

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
(HTA) DEL VACCINO
ANTINFLUENZALE ADIUVATO
NELLA POPOLAZIONE
ANZIANA ITALIANA

AUTHORS' AFFILIATIONS

Maria Luisa Di Pietro, Andrea Poscia, Maria Lucia Specchia, Chiara de Waure, Drieda Zace
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Roberto Gasparini, Daniela Amicizia, Piero Luigi Lai, Donatella Panatto
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova

Lucia Arata
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova

Paolo Bonanni, Angela Bechini, Sara Boccalini, Paolo Fiaschi
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Marco Barbieri
Centre for Health Economics, Università di York, Regno Unito

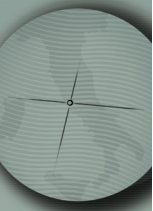
Stefano Capri
Scuola di Economia e Management, Università Cattaneo - LIUC, Catellanza (VA)

EXTERNAL PEER REVIEW

Vincenzo Baldo
Sezione di Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari",
Università degli Studi di Padova

Giovanni Gabutti
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

Lorenzo Mantovani
Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca



Alessandro Rossi

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Dario Sacchini

Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Facoltà di Medicina e Chirurgia "Agostino Gemelli",
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Carlo Signorelli

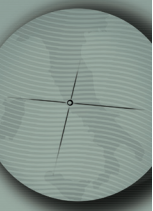
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Francesco Vitale

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-infantile "G. D'Alessandro",
Università degli Studi di Palermo

Indice

	INTRODUZIONE	
	INTRODUZIONE	
	<i>Chiara de Waure, Andrea Poscia</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI: UN'ANALISI DEI DATI ITALIANI SULLA SORVEGLIANZA CLINICOEPIDEMIOLOGICA E VIROLOGICA	
	<i>Sara Boccalini, Paolo Fiaschi, Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini, Angela Bechini, Paolo Bonanni</i>	4
2	CAPITOLO 2	
	IMPATTO CLINICO ED ECONOMICO DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI	
	<i>Chiara de Waure, Andrea Poscia</i>	15
3	CAPITOLO 3	
	VACCINI ANTINFLUENZALI TRIVALENTI E QUADRIVALENTI NON ADIUVATI	
	<i>Daniela Amicizia, Donatella Panatto, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Roberto Gasparini</i>	28
4	CAPITOLO 4	
	VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59®	
	<i>Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Roberto Gasparini</i>	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	
	<i>Marco Barbieri, Stefano Capri</i>	69
6	CAPITOLO 6	
	ASPETTI ORGANIZZATIVI E NUOVE SFIDE CONNESSE ALLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE OVER 65	
	<i>Maria Lucia Specchia</i>	83



7 **CAPITOLO 7**

VALUTAZIONE ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO

Maria Luisa Di Pietro, Drieda Zace **92**

ELEMENTI CHIAVE

ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE

*Chiara de Waure, Paolo Bonanni, Donatella Panatto, Marco Barbieri, Andrea Poscia,
Sara Boccalini, Stefano Capri, Maria Luisa Di Pietro, Maria Lucia Specchia, Paolo Fiaschi,
Daniela Amicizia, Angela Bechini, Drieda Zace, Lucia Arata, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini ..* **101**

Introduzione

Chiara de Waure, Andrea Poscia

La valutazione è riconosciuta dal mondo scientifico come strumento indispensabile per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Nel mondo delle valutazioni, l'*Health Technology Assessment* (HTA) riveste un ruolo centrale, concentrandosi sulla tecnologia sanitaria – intesa come “l'applicazione di conoscenze organizzate e di capacità pratiche in forma di dispositivi, vaccini, farmaci, procedure e sistemi, sviluppati per risolvere problemi sanitari e migliorare la qualità della vita” [1] – e analizzandone gli effetti diretti e indiretti, a lungo e a breve termine.

L'HTA viene infatti definito come un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sugli aspetti sanitari, sociali, economici, organizzativi, etici e giuridici legati all'uso di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente, obiettivo e robusto. L'obiettivo è supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci, incentrate sui pazienti e volte ad acquisire il massimo valore [2]. Come tale, l'HTA è impiegato oggi come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute.

Le caratteristiche salienti dell'HTA sono rappresentate dalla sua multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, indispensabili per analizzare da più prospettive l'impatto della tecnologia sanitaria, e dalle sue finalità di veicolo delle informazioni scientifiche al mondo decisionale. Altro aspetto fondamentale del processo di HTA è la sistematicità: ad alimentare una valutazione HTA vanno, infatti, le evidenze scientifiche, adeguatamente raccolte, analizzate e sintetizzate [3,4]. Tali evidenze riguardano diversi aspetti della tecnologia, descritti nei nove domini del *core model* [5], un *tool* prodotto da EUnetHTA con l'obiettivo di standardizzare processi e contenuti dell'HTA. Tali domini comprendono: il problema di salute e l'uso corrente della tecnologia, le caratteristiche della tecnologia, la sicurezza, l'efficacia, i costi e la valutazione economica, gli aspetti etici, organizzativi, legati al paziente e sociali e, infine, legali.

I campi in cui l'HTA può essere applicato sono molteplici: dal mondo del farmaco a quello dei dispositivi medici, dalle grandi apparecchiature alle procedure mediche e chirurgiche e ai sistemi di supporto all'attività assistenziale [3,4].

I prodotti delle valutazioni HTA vengono utilizzati a diversi livelli decisionali con ripercussioni notevolmente diverse. Infatti, se il livello è quello *macro* e l'interlocutore gli enti regolatori nazionali, le decisioni impatteranno prevalentemente sulla regolamentazione del mercato sanitario e sull'allocazione di risorse per la gestione della salute della popolazione generale. Quando parliamo invece di livello *meso* ci riferiamo al *management* aziendale e a decisioni che guidano la prioritizzazione di uso delle risorse all'interno delle aziende sanitarie. In campo *micro* l'HTA ha invece ripercussioni soprattutto sull'appropriatezza d'uso. In tutti i casi l'HTA si configura come strumento di *governance*, perché consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari [4,6].

In tale prospettiva appare evidente come anche la Sanità Pubblica, ossia la scienza che si occupa di promuovere la salute della comunità dei cittadini, debba avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione, considerando anche l'enorme potenziale di salute degli interventi di cui si occupa. Ad avvalorare tale affermazione vanno anche gli sforzi delle diverse società scientifiche, internazionali, europee e italiane (*Health Technology Assessment international* – HTAi, *European Public Health Association* – EUPHA, Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – SITL), che si stanno spendendo per promuovere l'applicazione dell'HTA in Sanità Pubblica.

Tra i campi di interesse della Sanità Pubblica ritroviamo la prevenzione delle malattie infettive, la prevenzione e la gestione delle malattie cronico-degenerative e l'organizzazione e la programmazione dei servizi sanitari e delle prestazioni sanitarie.

Nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive di estrema attualità è il tema delle vaccinazioni. Già nel 2005, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva puntualizzato [7] l'esigenza di una valutazione a tutto tondo che andasse a considerare non solo elementi tecnici e strategici, come quelli clinici, economici, di salute pubblica, ma anche aspetti programmatici riferiti a questioni organizzative e logistiche. Le raccomandazioni dell'OMS sono state recepite nei Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012–2014 [8] e 2017–2019 [9] che richiamano l'HTA come elemento indispensabile per la valutazione delle vaccinazioni da offrire alla popolazione. L'ultimo piano [9] mette in particolar modo in risalto le connessioni tra HTA e investimento. Infatti, l'HTA non aiuta a risparmiare, per lo meno non nel breve periodo, ma consente di investire risorse nell'ottica del perseguimento del massimo valore. Il mondo dei vaccini e delle vaccinazioni è sicuramente di fronte a notevoli sfide: nuovi prodotti, nuove indicazioni, la *vaccine hesitancy*, l'esigenza di coinvolgere proattivamente decisori e cittadini, il nuovo decreto sull'obbligo vaccinale, la scelta tra prodotti alternativi. Nell'ambito di questo ultimo aspetto ricade questo report che vuole andare ad analizzare, con un approccio HTA, l'uso del vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59® nella popolazione anziana, con l'obiettivo di mettere a sistema tutte le evidenze per confrontarlo con le alternative disponibili.

L'influenza è una malattia infettiva di rilevante importanza per la Sanità Pubblica, sia per la gestione dei casi e delle complicanze durante la stagione influenzale, sia per l'esigenza di una corretta attuazione delle idonee misure preventive atte a ridurre il *burden* sul servizio sanitario nazionale e sui cittadini. L'epidemia influenzale stagionale è, infatti, responsabile di buona parte dell'eccesso di mortalità che ogni inverno viene registrato dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo e che colpisce per oltre il 90% i soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente quelli con condizioni cliniche croniche preesistenti [10–12].

Dall'isolamento del virus dell'influenza, risalente al 1933, sono stati sviluppati diversi vaccini che, essendo in grado di fornire una protezione differente, richiedono un'attenta valutazione delle loro caratteristiche e del contesto specifico in cui il prodotto è utilizzato [13].

In Italia sono oggi disponibili vaccini inattivati trivalenti e quadrivalenti oltre ad un vaccino costituito da virus vivi attenuati, da somministrare per via nasale, non ancora in uso nella pratica clinica italiana. I primi sono convenzionalmente composti da tre ceppi influenzali circolanti, due appartenenti al tipo A (H1N1 e H3N2) e uno appartenente a uno dei due *lineages* del tipo B (Victoria o Yamagata). Il vaccino quadrivalente, disponibile dal 2014, oltre a contenere due sottotipi A, offre protezione anche contro i due *lineages* di tipo B. Le tipologie di vaccino attualmente disponibili in commercio sono: il vaccino *split*, il vaccino a subunità, il vaccino intradermico (*split*) e il vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59® [13–16]. Il vaccino adiuvato è autorizzato per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥ 65 anni [17], ovvero la popolazione *target* di questo report che, in virtù del ben noto fenomeno dell'immunosenescenza [18], è anche quella che maggiormente può giovare della funzione specifica degli adiuvanti, ovvero il potenziamento della risposta immunitaria alla vaccinazione.

Il principale obiettivo di questo progetto è stato quello di produrre un report di HTA sul vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59® nella popolazione anziana. Il report, principalmente focalizzato sul contesto italiano, affronta:

- l'epidemiologia dell'influenza stagionale;
- il *burden of disease* dell'influenza in termini di complicanze, mortalità e costi;
- l'efficacia e la sicurezza dei vaccini inattivati trivalenti e quadrivalenti;
- le caratteristiche specifiche del vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59®;
- gli aspetti organizzativi relativi alla vaccinazione antinfluenzale nella popolazione over 65;
- la valutazione economica dell'utilizzo del vaccino trivalente adiuvato rispetto alle alternative possibili;
- gli aspetti etici relativi alla vaccinazione antinfluenzale nella popolazione over 65.

Il report si chiude infine con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report.

Bibliografia

- [1] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Disponibile su: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>.
- [2] EUnetHTA. Common questions. Disponibile su: Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>.
- [3] Banta D, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment, 1978.
- [4] Velasco Garrido M, Busse R. Health technology assessment. An introduction to objectives, role of evidence and structure in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.
- [5] EUnetHTA. HTA Core Model®. Disponibile su: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model>.
- [6] Ricciardi W, Cicchetti A, Marchetti M. Health Technology Assessment's Italian Network: origins, aims and advancement. *Ital J Public Health* 2005;2(2):29-32.
- [7] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf.
- [8] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1721_allegato.pdf.
- [9] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book: course textbook - 13th edition, 2015. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>.
- [11] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Seasonal influenza. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx.
- [12] National Foundation for Infectious Diseases (NFID). Influenza complications. Disponibile su: <http://www.nfid.org/content-conversion/pdf/influenza/leadingcomplications.pdf>.
- [13] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
- [14] Del Giudice G, Rappuoli R. Inactivated and adjuvanted influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;386:151-80.
- [15] Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):476-92.
- [16] Treanor JJ. Clinical practice. Influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1261-8.
- [17] Fluad. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004166_031840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [18] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211(2):144-56.



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

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia infettiva tipicamente stagionale provocata dal virus omonimo. Questo virus appartiene al genere degli *Orthomyxoviridae*, ha un elevato livello di contagiosità e può causare complicazioni severe [1,2]. Il virus ha un involucro esterno che contiene gli antigeni di superficie emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), e una componente interna, la ribonucleoproteina, ossia l'acido ribonucleico a singola catena e la proteina del capsido [2].

Si conoscono tre "classici" tipi di virus influenzale, che differiscono in base alle proteine presenti sulla loro superficie: il virus di tipo A e il virus di tipo B che possono causare le epidemie influenzali, e il virus C, che causa un'infezione asintomatica o simile al raffreddore (quindi, di scarso rilievo epidemiologico per l'uomo). Il virus A infetta specie viventi diverse e ha un'alta probabilità di andare incontro a mutazioni genetiche, mentre il virus B infetta principalmente l'uomo e ha una minore probabilità di mutazione [2]. Inoltre, recentemente è stato scoperto il virus di tipo D che provoca la malattia respiratoria nei bovini e nei maiali [3]; il suo ruolo nel causare la malattia nell'uomo non è chiaro [4].

Sulla base di HA e NA, i ceppi appartenenti al virus di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi; ad oggi sono noti almeno 18 diversi sottotipi di HA e 11 sottotipi di NA [5]. La nomenclatura dei ceppi del virus influenzale, pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [6] e riconosciuta a livello internazionale, include le seguenti informazioni: (i) tipo di virus (i.e. A, B, C), (ii) ospite in cui

il virus è stato inizialmente isolato (e.g. maiale, pollo ecc., mentre l'isolamento nell'uomo non viene specificato), (iii) origine geografica (e.g. Florence, Moscow), (iv) anno di isolamento (e.g. 2017) e (v) per i ceppi A i sottotipi di HA e NA (e.g. H1N1, H3N2) indicati tra parentesi. Ad esempio, i ceppi raccomandati dall'OMS [7] da includere nei vaccini trivalenti per la stagione 2017/2018 (emisfero settentrionale) sono A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), B/Brisbane/60/2008.

I virus A hanno una spiccata capacità di mutare (soprattutto quelli appartenenti a H3N2) le caratteristiche delle proteine di superficie HA e NA, talvolta anche con il passaggio tra specie diverse, causando ogni anno le epidemie influenzali. Per questo motivo, a seguito della malattia, non si determina nella popolazione lo sviluppo di un'immunità permanente che protegga dai nuovi virus mutati. Le variazioni sono principalmente dovute alla mutazione spontanea (mutazioni minori) degli antigeni di superficie HA e NA (*antigenic drift*), causando le comuni epidemie stagionali. In alternativa, si può avere una sostituzione completa degli antigeni esterni HA e NA (*antigenic shift*) che si verifica solo per i virus di tipo A, e che causa la comparsa di un ceppo virale completamente diverso da quelli circolanti precedentemente, determinando lo sviluppo di pandemie influenzali. Ad oggi, l'*antigenic shift* è imprevedibile [2].

A differenza del virus A, quello B rimane relativamente stabile per anni; tuttavia, a partire dagli anni '80 è stata osservata una progressiva diversificazione del tipo B in due *lineages* distinti, oggi noti come Victoria e Yamagata [8,9] che risultano co-circolanti in alcune stagioni

influenzali. Quest'ultimo fatto ha determinato lo sviluppo dei vaccini quadrivalenti che contengono entrambi i *lineages* B [10]. Infatti, a partire dalla stagione 2013/2014 l'OMS indica [11] un secondo ceppo B da includere nelle formulazioni vaccinali quadrivalenti.

Il virus influenzale si trasmette dalla persona infetta alla persona suscettibile per trasmissione diretta, attraverso i cosiddetti *droplet* (le goccioline generate dal soggetto-fonte mediante tosse, starnuti o colloquio a distanza ravvicinata) oppure per trasmissione indiretta (attraverso oggetti o superfici sui quali sono depositati *droplet* di persone infette) [12,13].

Le persone infette iniziano a trasmettere il virus già 24 ore prima dell'inizio dei sintomi e il virus rimane presente nelle secrezioni nasali nei successivi 7 giorni. Nei bambini piccoli e nei soggetti immunocompromessi, però, il virus influenzale può persistere più a lungo. L'influenza è solitamente una patologia autolimitante a esito benigno. La malattia ha un periodo di incubazione di solito breve (1-3 giorni), ed è caratterizzata da un inizio brusco dei sintomi, quali febbre alta accompagnata da brividi, mal di testa, malessere generale, mialgia, artralgia, inappetenza e congiuntivite. A questi sintomi si accompagnano anche sintomi relativi al coinvolgimento delle vie respiratorie quali tosse, mal di gola e congestione nasale. Tuttavia, in alcune particolari categorie di persone, come i bambini e, soprattutto, gli anziani, l'influenza può avere un esito più severo, con l'insorgenza di complicanze anche gravi che possono portare alla morte, specialmente in presenza di comorbidità (vedi Capitolo 2) [12,13].

I sintomi descritti sopra costituiscono la diagnosi clinica della cosiddetta "sindrome simil-influenzale" (*Influenza-Like Illness* - ILI) che è ad oggi una delle più utilizzate misure *proxy* dell'influenza, i.e. una misura che correla altamente con l'influenza confermata in laboratorio. Tuttavia, la definizione di ILI può variare da Paese a Paese. In Italia, la definizione clinica di ILI, che è in linea con la decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008 [14], include "le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori" [15]. Per i sintomi generali si richiede la presenza di almeno uno dei seguenti: febbre/febbricola, malessere/spossatezza, mal di testa, dolori muscolari. Per quelli respiratori si richiede la presenza di tosse e/o mal di gola e/o respiro affannoso [15]. Tale definizione è simile, anche se non identica, a quella implementata negli

Stati Uniti, laddove ILI è definita come la presenza di febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse e/o mal di gola senza una causa nota [16].

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA IN ITALIA

Il sistema italiano di sorveglianza sentinella dell'influenza InNet (<http://www.iss.it/ifu/>) è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT) di Genova e il sostegno del Ministero della Salute. Alla rete di raccolta delle informazioni partecipano i Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS), i referenti presso le Aziende Sanitarie Locali (ASL) e le Regioni. La sorveglianza epidemiologica copre almeno il 2% (circa 1,2 milioni di abitanti) della popolazione italiana [15].

Il periodo di sorveglianza inizia ogni anno alla 42^a settimana e termina alla 17^a settimana dell'anno seguente (generalmente l'ultima settimana di aprile). In particolare, in questo sistema di sorveglianza sono notificati i casi di ILI e le malattie respiratorie acute febbrili non influenzali (*Acute Respiratory Infection* - ARI) [15].

I MMG, i PLS e i medici che operano all'interno degli ospedali e direttamente sul territorio segnalano i casi di influenza tra i loro pazienti e, inoltre, raccolgono i campioni biologici per la genotipizzazione dei ceppi virali circolanti. Le segnalazioni di malattia vengono, quindi, raccolte ed elaborate dall'ISS e dal CIRI-IT e un rapporto settimanale è inviato al Ministero della Salute. I dati di sorveglianza nazionale sono poi resi disponibili all'OMS e all'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [15].

Oltre alla sorveglianza epidemiologica, è effettuata una sorveglianza virologica per monitorare la variabilità antigenica delle proteine di superficie dei virus influenzali circolanti. La sorveglianza virologica diventa oggi sempre più importante per inquadrare meglio l'epidemiologia dell'influenza, vista l'altalenante circolazione dei ceppi virali di tipo A (H3N2, H1N1) e di quelli di tipo B (*lineages* Yagamata e Victoria), e la co-circolazione dei due *lineages* B negli ultimi anni. Inoltre, attraverso la sorveglianza virologica è possibile riconoscere le possibili omologie tra i ceppi selvaggi e quelli vaccinali. Infine, così come per

la sorveglianza epidemiologica, i dati relativi ai virus circolanti in Italia sono inviati all'OMS e all'ECDC per contribuire alla definizione della composizione del vaccino antinfluenzale da utilizzare nella stagione successiva [15].

Sorveglianza epidemiologica

Il CIRI-IT (www.cirinet.it) raccoglie e fornisce il numero dei casi di ILI, l'incidenza settimanale, la durata e l'intensità della malattia. Il centro è un'emi-rete di InFluNet e coordina 9 Regioni: Abruzzo, Calabria, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Toscana e Umbria. Le restanti Regioni sono coperte dall'ISS. L'incidenza di ILI è espressa come numero di sindromi influenzali (casi) per 1.000 assistiti per settimana. I dati pubblicati dal CIRI-IT hanno due vantaggi rispetto ai rapporti pubblicati da InFluNet: un maggior numero di classi di età (i.e. la classe di età di 15–64 anni è ulteriormente suddivisa in tre gruppi: 15–24, 25–44 e 45–64 anni) e la copertura dell'anno intero (e non solo della stagione influenzale). Va precisato che i dati del CIRI-IT correlano quasi perfettamente (coefficiente di correlazione di Pearson di 0,996–0,999) con quelli di InFluNet [17]. In seguito, saranno riportate diverse elaborazioni dei dati provenienti dal CIRI-IT utili al fine di descrivere l'epidemiologia di ILI nell'anziano e confrontarla con quella osservata nella popolazione generale e nelle altre classi di età. In particolare, saranno analizzati i dati relativi alle ultime 10 stagioni.

Le Figure 1 e 2 riportano l'incidenza settimanale di ILI per le stagioni dal 2007/2008 al 2016/2017 per i soggetti anziani e la popolazione generale, rispettivamente. L'incidenza di ILI varia notevolmente sia in intensità che per inizio e durata del periodo epidemico. In generale, il periodo epidemico è collocato tra il mese di gennaio e febbraio (4^a–6^a settimana dell'anno). Inoltre, dal confronto tra le Figure 1 e 2 si evince che il tasso di attacco di ILI è costantemente inferiore nella popolazione ≥ 65 anni rispetto a quella generale.

Infatti, diversamente dalla popolazione generale, negli anziani è stato superato il valore soglia di 2 casi per 1.000 assistiti solo nelle stagioni 2008/2009, 2011/2012, 2012/2013, 2014/2015 e 2016/2017. In generale, il periodo epidemico dura in media 10 settimane; negli anziani il periodo epidemico ha una durata inferiore (2–7 settimane) (Tabella 1). Altre

caratteristiche che differenziano le curve epidemiche della popolazione ≥ 65 anni e di quella generale sono l'incidenza al picco e la sua tempistica. Il primo parametro è in media 3,2 volte inferiore negli anziani rispetto alla popolazione generale. Tra le stagioni 2011/2012 e 2016/2017 il picco epidemico di ILI tra gli anziani si verificava 1-2 settimane dopo rispetto alla popolazione generale. Inoltre, il periodo epidemico negli anziani non è mai iniziato dopo quello della popolazione generale (Tabella 1, Figure 1 e 2).

Nella stagione pandemica 2009/2010 il picco è stato anticipato alla 45^a settimana del 2009 sia negli anziani che nella popolazione generale. Tuttavia, per questa stagione l'incidenza settimanale di ILI non ha superato il valore soglia di 2 casi per 1.000 assistiti nei soggetti ≥ 65 anni di età (Tabella 1).

Analizzando le ILI nei soggetti anziani in relazione alla popolazione generale è possibile valutare l'impatto dell'influenza per questa fascia di età. Nella Tabella 2 è riportata la percentuale dei casi di ILI nei soggetti ≥ 65 anni in rapporto ai casi totali di ILI in Italia nelle stagioni dal 2006/2007 al 2015/2016. Considerando i dati grezzi, in media, l'8,2% dei casi di ILI è stato registrato nei soggetti anziani, con un valore minimo del 4,9% nella stagione 2009/2010 e un valore massimo raggiunto nella stagione 2014/2015 (10,8%).

Osservando, invece, l'incidenza cumulativa, in media (incidenza cumulativa anziani/incidenza cumulativa popolazione generale), quella degli anziani corrisponde al 0,38 di quella della popolazione generale (Tabella 3). Il rapporto maggiore è stato registrato nella stagione 2014/2015 (0,47) e quello minore nella stagione 2009/2010 (0,24).

Il tasso di attacco stagionale delle ILI negli anziani, in media, è pari al 41,4% del tasso di attacco nella popolazione generale. La percentuale maggiore si è registrata nella stagione 2014/2015 (50,1%), mentre la percentuale minore nella stagione 2009/2010 (29,1%).

La presente analisi dei dati epidemiologici evidenzia che le ILI hanno una serie di caratteristiche età dipendenti. Innanzitutto, i parametri relativi al tasso di attacco (sia al picco che cumulativo) è costantemente inferiore negli anziani rispetto alle classi di età più giovani. Questo pattern osservato è conforme a numerosi studi condotti in varie realtà geografiche e temporali [18–22]. La minore incidenza di ILI negli anziani può essere spiegata in diversi modi.

FIGURA 1

INCIDENZA SETTIMANALE DI ILI NEGLI ANZIANI NELLE STAGIONI DAL 2007/2008 AL 2016/2017
(ELABORAZIONE DEI DATI CIRI-IT)

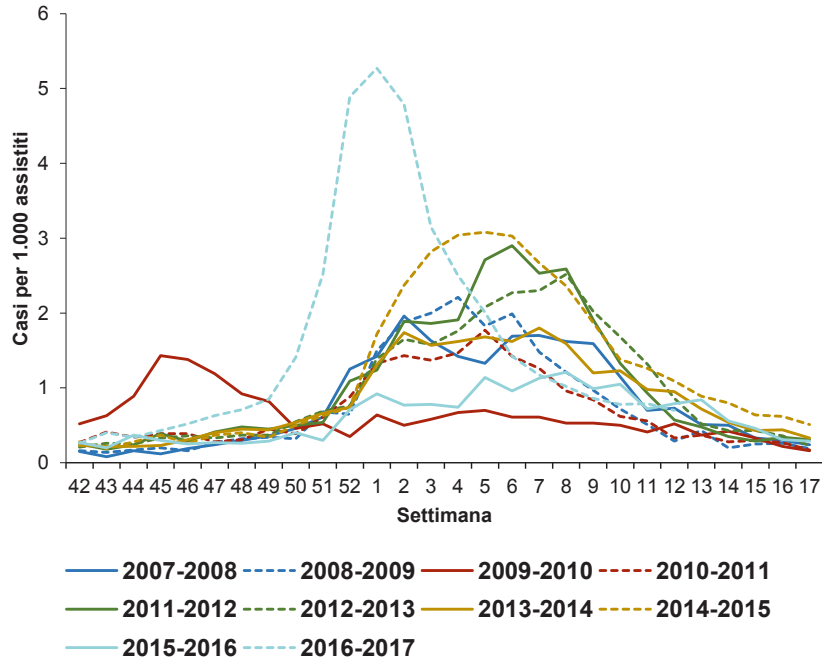


FIGURA 2

INCIDENZA SETTIMANALE DI ILI NELLA POPOLAZIONE GENERALE NELLE STAGIONI DAL 2007/2008 AL 2016/2017
(ELABORAZIONE DEI DATI CIRI-IT)

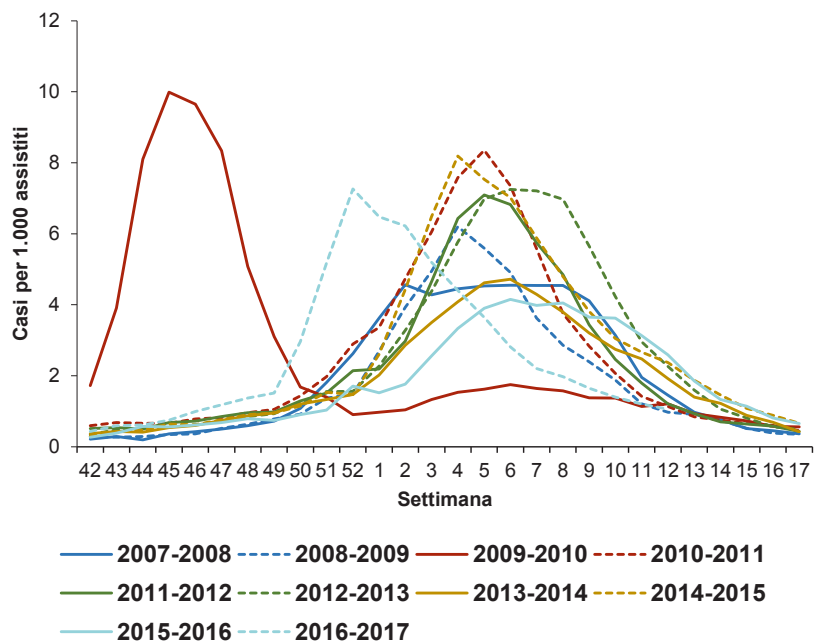


TABELLA 1

INCIDENZA SETTIMANALE MASSIMA DI ILI NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NEI SOGGETTI ANZIANI NELLE STAGIONI DAL 2007/2008 AL 2016/2017 (ELABORAZIONE DEI DATI CIRI-IT)						
STAGIONE INFLUENZALE	ANZIANI			POPOLAZIONE GENERALE		
	INCIDENZA MASSIMA (‰)	SETTIMANA	DURATA PERIODO EPIDEMICO (N SETTIMANE)	INCIDENZA MASSIMA (‰)	SETTIMANA	DURATA PERIODO EPIDEMICO (N SETTIMANE)
2007/2008	1,96	2 ^a	–	4,56	2 ^a	11
2008/2009	2,21	4 ^a	2	6,20	4 ^a	9
2009/2010	1,43	45 ^a	–	9,99	45 ^a	7
2010/2011	1,77	5 ^a	–	8,35	5 ^a	11
2011/2012	2,90	6 ^a	4	7,09	5 ^a	11
2012/2013	2,52	8 ^a	5	7,25	6 ^a	12
2013/2014	1,80	7 ^a	–	4,72	6 ^a	11
2014/2015	3,08	5 ^a	7	8,19	4 ^a	12
2015/2016	1,21	8 ^a	–	4,15	6 ^a	10
2016/2017	5,21	1 ^a	7	7,28	52 ^a	10

TABELLA 2

PERCENTUALE DEI CASI DI ILI NEI SOGGETTI ANZIANI IN RAPPORTO AI CASI NELLA POPOLAZIONE GENERALE NELLE STAGIONI DAL 2006/2007 AL 2015/2016 (ELABORAZIONE DEI DATI CIRI-IT)				
STAGIONE	SETTIMANE, N	CASI TRA GLI ANZIANI	CASI NELLA POPOLAZIONE GENERALE	CASI ANZIANI/ CASI POPOLAZIONE GENERALE, %
2006/2007	28	1.837	21.692	8,5
2007/2008	28	2.282	28.786	7,9
2008/2009	28	2.338	26.962	8,7
2009/2010	29	2.481	51.017	4,9
2010/2011	28	2.733	49.037	5,6
2011/2012	28	4.021	42.714	9,4
2012/2013	28	3.981	49.162	8,1
2013/2014	28	3.417	34.891	9,8
2014/2015	28	5.348	49.407	10,8
2015/2016	28	3.470	36.852	9,4
Media	28	3.191	39.052	8,2

Una possibile spiegazione risiede nello sviluppo della memoria immunologica verso alcuni tipi virali influenzali circolanti nelle precedenti stagioni e con la protezione conferita dalla vaccinazione antinfluenzale offerta annualmente in questa fascia di età [23]. L'altra può essere riconducibile alla sottotifica: è stata dimostrata una probabilità di care seeking (e.g. visita medica) relativamente bassa tra gli anziani [24].

Per quanto riguarda il timing delle curve epidemiche, la popolazione anziana risulta la più "tardiva" nel superare la soglia epidemica

e nel raggiungere il picco epidemico. Diverse ricerche [25–28] hanno dimostrato che sono i gruppi di età di età giovanili che diffondono il virus nelle popolazioni, sebbene non sia noto con precisione quale fascia di età è un driver delle epidemie. Viboud et al. [25], ad esempio, hanno stabilito che i bambini di età prescolare hanno un ruolo maggiore nel contagiare i loro contatti, mentre Glass et al. [27] hanno sottolineato l'importanza degli studenti di scuola superiore nel disseminare il virus a causa di una fitta rete dei contatti sociali

TABELLA 3

INCIDENZA CUMULATIVA DI ILI NEI SOGGETTI ANZIANI IN RAPPORTO ALL'INCIDENZA CUMULATIVA NELLA POPOLAZIONE GENERALE NELLE STAGIONI DAL 2006/2007 AL 2015/2016 (ELABORAZIONE DEI DATI CIRI-IT)				
STAGIONE	SETTIMANE, N	INCIDENZA CUMULATIVA (‰) TRA GLI ANZIANI	INCIDENZA CUMULATIVA (‰) NELLA POPOLAZIONE GENERALE	INCIDENZA CUMULATIVA ANZIANI/ INCIDENZA CUMULATIVA POPOLAZIONE GENERALE
2006/2007	28	19,89	47,06	0,42
2007/2008	28	22,39	56,81	0,39
2008/2009	28	21,26	49,55	0,43
2009/2010	29	17,94	74,85	0,24
2010/2011	28	19,51	69,99	0,28
2011/2012	28	28,95	63,63	0,45
2012/2013	28	27,88	73,01	0,38
2013/2014	28	24,19	53,73	0,45
2014/2015	28	34,51	73,98	0,47
2015/2016	28	17,85	53,40	0,33
Media	28	23,44	61,60	0,38

che esiste in questo ceppo di popolazione. Tuttavia, la popolazione driver dell'epidemia potrebbe anche dipendere dal (sotto)tipo virale predominante: è stato dimostrato [28] che l'incidenza al picco nei soggetti di età 20–29 anni è più precoce (in media di 4 giorni) rispetto agli adolescenti nelle stagioni in cui A/H3N2 è predominante, mentre durante l'ultima pandemia A/H1N1pdm09 gli adolescenti hanno preceduto sia i bambini che giovani adulti.

È stato osservato che le caratteristiche epidemiologiche delle ILI età dipendenti durante la stagione 2009/2010 (i.e. quella pandemica) presentavano tratti del tutto particolari: rispetto alle epidemie stagionali tipiche, il tasso di attacco negli anziani è risultato particolarmente basso. Queste peculiarità sono sicuramente ascrivibili all'agente etiologico dell'ultima pandemia. Questo virus nuovo, oggi noto come A/H1N1pdm09, differiva molto (sia geneticamente che antigenicamente) da tutti i virus A/H1N1 stagionali circolanti nel periodo di 60/70 anni antecedenti [29]. A/H1N1pdm09 è un virus riassortante che contiene il materiale genetico dai virus aviari, umani e dai due lineages del virus suino del tipo A di origini euroasiatiche [30,31]. In seguito, sono stati pubblicati diversi studi [32–36] che hanno cercato di capire i motivi per i quali la popolazione anziana è risultata meno colpita dal nuovo virus. La risposta più plausibile è legata all'immunità persistente verso il virus A/H1N1 della pandemia "spagnola".

Sorveglianza virologica

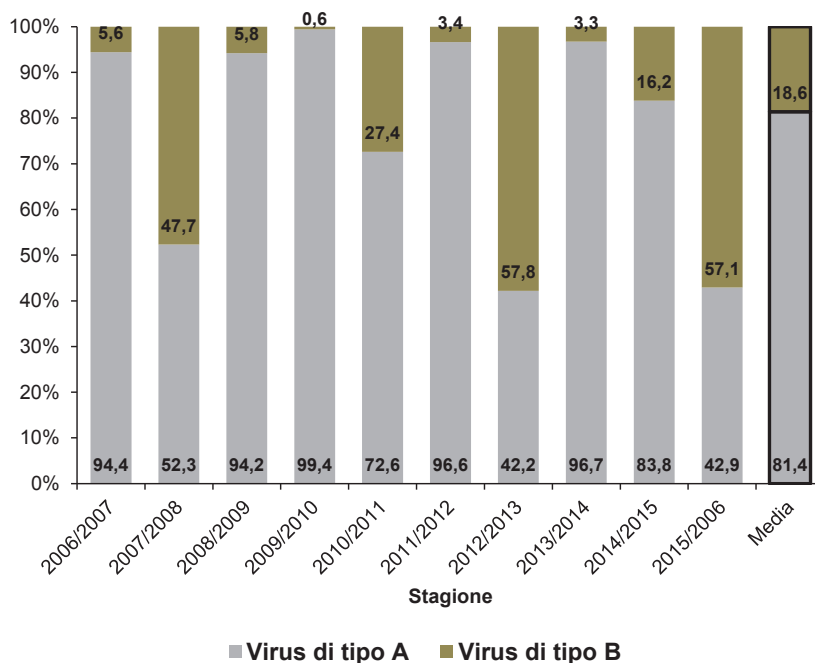
Come precedentemente evidenziato, i virus influenzali sono caratterizzati da un'elevata instabilità genetica che determina la variazione degli antigeni superficiali. Questa caratteristica consente al virus di mutare da stagione a stagione, eludendo così il sistema immunitario dell'ospite munito di anticorpi sulla base dei virus influenzali circolanti nelle stagioni precedenti. Per questo motivo, ogni anno, la composizione del vaccino antinfluenzale deve essere modificata sulla base della distribuzione virologica dei virus influenzali circolanti.

I dati di distribuzione dei diversi virus influenzali circolanti in Italia nella popolazione generale sono ricavabili dai rapporti settimanali del sistema di sorveglianza virologica di Influnet, disponibili sul sito dell'ISS (www.iss.it/flu/).

Vista la maggiore distribuzione e il suo potenziale pandemico nelle precedenti stagioni epidemiche, l'attenzione si è da sempre incentrata soprattutto sulla diffusione e il controllo del virus influenzale A [37–39]. Tuttavia, negli ultimi anni, nei periodi inter-pandemici un rilevante numero di casi di influenza sono stati attribuiti al virus di tipo B [40–44]. In particolare, nonostante il basso tasso di variazioni antigeniche, dal 1983 il virus influenzale B si è evoluto nei due diversi *lineages* Victoria e Yamagata [45,46] e dal

FIGURA 3

DISTRIBUZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI A E B IN ITALIA NELLE STAGIONI DAL 2006/2007 AL 2015/2016
(ELABORAZIONE DEI DATI INFLUNET)



2001 i due *lineages* e i rispettivi sottotipi sono entrambi circolati [47,48].

La Figura 3 riporta i dati di distribuzione dei virus A e B nelle stagioni influenzali dal 2006/2007 al 2015/2016 nella popolazione generale in Italia. Nelle stagioni esaminate, il virus influenzale A risulta aver circolato in Italia con maggiore frequenza rispetto al virus B. I due virus A e B risultano aver co-circolato nella stagione influenzale 2007/2008 (52,3% A vs 47,7% B). Il virus B risulta aver circolato con una frequenza superiore al virus A nelle stagioni 2012/2013 (42,2% A vs 57,8% B) e 2015/2016 (42,9% A vs 57,1% B).

Per quanto riguarda la distribuzione (come numero di virus tipizzati e relativa percentuale di distribuzione) dei diversi virus influenzali di tipo A circolanti nelle stagioni dal 2006/2007 al 2015/2016 nella popolazione generale, si riscontrano cinque stagioni (2006/2007, 2008/2009, 2011/2012, 2013/2014, 2015/2016) nelle quali ha predominato il sottotipo virale A/H3N2 e cinque stagioni (2007/2008, 2009/2010, 2010/2011, 2012/2013, 2014/2015) nelle quali, invece, è stato il sottotipo A/H1N1 a emergere rispetto all'altro tipo virale A (Figura 4).

I dati italiani confermano quelli riportati a livello internazionale: dal 2000 al 2013 la proporzione mediana di casi di influenza

dovuti al virus B è stata del 22,6% a livello globale e del 21,4% per il solo emisfero nord. L'influenza B raramente rappresenta il 50% dei casi, ovvero una volta ogni sette anni. La proporzione di casi di influenza B risulta inversamente correlata con il massimo tasso di ILL. La maggior parte dei casi di influenza dovuti al virus B sono registrati nella fascia di età 5–17 anni, a differenza del virus A che risulta coinvolgere prevalentemente i soggetti della fascia di età superiore [49].

Questa predominanza di influenza dovuta ai virus di tipo A rispetto al tipo B si riscontra, secondo i dati di letteratura, nello specifico, anche nei soggetti anziani, sia in Italia sia in altri Paesi europei (sono stati estratti solo i dati provenienti dai Paesi europei). In Italia, infatti, tra i soggetti anziani i casi di influenza sono risultati conducibili al virus A nel 94,9% dei casi (vs il 5,1% dei casi da virus B) nel periodo 2002–2012. In Inghilterra (79,7% A vs 20,3% B nel periodo 2003–2013) e in Ucraina (77,7% A vs 22,3% B nel periodo 2000–2012) questa tendenza risulta confermata nella stessa fascia di età, però con una maggiore circolazione del virus B rispetto all'Italia (Figura 5) [49].

