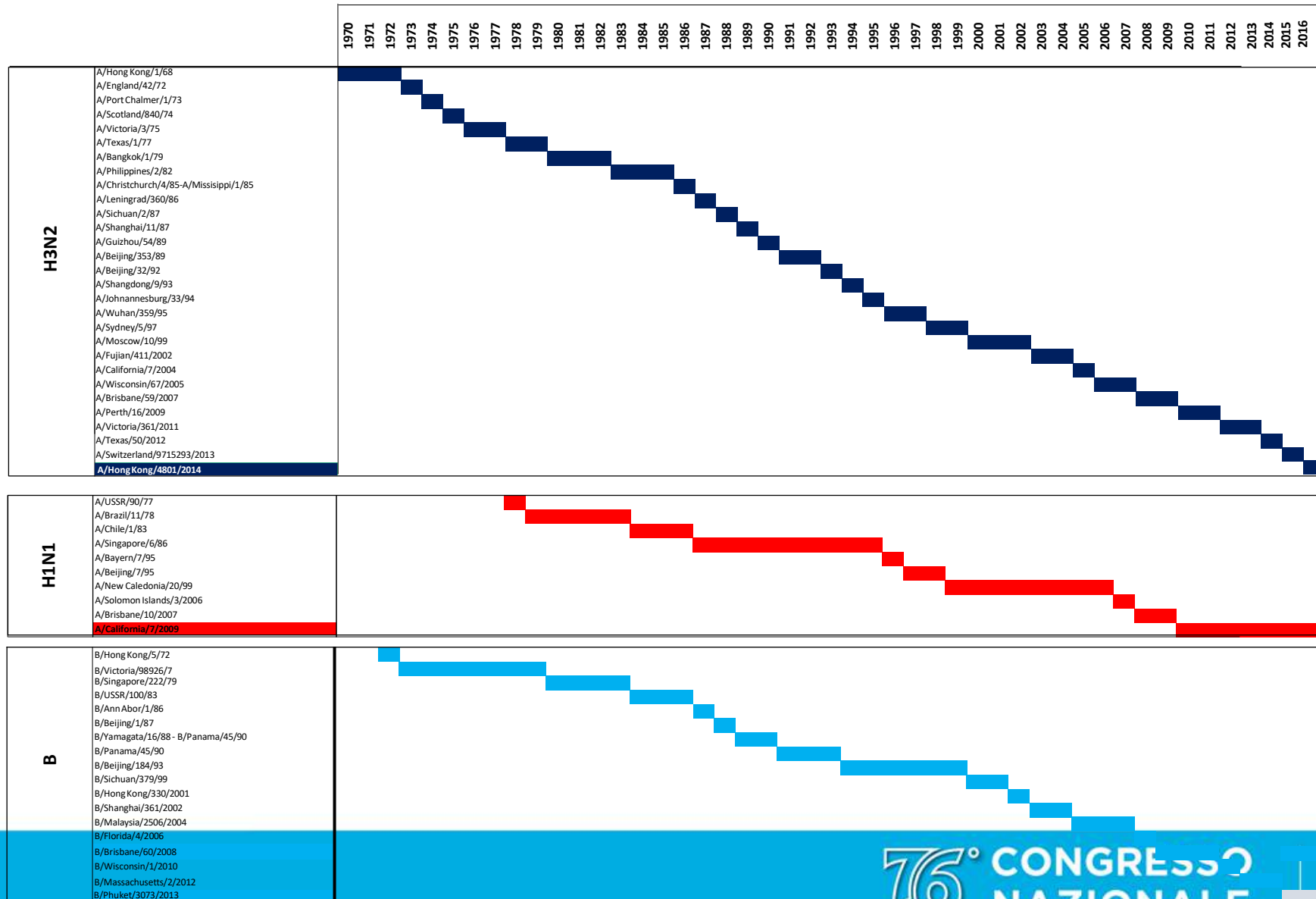
- The history of influenza viruses has shown that the viruses that caused pandemics had changes in the surface and internal proteins.
- The 1957 pandemic H2N2 influenza virus had **haemagglutinin (HA)**, **neuraminidase (NA)** and **polymerase basic protein 1 (PB1)** genes from an avian virus and the remainder of the genes derived from a previously circulating human virus.
- Similarly, the 1968 pandemic H3N2 virus had avian HA and PB1 segments in a background of human viral genes.
- **It has been suggested that changes in the HA, PB and NS1 genes affect disease severity.**



Vaccino contro l'influenza stagionale

- è un vaccino trivalente o **quadrivalente**
- la composizione viene adattata ogni anno
- se si sono verificate delle mutazioni il vaccino per una determinata stagione è inefficace contro il virus della stagione successiva
- Campagna vaccinale dalla metà di ottobre fino a fine dicembre, fatte salve specifiche indicazioni

Composizione dei vaccini dal 1970 al 2016



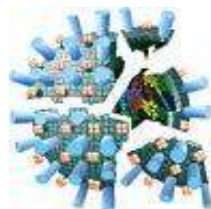
I tipi di vaccino anti-influenzali



~~ATTENUATO (LAIV)~~



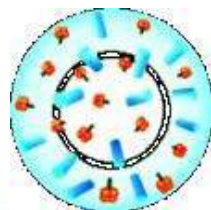
~~virus intero INATTIVATO~~



✓
vaccini SPLIT

~~adiuvati con AS03~~

~~Somministrazione intradermica~~



✓
vaccini a SUBUNITÀ



adiuvati con MF59 ✓



~~adjuvati con squalene~~

CONGRESSO NAZIONALE

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

In Italia sono 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 6 mesi di età*

Vaccino Quadrivalente (QIVCC)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic) + B(Yam)
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato a partire dai 10 anni di età*

Controindicazioni e precauzioni

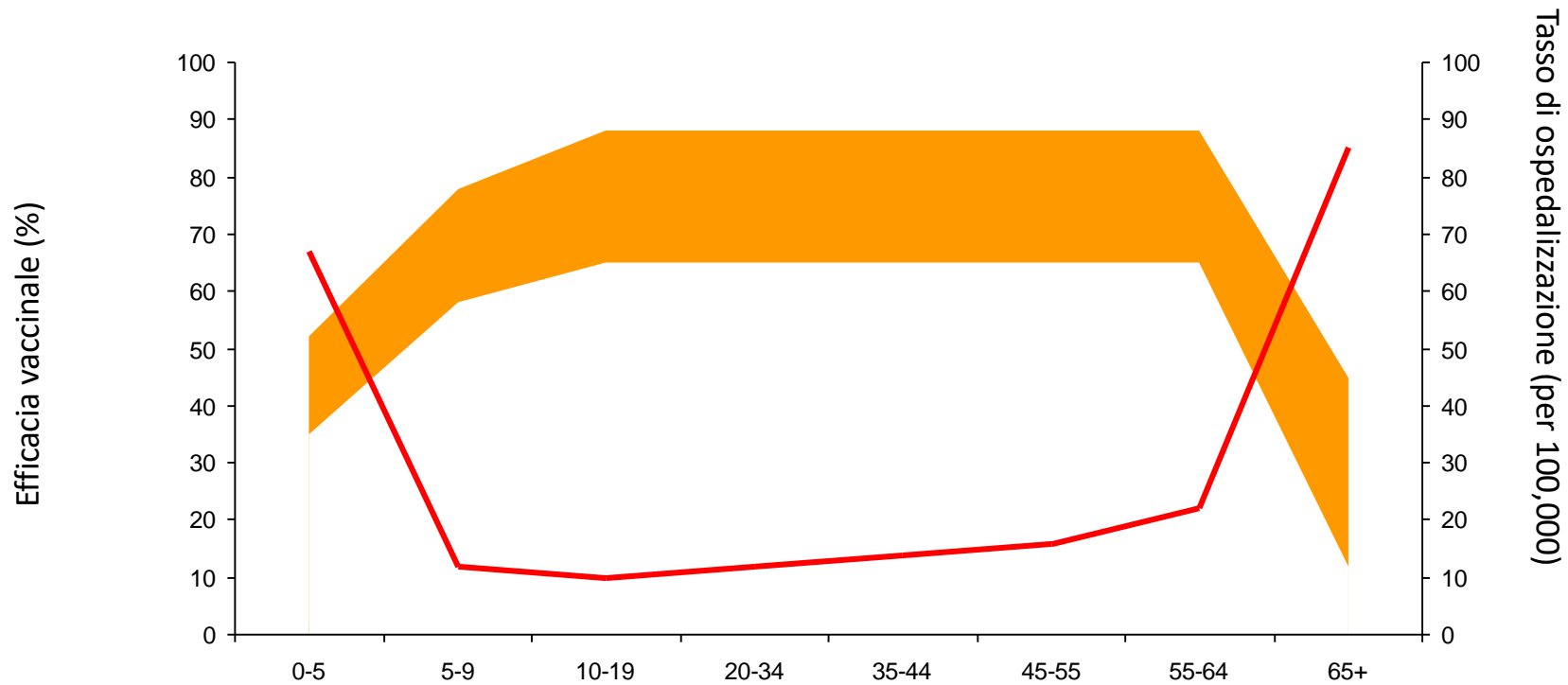
Vere

- Lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici).
- Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose o una reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, **costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione**, che va rimandata a guarigione avvenuta.
- Guillain-Barrè
 - un'anamnesi positiva per sindrome di insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale
 - insorta da più di un anno è motivo di precauzione; sebbene i dati disponibili siano limitati, i vantaggi della vaccinazione antinfluenzale giustificano la somministrazione del vaccino annuale nei soggetti ad alto rischio di complicanze gravi dalla malattia

False

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche.
- Malattie acute di lieve entità.
- Allattamento
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune.

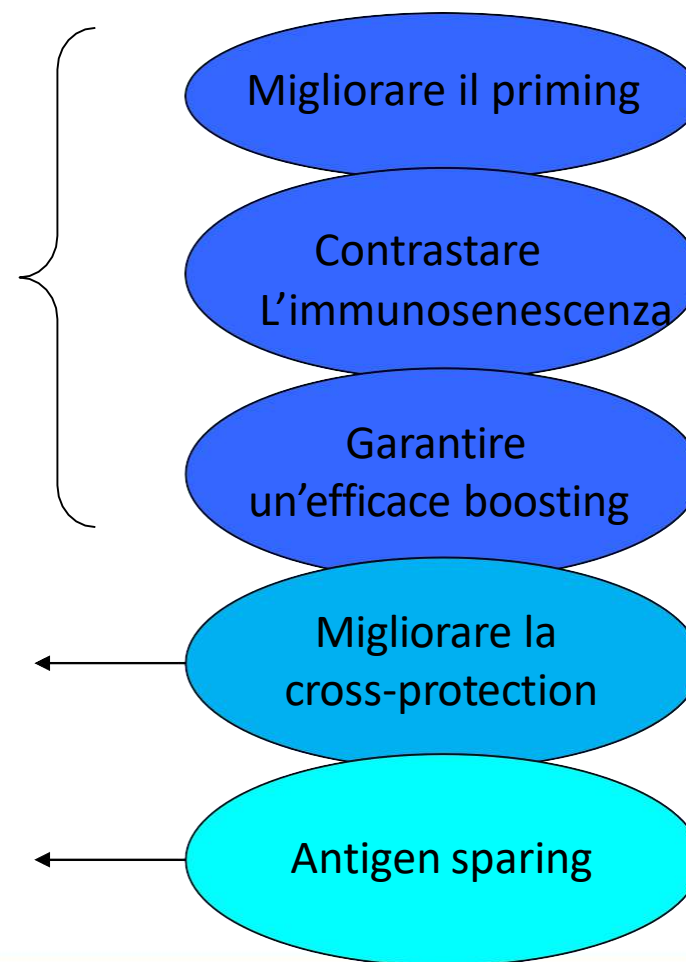
Efficacia del vaccino influenzale ed ospedalizzazione per classe di età



Nichol, Vaccine 2003
Goodwin K et al., Vaccine 2006
Grubeck-Loebenstein et al., Nature Med 1998
Jefferson et al., Cochrane Database Syst Rev 2008

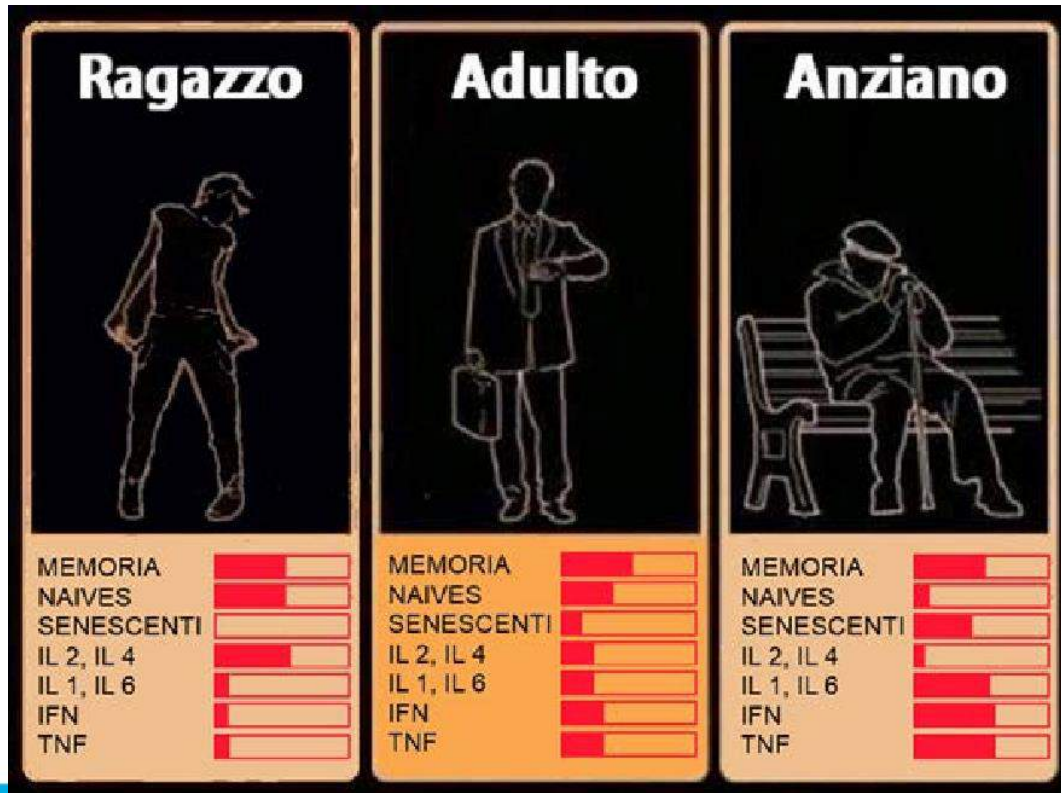
Problematiche per la scelta di un vaccino influenzale

- Immunogenicità ed efficacia in alcune popolazioni:
 - bambini
 - anziani
 - pazienti con patologie croniche
- Mismatching tra virus circolanti e ceppi vaccinali
- Garantire un'elevata immunogenicità con ridotte dosi di Ag