In Francia, nelle stagioni dal 2003 al 2014 la distribuzione dei virus A e B nella popolazione anziana è risultata simile a quanto riportato in

FIGURA 4

DISTRIBUZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI A IN ITALIA NELLE STAGIONI INFLUENZALI DAL 2006/2007 AL 2015/2016 (ELABORAZIONE DEI DATI INFLUNET)

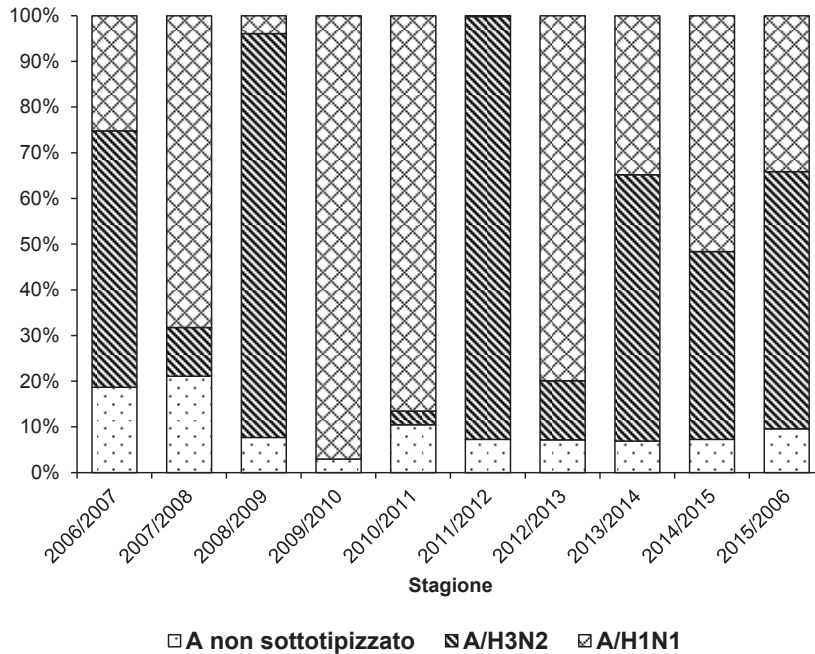
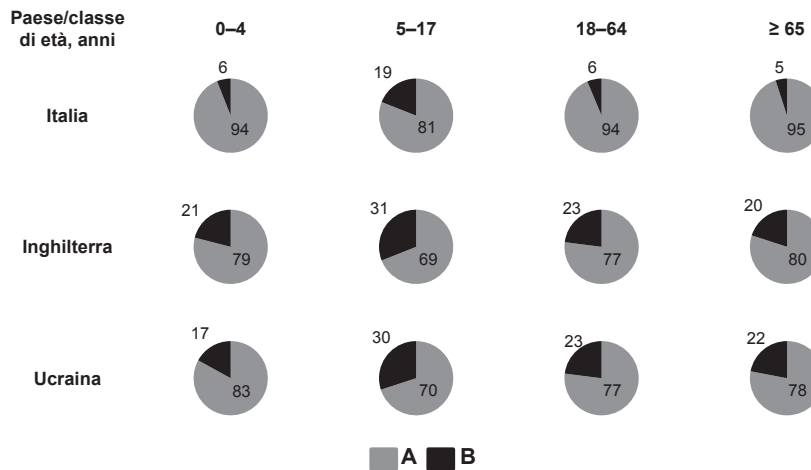


FIGURA 5

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE, PER CLASSE DI ETÀ, DEI VIRUS INFLUENZALI TIPO A E B IN TRE PAESI EUROPEI (ITALIA, INGHILTERRA E UCRAINA) (ADATTATO DA [49])

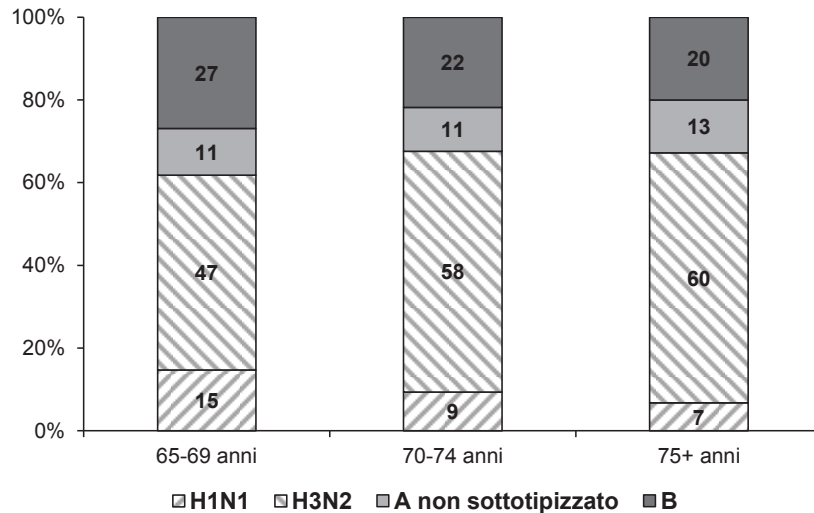


Ucraina e Inghilterra: 77,1% di casi dovuti al virus A [di cui 10,3% A(H1), 55,1% A(H3) e 11,7% (A non tipizzato)], e 22,9% di casi al virus B. La distribuzione dei casi di influenza in termini di sottotipo virale varia in base alla classe di età della popolazione anziana esaminata (Figura 6) e allo stato vaccinale: il sottotipo H3N2 tende ad aumentare con l'età (47,1% nei soggetti di 65-69 anni, 58,2% nei soggetti di 70-74 anni e 60,4%

nei soggetti ≥ 75 anni di età). Un andamento inverso, invece, è registrato per il sottotipo virale H1N1 (14,7% nei soggetti di 65-69 anni, 9,4% nei soggetti di 70-74 anni e 6,8% nei soggetti ≥ 75 anni di età). In particolare, il virus A (H1) ha mostrato una differenza nella percentuale di distribuzione dei casi tra i soggetti anziani vaccinati e non vaccinati (13,5% vs 7,8%), diversamente dagli altri virus influenzali [50].

FIGURA 6

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE, PER CLASSE DI ETÀ, DEI VIRUS INFLUENZALI TIPO A E B IN FRANCIA (ADATTATO DA [50])



In Spagna, Francia e Italia nella stagione 2013/2014, per un totale di 157 casi, la percentuale di infezione da virus A (H3N2) è risultata maggiore nella popolazione anziana, con un incremento parallelo all'avanzare dell'età (20,4% tra i soggetti di 18-64 anni, 37,6% tra i soggetti di 65-79 anni e 42,0% tra i soggetti di 80-104 anni). Per l'infezione da virus A (H1N1)pdm09, invece, la situazione è risultata capovolta con una percentuale maggiore nella popolazione più giovane: su 104 casi 46,2% sono stati individuati in soggetti tra 18 e 64 anni, 34,6% in soggetti di 65-79 anni e 18,3% in soggetti di 80-104 anni [51].

È interessante notare che perfino nelle stagioni ad assoluta predominanza del tipo virale B, quest'ultimo comunque colpisce di più le fasce di età giovanili. Uno studio [52]

condotto nella stagione 2012/2013 (circa il 70% degli isolati apparteneva al virus B) in 12 Paesi europei ha rivelato un *pattern* simile agli studi che hanno coperto diverse stagioni influenzali. In particolare, è stato dimostrato che i bambini di età 5-14 anni sono stati colpiti prevalentemente dal tipo B (75% vs 25%), mentre in altri gruppi di età come gli anziani non è stato possibile di identificare una netta predominanza del virus B rispetto al virus A [52].

Per sintetizzare, analogamente a quanto è stato visto nel paragrafo precedente, gli aspetti virologici dell'influenza cambiano al variare dell'età. Il virus influenzale B colpisce con maggiore frequenza le classi di età giovanili, specialmente i bambini di età 5-14 anni, mentre nell'anziano i ceppi appartenenti ad A/H3N2 giocano un ruolo principale nella gran parte delle stagioni.

Bibliografia

- [1] Hirst GK. The relationship of the receptors of a new strain of virus to those of the mumps-NDV-influenza group J Exp Med. 1950;91(2):177-84.
- [2] Wright P, Neumann G, Kawakita Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 4th edition. London, New York and Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [3] Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the orthomyxoviridae family. MBio. 2014;5(2):e00031-14.
- [4] Smith DB, Gaunt ER, Digard P, Templeton K, Simmonds P. Detection of influenza C virus but not influenza D virus in Scottish respiratory samples. J Clin Virol. 2016;74:50-3.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

- Types of influenza viruses. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
- [6] World Health Organization (WHO). A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ.* 1980;58(4):585-91.
- [7] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. Disponibile su: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/.
- [8] Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 356(1416):1861-70.
- [9] Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990;175(1):59-68.
- [10] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(1):81-8.
- [11] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season. Disponibile su: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/.
- [12] Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Influenza report 2006. Disponibile su: <http://www.influenzareport.com/influenzareport.pdf>.
- [13] Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA. *Textbook of influenza*. 2nd edition. Wiley Blackwell, 2013.
- [14] Commissione delle Comunità Europee. Decisione della commissione del 28/IV/2008 che modifica la decisione 2000/57/CE relativamente ai casi da riferire nel quadro del sistema di allarme rapido e di reazione per la prevenzione e il controllo delle malattie trasmissibili. Disponibile su: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1574_2008_it.pdf.
- [15] Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ministero della Salute, Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT). *InfluNet. Sorveglianza epidemiologica e virologica. Protocollo operativo. Stagione influenzale 2016-2017*. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2529_allegato.pdf.
- [16] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Overview of Influenza Surveillance in the United States. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>.
- [17] Domnich A, Panatto D, Signori A, Lai PL, Gasparini R, Amicizia D. Age-related differences in the accuracy of web query-based predictions of influenza-like illness. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127754.
- [18] Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M, et al. Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(3):275-9.
- [19] Fleming DM, Zambon M, Bartelds AI. Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2000;124(2):245-53.
- [20] Maman I, Badziklou K, Landoh ED, Halatoko AW, Nzussouo TN, Defang GN, et al. Implementation of influenza-like illness sentinel surveillance in Togo. *BMC Public Health.* 2014;14:981.
- [21] Theo A, Liwewe M, Ndumba I, Mupila Z, Tambatamba B, Mutemba C, et al. Influenza surveillance in Zambia, 2008-2009. *J Infect Dis.* 2012;206(Suppl 1):S173-7.
- [22] Qi L, Xiong Y, Xiao B, Tang W, Ling H, Long J, et al. Epidemiological and Virological Characteristics of Influenza in Chongqing, China, 2011-2015. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167866.
- [23] Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin.* 2011;7(Suppl):217-25.
- [24] Perrotta D, Bella A, Rizzo C, Paolotti D. Participatory online surveillance as a supplementary tool to sentinel doctors for influenza-like illness surveillance in Italy. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169801.
- [25] Viboud C, Boëlle PY, Cauchemez S, Lavenue A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. *Br J Gen Pract.* 2004;54(506):684-9.
- [26] Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol.* 2005;162(7):686-93.
- [27] Glass LM, Glass RJ. Social contact networks for the spread of pandemic influenza in children and teenagers. *BMC Public Health.* 2008;8:61.
- [28] Schanzer D, Vachon J, Pelletier L. Age-specific differences in influenza A epidemic curves: do children drive the spread of influenza epidemics? *Am J Epidemiol.* 2011;174(1):109-17.
- [29] Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325(5937):197-201.

- [30] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.
- [31] Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2616-25.
- [32] Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, Osterlund P, Pirhonen J, Broman M, et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill*. 2010 Feb 4;15(5):pii=19478.
- [33] Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009;324(5934):1557-61.
- [34] ECDC working group on influenza A(H1N1)v. Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill*. 2009;14(23):pii=19238.
- [35] Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, et al. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(34):pii=19319.
- [36] Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill*. 2009;14(31):pii=19288.
- [37] Finkelman BS, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/ H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1296.
- [38] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
- [39] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
- [40] Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):9-14.
- [41] Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43-e51.
- [42] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Basileo M, Sigismondi N, Puzelli S, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine*. 2010;28(47):7536-41.
- [43] Yin-Coggrave M, Kadri Z. Type B influenza in Singapore. *Singapore Medical J*. 1965;6(2):71-4.
- [44] Burnet FM, Stone JD, Anderson SG. An epidemic of influenza B in Australia. *Lancet* 1946;247(6405):807-11.
- [45] Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):37-43.
- [46] Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1425-7.
- [47] Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010;28(9):2149-56.
- [48] Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010;28(Suppl 4):D45-53.
- [49] Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(Suppl 1):3-12.
- [50] Mosnier A, Daviaud I, Caini S, Berche H, Mansuy JM, van der Werf S, et al. Does seasonal vaccination affect the clinical presentation of influenza among the elderly? A cross-sectional analysis in the outpatient setting in France, 2003-2014. *Vaccine*. 2017;35(16):2076-83.
- [51] Rondy M, Castilla J, Launay O, Costanzo S, Ezpeleta C, Galtier F, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013-14: results from the InNHOVE network. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(5):1217-24.
- [52] Beauté J, Zucs P, Korsun N, Bragstad K, Enouf V, Kossyvakis A, et al. Age-specific differences in influenza virus type and subtype distribution in the 2012/2013 season in 12 European countries. *Epidemiol Infect*. 2015;143(14):2950-8.



IMPATTO CLINICO ED ECONOMICO DELL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI

Chiara de Waure, Andrea Poscia

INTRODUZIONE

L'influenza stagionale, oltre ad essere comune (cfr. Capitolo 1), può rendersi responsabile di una serie di complicanze, in particolare nei soggetti in età avanzata e nei soggetti affetti da patologie croniche, come il diabete, le malattie cardiovascolari e respiratorie croniche e le malattie immunitarie [1]. Le complicanze legate all'influenza comprendono le infezioni del tratto respiratorio inferiore, in particolare le polmoniti batteriche [2], ma anche le infezioni del tratto respiratorio superiore e le complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e del sistema nervoso centrale [3]. Inoltre, l'influenza può aggravare il decorso delle malattie croniche preesistenti [4]. L'insorgenza di complicanze può a sua volta determinare ricoveri ospedalieri e cure farmacologiche con conseguenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). A questo si aggiunge il problema dei decessi evitabili imputabili all'influenza [1,5].

Ripercorrendo quanto detto, il capitolo affronterà, in primo luogo, le complicanze associate all'infezione da virus influenzale per poi passare a descrivere i dati relativi alla mortalità. Il capitolo si chiuderà infine con un focus sui costi diretti imputabili all'influenza.

LE COMPLICANZE E LE OSPEDALIZZAZIONI LEGATE ALL'INFLUENZA STAGIONALE NEGLI ANZIANI

Al fine di reperire pubblicazioni utili alla descrizione dei dati relativi alle complicanze associate all'influenza sono state realizzate diverse ricerche bibliografiche sul motore di ricerca PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). In particolare, si è iniziato con l'impiego dell'algoritmo "Influenza, Human"[Mesh] AND

elderly[Title/Abstract] AND (complication[Title/Abstract] OR hospitalization[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract]) NOT pandemic[Title/Abstract]", restringendo l'analisi agli ultimi 10 anni (2007–2017) per poi passare a fare delle ricerche *snowball* a partire da articoli pertinenti selezionati come materiale per il presente capitolo. Quanto riportato nel capitolo si configura quindi come il prodotto di una *scoping review* dal momento che si è voluto fornire una sintesi di quanto a oggi noto riguardo alle complicanze dell'influenza in senso lato, ricomprendendo diversi *outcomes* e senza una valutazione qualitativa degli studi inclusi. Sono stati considerati eleggibili i lavori, nazionali e internazionali, che hanno contemplato la popolazione anziana, condotti a livello sia ospedaliero sia comunitario, che hanno descritto la storia naturale dell'influenza in termini di sviluppo di complicanze e ospedalizzazioni. Sono stati altresì considerati i report rilasciati dai sistemi di sorveglianza istituzionali operanti a livello nazionale e internazionale contenenti dati relativi alla popolazione anziana e all'evoluzione dell'influenza.

Si è concentrata l'attenzione inizialmente su studi italiani e, successivamente, su studi internazionali.

La letteratura italiana sul tema è limitata. L'unico lavoro che ha tracciato la storia naturale della malattia influenzale è quello di Sessa et al. [6]. Tale lavoro ha previsto il *follow-up* di 6.057 pazienti rivoltisi al Medico di Medicina Generale (MMG) per sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness* – ILI) nel corso della stagione 1998/1999 e ha messo in luce lo sviluppo di complicanze nel 35,1% dei casi (57,8% tra 709 pazienti con età superiore ai 65 anni). La tipologia di complicanze osservate è riportata in Figura 1.

Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, si

sono registrati in tutto 26 ricoveri ospedalieri (0,4% sull'intero campione e 1,2% sui casi complicati). Come dichiarato dagli autori il 76,9% delle ospedalizzazioni ha riguardato soggetti ad alto rischio per presenza di comorbidità e le principali cause di ricovero sono state la polmonite e la bronchite [6].

Gli altri studi italiani disponibili, più che descrivere il corso naturale della malattia, hanno indagato l'efficacia reale del vaccino antinfluenzale con approcci di tipo caso-controllo [7-9] o con la valutazione dell'abbattimento dei tassi di ospedalizzazione. Il lavoro di Manzoli et al. [10] ha voluto in particolare indagare l'efficacia vaccinale andando ad abbinare i dati di copertura rilasciati dai MMG con le ospedalizzazioni per influenza e polmonite. Il lavoro può essere considerato di interesse per questo capitolo dal momento che presenta una stima delle ospedalizzazioni per influenza e per polmonite nella stagione 2006/2007. In particolare, nel primo semestre del 2007, il tasso di ospedalizzazione per influenza è risultato, nelle Aziende Sanitarie Locali (ASL) in studio, di 0,20 per 1.000 abitanti mentre quello per polmonite di 6,05 per 1.000 abitanti. Analogamente, lo studio di Mannino et al. [11] ha voluto mettere a paragone il vaccino adiuvato rispetto al non adiuvato nei soggetti anziani attraverso la valutazione delle ospedalizzazioni per influenza e/o polmonite e ha restituito un rischio di ospedalizzazione complessivo pari a 1,37 per 1.000. Altri dati italiani di *burden*

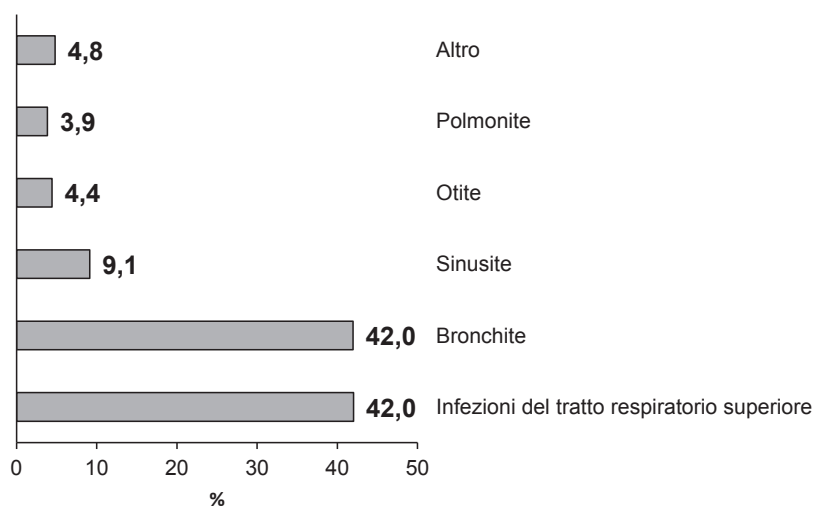
possono essere estrapolati da valutazioni economiche condotte a livello regionale. In particolare lo studio di Montomoli et al. [12] riporta che tra 222 e 206 soggetti anziani non vaccinati sottoposti a sorveglianza nelle stagioni 1999/2000 e 2000/2001 si sono registrate rispettivamente 3 e 5 ospedalizzazioni (1,3% e 2,4% rispettivamente). Lo studio di Gasparini et al. [13] invece riporta una percentuale di ospedalizzazioni pari al 19,2% tra 208 soggetti non vaccinati seguiti nella stagione 2000/2001.

Altri dati interessanti possono essere estrapolati dal sistema di monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale, introdotto con la Circolare del 19 novembre 2009 [14]. In tale sistema confluiscono le segnalazioni che Regioni e Province Autonome inviano relativamente ai casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in unità di terapia intensiva e/o il ricorso all'ossigenazione extracorporea a membrana. Ci si riferisce pertanto non a tutti i casi ospedalizzati ma a quelli definiti appunto gravi con una conseguente rappresentazione parziale del problema.

Nella stagione 2016/2017 sono stati segnalati, da 11 Regioni e Province Autonome e fino al 9 marzo 2017, 216 casi gravi, 52 dei quali deceduti. L'età mediana dei casi gravi era di 73 anni (*range* da 0 a 94 anni) e il 62% erano soggetti di sesso maschile. Il 95% dei casi gravi e il 100% dei soggetti deceduti

FIGURA 1

DISTRIBUZIONE DELLE COMPLICANZE LEGATE ALL'INFLUENZA OSSERVATE NELLO STUDIO DI SESSA ET AL. [6]



presentava almeno una patologia cronica preesistente [15]. Nella stagione 2014/2015, di cui si dispone del bollettino completo relativo all'intera stagione influenzale, dalla 42^a settimana del 2014 alla 17^a settimana del 2015, sono stati registrati un totale di 648 casi gravi di influenza confermata e 163 decessi [16]. Dopo la pandemia 2009/2010 questa stagione ha registrato il maggior numero di casi gravi e decessi superando anche quella post-pandemica 2010/2011.

Il quadro che ne emerge è quello di una frammentarietà di informazioni e di una paucità di dati che richiede di estendere la ricerca alle evidenze internazionali. A tal riguardo la scelta è stata di circoscrivere la trattazione a lavori europei e statunitensi che abbiano coperto più stagioni influenzali.

Nel panorama europeo meritano attenzione due studi condotti nel Regno Unito. Lo studio di Pockett et al. [17] ha preso in considerazione un totale di 156.193 pazienti che avevano effettuato almeno una visita presso il MMG per ILI nel corso delle stagioni 2000/2001 (da gennaio 2001)–2008/2009 e ha messo in luce una probabilità di ospedalizzazione per influenza complicata dello 0,5% nei soggetti non vaccinati a basso rischio e del 2,4% nei soggetti sempre non vaccinati ma ad alto rischio.

Lo studio di Meier et al. [18] ha invece considerato il periodo 1991–1996 e valutato 141.293 pazienti con diagnosi clinica di influenza o ILI seguiti per 30 giorni. Lo studio ha messo in luce una probabilità di complicanze del 9,5%, fornendo anche il dato stratificato

per età e per condizione di rischio. Nei soggetti ultrasessantacinquenni la probabilità di complicanze è stata del 9,7% e del 12,6% rispettivamente negli individui sani e a rischio per la presenza di almeno una patologia cronica sottostante. In Figura 2 è riportata la distribuzione delle complicanze.

Un altro studio tedesco [19] ha analizzato, per la stagione 2012/2013, i dati dell'*Health Risk Institute* che raccoglie circa 80 agenzie assicurative per un totale di circa 4 milioni di tedeschi coperti dall'assicurazione. Lo studio ha rilevato una probabilità di sviluppare una polmonite (da influenza o batterica) pari al 5,5% nei pazienti affetti da influenza con età superiore o uguale a 60 anni. Questi ultimi hanno rappresentato la categoria a maggior rischio di sviluppo di tale complicanza. I soggetti con età superiore o uguale ai 60 anni sono risultati anche quelli a maggior rischio di ospedalizzazione assieme ai pazienti in età pediatrica con una probabilità del 3,6% nei soggetti ad alto rischio affetti da almeno una patologia a carico del sistema respiratorio, cardiocircolatorio, genitourinario, nervoso o immunitario e dell'1,8% in quelli a basso rischio.

Riguardo ai dati statunitensi si è deciso di rivolgere l'attenzione al sistema FluSurvNET [20,21] che raccoglie le stime dei tassi di ospedalizzazione per influenza. Il sistema in oggetto presenta, tuttavia, un problema di sottostima verosimilmente giustificato dalla mancata effettuazione, in taluni casi, del test di conferma laboratoristico, dai potenziali errori di classificazione di alcuni ricoveri legati

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE DELLE COMPLICANZE LEGATE ALL'INFLUENZA OSSERVATE NELLO STUDIO DI MEIER ET AL. [18]

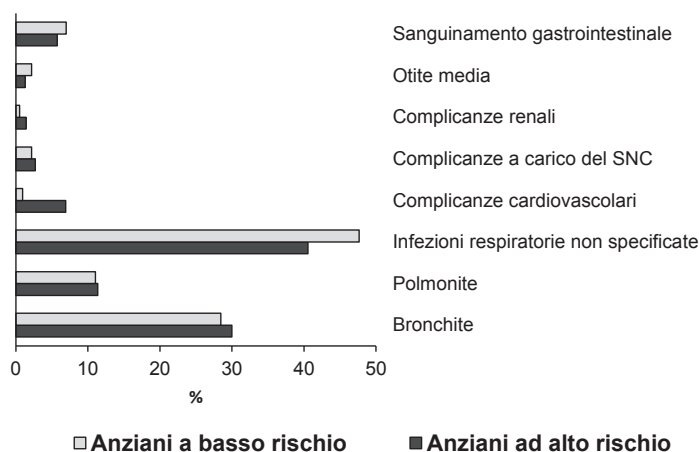
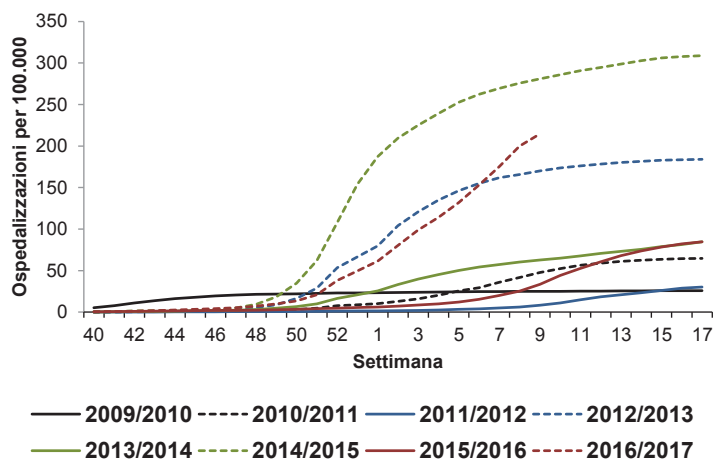


FIGURA 3

TASSI CUMULATIVI DI OSPEDALIZZAZIONE PER INFLUENZA CONFERMATI IN LABORATORIO TRA GLI ANZIANI STATUNITENSIS, PER STAGIONE (ELABORAZIONE DEI DATI FLUSURV-NET)



all'influenza ed erroneamente attribuiti ad altre cause e dalla *performance* dei test di conferma. Scaricando i dati relativi ai tassi di ospedalizzazione settimanali e cumulativi dei soggetti ultrasessantacinquenni dalla stagione influenzale 2009/2010 otteniamo una media di 122,7 ospedalizzazioni per 100.000 abitanti considerando i dati alla 9^a settimana della stagione 2016/2017 e di 111,8 ospedalizzazioni per 100.000 abitanti escludendo la stagione pandemica (Figura 3) [20,21].

I dati di ospedalizzazione sono stati oggetto di studio anche di altri lavori originali condotti negli Stati Uniti. Ad esempio lo studio di Zhou et al. [22] ha considerato i dati delle stagioni 1993/1994–2007/2008 raccolti in 13 Stati americani stimando un tasso di ospedalizzazione di 309 su 100.000 anni-persona (IC 95%: 186–1.100) nei soggetti ultrasessantacinquenni. Da un punto di vista di tipizzazione, i tassi più bassi di ospedalizzazione sono stati osservati in associazione al virus H1N1 mentre i più alti all'H3N2.

Da quanto descritto è tuttavia possibile concludere che la letteratura è scarna di dati sulla storia naturale dell'infezione da virus influenzale. In particolare, mancano alcuni dati rilevanti, come quelli relativi alla probabilità di sviluppare una complicanza ed essere ospedalizzato per la stessa e alla distribuzione delle diverse complicanze nei soggetti ospedalizzati. Il *burden of disease* dell'influenza è, in effetti, complesso da valutare e proprio per tale ragione si ritrovano in letteratura anche studi di modellizzazione che, tuttavia, si sono prevalentemente concentrati sulla stima della

probabilità di ospedalizzazione per influenza. Lo studio di Matias et al. [23], sulla base dei dati raccolti dal 1997 al 2009, ha stimato un tasso di ospedalizzazione pari a 35 e 199 per 100.000 nei soggetti con età compresa tra 65 e 74 anni rispettivamente a basso e alto rischio e un tasso di 164 e 326 per 100.000 nei soggetti con più di 75 anni sempre a basso e ad alto rischio. Le stime, tuttavia, come dimostrato da altri studi sul tema, sono soggette a sensibili variazioni in relazione alla definizione dell'*outcome* [24,25].

LA MORTALITÀ PER INFLUENZA TRA I SOGGETTI ANZIANI

La valutazione dell'impatto stagionale dell'influenza in termini di mortalità è oggetto di molteplici ricerche e sistemi di monitoraggio sia a livello nazionale che internazionale, ma una sua accurata stima è un compito tutt'altro che semplice per una serie di fattori che è bene precisare prima di scendere nell'analisi dei dati disponibili.

Innanzitutto, è ben noto che la virulenza e la letalità dei virus responsabili delle epidemie stagionali sono variabili di anno in anno, così come variabili sono le condizioni ambientali concomitanti che caratterizzano, per durata e severità, le stagioni influenzali. Questo comporta che il numero dei decessi stagionali associato all'epidemia influenzale risenta notevolmente della combinazione di questi due fattori e sia quindi caratterizzato da una notevole fluttuazione tra anni diversi.

Inoltre, la sintomatologia clinica dell'influenza,

che costituisce il *driver* principale della diagnosi, tende generalmente a risolversi spontaneamente, limitando di conseguenza la necessità della conferma laboratoristica nella pratica clinica. In aggiunta, è necessario considerare che quest'ultima, qualora richiesta, potrebbe anche risultare negativa a causa dell'eliminazione del virus prima della comparsa delle complicanze secondarie che possono essere all'origine dell'accertamento laboratoristico [26]. Per questo motivo, gli studi sull'influenza risentono a monte della modalità con cui si è scelto di definire il caso, ovvero se come ILI o come influenza confermata in laboratorio. Nel secondo caso, è possibile identificare con certezza l'agente eziologico, ma il numero dei soggetti arruolati negli studi è generalmente limitato.

In ultimo, un limite comune è da evidenziare proprio nella modalità con cui i sistemi di sorveglianza dei vari Paesi raccolgono di *routine* i dati. A parte il rischio generale della sottotifica, l'influenza è una patologia che può non essere citata nei certificati di morte qualora la persona sia deceduta a causa di una complicanza a essa associata. D'altra parte, le complicanze possono verificarsi anche 1-2 settimane dopo l'infezione iniziale e sono spesso l'effetto di una sovrainfezione batterica secondaria o di un aggravamento di una patologia cronica preesistente che più facilmente possono comparire nei flussi di notifica [27]. In aggiunta, Muscatello et al. [28], hanno dimostrato come solo una piccola parte delle schede di morte di persone con una diagnosi virologicamente confermata di influenza identificasse nel virus influenzale una delle cause di malattia. Pertanto, gli studi basati sui flussi informativi amministrativi, sebbene utili perché caratterizzati in genere da un approccio basato sull'intera popolazione e da un periodo temporale anche molto ampio, possono essere limitati nella possibilità di identificare correttamente tutti i soggetti affetti e quindi sottostimare, o in alcuni casi sovrastimare, il *burden* associato all'influenza [29].

Considerando quanto finora premesso, per definire un quadro quanto più possibile chiaro dell'impatto dell'influenza stagionale in termini di mortalità, si presenteranno le risultanze di vari approcci che sono generalmente utilizzati per analizzare il problema, ovvero:

- Studi realizzati a partire dai database amministrativi. I soggetti affetti da influenza sono identificati tramite l'analisi delle codifiche delle schede di

dimissione ospedaliera o delle schede di morte. Questi database in genere consentono di effettuare anche le stime dell'eccesso di mortalità durante l'epidemia influenzale, ovvero del numero di decessi in eccesso rispetto a quello normalmente presente nella stessa popolazione nei mesi dell'anno in cui il virus influenzale non è circolante.

- Studi realizzati su soggetti con diagnosi di influenza. I soggetti vengono inclusi nello studio perché diagnosticati, clinicamente o laboristicamente, come affetti da influenza. I partecipanti sono generalmente pazienti reclutati dal MMG o ospedalizzati per influenza.

Al fine di reperire pubblicazioni utili alla descrizione dei dati relativi alla mortalità imputabile all'influenza sono state realizzate diverse ricerche bibliografiche su PubMed. In particolare, si è partiti con l'impiego dell'algoritmo "seasonal influenza AND elderly AND mortality" senza restrizione temporale, per poi passare a fare delle ricerche *snowball* da articoli pertinenti selezionati come materiale per il presente capitolo. Similmente alla metodologia utilizzata per le complicanze, la sintesi delle informazioni in merito alla mortalità per influenza è stata realizzata per mezzo di una *scoping review*. Sono stati considerati eleggibili i lavori, nazionali e internazionali, riguardanti la popolazione anziana oppure i lavori sulla popolazione generale, ma che presentassero informazioni specifiche per questa fascia di età. Sono stati inoltre presi in considerazione, per la stessa fascia di età, i report e/o i database nazionali ed internazionali relativi alle statistiche di mortalità per causa.

In considerazione delle riflessioni sopra riportate, si è ritenuto opportuno escludere gli studi a carattere locale/regionale relativi ad una sola stagione influenzale. Inoltre, in relazione alle finalità del capitolo, sono stati esclusi gli studi finalizzati a stimare la riduzione della mortalità dei pazienti confrontando gruppi di vaccinati e di non vaccinati.

Per fornire una stima consistente relativa alla mortalità degli over 65enni, nei paragrafi che seguono si presenteranno *in primis* i dati relativi ai sistemi di sorveglianza e agli studi condotti in Italia, e successivamente una sintesi delle stesse informazioni derivanti dagli altri Paesi, con un focus particolare su quelle basate su un'analisi integrata di più stagioni influenzali.

I dati italiani di mortalità

La rilevazione dei decessi e delle cause di morte in Italia è effettuata periodicamente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) partendo dalle informazioni riportate nelle schede di morte. Le statistiche di mortalità per causa fanno riferimento alla "causa iniziale" di tale sequenza, ovvero a quella malattia o evento traumatico che, attraverso eventuali complicazioni o stati morbosi intermedi, ha condotto al decesso. Le cause di morte vengono registrate in accordo alla Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei problemi sanitari correlati (*International Classification of Diseases - ICD*) così da garantire la possibilità di effettuare confronti nello spazio e nel tempo [30].

Per quanto riguarda i decessi strettamente legati all'influenza (registrati a partire dal 2003 con la 10^a edizione dell'ICD), si fa riferimento ai codici specifici J10, corrispondente all'influenza con virus influenzale identificato, e J11, corrispondente all'influenza con virus non identificato.

Analizzando il trend temporale disponibile emerge chiaramente come la maggior parte dei decessi ricada sui soggetti over 65enni (Tabella 1). Infatti, mediamente oltre il 90% dei decessi per influenza riguarda soggetti anziani, con un *range* che va dal 74% registrato nel 2011 al 95% registrato nel 2005. Rapportando il numero dei decessi alla popolazione residente, si ottiene il tasso di mortalità per influenza nel

periodo 2003–2012 che è pari a 4,08 decessi ogni 100.000 anziani, minimo nel 2009 (1,88 per 100.000 anziani) e massimo nel 2005 (11,21 per 100.000 anziani).

Tuttavia, appare evidente come questo dato, sebbene sia indicativo del trend temporale dei decessi dovuti all'influenza nei soggetti over 65enni, non possa rappresentare il dato completo della mortalità legata a questa malattia tra gli anziani. Infatti, in relazione a quanto già evidenziato in precedenza relativamente ai limiti dei sistemi di sorveglianza ed alla registrazione dell'influenza come causa di morte, è noto che questa elaborazione non tiene in considerazione i soggetti deceduti a causa di una complicanza dell'influenza, come la polmonite o una riacutizzazione di uno scompenso cardiaco, a cui è stata attribuita la causa iniziale della morte nella scheda ISTAT.

Una stima comprensiva di tali decessi può essere derivata dai lavori che hanno valutato le morti correlate all'influenza per varie cause, come quelli di Rizzo et al. del 2006 [31] e del 2007 [32]. Gli autori hanno quantificato indirettamente il *burden* dell'influenza nel periodo 1969–2001 analizzando gli eccessi stagionali di morte per polmonite e influenza e per tutte le cause. Nelle 32 stagioni influenzali studiate, l'eccesso medio riferito a tutta la popolazione è risultato rispettivamente di 3 e 18 morti per 100.000 abitanti per influenza e polmonite e per tutte le cause rispettivamente, con un numero totale di decessi rispettivamente di 57.243 e 318.806. Anche in questo caso, la

TABELLA 1
NUMERO DI DECESSI PER INFLUENZA (CAUSA INIZIALE DI MORTE) TRA I SOGGETTI OVER 65ENNI NEL PERIODO 2003–2014 (ELABORAZIONE DEI DATI DELL'ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA)

ETÀ, ANNI	ANNO											
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
65–69	29	12	42	7	14	21	19	6	24	6	9	13
70–74	33	24	54	14	15	27	31	17	28	18	17	17
75–79	92	40	108	31	42	42	50	27	40	39	35	19
80–84	149	94	231	55	66	67	88	39	57	62	68	36
85–89	213	80	265	55	70	96	119	50	96	116	91	52
90–94	248	122	366	60	91	96	97	46	68	112	79	59
≥ 95	142	68	210	54	77	80	91	44	66	77	65	52
≥ 65	906	440	1.276	276	375	429	495	229	379	430	364	248
Totale in tutte le età	963	470	1.341	298	411	456	615	267	510	458	417	272
% decessi tra gli over 65enni	94,1	93,6	95,2	92,6	91,2	94,1	80,5	85,8	74,3	93,9	87,3	91,2

maggior parte dei decessi ha riguardato i soggetti over 65enni, per i quali il tasso grezzo di eccesso di mortalità è stato di 14,13 per 100.000 per influenza e polmonite e di 98,86 per 100.000 per tutte le cause. Come ben noto dalla letteratura, gli anni caratterizzati da un maggior eccesso di mortalità per gli anziani sono stati quelli con una più elevata prevalenza del virus A/H3N2 rispetto al sottotipo A/H1N1.

Allo stato attuale non sono disponibili ulteriori studi relativi alla mortalità per influenza in Italia nei soggetti over 65enni che rispettino i criteri di inclusione/esclusione sopra richiamati, per cui appare utile sintetizzare i risultati più importanti che emergono dalla letteratura internazionale.

I dati europei e mondiali di mortalità

Informazioni più dettagliate riguardo alla mortalità per influenza possono essere derivate dai flussi amministrativi presenti negli Stati Uniti. Nel 2010 i centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) hanno, infatti, esteso le stime sulla mortalità associata all'influenza già condotte qualche anno prima [33, 34] arrivando a coprire 31 stagioni influenzali, dal 1976 al 200. Le analisi hanno riguardato due categorie di cause iniziali di decesso: quelle per polmonite e influenza e quelle per cause respiratorie e circolatorie [35]. La scelta delle cause è stata dettata dalla volontà di fornire un *range* di plausibilità del tasso di mortalità associato all'influenza: infatti, mentre le prime sono strettamente correlate alla circolazione del virus influenzale [36] e devono quindi essere considerate come il limite inferiore della stima [26], le morti per cause respiratorie e circolatorie, che includono le precedenti, possono essere considerate come il limite superiore della stima, perché in grado di intercettare anche la maggior parte dei decessi dove l'influenza ha giocato un ruolo fondamentale, ma non è stata registrata nella scheda di morte [33,37,38].

Gli autori americani, in linea con quanto trovato nello studio di Rizzo et al. [31,32], hanno riportato che in media i decessi tra le persone over 65enni giustificavano circa l'88% delle morti associate all'influenza. I tassi di mortalità per questa fascia di età sono risultati di 17,0 per 100.000 anziani (*range*: 2,4–36,7 per 100.000) per polmonite ed influenza e di 66,1 per 100.000 anziani (*range*: 8,0–121,1 per

100.000) per le cause respiratorie e circolatorie. Applicando questi tassi alla popolazione anziana residente in Italia, si otterrebbe un numero di decessi associato all'influenza rispettivamente di 2.273 (320–4.907) per polmonite e influenza e 8.837 (1.070–16.191) per cause respiratorie e circolatorie all'anno.

Approcci simili sono stati utilizzati anche in altri Paesi, come ad esempio l'Australia, la Francia, l'Olanda, la Spagna e il Portogallo, anche se il lasso temporale considerato è stato generalmente più ristretto. Una sintesi delle principali stime nei vari Paesi, riportata nella Tabella 2, consente di evidenziare un sostanziale allineamento sulle stime relative agli eccessi di mortalità per influenza e polmonite (intorno ai 16 decessi per 100.000 anziani). Per contro, le stime di mortalità per cause respiratorie e circolatorie e per tutte le cause presentano una più difficile comparabilità tra i diversi studi nazionali.

Per concludere la descrizione dell'impatto della mortalità associata all'influenza nei soggetti anziani, è opportuno presentare gli studi condotti sui soggetti seguiti dai MMG o sui soggetti ospedalizzati (Tabella 3). È bene ricordare che, in linea generale, i primi sono riferiti a una diagnosi clinica di influenza (ILI), mentre i secondi si basano su pazienti con diagnosi confermata in laboratorio. Entrambi questi approcci sono condotti in genere su campioni relativamente piccoli, sicuramente inferiori a quelli menzionati in precedenza e che raramente superano 1.000 unità, e sono solitamente riferiti a poche stagioni influenzali, spesso una sola. Tuttavia, questa tipologia di studio permette di definire in maniera più dettagliata le caratteristiche dei pazienti, consentendo talvolta di stratificare i decessi sulla base della presenza di comorbidità o dello stato immunitario.

Gli studi che coprono il maggior arco temporale sono quello di Loubet et al. [45], condotto in Francia nelle stagioni 2012–2015, e quello di Meier et al. [18], condotto nel Regno Unito nelle stagioni 1991–1996. Il primo dei due si riferisce a pazienti anziani ospedalizzati con una diagnosi di influenza confermata in laboratorio. In questo studio, 19 su 316 (6,0%) pazienti over 65enni, tutti con almeno una comorbidità, erano deceduti in ospedale. Il secondo, invece, è stato condotto sfruttando le informazioni raccolte dai MMG e riporta che 224 pazienti anziani su 17.552 (1,3%) erano deceduti a seguito di una diagnosi clinica di influenza (ILI). La percentuale sale all'1,5% se si considerano gli anziani ad alto

TABELLA 2

TASSI DI MORTALITÀ NEGLI ANZIANI RIPORTATI NEGLI STUDI A PARTIRE DAI DATI AMMINISTRATIVI IN VARI PAESI				
PAESE	PERIODO ANALIZZATO	TASSO DI MORTALITÀ (PER 100.000)	CAUSA DI MORTE	RIF.
Stati Uniti	1976–2007	17,0	Influenza e polmonite	35
		66,1	Respiratoria e cardiocircolatoria	
Australia	1997–2004	17,6	Influenza e polmonite	37, 38
		24,4	Respiratoria (escluse influenza e polmonite)	
		91,3	Respiratoria e cardiocircolatoria	
		116,4	Tutte	
Hong Kong	1998–2009	89,0	Tutte	39
Paesi Bassi	1997–2003	96,4 ^a 146,5 ^b	Tutte	40
Paesi Bassi	1992–2003	131,0 ^c 105,0 ^d	Tutte	41
Portogallo	1980–2004	16,9	Polmonite e influenza	42
		35,7	Respiratoria	
		38,5 + 8,2	Cardiocircolatoria (cerebrovascolare + ischemica)	
		155,8	Tutte	
Spagna	1999–2005	6,0 e 15,3 ^e	Polmonite e influenza	43
		57,0 e 164,0 ^e	Tutte	
Francia	1999–2008	6,3–13,2 ^f	Respiratoria	44
		15,1–26,1 ^f	Non violenta	
Italia	1969–2001	14,1	Polmonite e influenza	31, 32
		98,9	Tutte	

Note: ^aConfronto con la mortalità peri stagionale; ^bConfronto con la mortalità estiva; ^cPrima dell'introduzione della vaccinazione; ^dDopo l'introduzione della vaccinazione; ^eStime derivanti dall'applicazione di due differenti modelli matematici (modello lineare generalizzato e Serfing); ^fIl range si riferisce al valore minimo e massimo di mortalità per polmonite ed influenza nelle 9 stagioni investigate.

TABELLA 3

MORTALITÀ NEI PAZIENTI OVER 65ENNI CON DIAGNOSI DI INFLUENZA CLINICA (ILI) O CONFERMATA IN LABORATORIO IN DIVERSI SETTING				
PAESE	SETTING	PERIODO	% (N/TOTALE)	RIF
Francia	Pazienti ospedalizzati	2012–2015	6,0 (19/316)	45
Stati Uniti	Pazienti ospedalizzati	2012–2013	3,8 (46/1.200)	46
Stati Uniti	Pazienti ospedalizzati	2010–2011	5,0 (62/1.244)	47
Regno Unito	Pazienti ambulatoriali a basso rischio	1991–1996	1,1 (110/10.145)	18
Regno Unito	Pazienti ambulatoriali ad alto rischio	1991–1996	1,5 (114/7.407)	18

rischio (114/7.047 con almeno una comorbidità), mentre è pari all'1,1% per gli anziani a basso rischio (110/10.145). Lo studio riporta anche il numero dei soggetti che avevano presentato una complicanza, consentendo di ricavare una probabilità di morire per i pazienti complicati rispettivamente dell'11,2% (alto rischio) e del 10,5% (basso rischio).