Sistema immunitario che cambia: esempio negli anziani



- più suscettibili ad infezioni
- a maggiore rischio di co-morbidità

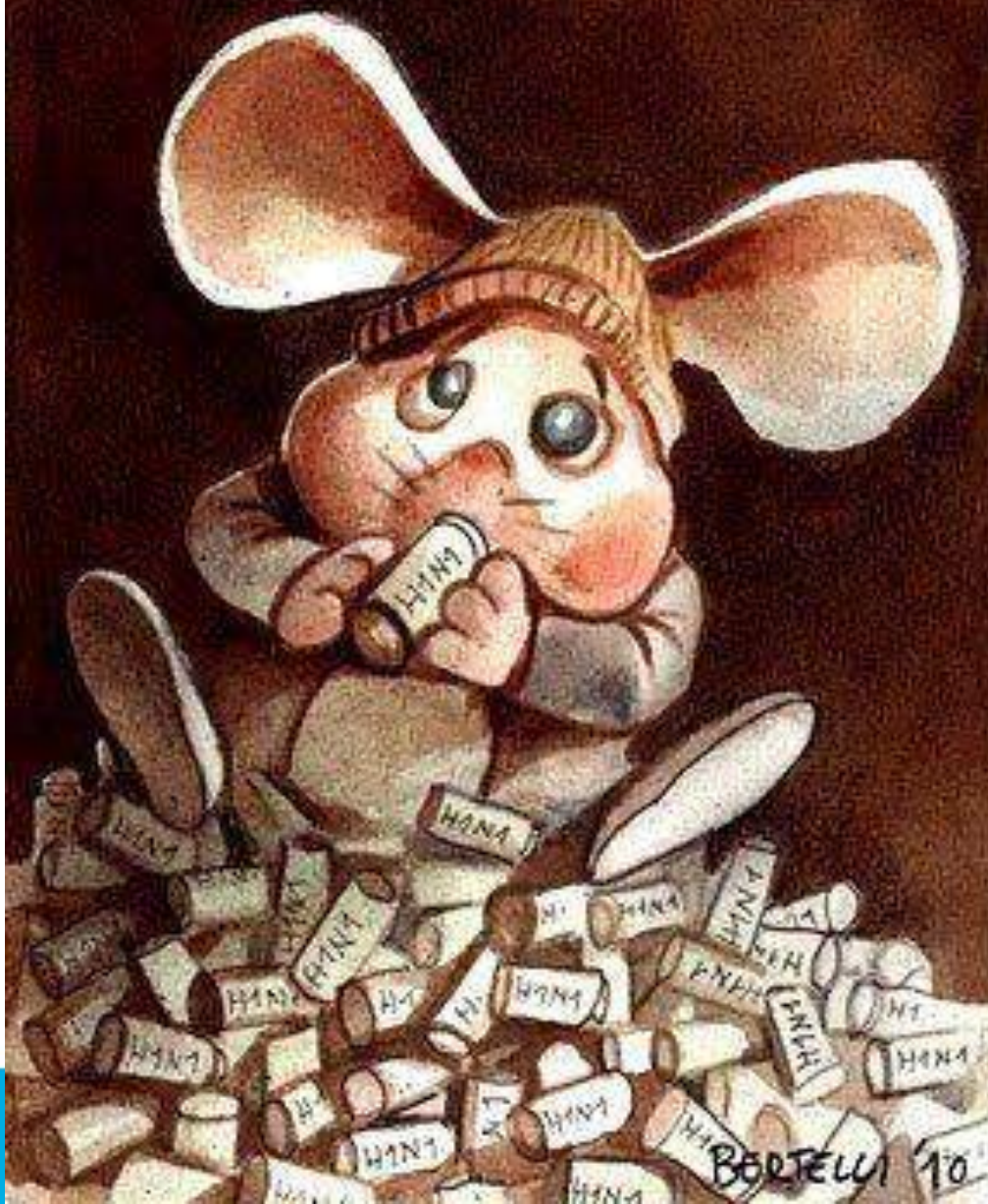
Mismatch antigenico tra virus circolanti e ceppi virali, 1995-2013

Season	Northern Hemisphere vaccine strains			Circulating strains in Europe and USA		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
1995/96	Texas/91	Johan/94	Beijing/93	Texas/91	Johan/94	Beijing/93
1996/97	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93
1997/98	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Syd/97	Harbin/94
1998/99	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	Bay/95+Beij/95	Syd/97	Beijing/93
1999/00	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	NewCal/99	Syd/97	Beijing/93
2000/01	NewCal/99	Pan/99	Yaman/98	Bay/95+NC/99	Syd/97	Sichuan/99
2001/02	NewCal/99	Pan/99	Sich/99 (Y)	NewCal/99	Syd/97	Sic/99+HK01
2002/03	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02(Pan/99)	Sic/99+HK01
2003/04	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02	Jiangs/03
2004/05	NewCal/99	Wyom/03	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Calif/04	J/03+Mal/04
2005/06	NewCal/99	Calif/04	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Cal/04+Wis/05	J/03+Mal/04
2006/07	NewCal/99	Wiscons/05	Malays/04 (V)	NC/99+Sal/06	Wisc/05	J/03+Mal/04
2007/08	Salomsl/06	Wiscons/05	Malays/04 (V)	Sal/06+Bris/07	Wisc/05+Bri/07	Bri/07+Mal/04
2008/09	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)
2009/10	Bris/07	Bris/07	Bris/07 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2010/11	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2011/12	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V) + Wisc/10 (Y)
2012/13	California/7/2009	Victoria/361/2011	Wisconsin/1/2010 (Y)	Calif/09	Victoria/361/2011	Bris/08 (V) + Mass12 (Y)
2013/14	California/7/2009	Victoria/361/2011	Massachusetts/2/2012 (Y)			





SMALTIMENTO DEI VACCINI



INGRESSO
ZIONALE





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

(Luca Nava)

KOTIΦMKIИ.it

Sicurezza dei vaccini anti- influenzali

- I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto **non possono essere responsabili** di infezioni da virus influenzali.
- Le infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza **possono essere provocate da molteplici altri agenti** batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.
- Gli effetti collaterali comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in **reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.**
- Le reazioni sistemiche comuni includono **malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni**



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



2010

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.



2010

IN1 – Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17



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

Schultze et al. 2008.



[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)

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

BRIEF NOTES

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 HR ¹ (95% CI)	Hospitalization HR ¹ (95% CI)	Death 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)

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

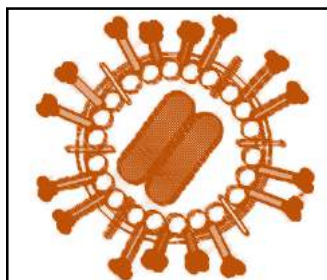
Efficacia vaccinale predetta tramite titoli anticorpali

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%

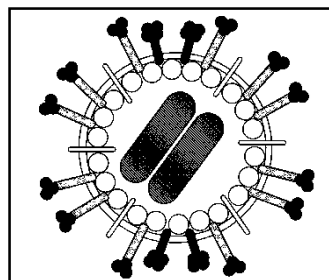
Efficacia vaccinale contro influenza confermata in laboratorio

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%

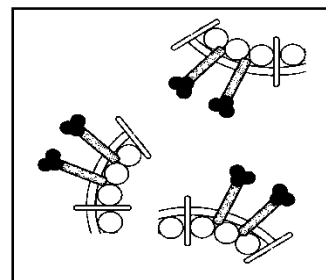
Il razionale dell'uso di adiuvanti nei vaccini antinfluenzali



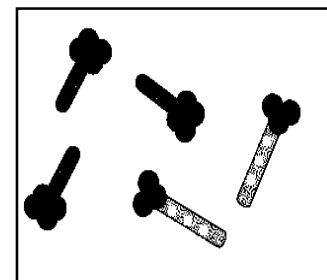
Vivo attenuato



Ucciso a virione intero



Frammentato (*split*)



A subunità

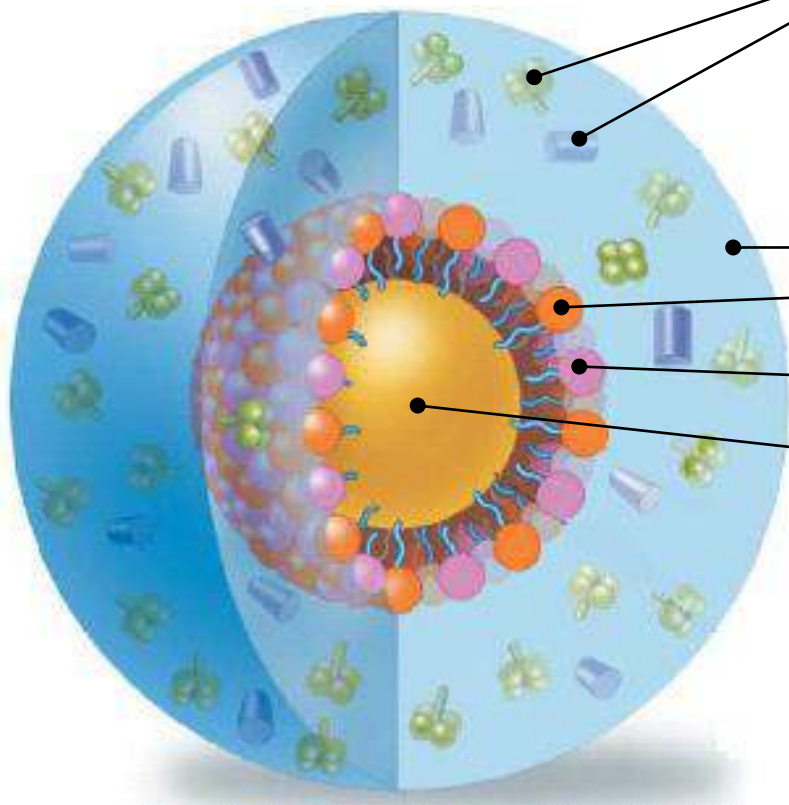
Aumento purificazione

Diminuzione reattogenicità

Diminuzione immunogenicità

L'uso di adiuvanti permette di...





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

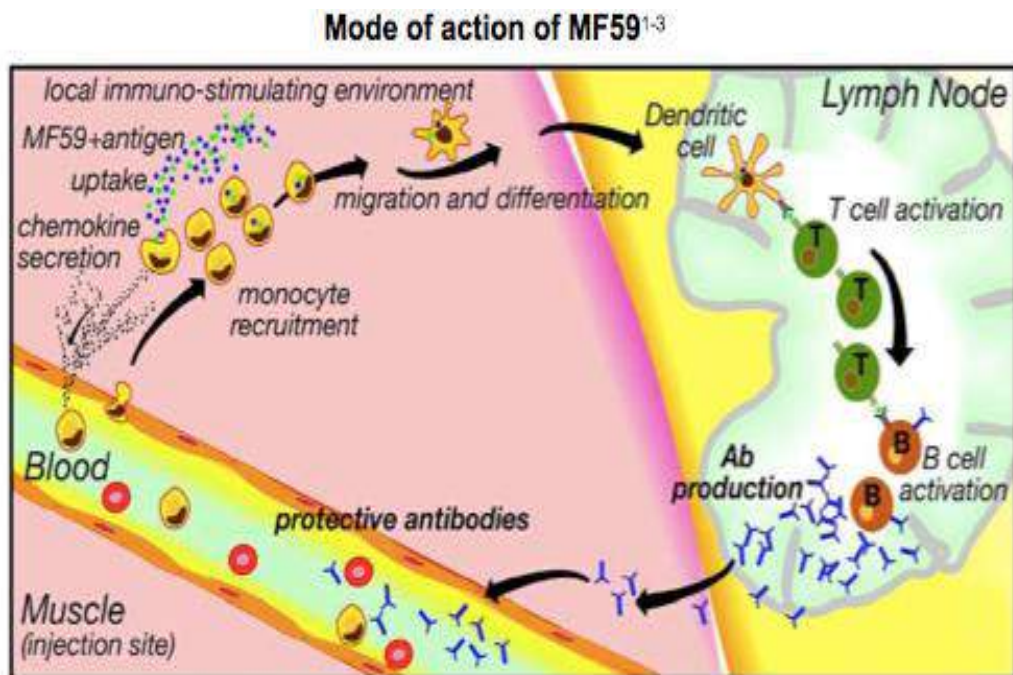
Span 85 (0,5%) sorbitan trioleato, agente surfattante
non ionico, solubile in olio

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.



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

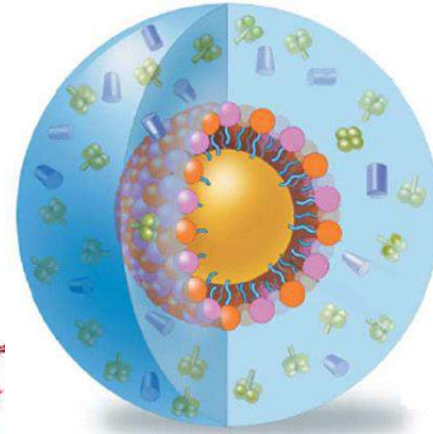
La disponibilità dell'antigene può essere limitata. Ridurre la quantità di antigeni per dose.

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.

Vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59[®]

- Vaccino adiuvato è stato autorizzato in Italia nel 1997
- Attualmente è autorizzato in circa 30 Paesi del mondo per l'immunizzazione dei soggetti over 65
- In totale, sono stati somministrati circa 100 milioni di dosi
- MF59[®] è stato utilizzato su larga scala durante l'ultima pandemia
- Può essere co-somministrato sia con PCV13 che con PPV23
- La formulazione pediatrica è autorizzata in Canada
- **L'uso preferenziale nei soggetti over 65 nel Regno Unito a partire dalla stagione 2018/2019**

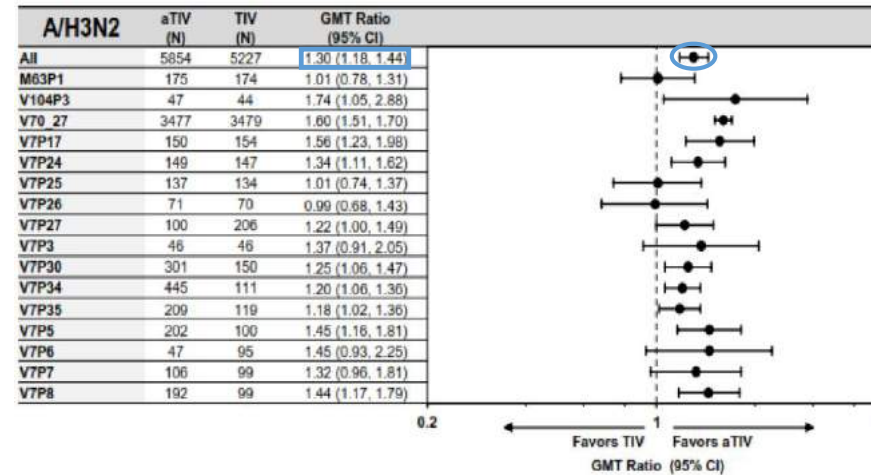
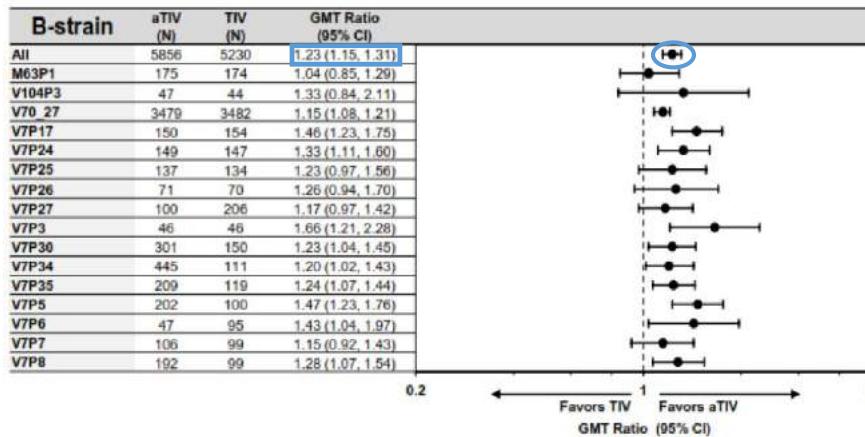
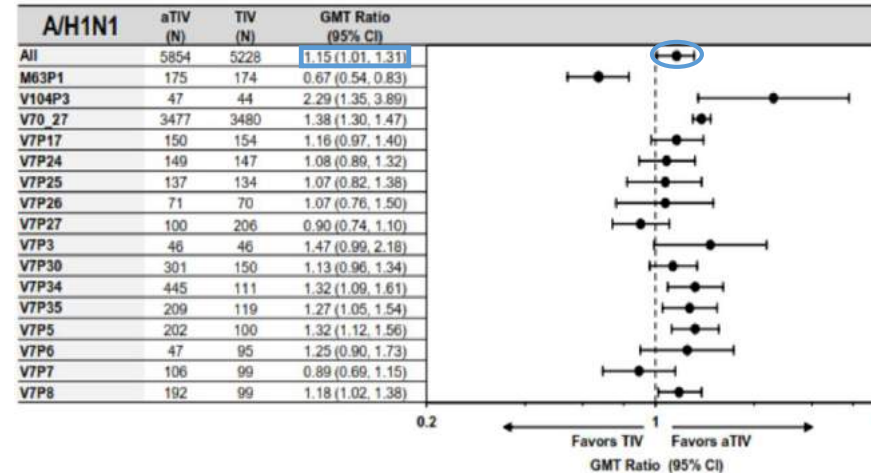


Di Pietro et al. QJPH 2017;6(9); <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-supporting-data-for-adult-vaccines>; <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>; <https://www.england.nhs.uk/publication/vaccine-ordering-for-2018-19-influenza-season-letters/>; Song et al. Vaccine 2017;35(2): 313-20; Song et al. Vaccine 2015;33(36): 4647-52



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)



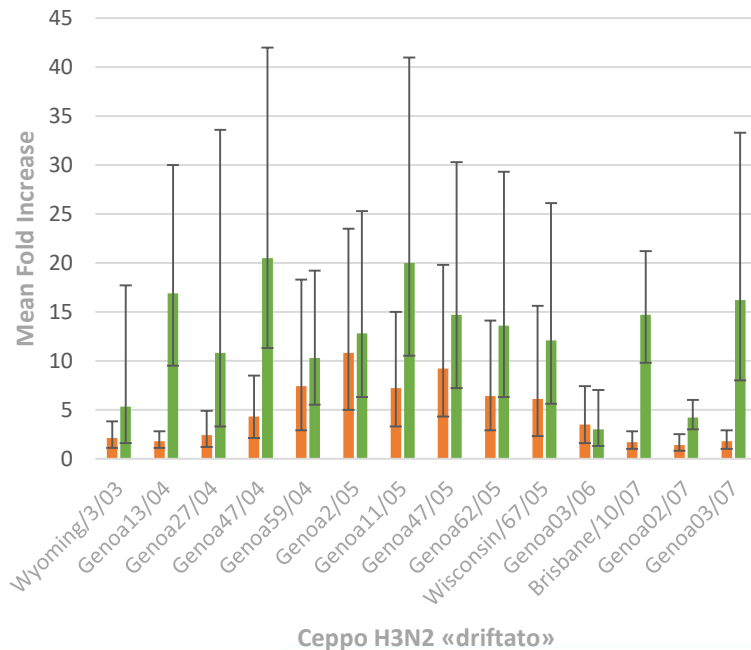
Vaccine

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



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



Ceppo H3N2 «driftato»

■ Non adjuvato ■ Adjuvato

B



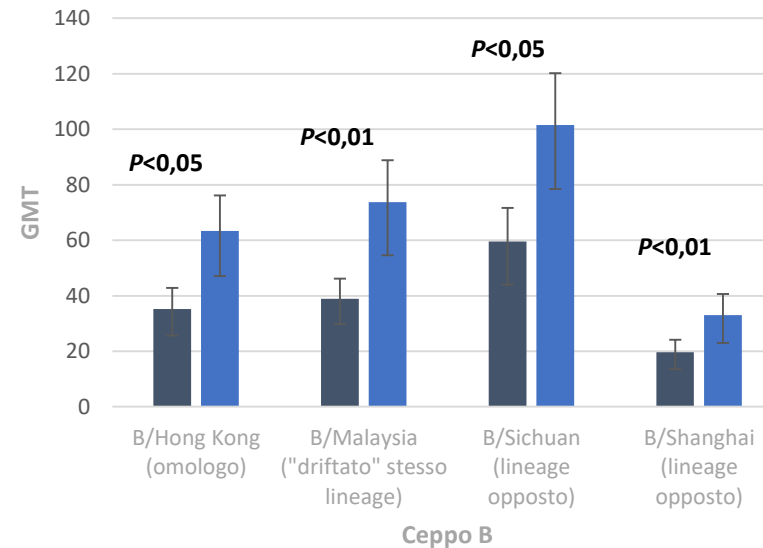
Vaccine

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



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 ^{a, *}






■ 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

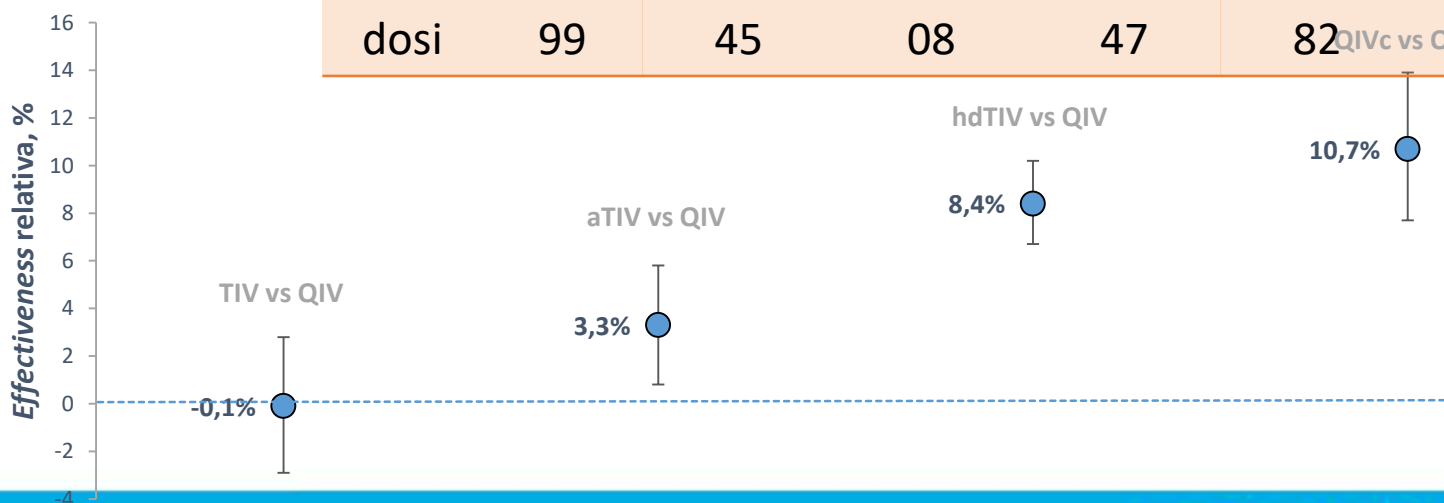


L'efficacia sul campo: stagione influenzale 2017/2018

- **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:**

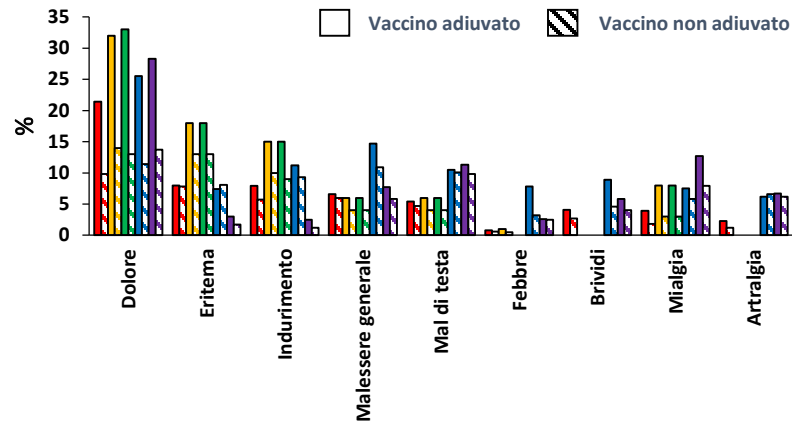
Vacci no	QIVc	QIV	hdTIV	aTIV	TIV	TOTALE
N	653.0	1.844.7	8.449.5	1.465.7	1.007.0	13.420.1
dosi	99	45	08	47	82	81



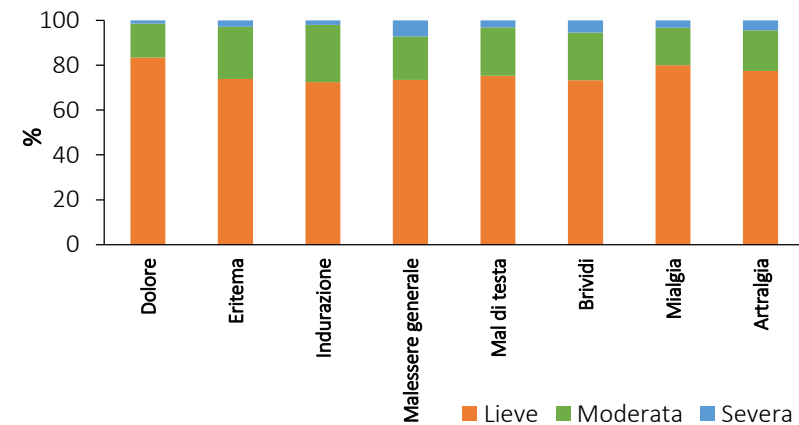
Tollerabilità e sicurezza del vaccino adiuvato

Reazioni avverse sollecitate (stime meta-analitiche)

Frequenza



Gravità



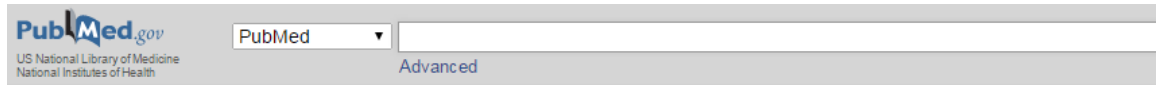
Reazioni avverse spontanee/non sollecitate (stima *pooled*)

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



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 JY](#)¹, [Cheong HJ](#)², [Hyun HJ](#)³, [Seo YB](#)⁴, [Lee J](#)⁴, [Wie SH](#)⁵, [Choi MJ](#)³, [Choi WS](#)³, [Noh JY](#)¹, [Yun JW](#)³, [Yun JG](#)³, [Kim WJ](#)¹.

⊕ 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 ≥ 60 years 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 $OI \geq 8$ 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 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”.

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

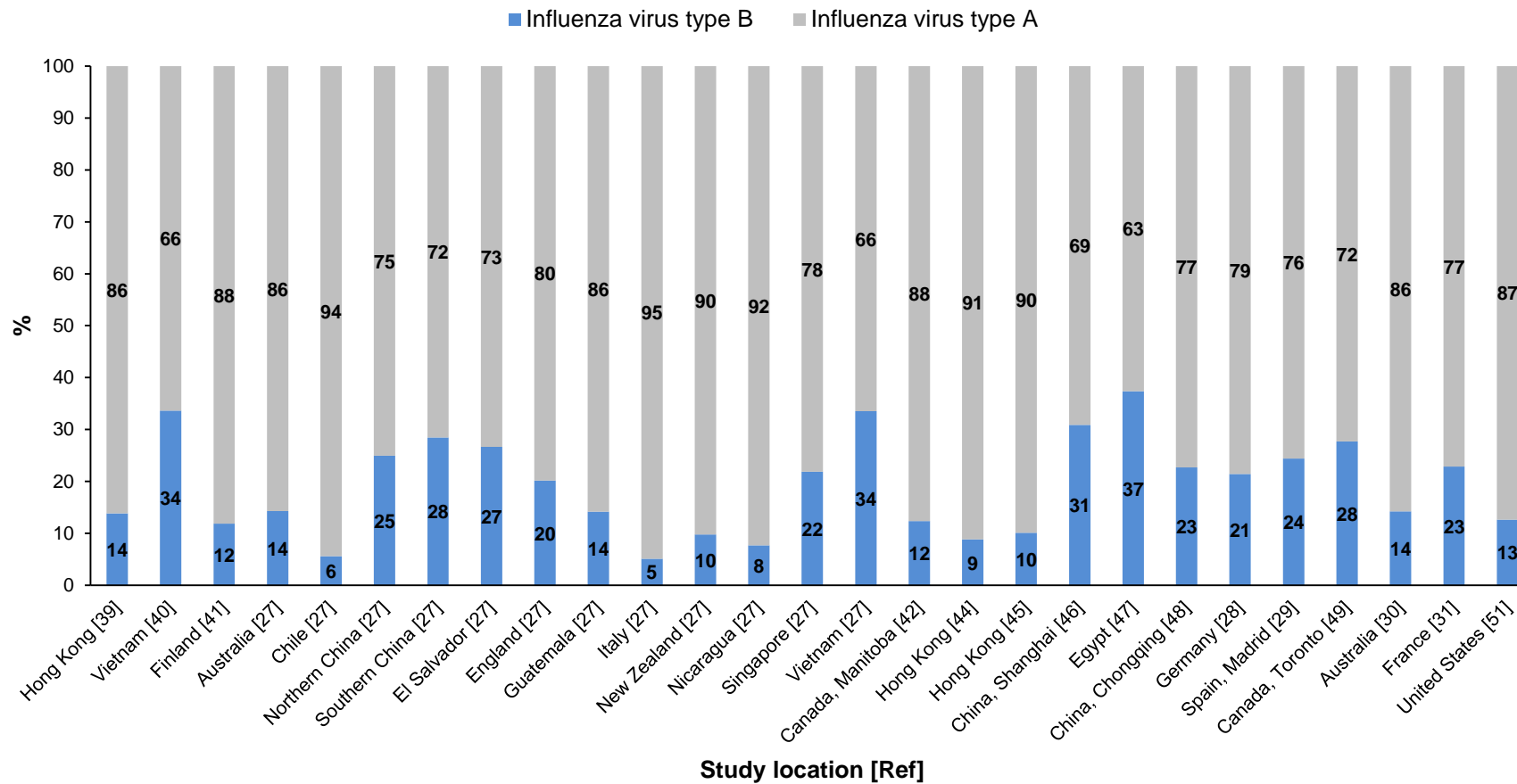


[Browse Accepted Articles](#)
Accepted, unedited articles published online and citable. The final edited and typeset version of record will appear in future.

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

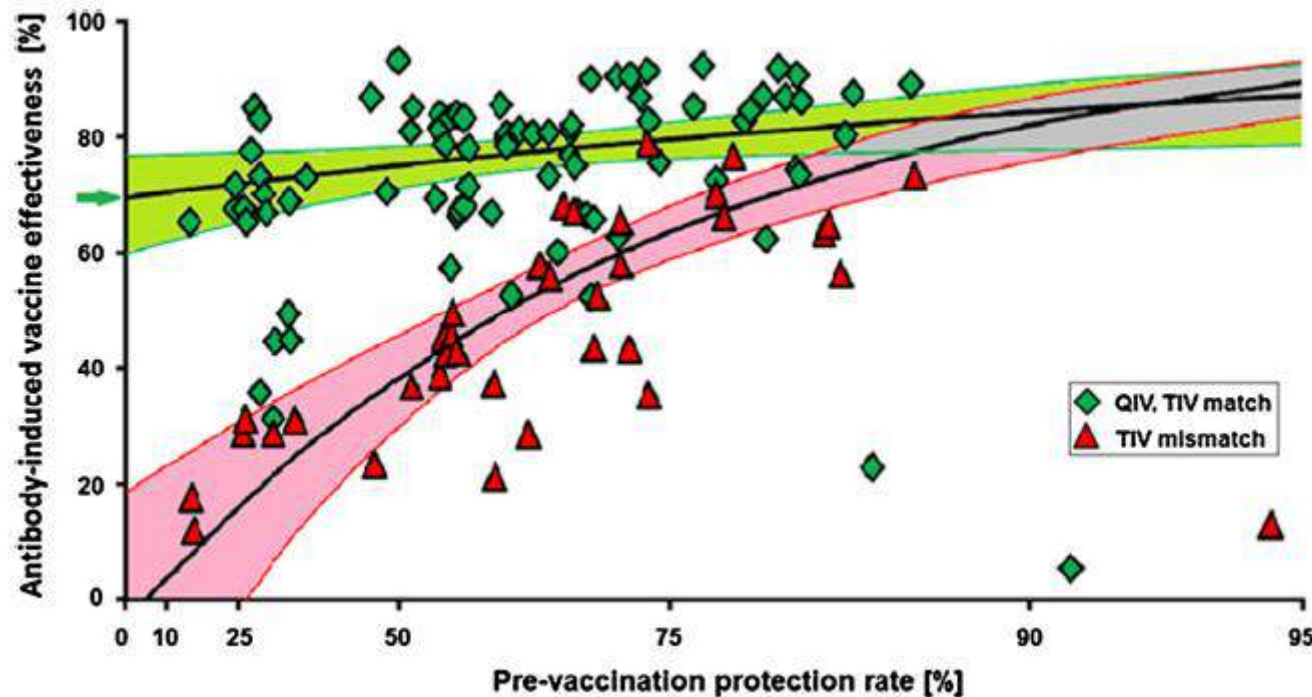
^bErasmus Medical Center, Department of Viroscience, Rotterdam, The Netherlands

^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



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

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



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.