Tornando agli studi sugli anziani ospedalizzati per influenza confermata in laboratorio, Arriola et al. [46] riportano un tasso di mortalità del 3,8% (46/1.200, uguale nei soggetti vaccinati e non vaccinati) per la stagione influenzale del 2012/2013, mentre nello studio di Chaves et al. [47] la probabilità di decesso durante la stagione influenzale 2010/2011 è risultata del 5,0% (62/1.244). Appare interessante sottolineare che sia Loubet et al. [45] che Chaves et al. [47] riportano che, nei modelli aggiustati per comorbidità, il rischio di morte non risulta più associato all'età. Infine, nella revisione sistematica di Mauskopf et al. [48] la probabilità di morte negli anziani ospedalizzati per influenza variava dal 3,1% al 13,5%.

L'IMPATTO ECONOMICO DELL'INFLUENZA

L'influenza è responsabile da sola di oltre la metà dei costi diretti e indiretti attribuibili a quattro delle principali malattie infettive prevenibili con la vaccinazione negli adulti (influenza, malattie pneumococciche, herpes zoster e pertosse) [49].

L'impatto economico dell'influenza si lega principalmente all'utilizzo delle risorse sanitarie da parte dei soggetti anziani e dei gruppi ad alto rischio, cioè coloro che hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze, ma non si devono trascurare i costi indiretti associati alla perdita di produttività negli adulti [50–52]. I costi sanitari diretti legati all'influenza ricomprendono i costi derivanti dall'impiego di farmaci dispensati dal SSN, dall'effettuazione di visite e accertamenti diagnostici e dalle eventuali ospedalizzazioni legate all'influenza. La loro determinazione non può quindi prescindere da un'esaustiva conoscenza del *burden* epidemiologico. Per tale ragione, anche su questo fronte, i dati disponibili non sono moltissimi. Dal punto di vista nazionale lo studio di Lucioni et al. [53] ha cercato di ricostruire i costi dell'influenza partendo dallo studio di Sessa et al. [6]. Lo studio, piuttosto

datato, riporta che i costi diretti dell'influenza sono rappresentati per più di un terzo (35%) da quelli per le visite mediche e specialistiche, per una parte analoga dai ricoveri (36%) e per il rimanente dal costo dei farmaci (27%) [53]. In Italia, i costi diretti dell'influenza ammonterebbero all'incirca a € 330 per ogni episodio di influenza mentre i costi indiretti a € 364–774 [54,55].

Lo studio italiano di Lai et al. [56,57] ha valutato le epidemie stagionali tra il 1999 e il 2008 stimando un costo complessivo delle 9 stagioni di circa 15 miliardi di Euro, pari ad una media stagionale di oltre 1,3 miliardi di Euro, di cui circa il 14% per i soggetti over 65enni (Tabella 4).

Anche uno studio tedesco, condotto retrospettivamente con la consultazione di un database per la raccolta di dati longitudinali (*IMS Disease Analyzer*) di circa 15 milioni di pazienti, ha rilasciato stime analoghe con un costo medio per episodio di € 514 (±609) nei soggetti adulti. Tale cifra, tuttavia, poiché principalmente legata ai costi indiretti, scende sensibilmente nei soggetti ≥ 60 anni [€ 248 (±535)]. Il costo invece aumenta di circa 1,7 volte in presenza di complicanze [€ 684 (±713)] [58]. Dal punto di vista dei *driver* di costo, un'interessante indagine, condotta su 2.250 individui, ha permesso di rilevare che le persone affette da ILI richiedono in media 1,6 visite, assumono farmaci, sintomatici o non, nell'86–91% dei casi e perdono circa 4 giorni di lavoro/scuola. Il costo diretto di un episodio di ILI varia in funzione della richiesta di prestazioni sanitarie, da valori inferiori a € 10 per chi non ne richiede alcuna a € 50–65 per chi richiede prestazioni ambulatoriali a € 120–140 per chi viene ospedalizzato (quest'ultimo costo si riferisce tuttavia alle sole spese ambulatoriali). Lo studio è interessante anche perché ha valutato, attraverso lo strumento standardizzato SF-6D, la qualità di vita dei pazienti affetti, riportando i valori di 0,70, 0,68 e 0,61 rispettivamente in coloro che non hanno fatto alcuna richiesta di prestazioni, che hanno usufruito di servizi ambulatoriali e che sono stati ospedalizzati [59]. Sempre con riferimento al consumo di risorse, uno studio tedesco basato sulla consultazione di flussi di dati correnti ha riportato che il 41,9% dei pazienti con ILI e con una prescrizione medica ha fatto ricorso all'antibiotico-terapia, il 18,6% ad analgesici, il 10,2% a sedativi della tosse, il 3,6% agli inibitori della neuraminidasi e il

TABELLA 4

STIMA DEI COSTI (IN MILIONI DI EURO) ASSOCIATI ALL'INFLUENZA-LIKE ILLNESS (ILI) IN ITALIA NELLE STAGIONI INFLUENZALI DAL 1999 AL 2008 (ADATTATO DA [56])					
STAGIONE INFLUENZALE	POTERE DI ACQUISTO	CLASSE DI ETÀ			TOTALE
		0-14	15-64	≥ 65	
1999-2000	100,0	163	1.183	314	2.359
2000-2001	102,9	162	655	71	888
2001-2002	104,1	231	1.086	168	1.485
2002-2003	104,1	257	1.441	306	2.004
2003-2004	104,9	136	869	166	1.171
2004-2005	105,9	271	2.003	468	2.741
2005-2006	106,9	41	196	30	267
2006-2007	107,1	139	829	150	1.118
2007-2008	106,2	183	1.156	207	1.546
2008-2009	103,4	133	931	186	1.250
2009	103,4	6	65	11	81
2009-2010	100,0	227	965	88	1.280
Costo medio		157	1.010	189	1.356

12,5% ad altri farmaci [19]. Anche nello studio di Sessa et al. [6] una percentuale prossima al 40%, per la precisione pari al 35,6%, ha assunto antibiotici mentre il 97,3% ha assunto almeno un farmaco. Il paracetamolo è stato utilizzato

dal 76% dei soggetti e i sedativi della tosse dal 43,4%. Infine, la percentuale di soggetti che ha richiesto visite specialistiche o accertamenti diagnostici è risultata di circa il 5% [6].

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017. Disponibile su: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionId=jWyzgBUNY8b8XJtCNlIzsg__sgc4-prd-sal?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book: course textbook - 13th edition, 2015. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>.
- [3] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Seasonal influenza. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx.
- [4] National Foundation for Infectious Diseases (NFID). Influenza complications. Disponibile su: <http://www.nfid.org/content-conversion/pdf/influenza/leadingcomplications.pdf>.
- [5] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2004-2005. Disponibile su: www.salute.gov.it/imgs/c_17_normativa_468_allegato.pdf.
- [6] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract.* 2001;18(6):629-34.
- [7] Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine.* 2014;32(41):5290-4.
- [8] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Flud®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):144-52.
- [9] Crocetti E, Arniani S, Bordoni F, Maciocco G, Zappa

- M, Buiatti E. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(2):163-8.
- [10] Manzoli L, Villari P, Granchelli C, Savino A, Carunchio C, Alessandrini M, et al. Influenza vaccine effectiveness for the elderly: a cohort study involving general practitioners from Abruzzo, Italy. *J Prev Med Hyg.* 2009;50(2):109-12.
- [11] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
- [12] Montomoli E, Pozzi T, Alfonsi V, Ghezzi B, Pilia S, Ravasio R, et al. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in due stagioni epidemiche a confronto nella provincia di Siena. *PharmacoEconomics Italian Research Articles.* 2003;5(Suppl.1):31-8.
- [13] Gasparini R, Lucioni C, Lai P, Maggioni P, Sticchi L, Durando P, et al. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in Liguria. *PharmacoEconomics Italian Research Articles.* 2003;5(Suppl.1):23-30.
- [14] Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Telefax. Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?ano=0&codLeg=31048&parte=1%20&serie=>
- [15] Istituto Superiore di Sanità (ISS). FluNews. Rapporto epidemiologico settimanale. Settimana 13-2017. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>.
- [16] Istituto Superiore di Sanità (ISS). FluNews. Rapporto epidemiologico settimanale. Numero 13/2015. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2015-17.pdf.
- [17] Pockett RD, Watkins J, McEwan P, Meier G. Burden of illness in UK subjects with reported respiratory infections vaccinated or unvaccinated against influenza: a retrospective observational study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134928.
- [18] Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(11):834-42.
- [19] Haas J, Braun S, Wutzler P. Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *Eur J Health Econ.* 2016;17(6):669-79.
- [20] Millman AJ, Reed C, Kirley PD, Aragon D, Meek J, Farley MM, et al. Improving accuracy of influenza-associated hospitalization rate estimates. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1595-601.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-confirmed influenza hospitalizations. Disponibile su: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/FluHospRates.html>.
- [22] Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1427-36.
- [23] Matias G, Taylor RJ, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig RL, Fleming DM. Modelling estimates of age-specific influenza-related hospitalisation and mortality in the United Kingdom. *BMC Public Health.* 2016;16:481.
- [24] Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect.* 2014;68(4):363-71.
- [25] Pitman RJ, Melegaro A, Gelb D, Siddiqui MR, Gay NJ, Edmunds WJ. Assessing the burden of influenza and other respiratory infections in England and Wales. *J Infect.* 2007;54(6):530-8.
- [26] Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):265-72.
- [27] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimating seasonal influenza-associated deaths in the United States. Disponibile su: http://www.cdc.gov/flu/about/disease/us_flu-related_deaths.htm.
- [28] Muscatello DJ, Amin J, MacIntyre CR, Newall AT, Rawlinson WD, Sintchenko V, et al. Inaccurate ascertainment of morbidity and mortality due to influenza in administrative databases: a population-based record linkage study. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e98446.
- [29] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Estimation of influenza-related excess mortality in Europe from seasonal and pandemic influenza - two recent articles. ECDC, Stoccolma, 2010.
- [30] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le principali cause di morte in Italia.
- [31] Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, Simonsen L, Miller MA. Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine.* 2006;24(42-43):6468-75.
- [32] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5):694-9.
- [33] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox V, Anderson IJ, et al. Mortality associated with

- influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
- [34] Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng P, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(1):37-49.
- [35] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
- [36] Thompson WW, Moore MR, Weintraub E, Cheng PY, Jin X, Bridges CB, et al. Estimating influenza-associated deaths in the United States. *Am J Pub Health*. 2009;99(Suppl.2):S225-30.
- [37] Newall AT, Viboud C, Wood JG. Influenza-attributable mortality in Australians aged more than 50 years: a comparison of different modelling approaches. *Epidemiol Infect*. 2010;138(6):836-42.
- [38] Newall AT, Wood JG, Macintyre CR. Influenza-related hospitalisation and death in Australians aged 50 years and older. *Vaccine*. 2008;26(17):2135-41.
- [39] Wu P, Goldstein E, Ho LM, Yang L, Nishiura H, Wu JT, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1862-71.
- [40] Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1158-66.
- [41] Jansen AG, Sanders EA, Nichol KL, van Loon AM, Hoes AW, Hak E. Decline in influenza-associated mortality among Dutch elderly following the introduction of a nationwide vaccination program. *Vaccine*. 2008;26(44):5567-74.
- [42] Nunes B, Viboud C, Machado A, Ringholz C, Rebelo-de-Andrade H, Nogueira P, et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One*. 2011;6(6):e20661.
- [43] López-Cuadrado T, de Mateo S, Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Larrauri A. Influenza-related mortality in Spain, 1999-2005. *Gac Sanit*. 2012;26(4):325-9.
- [44] Thiberville SD, Gaudart J, Raoult D, Charrel RN. Influenza-attributable deaths in south-eastern France (1999 to 2010): mortality predictions were undependable. *BMC Public Health*. 2015;15:539.
- [45] Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulerque P, Duval X, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: a three-year prospective multicenter study. *J Clin Virol*. 2016;79:68-73.
- [46] Arriola CS, Anderson EJ, Baumbach J, Bennett N, Bohm S, Hill M, et al. Does influenza vaccination modify influenza severity? Data on older adults hospitalized with influenza during the 2012-2013 season in the United States. *J Infect Dis*. 2015;212(8):1200-8.
- [47] Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1305-14.
- [48] Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ*. 2013;16(2):264-77.
- [49] McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, Mercatante A, Fortuna J. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev*. 2015;36(4):259-73.
- [50] Poscia A, Stojanovic J, Ricciardi W. The sustainability of influenza vaccination programs: considerations and perspectives from Italy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E9-E12.
- [51] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):21-8.
- [52] de Waure C, Veneziano MA, Cadeddu C, Capizzi S, Specchia ML, Capri S, et al. Economic value of influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):119-29.
- [53] Lucioni C, Costa B, Sessa A. I costi dell'influenza in Italia. *Farmeconomia Percorsi Terapeutici*. 2001;2(1):11-8.
- [54] Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore. Prevenzione come garanzia di sostenibilità e sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale. I Report - Prevenzione Vaccinale, 2015. Roma. Disponibile su: <http://www.avis.it/userfiles/file/News/giugno 2015/Report Prevenzione Vaccinale.pdf>.
- [55] Colombo GL, Ferro A, Vinci M, Zordan M, Serra G. Cost-benefit analysis of influenza vaccination in a public healthcare unit. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(2):219-26.
- [56] Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin*. 2011;7(Suppl):217-25.
- [57] Lai PL, Panatto D, Gasparini R. A pharmacoeconomic appraisal of the strategy to tackle the H1N1v (A/California/07/09) pandemic in Italy: relevance of the CIRI-IV surveillance system. *J Prev Med Hyg*. 2011;52(3):142-3.
- [58] Ehlken B, Anastassopoulou A, Hain J, Schröder C,

Wahle K. Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany - results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *BMC Public Health*. 2015;15:578.

[59] Bilcke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-like-illness and clinically diagnosed flu: disease burden, costs and quality of life for patients seeking ambulatory care or no professional care at all. *PLoS One*. 2014;9(7):e102634.



VACCINI ANTINFLUENZALI TRIVALENTI E QUADRIVALENTI NON ADIUVATI

Daniela Amicizia, Donatella Panatto, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Roberto Gasparini

INTRODUZIONE

Considerando la lunga storia e la molteplicità dei vaccini antinfluenzali, una revisione esaustiva sull'argomento risulterebbe insostenibile nell'ambito del presente report HTA, il cui oggetto è l'uso del vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59® (aTIV) nella popolazione anziana. Pertanto, l'obiettivo di questo capitolo è fornire al lettore un'overview sui vaccini attualmente disponibili in Italia, accennando alla loro storia, al meccanismo d'azione, all'immunogenicità, all'efficacia e alla sicurezza. Tali aspetti saranno utili al fine di avere un quadro generale sull'argomento e permettere un confronto circostanziato con il vaccino oggetto dello studio (vedi Capitolo 4). Dal momento che un accurato esame delle revisioni sistematiche e/o meta-analisi consente di avere una panoramica sulle centinaia di studi sperimentali e osservazionali pubblicati finora, ottimizzando tempo e risorse, si è deciso di utilizzare principalmente queste forme di ricerca secondaria.

In particolare, il capitolo si focalizzerà su tre delle tipologie di vaccini attualmente commercializzati in Italia: i vaccini inattivati trivalenti (*Trivalent Inactivated Vaccines* – TIV) *split* e a subunità, il vaccino *split* intradermico e i vaccini quadrivalenti *split* (*Quadrivalent Inactivated Vaccines* – QIV). aTIV verrà discusso in dettaglio nel capitolo successivo (Capitolo 4).

Come è stato appena accennato, il contenuto del presente capitolo si baserà essenzialmente sulla sintesi delle revisioni sistematiche e/o meta-analisi pubblicate finora. Al fine di reperire i lavori di interesse, i.e. l'utilizzo di TIV, *split* intradermico e QIV negli anziani, è stata condotta una ricerca iniziale su PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), utilizzando

la seguente sintassi: ((“influenza”[Title/Abstract] AND vaccine*[Title/Abstract] AND “systematic review”[Title/Abstract])) AND (“elderly”[Title/Abstract] OR (“older”[Title/Abstract] AND adult*[Title/Abstract])). In seguito, sono stati esplorati le banche dati Embase (www.embase.com) e Cochrane Library (www.cochranelibrary.com/). Infine, la ricerca automatica è stata completata con quella manuale, esaminando le bibliografie dei lavori inclusi. Va precisato che le revisioni sistematiche e/o meta-analisi su aTIV e/o sul confronto tra aTIV e altri vaccini verranno discussi nel Capitolo 4. Analogamente, non saranno discussi altri tipi di vaccini non disponibili in Italia, ma in commercio in alcuni altri Paesi come gli Stati Uniti [e.g. vaccino trivalente ad alto contenuto di antigene (60 µg di emoagglutinina – HA) per ciascun ceppo invece di 15 µg), vaccino trivalente che contiene HA ricombinante, vaccino inattivato prodotto in colture cellulari, vaccino vivo attenuato] [1]. Inoltre, si ricorda che fino a qualche anno fa era disponibile anche un vaccino trivalente virosomale, ormai fuori produzione.

SVILUPPO, MECCANISMO DI AZIONE E TIPI DI VACCINI DISPONIBILI

Grazie all'isolamento del virus dell'influenza che avvenne nel 1933 da parte di Smith, fu possibile sviluppare i vaccini influenzali. Furono seguite due linee di sviluppo: la prima basata sull'utilizzo di virus vivi attenuati e la seconda sui vaccini inattivati o uccisi. Fondamentale fu, in seguito, la possibilità di ricorrere alla manipolazione genetica dei ceppi influenzali, che permise la crescita relativamente veloce del virus nelle uova embrionate di pollo [2]. Dal 1971 la manipolazione genetica fu estensivamente utilizzata per l'aggiornamento annuale del

vaccino. Inoltre, nel tempo si applicarono importanti innovazioni tecnologiche come la centrifugazione zonale e la frammentazione del virus con etere al fine di concentrare il più possibile gli antigeni e di limitare al minimo la presenza di sostanze estranee. Il primo vaccino influenzale, autorizzato negli Stati Uniti, era bivalente (1945) e conteneva un ceppo H1N1 e un ceppo B. Il vaccino divenne trivalente dal 1968 (H3/NE, H1N1 e B) [3].

La produzione dei vaccini antinfluenzali è un processo complesso che include diverse fasi. Innanzitutto, tenendo conto dell'evoluzione antigenica del virus influenzale descritta nel Capitolo 1, la prima ed essenziale fase è rappresentata dalla selezione dei ceppi. Tutti i vaccini sono aggiornati annualmente secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tali indicazioni si basano sulla valutazione dei dati epidemiologici e virologici dei virus influenzali circolanti per l'emisfero settentrionale e meridionale [4]. Infatti, l'OMS, avvalendosi della sorveglianza virologica, condotta sistematicamente da una rete di laboratori distribuiti in tutto il mondo, individua precocemente le varianti antigeniche che hanno maggiori probabilità di avere un ruolo predominante nello scenario epidemiologico futuro in un determinato emisfero. Il vaccino è, pertanto, allestito con una visione prospettica dal momento che le varianti scelte sono incluse nel preparato delle stagioni successive [4].

La maggior parte dei vaccini antinfluenzali e tutti quelli attualmente disponibili in Italia si producono da coltura in uova embrionate di pollo e si classificano come inattivati o uccisi; i vaccini contro l'influenza stagionale possono essere tri- e quadrivalenti [5]. TIV, come suggerito dal nome, sono convenzionalmente composti da tre ceppi influenzali circolanti: due ceppi appartenenti al tipo A (H1N1 e H3N2) e un ceppo appartenente a uno dei due *lineage* del tipo B (Victoria o Yamagata). Da qualche anno tra le possibilità preventive figurano anche QIV, contenenti 2 sottotipi di virus A ed entrambi i *lineages* di virus B. Con l'inclusione del secondo *lineage* B si intende ridurre la possibilità di *mismatch* vaccinale [6,7].

La prima generazione di TIV era basata sull'intero virione; la loro preparazione richiedeva l'utilizzo del fluido allantoide, chimicamente inattivato con formalina o β -propiolattone, conseguentemente concentrato e purificato per rimuovere i contaminanti proteici. Malgrado questi accorgimenti tecnici e un buon profilo di

immunogenicità, i vaccini interi provocavano un elevato tasso di eventi avversi locali e sistemici e, ad oggi, pochissimi vaccini sono ancora basati sull'intero virione inattivato (nessuno disponibile in Italia) [3,8,9].

Le tipologie di TIV attualmente in commercio, sono i vaccini frammentati (noti anche come *split*) e quelli a subunità.

I vaccini *split* sono ottenuti grazie all'utilizzo dell'etere dietilico o di altri detergenti/solventi organici che disgregano il virus. Sebbene i vaccini *split* contengano ancora tutte le proteine virali, la struttura tridimensionale originale del virus non è più mantenuta e l'RNA virale viene perso quasi completamente; questo comporta una certa diminuzione dell'immunogenicità rispetto ai vaccini a virione intero. I vaccini a subunità sono costituiti dagli antigeni di superficie del virus: HA e neuraminidasi (NA), ottenuti tramite un'ulteriore purificazione, che rimuove gli altri componenti virali [5,8-11].

I TIV standard sono somministrati per via intramuscolare; da alcuni anni sono disponibili anche vaccini che si somministrano per via intradermica [11]. I vaccini *split* intradermici sono dotati di un *device* particolare che consente di inoculare nel derma la dose di vaccino diluito in un minor volume. Il razionale dei vaccini intradermici sta nello sfruttare i caratteristici meccanismi immunitari che si attivano nel derma, sede in cui sono presenti numerose cellule dendritiche (come cellule di Langerhans e macrofagi) che esprimono alti livelli del complesso maggiore di istocompatibilità (*Major Histocompatibility Complex* - MHC) II e di CD1 e in grado di stimolare la risposta immunitaria sia innata che acquisita. Infatti, queste cellule dendritiche sono molto efficienti nel presentare l'antigene. Le cellule dendritiche immature catturano e processano gli antigeni rilasciati nel derma, riesprimono una parte di antigeni come complessi peptide-MHC sulla loro superficie, maturano funzionalmente, acquisendo la capacità immunostimolatoria e migrano nell'area paracorticale dei linfonodi regionali, laddove sono specificamente riconosciuti dalle cellule CD4+ e CD8+ [12,13].

Come per tutti i vaccini, il meccanismo d'azione consiste nel "mimare" l'infezione naturale; infatti, la capacità protettiva dei vaccini è solitamente misurata tramite la quantificazione degli anticorpi neutralizzanti il virus. Vi sono evidenze che gli anticorpi contro HA correlino con la protezione verso l'infezione. Gli anticorpi indotti dalla somministrazione

dei vaccini inattivati sono diretti contro HA e NA; tuttavia, quelli rivolti contro HA hanno il ruolo principale nel conferire la protezione. La risposta anticorpale inizia 2–6 giorni dopo la vaccinazione e incrementa fino a raggiungere un picco circa 2 settimane dopo. Tuttavia, il livello anticorpale diminuisce nel tempo. L'abbassamento del titolo anticorpale e la continua evoluzione antigenica del virus (vedi Capitolo 1) fanno sì che sia raccomandato sottoporsi alla vaccinazione prima dell'inizio di ogni stagione invernale [11]. La risposta immune è dominata dalle immunoglobuline di classe G (IgG), prevalentemente di tipo 1, e, a più basse concentrazioni, da quelle di classe M (IgM) e da quelle di classe A (IgA) [8]. Oltre alla risposta umorale, anche quella cellulare ha un ruolo importante: in seguito alla vaccinazione si verifica un aumento delle cellule B differenziate in cellule secernenti anticorpi e delle cellule CD4+ con azione citotossica, che insieme a molti altri meccanismi permettono di contrastare l'infezione [11,14-16].

IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA TEORICA E SUL CAMPO

Key points di immunigenicità

L'immunogenicità, intesa come capacità dei vaccini di indurre la risposta immune, può essere quantificata tramite diversi metodi sierologici, dei quali i più utilizzati sono l'inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition* – HI), l'emolisi radiale singola (*Single Radial Hemolysis* – SRH) e il test di neutralizzazione (NT). HI si basa sull'abilità degli anticorpi, ammesso che siano presenti nel siero, di prevenire l'agglutinazione tra gli eritrociti e HA virale. Il titolo anticorpale è espresso come reciproco della più alta diluizione sierica che dimostra una completa inibizione, utilizzando 4 unità di emoagglutinazione (HAU)/25 μ L o 8 HAU/50 25 μ L. Nel NT, è considerata come titolo neutralizzante la più alta diluizione sierica che induce l'inibizione della crescita virale del 50% (rispetto ai controlli negativi). Infine, in SRH, l'emolisi indotta dai complessi antigene-anticorpo produce le aree di emolisi proporzionali alla concentrazione degli anticorpi. HI e SRH sono tecniche altamente riproducibili e relativamente facili da eseguire, mentre NT è molto più laboriosa [17,18].

Circa mezzo secolo fa alcuni studi hanno

stabilito che soltanto un limitato numero di persone con titoli HI > 32 o > 40 poteva sviluppare l'infezione [10,19]. Grazie a queste osservazioni oggi è possibile parlare dei cosiddetti correlati di protezione; titoli anticorpali determinati tramite HI \geq 1:40 sono ritenuti associati con una riduzione del 50% del tasso di infezione [20]. Pertanto, la dimostrazione del raggiungimento di un determinato livello di titoli HI post-vaccinali è un passo essenziale per l'autorizzazione di un nuovo vaccino [21]. Infatti, i principali Enti internazionali [22,23] fissano un insieme di criteri relativi all'immunogenicità che devono essere soddisfatti *sine qua non*. La titolazione viene effettuata generalmente al giorno 0 (immediatamente prima della vaccinazione) e a distanza di 3–4 settimane. La Tabella 1 riporta i criteri europei (*EU Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP) [22] relativi agli aspetti di immunogenicità dei vaccini antinfluenzali. Si può notare (Tabella 1) che le soglie di tali criteri sono ridotte nell'anziano rispetto all'adulto in considerazione del noto fenomeno dell'immunosenescenza (vedi § 5.1).

Questo progressivo processo di deperimento delle funzionalità del sistema immunitario fa sì che molti vaccini antinfluenzali siano poco immunogeni nell'anziano. A dimostrazione di ciò, la meta-analisi di 31 studi condotta da Goodwin et al. [24] ha evidenziato che, rispetto ai giovani adulti, gli anziani hanno un *Odds Ratio* (OR) < 1 (minore probabilità) di raggiungere sia la sieroprotezione [H1N1: 0,47 (IC 95%: 0,40–0,55); H3N2: 0,53 (IC 95%: 0,45–0,63); B: 0,58 (IC 95%: 0,50–0,67)] sia la sieroconversione [H1N1: 0,48 (IC 95%: 0,41–0,55); H3N2: 0,63 (IC 95%: 0,55–0,73); B: 0,38 (IC 95%: 0,33–0,44)].

Al fine di rispondere ai requisiti richiesti, sono stati sviluppati diversi vaccini potenziati tra i quali aTIV (vedi Capitolo 4), il vaccino ad alto contenuto di antigene (disponibile negli Stati Uniti) e il vaccino intradermico. Il vaccino intradermico 15 μ g è utilizzato nei soggetti a partire dai 60 anni ed è stato autorizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency* – EMA) dal 2009 [25]. Quest'ultimo, come documentato nella revisione sistematica di Camilloni et al. [26], nella sua formulazione autorizzata in 15 μ g per ciascun antigene, ha soddisfatto i criteri CHMP nella maggior parte degli studi inclusi (risposta ai ceppi omologhi): rapporto tra le medie geometriche dei titoli

TABELLA 1

CRITERI EUROPEI (EU COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE – CHMP) SULL'IMMUNOGENICITÀ DEI VACCINI ANTINFLUENZALI (ADATTATO DA [22])			
CRITERIO	DEFINIZIONE DEL CRITERIO	ETÀ, ANNI	VALORE SOGLIA
Incremento medio dei titoli anticorpali (<i>Mean-Fold Increase – MFI</i>)	Incremento post-/pre-vaccinazione delle medie geometriche dei titoli anticorpali	18–60	> 2,5
		> 60	> 2,0
Sieroprotezione	% dei vaccinati con titoli emoagglutino-inibenti (<i>Hemagglutination Inhibition – HI</i>) ≥ 40	18–60	> 70%
		> 60	> 60%
Sieroconversione misurata tramite il test di inibizione dell'emoagglutinazione (<i>Hemagglutination Inhibition – HI</i>)	Incremento post-vaccinale dei titoli HI da < 10 a ≥ 40 o incremento di almeno 4 volte rispetto ai titoli pre-vaccinali	18–60	> 40%
		> 60	> 30%
Sieroconversione misurata tramite l'emolisi radiale singola (<i>Single Radial Hemolysis – SRH</i>)	Incremento post-vaccinale dei titoli SRH da ≤ 4 mm ² a ≥ 25 mm ² o incremento dell'area di emolisi di almeno 50%	18–60	> 40%
		> 60	> 30%

anticorpali (*Geometric Mean Ratio – GMR*) (H1N1: 100%; H3N2: 100%; B: 70%), tassi di sieroprotezione (H1N1: 100%; H3N2: 100%; B: 70%), e di sieroconversione (H1N1: 90%; H3N2: 100%; B: 60%). La risposta eterologa era altrettanto elevata per H1N1 e H3N2, mentre quella verso i ceppi B eterologhi non è stata riportata. Tuttavia, il raggiungimento dei criteri di cui sopra non significa necessariamente che un vaccino potenziato sia più immunogeno rispetto ai vaccini standard. Infatti, la revisione sistematica di Young e Marra [27] ha identificato 6 studi condotti in soggetti di età > 60 anni che hanno confrontato i vaccini trivalenti a somministrazione intradermica e intramuscolare. Gli autori hanno concluso che i due tipi di vaccini hanno un profilo di immunogenicità comparabile poiché 4 studi su 6 non hanno stabilito alcuna significatività statistica. Lo stesso gruppo di ricerca ha successivamente condotto una meta-analisi [28] volto a confrontare l'immunogenicità del vaccino intradermico e quella dei vaccini a somministrazione intramuscolare e ha sottolineato che nell'anziano l'immunogenicità del vaccino intradermico 15 µg spesso non è statisticamente differente (IC 95% del rischio relativo comprendono il valore 1, Figura 1) rispetto a quella del vaccino tradizionale.

Sebbene, come nel caso del vaccino intradermico, siano stati fatti alcuni passi avanti

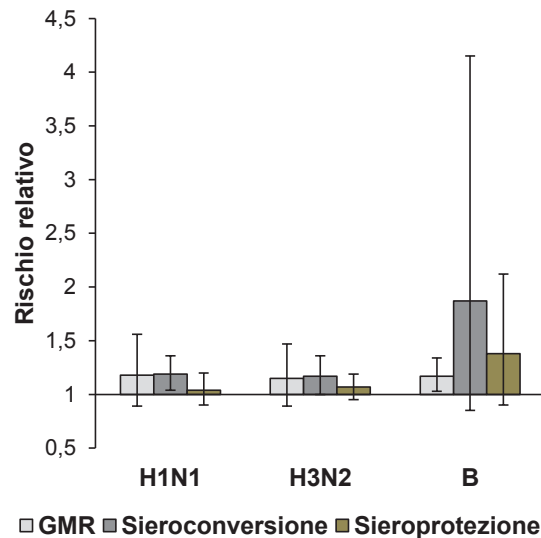
per rendere i vaccini più immunogeni per l'anziano, altri progressi sono indispensabili. Aggirando il problema dell'immunogenicità frequentemente ridotta in questa fascia di età, l'efficacia dei vaccini potrebbe essere aumentata allargando lo spettro di antigeni inclusi al loro interno, come accaduto per il QIV recentemente autorizzato e disponibile nell'Unione Europea (EU) dalla stagione influenzale 2014/2015 [29]. Sebbene il tipo B sia relativamente infrequente nella popolazione anziana italiana [30] (vedi Capitolo 1), l'aggiunta del secondo ceppo B appartenente all'altro *lineage* potrebbe essere vantaggiosa.

Diversi studi hanno valutato l'immunogenicità del QIV negli adulti ≥ 18 anni [31–34]. Tutti gli studi hanno previsto il confronto tra il vaccino quadrivalente e il trivalente autorizzato per quella determinata stagione influenzale e un secondo vaccino trivalente contenente il ceppo B non presente nel vaccino trivalente di prima comparazione. I risultati hanno evidenziato la non inferiorità immunologica del QIV verso i due TIV per ogni ceppo virale in comune, la superiorità immunologica del vaccino QIV verso i 2 TIV per il ceppo B non compreso nei TIV.

L'unica meta-analisi [35] (che ha incluso solo due studi) relativa all'immunogenicità nei soggetti anziani ha documentato che i tassi di sieroprotezione e sieroconversione verso i

FIGURA 1

RISULTATI DELLA META-ANALISI DI MARRA ET AL. [28] SULL'IMMUNOGENICITÀ RELATIVA AL VACCINO INTRADERMICO 15 µG VS I VACCINI TRADIZIONALI NELL'ANZIANO, PER CRITERIO CHMP E CEPPPO



ceppi H1N1, H3N2 e il ceppo B incluso nei TIV erano simili tra il QIV e i TIV, mentre il QIV era superiore al TIV per quanto riguarda il ceppo B non incluso nella formulazione trivalente. Questo potrebbe significare che nonostante l'isolamento del virus B nell'anziano sia infrequente, il QIV potrebbe offrire qualche beneficio in termini di efficacia. Al fine di quantificare il vantaggio di QIV rispetto a TIV, Beyer et al. [36] hanno recentemente pubblicato un'analisi di meta-regressione indipendente (previa revisione sistematica). Uno dei punti di forza di questo studio è il fatto che gli autori abbiano costruito modelli di meta-regressione diversi, considerando sia le stime dell'efficacia predetta dal livello anticorpale (studi di immunogenicità) sia l'efficacia "reale" contro l'influenza confermata in laboratorio. Il risultato principale di questo lavoro è che l'impatto negativo del B lineage mismatch sull'efficacia vaccinale dipende dall'immunità pre-esistente. In particolare, è stato evidenziato che nei soggetti senza immunità pre-vaccinale (come, ad esempio, i bambini piccoli), l'efficacia statisticamente predetta sarebbe del 69% nel caso del *match* e del -4% nel caso del *mismatch*, il che produce l'impatto di un *mismatch* del 73,3% ($p < 0,05$). D'altra parte, l'impatto del *mismatch* non era più statisticamente significativo (2,4%) all'aumentare della sieropositività pre-vaccinale, con un'efficacia del 84,1% nel caso del *match* e del 81,7% in caso di *mismatch*. Risultati del

tutto analoghi sono stati ottenuti dal meta-modello con l'*outcome* di efficacia "reale". Gli autori hanno concluso che i bambini piccoli avrebbero un beneficio sostanziale dall'utilizzo di QIV, mentre negli anziani il beneficio sarebbe limitato [36].

Efficacia

È bene ricordare che nonostante i correlati di protezione siano ben accettati a livello internazionale come uno dei requisiti regolatori, i titoli anticorpali HI non sono perfettamente associati con la protezione contro l'influenza confermata in laboratorio, dal momento che l'infezione è stata documentata anche in soggetti con titoli HI ≥ 640 [37]. Per questo motivo gli studi sull'efficacia teorica e sul campo sono indispensabili per la valutazione critica delle campagne antinfluenzali nell'anziano.

Diverse revisioni sistematiche e meta-analisi [38–44] hanno messo in luce vari aspetti di efficacia teorica e sul campo. Una delle prime, pubblicata nel 1995 [38], ha evidenziato che i vaccini sono altamente efficaci contro una varietà di *outcome* correlati all'influenza. In particolare, sono stati analizzati 20 studi di coorte, per la maggior parte effettuati su anziani istituzionalizzati. È stata dimostrata un'efficacia sul campo del 56% (IC 95%: 39–68%) nel prevenire qualsiasi malattia respiratoria, del 53% (IC 95%: 35–66%) per la polmonite, del

48% (IC 95%: 28–65%) per le ospedalizzazioni e del 68% (IC 95%: 56–76%) per quanto riguarda l'*outcome* della mortalità per tutte le cause. Suddividendo gli studi sulla base del grado di *matching*, l'analisi ha prodotto risultati simili in quanto l'efficacia dei vaccini era statisticamente maggiore ($p < 0,05$) dello 0% nella maggior parte dei casi, sia in caso di *matching* che di *mismatching*.

In seguito, nel 2002, un'altra meta-analisi è stata pubblicata da Vu et al. [39]. Gli autori hanno esaminato 15 studi, la maggioranza dei quali erano osservazionali e condotti in over 65enni non istituzionalizzati. A causa del ridotto numero di studi individuati, nell'analisi sono stati combinati studi di diverse tipologie. Solo per l'*outcome* "ospedalizzazione per sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness* – ILI) e polmonite" gli studi sono stati analizzati a seconda del disegno e successivamente combinati i risultati. Rispetto allo studio di Gross et al. [38] le stime dell'efficacia assoluta sul campo ottenute da Vu et al. [39] erano tendenzialmente più basse. La vaccinazione antinfluenzale si è dimostrata efficace nel ridurre le ILI [35% (IC 95%: 19–47%)], l'ospedalizzazione per ILI e influenza [33% (IC 95%: 27–38%)], la mortalità in seguito a ospedalizzazione per ILI e polmonite [47% (IC 95%: 25–62%)] e la mortalità per tutte le cause [50% (IC 95%: 45–56%)].

Ad oggi, la revisione Cochrane di Jefferson et al. [40] può essere considerata quella più esaustiva riguardo all'efficacia assoluta dei

vaccini antinfluenzali nell'anziano. Il valore di questo lavoro risiede nell'approccio scientifico rigoroso (metodologia "cochraniana") e nel fatto che l'efficacia assoluta è stata declinata per diversi *outcome* correlati all'influenza, *setting* (anziani istituzionalizzati e non), disegno dello studio, correzione statistica e altre variabili. Di seguito, saranno riportati i loro risultati meta-analitici principali.

La meta-analisi degli studi randomizzati controllati con placebo ha mostrato un'efficacia teorica dei TIV del 58% e del 41% rispettivamente nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e le ILI. I vaccini sono risultati inefficaci nel ridurre la mortalità per tutte le cause (Figura 2).

L'efficacia assoluta sul campo è stata valutata in numerose analisi *pooled*. Considerando gli studi di coorte condotti negli anziani non istituzionalizzati, i vaccini antinfluenzali sono risultati modestamente efficaci solo nel ridurre le ospedalizzazioni per influenza/polmonite (27%) e la mortalità per tutte le cause (39%). Per quanto riguarda gli altri *outcome* (ospedalizzazione per malattie cardiache, respiratorie, influenza/polmonite, mortalità per influenza/polmonite, sviluppo di polmonite e ILI) i vaccini non risultarono efficaci (Figura 3). Tuttavia, la meta-analisi degli stessi *outcome* corretti statisticamente per diversi fattori di confondimento ha rilevato un *pattern* opposto, dato che l'efficacia era statisticamente significativa (Figura 4). Analogamente a quanto descritto sopra, anche per quanto riguarda gli

FIGURA 2

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA DEI VACCINI INATTIVATI TRIVALENTI DIMOSTRATA NEGLI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])

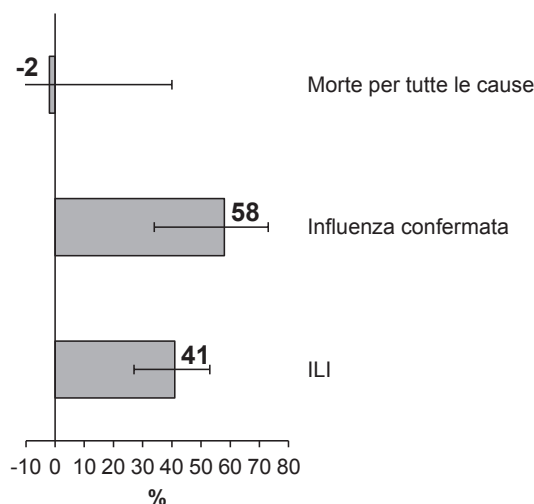


FIGURA 3

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO DEI VACCINI INFLUENZALI NEGLI ANZIANI NON ISTITUZIONALIZZATI DIMOSTRATA NEGLI STUDI DI COORTE, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])

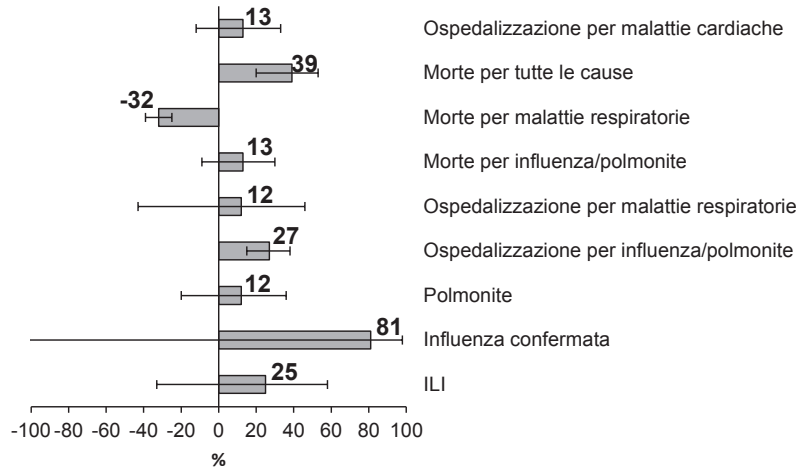
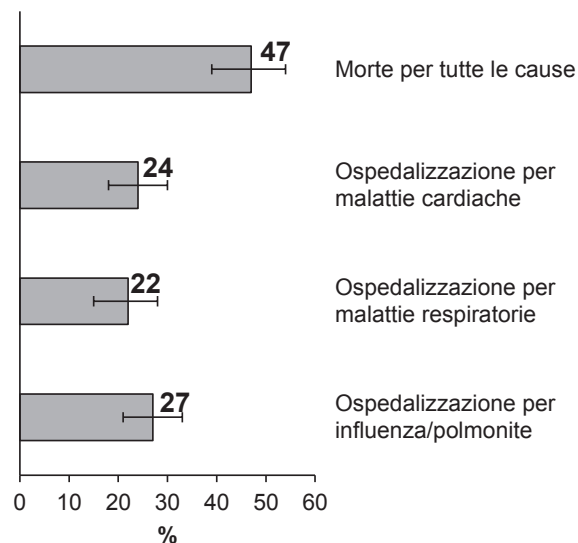


FIGURA 4

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO (CORRETTA STATISTICAMENTE) DEI VACCINI INFLUENZALI NEGLI ANZIANI NON ISTITUZIONALIZZATI DIMOSTRATA NEGLI STUDI DI COORTE, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])



studi caso-controllo, i vaccini risultarono efficaci solo se i dati venivano corretti statisticamente, indipendentemente dall'outcome considerato (Figure 5 e 6). Riguardo agli anziani istituzionalizzati, è stato riscontrato un leggero aumento delle stime dell'efficacia vaccinale, che è generalmente significativa dal punto di vista statistico (Figura 7).