Contents lists available at ScienceDirect
Vaccine
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Influenza B vaccine lineage selection—An optimized trivalent vaccine

Ana Mosterín 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

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



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



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>

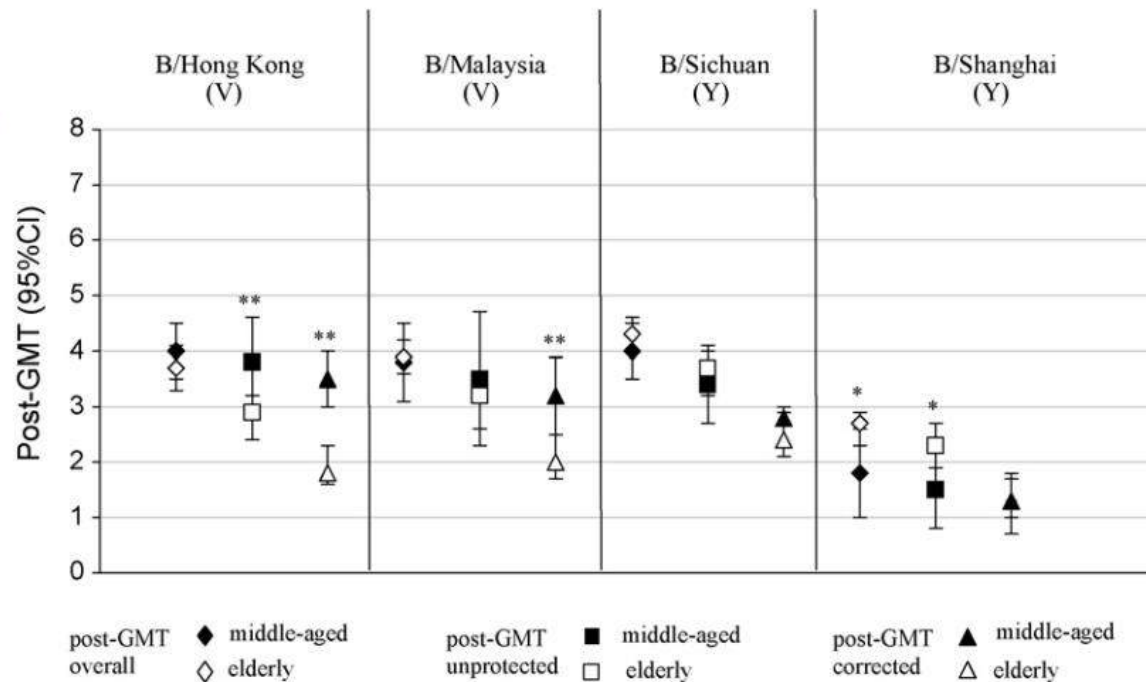
Get rights and content

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.

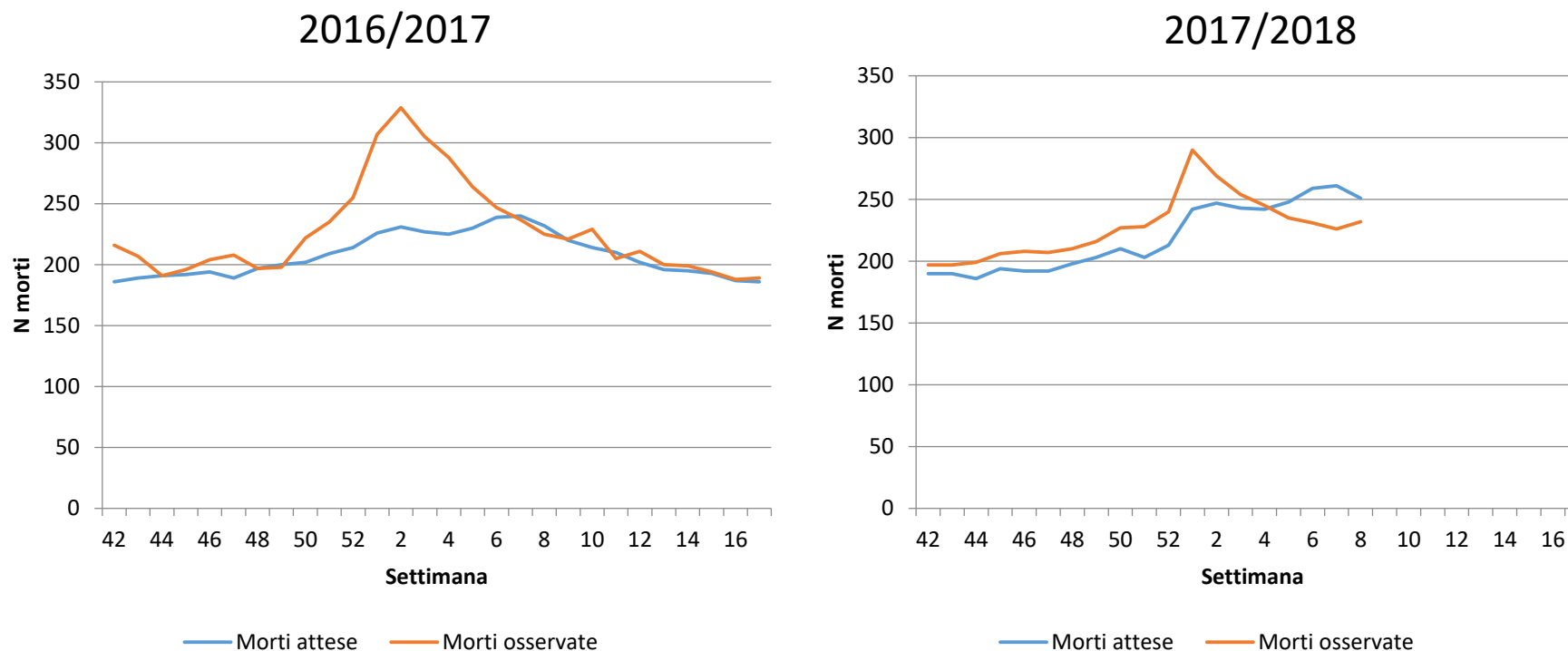
Ceppo B omologo

Ceppo B Dell stesso lineage ma «driftato»

Ceppi del lineage opposto



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.

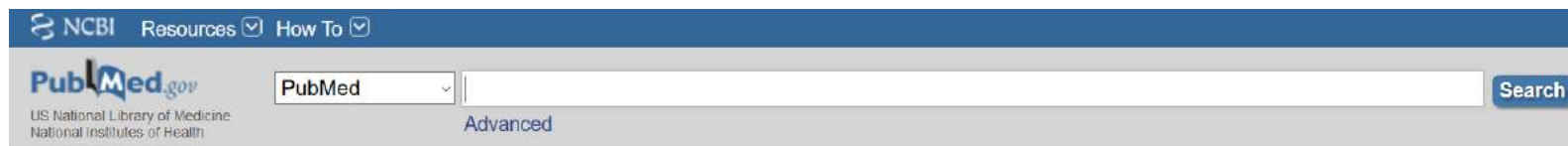
QUINDI:

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



Alcune considerazioni

- Tante valide opzioni per il controllo dell'influenza
- Adjuvati: Importanti risultati in termini di
 - migliore immunogenicità
 - negli anziani
 - nei gruppi a rischio
 - Cross protection o più antigeni
 - Antigen sparing
- Quali saranno gli ulteriori sviluppi per i vaccini influenzali?

Influenza poses a constant pandemic threat



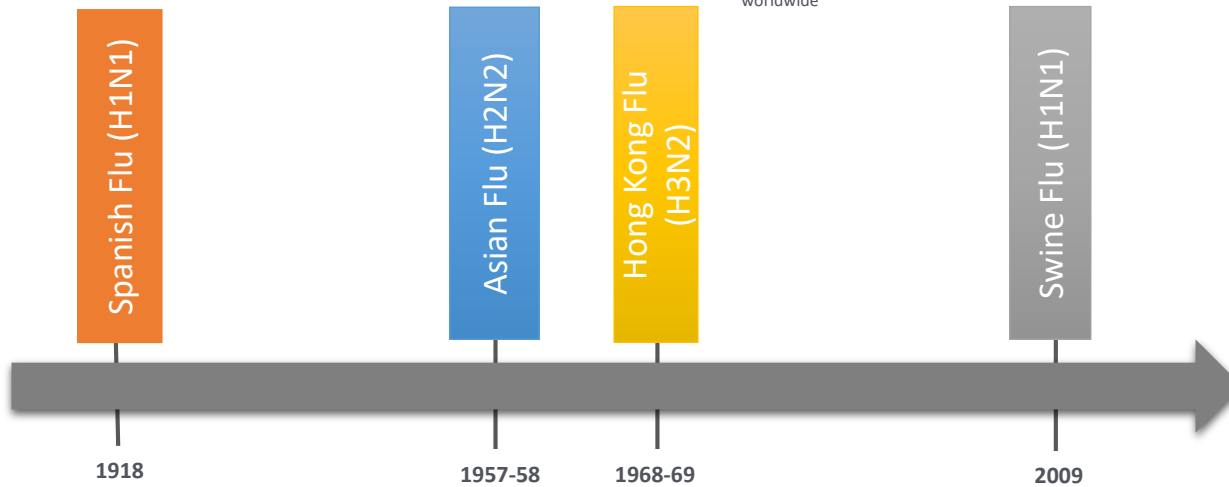
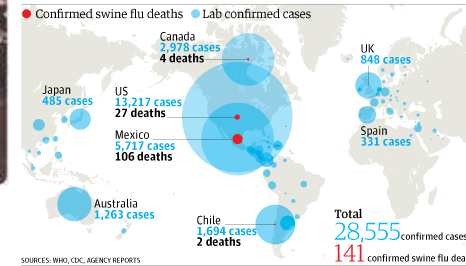
Infected est. 500 million people
(1/3 of the world's population)
675,000 deaths in the US
20-50 million deaths worldwide

1957 Asian flu:



Hong Kong Flu 1968-1969
34,000 deaths in the US
1 million deaths worldwide

Swine flu cases

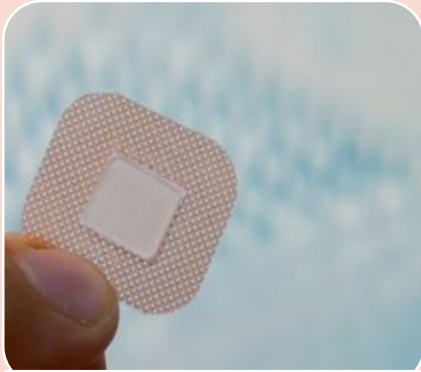




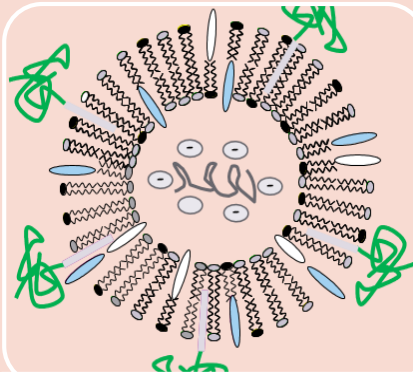
Leading innovator through world-class research

- Adjuvants that enhance influenza vaccine efficacy
- Cell culture-derived influenza vaccine technology
- Assay development for testing influenza vaccine potency
- Viral seed technology aimed to speed response and improve vaccine match.

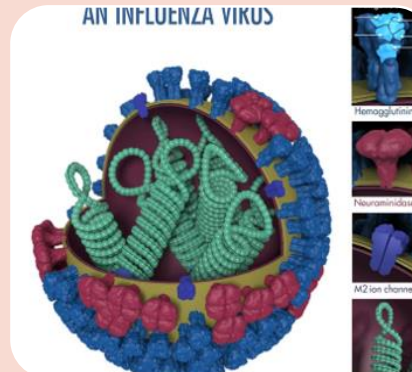
Future directions for influenza vaccine innovation



Alternate routes
of delivery



Novel sources of
antigen

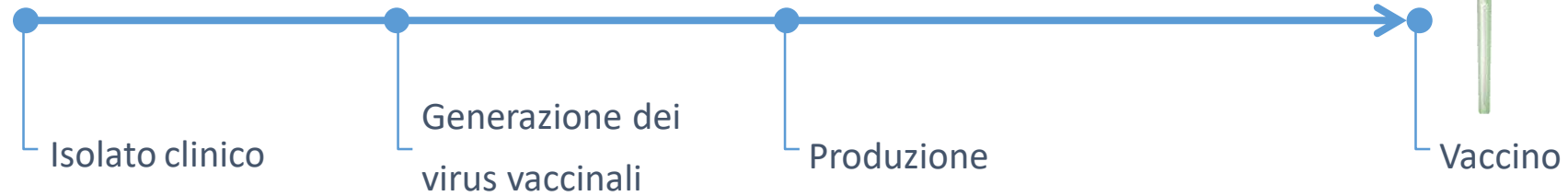


Universal
Vaccine

Il processo produttivo dei vaccini antinfluenzali



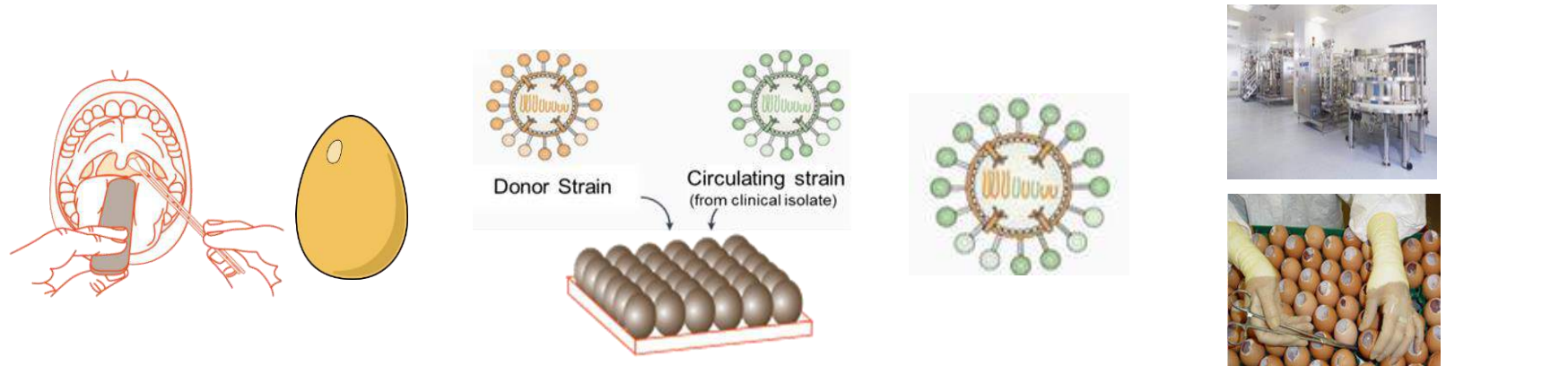
Selezione dei ceppi



- **Fattori che determinano il *mismatch* antigenico:**

- *Drift* antigenico naturale
- Selezione inaccurata dell'antigene vaccinale
- Impossibilità di generare i virus candidati da includere nei vaccini
- Mutazioni dovute all'adattamento del virus alle uova

Da dove provengono i virus vaccinali attualmente disponibili



Campione clinico:
i virus vengono isolati in
coltura cellulare per la
caratterizzazione
antigenica

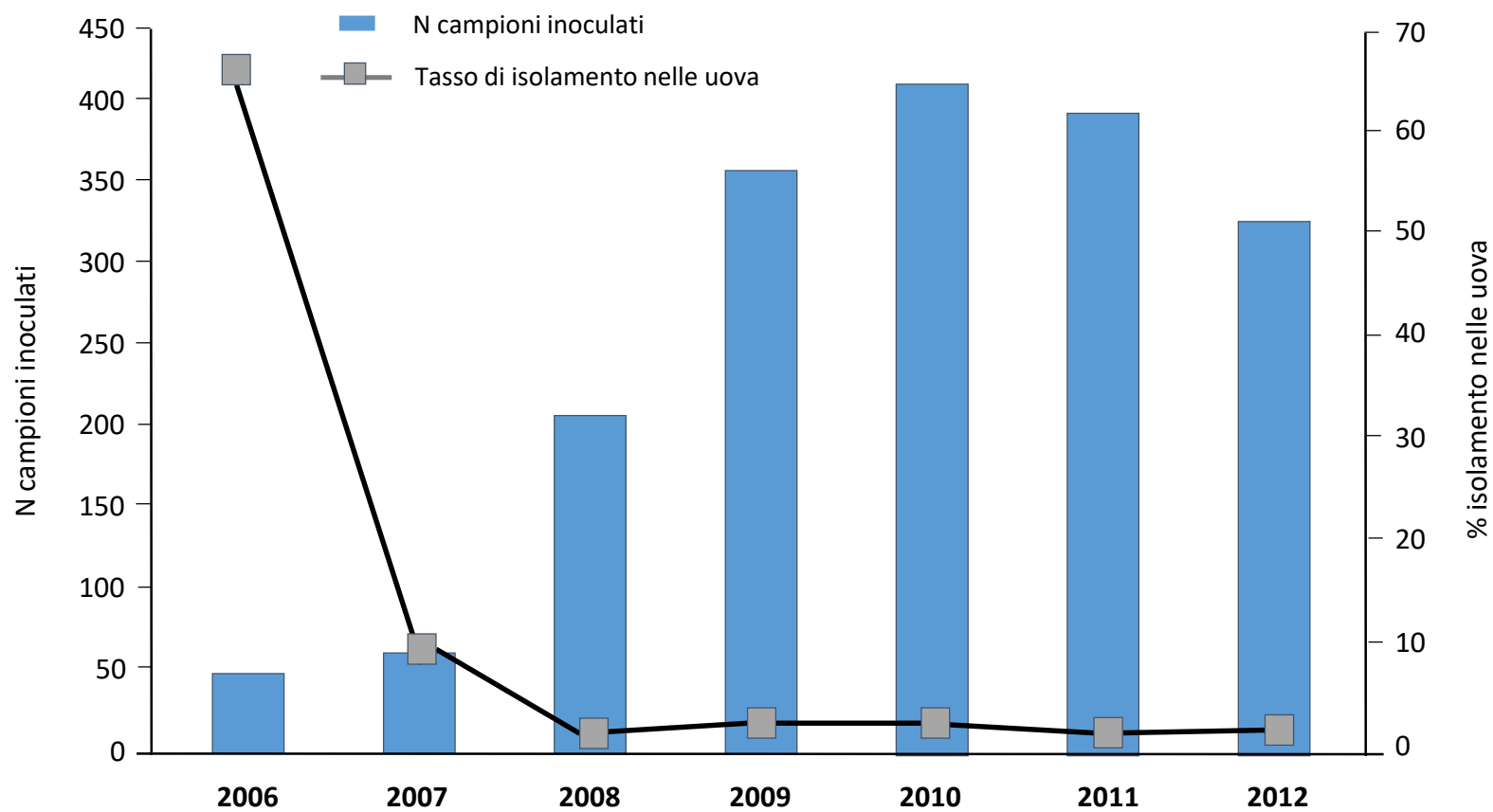
I ceppi selezionati
vengono isolate nelle
uova