Michiels et al. [41] hanno successivamente condotto un'ulteriore analisi ricercando le evidenze disponibili sul database Cochrane. Basandosi sul lavoro di Jefferson et al. [40], hanno sottolineato che soltanto il 10% delle

stime relative all'efficacia assoluta dei vaccini antinfluenzali nell'anziano ha un alto grado di affidabilità (grado A a seconda del *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* - GRADE), mentre i restanti 75% e 15% appartengono rispettivamente alle classi B (affidabilità moderata) e C (affidabilità bassa).

L'efficacia sul campo può anche variare in funzione al ceppo vaccinale. Nella loro meta-analisi, Belongia et al. [42] hanno stimato i seguenti parametri dell'efficacia vaccinale contro influenza confermata negli over 60enni: 24% (IC 95%: -6-45%) verso A/H3N2, 63% (IC 95%:

FIGURA 5

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO DEI VACCINI INFLUENZALI NEGLI ANZIANI NON ISTITUZIONALIZZATI DIMOSTRATA NEGLI STUDI DI CASO-CRISTOLLO, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])

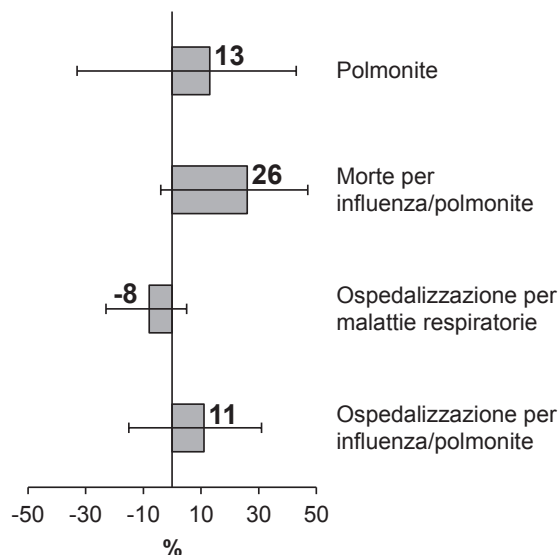
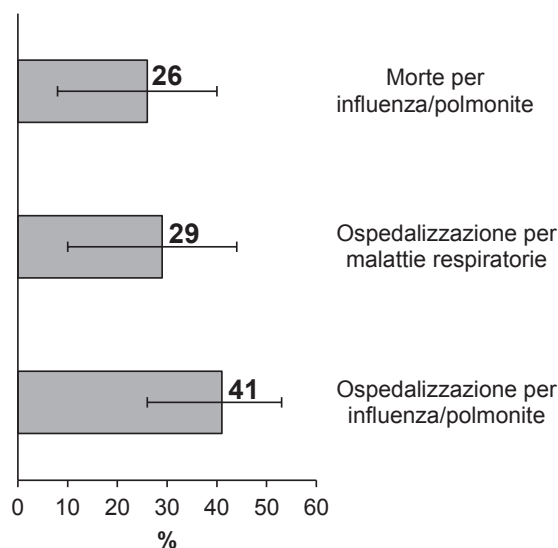


FIGURA 6

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO (CORRETTA STATISTICAMENTE) DEI VACCINI INFLUENZALI NEGLI ANZIANI NON ISTITUZIONALIZZATI DIMOSTRATA NEGLI STUDI DI CASO-CRISTOLLO, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])



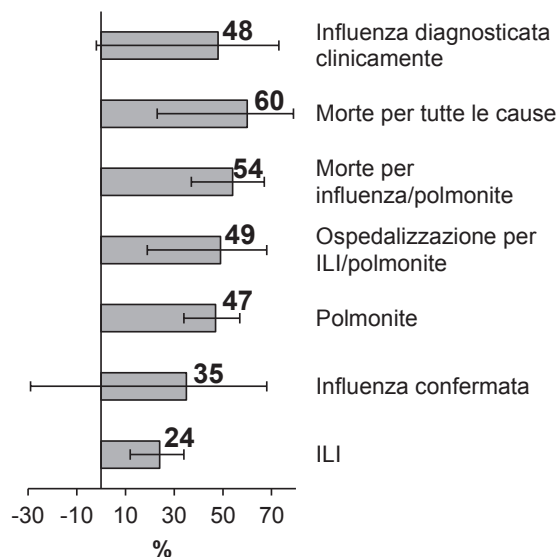
33–79%) verso B e 62% (IC 95%: 36–78%) verso A/H1N1pdm09. Questi risultati sottolineano la necessità di miglioramenti nella protezione contro i ceppi appartenenti ad A/H3N2.

Altre due revisioni sistematiche e meta-analisi [43,44] sono dedicate all'efficacia vaccinale nei gruppi a particolare rischio di influenza e delle sue complicanze. In particolare, Chan et al. [43] hanno studiato l'efficacia sul campo negli anziani istituzionalizzati. I risultati

erano simili a quelli riportati da Jefferson et al. [40] (Figura 7): la vaccinazione era efficace nel ridurre significativamente i casi di polmonite [efficacia del 37% (IC 95%: 18–53%)], e i morti per polmonite e/o influenza [efficacia del 34% (IC 95%: 10–53%)]. La popolazione della revisione sistematica di Renschmidt et al. [44] ha invece incluso i pazienti affetti da diabete mellito. Le stime *pooled* negli diabetici over 65enni sono risultati statisticamente

FIGURA 7

META-ANALISI SULL'EFFICACIA ASSOLUTA SUL CAMPO DEI VACCINI INFLUENZALI NEGLI ANZIANI ISTITUZIONALIZZATI DIMOSTRATA NEGLI STUDI DI COORTE, PER OUTCOME (ADATTATA DA [40])



significative, sebbene relativamente basse, indipendentemente dall'*outcome* relativo all'influenza considerato [mortalità per tutte le cause: 38% (IC 95%: 32–43%); ospedalizzazione per tutte le cause: 23% (IC 95%: 1–40%); ILI: 13% (IC 95%: 10–16%)].

Per quanto riguarda il vaccino quadrivalente, al meglio delle nostre conoscenze, non è stato pubblicato nessuno studio sull'efficacia teorica o sul campo nell'anziano.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

I vaccini altamente purificati, attualmente in commercio, hanno un elevato profilo di sicurezza e sono di gran lunga meno reattogeni rispetto ai vaccini del passato. La dimostrazione del loro eccellente profilo di sicurezza risiede *in primis* nel fatto che ogni anno centinaia di milioni di dosi vengono distribuite in tutto il mondo e gli eventi avversi sono rari [45].

Le rare reazioni osservate sono: reazioni locali come dolore, arrossamento, tumefazione, indurimento e prurito nella sede di inoculo e sistemiche come febbre/febbre, nausea e mialgia/artralgia [46]. Questi sintomi si manifestano generalmente dopo 12–24 ore dalla somministrazione del vaccino, si autolimitano e non richiedono alcuna terapia né consulenza medica.

Una pubblicazione [47] del 2009

sull'esperienza di 25 anni di un TIV a subunità ha evidenziato un ottimo profilo di sicurezza: sono stati analizzati 76 studi clinici controllati, richiesti per l'autorizzazione da parte di EMA e su 250 milioni di dosi era riferito un tasso di segnalazione di 14,4 eventi avversi/milione di dosi. Gli eventi avversi più comunemente riportati erano dolorabilità alla digitopressione nel sito di inoculo e cefalea di lieve entità.

Analoghi risultati [48] sono stati ottenuti valutando il profilo di sicurezza del vaccino influenzale *split*. I dati derivavano da 28 studi clinici controllati e hanno fornito stime robuste di sicurezza. Dolore ed eritema nel sito di inoculo erano gli eventi più frequentemente osservati.

L'ottimo profilo di sicurezza dei TIV è confermato dalla meta-analisi degli studi randomizzati e controllati di Jefferson et al. [40]. In particolare, questa meta-analisi ha suggerito che non esiste alcuna differenza [TIV vs placebo, rischio relativo (RR) come misura di effetto] statisticamente significativa nel riportare gli eventi avversi sistemici quali malessere generale [1,18 (IC 95%: 0,87–1,61)], febbre [1,57 (IC 95%: 0,92–2,71)], sintomi a carico del tratto respiratorio superiore [1,35 (IC 95%: 0,90–2,01)], cefalea [1,10 (IC 95%: 0,76–1,58)] e nausea [1,75 (IC 95%: 0,74–4,12)]. D'altra parte, gli eventi avversi locali come indolenzimento locale [3,56 (IC 95%: 2,61–4,87)] e rigonfiamento/eritema/indurimento [8,23 (IC 95%: 3,98–17,05)] sono più frequenti

nei vaccinati con TIV rispetto a quelli vaccinati con placebo.

Il profilo di sicurezza di QIV è sovrapponibile a quello dei TIV [35], mentre l'utilizzo del vaccino intradermico è generalmente associato con un più alto tasso di eventi avversi locali. In particolare, la revisione sistematica di Marra et al. [28] ha indicato un elevato RR (vaccino intradermico vs TIV) di sviluppare eritema [5,34 (IC 95%: 4,35–6,55)], gonfiore [4,65 (IC 95%: 3,70–5,85)], indurimento [4,41 (IC 95%: 3,38–5,75)] e prurito [4,09 (IC 95%: 3,55–4,72)] nei soggetti immunizzati con il vaccino

intradermico.

L'attuale normativa europea prevede la messa in campo di sorveglianze annuali al fine di migliorare le capacità di rilevare rapidamente i cambiamenti nei profili di reattogenicità dei vaccini influenzali. Ad oggi non sono state evidenziate problematiche per nessun tipo di vaccino influenzale.

In conclusione, gli studi pre- e post-*marketing* supportano l'evidenza che i vaccini tri- e quadrivalenti non adiuvanti nonché il vaccino intradermico siano sicuri e ben tollerati.

Bibliografia

- [1] Treanor JJ. Clinical practice. Influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1261–8.
- [2] Kilbourne ED. Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):643–5.
- [3] Del Giudice G, Rappuoli R. Inactivated and adjuvanted influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;386:151–80.
- [4] Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 4):D31–4.
- [5] Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:251–63.
- [6] Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):201–14.
- [7] Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E28–33.
- [8] Huber VC. Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(1):31–42.
- [9] Kon TC, Onu A, Berbecila L, Lupulescu E, Ghiorgisor A, Kersten GF, et al. Influenza vaccine manufacturing: effect of inactivation, splitting and site of manufacturing. Comparison of influenza vaccine production processes. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150700.
- [10] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085–94.
- [11] Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):476–92.
- [12] Ansaldi F, Durando P, Icardi G. Intradermal influenza vaccine and new devices: a promising chance for vaccine improvement. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(3):415–27.
- [13] Icardi G, Orsi A, Ceravolo A, Ansaldi F. Current evidence on intradermal influenza vaccines administered by Soluvia™ licensed micro injection system. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):67–75.
- [14] Halliley JL, Kyu S, Kobie JJ, Walsh EE, Falsey AR, Randall TD, et al. Peak frequencies of circulating human influenza-specific antibody secreting cells correlate with serum antibody response after immunization. *Vaccine*. 2010;28(20):3582–7.
- [15] Hua L, Yao S, Pham D, Jiang L, Wright J, Sawant D, et al. Cytokine-dependent induction of CD4+ T cells with cytotoxic potential during influenza virus infection. *J Virol*. 2013;87(21):11884–93.
- [16] Moss P. Cellular immune responses to influenza. *Dev Biol (Basel)*. 2003;115:31–7.
- [17] Trombetta CM, Perini D, Mather S, Temperton N, Montomoli E. Overview of serological techniques for influenza vaccine evaluation: past, present and future. *Vaccines (Basel)*. 2014;2(4):707–34.
- [18] Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses*. 2016;8(4):96.
- [19] Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)*. 1972;70(4):767–77.
- [20] Benoit A, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv067.
- [21] Ohmit SE, Petrie JG, Cross RT, Johnson E, Monto AS. Influenza hemagglutination-inhibition antibody titer as a correlate of vaccine-induced protection. *J Infect Dis*.

- 2011;204(12):1879-85.
- [22] European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. Disponibile su: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf.
- [23] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Disponibile su: www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074794.htm.
- [24] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69.
- [25] Bragazzi NL, Orsi A, Ansaldi F, Gasparini R, Icardi G. Fluzone® intra-dermal (Intanza®/Istivac® Intra-dermal): an updated overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(10):2616-27.
- [26] Camilloni B, Basileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: a literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):553-63.
- [27] Young F, Marra F. A systematic review of intradermal influenza vaccines. *Vaccine*. 2011;29(48):8788-801.
- [28] Marra F, Young F, Richardson K, Marra CA. A meta-analysis of intradermal versus intramuscular influenza vaccines: immunogenicity and adverse events. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(4):584-603.
- [29] Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, et al. Health technology assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente Fli-QIV (Fluarix Tetra). *QIIPH* 2015;4(5).
- [30] Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuznierz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(Suppl 1):3-12.
- [31] Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol*. 2015;59(10):597-604.
- [32] Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine*. 2014;32(13):1480-7.
- [33] Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013;31(47):5572-8.
- [34] Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis*. 2013;13:343.
- [35] Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(35):4092-102.
- [36] Beyer WEP, Palache AM, Boulich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine*. 2017;35(33):4167-76.
- [37] Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH, Miller BA, Brown CS, Hensley M, et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(3):245-51.
- [38] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1995;123(7):518-27.
- [39] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002;20(13-14):1831-6.
- [40] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorming S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD004876.
- [41] Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29(49):9159-70.
- [42] Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):942-51.
- [43] Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu LW, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(3):226.e1-6.
- [44] Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:53.
- [45] Kassianos G, Blank P, Falup-Pecurariu O, Kuchar E, Kyncl

- J, De Lejarazu RO. Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe-a synthesis by European experts based on national guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands. *Drugs Context*. 2016;5:212293.
- [46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu vaccine safety . Disponibile su: [Informationhttps://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/general.htm](https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/general.htm).
- [47] Giezevan KM, Nauta J, de Bruijn IA, Palache AM. Trivalent inactivated subunit influenza vaccine Inluvac: 25-year experience of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2009;27(18):2414-7.
- [48] Delore V, Salamand C, Marsh G, Arnoux S, Pepin S, Saliou P. Long-term clinical trial safety experience with the inactivated split influenza vaccine, Vaxigrip. *Vaccine*. 2006;24(10):1586-92.



VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59[®]

*Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Lucia Arata, Sara Boccalini, Angela Bechini,
Paolo Bonanni, Roberto Gasparini*

MF59[®]: RAZIONALE, SVILUPPO, CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE E MECCANISMO D'AZIONE

L'invecchiamento è un processo complesso che comporta cambiamenti nel funzionamento dei diversi sistemi dell'organismo, incluso quello immunitario. Il progressivo deterioramento del sistema immunitario, noto come immunosenescenza, comprende diversi fenomeni che vanno dalla deficienza del processo emopoietico nel midollo osseo all'insufficienza della migrazione, della maturazione e del funzionamento dei linfociti periferici [1]. Questi difetti determinano una riduzione della capacità di risposta a nuovi antigeni (inclusi quelli vaccinali), una deficienza della memoria immunologica (l'induzione inefficiente dei linfociti della memoria) e un persistente stato d'infiammazione di basso grado [2]. Come risultato, la risposta anticorpale a seguito della vaccinazione nell'anziano è più debole, meno durevole e meno responsiva [3]. Per superare tali problematiche sono stati studiati sistemi adiuvanti. Sebbene siano stati descritti centinaia di adiuvanti, solo pochi sono stati autorizzati e utilizzati nei vaccini attualmente commercializzati [4].

Il sistema adiuvante MF59[®] (emulsione microfluidizzata 59) è stato sviluppato alla fine degli anni '80 al fine di disporre di vaccini in grado di proteggere gli anziani (tenendo anche conto del progressivo invecchiamento della popolazione) e i soggetti immunocompromessi dalle malattie infettive. Inoltre, il problema della scarsa immunogenicità di un ampio numero di antigeni proteici, scoperti grazie alla "rivoluzione" del DNA ricombinante avvenuta in quell'epoca, ne ha spinto ulteriormente lo sviluppo. MF59[®] è il primo adiuvante, dopo l'alluminio, approvato grazie alla sua

potente azione immunostimolatoria e bassa reattogenicità [5-7].

Dal punto di vista chimico-fisico MF59[®] è un'emulsione olio in acqua di color bianco latte opalescente, nella quale l'olio di squalene è microfluidizzato nel tampone citrato, creando particelle del diametro di circa 160 nm. Tali particelle risultano in sospensione grazie all'azione di due surfattanti, Tween 80 e Span 85. Questi ultimi sono di origine vegetale, largamente utilizzati nell'industria alimentare, cosmetica e farmaceutica. Dal momento che le particelle sono di dimensioni maggiori rispetto al virus influenzale (approssimativamente del 50%) MF59[®] può essere filtrato/sterilizzato, risultando quindi stabile per almeno 5 anni. Questa caratteristica permette di avere scorte di adiuvante prontamente utilizzabili per produrre una quantità sufficiente di vaccini in caso di emergenze sanitarie come le pandemie influenzali [7].

Lo squalene, il cui nome è dovuto al fatto che è stato isolato dal fegato di squalo, è un componente naturale delle membrane cellulari sia vegetali che animali (incluso l'uomo), pertanto è un composto chimico totalmente biocompatibile e biodegradabile. Esso è un precursore diretto del colesterolo: la sintesi avviene nel fegato in quantità superiore a 1 g al giorno (una dose di vaccino antinfluenzale adiuvato contiene soltanto 10 mg di squalene). La maggior quantità di squalene si trova nel sebo. Inoltre, la sostanza è regolarmente introdotta nell'organismo umano con gli alimenti (50-200 mg al giorno) ed è ampiamente utilizzata dall'industria cosmetica [5-11].

Il meccanismo d'azione di MF59[®] è molteplice. In sintesi, l'effetto adiuvante di MF59[®] si ottiene tramite l'attivazione dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche. Queste ultime rispondono allo

stimolo con il rilascio di diverse chemochine che inducono la migrazione delle cellule fagocitarie nel sito d'iniezione. Le cellule del sistema immunitario reclutate, tra cui i monociti e i granulociti, producono a loro volta gli stessi fattori, amplificando la risposta immunitaria. È stato anche dimostrato che MF59[®] incrementa e accelera la differenziazione cellulare verso le cellule dendritiche, alterando il loro fenotipo. Come risultato, un maggior numero di cellule disponibili è associato con un trasporto più efficace ed efficiente dell'antigene ai linfonodi, laddove s'innesca la risposta immune tramite l'attivazione dei linfociti B e T e, quindi la produzione degli anticorpi [5,12,13].

Un'altra caratteristica importante di MF59[®] è la capacità di incrementare il repertorio di anticorpi, inducendo una notevole protezione crociata. Rispetto ai vaccini non adiuvati, il vaccino adiuvato con MF59[®] induce più cloni di anticorpi contro la subunità 1 dell'emoagglutinina (HA1), la quale contiene la maggior parte degli epitopi neutralizzanti. Infatti, la presenza di anticorpi contro i diversi epitopi di HA1 correla con la neutralizzazione *cross-clade* e quindi può determinare una protezione più ampia, verso i ceppi antigenicamente diversi e "driftati" [14].

È importante considerare che l'effetto adiuvante del MF59[®] è possibile solo nella sua formulazione originale (i.e., i singoli componenti di MF59[®] non incrementano la risposta immune). MF59[®] dev'essere somministrato insieme con l'antigene (la somministrazione concomitante dell'adiuvante e dell'antigene in siti diversi non produce alcun effetto immunostimolatorio). Inoltre, a differenza di altri adiuvanti, MF59[®] si deposita nel sito d'iniezione solo per poche ore [7].

MF59[®]: NESSUNA EVIDENZA DI AUTOIMMUNITÀ INDOTTA

Nel 2000, un gruppo di ricercatori statunitensi pubblicò uno studio [15] che evidenziava una frequenza elevata di anticorpi anti-squalene nei veterani ai quali era stata diagnosticata la cosiddetta sindrome della Guerra del Golfo. Nonostante la metodologia di quello studio sia stata criticata [16] e i vaccini somministrati ai militari in quell'epoca non contenessero squalene [17], lo studio fece notizia. Successivamente, questa ipotesi fu smentita dalle analisi eseguite dai ricercatori del *Walter Reed Army Institute of Research* [18–20]. In particolare, fu dimostrato che gli

anticorpi anti-squalene erano normalmente presenti nella maggior parte della popolazione, che la prevalenza della positività aumentava con l'età e che tali anticorpi non erano stati indotti dai vaccini [20]. Analogamente, Phillips et al. [21] non trovarono alcuna associazione tra la positività allo squalene e lo sviluppo della sindrome. La conferma della sicurezza di MF59[®] arrivò con lo studio di Del Giudice et al. [22]. Pertanto, possiamo affermare che i vaccini contenenti MF59[®] non inducono anticorpi anti-squalene né incrementano la quantità degli anticorpi anti-squalene preesistenti.

IL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO CON MF59[®]: SINTESI

Il vaccino inattivato trivalente adiuvato con MF59[®] (*adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine* – aTIV) è il primo vaccino antinfluenzale adiuvato nonché il primo vaccino specificamente sviluppato per la popolazione anziana. Il primo studio clinico su aTIV fu effettuato 25 anni fa, nel 1992. Da quel momento sono stati condotti numerosi studi clinici randomizzati controllati e molti studi osservazionali. L'Italia è il primo Paese dove fu commercializzato (con il nome commerciale di Fluad[®]) a partire dal 1997. Attualmente è autorizzato in circa 30 Paesi per la prevenzione dell'influenza negli anziani [5–7]. Inoltre, esiste una formulazione pediatrica autorizzata in Canada [23].

Le caratteristiche principali di aTIV [24] sono riassunte nella Tabella 1.

OBIETTIVI

Considerando la "lunga storia" di aTIV, è stato ritenuto opportuno condurre una revisione sistematica sulla sua immunogenicità, efficacia teorica e sul campo, sicurezza e costo-efficacia. Considerando la necessità di utilizzare in modo appropriato i diversi vaccini antinfluenzali attualmente disponibili, tale revisione sistematica potrà essere utile ai decisori politici (nazionali e regionali), alle istituzioni pubbliche, alle società scientifiche, alle associazioni dei pazienti e ad altri portatori d'interesse. Infatti, i vaccini commercializzati differiscono in vari aspetti e la comprensione di questi potrebbe avere un certo ruolo nel contrastare l'abbassamento delle coperture vaccinali osservato in Italia negli ultimi anni [25].

TABELLA 1

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL VACCINO INFLUENZALE ADIUVATO CON MF59® (ADATTATO DA [24])	
DENOMINAZIONE	Vaccino influenzale trivalente inattivato, antigene di superficie, adiuvato con MF59®.
COMPOSIZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) di tre ceppi appartenenti a A/H1N1, A/H3N2 e B (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'Emisfero Nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo. • MF59® composto da: squalene (9,75 mg), polisorbato 80/Tween 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato/Span 85 (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg), acqua per preparazioni iniettabili. • Residui: può contenere tracce di ovalbumina/proteine di pollo, kanamicina, neomicina, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, bario solfato. • Altri eccipienti: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico biidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro biidrato.
FORMA FARMACEUTICA	Sospensione (di colore bianco lattiginoso) iniettabile in siringa pre-riempita.
INDICAZIONI	Immunizzazione attiva contro l'influenza nei soggetti di età ≥ 65 anni, specialmente in quelli con un maggior rischio di complicanze dovute all'influenza.
POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE	Una dose da 0,5 ml va somministrata per via intramuscolare a livello del deltoide previa agitazione del prodotto.
CONTROINDICAZIONI	Ipersensibilità ai principi attivi, componenti di MF59®, residui, eccipienti; reazioni anafilattoidi pregresse.

METODOLOGIA DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Criteri d'idoneità e outcome considerati

Sono stati considerati potenzialmente idonei alla revisione gli studi clinici ed epidemiologici di qualsiasi disegno che abbiano esaminato l'immunogenicità, l'efficacia teorica (*efficacy*), l'efficacia sul campo (*effectiveness*) e/o la sicurezza di aTIV nell'anziano. Inoltre, sono state ricercate le revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate (*pooled*) e le valutazioni farmaco-economiche. I risultati della presente revisione sistematica sugli *outcome* economici sono presentati nel capitolo successivo.

Gli anziani sono la popolazione oggetto dell'analisi. Per la definizione di soggetto anziano entrambi i *cut-off* (≥ 60 e ≥ 65 anni) sono stati accettati [26].

Tenendo conto che la presente revisione sistematica fa parte di un report completo di *Health Technology Assessment* (HTA), sono stati considerati i seguenti *outcome*:

1. Sintesi delle revisioni sistematiche su aTIV pubblicate;
2. "Immunogenicità assoluta", quantificata per mezzo di: (a) incremento medio dei titoli anticorpali post-/pre-vaccinazione [*Mean-Fold Increase*, MFI, equivalente

al rapporto tra le medie geometriche dei titoli anticorpali (*Geometric Mean Titer* – GMT) post-/pre-vaccinazione], (b) tassi di sieroprotezione (*SeroProtection Rate* – SPR); (c) tassi di sieroconversione (*SeroConversion Rate* – SCR)] (Tabella 2);

3. "Immunogenicità relativa", quantificata per mezzo del rapporto di (a) GMT (*Geometric Mean Ratio* – GMR) espresso come $\text{GMT}_{\text{aTIV}}/\text{GMT}_{\text{altri vaccini}}$ delle differenze in (b) SPR ($\Delta\text{SPR} = \text{SPR}_{\text{aTIV}} - \text{SPR}_{\text{altri vaccini}}$) e delle differenze in (c) SCR ($\Delta\text{SCR} = \text{SCR}_{\text{aTIV}} - \text{SCR}_{\text{altri vaccini}}$);
4. "Efficacia teorica assoluta", definita come riduzione proporzionale del rischio di sviluppare *outcome* relativi all'influenza (rispetto ai soggetti non vaccinati) dimostrata negli studi clinici di fase I-IV;
5. "Efficacia sul campo assoluta", definita come riduzione proporzionale del rischio di sviluppare *outcome* relativi all'influenza (rispetto ai soggetti non vaccinati) dimostrata negli studi osservazionali;
6. "Efficacia teorica relativa", definita come riduzione proporzionale del rischio di sviluppare *outcome* relativi all'influenza (rispetto ai soggetti vaccinati con altri

TABELLA 2

CRITERI EUROPEI (EU COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE – CHMP) SULL'IMMUNOGENICITÀ DEI VACCINI ANTINFLUENZALI NEGLI ANZIANI		
CRITERIO	DEFINIZIONE DEL CRITERIO	VALORE SOGLIA
Incremento medio dei titoli anticorpali (<i>Mean-Fold Increase - MFI</i>)	Incremento post-/pre-vaccinazione delle medie geometriche dei titoli anticorpali	> 2,0
Sieroprotezione	% dei vaccinati con titoli emoagglutino-inibenti (HI) ≥ 40	> 60%
Sieroconversione misurata tramite il test di inibizione dell'emoagglutinazione (<i>Hemagglutination Inhibition - HI</i>)	Incremento post-vaccinale dei titoli HI da < 10 a ≥ 40 o incremento di almeno 4 volte rispetto ai titoli pre-vaccinali	> 30%
Sieroconversione misurata tramite l'emolisi radiale singola (<i>Single Radial Hemolysis - SRH</i>)	Incremento post-vaccinale dei titoli SRH da ≤ 4 mm ² a ≥ 25 mm ² o incremento dell'area di almeno 50%	> 30%

tipi di vaccini) dimostrata negli studi clinici di fase I–IV;

7. “Efficacia sul campo relativa”, definita come riduzione proporzionale del rischio di sviluppare *outcome* relativi all'influenza (rispetto ai soggetti vaccinati con altri tipi di vaccini) dimostrata negli studi osservazionali;
8. Sicurezza, reattogenicità e tollerabilità.

Per il 1° *outcome*, abbiamo raccolto e riassunto tutte le revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate pubblicate.

Poiché questo report è volto a un utilizzo prevalente in Italia, gli *outcome* relativi all'immunogenicità fanno riferimento ai criteri europei (*EU Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) [27] riportati nella Tabella 2.

Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia teorica e sul campo, sono stati considerati i seguenti *outcome* relativi all'influenza:

- Influenza confermata in laboratorio [tramite la reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction - PCR* o coltura)];
- Sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness - ILI*);
- Visite ambulatoriali per influenza e/o polmonite;
- Ospedalizzazione per patologie respiratorie;
- Ospedalizzazione per sindrome ILI/ influenza e/o polmonite;
- Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti;
- Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti;
- Mortalità per tutte le cause.

Per l'*outcome* relativo alla sicurezza, alla reattogenicità e alla tollerabilità, i seguenti eventi avversi sollecitati (i.e. raccolti attivamente) sono stati sistematicamente raccolti e analizzati:

- Locali (nel sito d'iniezione):
 - Dolore/dolorabilità;
 - Eritema/arrossamento;
 - Indurimento.
- Sistemici:
 - Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);
 - Brividi;
 - Malessere generale;
 - Mialgia;
 - Artralgia;
 - Mal di testa.

Gli eventi avversi non sollecitati e altri aspetti della sicurezza di aTIV potenzialmente rilevanti sono stati descritti sinteticamente nel testo. Considerando che la presunta e mai dimostrata associazione tra lo squalene e le malattie di origine autoimmune non è mai stata riferita al vaccino in questione, la discussione di questo tema è stata riportata nel paragrafo precedente.

Strategia di ricerca

La ricerca automatica utilizzata nella presente revisione sistematica è stata limitata al periodo “1/01/1990–Presente”. Tale scelta è stata determinata dal fatto che i primi studi clinici sono stati condotti all'inizio degli anni '90. La ricerca è stata effettuata il 7/12/2016 ed è stata successivamente aggiornata il 5/01/2017. Al fine di incrementare la sensibilità, nessun altro filtro (per es., lingua, disegno dello studio) è stato applicato. La strategia di ricerca automatica è stata adattata dal *National Advisory Committee on Immunization* [23] e da

Jefferson et al. [28] ed è riportata in Tabella 3. In totale, sono state utilizzate otto banche dati (accessibili tramite OVID):

1. Embase;
2. Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®;
3. EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews;
4. EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects;
5. EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials;
6. EBM Reviews – Cochrane Methodology Register;
7. EBM Reviews – Health Technology Assessment;

8. EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database.

La cosiddetta “letteratura grigia” è stata esplorata tramite Google (www.google.it), utilizzando l’opzione “Ricerca avanzata”.

Si è proceduto alla ricerca manuale attraverso:

- Il controllo della bibliografia dei manoscritti inclusi per evidenziare eventuali fonti non rilevate attraverso la ricerca automatica;
- Il reinserimento di ciascun manoscritto incluso nel motore di ricerca di Google Scholar (www.scholar.google.it) al fine di identificare articoli che citavano gli studi inclusi.

TABELLA 3

STRATEGIA DI RICERCA AUTOMATICA (TRAMITE OVID) UTILIZZATA PER INDIVIDUARE GLI STUDI		
# RICERCA	SINTASSI	# RISULTATI
1	(flud* or MF59* or MF 59*).mp	1.766
2	exp Influenza Vaccines/ or influenza vaccin*.mp. or ((influenza or flu*) adj5 (vaccin* or immuni* or innoculat*)).mp.	78.112
3	influenza.mp. or exp Influenza, Human/	236.108
4	exp Vaccines/ or vaccin*.mp. or exp Viral Vaccines/ or immuni*.mp. or Vaccines, Subunit/ or Vaccines, Synthetic/	1.448.408
5	3 and 4	95.408
6	exp Adjuvants, Immunologic/ or adjuvant*.mp. or squalene*.mp. or Polysorbate*.mp. or Emulsion*.mp.	675.630
7	(2 or 5) and 6	8.859
8	1 or 7	9.618
9	exp Adult/	13.505.042
10	Men/	6.694.112
11	Women/	6.788.520
12	Retirement/	23.188
13	((old* or age*) adj3 (people* or person* or adult* or women* or men* or citizen* or residen*)).tw.	945.511
14	(pension* or retire* or adult* or aged or elderly or senior* or geriatric*).tw.	3.865.370
15	long-term care/ or nursing care/ or palliative care/	312.352
16	homes for the aged/ or nursing homes/	89.122
17	nursing home*.tw.	61.907
18	or/9-17	19.096.791
19	8 and 18	3.774
20	limit 19 to yr="1990 -Current"	3.610
21	remove duplicates from 20	2.388
22	Aggiornamento al 05/01/2017	20
Totale		2.408

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Una volta eliminati i duplicati, sono stati valutati i titoli e i riassunti ottenuti dalla ricerca automatica. Successivamente, sono stati esaminati i testi *in extenso*, applicando i seguenti criteri di inclusione e di esclusione.

Criteri d'inclusione:

- Revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate;
- Studi che valutavano almeno uno dei seguenti parametri: immunogenicità, efficacia teorica e/o sul campo, sicurezza e/o costo-efficacia;
- Popolazione dello studio: anziani di età $\geq 60/65$ anni;
- Studi clinici di fase I-IV;
- Studi osservazionali;
- Valutazioni economiche (questi studi sono discussi nel Capitolo 5);

Criteri di esclusione:

- Casi clinici, revisioni narrative e altri tipi di ricerca secondaria (escluse revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate), pubblicazioni ridondanti;
- Studi animali;
- Studi con un'insufficiente dimensione campionaria intesa come numero di vaccinati con $aTIV < 10$;
- Studi con assenza di dati separati per i soggetti di classi d'età differenti (i risultati sugli *outcome* d'interesse presentati in forma aggregata e non suddivisi per classe d'età, per es. adulti e anziani);
- Studi con assenza di dati separati per i soggetti immunizzati con *aTIV* e altri tipi di vaccini (i risultati sugli *outcome* d'interesse presentati in forma aggregata e non suddivisi per tipo di vaccino);

Riguardo agli ultimi due criteri di esclusione, nel caso di studi dove la maggior parte dei soggetti in valutazione apparteneva alla popolazione d'interesse (i.e. anziani e vaccinati con *aTIV*) essi sono stati inclusi.

I dati provenienti dagli studi selezionati sono stati estratti e inseriti in un data base *ad hoc*. Sono state raccolte le seguenti informazioni:

- Primo autore e anno di pubblicazione;
- Disegno dello studio;
- Età dei soggetti vaccinati;
- Area geografica di studio e stagione influenzale;

- Dimensione campionaria;
- Condizioni di vita dei soggetti inclusi (i.e. soggetti non istituzionalizzati, istituzionalizzati, popolazione mista comprendente soggetti sia istituzionalizzati che non istituzionalizzati);
- Vaccino/i utilizzati;
- *Outcome* pertinenti (vedi sopra) con qualsiasi misura statistica di dispersione [e.g. intervalli di confidenza (IC), errore standard (ES), deviazione standard (DS) e altri];
- Altre informazioni potenzialmente rilevanti.

Analisi e interpretazione dei dati

L'analisi e l'interpretazione dei dati sono state eseguite secondo gli *outcome* stabiliti. A seconda dell'appropriatezza, i dati sono stati riassunti in tabelle, grafici o figure. Considerando che molti studi sull'immunogenicità presentavano i loro risultati tramite rappresentazione grafica, al fine di ricavare i dati grezzi approssimati, è stato utilizzato il *software* WebPlotDigitizer [29].

Poiché gli autori del presente report erano a conoscenza dell'esistenza di sei revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate pubblicate su *aTIV*, è stata pianificata *a priori* la loro sintesi qualitativa ("*umbrella review*"). Pur avendo molte similitudini con le revisioni sistematiche "classiche", le *umbrella review* possono essere un mezzo immediato per prendere decisioni critiche [30].

RISULTATI

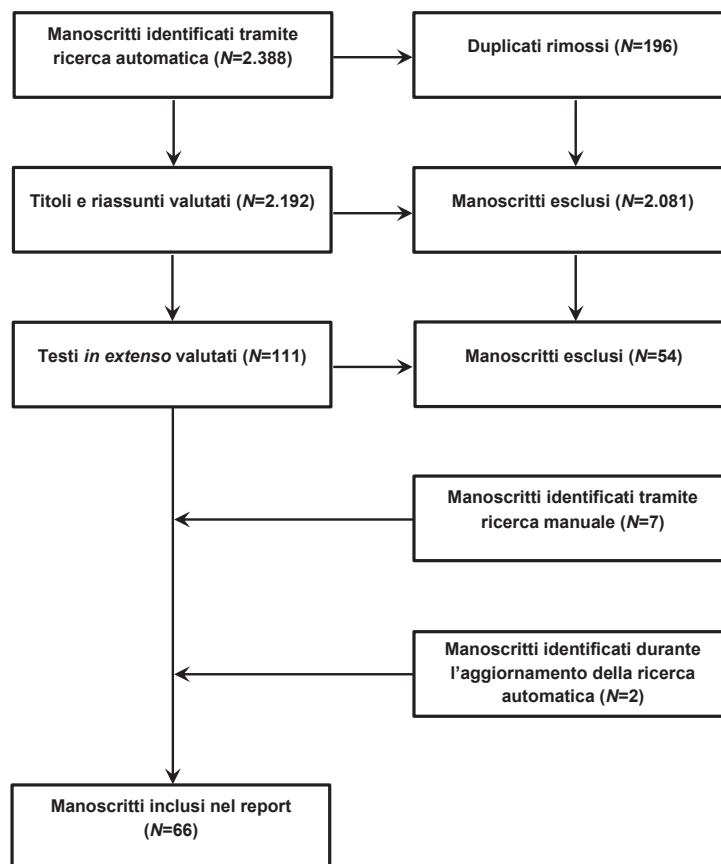
Caratteristiche degli studi inclusi

La prima ricerca automatica ha identificato 2.388 manoscritti, di cui 57 sono stati inclusi. Altri 7 lavori sono stati trovati tramite la ricerca manuale. L'aggiornamento della ricerca automatica ha permesso di identificare ulteriori 20 lavori, di cui 2 hanno soddisfatto i criteri d'inclusione. In totale, sono stati analizzati 66 manoscritti [31-96]. La Figura 1 riporta l'intero processo di selezione.

Riguardo alla tipologia degli studi inclusi, 9 erano revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate [31-39], 47 erano studi di ricerca primaria (inclusi gli studi clinici e

FIGURA 1

PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI



quelli osservazionali) [40–86] e 10 [87–96] erano valutazioni economiche (riportate nel Capitolo 5).

SINTESI DELLE REVISIONI SISTEMATICHE/META-ANALISI ESISTENTI

Caratteristiche delle revisioni sistematiche incluse

Sono state identificate 9 revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate [31–39]. Tutte tranne una erano in lingua inglese; la revisione sistematica di Ruiz-Aragón et al. [36] era in spagnolo. Riguardo agli *outcome* considerati, un manoscritto riportava dati relativi all'immunogenicità, alla sicurezza e all'efficacia teorica [31], quattro manoscritti riportavano dati relativi all'immunogenicità e alla sicurezza [32,33,35,38], due articoli descrivevano dati relativi alla sicurezza [34, 36], mentre i rimanenti 2 lavori riportavano stime

relative all'immunogenicità [37] ed efficacia sul campo [39].

Immunogenicità ed efficacia teorica

Sei lavori riportavano almeno un aspetto riguardante l'immunogenicità [31–33, 35, 37, 38]. In termini d'immunogenicità assoluta, Martin [31] riportò che aTIV soddisfaceva tutti i criteri CHMP riguardanti MFI (> 2) per tutti e tre i ceppi al 28° giorno post-vaccinazione (H1N1: 2,75; H3N2: 6,68; B: 3,47) e due su tre al giorno 180 (H1N1: 1,68; H3N2: 3,24; B: 2,03), sottolineando una persistenza sufficiente dei titoli anticorpali.

Camilloni et al. [37] raccolsero sistematicamente i dati relativi all'immunogenicità sia verso i ceppi omologhi sia verso quelli eterologhi nei vaccinati con aTIV o con il vaccino *split* intradermico. In particolare, stabilirono che negli anziani vaccinati con aTIV i valori (dati approssimati tramite WebPlotDigitizer [29]) di

FIGURA 2

RAPPORTO META-ANALITICO TRA LE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI ANTICORPALI (GEOMETRIC MEAN RATIO – GMR) STIMOLATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59® E DAI VACCINI CONVENZIONALI, PER CEPPLO E REVISIONE SISTEMATICA/META-ANALISI

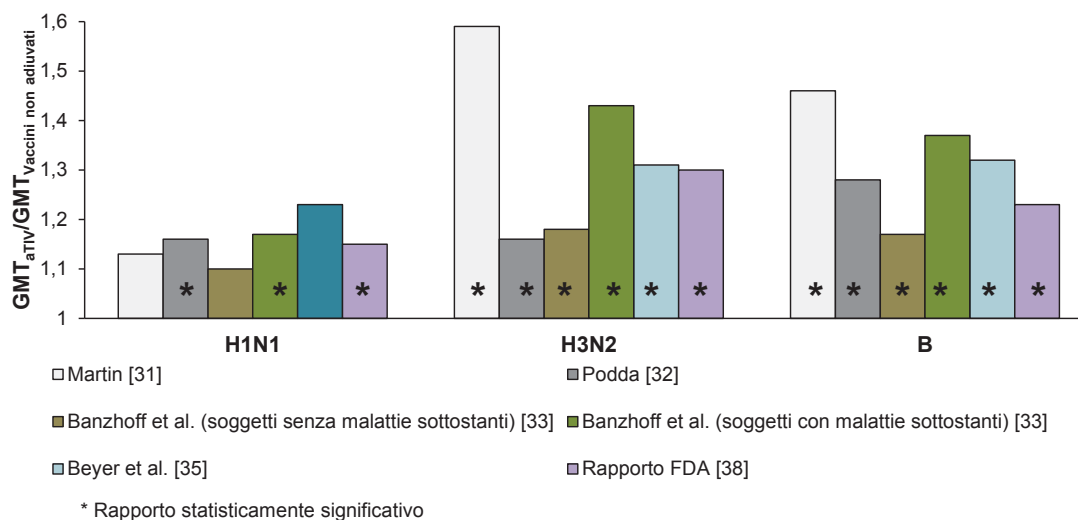


TABELLA 4

PARAMETRI D'IMMUNOGENICITÀ (DATI APPROSSIMATI TRAMITE WEBPLOTDIGITIZER [29]) DEL VACCINO ADIUVATO CON MF59® STIMATI DA CAMILLONI ET AL. [37]

CEPPO	PARAMETRO, STIMA (IC 95%)		
	MFI	SPR	SCR
H1N1	6,2 (4,7–7,7)	85,0 (77,7–92,7)	57,0 (47,3–67,0)
H3N2	6,6 (5,2–8,0)	88,2 (83,2–93,0)	68,2 (62,3–74,1)
B	4,1 (2,8–5,3)	73,7 (65,9–82,0)	44,4 (35,9–53,4)

MFI, SCR e SPR soddisfacevano i criteri CHMP (Tabella 4). Complessivamente, i risultati ottenuti nei soggetti immunizzati con aTIV e con vaccini *split* sono sovrapponibili. Tuttavia, per quanto attiene al ceppo H3N2, i soggetti vaccinati con aTIV presentavano SCR significativamente più elevati (dedotti dalla non sovrapposizione degli IC al 95%). Inoltre, gli Autori conclusero che l'uso dei vaccini adiuvati era generalmente associato ad una più alta immunogenicità nell'anziano rispetto ai vaccini convenzionali [37].

Per quanto riguarda i parametri GMR, 5 lavori [31-33,35,38] confrontarono aTIV con i vaccini convenzionali. aTIV risultò statisticamente superiore nel 100% dei casi relativamente ai ceppi H3N2 e B e nel 50% dei casi relativamente al ceppo H1N1 (Figura 2). Da notare che aTIV appariva più immunogeno nei soggetti anziani con almeno una malattia cronica sottostante rispetto ai soggetti anziani sani [33]. La meta-analisi di Podda [32] riportò valori più alti di GMR dopo la rivaccinazione (2^a/3^a dose).

Successivamente, è stato ritenuto utile analizzare in dettaglio il rapporto sottomesso alla *Food and Drug Administration* (FDA) [38], presentato per ottenere l'autorizzazione per l'uso di aTIV negli Stati Uniti, dal momento che esso conteneva anche i risultati di alcuni studi non pubblicati.

La Figura 3 confronta aTIV con i vaccini tradizionali in termini di GMR e differenze in SCR per i ceppi omologhi. Da notare la superiorità di aTIV a prescindere dal ceppo e dalla misura immunologica considerata. Anche la risposta eterologa, valutata in 4 studi clinici, tendeva alla superiorità statistica (Tabella 5).

Nel *follow up* clinico durante diverse stagioni influenzali [31], aTIV è risultato più efficace nel ridurre la mortalità rispetto ai vaccini convenzionali {Rischio Relativo [RR] 0,39 (IC 95%: 0,17–0,91)}. Sebbene non statisticamente significativi, i tassi di ospedalizzazione per tutte le cause [RR 0,87 (IC 95%: 0,52–1,44)], per le patologie cardiache [RR 0,72 (IC 95%:

FIGURA 3

RISULTATI DELLE META-ANALISI (ADATTATO DA [38]) DI 16 STUDI CLINICI SUL RAPPORTO TRA LE MEDIE GEOMETRICHE DEI TITOLI ANTICORPALI (GEOMETRIC MEAN RATIO – GMR) E SULLA DIFFERENZA NEI TASSI DI SEROCONVERSIONE (SEROCONVERSION RATE – SCR) STIMOLATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59® E DAI VACCINI CONVENZIONALI SUDDIVISI PER CEPPO

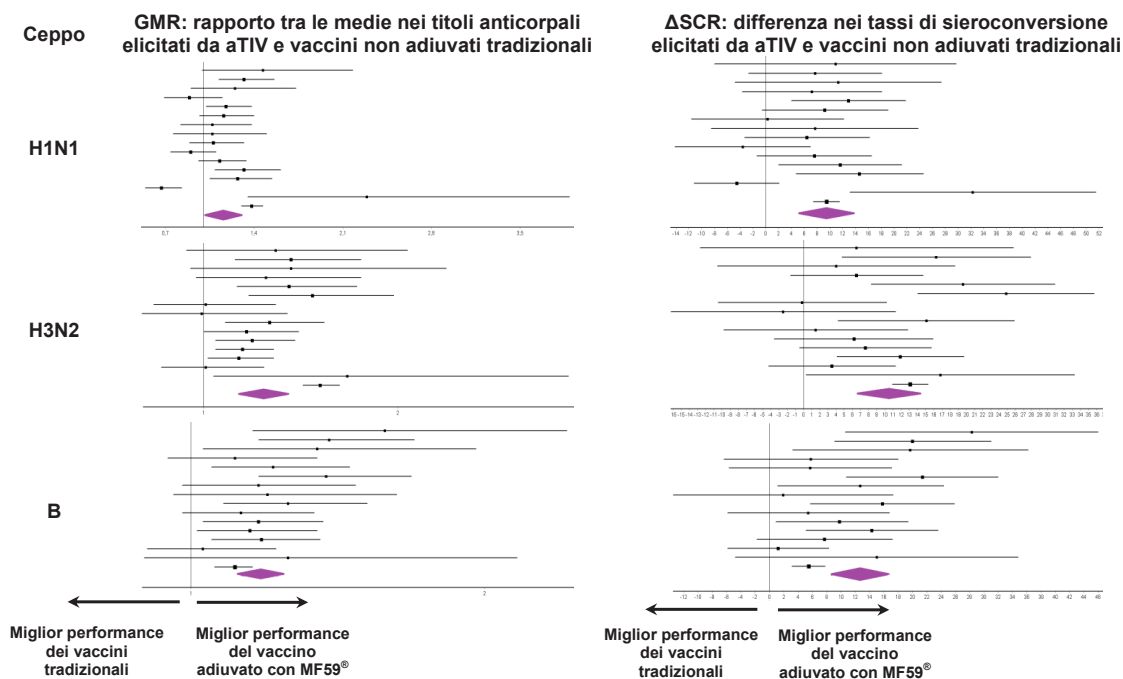


TABELLA 5

PARAMETRI D'IMMUNOGENICITÀ VERSO I CEPPI ETEROLOGHI DEL VACCINO ADIUVATO CON MF59® RIPORTATI NEL RAPPORTO FDA [38]

STUDIO	CEPPO ETEROLOGO	GMR	ΔSCR
1	H1N1 (Texas)	2,06 (1,39–3,03)	37,2 (16,1–58,3)
	H3N2 (Beijing)	1,85 (1,12–2,03)	34,4 (13,1–55,6)
	B (Panama)	2,16 (1,54–3,02)	32,3 (14,0–50,6)
2	H3N2 (Beijing)	1,96 (1,45–2,66)	29,6 (14,0–45,1)
	H3N2 (Shangdong)	2,23 (1,60–3,09)	32,3 (16,7–47,9)
3	H1N1 (Beijing)	1,18 (0,98–1,42)	11,2 (1,4–21,0)
	H3N2 (Sidney)	1,17 (0,99–1,37)	12,6 (4,4–20,8)
4	H3N2 (Brisbane)	1,49 (1,33–1,67)	12,8 (8,4–17,2)
	H3N2 (Wisconsin)	1,38 (1,25–1,52)	12,5 (8,1–17,0)
	B (Malaysia)	1,09 (0,99–1,21)	4,2 (0–8,4)

0,24–2,13) e polmonari [RR 0,42 (IC 95%: 0,04–4,60)] erano più bassi nei vaccinati con aTIV.

Efficacia sul campo

L'efficacia sul campo assoluta e relativa di aTIV, contro diversi *outcome* relativi all'influenza

è stata recentemente analizzata nell'articolo di Domnich et al. [39]. L'articolo, che ha incluso 11 studi caso-controllo e di coorte (546.015 persone-stagioni, di cui 52,3% vaccinati con aTIV), ha evidenziato che l'efficacia sul campo assoluta (corretta statisticamente) era superiore al 50%, indipendentemente dall'*outcome* considerato (Tabella 6). Inoltre, è stato

TABELLA 6

EFFICACIA SUL CAMPO CORRETTA DEL VACCINO ADIUVATO CON MF59® STIMATA DA [39]

OUTCOME	DISEGNO DELLO STUDIO	N STUDI	EFFICACIA SUL CAMPO CORRETTA (IC 95%), %
Influenza confermata in laboratorio	Caso-controllo prospettico	2	60 (-1-84)
Ospedalizzazione per polmonite e/o influenza	Caso-controllo	4	51 (39-61)
Ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	Caso-controllo	1	87 (35-97)
Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti	Caso-controllo	1	93 (52-99)

osservato che aTIV presentava generalmente una maggiore efficacia sul campo rispetto ai vaccini tradizionali non adiuvati [39].

Sicurezza e reattogenicità

Sette revisioni sistematiche e/o analisi integrate [31-36, 38] hanno analizzato almeno un aspetto relativo alla reattogenicità e/o sicurezza di aTIV.

Riguardo agli eventi avversi non sollecitati, la fonte primaria delle informazioni è indubbiamente rappresentata dall'analisi integrata di 64 studi clinici effettuata da Pellegrini et al. [34]. Gli eventi avversi segnalati nei soggetti anziani erano statisticamente meno frequenti nel gruppo vaccinato con aTIV [RR corretto 0,73 (IC 95%: 0,66-0,81)] e, in particolare, si è registrata nel periodo di studio una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari [RR corretto 0,58 (IC 95%: 0,47-0,73)], una riduzione del 27% del riacutizzarsi di malattie croniche [RR corretto 0,73 (IC 95%: 0,59-0,91)] e una riduzione del 30% della mortalità [RR corretto 0,70 (IC 95%: 0,54-0,91)]. La riduzione delle ospedalizzazioni nei soggetti vaccinati con aTIV è risultata del 9% senza però raggiungere la significatività statistica [RR corretto 0,91 (IC 95%: 0,81-1,02)]. Infine, altro dato degno di nota, è la bassa frequenza degli eventi avversi di origine autoimmune, verificatisi con un valore di 0,71 per 1.000 vaccinati nel gruppo aTIV e 0,67 per 1.000 vaccinati nel gruppo dei vaccini tradizionali.

In linea generale, è stato evidenziato che aTIV è mediamente più reattogeno rispetto ai vaccini non adiuvati. In particolare, la stessa analisi integrata di Pellegrini et al. [34] mostrò che gli anziani vaccinati con aTIV ($N = 4.109$) erano più a rischio di riportare un evento avverso sollecitato sia locale [RR pesato 1,74 (IC 95%: 1,57-1,94)] sia sistemico [RR pesato

1,29 (IC 95%: 1,10-1,52)]. La stessa tendenza è stata anche osservata nel rapporto sottomesso alla FDA [38] [eventi locali: RR corretto 1,85 (IC 95%: 1,73-1,98); eventi sistemici: RR corretto 1,23 (IC 95%: 1,15-1,32)]. La meta-analisi di Beyer et al. [35] invece, trovò un più alto RR (aTIV vs vaccini a subunità, *split* o virosomale) riguardo alla dolorabilità nel sito d'iniezione [2,12 (IC 95%: 1,65-2,71)] ma non al mal di testa [1,07 (IC 95%: 0,87-1,31)]. Ruiz-Aragón et al. [36] riportarono che 7 studi su 11 (63,6%) e 2/9 (28,6%), inclusi nella loro revisione sistematica, avevano un più alto *Odds Ratio* (OR) nei vaccinati con aTIV rispetto a quelli immunizzati con altri tipi di vaccini (ivi inclusi vaccini *split*, a subunità e virosomale) nel segnalare eventi avversi locali e sistemici.

Delle sette revisioni sistematiche sopramenzionate, cinque [31-33,36,38] riportavano le frequenze degli eventi avversi sollecitati predefiniti nella presente revisione sistematica. I risultati di questi 5 lavori erano simili. La Figura 4 mostra le frequenze percentuali delle reazioni locali e sistemiche nei vaccinati con aTIV e con altri vaccini. Si può notare che la maggior parte delle reazioni avverse si verificavano nel sito d'iniezione, in particolare era segnalato il dolore. Tra le reazioni sistemiche, relativamente meno frequenti, quelle prevalenti erano il malessere generale, il mal di testa e la mialgia (Figura 4). Inoltre, va menzionato che lo stesso *pattern* di reazioni avverse locali e sistemiche era osservato dopo la rivaccinazione (2^a/3^a dose) sia nei soggetti immunizzati con aTIV sia in quelli immunizzati con i vaccini tradizionali [32].

La valutazione della gravità delle reazioni indesiderate costituisce un parametro importante nell'analisi della sicurezza di un vaccino. La Figura 5 riporta gli eventi avversi registrati nel rapporto FDA per gravità [38], per quanto attiene il vaccino aTIV si evince una buona sicurezza in quanto circa il 75% degli

FIGURA 4

FREQUENZA RELATIVA DEGLI EVENTI AVVERSI SOLLECITATI LOCALI E SISTEMICI DOPO L'IMMUNIZZAZIONE CON IL VACCINO ADIUVATO CON MF59® E CON ALTRI TIPI DI VACCINI, SUDDIVISA PER REVISIONE SISTEMATICA/META-ANALISI

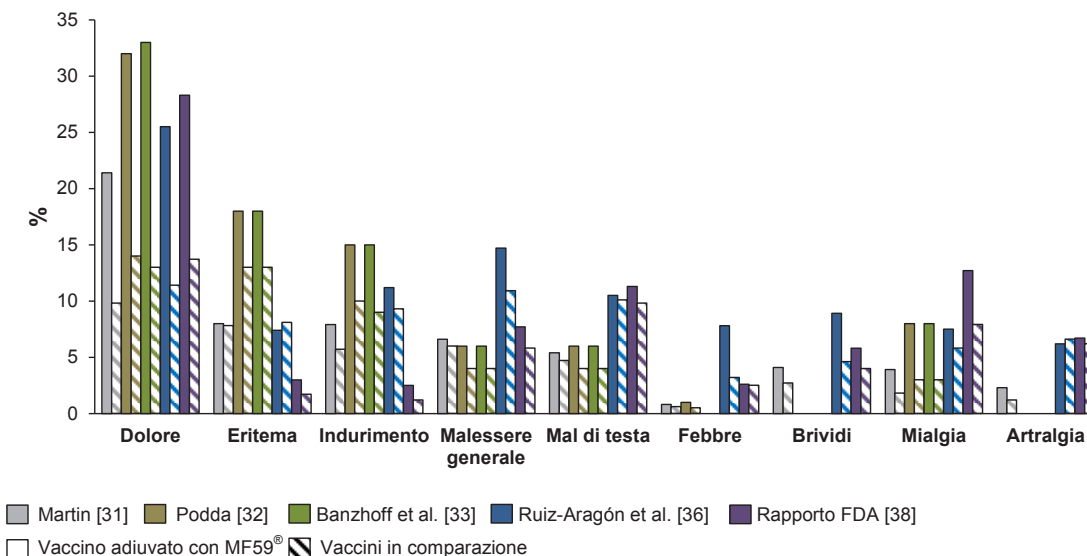
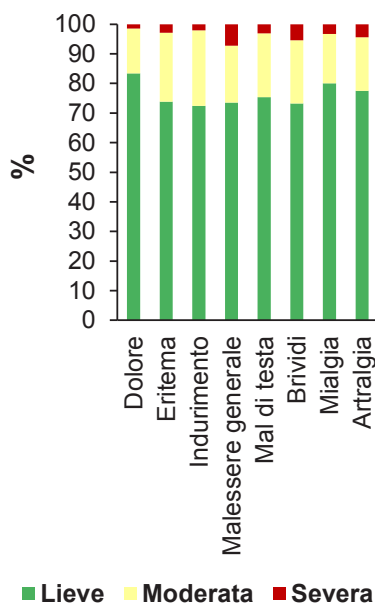


FIGURA 5

EVENTI AVVERSI SOLLECITATI LOCALI E SISTEMICI DOPO L'IMMUNIZZAZIONE CON IL VACCINO ADIUVATO CON MF59® PER GRAVITÀ (ADATTATO DA [38])



eventi avversi sollecitati erano di gravità lieve, mentre era molto esigua la frequenza degli eventi avversi gravi.

I risultati dell'analisi pooled hanno indicato che la frequenza degli eventi avversi gravi era simile nei soggetti vaccinati con aTIV (6,7%, 384/5.754) e in quelli che hanno ricevuto TIV (7,0%, 366/5.198) con un RR di 0,95 (IC 95%:

0,82–1,09). Gli eventi avversi gravi più frequenti erano: polmonite (aTIV: 0,7%: TIV: 0,8%), scompenso cardiaco congestizio (aTIV: 0,3%: TIV: 0,5%), infarto miocardico acuto (aTIV: 0,2%: TIV: 0,3%), eventi cerebrovascolari acuti (aTIV: 0,2%: TIV: 0,3%), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (aTIV: 0,2%: TIV: 0,3%), ipertensione (aTIV: 0,2%: TIV:

0,2%), osteoartrite (aTIV: 0,2%: TIV: 0,2%) e fibrillazione atriale (aTIV: 0,1%: TIV: 0,2%) [38].

ANALISI DELLA RICERCA PRIMARIA

Caratteristiche degli studi inclusi

L'analisi della ricerca primaria è stata ritenuta necessaria poiché la maggior parte delle revisioni sistematiche e/o meta-analisi e/o analisi integrate riportate sopra includevano solo studi sponsorizzati.

Tutti i 47 studi [40–86] identificati sono stati condotti nell'Emisfero Nord in 20 stagioni influenzali differenti (dalla stagione 1992/1993 alla stagione 2014/2015). La maggior parte degli studi [40-50,53,56,58-60,63-65,67,74,77,79,81,83] inclusi è stata condotta in Italia (53%). Le caratteristiche principali degli studi inclusi sono riportate nella Tabella 7.

Immunogenicità ed efficacia

Immunogenicità assoluta. La Figura 6 mostra i risultati dei singoli studi relativamente alla soddisfazione dei tre criteri CHMP (MFI, SPR, SCR) suddivisi per ceppi omologhi. La maggioranza degli studi soddisfaceva i criteri, indipendentemente dalla misura immunologica e dal ceppo considerato. In particolare, riguardo al criterio di MFI, rispettivamente il 93,9%, il 100% e l'88,2% degli studi raggiungeva il valore soglia per i ceppi H1N1, H3N2 e B. Per quanto concerne SPR, rispettivamente il 94,1%, il 94,7% e il 74,3% degli studi soddisfaceva il criterio per i ceppi H1N1, H3N2 e B. Va notato che i valori di SPR sono sottostimati, poiché i primi tre studi [40–42] utilizzavano una diversa definizione di sieroprotezione con un valore soglia dei titoli HI più alto (≥ 128 o ≥ 160). Analogamente, per quanto concerne SCR rispettivamente l'85,3%, il 100% e il 73,5% degli studi soddisfaceva il criterio per i ceppi H1N1, H3N2 e B. Infatti, Della Cioppa et al. [68,69], che testarono diverse “varianti” di aTIV, confermarono che la formulazione, la posologia e il modo di somministrazione di aTIV attualmente in commercio sono ottimali.

È stato osservato [41] che l'effetto adiuvante è particolarmente evidente nei soggetti con bassi titoli pre-vaccinali; aspetto importante poiché questi soggetti sono a maggiore rischio di sviluppare l'influenza e le sue complicanze.

La risposta eterologa (almeno per un isolato eterologo) è stata valutata in 12 studi [40,48,55,56,58,60,63,67,70,71,77,79]; la maggior parte dei ceppi eterologhi testati appartenevano a H3N2, probabilmente a causa del fatto che H3N2 determina il maggiore *burden* socio-sanitario tra gli anziani (vedi Capitolo 2). Analogamente alla risposta immune omologa, la risposta eterologa stimolata da aTIV era altrettanto elevata, soprattutto per H3N2 (Figura 7).

Immunogenicità relativa. In seguito, è stata analizzata l'immunogenicità relativa di aTIV verso altri tipi di vaccini in termini di GMR, differenze in SPR (Δ SPR) e SCR (Δ SCR). L'analisi è stata eseguita separatamente per i ceppi omologhi ed eterologhi. Per agevolare la lettura si ricorda che i valori di GMR, essendo formulati come $\text{GMT}_{\text{aTIV}}/\text{GMT}_{\text{altri vaccini}}$, devono essere interpretati come segue: $\text{GMR} > 1$ significa una migliore performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini; $\text{GMR} = 1$ significa nessuna differenza di performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini; $\text{GMR} < 1$ significa una peggiore performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini. Analogamente, Δ SPR e Δ SCR, essendo formulati come $\%_{\text{aTIV}} - \%_{\text{altri vaccini}}$ devono essere interpretati come segue: i valori > 0 significano una migliore performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini; i valori $= 0$ significano nessuna differenza di performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini; i valori < 0 significano una peggiore performance di aTIV rispetto agli altri tipi di vaccini (vedi sopra). Come mostrato in Figura 8 la maggior parte degli studi ha evidenziato la migliore performance di aTIV (come visualizzato dalla posizione delle barre a destra dell'asse verticale) in termini di MFI (H1N1: 84,8%, H3N2: 91,9%, B: 84,8%), di SPR (H1N1: 76,5%, H3N2: 73,7%, B: 73,5%) e di SCR (H1N1: 85,3%, H3N2: 89,2%, B: 82,4%) rispetto agli altri tipi di vaccini.

L'immunogenicità relativa di aTIV cresce con l'aumentare dell'età. Ad esempio, Squaracione et al. [47] trovarono che gli anziani di età pari o superiore a 75 anni presentavano SCR e SPR statisticamente superiori se immunizzati con aTIV rispetto al vaccino *split*.

La Figura 9 mostra i parametri della risposta immunologica eterologa. Nella maggioranza dei casi, aTIV è più immunogeno rispetto agli altri tipi di vaccini, sebbene la sua superiorità immunogenica sia dimostrata soprattutto verso H3N2. È interessante notare che il vantaggio di aTIV rispetto ai vaccini tradizionali aumenta

TABELLA 7

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	RIF.
Fase II, prospettico, <i>observer-blind</i> , a gruppi paralleli, randomizzato, monocentrico	Italia (1992/1993, 1993/1994, 1994/1995)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Reazioni locali e sistemiche; GMT, SCR, SPR (titolo HI ≥128) per ceppi omologhi; GMT per ceppi eterologhi.	St 1: 46/46; St 2: 39/35; St 3: 35/32	[40]
Randomizzato, <i>observer-blind</i> , controllato, monocentrico	Italia (1993/1994, 1994/1995, 1995/1996)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Reazioni locali e sistemiche; GMT, GMR, SCR, SPR (titolo HI ≥128) per ceppi omologhi; GMT per un ceppo eterologo; effetto dei titoli pre-vaccinali sulla risposta anticorpale	St 1: 106/105; St 2: 80/73; St 3: 62/55	[41]
Fase II, prospettico, a doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico	Italia (1994/1995)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR (titolo HI ≥128) per ceppi omologhi	204/104	[42]
Fase IV, multicentrico, randomizzato	Italia (1997/1998)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Frequenza delle reazioni avverse; tasso di ospedalizzazione e morti (confronto indiretto con la popolazione generale)	9.171/4.550	[43]
Randomizzato, a doppio cieco, monocentrico	Italia (1998/1999)	Soggetti istituzionalizzati di età 56–99 anni ^a	1. aTIV 2. Viroso male	Reazioni locali e sistemiche; GMT, SCR, SPR per ceppi omologhi	81/82	[44]
Prospettico, <i>observer-blind</i> , randomizzato, multicentrico	Italia (1998/1999)	Anziani istituzionalizzati >64 anni	1. aTIV 2. Virus intero 3. Viroso male	Reazioni locali e sistemiche; GMT, SCR, SPR per ceppi omologhi; incidenza di ILI, influenza confermata in laboratorio	207/213/215	[45]
Randomizzato, a doppio cieco, multicentrico	Italia (1998/1999)	Anziani istituzionalizzati ≥65 anni	1. aTIV 2. Viroso male 3. Split	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	100/100/100	[46]
Di fase IV, in aperto, randomizzato	Italia (1998/1999)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Split	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	1.074/1.076	[47]

Note: ^aL'età media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa è stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'età media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barberà); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV è stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

TABELLA 7 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	Rif.
Studio di estensione (Baldo, 2001) sulla immunogenicità (rianalisi) per comparare le risposte omologhe ed eterologhe	Italia (1998/1999) ^b	Anziani istituzionalizzati ≥65 anni	1. aTIV 2. Virosomale 3. Split	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi; determinanti della sierconversione verso i ceppi eterologhi	72/39/88	[48]
Prospettico	Italia (1998/1999)	Soggetti istituzionalizzati di età 23–100 anni ^c	1. aTIV 2. Subunità	ILI	1.487/1.478	[49]
Randomizzato, a doppio cieco	Italia (2001/2002)	Anziani >64 anni (non protetti)	1. aTIV 2. Split	GMT, SCR, SPR, determinanti della SCR per ceppi omologhi	H1N1: 85/80 H3N2: 113/100 B: 143/127	[50]
Studio di immunogenicità per esaminare influenza degli steroidi sulla risposta immune post-vaccinale	Germania (2001/2002)	Soggetti di età 60–89 anni con BPCO	1. aTIV	Reazioni locali e sistemiche; GMT, SCR, SPR per ceppi omologhi	162	[51]
In aperto, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli	Germania (2002/2003)	Anziani ≥60 anni	1. aTIV 2. Split 3. Virosomale	Reazioni locali e sistemiche; GMT, titoli medi logaritmici, differenza nei titoli medi logaritmici, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	275/273/272	[52]
Randomizzato, controllato	Italia (2002/2003)	Anziani istituzionalizzati ≥65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	96/99	[53]
Caso-controllo	Spagna (2002/2003)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV	Ospedalizzazione d'urgenza per polmonite	486 [totale 815 (290 casi, 525 controlli)]	[54]
Studio di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi eterologhi	Non definito (2003/2004)	Anziani ≥61 anni	1. aTIV 2. Subunità 3. Split	GMT, SPR per ceppi H3N2 omologhi ed eterologhi	60/29/30	[55]
Studio di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso i due lignaggi del virus B	Italia (2003/2004)	Anziani	1. aTIV	GMT, MFI, SPR per ceppi B omologhi ed eterologhi	91	[56]

Note: ^aL'età media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa è stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'età media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barberà); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV è stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

TABELLA 7 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	RIF.
Randomizzato, <i>observer-blind</i> , a tre braccia, a gruppi paralleli, multicentrico	Germania, Svezia, Lituania, Bulgaria (2004/2005)	Anziani ≥ 61 anni	1. aTIV 2. Virosomale 3. Subunità	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR per ceppi omologhi	130/127/129	[57]
Randomizzato, controllato, di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso un ceppo H3N2 "driftato"	Italia (2004/2005)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Subunità	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi	25/25	[58]
Randomizzato, controllato con placebo, a doppio cieco, incrociato	Italia (2004/2005)	Soggetti di età ≥ 18 anni ^a in terapia con anticoagulanti orali	1. aTIV	GMT, MFI, SPR, SCR per ceppi omologhi; variabili cliniche e relative alla coagulazione	104	[59]
Di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi omologhi e un ceppo H3N2 "driftato"	Italia (2004/2005)	Anziani istituzionalizzati ≥ 60 anni	1. aTIV	GMT, MFI, SPR, SCR per ceppi omologhi ed eterologhi; influenza confermata in laboratorio	67	[60]
Caso-controllo	Spagna (2004/2005)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV	Ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta, eventi cerebrovascolari acuti, polmonite	971 [totale 1.301 (476 casi, 825 controlli)]	[61]
Fase I, in aperto, seguito da uno studio di fase II/III randomizzato, <i>observer-blind</i> , controllato	Cina (2005/2006)	Anziani ≥ 60 anni	Fase I: 1. aTIV; Fase II/III: 1. aTIV 2. Subunità	Fase I: eventi avversi seri; Fase II/III: reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	Fase I: 25; Fase II/III: 400/200	[62]
Randomizzato, controllato, di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi eterologhi	Italia (2005/2006)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Subunità	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi; correlazione tra gli outcome di immunogenicità e le distanze antigeniche/genetiche (tra i ceppi isolati e quelli vaccinali)	25/25	[63]
Prospettico	Italia (2006/2007, 2007/2008, 2008/2009)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Subunità	Ospedalizzazione per polmonite e influenza; vari outcome di sicurezza	84.665/79.589	[64, 65]

Note: ^aL'età media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa è stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'età media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barberà); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV è stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

TABELLA 7 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	RIF.
Fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli	Francia, Belgio (2007/2008)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Split intradermico	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR per ceppi omologhi	397/398	[66]
Di immunogenicit� e di efficacia di aTIV in una stagione caratterizzata da <i>mismatch</i>	Italia (2007/2008)	Anziani istituzionalizzati ≥ 61 anni	1. aTIV	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi; influenza confermata in laboratorio	67	[67]
Multicentrico, randomizzato, <i>observer-blind</i> , dose-finding	Polonia, Germania, Belgio (2008/2009)	Anziani >65 anni	1. aTIV 2. Subunit� 3. Vari candidati (N=8) non disponibili in commercio	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR; magnitudine e profilo funzionale della risposta cellulare CD4+	47/44/359	[68]
Multicentrico, randomizzato, a disegno fattoriale <i>observer-blind</i> , dose-finding (per comparare l'immunogenicit� delle formulazioni del vaccino intradermico a ridotto contenuto di antigene con quelle intramuscolari a pieno contenuto di antigene (sia adiuvati che non) ^e	Polonia, Germania, Belgio (2008/2009)	Anziani >65 anni	1. aTIV 2. Subunit� 3. Vari candidati (N=8) non disponibili in commercio	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR	47/44/359	[69]
Randomizzato, in aperto, monocentrico	Corea del Sud (2009/2010)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Split	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi	47/48	[70]
Fase III, randomizzato, <i>observer-blind</i> , multicentrico	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti (2010/2011)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Subunit�	Consistenza tra lotti; GMT, MFI, SCR, SPR, GMR, Δ SCR per ceppi omologhi ed eterologhi; efficacia teorica (IL, riacutizzazione delle malattie croniche preesistenti, utilizzo delle risorse sanitarie, mortalit�); reazioni locali e sistemiche	3552/3552	[71]

Note: ^aL'et  media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa   stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di et  < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'et  media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barber ); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV   stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

TABELLA 7 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	RIF.
Caso-controllo prospettico	Spagna (2010/2011)	Soggetti di età ≥ 18 anni ⁸	1. aTIV 2. Viroso male 3. Subunità	Influenza confermata in laboratorio	113c/NA/NA	[72]
Retrospettivo	Spagna (2010/2011)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Viroso male	Ospedalizzazione per polmonite e influenza	197.180/ 176.618	[73]
Caso-controllo	Italia (2010/2011)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Split intradermico 3. Viroso male	Ospedalizzazione per polmonite e influenza	88/42/105 [totale 374 (187 casi, 187 controlli)]	[74]
Analisi post hoc dello studio di Frey et al. per valutare l'influenza delle statine sulla risposta immune	Colombia, Panama, Filippine, Stati Uniti (2010/2011)	Anziani ≥ 65 anni (utilizzatori e non delle statine)	1. aTIV 2. Subunità	GMT, GMR per ceppi omologhi	3.479/3.482	[75]
Prospettico, randomizzato, controllato, <i>evaluator-blinded</i> , a gruppi paralleli	Canada (2011/2012)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. Subunità 3. <i>Split</i> intradermico	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	306/310/306	[76]
Randomizzato, multicentrico	Italia (2011/2012)	Anziani istituzionalizzati ≥ 64 anni	1. aTIV 2. <i>Split</i> intradermico	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi ed eterologhi	40/40	[77]
Multicentrico, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli	Corea del Sud (2011/2012)	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. A subunità 3. <i>Split</i> intradermico	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR per ceppi omologhi	118/118/118	[78]
Di immunogenicità per esaminare la risposta immune verso ceppi eterologhi	Italia (2011/2012)	Anziani istituzionalizzati ≥ 65 anni	1. aTIV 2. <i>Split</i> intradermico	GMT, MFI, SPR, SCR per ceppi H3N2 omologhi ed eterologhi	52/40 ^h	[79]
Caso-controllo prospettico	Canada (2011/2012)	Anziani istituzionalizzati e non ≥ 65 anni	1. aTIV 2. <i>Split</i>	Influenza confermata in laboratorio	165/62	[80]
Caso-controllo	Italia (2010/2011, 2011/2012) ⁱ	Anziani ≥ 65 anni	1. aTIV 2. <i>Split</i>	Ospedalizzazione per polmonite e influenza	1.592/1.516	[81]

Note: ^aL'età media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa è stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'età media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barberà); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV è stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

significativamente con l'incremento del grado di *mismatch* tra i ceppi vaccinali e quelli circolanti. Infatti, l'aumento delle differenze di risposta immunologica tra aTIV e TIV

umentava significativamente all'aumento delle distanze genetiche e antigeniche dei ceppi circolanti rispetto a quelli vaccinali [63].

Si evidenzia che nella maggior parte dei

TABELLA 7 (CONTINUA)

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI STUDI DI RICERCA PRIMARIA INCLUSI NELLA PRESENTE REVISIONE SISTEMATICA						
DISEGNO DELLO STUDIO	PAESE (STAGIONE INFLUENZALE)	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	VACCINI UTILIZZATI	OUTCOME RIPORTATI	N SOGGETTI ARRUOLATI, PER VACCINO	Rif.
Fase I, in aperto, randomizzato, multicentrico	Germania, Belgio (2012/2013)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. Virosomale 3. <i>Split</i> intradermico 4. Vari candidati (N=3) del vaccino virosomale non disponibili in commercio	Reazioni locali e sistemiche; GMR, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	63/63/60/184	[82]
Osservazionale, comparativo	Italia (2012/2013)	Anziani istituzionalizzati ≥60 anni	1. aTIV 2. <i>Split</i> 3. <i>Split</i> intradermico	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	137/26/89	[83]
Monocentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud (2013/2014)	Anziani ≥65 anni	1. aTIV 2. aTIV + PPSV23 nelle braccia diverse 3. aTIV + PPSV23 nello stesso braccio 4. PPSV23	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR per ceppi omologhi	56/56/56/56	[84]
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud (2013/2014)	Adulti emodializzati ^l	1. aTIV 2. Subunità	GMT, MFI, SCR, SPR per ceppi omologhi	91/88	[85]
Multicentrico, in aperto, randomizzato	Corea del Sud (2014/2015)	Anziani ≥60 anni	1. aTIV + PCV13 2. PCV13 3. aTIV	Reazioni locali e sistemiche; GMT, MFI, GMR, SCR, SPR per ceppi omologhi	391/413/390	[86]

Note: ^aL'età media era di 84,5 anni; ^bI campioni di siero provenivano dalla stagione influenzale 1998/1999 per la valutazione della risposta omologa, mentre la risposta eterologa è stata esaminata verso i ceppi raccomandati (emisfero nord) per la stagione 2006/2007; ^cI soggetti di età < 65 anni rappresentavano soltanto il 3,65%; ^dL'età media (DS) dei due gruppi dello studio era rispettivamente di 70,8 (8,3) e 71,8 (10,1) anni; ^eLa popolazione dello studio era la stessa di quella dello studio di Della Cioppa et al., 2012 [68]; ^fI soggetti vaccinati con aTIV erano tutti anziani (≥ 65 anni); ^gI dati sono stati comunicati direttamente dall'autore per corrispondenza (Joan Puig-Barberà); ^hI dati separati su aTIV erano disponibili per 11 soggetti; ⁱaTIV è stato utilizzato nella stagione 2011/2012, mentre il vaccino *split* nella stagione 2010/2011; ^jLa maggior parte dei soggetti sono stati vaccinati con aTIV ed erano disponibili i dati separati per gli anziani.

casi in cui il vaccino aTIV presentava alcuni parametri inferiori o uguali a zero rispetto agli altri vaccini, la differenza (sia per i ceppi omologhi sia per quelli eterologhi) non risultava statisticamente significativa.

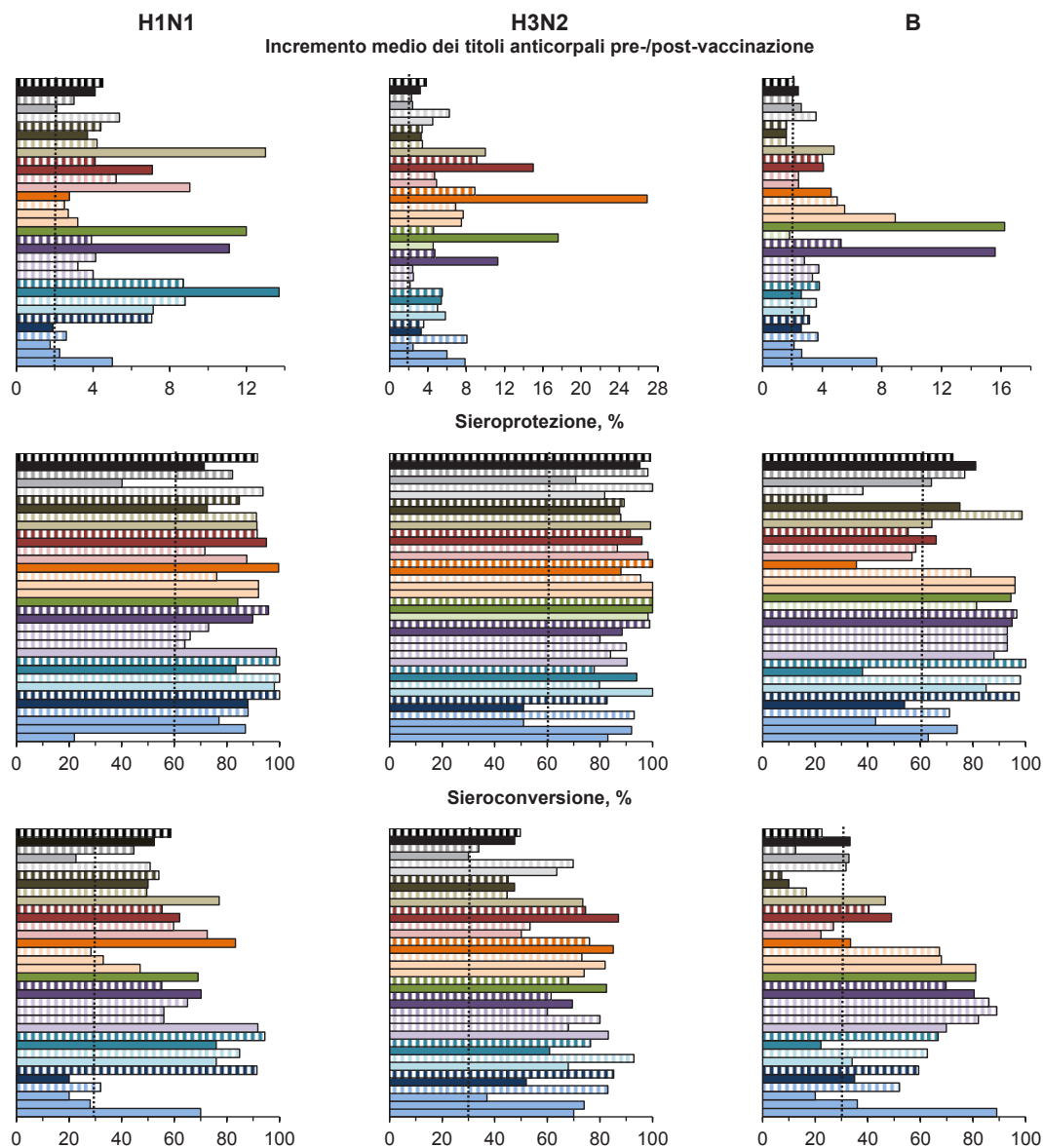
Una posizione centrale nello sviluppo clinico del aTIV è occupata dallo studio randomizzato di Fase III condotto da Frey et al. [71]. L'analisi è stata condotta su 7.109 anziani, dei quali il 36,2% presentava almeno una patologia concomitante. Questo lavoro mostrò la coerenza (bioequivalenza) tra i diversi lotti del vaccino poiché gli IC al 95% di GMT tra le singole paia dei tre lotti testati ricadevano nell'intervallo tra 0,67 e 1,5. I risultati dello studio hanno evidenziato il superamento

dei criteri CHMP per tutti i ceppi valutati, sia omologhi che eterologhi. Gli autori hanno inoltre rilevato una maggior immunogenicità (GMT e ΔSCR) nei soggetti immunizzati con aTIV rispetto ai soggetti trattati con vaccino non adiuvato sia nell'analisi dell'intera popolazione sia nei soggetti ad alto rischio, evidenziando una significativa superiorità esclusivamente per H3N2.