Riassortimento
nelle uova

Ceppi riassortenti ad
alta crescita vengono
caratterizzati e quindi i
ceppi candidati da
includere nel vaccino
sono selezionati

I ceppi candidati
vengono adattati
al fine di creare i
virus *seed* usati
per la produzione
del vaccino

Challenge: il tasso di isolamento nelle uova basso



La coltura cellulare MDCK è una piattaforma alternativa per la produzione dei vaccini antinfluenzali (I



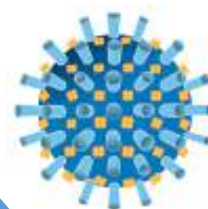
Produzione tradizionale: uova

- Tempi di produzione relativamente lunghi
- Alcuni passaggi di manipolazione sono "aperti"



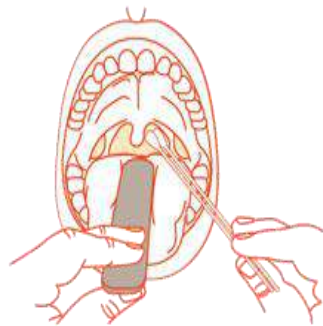
Coltura cellulare

- Altamente scalabile/modulare ed efficiente
- Materiali prontamente disponibili
- Bioreattori a sistema chiuso



La coltura cellulare MDCK è una piattaforma alternativa per la produzione dei vaccini antinfluenzali (II)

- Madin-Darby Canine Kidney cells (MDCK; coltura cellulare mammifera)
- MDCK è altamente selettiva per la crescita dei virus influenzali e non altri virus umani



Prelievo del campione; il virus è isolato in cellule per la caratterizzazione antigenica

I ceppi isolati sono propagati nella coltura cellulare MDCK

I ceppi ad alta crescita sono caratterizzati e i ceppi candidati da includere nel vaccino sono selezionati

I ceppi selezionati sono utilizzati nella produzione di QIVc

I *seed* derivati da coltura cellulare sono approvati dalla FDA e dall'OMS



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
Silver Spring MD 20993

SUPPLEMENT APPROVAL

Our STN: BL 125408/174

Seqirus, Inc.
Attention: Loksikh Ganorkar
45 Sydney Street
Cambridge, MA 02139

August 31, 2016

Dear Ms. Ganorkar:

We have approved your request to supplement your Biologics License Application for Influenza Vaccine (Flucelvax[®]) manufactured at your Holly Springs, North Carolina facility to include the use of MDCK cell isolated candidate vaccine virus strains obtained from two supporting WHO Collaborating Centers (the Centers of Disease Control and Prevention and the Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory) for the manufacture of monovalent bulks.

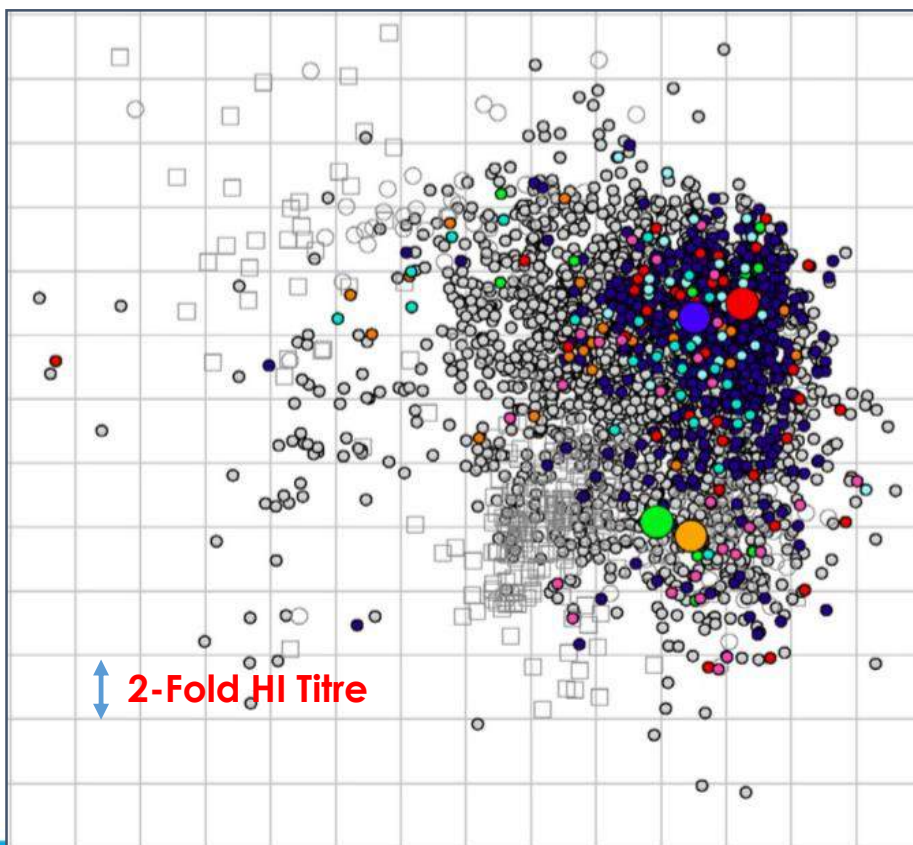
We will include information contained in the above-referenced supplement in your biologics license application file.

Sincerely yours,

Jerry P. Weir, Ph.D.

I ceppi A(H3N2) derivati dalla coltura cellulare hanno un *match* migliore rispetto agli analoghi coltivati nelle uova

Analisi antigenica dei virus H3N2 circolanti: ottobre 2012 – gennaio 2013



Ceppi vaccinali derivati dalle uova

- H3N2 A/Victoria/361/2011
- H3N2 A/Texas/50/2012

Ceppi vaccinali derivati dalla coltura cellulare

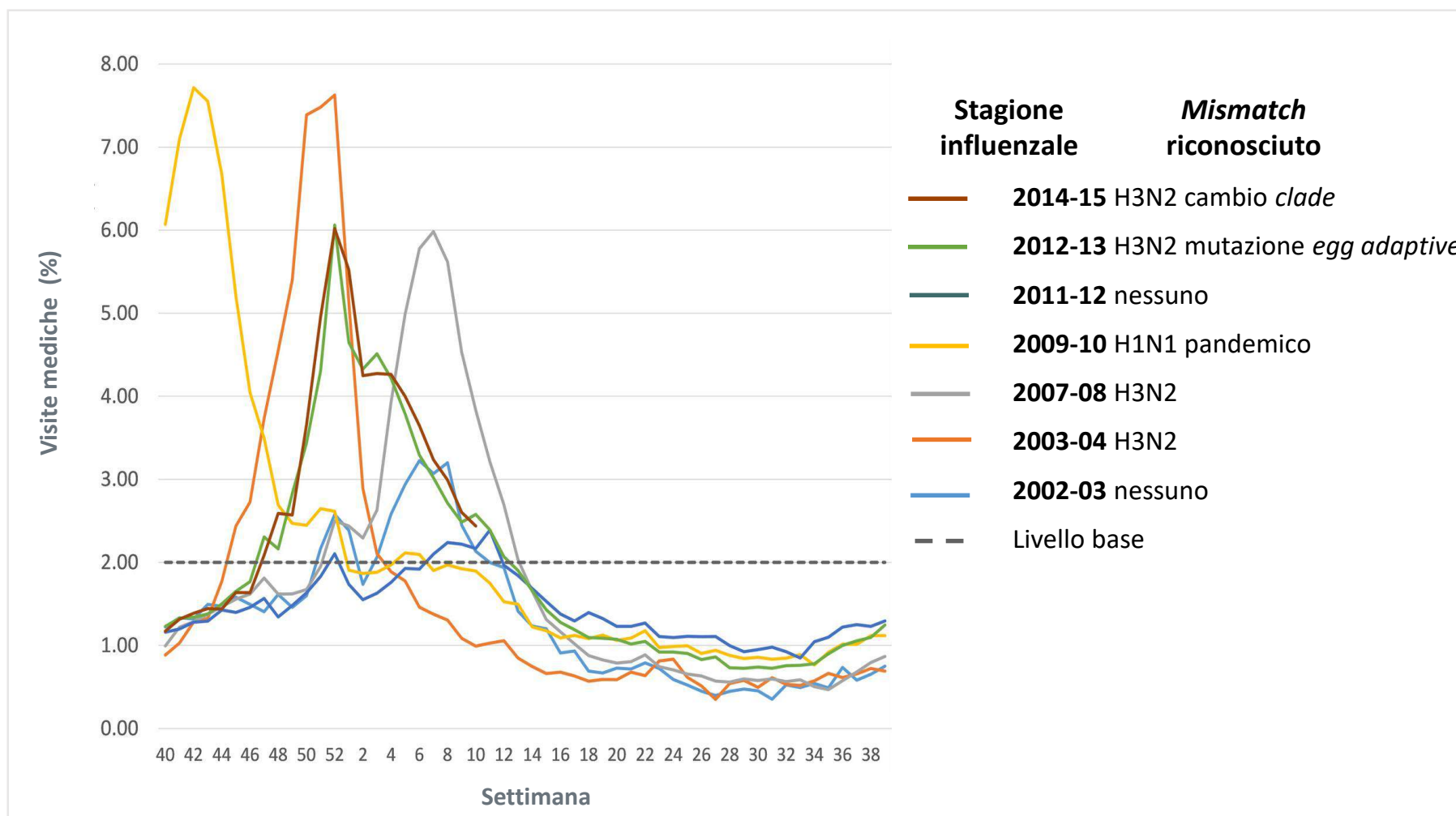
- H3N2 A/Victoria/361/2011
- H3N2 A/Texas/50/2012

- I virus simili antigenicamente si trovano all'interno di 2 quadrati
- I cerchi piccoli sono i virus circolanti nella stagione 2012 – 2013
- La cartografia antigenica mostra che i ceppi A(H3N2) coltivati nella coltura sono molto simili ai virus selvaggi
- Per la stagione 2013-2014 (emisfero nord) l'OMS ha raccomandato il virus A(H3N2) antigenicamente simile al prototipo propagato nella coltura cellulare (A/Victoria/361/2011)

Il *mismatch* antigenico dovuto alle mutazioni *egg-adaptive* è un fenomeno frequente

Clade dei ceppi circolanti	% isolati	% isolati antigenicamente simili (match) al ceppo propagato nelle uova	% isolati antigenicamente simili (match) al ceppo propagato in coltura cellulare	
A/H3N2 – 3C.2a (Vaccinale)	45%	69%	97%	+41%
A/H3N2 – 3C.2a1 (Drifted)	55%	27%	96%	+256%

MISMATCH antigenico dell'H3N2 è associato con una più alta frequenza delle visite mediche per la sindrome influenzale



Possibili cause «naturali» della ridotta efficacia dei vaccini tradizionali contro il sottotipo h3n2

I centri collaborativi dell'OMS hanno dimostrato che il *mismatch* antigenico tra i ceppi H3N2 vaccinali e quelli circolanti è associato all'efficacia bassa dei vaccini

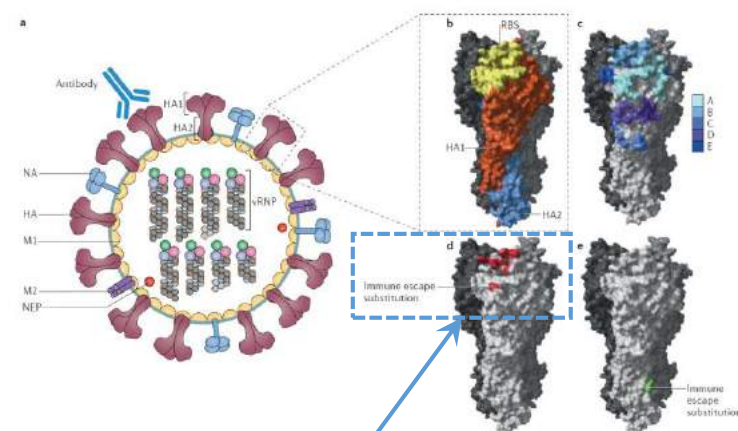
LE CAUSE PRINCIPALI DEL *MISMATCH*

Deriva antigenica/riassortimento all'interno del sottotipo H3N2

Rispetto ai ceppi H1N1 e B, il tasso di mutazione è significativamente più alto nei ceppi appartenenti all'H3N2. Infatti, le nuove varianti antigeniche dell'H3N2 compaiono in media ogni 2-5 anni, mentre per il virus H1N1 e B tale periodo è più lungo (3-8 anni).

Il riassortimento tra i ceppi H3N2 è costante e avviene con una frequenza del 3,35%

Mutazioni *egg-adaptive*



Soltanto sette sostituzioni nell'emoagglutina dell'H3N2 (ubicate nel sito di legame al ricettore - RBC) sono responsabili del *drift* antigenico.