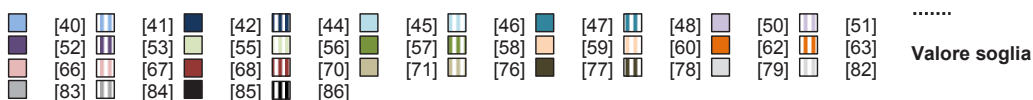
Persistenza anticorpale. I dati fino ad ora descritti si riferiscono a parametri d'immunogenicità valutati approssimativamente 1 mese dopo la vaccinazione. In letteratura sono pubblicati anche studi che hanno investigato la persistenza degli anticorpi fino a un anno dopo la vaccinazione con aTIV. Il primo

FIGURA 6

INCREMENTO MEDIO DEI TITOLI ANTICORPALI PRE-/POST-VACCINAZIONE (MEAN-FOLD INCREASE – MFI), TASSI DI SIEROPROTEZIONE (SEROPROTECTION RATE – SPR) E DI SIEROCONVERSIONE (SEROCONVERSION RATE – SCR) VERSO I CEPII OMOLOGHI ELICITATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59®, PER STUDIO E CEPP



Legenda:



studio clinico disponibile [40], condotto in tre stagioni consecutive (a partire dalla stagione 1992/1993) mostrò che dopo 360 giorni dalla prima dose, nel gruppo dei soggetti vaccinati con aTIV MFI superava il valore di 2 per tutti i tre ceppi (H1N1: 2,2; H3N2: 2,4; B: 2,5). I valori

di GMT nel gruppo dei vaccinati con aTIV erano più elevati rispetto a quelli riscontrati nel gruppo dei soggetti immunizzati con il vaccino non adiuvato (H1N1: 38 vs 33; H3N2: 57 vs 55; B: 20 vs 14). Un risultato simile fu osservato anche a distanza di 6 mesi dopo la seconda

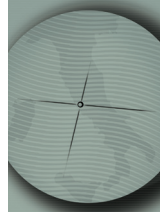
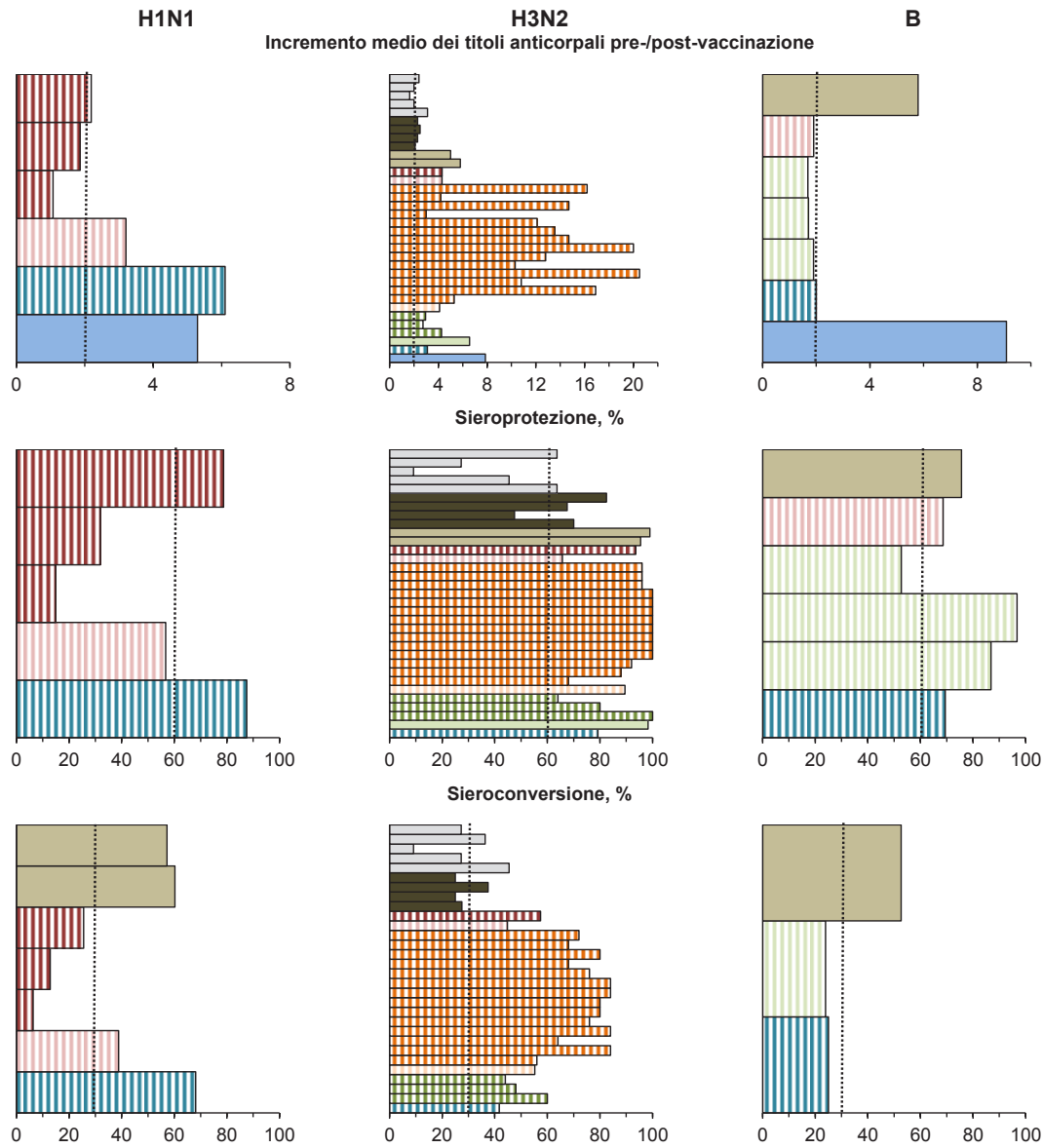


FIGURA 7

INCREMENTO MEDIO DEI TITOLI ANTICORPALI PRE-/POST-VACCINAZIONE (MEAN-FOLD INCREASE – MFI), TASSI DI SIEROPROTEZIONE (SEROPROTECTION RATE – SPR) E DI SIEROCONVERSIONE (SEROCONVERSION RATE – SCR) VERSO I CEPPI ETEROLOGHI ELICITATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59®, PER STUDIO E CEPPO



Legenda:

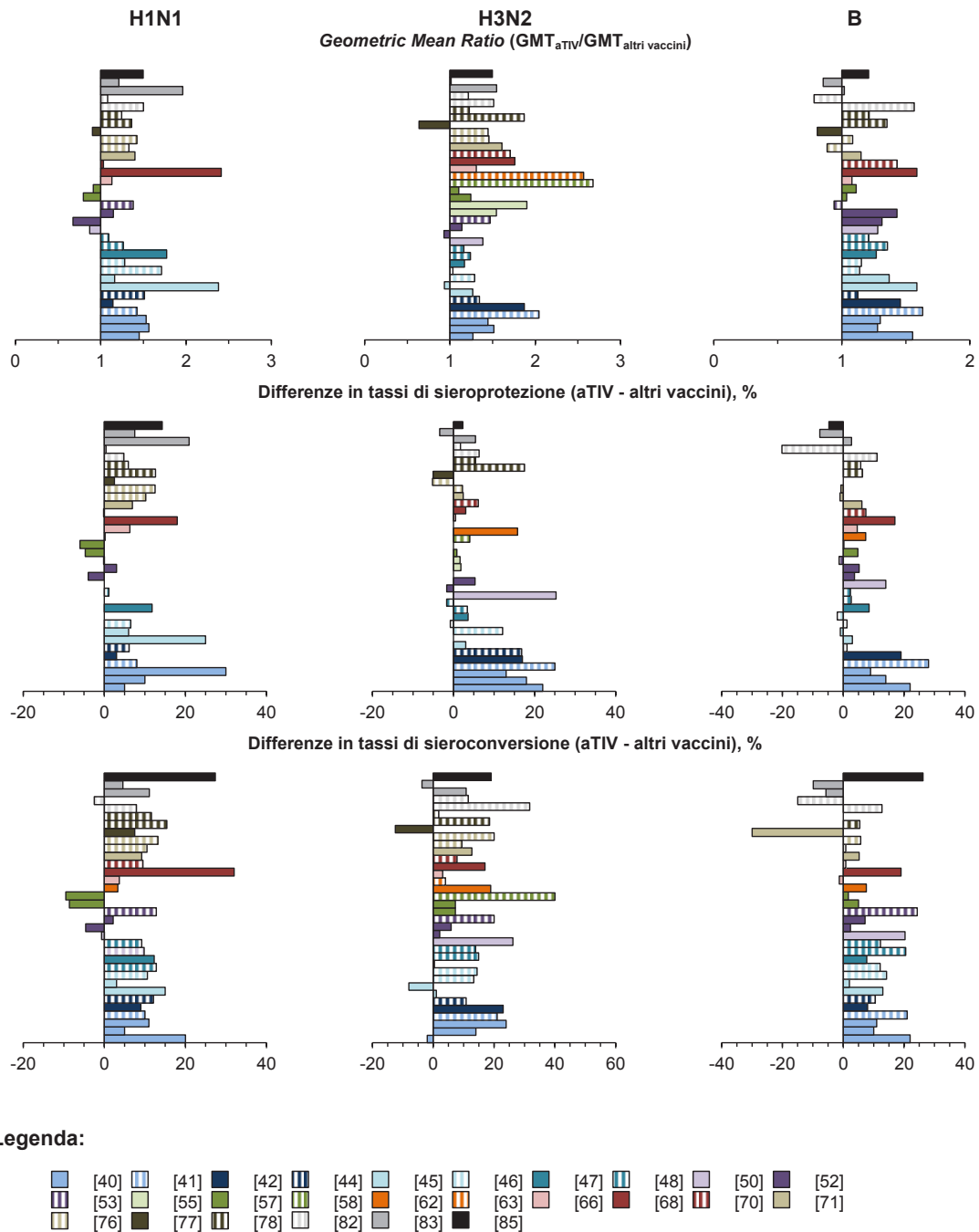
- [40]
 - [48]
 - [55]
 - [56]
 - [58]
 - [60]
 - [63]
 - [67]
 - [70]
 - [71]
 - [77]
 - [79]
 -
- Valore soglia

e la terza dose di vaccino [40]. Ruf et al. [52] dimostrarono un alto livello di persistenza anticorpale fino a 8 mesi post-vaccinazione con aTIV; il valore soddisfaceva il criterio di sieroprotezione di CHMP (i.e. > 60%). Nei soggetti in terapia anticoagulante orale cronica, gli anticorpi emoagglutinoinibenti persistevano

ad alti livelli (e comunque statisticamente superiori rispetto ai livelli pre-vaccinali) per almeno 70 giorni post-vaccinazione [59]. Song et al. [70] riscontrarono che, a 6 mesi dalla vaccinazione con aTIV, MFI per tutti i tre ceppi era > 2 (a differenza del vaccino non adiuvato). I parametri di SPR e SCR erano

FIGURA 8

RAPPORTO TRA LE MEDIE DEI TITOLI ANTICORPALI (GEOMETRIC MEAN RATIO – GMR), DIFFERENZE NEI TASSI DI SIEROPROTEZIONE E DI SIEROCONVERSIONE VERSO I CEPPI OMOLOGHI ELICITATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59® RISPETTO AD ALTRI TIPI DI VACCINO, PER STUDIO E CEPP



anche più alti rispetto al vaccino convenzionale e superavano i corrispettivi criteri CHMP per i ceppi appartenenti a H1N1 e H3N2. Nello studio di Frey et al. [71], i soggetti vaccinati con aTIV presentavano titoli anticorpali leggermente più alti rispetto agli anziani immunizzati con il vaccino tradizionale sia 6 mesi sia un

anno dopo la vaccinazione. Tale differenza raggiungeva la significatività statistica per il ceppo H3N2 omologo. Scheifele et al. [76] stabilirono che SPR verso H1N1 e H3N2, a distanza di 6 mesi dalla vaccinazione con aTIV, soddisfaceva ancora il criterio di CHMP ed era più alto rispetto al vaccino non adjuvato

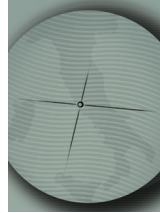
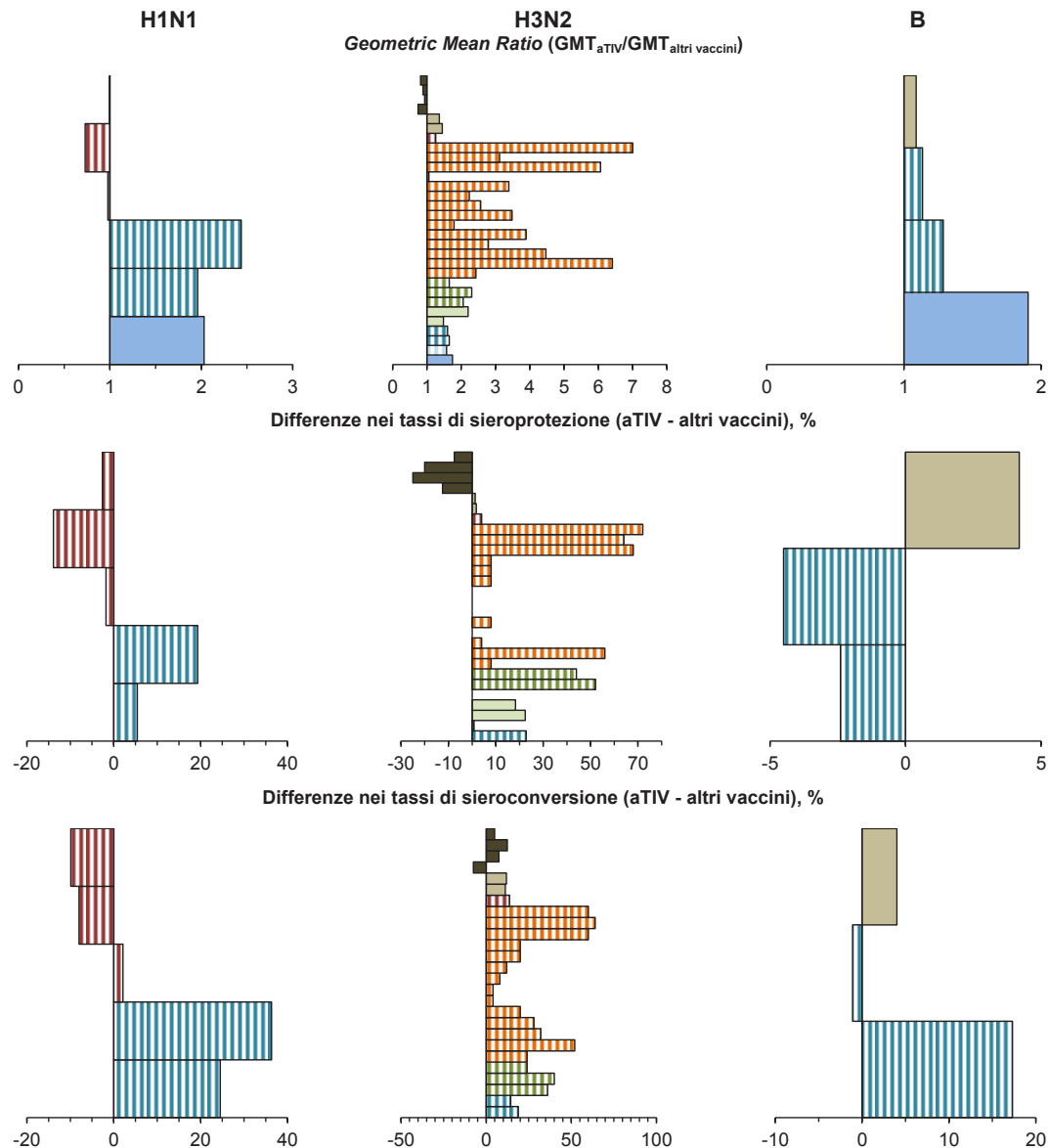


FIGURA 9

RAPPORTO TRA LE MEDIE DEI TITOLI ANTICORPALI (GEOMETRIC MEAN RATIO – GMR), DIFFERENZE NEI TASSI DI SIEROPROTEZIONE (SEROPROTECTION RATE – SPR) E DI SIEROCONVERSIONE (SEROCONVERSION RATE – SCR) VERSO I CEPPI ETEROLOGHI ELICITATI DAL VACCINO ADIUVATO CON MF59® RISPETTO AD ALTRI TIPI DI VACCINO, PER STUDIO E CEPPO



Legenda:

■ [40] ■ [41] ■ [48] ■ [55] ■ [58] ■ [63] ■ [70] ■ [71] ■ [77]

e a quello *split* intradermico. Seo et al. [78] documentarono un alto livello di persistenza (a 6 mesi) degli anticorpi contro H3N2. Levin et al. [82] dimostrarono che a distanza di 3 mesi dopo la vaccinazione con aTIV il parametro di MFI superava il criterio CHMP per tutti e tre i ceppi omologhi, mentre SPR e SCR lo

superavano per H1N1 e H3N2.

Co-somministrabilità con i vaccini antipneumococcici. La possibilità di co-somministrazione del vaccino anti-influenzale con quello antipneumococcico implica la necessità di una valutazione sia in termini di sicurezza che di immunogenicità

specifica. Pertanto, la co-somministrazione di aTIV è stata valutata sia con il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente [84] sia con quello coniugato 13-valente [86]. Entrambi gli studi hanno concluso che la co-somministrazione di aTIV con i vaccini antipneumococcici non interferisce con la risposta immunologica né provoca un incremento significativo di reattogenicità e, quindi possono essere co-somministrati nella pratica vaccinale di *routine*.

Immunogenicità negli anziani ad alto rischio. aTIV è particolarmente indicato per gli anziani con patologie croniche concomitanti [24]. Oltre allo studio pivotale di Frey et al. [71] che analizzò anche un sottogruppo di persone ad alto rischio, altri studi esaminarono l'immunogenicità di aTIV nei soggetti con alcune patologie ad elevato impatto socio-sanitario. De Roux et al. [51] dimostrarono che aTIV è altamente immunogeno negli anziani affetti da BPCO, osservando che la terapia cronica con gli ormoni steroidei somministrati sia per via inalatoria che sistemica non interferiva con la risposta immune. Analogamente, gli anziani affetti da diverse patologie cardio- e cerebrovascolari non presentavano alcuna interazione tra aTIV e farmaci anticoagulanti orali, essendo il vaccino altamente immunogeno e sicuro in questo gruppo di popolazione [59]. Black et al. [75] eseguirono un'analisi *post-hoc*, basandosi sui dati di Frey et al. [71] riguardo all'immunogenicità di aTIV nei soggetti riceventi una terapia con le statine. Gli autori dimostrarono che aTIV è maggiormente immunogeno rispetto al vaccino tradizionale in questa sottocategoria di soggetti anziani. Inoltre, anche i soggetti emodializzati vaccinati con aTIV tendevano ad avere più alti parametri d'immunogenicità rispetto a quelli immunizzati con i vaccini classici a subunità sia a 1 mese che a 6 mesi post-vaccinazione [85].

Efficacia teorica. Alcuni autori hanno stimato l'efficacia teorica di aTIV. I risultati devono obbligatoriamente essere interpretati con cautela in quanto, non rientrando tra gli obiettivi primari dello studio, la numerosità campionaria era probabilmente inadeguata per evidenziare eventuali differenze (*underpowered*). In dettaglio, Pregliasco et al. [45] documentarono che tutti i tamponi orofaringei prelevati dai soggetti istituzionalizzati con sintomi associati a ILI e vaccinati con aTIV erano negativi per influenza. Frey et al. [71] non stabilirono alcuna significatività statistica di aTIV vs i vaccini

tradizionali in termini di ILI, riacutizzazione di malattie croniche preesistenti, utilizzo di risorse sanitarie e mortalità.

Ovviamente, in relazione al fatto che la vaccinazione antinfluenzale è altamente raccomandata per gli anziani dalle istituzioni e dalle società scientifiche, nessun studio clinico è stato condotto in condizioni controllate con placebo per le evidenti motivazioni etiche [39].

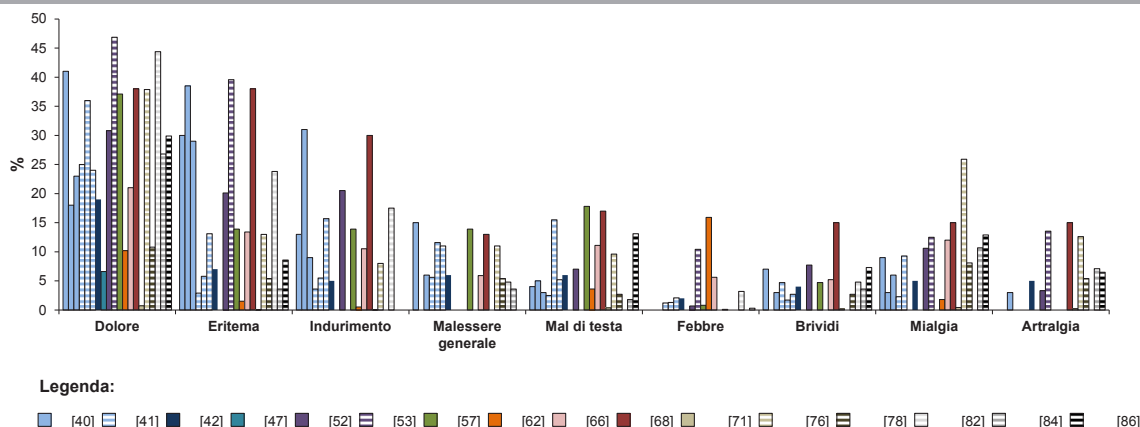
Efficacia sul campo

Tutti gli studi osservazionali sull'efficacia sul campo di aTIV identificati nella presente revisione sistematica sono stati precedentemente inclusi nella revisione sistematica/meta-analisi di Domnich et al. [39]. In breve, uno studio canadese [80] su popolazione istituzionalizzata e non mostrò un'efficacia sul campo (corretta statisticamente) complessiva del 58% (IC 95%: 5–82%) che saliva al 72% (IC 95%: 2–93%) se si consideravano esclusivamente i soggetti non istituzionalizzati. In contrapposizione a questo, lo studio di Puig-Barberà et al. [72] non evidenziava un'efficacia assoluta di aTIV significativa [efficacia sul campo corretta 43,2% (IC 95%: -111,2 - 84,7)], molto probabilmente a causa della ridotta numerosità dei casi. Riguardo all'*outcome* dell'ospedalizzazione per polmonite e/o influenza, tre di quattro studi stabilirono un'efficacia sul campo assoluta corretta statisticamente significativa {48% (IC 95%: 20–66%) [54], 69% (IC 95%:29–86%) [61], e 49% (IC 95%:30–60%) [81]}, mentre il quarto studio [74] pur evidenziando un'elevata efficacia non raggiungeva la significatività [87,8 (IC95%: -39,4–98,9)]. Inoltre, è stato dimostrato che l'uso di aTIV era associato ad una riduzione statisticamente significativa di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari [efficacia sul campo corretta 87% (IC 95%: 35–97%)] e cerebrovascolari acuti [efficacia sul campo corretta 93% (IC 95%: 52–99%)] [61]. Nello studio di Iob et al. [49] che coinvolse solo soggetti istituzionalizzati, l'efficacia sul campo di aTIV nel prevenire le ILI fu del 94% (IC 95%: 47–100%).

Un altro studio, particolarmente rilevante per la sua dimensione campionaria ($N = 170.988$ persone-stagioni) e per il suo svolgimento in tre stagioni influenzali consecutive, [64] dimostrò che aTIV, rispetto ai vaccini trivalenti non adiuvati, era in grado di ridurre le ospedalizzazioni per influenza e/o polmonite

FIGURA 10

FREQUENZA RELATIVA DEGLI EVENTI AVVERSI SOLLECITATI LOCALI E SISTEMICI DOPO L'IMMUNIZZAZIONE CON IL VACCINO ADIUVATO CON MF59®, PER STUDIO



del 25% (OR corretto 0,75; IC 95%: 0,57–0,98). Van Buynder et al. [80] trovarono un OR più basso e statisticamente significativo [0,37 (IC 95%: 0,14–0,96)] per l'influenza confermata in laboratorio tra gli anziani vaccinati con aTIV rispetto a quelli immunizzati con il vaccino convenzionale. Iob et al. [49] dimostrarono che aTIV era statisticamente superiore ai vaccini tradizionali nel prevenire l'ILI tra i soggetti istituzionalizzati [OR 0,66 (IC 95%: 0,53–0,82)]. In altri studi [73,74], sebbene gli anziani vaccinati con aTIV fossero meno a rischio di contrarre l'influenza o di essere ospedalizzati per polmonite/influenza rispetto ai soggetti immunizzati con il vaccino intradermico o virosomale, non è stata dimostrata la superiorità statistica.

Sicurezza e reattogenicità

La Figura 10 riassume gli eventi avversi locali e sistemici sollecitati riportati nei singoli studi. È evidente che il profilo di sicurezza e reattogenicità assomiglia molto al *pattern* osservato prima (Figura 4), infatti la maggior parte delle reazioni avverse erano di tipo locale. Analogamente, la maggior parte degli eventi avversi era di natura lieve.

In un grande studio ($N = 13.721$, di cui il 67% vaccinati con aTIV) di fase IV [43] è stato dimostrato che soltanto lo 0,3% dei vaccinati

con aTIV e lo 0,4% di quelli immunizzati con il vaccino tradizionale sviluppava nei primi 7 giorni un evento avverso che richiedeva terapia e probabilmente era riconducibile alla vaccinazione. Il lavoro di Villa et al. [65], estensione dello studio osservazionale di Mannino et al. [64] sulla sicurezza di aTIV, mostrò che i profili di sicurezza di aTIV e dei vaccini tradizionali a subunità erano comparabili. È da notare che, nonostante siano state somministrate più di 88 mila dosi di aTIV, gli eventi avversi erano molto rari. In particolare, gli autori non hanno trovato alcuna differenza tra i due vaccini in termini di eventi avversi di particolare interesse (*Adverse Events of Special Interest – AESI*) come anafilassi, epatite autoimmune, paralisi di Bell, convulsioni, patologie demielinizzanti, encefaliti, sindrome di Guillain-Barré, porpora trombocitopenica autoimmune e vasculiti.

Nello studio pivotale di Frey et al. [71], i tassi di reattogenicità globale erano più alti nel gruppo dei soggetti che aveva ricevuto aTIV rispetto a quello che aveva ricevuto il vaccino convenzionale (46% vs 33%). Tale differenza era dovuta principalmente agli eventi sollecitati locali (32% vs 17%), mentre la differenza relativa agli eventi avversi sollecitati sistemici era minore (32% vs 26%). Al contrario, gli eventi avversi non sollecitati (16% in entrambi i gruppi) e quelli seri (7% in entrambi i gruppi) erano ugualmente distribuiti tra i due gruppi.

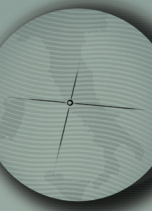
Bibliografia

- [1] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):144-56.
- [2] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* 2013;14(5):428-36.
- [3] Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1078-84.
- [4] Apostólico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res.* 2016;2016:1459394.
- [5] O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, Rappuoli R, Giudice GD. The history of MF59® adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(1):13-30.
- [6] Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine.* 2008;26(26):3209-22.
- [7] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(12):1733-41.
- [8] Allison AC. Squalene and squalane emulsions as adjuvants. *Methods.* 1999;19(1):87-93.
- [9] Fox CB. Squalene emulsions for parenteral vaccine and drug delivery. *Molecules.* 2009;14(9):3286-312.
- [10] Koivisto PVI, Miettinen TA. Increased amount of cholesterol precursors in lipoproteins after ileal exclusion. *Lipids.* 1988;23(10):993-6.
- [11] Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol.* 1992;11(2):100-5.
- [12] O'Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine.* 2012;30(29):4341-8.
- [13] Tritto E, Mosca F, De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine.* 2009;27(25):3331-4.
- [14] Khurana S, Chearwae W, Castellino F, Manischewitz J, King LR, Honorkiewicz A, et al. Vaccines with MF59 adjuvant expand the antibody repertoire to target protective sites of pandemic avian H5N1 influenza virus. *Sci Transl Med.* 2010;2(15):15ra5.
- [15] Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol.* 2000;68:55-64.
- [16] Alving CR, Grabenstein JD. Letter to the editor. *Exp Mol Pathol.* 2000;68(1):196-7.
- [17] Federal Register. Biological products; bacterial vaccines and toxoids; implementation of efficacy review; anthrax vaccine adsorbed; final order. *Fed Regist.* 2005;70:75180-98.
- [18] Matyas GR, Wassef NM, Rao M, Alving CR. Induction and detection of antibodies to squalene. *J Immunol Methods.* 2000;245(1-2):1-14.
- [19] Matyas GR, Rao M, Alving CR. Induction and detection of antibodies to squalene. II. Optimization of the assay for murine antibodies. *J Immunol Methods.* 2002;267(2):119-29.
- [20] Matyas GR, Rao M, Pittman PR, Burge R, Robbins IE, Wassef NM, et al. Detection of antibodies to squalene: III. Naturally occurring antibodies to squalene in humans and mice. *J Immunol Methods.* 2004;286(1-2):47-67.
- [21] Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine.* 2009;27(29):3921-6.
- [22] Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(9):1010-3.
- [23] An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Literature review on pediatric Flud® influenza vaccine use in children 6-72 months of age. Disponibile su: <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/assets/pdf/pediatric-pediatrique-flud-eng.pdf>.
- [24] Flud. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004166_031840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- [25] Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - coperture vaccinali medie. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=19.
- [26] World Health Organization (WHO). Definition of an older or elderly person. Disponibile su: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
- [27] Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. Disponibile su: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf.
- [28] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:p. CD004876.
- [29] Rohatgi A. WebPlotDigitizer. Disponibile su: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/>.
- [30] Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid*

- Based Healthc. 2015;13(3):132-40.
- [31] Martin JT. Development of an adjuvant to enhance the immune response to influenza vaccine in the elderly. *Biologicals*. 1997;25(2):209-13.
- [32] Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2673-80.
- [33] Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology*. 2003;49(3):177-84.
- [34] Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27(49):6959-65.
- [35] Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezman KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29(34):5785-92.
- [36] Ruiz-Aragón J, Molina Linde JM, Yang R, Márquez-Peláez S, Moya Cordero P, Rodríguez López R. Seguridad de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59. Revisión sistemática de la literatura. *Vacunas*. 2012;13(2):49-56.
- [37] Camilloni B, Basileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: a literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):553-63.
- [38] Food and Drug Administration (FDA). FDA Advisory Committee Briefing Document. Fluad, seasonal adjuvanted trivalent influenza vaccine. Disponibile su: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM461917.pdf>.
- [39] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(4):513-20.
- [40] Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 1999;17(2):99-104.
- [41] De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17(23-24):3094-101.
- [42] Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Frapagane E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(2):135-40.
- [43] Aggazzotti G, Righi E, Belelli E, Tanzi ML, Lambertini A, Ferrari L, et al. A phase IV trial of an adjuvanted vaccine. *J Prev Med Hyg*. 2010;42:26-9.
- [44] Baldo V, Menegon T, Buoro S, Scalici C, Vesco A, Perale S, et al. Vaccinazione antinfluenzale in anziani. Esperienza con vaccini adiuvati. *Ann Ig*. 1999;11:369-74.
- [45] Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, Speccher L, Masella P, Belloni A. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging (Milano)*. 2001;13(1):38-43.
- [46] Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R; "Mariutto" Collaborative Group. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine*. 2001;19(25-26):3472-5.
- [47] Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1268-74.
- [48] Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, Angiolelli G, Majori S, Floreani A, et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:517198.
- [49] Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect*. 2005;133(4):687-93.
- [50] Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Minuzzo M, Trivello R. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(11):843-5.
- [51] de Roux A, Marx A, Burkhardt O, Schweiger B, Borkowski A, Banzhoff A, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine*. 2006;24(10):1537-42.
- [52] Ruf BR, Colberg K, Frick M, Preusche A. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. *Infection*. 2004;32(4):191-8.
- [53] Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, Cannavò G, Bacilieri S, Panatto D, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit

- influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009;50(2):121-6.
- [54] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004;23(3):283-9.
- [55] Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine.* 2006;24(16):3063-5.
- [56] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Iorio AM. Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages. *Vaccine.* 2009;27(31):4099-103.
- [57] de Bruijn I, Meyer I, Gerez L, Nauta J, Giezeman K, Palache B. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. *Vaccine.* 2007;26(1):119-27.
- [58] Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine.* 2008;26(12):1525-9.
- [59] Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, Guercini F, Conti S, Ferrante F, et al. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6624-8.
- [60] Iorio AM, Neri M, Lepri E, Camilloni B, Basileo M, Sigismondi N, et al. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6615-9.
- [61] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine.* 2007;25(42):7313-21.
- [62] Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, Pellegrini M, Podda A. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing.* 2008;5:2.
- [63] Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine.* 2010;28(25):4123-9.
- [64] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
- [65] Villa M, Black S, Groth N, Rothman KJ, Apolone G, Weiss NS, et al. Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: results of a comparative study of MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1139-45.
- [66] Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:134.
- [67] Camilloni B, Neri M, Lepri E, Basileo M, Sigismondi N, Puzelli S, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine.* 2010;28(47):7536-41.
- [68] Della Cioppa G, Nicolay U, Lindert K, Leroux-Roels G, Clement F, Castellino F, et al. Superior immunogenicity of seasonal influenza vaccines containing full dose of MF59(®) adjuvant: results from a dose-finding clinical trial in older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):216-27.
- [69] Della Cioppa G, Nicolay U, Lindert K, Leroux-Roels G, Clement F, Castellino F, et al. A dose-ranging study in older adults to compare the safety and immunogenicity profiles of MF59®-adjuvanted and non-adjuvanted seasonal influenza vaccines following intradermal and intramuscular administration. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(6):1701-10.
- [70] Song JY, Cheong HJ, Noh JY, Seo YB, Choi WS, Cho GJ, et al. Long-term and cross-reactive immunogenicity of inactivated trivalent influenza vaccine in the elderly: MF59-adjuvanted vaccine versus unadjuvanted vaccine. *J Med Virol.* 2013;85(9):1591-7.
- [71] Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014;32(39):5027-34.
- [72] Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Arnedo-Pena A, Ruiz-García M, Pérez-Vilar S, Micó-Esparza JL, et al. Effectiveness of the 2010-2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza

- hospitalizations in adults: a case-case comparison, case-control study. *Vaccine*. 2012;30(39):5714–20.
- [73] Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martínez-Úbeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*. 2013;31(37):3995–4002.
- [74] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fludac®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(1):144–52.
- [75] Black S, Nicolay U, Del Giudice G, Rappuoli R. Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1224–8.
- [76] Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, Coleman B, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2460–73.
- [77] Camilloni B, Basileo M, Di Martino A, Donatelli I, Iorio AM. Antibody responses to intradermal or intramuscular MF59-adjuvanted influenza vaccines as evaluated in elderly institutionalized volunteers during a season of partial mismatching between vaccine and circulating A(H3N2) strains. *Immun Ageing*. 2014;11:10.
- [78] Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(7):989–96.
- [79] Camilloni B, Basileo M, Menculini G, Tozzi P, Iorio AM. Partial protection induced by 2011–2012 influenza vaccine against serologically evidenced A(H3N2) influenza virus infections in elderly institutionalized people. *Adv Exp Med Biol*. 2016;897:45–53.
- [80] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122–8.
- [81] Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine*. 2014;32(41):5290–4.
- [82] Levin Y, Kochba E, Shukarev G, Rusch S, Herrera-Taracena G, van Damme P. A phase 1, open-label, randomized study to compare the immunogenicity and safety of different administration routes and doses of virosomal influenza vaccine in elderly. *Vaccine*. 2016;34(44):5262–72.
- [83] Basileo M, Iorio A, Bartolini G, Bianchini C, Menculini G, Tozzi P, et al. Comparative study of immunogenicity of split, intradermal and MF59-adjuvanted influenza vaccines in elderly institutionalized subjects. *Procedia Vaccinol*. 2014:18–23.
- [84] Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, Chang HA, Choi MJ, Jeon JH, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults. *Vaccine*. 2015;33(36):4647–52.
- [85] Noh JY, Song JY, Choi WS, Lee J, Seo YB, Kwon YJ, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccines in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2902–8.
- [86] Song JY, Cheong HJ, Hyun HJ, Seo YB, Lee J, Wie SH, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in 60-year-old adults. *Vaccine*. 2017;35(2):313–20.
- [87] Piercy J, Ryan J, Megas F. Economic evaluation of MF59 adjuvanted vaccine against influenza in the high-risk elderly population in France. *J Med Econ*. 2004;7:1–18.
- [88] Baio G, Pammolli F, Baldo V, Trivello R. Object-oriented influence diagram for cost-effectiveness analysis of influenza vaccination in the Italian elderly population. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006;6(3):293–301.
- [89] Iannazzo S, Sacchi V. Valutazione farmaco-economica dei programmi di vaccinazione influenzale nella popolazione anziana italiana. *Farmaco-economia e Percorsi Terapeutici* 2009;10(2):59–72.
- [90] Lee BY, Ercius AK, Smith KJ. A predictive model of the economic effects of an influenza vaccine adjuvant for the older adult (age 65 and over) population. *Vaccine*. 2009;27(16):2251–7.
- [91] Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2011;52(1):1–8.
- [92] Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the health impact and cost-effectiveness of influenza vaccination with enhanced effectiveness in Canada. *PLoS One*. 2011;6(11):e27420.
- [93] Lee BY, Stalter RM, Bacon KM, Tai JH, Bailey RR, Zimmer SM, et al. Cost-effectiveness of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in adult hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):724–32.



- [94] Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):459-87. Erratum in: *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):489-90.
- [95] Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, García-Cenoz M. Estimación de impacto de la vacunación antigripal con adyuvante MF59 en población mayor de 64 años para el Sistema Nacional de Salud: efectos y costes. *Vacunas.* 2015;16(1):6-11.
- [96] Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-effectiveness and public health effect of influenza vaccine strategies for U.S. elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(10):2126-31.



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

INTRODUZIONE

In Italia, la spesa in prevenzione è approssimativamente pari al 4% della spesa sanitaria totale, valore che risulta inferiore a quello programmato del 5% [1]. La spesa per i vaccini è solo lo 0,3% della spesa sanitaria totale che corrisponde all'incirca a € 5 pro-capite [2]. Va sottolineato che la spesa totale per i vaccini è esigua: essa, ad esempio, equivale alla spesa per il trattamento inappropriato con gli antibiotici o con gli inibitori della pompa protonica [3].

A fronte dell'imperativo di raggiungere la copertura vaccinale antinfluenzale del 75% negli over 65enni prevista dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [4], della disponibilità di quattro diverse formulazioni vaccinali (vedi Capitolo 3), dell'assenza di una raccomandazione esplicita su quali siano i vaccini più appropriati nella popolazione anziana, nonché di una crescente pressione finanziaria sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), i decisori politici dovrebbero individuare la strategia migliore per la prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze in questa fascia di età particolarmente fragile. Al fine di supportare i decisori politici nell'allocatione delle risorse limitate (scelte che dovrebbero essere basate sulle evidenze scientifiche), l'utilizzo delle analisi economiche diventa sempre più frequente nel contesto italiano; tra queste ultime, l'analisi di costo-efficacia può

essere considerata un *gold standard*.

La revisione sistematica riportata nel Capitolo 4 ha permesso di individuare 10 lavori farmaco-economici [5-14] relativi all'uso del vaccino inattivato trivalente adiuvato con MF59[®] (*adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine* - aTIV) nella popolazione anziana; tra questi, tre sono italiani [5-7].

Baio et al. [5] hanno calcolato il beneficio incrementale netto in funzione di diversi valori soglia della disponibilità a pagare (*willingness-to-pay*). È stato dimostrato che sia il vaccino standard che quello adiuvato sono scelte dominanti (benefici maggiori associati a costi minori) rispetto alla non vaccinazione. Nell'analisi probabilistica hanno inoltre stabilito che aTIV è più costo-efficace rispetto ai vaccini non adiuvati: la probabilità che la scelta del vaccino adiuvato produca un beneficio incrementale netto positivo era sempre maggiore di 0,5, indipendentemente dal valore soglia della disponibilità a pagare che veniva considerato. Iannazzo e Sacchi [6] hanno raggiunto risultati simili: l'uso di aTIV si è dimostrata una strategia dominante rispetto sia alla non vaccinazione sia all'uso del vaccino convenzionale. Infatti, la vaccinazione standard porterebbe ad un incremento dei costi del 4,6% rispetto alla non vaccinazione, mentre quella con il vaccino adiuvato ridurrebbe i costi del 6,8% (circa € 74 milioni) [7].

È stato riscontrato che la sostituzione di TIV con aTIV nell'immunizzazione degli

anziani francesi ad alto rischio è una strategia altamente costo-efficace. In particolare, il rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER) per un anno di vita guadagnato è risultato pari a € 3.759, € 17.496 e € 4.821 rispettivamente per i virus H3N2, H1N1 e B. Inoltre, nel caso di un'epidemia particolarmente aggressiva (i.e. con un tasso di attacco del 10%), la vaccinazione con aTIV risulterebbe *cost-saving* [8]. Analogamente, la vaccinazione con aTIV degli anziani in Spagna eviterebbe in una sola stagione più di 113 mila casi d'influenza e 24 mila ospedalizzazioni per diverse complicanze associate all'infezione, con un risparmio totale di circa € 80 milioni [9].

Negli Stati Uniti, la vaccinazione degli over 65enni con aTIV (invece del vaccino standard) risulta dominante dalla prospettiva della società persino quando la differenza di costo tra i due vaccini è di \$ 30. Risultati analoghi emergono dalla prospettiva del terzo pagante [10]. Una valutazione statunitense più recente [11] ha confrontato varie strategie con diverse classi di età tramite un modello dinamico. In particolare, la strategia nella quale gli over 65enni vengono immunizzati con aTIV, mentre le classi di età più giovani con il vaccino inattivato quadrivalente (*Quadrivalent Influenza Vaccine* – QIV) (a seconda del livello di *matching* e dell'intensità della circolazione del virus) potrebbe ridurre i casi di influenza di 11.166–1.329.200, ospedalizzazioni di 1.365–43.674 e morti di 421–11.320 rispetto all'uso di QIV in tutte le coorti di età. Tale riduzione corrisponde a 3.003–94.084 anni di vita ponderati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years* – QALY) guadagnati e un risparmio di \$ 27–934 milioni. Raviotta et al. [12] hanno stimato che un programma di vaccinazione degli anziani con aTIV sarebbe preferibile (rispetto al vaccino standard) nel caso in cui l'efficacia relativa di aTIV ecceda del 15%. Si è stimato che aTIV è superiore (efficacia sul campo relativa corretta statisticamente) al vaccino standard del 25% nel prevenire le ospedalizzazioni per polmonite e/o influenza [15] e del 63% nel prevenire l'infezione confermata in laboratorio [16].

In Canada, l'uso di aTIV negli anziani è risultato altamente costo-efficace (ICER = \$ 2.111/QALY); tuttavia questa strategia è risultata dominata (ICER = \$ 1.612/QALY) dalla strategia nella quale l'implementazione di aTIV era allargata per includere anche i bambini piccoli (attualmente il Canada è l'unico Paese dove

aTIV è autorizzato per l'uso pediatrico) [13]. Infine, la vaccinazione con aTIV potrebbe essere una soluzione costo-efficace anche nei pazienti emodializzati (età media di 64 anni) [14].

Nella maggior parte degli studi riportati sopra e in tutti gli studi italiani, aTIV è stato confrontato con la strategia della non vaccinazione e con il vaccino trivalente non adiuvato standard (*Trivalent Influenza Vaccine* – TIV). Tuttavia, l'ingresso nel mercato del vaccino trivalente intradermico (*IntraDermal Trivalent Influenza Vaccine* – ID-TIV) e più recentemente di QIV rende queste analisi quantomeno incomplete. L'obiettivo di questo capitolo è di confrontare, in termini di costo-efficacia, aTIV con le altre opzioni disponibili per la prevenzione dell'influenza nell'anziano, aggiornando la situazione al mercato attuale.

METODI

Overview del modello e dell'analisi economica

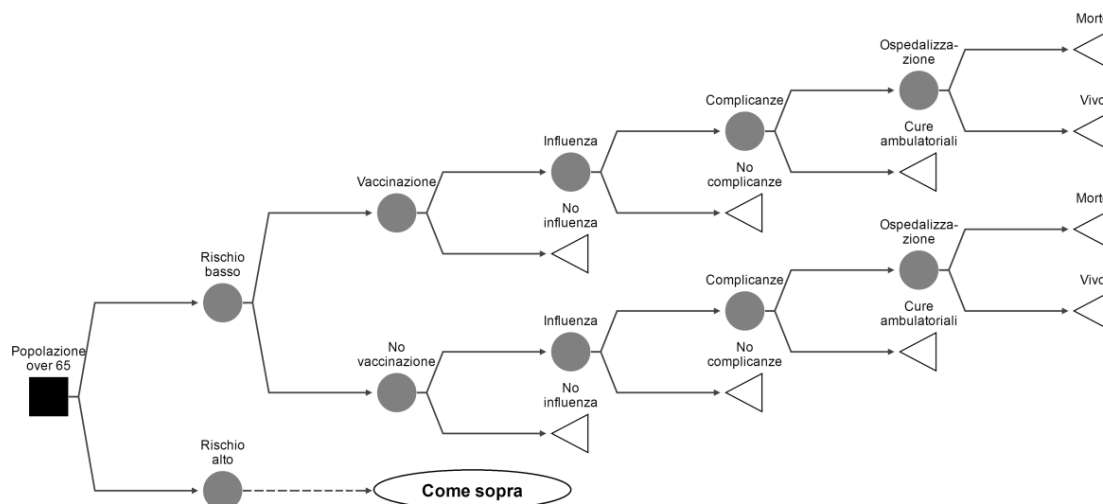
Si è costruito un modello decisionale (TreeAge Pro 2017, TreeAge Software Inc) con l'obiettivo di comparare in termini di costi e di durata della vita ponderata per la qualità (QALY) l'impatto delle seguenti strategie vaccinali:

- aTIV
- TIV
- QIV
- ID-TIV

Ciascuna di queste strategie è stata comparata anche con la strategia di non vaccinazione. La popolazione di studio del modello (soggetti di età ≥ 65 anni) è stata suddivisa in due gruppi: anziani a basso rischio e ad alto rischio (vedi di seguito). Ciascun individuo che entra nel modello, può ricevere una delle strategie vaccinali oggetto del confronto (secondo la copertura assunta, vedi di seguito) oppure la non vaccinazione. Il rischio di contrarre l'influenza dipenderà dal tipo di vaccinazione ricevuta (quindi dall'efficacia del vaccino) e dal tasso d'attacco. All'eventualità di contrarre l'influenza si associa un rischio di complicanza che può essere trattata ambulatorialmente o necessitare di ricovero ospedaliero. Infine, in caso di ospedalizzazione, vi è un rischio di morte dovuto alla complicanza considerata. Una versione stilizzata del modello è illustrata nella Figura 1.