A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine

Nicholas C. Wu, Seth J. Zost, Andrew J. Thompson, David Oyen, Conwin M. Nycholat, Ryan McBride, James C. Paulson, Scott E. Hensley, Ian A. Wilson

Published: October 23, 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006682>

- La recente diminuzione dell'efficacia vaccinale nei confronti dell'H3N2 è un problema di Sanità Pubblica maggiore
- Le mutazioni dell'emoagglutinina generate durante la produzione tradizionale dei vaccini (passaggio seriale del virus nelle uova) alterano l'antigenicità e quindi l'efficacia vaccinale
- La sostituzione L194P è una di tali mutazioni ed è di frequente riscontro nei ceppi H3N2 propagati nelle uova
- In particolare, la mutazione L194T genera:
 - Diminuzione dell'affinità degli anticorpi e della neutralizzazione del virus fino a 3 volte
 - Alterazione dell'antigenicità dell'emoagglutinina

Le osservazioni recenti (I)

- Un campione rappresentativo di 153 isolati dell'influenza A(H3N2) (102 dagli Stati Uniti e 51 internazionali) sono stati caratterizzati antigenicamente tramite l'inibizione da antisieri di furetto verso il ceppo A/Michigan/15/2014 (clade 3C.2a). Quest'ultimo è un ceppo A/Hong Kong/4801/2014-like raccomandato come il componente A(H3N2) da includere nei vaccini per la stagione 2017-2018 (emisfero nord) e 2017 (emisfero sud).
 - Il 97% dei virus è stato ben inibito da antisieri verso il ceppo di riferimento propagato in coltura cellulare
 - **Il 33% dei virus è stato ben inibito da antisieri verso il ceppo di riferimento propagato nelle uova probabilmente a causa delle mutazioni *egg-adaptive* a livello dell'emoagglutinina generate durante la propagazione nelle uova**



Le osservazioni recenti (II)

- **Prof. Scott Hensley** (*Dipartimento di Microbiologia, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA*):
 - *«Sfortunatamente, il problema del ceppo H3N2 subito delle modifiche in seguito ai passaggi nelle uova persisterà l'anno prossimo poiché il nuovo ceppo vaccinale H3N2 derivato dalle uova ha la stessa mutazione critica egg-adaptive T160K...»*
 - *«L'unica soluzione è non usare le uova per la produzione dei ceppi H3N2»*



Le osservazioni recenti (III)

- **Dr. Scott Gottlieb** (*Commissario FDA*):

- «A preliminary analysis of Centers for Medicare & Medicaid Services data indicates that this year [2018], the *cell-based influenza vaccine* appears to have somewhat *better effectiveness* in preventing influenza than the egg-based vaccine»
- «Scientists at the FDA, CDC, and NIH are working diligently to fully understand the basis for this finding, so that all of next year's vaccines can provide better protection in preventing the flu»
- Better understanding why the *cell-based vaccine* offered better protection against H3N2 this season, when compared to the egg-based vaccine, may offer important clues to help improve the production of a more effective H3N2 vaccine for next season»

Retrospective Assessment of the Antigenic Similarity of Egg- vs Cell Culture-Propagated Reference A/H3N2 Influenza Compared with Circulating A/H3N2 (2003-2018)

Obiettivo: valutare il grado di similitudine antigenica tra i ceppi H3N2 circolanti e quelli di riferimento derivati dalle uova o dalla coltura cellulare

Metodi:

I centri Nazionali (partner dell'OMS) raccolgono campioni clinici ->

I centri collaborativi dell'OMS (WHO CC) analizzano i dati ->

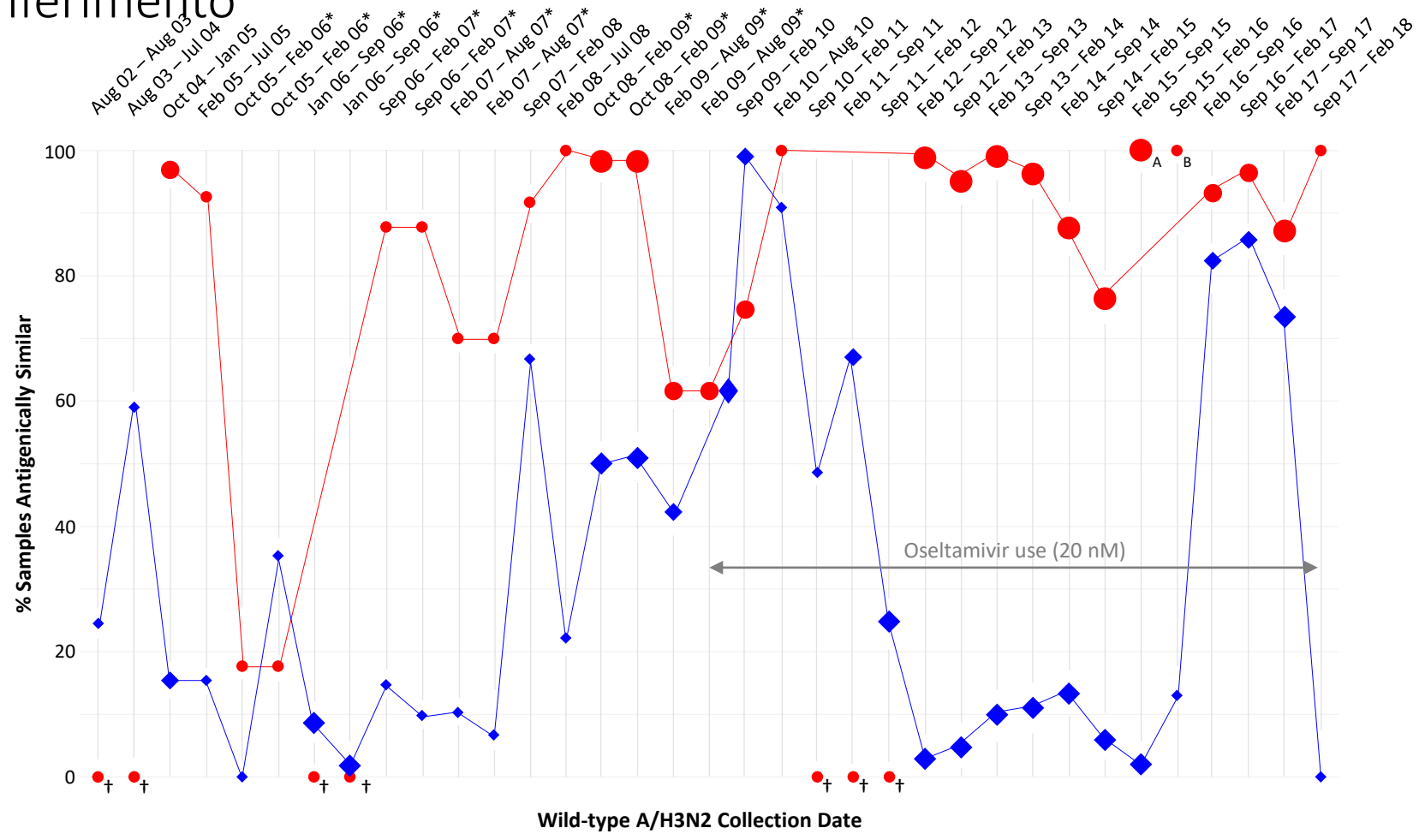
L'OMS stipula le raccomandazioni per la composizione dei vaccini.

È stato condotto uno studio retrospettivo sui dati della caratterizzazione antigenica riportati dal *Francis Crick Institute* (UK):

- Tutti i ceppi appartenenti all'H3N2
- Periodo dello studio: 2003-2018
- Emisfero nord e sud
- Il test di inibizione dell'emoagglutinazione
- Il test di neutralizzazione con riduzione delle placche

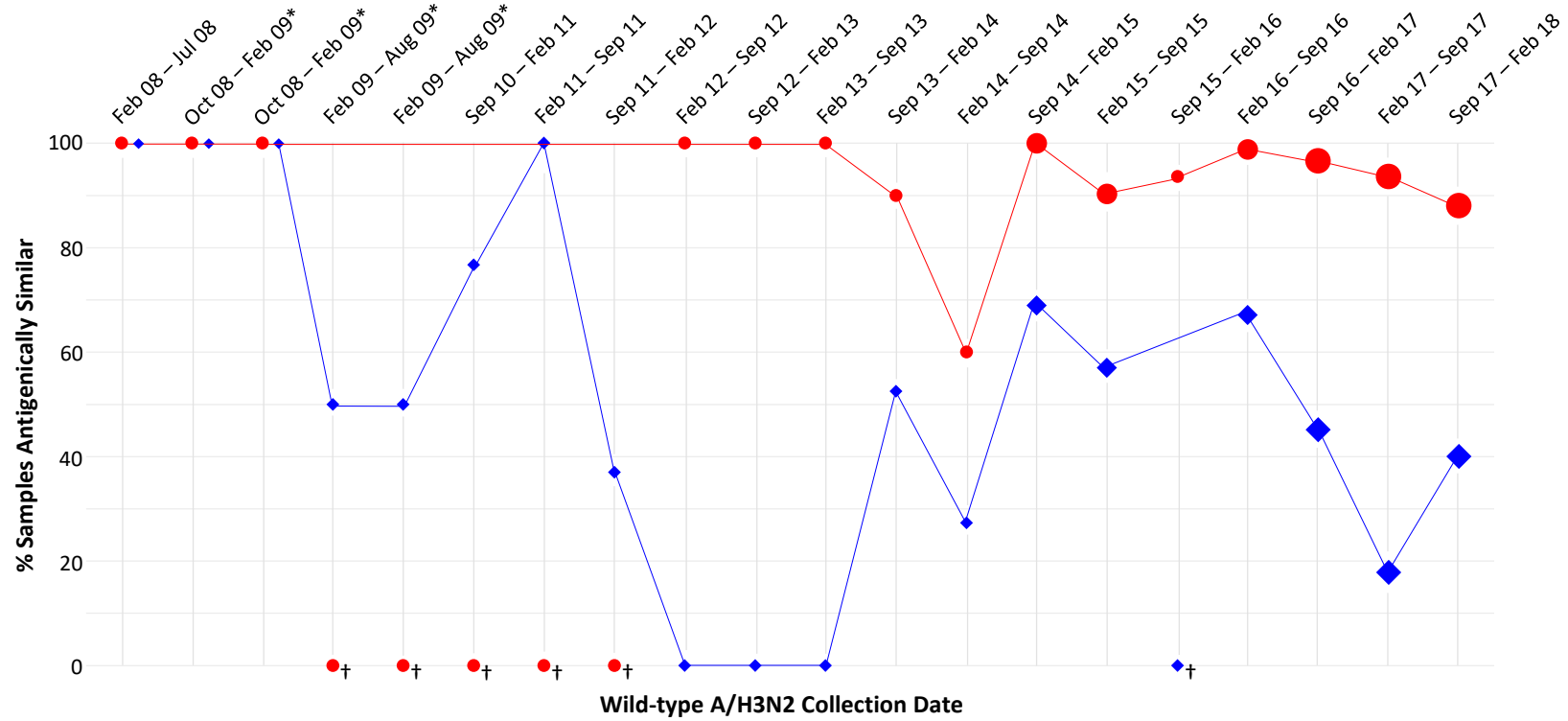


Test hi: % dei virus h3n2 circolanti simile ai ceppi di riferimento



● Cell-propagated virus; n < 50 ◆ Egg-propagated virus; n < 50
● Cell-propagated virus; n = 50 - 99 ◆ Egg-propagated virus; n = 50 - 99
● Cell-propagated virus; n ≥ 100 ◆ Egg-propagated virus; n ≥ 100
 Average N_e isolates: Cell = 90; Egg = 96
 * Two vaccine strains in one season
 † Data values undetermined
 A) ≤ 2-Fold reduction: 50%; 4-fold to ≥ 8-fold: 50% - unable to differentiate decrease in titer for most viruses as outside dynamic range of antiserum
 B) ≤ 2-Fold reduction: 70%; 4-fold to ≥ 8-fold: 30% - unable to differentiate decrease in titer for most viruses as outside dynamic range of antiserum

Test PRNT: % dei virus h3n2 circolanti simile ai ceppi di riferimento



● Cell-propagated virus; n < 50 ◆ Egg-propagated virus; n < 50 Average No isolates: Cell = 56; Egg = 48
● Cell-propagated virus; n = 50 – 99 ◆ Egg-propagated virus; n = 50 – 99 * Two vaccine strains in one season
● Cell-propagated virus; n ≥ 100 ◆ Egg-propagated virus; n ≥ 100 † Data values undetermined





Studi clinici: un'overview

QIVc è stato valutato in 2 studi di fase 3 clinici randomizzati controllati in doppio cieco

Studio 1: adulti

- Stagione influenzale 2013-2014, emisfero nord (Stati Uniti)
- Outcome: non inferiorità (1°) e superiorità (2°); sicurezza
- Popolazione: adulti di età 18-64 anni e anziani di età ≥ 65 anni
- Comparatore: TIVc-1 (B/Yamagata) e TIVc-2 (B/Victoria)

Studio 2: bambini

- Stagione influenzale 2013-2014, emisfero nord (Stati Uniti)
- Outcome: immunogenicità e sicurezza
- Popolazione: bambini di età 4-17 anni
- Comparatore: TIVc-1 (B/Yamagata) e TIVc-2 (B/Victoria)

Bart, et al. Hum Vaccin Immunother. 2016; Hartvickson, et al. Int J Infect Dis. 2015

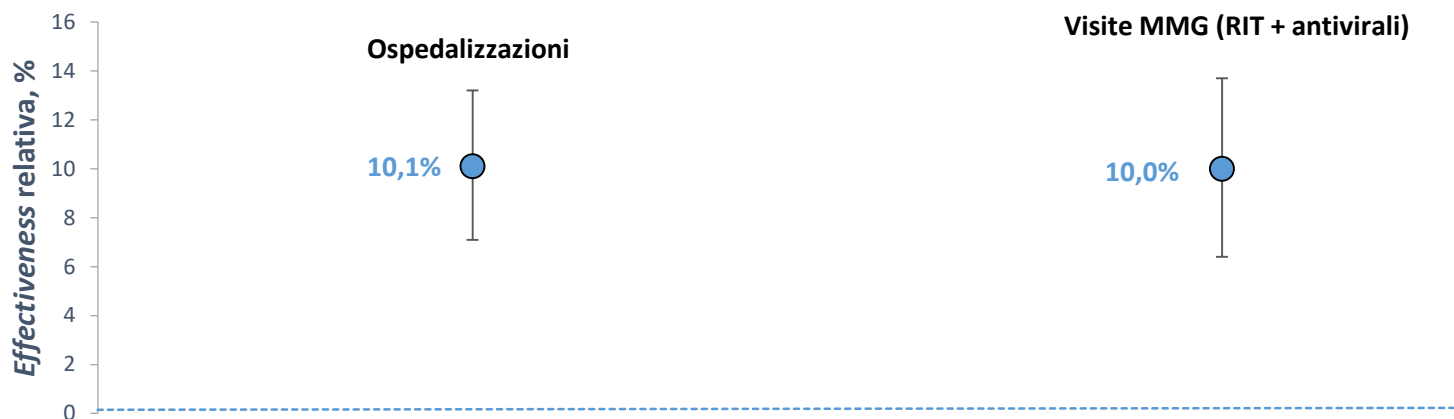
L'efficacia sul campo: stagione influenzale 2017/2018, studio fda

- **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)
- **Outcome secondario:** visita MMG (test rapido + antivirale)
- **Esposizione:**

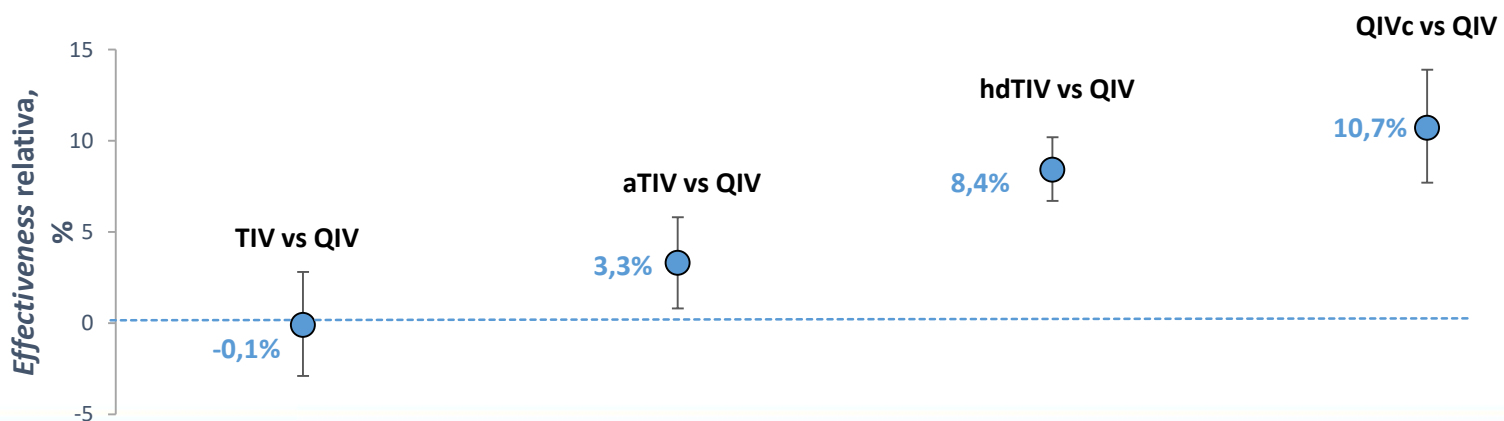
Vaccino	QIVc	QIV	hdTIV	aTIV	TIV	TOTALE
N	653.0	1.844.7	8.449.5	1.465.7	1.007.0	13.420.1
dosi	99	45	08	47	82	81

L'efficacia sul campo: stagione influenzale 2017/2018, studio fda

Modello a 2 confronti (QIVc vs QIV)

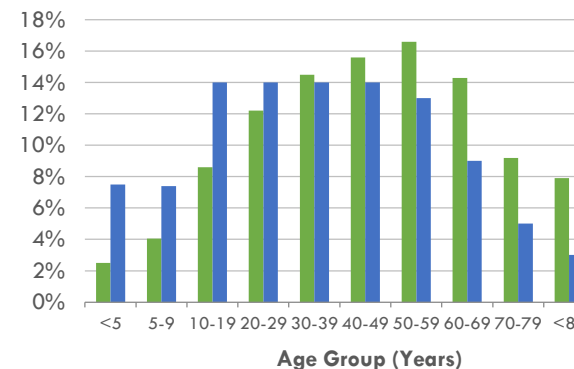
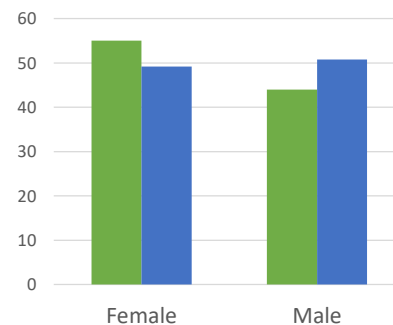
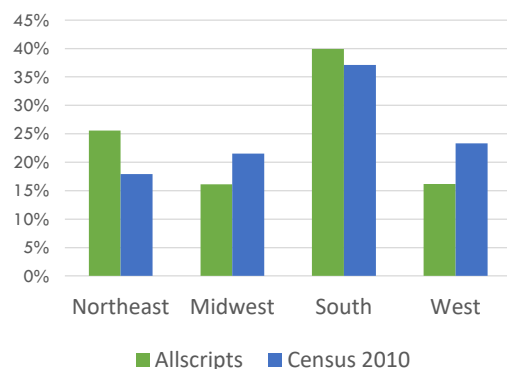