L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del SSN e l'orizzonte temporale dell'analisi è di un

FIGURA 1

 VERSIONE STILIZZATA DEL MODELLO DECISIONALE
(LA STESSA STRUTTURA VIENE CONSIDERATA PER CIASCUN VACCINO)


anno. Da notare, comunque, che i benefici in termini di anni di vita sono stati valutati per tutta l'aspettativa di vita della popolazione dello studio. La principale misura di beneficio considerata sono i QALY. Per tenere conto dell'incertezza e della variabilità attorno ai parametri del modello, abbiamo effettuato un'analisi di sensibilità ad una via su tutti i parametri del modello e un'analisi probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA) di secondo grado, con 10.000 simulazioni Monte Carlo.

Dati e fonti

Popolazione dello studio

Il dato relativo alla numerosità della popolazione anziana italiana proviene dalla rilevazione annuale condotta dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) "Popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile" [17]. Al 1° gennaio 2016 i soggetti di età ≥ 65 anni erano 13.369.754.

La popolazione dello studio è stata suddivisa in due gruppi: anziani a basso e ad alto rischio, poiché è noto [18] che le persone con malattie croniche sottostanti hanno un rischio maggiore di sviluppare forme gravi di influenza con complicanze e, di conseguenza, hanno una maggiore probabilità di essere ospedalizzate. Il 55,9% degli over 65enni appartiene al gruppo a basso rischio e il 44,1% alla categoria dei soggetti ad alto rischio. Tale dato è stato ottenuto dal

Rapporto Annuale elaborato dall'ISTAT [19] che riporta le percentuali di persone di età ≥ 65 anni con almeno una malattia cronica grave. Le cronicità considerate sono state: diabete, infarto del miocardio, angina pectoris, altre malattie del cuore, ictus, emorragia cerebrale, bronchite cronica, enfisema, cirrosi epatica, tumore maligno (inclusi linfoma/leucemia), parkinsonismo, malattia di Alzheimer e demenze. È importante sottolineare che queste patologie sono elencate nella lista delle condizioni di rischio nelle raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza emanate ogni anno dal Ministero della Salute italiano [20]. Per l'analisi di sensibilità è stato ritenuto accettabile applicare una variazione del 20% (anziani a basso rischio: 44,7%–67,1%; anziani ad alto rischio: 35,3%–52,9%). I dati considerati sono coerenti con le stime di Ryan et al. [21]; quest'ultime sono state utilizzate in una ricerca italiana precedente [22].

Coperture vaccinali

Attualmente, in Italia non sono disponibili dati (che coprono l'intera popolazione e più stagioni) sulle coperture vaccinali suddivisi per anziani a basso e ad alto rischio. Riteniamo tuttavia che l'assunzione della stessa probabilità di essere vaccinati per i soggetti a basso e ad alto rischio, utilizzato nei modelli precedenti, sia poco plausibile. Infatti, la revisione sistematica di Yeung et al. [23] sottolinea che la

presenza di cronicità è un fattore indipendente [Odds Ratio (OR) 1,4–13,7] della vaccinazione antinfluenzale. Pertanto, per parametrizzare il nostro modello sono state utilizzate percentuali di coperture vaccinali specifiche per i due gruppi di popolazione analizzati (anziani a basso e ad alto rischio). Le percentuali sono state calcolate utilizzando i seguenti dati: (i) copertura vaccinale nella popolazione anziana generale [media delle ultime 10 stagioni (esclusa quella pandemica) pari al 59,9% [24]; (ii) risultati della sorveglianza PASSI d'argento [25] che ha osservato una maggiore adesione alla vaccinazione, di circa il 20%, dei soggetti anziani a rischio/con segni di fragilità/disabili rispetto a quelli a basso rischio.

Le coperture vaccinali specifiche per i due gruppi sono state ottenute risolvendo la seguente equazione:

$$(P_{\text{basso rischio}} \times c) + [P_{\text{alto rischio}} \times (1.2 \times c)] = 59,9\%$$

dove c è la copertura vaccinale negli anziani a basso rischio. Quindi:

- copertura vaccinale negli anziani a basso rischio = 55,1% ($\pm 20\%$: 44,1%–66,1%);
- copertura vaccinale negli anziani ad alto rischio = 66,0% ($\pm 20\%$: 52,8%–79,2%).

Tasso di attacco di influenza

Attualmente in letteratura non sono disponibili dati relativi al tasso d'attacco per l'influenza (rischio base) per i soggetti anziani non vaccinati. Pertanto, questo parametro è stato ricostruito partendo dalla meta-analisi di Iannazzo et al. [7] sull'incidenza della sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness* – ILI)

nei soggetti anziani italiani non vaccinati. Il loro modello bayesiano a effetti casuali definisce un tasso d'attacco per ILI del 16,8% (IC 95%: 6,6–33,1%). In seguito sono stati elaborati i dati della sorveglianza virologica Influnet [26] dalla stagione 2008/09: il virus influenzale è stato identificato mediamente (7 stagioni esclusa quella pandemica) nel 32,1% dei campioni provenienti da pazienti con ILI. Per ottenere il tasso di attacco per l'influenza le due probabilità sono state moltiplicate, ottenendo un valore pari al 5,4% (2,1–10,6%). Questo valore è perfettamente in linea con il tasso di attacco del 5,7% utilizzato in un'analisi di costo-efficacia condotta su anziani statunitensi [27]. Il dato di Chit et al. [27] deriva da una meta-analisi effettuata sui bracci placebo di studi randomizzati e controllati sugli anziani.

Tipo e probabilità di complicanze

Il tipo e le probabilità delle singole complicanze da influenza sono stati estratti dallo studio di Meier et al. [18] e sono riportate in Tabella 1.

Probabilità di care seeking e di ospedalizzazione

Sessa et al. [28] hanno stimato che approssimativamente il 60% dei pazienti con ILI consulti il Medico di Medicina Generale (MMG). Tuttavia, in questo articolo i dati relativi alla popolazione anziana non sono disponibili. Pertanto, per il nostro studio abbiamo considerato il dato relativo al *care seeking*, specifico per gli ultrasessantacinquenni, estrapolato da Perotta

TABELLA 1

TIPO E PROBABILITÀ DI COMPLICANZE A SEGUITO DELL'INFLUENZA NEGLI ANZIANI A BASSO E ALTO RISCHIO (ADATTATO [18])

COMPLICANZA	ANZIANI A BASSO RISCHIO		ANZIANI AD ALTO RISCHIO	
	STIMA, %	IC 95%, %	STIMA, %	IC 95%, %
Bronchite	2,69	2,38–3,02	3,46	3,05–3,90
Polmonite	1,04	0,86–1,26	1,31	1,06–1,60
Infezione del tratto respiratorio non specificata	4,50	4,11–4,93	4,67	4,20–5,18
Complicanze cardiovascolari	0,09	0,04–0,17	0,80	0,61–1,03
Complicanze del sistema nervoso centrale	0,21	0,13–0,32	0,31	0,20–0,47
Complicanze renali	0,05	0,02–0,11	0,16	0,08–0,28
Otite media	0,21	0,13–0,32	0,15	0,07–0,27
Sanguinamento gastrointestinale	0,66	0,51–0,84	0,66	0,49–0,87

et al. [29]. Gli autori hanno riportato i risultati di tre stagioni dell'attività di Inluweb, un sistema di partecipazione volontaria online per il monitoraggio dell'influenza in Italia. Il parametro utilizzato nel modello è stato estratto da un diagramma a barre presente nel lavoro tramite il *software* WebPlotDigitizer [30] ed è pari al 38,6% (media di tre stagioni).

La probabilità di ospedalizzazione per complicanze dovute all'influenza confermata in laboratorio è stata estrapolata dal sistema di sorveglianza statunitense FluSurv-NET [31]. La media del tasso cumulativo di ospedalizzazioni registrato alla 17^a settimana di ogni anno tra gli over 65enni è risultato di 111,8 per 100,000 anziani considerando le stagioni dal 2009/2010 al 2015/2016. Applicando tale tasso alla popolazione italiana, analizzata nel presente studio, abbiamo potuto stimare un numero di ospedalizzazioni attese pari a 14.947. È tuttavia noto che i dati di ospedalizzazione rilasciati dal sistema di sorveglianza FluSurv-NET sono sottostimati per vari motivi. In particolare, un numero di casi può risultare falso negativo al test molecolare PCR (il test più utilizzato) e, quindi sfuggire al conteggio. Infatti, la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) nell'anziano ha una bassa sensibilità media pari al 63,5% [32,33].

Per correggere il numero di ospedalizzazioni è stata pertanto applicata la seguente formula [32,33]:

$$N_{\text{ospedalizzazioni corretti}} = N_{\text{ospedalizzazioni osservate}} \times 1 / \text{Sensibilità}_{\text{PCR}}$$

ottenendo 23.539 ospedalizzazioni. Rapportando tale numero al tasso di attacco del 5,4% e alla probabilità di sviluppare qualsiasi complicanza del 10,9% riportata da Meier (senza considerare i gruppi di rischio) [18], la probabilità corretta di ospedalizzazione risulta del 29,9% per l'intera popolazione di anziani con complicanze. Al fine di stratificare tale parametro per il gruppo a rischio è stato assunto che, similmente allo sviluppo di complicanze, gli anziani ad alto rischio abbiano una probabilità 1,3 volte maggiore di essere ospedalizzati. È stata risolta la seguente equazione:

$(P_{\text{basso rischio}} \times b) + [P_{\text{alto rischio}} \times (1.3 \times b)] = 29,9\%$,
dove b è la probabilità di ospedalizzazione negli anziani a basso rischio. Quindi:

- probabilità di ospedalizzazione negli anziani a basso rischio = 26,4% ($\pm 20\%$: 21,1%–31,7%).
- probabilità di ospedalizzazione negli anziani ad alto rischio = 34,3% ($\pm 20\%$: 27,4%–41,2%).

Probabilità di morte

La probabilità di morte a seguito d'influenza è un parametro molto variabile sia nelle analisi economiche pubblicate sia nella ricerca primaria (vedi Capitolo 2). Innanzitutto, la valutazione della mortalità legata all'influenza è spesso basata su modelli statistici di eccesso di mortalità durante la stagione influenzale. Ad esempio, i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno stimato che in 31 stagioni le morti attribuibili all'influenza nell'intera popolazione statunitense variavano di 14,5 volte (da un minimo di 3.349 a un massimo di 48.614) [34]. Tuttavia, questo approccio statistico, basato sullo studio dell'eccesso di mortalità, è stato criticato [35,36] per vari motivi. Infatti, oltre all'influenza, l'eccesso di mortalità invernale è anche determinato da altri fattori. Per esempio, il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), che spesso "mima" l'influenza, determina tassi di mortalità significativi nell'anziano [37]. Inoltre, è stato per esempio dimostrato che i soggetti che hanno un arresto cardiopolmonare d'inverno sopravvivono il 19% in meno rispetto a quelli che vengono colpiti nel corso dell'estate [38].

L'incertezza della scelta del parametro è ulteriormente condizionata dal fatto che i dati relativi alla mortalità spesso non sono stratificati per stato vaccinale. Per tutti questi motivi è stato deciso di adottare un approccio conservativo. È stato innanzitutto assunto che il decesso possa avvenire solo nei pazienti ospedalizzati. Arriola et al. [39] hanno documentato 23 morti per influenza su 600 pazienti ospedalizzati non vaccinati ≥ 65 anni. Siccome più del 90% del loro campione aveva almeno una malattia cronica sottostante, è stato assunto che la probabilità di morte negli anziani ad alto rischio fosse del 3,8%. Per gli anziani a basso rischio il dato è stato ridotto al 3,6% applicando come fattore correttivo il valore derivato dal rapporto tra le probabilità di decesso negli anziani ad alto e a basso rischio riportate da Meier [18]. Il dato di Meier [18] non è stato considerato utile ai fini del presente modello in quanto riferito ai casi complicati di cui non è nota la condizione di ospedalizzazione. Questi valori sono coerenti con la mortalità a seguito dell'ospedalizzazione negli anziani positivi alla PCR ottenuti da Puig-Barberà et al. [40]. Per l'analisi di sensibilità è stato utilizzato il seguente *range*: 1,2%–11,2% per i soggetti a basso rischio e 1,2%–12,2% per gli anziani ad alto rischio. Il limite superiore di mortalità è stato mutuato da Meier [18] mentre

il limite inferiore è stato definito abbattendo il valore inserito nel caso base di tre volte, considerando appunto che il rapporto tra valori del caso base e quelli massimi nei due gruppi sono pari a 3,1 e 3,2. Sono stati scelti intervalli ampi al fine di ovviare al problema d'incertezza attorno a questo parametro ed evidenziare i cambiamenti degli *outcome* farmaco-economici al variare della severità dell'epidemia.

Efficacia dei vaccini

L'efficacia assoluta di TIV nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio nell'anziano è stata stimata del 58% (IC 95%: 34–73%) in una meta-analisi pubblicata da Jefferson et al. [41]. L'efficacia degli altri tre vaccini (QIV, ID-TIV e aTIV) è stata ottenuta, aggiustando l'efficacia assoluta del TIV per l'efficacia relativa di ciascun vaccino.

Coudeville et al. [42] hanno stimato che l'efficacia relativa di ID-TIV vs TIV era del 16,5% (IC 95%: 12,7–20,1%), il che produce un'efficacia assoluta del ID-TIV del 67,6% (IC 95%: 65,4–69,7%).

aTIV è risultato più efficace rispetto al TIV del 25% (IC 95%: 2–43%) [15], generando un'efficacia assoluta del 72,5% (IC 95%: 59,2–82,9%). Il parametro coincide perfettamente con i risultati di Van Buynder et al. [16] che hanno stabilito un'efficacia assoluta di aTIV del 72% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio negli anziani non istituzionalizzati.

Siccome attualmente non è disponibile alcun dato sull'efficacia del QIV nell'anziano, il vantaggio relativo del secondo ceppo B è stato quantificato tramite una metodologia simile a quella pubblicata precedentemente [22]. Si è partiti dalla valutazione della frequenza di circolazione del virus B nell'anziano consultando i dati lombardi (13 stagioni) del sistema di sorveglianza virologica del Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT) che hanno evidenziato che il 17,9% degli isolati negli over 65enni appartiene al tipo B. Tale percentuale è conservativa dal momento che il dato nazionale sulla proporzione del virus B nell'anziano (10 stagioni) è del 5,1% [43]. Assumendo un livello medio di *mismatching* del 60,1% [22] e un'efficacia relativa del QIV vs TIV contro il virus B del 35% in caso di *mismatching* [44,45] si può stimare, pesando le tre probabilità, che il QIV abbia un'efficacia del

3,8% superiore rispetto a TIV e pari a 61,8%. Per il *range* (58,0%–64,3%) sono state considerate le situazioni di *matching* o di *mismatching* completi del virus B contenuto in TIV.

Costi

L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del SSN, per cui sono stati presi in esame solo i costi diretti sanitari. Per quel che riguarda il costo di acquisizione dei vaccini, sono stati considerati i prezzi *ex-factory*, mentre il costo di somministrazione è stato considerato pari a € 6,16 [46,47] per tutti i vaccini. I costi associati alle visite presso il MMG sono quelli relativi al tariffario delle prestazioni ambulatoriali fornite dal Ministero della Salute e risultano pari a € 20,66. Per le ospedalizzazioni sono state utilizzate le tariffe *Diagnosis-Related Group* (DRG) (pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale) [46,47] tranne che per le complicanze cardiache e del sistema nervoso centrale per le quali si è fatto riferimento ai valori riportati da Iannazzo [7], in cui gli autori hanno stimato che tali complicanze siano associate a più di un DRG e hanno calcolato una media ponderata per la frequenza degli episodi. Il costo del trattamento ambulatoriale delle complicanze da influenza è stato ottenuto da uno studio di Marchetti et al. [48], data l'assenza di fonti più recenti.

Qualità di vita

Nell'analisi si è scelto di utilizzare il QALY come parametro di valutazione dei benefici clinici, tenendo conto dell'impatto sulla qualità della vita dei soggetti di un episodio di influenza e soprattutto delle sue potenziali complicanze.

Sulla base dei dati ottenuti da uno studio condotto nel Regno Unito [49] nel quale si era utilizzato l'EQ-5D (EuroQol a 5 dimensioni) per stimare l'impatto dell'influenza sulla qualità di vita, abbiamo stimato la perdita di utilità annuale per un episodio di influenza pari a 0,0078. Per quel che riguarda invece la perdita di utilità dovuta alle complicanze, abbiamo utilizzato dati ottenuti dallo studio di Mullikin et al. [11] per polmonite (0,01041), bronchite (0,00904), altre infezioni del tratto respiratorio non definite (0,00904), otite media (0,01382), e complicanze cardiovascolari (0,1). Per quel che riguarda le restanti complicanze, data l'assenza

TABELLA 2

COSTI VACCINI, VISITE MEDICHE E COMPLICANZE TRATTATE IN AMBULATORIO O IN OSPEDALE		
CATEGORIA DI COSTO	Costo, €	NOTE
Prezzo TIV	5,35	Prezzo ex-factory
Prezzo aTIV	6,99	Prezzo ex-factory
Prezzo ID-TIV	6,99	Prezzo ex-factory
Prezzo QIV	11,08	Prezzo ex-factory
Costo di somministrazione vaccinale	6,16	Nomenclatore tariffario delle prestazioni aggiuntive, Accordo Collettivo Nazionale medici generici, 23 marzo 2005
Visite medico di base	20,66	Tariffario prestazioni ambulatoriali 2013, Ministero della Salute
Trattamento ambulatoriale complicanze (eccetto otite media)	80	Marchetti et al., 2007
Trattamento ambulatoriale otite media	50	Marchetti et al., 2007
Bronchite (ospedalizzazione)	1.832	DRG 097, bronchite e asma, età > 17 anni senza CC
Polmonite (ospedalizzazione)	2.291	DRG 090, polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC
Infezione del tratto respiratorio non specificata	4.422	DRG 080, infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC
Complicanze cardiache	3.544	Iannazzo, 2011
Complicanze renali	3.734	DRG 316, insufficienza renale
Complicanze a carico del sistema nervoso centrale	3.507	Iannazzo, 2011
Otite media	1.247	DRG 069, otite media e infezioni alte vie respiratorie, età > 17 anni senza CC
Emorragia gastrointestinale	2.091	DRG 175, emorragia gastrointestinale senza CC

di dati da Mullikin et al. [11], abbiamo utilizzato i valori presentati in uno studio condotto nel Regno Unito da Rothberg et al. [50], stimando una perdita di utilità pari a 0,0337 per complicanze renali e del sistema nervoso centrale trattate in ambulatorio e pari a 0,0375 per le stesse complicanze trattate in ospedale.

RISULTATI

Caso base

Considerando la coorte dei soggetti di età ≥ 65 anni, pari a 13.369.754, i risultati mostrano i valori medi, per ciascun soggetto, di efficacia e di costo. Il costo di ciascuna strategia (i quattro vaccini e la non vaccinazione) e il rispettivo numero di QALY sono mostrati nella Tabella 3 e fanno riferimento al caso base. La strategia meno costosa e meno efficace è la non vaccinazione, mentre la strategia più efficace

risulta quella che utilizza aTIV.

aTIV è costo-efficace rispetto a TIV, con un ICER pari a € 4.527/QALY, sensibilmente inferiore al valore soglia posto a € 30.000/QALY. Se aTIV è confrontato con la non vaccinazione, risulta ugualmente costo-efficace con un ICER di € 10.750/QALY (nello stesso confronto TIV registra un ICER più elevato pari a € 12.305/QALY). Due vaccini, QIV e ID-TIV risultano dominati da aTIV, cioè rispetto ad aTIV sono più costosi e meno efficaci, rimanendo comunque più costosi ma anche più efficaci della non vaccinazione (Tabella 4).

Abbassando il prezzo d'acquisto dei vaccini in comparazione (TIV: € 2,14; ID-TIV: € 4,89; QIV: € 5,54) e mantenendo il prezzo di aTIV di € 6,99, i valori di ICER rimangono al di sotto di € 30.000/QALY comparato con TIV e QIV (aTIV vs TIV: € 24.479/QALY; aTIV vs QIV: € 10.750/QALY) e leggermente superiore ad € 30.000/QALY nel confronto con ID-TIV (€ 33.040/QALY).

TABELLA 3

COSTI ED EFFICACIA DI CIASCUNA STRATEGIA ANALIZZATA (CASO BASE)		
STRATEGIA	Costo, €	EFFICACIA, QALY
Non vaccinazione	6,23	8,960458
TIV	10,92	8,960839
aTIV	11,35	8,960935
ID-TIV	11,54	8,960902
QIV	14,21	8,960864

TABELLA 4

CONFRONTO TRA LE STRATEGIE ESAMINATE IN TERMINI DELLE DIFFERENZE INCREMENTALI E DEL RAPPORTO INCREMENTALE DI COSTO-EFFICACIA (INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO – ICER) (CASO BASE)			
CONFRONTO STRATEGIE	COSTO INCREMENTALE, €	EFFICACIA INCREMENTALE, QALY	ICER, €/QALY
TIV vs non vaccinazione	4,69	0,000381	12.305
aTIV vs TIV	0,43	0,000095	4.527
ID-TIV vs aTIV	0,19	Negativa	Dominata
QIV vs aTIV	2,86	Negativa	Dominata
aTIV vs non vaccinazione	5,12	0,000477	10.750

ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA

Data l'incertezza che accompagna tutti i parametri inseriti nel modello, è necessario svolgere alcune analisi di sensibilità, facendone variare i valori da un minimo ad un massimo, in accordo con gli intervalli descritti precedentemente nella parte relativa ai dati. I risultati dell'analisi di sensibilità tendono a confermare la solidità del caso base in quanto i risultati mostrano prevalentemente una bassa variazione. Poiché le alternative confrontabili sono, come si è visto, aTIV, TIV, e la non vaccinazione, è stata fatta una analisi di sensibilità univariata di aTIV vs TIV e di aTIV vs non vaccinazione.

Confrontando aTIV e TIV, si evince che solamente quattro parametri hanno un sostanziale effetto sull'ICER. Il primo è l'efficacia di TIV: nel caso di massima efficacia di TIV, aTIV risulterebbe dominato, mentre con l'efficacia minima di TIV, aTIV diventerebbe dominante. Come era da attendersi, l'efficacia attribuita al singolo vaccino determina una rilevante variabilità nel risultato finale. Il secondo parametro è l'efficacia di aTIV: quando è massima l'ICER di aTIV si riduce a € 222/QALY, mentre l'efficacia minima fa crescere l'ICER di aTIV a € 119.477/QALY. Il terzo e quarto parametro sono rappresentati dal prezzo di acquisizione dei due vaccini. Al

prezzo minimo di TIV l'ICER di aTIV cresce a € 24.479/QALY, mentre al prezzo massimo diventa dominante. Altre variabili, quali il tasso di attacco, le probabilità e i costi di ospedalizzazione e le disutilità influiscono in maniera trascurabile sui risultati del caso base.

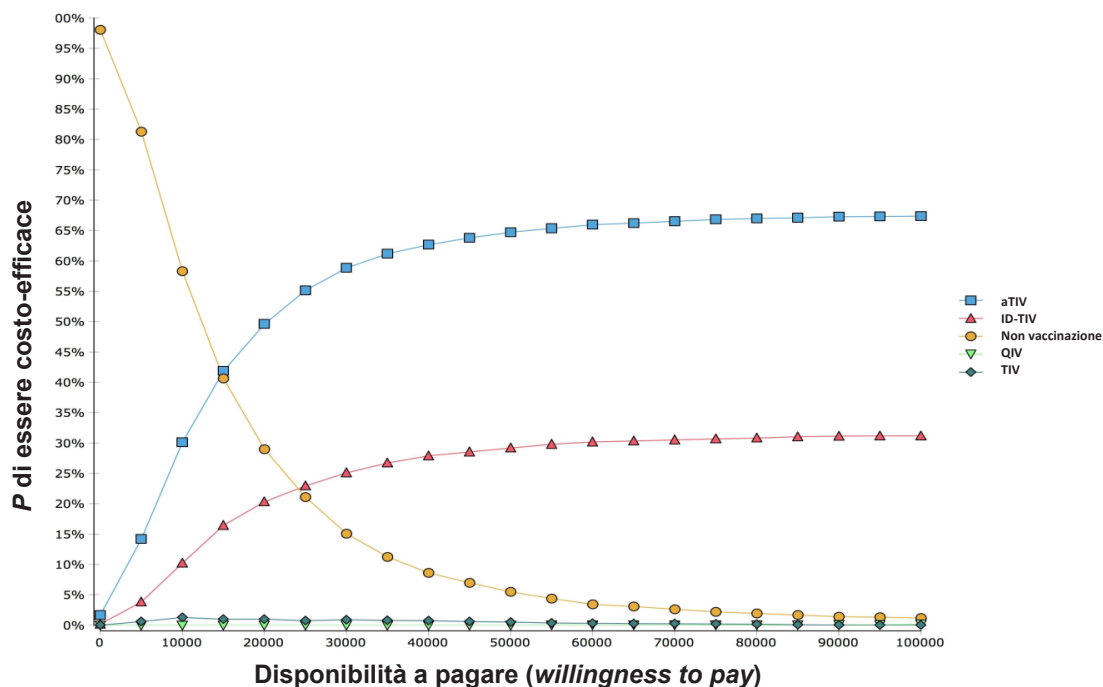
Nell'analisi univariata di aTIV vs la non vaccinazione sono più numerosi i parametri in grado di condizionare i risultati. Quelli più rilevanti sono il tasso di attacco, sia per i soggetti ad alto rischio sia per quelli a basso rischio, l'efficacia del vaccino, il prezzo, il costo della somministrazione e la disutilità associata all'episodio di influenza. La variazione indotta da tali parametri mantiene comunque il valore di ICER in un intervallo ragionevole, molto al di sotto di € 30.000/QALY, da € 5.104/QALY a € 19.358/QALY, confermando la strategia della vaccinazione come costo-efficace.

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA

Con PSA si ottiene una variabilità del risultato (ICER) che tiene conto del cambiamento simultaneo di tutti i parametri impiegati nel modello, ricorrendo ad una estrazione casuale dei loro valori in accordo con le distribuzioni di probabilità degli stessi.

FIGURA 2

CURVE DI ACCETTABILITÀ DELLE CINQUE STRATEGIE ESAMINATE



Nella Figura 2 sono rappresentate le curve di accettabilità dei quattro vaccini e della non vaccinazione.

In corrispondenza della soglia di € 30.000/QALY, considerato in questo studio come valore di riferimento, aTIV ha il 58.8% di probabilità di essere la scelta migliore, ID-TIV il 25.2%, mentre TIV e QIV rimangono stabilmente esclusi.

Il confronto fra aTIV e TIV è illustrato nella Figura 3. Come si può vedere, aTIV rimane costo-efficace con un ICER al di sotto di € 30.000/QALY nel 58.3% delle simulazioni, risulta superiore a € 30.000/QALY solamente nel 13.1%, e nel 18,1% è dominante. È dominato da TIV nel restante 10.5% dei casi.

La PSA del confronto fra aTIV e non vaccinazione è rappresentata nella Figura 4. Nell'80.9% delle simulazioni il vaccino è al di sotto del valore soglia e lo supera nel 17,3%. Nell'1.8% dei casi risulta dominante. Le analisi di sensibilità svolte permettono di concludere che i risultati del caso base sono solidi.

DISCUSSIONE

La presente analisi di costo-efficacia ha messo a confronto tutti i vaccini attualmente

disponibili per la prevenzione dell'influenza nei soggetti anziani. Al meglio delle nostre conoscenze, ad oggi questo è l'unico studio del genere condotto in Italia e pertanto dovrebbe essere preso in considerazione dai decisori politici nazionali e regionali.

La nostra analisi supporta la tesi che aTIV dev'essere considerato il vaccino di scelta per la popolazione over 65enne. In particolare, abbiamo dimostrato che rispetto alla non vaccinazione, l'utilizzo di aTIV nella popolazione anziana italiana è altamente costo-efficace: un esiguo investimento di € 10,8 mila, che è al di sotto di tutte le soglie di ICER proposte fino ad oggi, è necessario per ottenere un anno in perfetta salute. Analogamente, la sostituzione di TIV con aTIV risulta consigliabile dal momento che l'ICER "aTIV vs TIV" è di soli € 4,5 mila/QALY. D'altra parte, il confronto diretto di aTIV con ID-TIV e QIV ha messo in luce che l'uso di aTIV è una strategia dominante, i.e. la strategia che può determinare i benefici maggiori a fronte dei costi minori. Indubbiamente, QIV rappresenta un ulteriore passo avanti nella ricerca di un vaccino universale; tuttavia, l'efficacia subottimale dei vaccini non adiuvati, l'impatto limitato del virus B negli anziani nonché un prezzo relativamente

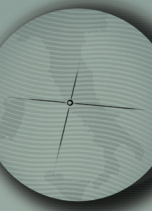


FIGURA 3

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA NEL PIANO DI COSTO-EFFICACIA:
VACCINO ADIUVATO VS VACCINO STANDARD

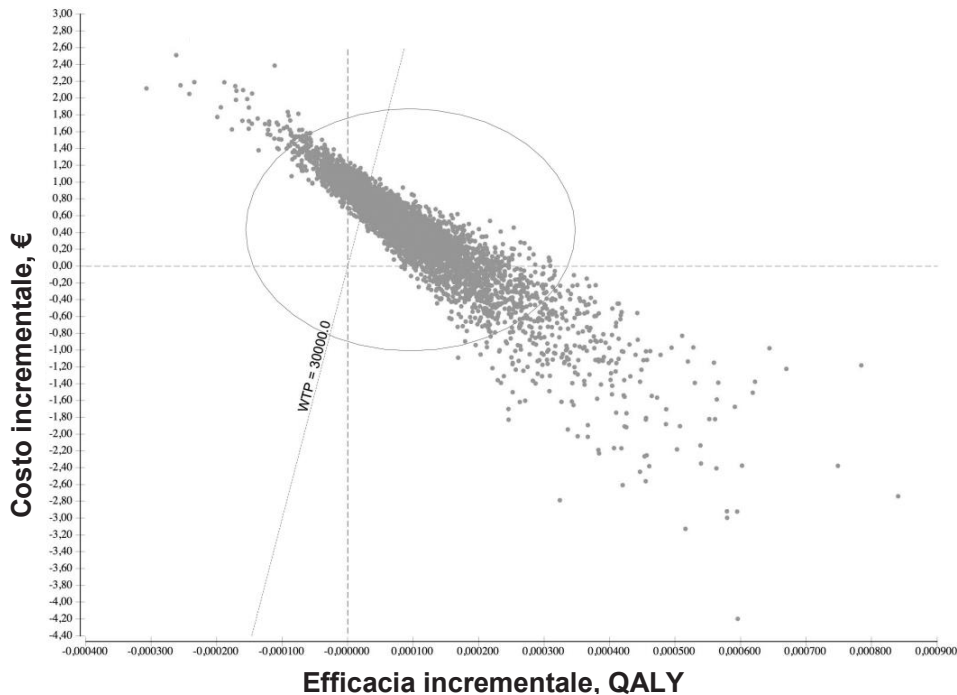
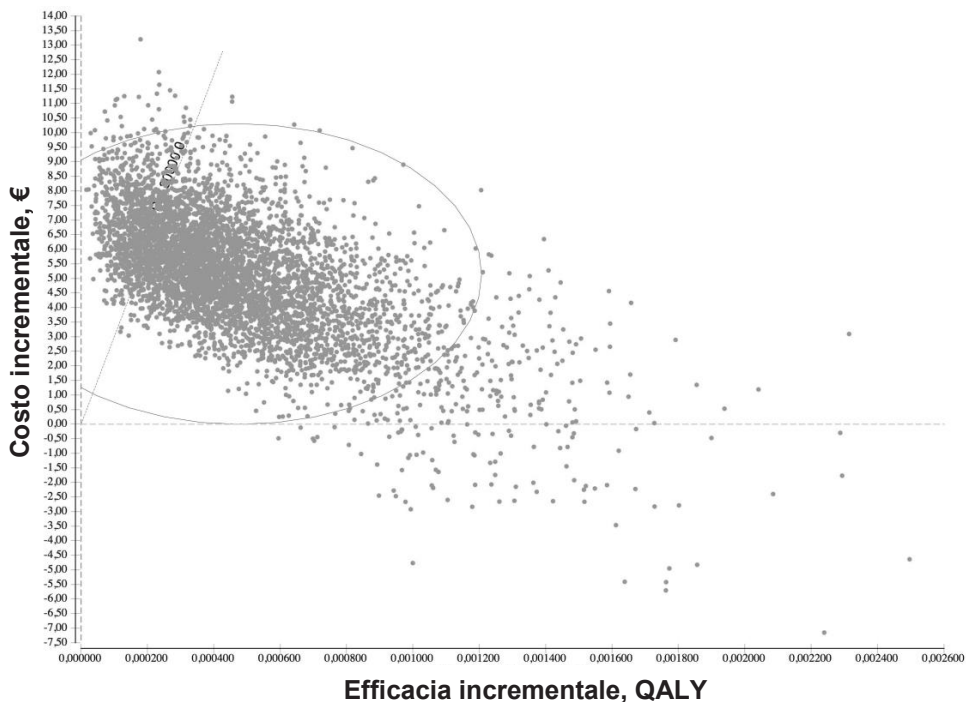


FIGURA 4

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA NEL PIANO DI COSTO-EFFICACIA:
VACCINO ADIUVATO VS NON VACCINAZIONE



alto determinano un abbassamento del rapporto costo-efficacia di QIV. Tenendo conto che a livello europeo esiste una certa tendenza a promuovere la vaccinazione antinfluenzale universale (o almeno ad abbassare la soglia di età a 50 anni), che l'impatto maggiore del virus B avviene nei soggetti giovani (specialmente nei bambini/adolescenti di età 5–17 anni) e che probabilmente si verificherà una riduzione dei prezzi d'acquisto di QIV, un altro modello multi-coorte potrebbe essere utile nel prossimo futuro. Infatti, una recente analisi statunitense [11], dove la vaccinazione è raccomandata per tutti i soggetti > 6 mesi di età, ha dimostrato che la strategia dell'immunizzazione con QIV e aTIV rispettivamente dei soggetti di età < 65 e ≥ 65 anni ha dei vantaggi significativi.

L'analisi di sensibilità sia deterministica che probabilistica ha evidenziato la robustezza del caso base. In particolare, nella strategia in cui aTIV veniva confrontato con la non vaccinazione, nessun valore estremo era in grado di incrementare l'ICER oltre € 30.000/QALY. Nel confronto diretto tra aTIV e TIV è emerso che l'efficacia dei due vaccini è il principale *driver* di ICER. Il parametro di efficacia relativa di aTIV vs TIV adottato nel presente modello (25%) può essere considerato conservativo dal momento che Van Buynder et al. [16] hanno dimostrato che aTIV è più efficace di TIV del 63% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio. Tuttavia, sebbene l'analisi deterministica univariata permetta di identificare variabili che influenzano maggiormente l'*outcome* farmaco-economico, essa inevitabilmente sottostima il livello di incertezza attorno a ICER poiché assume che questa incertezza è relativa solo a un parametro del modello. Tale limite può essere superato applicando PSA che esprime la probabilità che un intervento sia costo-efficace a un determinato valore soglia di *willingness-to-pay* (€ 30.000/QALY nel nostro caso). Infatti, PSA è un requisito *sine qua non* imposto, ad esempio, dal *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) [51]. PSA del presente modello ha rivelato che aTIV rimane costo-efficace o *cost-saving* rispettivamente nel 76% e nel 83% delle simulazioni vs TIV e vs non vaccinazione. Queste probabilità sono elevate: è stato, ad esempio, dimostrato che gli interventi con almeno il 40% di certezza (determinata tramite PSA) di essere costo-efficaci tendono ad essere raccomandati da NICE [51].

Vale la pena confrontare i nostri risultati

con le precedenti valutazioni economiche di aTIV condotte in Italia [5–7]. Si ricorda che le analisi precedenti hanno preso in esame soltanto due strategie: (i) aTIV vs non vaccinazione e (ii) aTIV vs TIV. I risultati del presente studio sono congrui con quelli precedenti: la vaccinazione con aTIV degli anziani italiani è una strategia altamente costo-efficace. Tuttavia, i modelli precedenti riportano un *outcome* economico più favorevole per aTIV, in quanto aTIV vs TIV o vs non vaccinazione è una strategia non solo costo-efficace, ma anche *cost-saving* (i.e. con un ICER negativo). Tale discrepanza potrebbe essere ascrivibile alla conservatività dei parametri utilizzati nel presente modello. I parametri conservativi utilizzati vanno visti come i punti di forza di questo modello in quanto possono, almeno in parte, superare l'incertezza attorno all'adozione della vaccinazione antinfluenzale.

Prima di tutto, è stato utilizzato il tasso di attacco dell'influenza confermata in laboratorio e non quello di ILI utilizzato nei modelli precedenti. L'uso di questo parametro ha indubbiamente deflazionato i parametri consecutivi dell'albero decisionale come complicanze, ospedalizzazioni e morti, abbassando il valore economico della vaccinazione antinfluenzale in generale. Inoltre, la probabilità che un episodio di ILI sia dovuto all'influenza è stato fissato al 32% (come dalla sorveglianza virologica Nazionale [26]), mentre le valutazioni economiche indipendenti utilizzavano il 50% [52]. Secondo, il tasso di ospedalizzazione, pur essendo corretto per la sensibilità di PCR, è probabilmente sottostimato dal momento che non tutti gli ospedalizzati con ILI vengono sottoposti al test. Infatti, Reed et al. [32] hanno stimato che il tasso di ospedalizzazione osservato per influenza negli anziani va corretto per un fattore di 5,2. Terzo, il tasso di mortalità assunto ha tenuto conto solo della mortalità intraospedaliera dovuta all'influenza confermata in laboratorio. Siamo consapevoli che il parametro adottato (attorno al 4%) è una sottostima. Infatti, l'HTA precedente sull'uso di QIV ha assunto una probabilità di morte dopo ospedalizzazione del 18,6% e del 26,77% rispettivamente per gli anziani a basso e alto rischio [22]. Va notato che nonostante i parametri conservativi adottati, ciascun vaccino analizzato risulta costo-efficace rispetto alla non vaccinazione.

La principale limitazione di questo studio è l'impossibilità di ricavare tutti i dati dagli studi italiani. In particolare, i dati relativi

alle complicanze, ospedalizzazioni e morti dovute all'influenza confermata in laboratorio provengono da studi condotti in Europa e/o Stati Uniti. La nostra *scoping review* non ha permesso di individuare alcuno studio italiano che riportasse dati robusti dei parametri d'interesse. Tuttavia, riteniamo che i parametri selezionati siano validi in quanto provengono

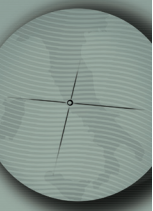
da studi metodologicamente corretti e dal fatto che è molto plausibile che il decorso clinico dell' influenza sia simile nei Paesi industrializzati.

Per concludere, la strategia di vaccinazione con aTIV degli over 65enni italiani appare l'opzione di scelta in quanto presenta il miglior profilo di costo-efficacia.

Bibliografia

- [1] Signorelli A, Odone A, Bianco D, Di Vivo N, Bevere F. La spesa per la prevenzione in Italia (2006-2013): analisi descrittiva, trend regionali e confronti internazionali. *Epidemiol Prev.* 2016;40(5):374-80.
- [2] Ethgen O, Baron-Papillon F, Cornier M. How much money is spent on vaccines across Western European countries? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(8):2038-45.
- [3] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto OsMed 2015. L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile su: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf.
- [4] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
- [5] Baio G, Pammolli F, Baldo V, Trivello R. Object-oriented influence diagram for cost-effectiveness analysis of influenza vaccination in the Italian elderly population. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006;6(3):293-301.
- [6] Iannazzo S, Sacchi V. Valutazione farmacoeconomica dei programmi di vaccinazione influenzale nella popolazione anziana italiana. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2009;10(2):59-72.
- [7] Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg.* 2011;52(1):1-8.
- [8] Piercy J, Ryan J, Megas F. Economic evaluation of MF59 adjuvanted vaccine against influenza in the high-risk elderly population in France. *J Med Econ.* 2004;7:1-18.
- [9] Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, García-Cenoz M. Estimación de impacto de la vacunación antigripal con adyuvante MF59 en población mayor de 64 años para el Sistema Nacional de Salud: efectos y costes. *Vacunas.* 2015;16(1):6-11.
- [10] Lee BY, Ercius AK, Smith KJ. A predictive model of the economic effects of an influenza vaccine adjuvant for the older adult (age 65 and over) population. *Vaccine.* 2009;27(16):2251-7.
- [11] Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):459-87. Erratum in: *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):489-90.
- [12] Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-effectiveness and public health effect of influenza vaccine strategies for U.S. elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(10):2126-31.
- [13] Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the health impact and cost-effectiveness of influenza vaccination with enhanced effectiveness in Canada. *PLoS One.* 2011;6(11):e27420.
- [14] Lee BY, Stalter RM, Bacon KM, Tai JH, Bailey RR, Zimmer SM, et al. Cost-effectiveness of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in adult hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):724-32.
- [15] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
- [16] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajdén M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 2013;31(51):6122-8.
- [17] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente al 01/01/2016. Disponibile su: <http://demo.istat.it/pop2016/index.html>.
- [18] Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(11):834-42.
- [19] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Rapporto annuale 2014. La situazione del Paese. Disponibile su: <http://www.istat.it/it/files/2014/05/Rapporto-annuale-2014.pdf>.
- [20] Ministero della Salute. Direzione Generale della

- Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=2654.
- [21] Ryan J, Zoellner Y, Gradi B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6812-22.
- [22] Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, et al. Health technology assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente Flu-QIV (Fluarix Tetra). *QJPH* 2015;4(5).
- [23] Yeung MP, Lam FL, Coker R. Factors associated with the uptake of seasonal influenza vaccination in adults: a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2016;38(4):746-53.
- [24] Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_itemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf.
- [25] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sperimentazione PASSI d'Argento (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia): verso un sistema nazionale di sorveglianza della popolazione ultra64enne. Disponibile su: http://www.iss.it/binary/publ/cont/13_9_web.pdf.
- [26] Influnet. Sorveglianza virologica. Disponibile su: <http://www.iss.it/flu/index.php?lang=1&anno=2017&tipo=13>.
- [27] Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33(5):734-41.
- [28] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract*. 2001;18(6):629-34.
- [29] Perrotta D, Bella A, Rizzo C, Paolotti D. Participatory online surveillance as a supplementary tool to sentinel doctors for influenza-like illness surveillance in Italy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169801.
- [30] Rohatgi A. WebPlotDigitizer. Disponibile su: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/FluSurv-NET>. Laboratory-confirmed influenza hospitalizations. Disponibile su: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/FluHospRates.html>.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-confirmed influenza hospitalizations. Disponibile su: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/FluHospRates.html>.
- [32] Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118369.
- [33] Millman AJ, Reed C, Kirley PD, Aragon D, Meek J, Farley MM, et al. Improving accuracy of influenza-associated hospitalization rate estimates. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1595-601.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
- [35] Assistant Secretary for Planning and Evaluation (ASPE). CDC - Influenza deaths: request for correction. Disponibile su: <https://aspe.hhs.gov/cdc-%E2%80%94-influenza-deaths-request-correction-rfc>.
- [36] Doshi P. Are US flu death figures more PR than science? *BMJ* 2005;331.
- [37] Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging*. 2005;22(7):577-87.
- [38] Pell JP, Sirel J, Marsden AK, Cobbe SM. Seasonal variations in out of hospital cardiopulmonary arrest. *Heart*. 1999;82(6):680-3.
- [39] Arriola CS, Anderson EJ, Baumbach J, Bennett N, Bohm S, Hill M, et al. Does influenza vaccination modify influenza severity? Data on older adults hospitalized with influenza during the 2012-2013 season in the United States. *J Infect Dis*. 2015;212(8):1200-8.
- [40] Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Trushakova S, Sominina A, Pisareva M, Ciblak MA, et al. Epidemiology of hospital admissions with influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere influenza season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154970.
- [41] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD004876.
- [42] Coudeville L, Andre P, Bailleux F, Weber F, Plotkin S. A new approach to estimate vaccine efficacy based on immunogenicity data applied to influenza vaccines administered by the intradermal or intramuscular routes. *Hum Vaccin*. 2010;6(10):841-8.
- [43] Cains S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniierz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(Suppl 1):3-12.
- [44] DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57.