Modello a 5 confronti (ospedalizzazioni)



L'efficacia sul campo (studio II): stagione influenzale 2017/2018, USA

- Allscripts database: copertura 55 milioni di pazienti
- Database rappresentativo della popolazione USA



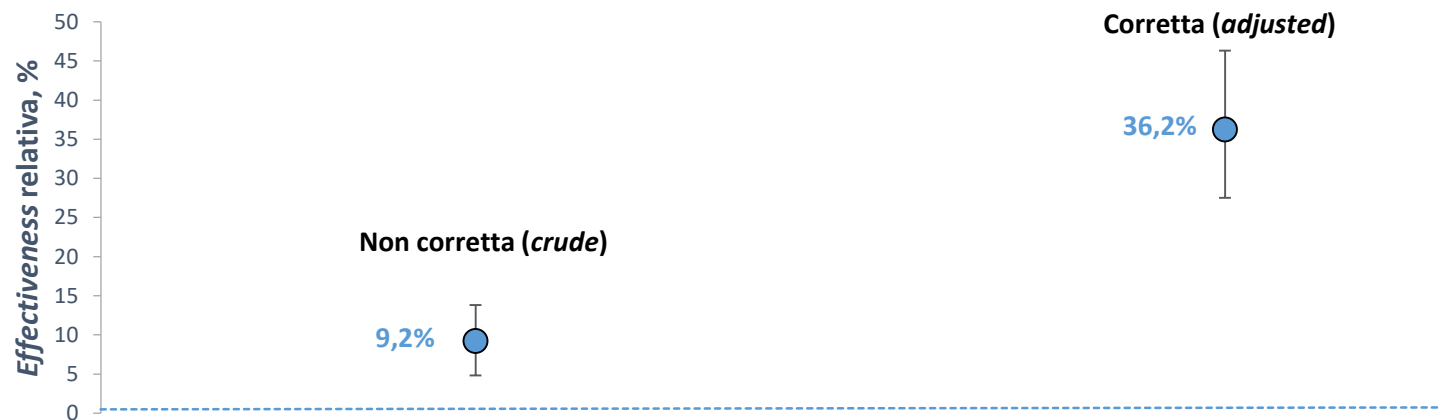
- I record elettronici contengono dati clinici standardizzati (anamnesi, farmaci prescritti, diagnosi, esami clinici, vaccinazioni...)
- Aggiornato regolarmente con un ritardo di solo 1 mese

L'efficacia sul campo (studio II): stagione influenzale 2017/2018, USA

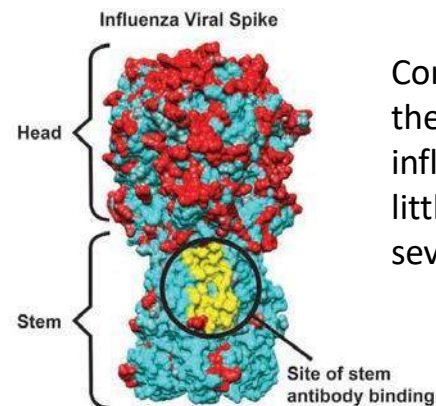
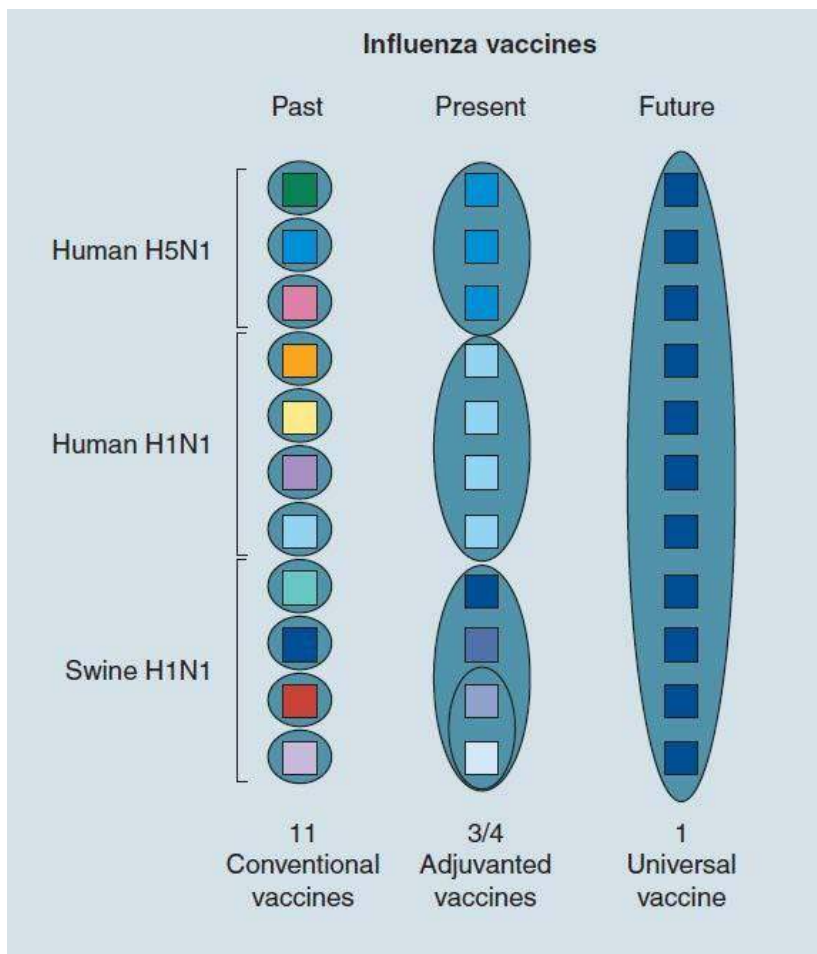
Esposizione:

Age (years)	QIVc	QIV
≥ 4 (total cohort)	92,187	1,261,675
4-17	3,613	391,495
18-64	58,125	699,536
65-75	18,118	107,361
>75	13,819	70,613

Risultati: *effectiveness* relativa QIVc vs QIV



Futuro... unico vaccino



Conservative thinking. Unlike the head, the stem of the influenza viral spike tolerates little change and is the target of several bNAbs

Science, 13 september 2013

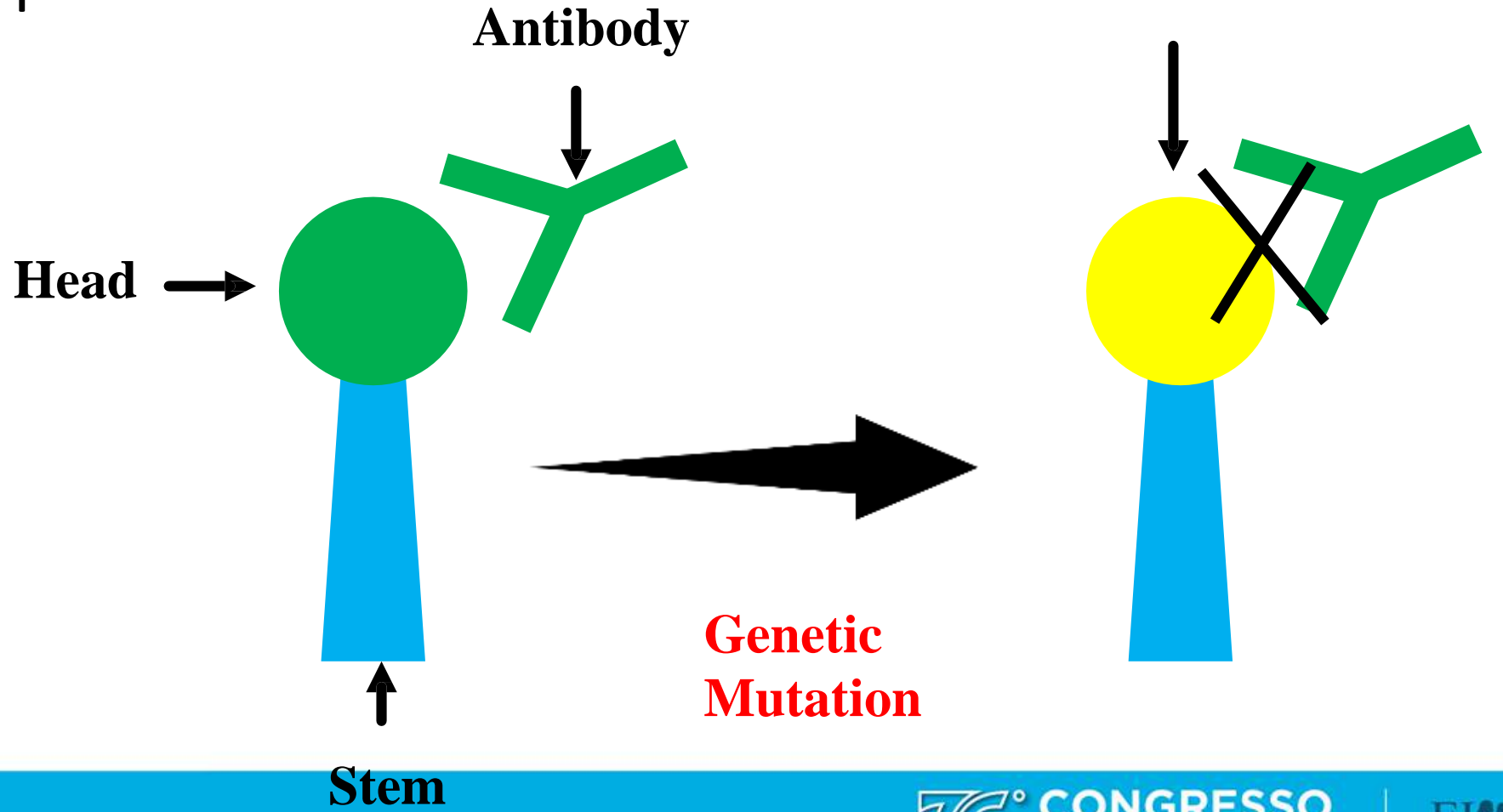
- Nuovo approccio, basato sull'analisi dei genomi dei virus, simulazioni al computer e sull'uso di nuove 'istruzioni' per le difese immunitarie.
- Il risultato è un vaccino capace di difendere contro l'88% dei ceppi influenzali
- Capire la fattibilità di sviluppo del vaccino

UNIVERSAL INFLUENZA VACCINE-SHOTS IN THE DARK?

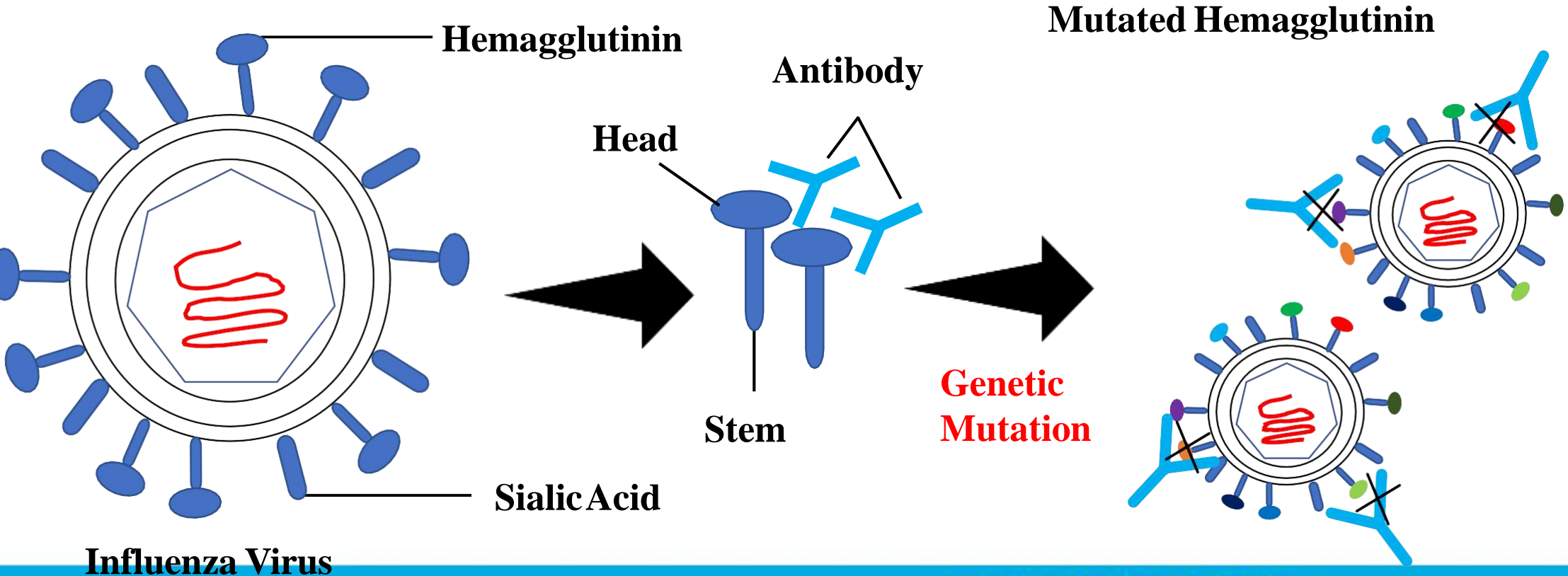




Traditional Approach



The virus is smarter than we are at this point!



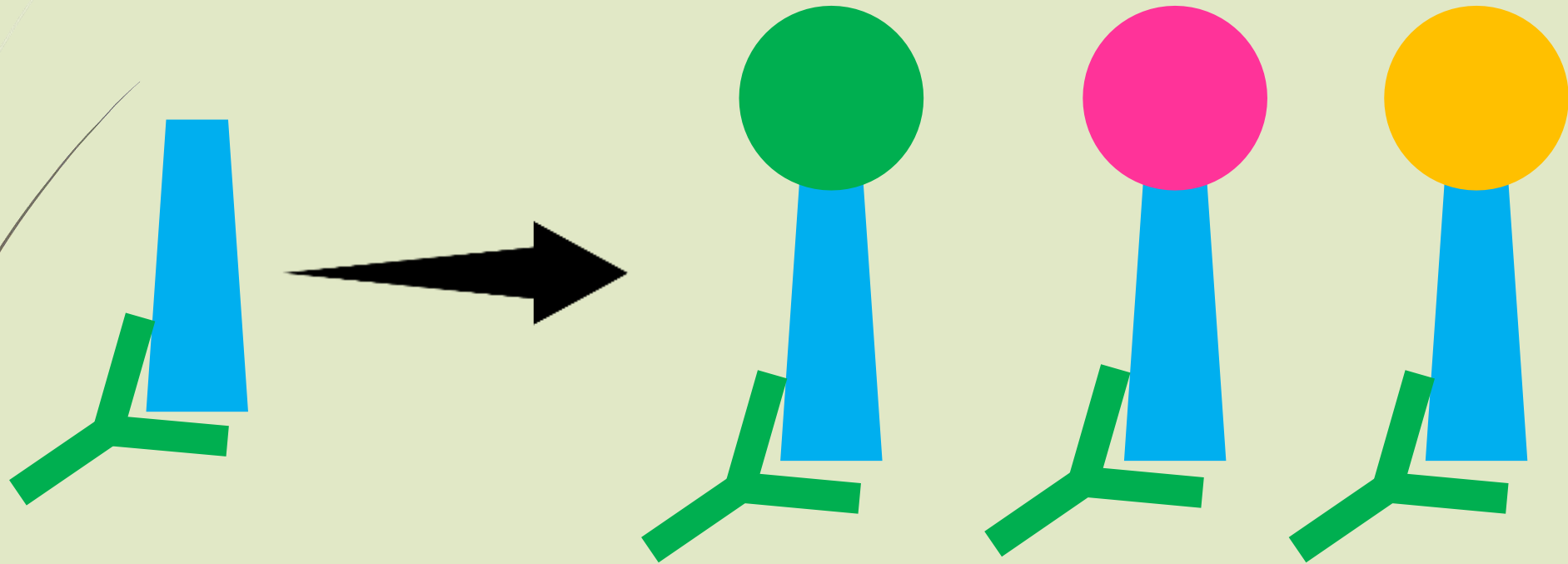


What is Universal Influenza Vaccine?

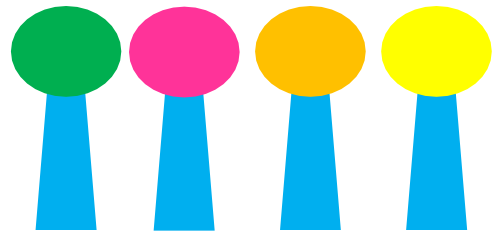
- Protection against all types of influenza viruses
- Independent of antigenic drift and HA/NA subtype
- Including new pandemic strains in all populations
- Vaccine efficacy would be 75% protection

1. Stalk-based Approach
2. Epitope Based Approach
3. COBRA Approach

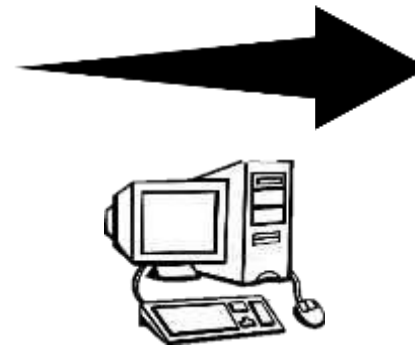
Headless (Stalk) Approach



Mix it up ~ Out of Many, One

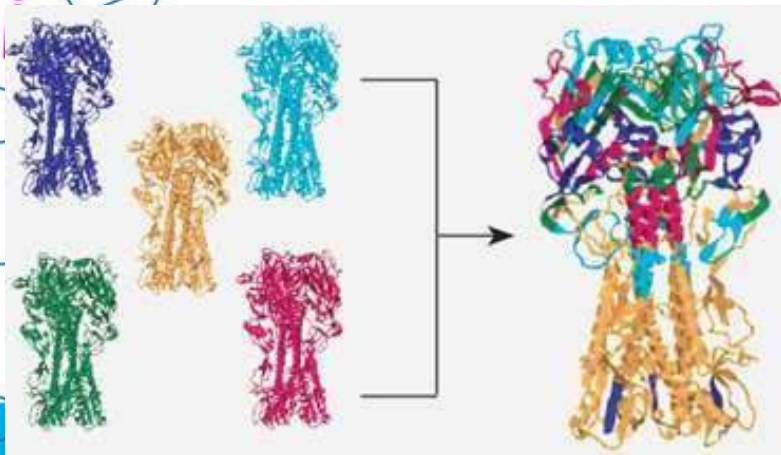


Last 100 Years Antigen

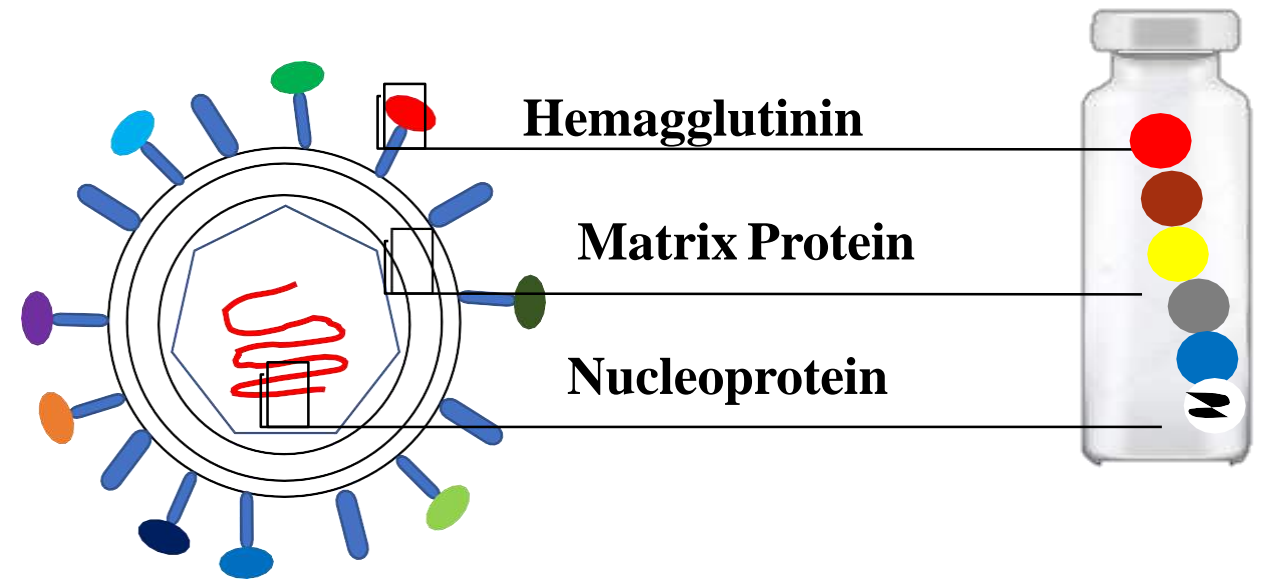


Compound Vaccine

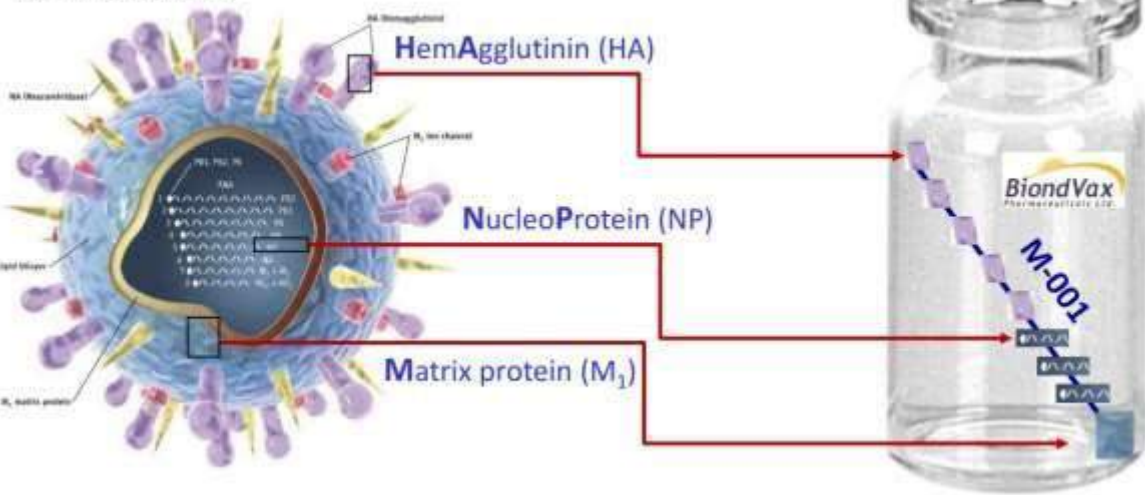
COBRA, Computationally Optimized Broadly Reactive Antigen



Epitope Approach

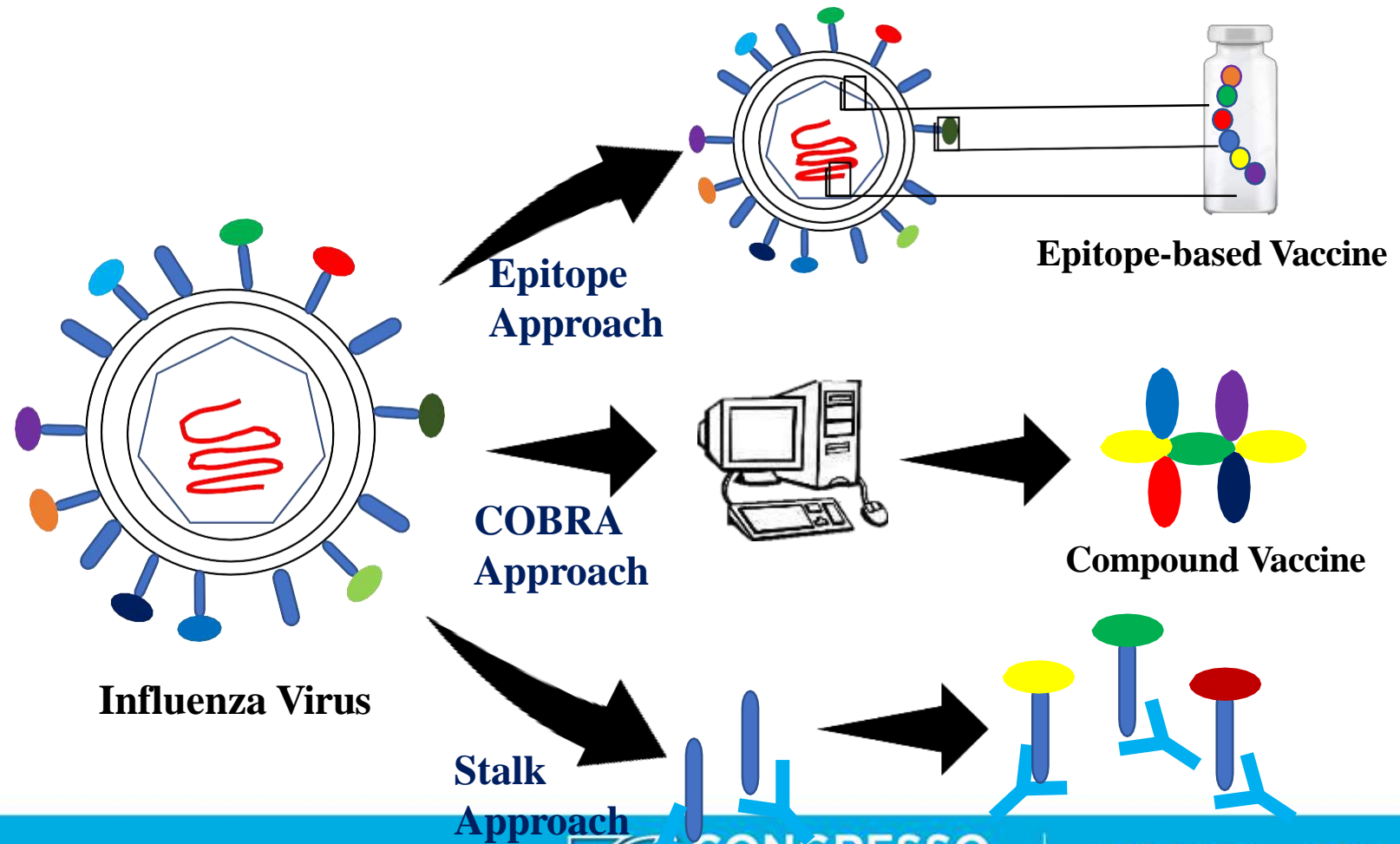


The Influenza Virus



R. NACHBAGAUER AND F. KRAMMER/*CLINIC MICROBIOLOGY AND INFECTION* 2017

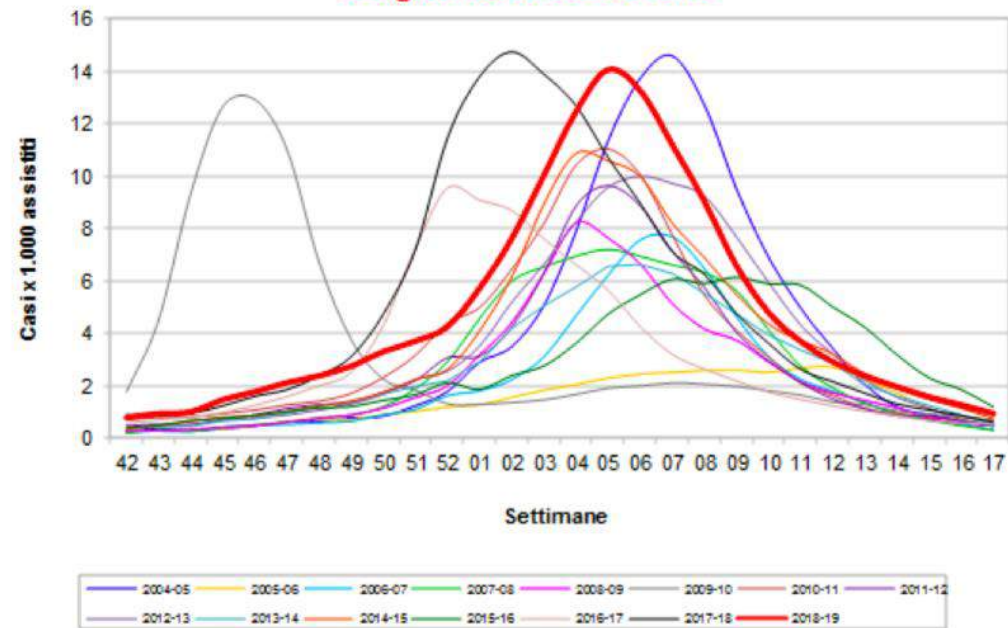
Universal Influenza Vaccine



Come sarà la stagione influenzale 2019-2020?



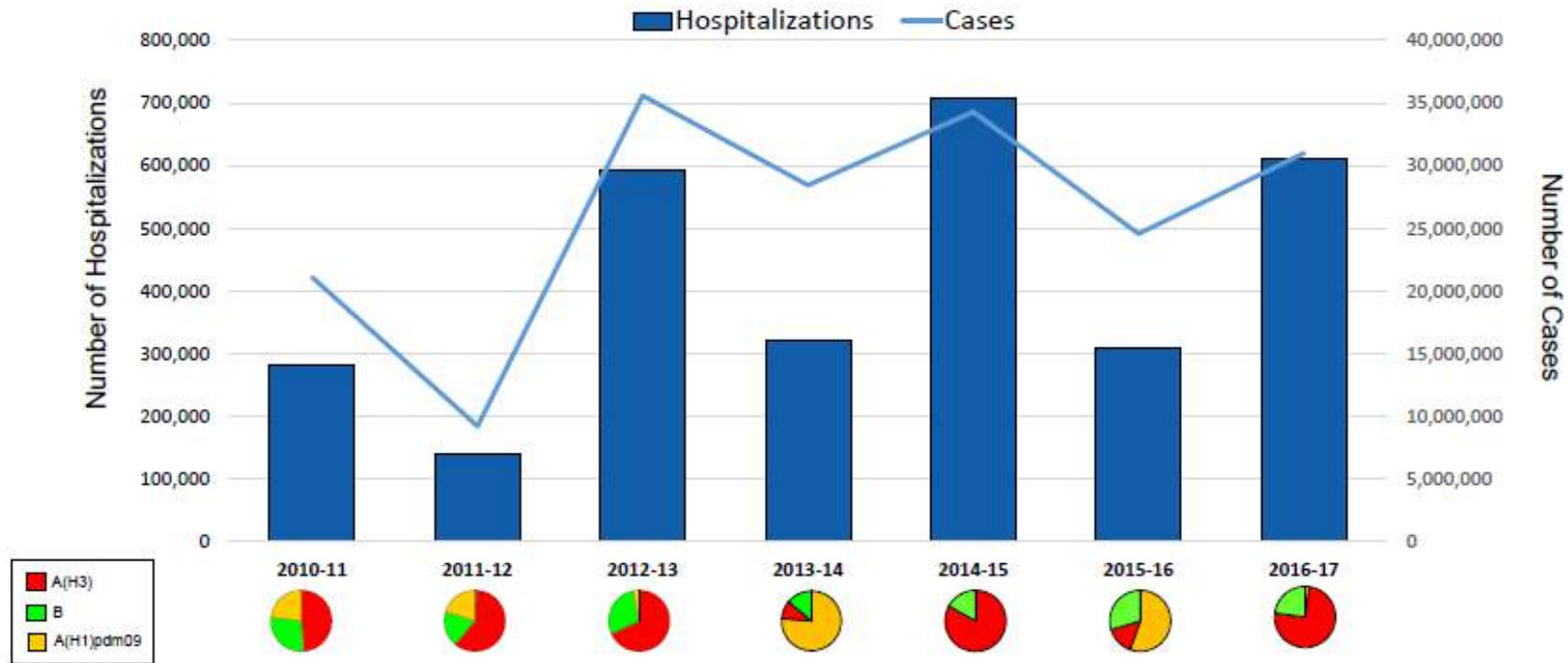
Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia.
Stagioni 2004/05 - 2018/19





Le stagioni dominate dall'H3N2 sono generalmente associate con il più alto tasso di ospedalizzazioni riconducibili all'influenza

Estimated Cases, Care-Seeking Cases, and Hospitalizations, U.S. 2010-17 Seasons



Le stagioni dominate dall'H3N2 sono generalmente associate con il più alto eccesso di mortalità

Medie stagionali dell'eccesso di mortalità (per 100.000) per polmonite/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



Grazie per l'attenzione