- [45] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:153.
- [46] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. 28 Gennaio, 2013.
- [47] Nomenclatore tariffario delle prestazioni aggiuntive, Accordo Collettivo Nazionale medici generici, 23 marzo 2005. Disponibile su: http://www.sisac.info/aree/www.sisac.info/resources/MEDICINA_GENERALE/ACN_testo_integrato.pdf.
- [48] Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin.* 2007;3(1):14-22.
- [49] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One.* 2011;6(3):e17030.
- [50] Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003;139(5 Pt 1):321-9.
- [51] Adalsteinsson E, Toumi M. Benefits of probabilistic sensitivity analysis - a review of NICE decisions. *J Mark Access Health Policy.* 2013;1.
- [52] Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(11):iii, ix-xii, 1-246.



ASPETTI ORGANIZZATIVI E NUOVE SFIDE CONNESSE ALLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE OVER 65

Maria Lucia Specchia

INTRODUZIONE

La vaccinazione annuale per l'influenza, inserita nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019 [1], è disponibile in Italia a titolo gratuito per i soggetti di età superiore a 65 anni e per le categorie a rischio, l'elenco delle quali è esplicitato nel PNPV. La vaccinazione rappresenta la migliore forma di prevenzione nei confronti della patologia, e il PNPV 2017–2019 – così come il precedente – descrive gli obiettivi percentuali di copertura perseguibili nei *target* (75% minimo e 95% ottimale). Tali obiettivi danno seguito alle raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea [2].

Nonostante tali raccomandazioni, l'alta incidenza dell'influenza nella popolazione (vedi Capitolo 1), l'elevato impatto sanitario e socio-economico della malattia e delle sue complicanze (vedi Capitolo 2), e la disponibilità di un ampio spettro di vaccini sicuri e costo-efficaci (vedi Capitoli 3-5), le coperture vaccinali persistono a livelli piuttosto bassi e ben al di sotto del valore raccomandato (l'Italia non ha mai raggiunto la copertura del 75% raccomandata per gli ultrasessantacinquenni [3]). Infatti, per la stagione 2016/2017 la copertura nella popolazione generale si attestava al 15,1%, mentre raggiungeva il 52,0% negli ultrasessantacinquenni (Figura 1) [3].

Come per gli altri prodotti farmaceutici, anche per i vaccini antinfluenzali è attiva una fitta rete di controlli di sicurezza. Schematicamente, tale controllo può essere suddiviso in due fasi essenziali: la sorveglianza

pre-marketing (prima dell'autorizzazione del vaccino da parte delle agenzie regolatorie) e quella *post-marketing* (una volta che il vaccino è stato immesso sul mercato). La sorveglianza *pre-marketing*, cui ogni vaccino è soggetto, prevede studi clinici e controlli di qualità al fine di verificare gli *standard* previsti dalle autorità nazionali e internazionali [Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Agenzia Europea Valutazione Medicinali (EMA), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)]. La sorveglianza *post-marketing*, secondo le disposizioni del Ministero della Salute e le direttive dell'AIFA, prevede ogni anno il controllo dei vaccini presenti sul mercato, al fine di verificarne la corrispondenza ai requisiti di farmacopea posseduti al momento del rilascio, e la verifica e il controllo delle segnalazioni in merito a difetti di qualità, effetti collaterali ed eventi avversi (la cosiddetta "vaccinovigilanza") [4,5].

ORGANIZZAZIONE DELL'OFFERTA VACCINALE IN ITALIA

Come anticipato nel precedente paragrafo, l'offerta vaccinale antinfluenzale in Italia è codificata dall'attuale PNPV 2017–2019 [1], che raccomanda la vaccinazione a titolo gratuito nella popolazione ultrasessantacinquenne e in categorie a rischio e/o di particolare valenza sociale. Tali categorie includono la popolazione di età compresa tra 6 mesi e 65 anni affetta da patologie che incrementano il rischio di complicanze (tumori, diabete mellito, epatopatie croniche, ecc.), bambini ed adolescenti soggetti

TABELLA 1

POPOLAZIONE NELLA QUALE È RACCOMANDATA LA VACCINAZIONE STAGIONALE (ADATTATO DA [6])	
CATEGORIA	DETTAGLIO
Soggetti di età ≥ 65 anni	–
Bambini di età > 6 mesi, ragazzi e adulti < 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza	<ul style="list-style-type: none"> malattie croniche a carico del sistema respiratorio; (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopneumopatia cronico-ostruttiva); malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite; diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea > 30); insufficienza renale/surrenale cronica; malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie; tumori; malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV; malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale; patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici; patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari); epatopatie croniche
Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale	–
Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza	–
Soggetti di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti	–
Medici e personale sanitario di assistenza	–
Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio	–
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> forze di polizia; vigili del fuoco; altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/Province Autonome definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie; infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	<ul style="list-style-type: none"> allevatori; addetti all'attività di allevamento; addetti al trasporto di animali vivi; macellatori e vaccinatori; veterinari pubblici e libero-professionisti

a terapia con acido acetilsalicilico, ricoverati in lungodegenza, donne nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, medici e personale di assistenza sanitaria, individui a contatto con soggetti ad alto rischio, categorie di lavoratori particolarmente esposti la cui malattia comporterebbe ricadute negative su pubblici servizi e produttività, personale lavorativo esposto ad animali fonte di infezione per virus influenzali non umani (Tabella 1) [6].

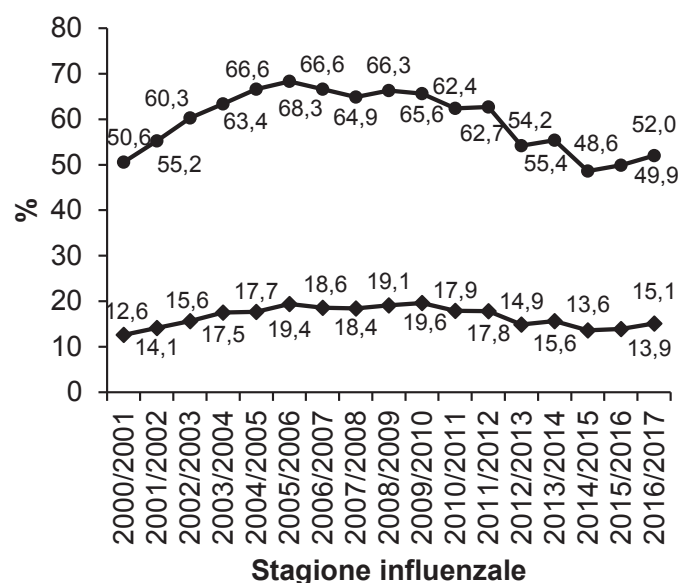
Le modalità di distribuzione e somministrazione del vaccino antinfluenzale variano da Regione a Regione. Tuttavia nella gran parte dei casi, il vaccino viene somministrato presso gli ambulatori dei Medici di Medicina Generale (MMG) e, per i soggetti in età pediatrica, dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) e presso i centri vaccinali delle singole Aziende Sanitarie Locali (ASL); per gli operatori sanitari, all'interno di specifici servizi di sorveglianza sanitaria la vaccinazione avviene spesso coordinati in ambito lavorativo. I servizi di assistenza domiciliare gestiti dalle ASL e dai MMG garantiscono inoltre l'accesso alla vaccinazione anche per i pazienti non deambulanti e/o impossibilitati a recarsi fisicamente presso gli studi medici. La dispensazione del vaccino, a livello logistico, è gestita singolarmente dai

singoli operatori o centri vaccinali: l'accesso può avvenire liberamente o su prenotazione. In ogni caso la vaccinazione è sempre distribuita a titolo gratuito per le categorie sopra indicate; i soggetti esterni alla popolazione *target* possono vaccinarsi a pagamento presso le strutture elencate in alto, usufruendo dello *stock* aggiuntivo acquistato dalle ASL o provvedendo autonomamente all'acquisto della dose vaccinale in farmacia. La vaccinazione antinfluenzale è generalmente dispensata in un periodo di tempo limitato (ottobre–dicembre). Tali tempistiche sono stabilite a livello locale da ogni azienda sanitaria – e non programmate a livello centrale o regionale – e strutturate in modo tale da garantire il massimo della copertura in corrispondenza dei picchi epidemici, che si registrano tra dicembre e febbraio (da sottolineare che la copertura anticorpale effettiva contro i virus influenzali si completa almeno due settimane dopo la somministrazione del vaccino) [6].

Dal punto di vista delle coperture vaccinali, dalla stagione 2009/2010 è stato predisposto dal Ministero della Salute un sistema informativo finalizzato a raccogliere i dati regionali sulle vaccinazioni, che convergono alla fine della stagione epidemica nella compilazione di un report globale che possa indirizzare le politiche

FIGURA 1

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE: COPERTURA (%) NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NEGLI ANZIANI ≥ 65 ANNI (ADATTATO DA [3])



◆ Popolazione generale ● Popolazione over 65

preventive e sanitarie in ambito influenzale. I dati – raccolti nelle aziende sanitarie, dai MMG e dai PLS – sono suddivisi per fasce d'età e per *target* di riferimento, al fine di poter tracciare per ogni Regione una stima della copertura valida per la popolazione ISTAT e per le categorie a rischio. La gestione delle segnalazioni, il cui invio deve avvenire provvisoriamente entro il 31 gennaio e definitivamente entro il 15 aprile, è affidata all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) e il portale Epicentro. Il Ministero raccomanda l'inclusione nei dati *online* delle dosi di vaccino effettuate e della popolazione eleggibile alla vaccinazione [7].

I dati relativi alle coperture vaccinali sia della popolazione generale che, nello specifico, del *target* ultrasessantacinquenne dimostrano un rialzo percentuale rispetto alla stagione 2015/2016, seppur rimangano lontani dal picco massimo (registrato nella stagione 2005/2006). Il rialzo osservato nella popolazione generale nella stagione 2016/2017 rispetto alla precedente ammonta a poco più di un punto percentuale, sebbene negli over 65enni l'incremento registrato superi due punti percentuali (Figura 1) [3].

È necessario sottolineare che, proprio negli anziani (categoria di persone a rischio), il valore di copertura si discosta notevolmente sia dai livelli di copertura ottimali (95%) sia da quelli minimi (75%) [1,2]. Tale valore è inferiore di oltre sedici punti percentuali rispetto a quello più alto raggiunto nella stagione 2005/2006 (68,3%). Esso è comunque superiore rispetto al dato minimo raggiunto nella stagione 2014/2015 (48,6%), in cui ingiustificati allarmismi e disinformazione contribuirono ad inficiare pesantemente la *compliance* vaccinale in questo *target*. Da sottolineare, inoltre, la differenza interregionale (“a macchia di leopardo”) nei dati di copertura vaccinale negli over 65enni, che per la stagione 2016/2017 differiscono anche di 26 punti percentuali circa (valori massimi raggiunti in Umbria e livelli minimi di copertura registrati nella Provincia Autonoma di Bolzano) (Tabella 2) [3].

STRATEGIE ORGANIZZATIVE PER L'AUMENTO DELLA COPERTURA VACCINALE

I dati relativi alle coperture vaccinali rivelano un fenomeno allarmante: la copertura

vaccinale è ancora molto distante dagli obiettivi minimi, sia nella popolazione generale che negli specifici gruppi a rischio [6].

Riguardo al contesto europeo, gli ultimi dati di confronto disponibili sulla copertura vaccinale negli anziani risalgono alla stagione 2014/2015: la Scozia rimane l'unico Paese ad aver toccato il 75%, seguita dall'Irlanda del Nord che lo ha “sfiorato”, mentre le altre Nazioni della Gran Bretagna e i Paesi Bassi si avvicinano al *target* europeo. L'Italia rimane comunque al di sopra della media. È interessante notare il fenomeno generale dell'abbassamento delle coperture osservato tra le stagioni 2013/2014 e 2014/2015 nella maggior parte dei Paesi Membri: soltanto l'Irlanda, la Svezia, la Polonia e i Paesi baltici hanno registrato un lieve aumento (Figura 2) [8].

I dati italiani relativi alla stagione influenzale 2016/2017 confermano come proprio gli anziani e/o i soggetti con multimorbidità siano particolarmente a rischio. Al marzo 2017, l'età mediana per i casi gravi di influenza era di 72 anni (*range* compreso tra 0 e 94 anni), con il 95% degli stessi casi gravi ed il 100% dei casi letali registrati in soggetti con una condizione cronica [in particolare, malattie cardiovascolari (74%) e respiratorie croniche (63%), diabete (45%) e obesità (31%)]. La curva epidemica per settimane mostra un picco di decessi nel mese di dicembre 2016 e di casi gravi nel mese di gennaio 2017 (Figura 3). Si ricorda che per casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio si intendono condizioni che prevedano il ricovero in unità di terapia intensiva e/o il ricorso all'ossigenazione extracorporea a membrana. Considerando l'uso relativamente infrequente dei test per la diagnostica di influenza, tali numeri sono suscettibili di sottostima [9].

Appare evidente, dunque, la necessità di rafforzare ulteriormente le politiche intraprese a livello macro- e meso-sanitario, al fine di promuovere una capillare diffusione della cultura della vaccinazione. In un contesto quotidianamente scosso dalla disinformazione in materia – e che probabilmente paga in parte ancora lo scotto della cronaca vaccinale relativa alla stagione 2014/2015 – è necessario mettere in atto misure strategico-organizzative per intercettare la popolazione, soprattutto al fine di garantire una copertura adeguata nei gruppi maggiormente a rischio (persone affette da multicronicità, gravide, popolazione anziana). Tali strategie devono coinvolgere l'intera filiera di programmazione sanitaria, dal decisore fino

TABELLA 2

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE REGIONALE: COPERTURA (%) NELLA POPOLAZIONE ≥ 65 ANNI, PER STAGIONE (ADATTATO DA [3])																	
REGIONE/ STAGIONE INFLUENZALE	2000/2001	2001/2002	2002/2003	2003/2004	2004/2005	2005/2006	2006/2007	2007/2008	2008/2009	2009/2010	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017
PIEMONTE	44,7	48,3	51,5	55,7	55,9	58,8	59,3	58,9	60,7	60,6	57,3	55,0	51,6	51,1	46,3	46,9	48,2
VALLE D'AOSTA	56,6	54,5	56,0	55,3	54,4	63,1	54,2	61,0	54,5	58,9	55,6	56,2	47,0	48,2	43,5	42,2	44,4
LOMBARDIA	46,7	53,8	58,7	60,9	65,3	64,0	63,1	58,6	61,7	63,1	54,2	57,9	48,2	48,6	46,3	47,7	47,5
P. A. BOLZANO	43,3	38,8	46,8	51,1	52,0	55,2	48,0	50,5	50,8	47,7	44,5	42,5	35,8	33,9	36,6	37,8	37,3
P. A. TRENTO	48,3	50,5	54,6	57,8	60,0	67,6	69,2	64,6	68,0	67,0	61,8	62,2	56,3	55,8	51,9	50,2	53,2
VENETO	60,7	63,5	–	70,9	–	73,2	74,1	70,3	71,6	71,2	67,8	67,1	58,9	58,5	53,4	54,0	55,8
FRIULI VENEZIA GIULIA	70,0	71,1	72,2	72,4	72,5	72,1	–	64,4	68,1	49,7	62,4	61,8	55,2	56,1	49,0	51,1	54,1
LIGURIA	42,3	54,2	59,6	62,5	66,1	65,3	67,5	65,6	65,7	65,7	58,0	55,6	41,6	50,4	46,6	45,7	47,3
EMILIA ROMAGNA	58,4	61,9	66,5	70,3	73,0	75,1	76,1	73,6	73,7	73,8	63,4	64,7	56,3	57,2	50,0	51,9	52,7
TOSCANA	51,9	51,7	56,7	61,5	62,2	67,6	70,3	68,5	69,5	71,1	68,8	67,8	58,9	60,2	49,9	52,2	54,8
UMBRIA	51,7	58,1	59,3	62,2	61,9	65,9	69,0	70,5	74,7	77,5	75,2	74,0	67,9	68,8	61,8	62,8	63,1
MARCHE	60,8	62,9	65,3	67,1	68,0	68,0	67,1	65,4	66,9	66,5	63,9	62,2	54,9	57,5	46,2	50,1	51,0
LAZIO	46,5	60,5	67,5	69,5	71,5	73,3	74,1	68,0	67,9	67,7	64,1	62,2	56,8	56,8	49,5	51,0	51,5
ABRUZZO	50,2	53,7	64,0	67,9	70,0	69,9	78,1	72,8	68,4	67,1	60,9	59,7	50,3	54,6	38,5	45,7	48,6
MOLISE	61,4	61,4	66,9	73,7	72,3	71,4	72,6	73,3	72,3	73,7	65,6	60,5	49,4	59,5	49,0	43,8	52,4
CAMPANIA	62,3	–	75,6	72,3	71,9	72,9	73,2	68,2	72,2	63,4	68,8	73,1	61,4	61,3	52,9	52,8	56,7
PUGLIA	49,0	62,9	64,8	68,4	70,5	75,4	71,5	68,7	73,8	73,0	71,7	69,0	57,2	61,0	48,6	50,8	57,4
BASILICATA	42,3	46,7	61,8	69,9	66,4	64,5	71,2	70,7	72,2	72,6	63,6	63,1	58,6	58,0	45,6	47,9	49,8
CALABRIA	29,7	–	43,9	55,1	59,9	66,3	68,4	65,6	69,8	63,0	55,8	65,6	49,8	56,5	53,3	51,7	57,9
SICILIA	47,8	47,4	61,2	63,8	69,7	67,5	56,4	–	61,0	64,1	61,3	60,2	54,0	56,5	47,4	49,5	52,9
SARDEGNA	39,4	46,9	52,4	43,9	59,2	56,1	49,3	39,8	49,6	60,9	59,6	57,0	47,3	46,0	40,6	40,0	41,6

Nota: Le coperture vaccinali massime sono evidenziate in grassetto.

al MMG, figura fondamentale nel raccordare le esigenze di salute del paziente con la necessità di garantire un adeguato sistema di sorveglianza e tutela della salute pubblica.

Come già sottolineato dal Ministero della Salute nel documento [6] contenente le raccomandazioni per la prevenzione ed il controllo della stagione influenzale 2016/2017, la creazione di elenchi regionali sulla base dei codici di esenzione per patologia può aiutare a sviluppare database di pazienti che rientrano nei sottogruppi a rischio. Tali dati, inoltrati alle ASL e ai MMG, possono permettere agevolmente di individuare la popolazione di assistiti a rischio, così da poter effettuare un intervento di chiamata diretta a ridosso della campagna vaccinale, intercettando, anche attraverso i

servizi di assistenza domiciliare, coloro che sono impossibilitati a recarsi fisicamente presso le strutture di erogazione della vaccinazione. I MMG hanno inoltre un ruolo fondamentale nel sensibilizzare alla vaccinazione antinfluenzale le figure complementari ai percorsi terapeutici di tali pazienti, inclusi i *caregiver* (familiari, assistenti socio-sanitari, ecc.), i volontari, i medici specialisti in regime ospedaliero (geriatri, pneumologi, oncologi, ecc.). Nonostante nel nostro Paese non esista ancora un registro dettagliato delle vaccinazioni per il personale sanitario, alcuni recenti studi hanno permesso di stimare i dati di copertura antinfluenzale negli operatori sanitari tra il 13% e il 23%. Questi valori evidenziano la scarsa diffusione della pratica vaccinale tra gli operatori stessi,

che dovrebbero invece essere aderenti alla vaccinazione, non solo per proteggere se stessi e i propri pazienti, ma anche per essere un esempio per la collettività [10,11].

Altra possibile azione è rappresentata dalla

promozione della vaccinazione in ospedale attraverso azioni concordi che coinvolgano i medici specialisti, le associazioni dei pazienti e le associazioni di anziani, perché proprio il *setting* di acuzie ospedaliera permette di intercettare

FIGURA 2

COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE NELL'UNIONE EUROPEA (STAGIONI 2013/2014 E 2014/2015), PER PAESE (ADATTATO DA [8])

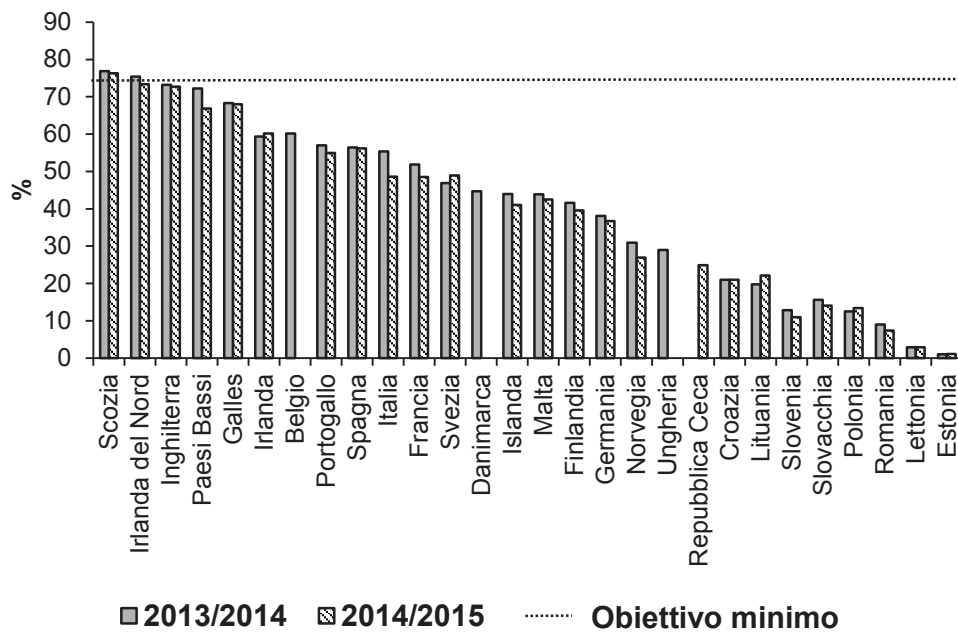
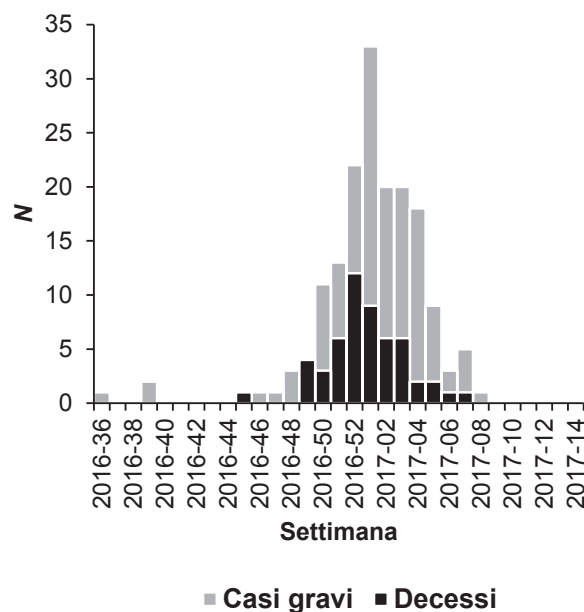


FIGURA 3

CASI GRAVI E DECESSI PER EPIDEMIA INFLUENZALE OSSERVATI NELLA STAGIONE 2016/2017 (ADATTATO DA [9])



efficacemente il *target* anziano/multimorbido in cui è fondamentale raggiungere gli obiettivi programmati di tasso di copertura vaccinale. Tali azioni si possono declinare in differenti modi: attraverso campagne informative delle associazioni, *reminder* informativi agli specialisti da parte delle stesse, cooperazione logistica affinché la somministrazione del vaccino possa avvenire anche al termine di visite routinarie effettuate in ambiente ospedaliero o direttamente al letto del paziente.

La letteratura scientifica internazionale ha già descritto risultati positivi nella vaccinazione dei pazienti (anziani) durante il ricovero. Essa sottolinea come la possibilità di effettuare la vaccinazione nei reparti, prima della dimissione, contribuisca sensibilmente ad aumentare le percentuali di copertura nei sottogruppi a rischio, e come le strutture che mettono in atto strategie di implementazione della vaccinazione nei reparti possano contribuire a raggiungere questo obiettivo, soprattutto nei pazienti con condizioni cliniche potenzialmente critiche. Ad esempio, un protocollo di vaccinazione applicato su pazienti ricoverati per ictus e attacco ischemico transitorio si è dimostrato capace di raggiungere, alla dimissione, livelli di copertura fino all'81%, garantendo così una protezione adeguata in un periodo di particolare criticità vascolare [12].

Uno studio statunitense, condotto durante la stagione 1991/1992 su una coorte di pazienti ospedalizzati a rischio, ha confrontato tre programmi di vaccinazione in ospedale, dimostrando che le strutture che si dotavano di piani programmatici e di figure di riferimento per individuare i soggetti da tutelare con il vaccino antinfluenzale permettevano di raggiungere il 95,2% di offerta e il 40,3% di copertura vaccinale [13]. Il Comitato Consultivo per le Pratiche di Immunizzazione (*Advisory*

Committee on Immunization Practices – ACIP), per conto dei Centri per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) statunitensi, raccomanda annualmente la vaccinazione ai pazienti ricoverati presso case di cura o strutture di assistenza a lungo termine con l'obiettivo principale di incrementare la copertura nella popolazione adulta, in particolare nella fascia più anziana e vulnerabile alla malattia e alle sue complicanze [14].

Nel 2012, uno studio inglese realizzato attraverso questionari compilati dagli operatori reclutati in 50 *Trust* del Paese ha elencato una serie di strategie che contribuiscono all'aumento delle percentuali di immunizzazione vaccinale, soprattutto nella popolazione di età superiore a 65 anni. Tra queste ultime, si erano dimostrate efficaci le iniziative di reclutamento personale (su invito) del singolo paziente, affiancate alla pubblicizzazione generale della campagna; l'utilizzo maggiore dei *database* informatizzati – soprattutto da parte dei MMG – per individuare i pazienti a rischio per età o condizioni cliniche; l'individuazione di un membro *leader* nello *staff* capace di coordinare il reclutamento dei pazienti e di pianificare le attività di vaccinazione [15].

Altra strategia efficace per poter intercettare gli individui anziani che oggi non risultano coperti dall'ombrello vaccinale è l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la vaccinazione annuale, oggi fissata dal PNPV 2017–2019 [1] a 65 anni.

Gli ultimi report del Network Integrato Europeo per i Vaccini (VENICE III) mostrano che l'Italia si colloca in linea con la maggior parte dei Paesi europei, dove la soglia d'età per la vaccinazione raccomandata è collocata a 65 anni; tuttavia, non sono pochi i Paesi dove la raccomandazione è estesa anche a pazienti più giovani (in Germania e Portogallo, ad

TABELLA 3

TARGET D'ETÀ EUROPEI PER LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE (ADATTATO DA [8])

ETÀ SUPERIORE A:	PAESE MEMBRO
65 anni	Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Gran Bretagna, Italia, Lettonia, Lituania, Norvegia, Repubblica ceca, Romania, Slovenia, Spagna, Svezia
60 anni	Germania, Grecia, Islanda, Paesi Bassi, Portogallo, Ungheria
59 anni	Lussemburgo, Slovacchia
55 anni	Polonia
50 anni	Austria, Irlanda

esempio, agli individui con età superiore a 60 anni, ed in Irlanda addirittura a partire dai 50 anni) (Tabella 3) [8].

Già nel 2013 un documento di analisi realizzato dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica sosteneva come l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la vaccinazione da 65 a 60 anni fosse costo-efficace, determinando – senza intaccare il *budget* sanitario destinato all'attività preventiva – un evidente guadagno in salute, soprattutto in termini di incrementata protezione dei malati cronici, oggi difficilmente raggiunti dalle strategie/metodi di identificazione individuale del rischio. In considerazione, infatti, delle stime percentuali sulle condizioni di cronicità nella fascia d'età over 60 (*in primis* ipertensione, obesità, diabete), gran parte della popolazione rientrerebbe già nel *target* dell'offerta attiva e gratuita per la vaccinazione antinfluenzale. L'abbassamento dell'età per la raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale può permettere di raggiungere i soggetti a rischio senza mirare a campagne riguardanti i singoli fattori di rischio – dimostratesi inefficaci –, con conseguenze positive sugli *outcome* di patologie cardiovascolari, renali, metaboliche croniche, respiratorie. Abbassare l'età di raccomandazione vaccinale può inoltre

contribuire a limitare il *burden* dell'influenza, ridurre le assenze lavorative per malattia, concorrere al mantenimento della vita sociale delle persone d'età superiore a 50 anni ed in generale contribuire ad un buon invecchiamento/invecchiamento in salute [16].

Anche l'ultima versione del Calendario per la Vita, redatto da quattro Società ed Associazioni medico-scientifiche impegnate nell'ambito della prevenzione vaccinale (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale e Federazione Italiana Medici Pediatri), ribadisce la necessità di spostare la soglia d'età per le categorie a rischio dai 65 ai 60 anni, per giungere gradualmente alla raccomandazione di immunizzazione di tutti i soggetti d'età superiore a 50 anni, ed auspica che il nuovo criterio anagrafico sia integrato nelle future Circolari Ministeriali [17,18].

Il nuovo PNPV 2017–2019, pubblicato in Gazzetta Ufficiale alla fine di gennaio 2017 [1], recepisce in parte le raccomandazioni sopra elencate in materia di vaccinazione antinfluenzale, descrivendo “l'obiettivo finale nel tempo di estendere la raccomandazione della vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni”.

Bibliografia

- [1] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017–2019. GU Serie Generale n.41 del 18-2-2017.
- [2] Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination. Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:EN:PDF>.
- [3] Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf.
- [4] Decreto del Ministro della Salute del 12 dicembre 2003 “Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa ai farmaci e vaccini”.
- [5] Ministero della Salute. FAQ – Influenza e vaccinazione antinfluenzale. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=103.
- [6] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016–2017. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal_ministero&id=2654.
- [7] Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. A cura del Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità. Influenza. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/influenza.asp>.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe – Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013–14 and 2014–15 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2016.
- [9] Istituto Superiore di Sanità, Fondazione ISI, Ministero della Salute. FluNews. Rapporto epidemiologico settimanale. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2017-14.pdf.
- [10] La Torre G, Mannocci A, Ursillo P, Bontempi C, Firenze A,

- Panico M, et al. Prevalence of influenza vaccination among nurses and ancillary workers in Italy: Systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin*. 2011;7(7):728-33.
- [11] Mannocci A, Ursillo P, Bontempi C, Sferrazza A, La Torre G. Prevalence of influenza vaccination among physicians and related enhancing and preventing factors in Italy. *Rev Health Care*. 2010;1(1):27.
- [12] Ovbiagele B, McNair N, Pineda S, Liebeskind D, Ali L, Saver J. A care pathway to boost influenza vaccination rates among inpatients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(1):38-40.
- [13] Crouse B, Kristin N, Peterson D, Grimm M. Hospital-based strategies for improving influenza vaccination rates. *J Family Pract*. 1994;3(38):258-62.
- [14] Grohskopf L, Sokolow L, Broder K, Olsen S, Karron R, Jernigan D, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(5):1-54.
- [15] Dexter L, Teare M, Dexter M, Siriwardena A, Read R. Strategies to increase influenza vaccination rates: outcomes of a nationwide cross-sectional survey of UK general practice. *BMJ Open*. 2012;2(3):e000851.
- [16] Bonanni P, Gasparini R, Greco D, Mennini F, Rossi A, Signorelli C. Abbassamento dell'età di raccomandazione della vaccinazione anti-influenzale a 60 anni: una scelta per la salute e per l'economia del Paese. Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), 2013.
- [17] Bonanni P, Azzari C, Castiglia P, Chiamenti G, Conforti G, Conversano M, et al. Il calendario vaccinale per la vita 2014 predisposto dalle società scientifiche italiane. *Epidemiol Prev*2014;38 (6 Suppl 2):131-46.
- [18] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). *Razionale Calendario Vaccinale per la Vita III Edizione 2016*. Disponibile su: https://www.sip.it/wp-content/uploads/2016/09/Calendario-per-la-vita-2016_.pdf.



VALUTAZIONE ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO

Maria Luisa Di Pietro, Drieda Zace

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia virale acuta altamente contagiosa e – in genere – auto-limitata nei soggetti sani. Sono, invece, possibili gravi complicanze soprattutto in soggetti vulnerabili per età o per condizione patologica di base. Sono stati individuati quattro tipi di virus influenzali: A, B, C e D. Negli esseri umani, l'influenza A e l'influenza B sono responsabili della maggior parte dei casi clinici. I ceppi del virus dell'influenza A vengono suddivisi in sottotipi in base agli antigeni di superficie [emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N)], che presentano piccole variazioni di anno in anno (*drift* antigenico) o occasionali grandi cambiamenti (*shift* antigenico), mentre l'influenza B ha due *lineages*, Victoria e Yamagata [1-3].

Uno dei gruppi più a rischio di complicanze è quello degli anziani, sia per la graduale riduzione della risposta del sistema immunitario (immunosenescenza), sia per la presenza di comorbidità croniche (ad esempio, diabete, patologie cardiovascolari, respiratorie o renali) che possono essere aggravate dalla concomitante infezione da virus influenzale. Tra i pazienti che hanno contratto il virus influenzale, circa il 90% di casi mortalità e il 50% dei ricoveri in eccesso riguardano persone anziane, dal momento che – come evidenziato dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) – le complicanze colpiscono per lo più le persone con età superiore a 64 anni e, in particolare, oltre i 75 anni [4,5].

Per quanto riguarda la situazione italiana, secondo il lavoro di Sessa et al. [6] – che prevedeva il *follow-up* di 6.057 pazienti nel corso della stagione 1998/1999 – una complicanza a

seguito dell'influenza si è manifestata nel 35,1% dei casi (57,8% tra 709 over 65enni). Si sono registrati 26 ricoveri ospedalieri, il 76,9% delle quali ha riguardato soggetti ad alto rischio per presenza di comorbidità. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), durante gli anni 2003–2014, oltre il 90% dei decessi per influenza ha riguardato soggetti anziani, con un *range* che va dal 74% (2011) al 95% (2005) [7]. La possibile perdita di mobilità e di autosufficienza negli individui colpiti dalla malattia e dalle sue complicanze rappresenta, inoltre, un onere aggiuntivo a livello non solo personale ma anche sociale [8].

La vaccinazione svolge un ruolo fondamentale nella protezione della popolazione contro l'infezione da virus influenzale: basti pensare che è stata registrata una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni e di mortalità rispettivamente fino a 50–60% e 80% [9].

Il primo vaccino antinfluenzale è stato monovalente e conteneva un ceppo appartenente al tipo A; dopo la scoperta del virus B, il vaccino è divenuto bivalente. Dal 1970 in poi, i vaccini antinfluenzali sono diventati trivalenti (*Trivalent Inactivated Vaccines* – TIV), contenendo un ceppo di virus dell'influenza A/H1N1, un ceppo di virus dell'influenza A/H3N2 e un ceppo di virus dell'influenza B (appartenente a uno dei due *lineages*). L'onere della malattia causata da ceppi di virus dell'influenza B di entrambi *lineages*, la difficoltà nel prevedere il *lineage* di prevalenza in circolazione per la stagione successiva e un livello relativamente basso di protezione crociata tra i *lineages* sono la ragione per cui vengono inseriti – nelle più recenti formulazioni quadrivalenti – ceppi appartenenti a tutti e due *lineages* del virus B [10,11].

Nonostante i programmi di vaccinazione

implementati nella maggior parte dei Paesi industrializzati (sebbene le coperture vaccinali rimangono piuttosto basse), l'influenza resta però una delle principali cause di ospedalizzazione e di morte, in particolare tra i soggetti anziani che – come già detto – hanno una risposta immunitaria indebolita responsabile anche della ridotta efficacia della vaccinazione antinfluenzale. La ridotta immunogenicità in soggetti con più alto rischio di complicanze, ricoveri e decessi, ha portato alla ricerca di nuove tecnologie, come i vaccini adiuvati, al fine di ottimizzare la risposta immunitaria in questi gruppi di popolazione [12-14].

LA DOMANDA ETICA

L'obiettivo dei programmi di *Health Technology Assessment* (HTA) è di supportare – sulla base di accurati criteri di appropriatezza – l'introduzione di nuove tecnologie nei differenti sistemi sanitari o, anche, di rivalutare tecnologie esistenti ogniqualvolta nuovi dati siano disponibili o nuove alternative entrino nel mercato. Nella valutazione di una tecnologia sanitaria, accanto ai dati relativi alla sicurezza, all'efficacia, all'impatto economico e organizzativo, è essenziale tenere presente anche l'impatto che essa può avere sulla persona e l'equità nell'accesso ai trattamenti [15,16]. Nel caso specifico della valutazione del vaccino inattivato trivalente adiuvato con MF59[®] (*adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine* – aTIV), la domanda etica diviene – poi – ancora più cogente, sia perché si tratta di un vaccino sia perché il *target* della vaccinazione è una popolazione più o meno anziana e spesso molto vulnerabile.

Avere a disposizione un vaccino per difendersi da un'infezione porta con sé, in generale, una serie di vantaggi: in termini di vita, salute e qualità della vita; in termini economici [riduzione dei costi diretti sanitari (assistenza sanitaria, trattamenti farmacologici, eventuale ricovero ospedaliero) e non sanitari (sofferenza, dolore, dipendenza) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso di insorgenza della patologia]; in termini sociali (attraverso il meccanismo di *herd immunity*, si persegue il duplice obiettivo di salvaguardia di chi si sottopone alla vaccinazione e “tutela” della restante popolazione). Perché, allora, porsi una domanda etica sul suo uso? Si potrebbe dire

con Jonas che il fatto che “in linea generale l'etica abbia qualcosa da dire nelle questioni della tecnica, oppure che la tecnica sia soggetta a considerazioni etiche consegue dal semplice fatto che la tecnica è esercizio di potere umano, vale a dire è una forma dell'agire, e ogni agire umano è esposto a un esame morale [...]” [17].

Nell'introdurre quest'analisi etica in un processo di HTA di aTIV, è da premettere che essa può fare riferimento a diversi modelli etici [18,19], il cui approccio è o descrittivo o normativo. L'approccio descrittivo presenta una lista di problematiche etiche, che vanno poi discusse e risolte; l'approccio normativo porta a un giudizio morale sulla tecnologia in esame (se è buona/cattiva o lecita/illecita) [20].

Per la valutazione etica del vaccino antinfluenzale si fa riferimento al cosiddetto “Modello triangolare” riconosciuto in ambito nazionale e internazionale anche nel campo dell'HTA. Il modello triangolare pone al centro della riflessione la persona nella sua unitotalità corpo-spirito quale fondamento e riferimento della scelta e prevede uno schema di analisi suddiviso in tre fasi: (i) raccolta e analisi dei dati relativi alla tecnologia in studio (*fase conoscitiva*); (ii) valutazione di come la tecnologia in studio si rapporti con il bene integrale della persona (tutela della vita e della salute; qualità di vita; rispetto dell'autonomia, ricerca del bene comune); (iii) elaborazione del parere etico conclusivo, in cui far emergere anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i *decision-makers* dovrebbero tener conto, allorché venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia in studio (*fase prescrittiva*) [21].

FASE CONOSCITIVA: LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO ADIUVATO

aTIV è un vaccino antinfluenzale, che comprende l'adiuvante MF59[®]. Si tratta di un vaccino inattivato, una dose del quale (0,5 ml) contiene 15 µg di emoagglutinina di ciascuno dei tre antigeni, l'adiuvante e alcuni eccipienti. L'adiuvante MF59[®] è un'emulsione olio in acqua composto da squalene, due surfattanti e uno strato d'acqua. Lo squalene è una sostanza naturalmente biodegradabile e biocompatibile trovata in una vasta gamma di specie, inclusi gli umani. Lo scopo dell'adiuvante MF59[®] è quello di aumentare l'immunogenicità e quindi l'efficacia del vaccino [12].

aTIV viene presentato in una siringa pre-riempita e viene somministrato per via intramuscolare. Il vaccino è indicato per gli over 65enni in circa 30 Paesi [12] e sono state già distribuite oltre 100 milioni di dosi.

I vantaggi ricercati con il ricorso ad aTIV sono [12–14]:

- aumentare l'immunogenicità del vaccino con l'aggiunta dell'adiuvante MF59®, il quale non interferisce – però – con la risposta antigenica;
- migliorare la protezione vaccinale contro un numero maggiore di ceppi stagionali, con l'obiettivo di ridurre il numero di casi di influenza e delle sue complicanze;
- favorire la risposta immunitaria nella popolazione anziana al fine di contrastare l'immunosenescenza caratteristica di questa epoca della vita.

FASE VALUTATIVA

Nella fase valutativa, verranno analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a aTIV; i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita; la possibilità di assicurare l'accesso alla vaccinazione a tutta la popolazione *target*.

Il rapporto rischi/benefici

Efficacia

Nell'analisi di una tecnologia sanitaria bisogna valutare – innanzitutto – la sua utilità clinica e la proporzionalità tra i benefici ricercati e i rischi prevedibili. La vita fisica è, infatti, per l'essere umano il valore “fondamentale” e in quanto tale esige il massimo rispetto. Quindi, non solo vanno evitati i danni, ma vanno anche promossi salute e benessere.

Prima di riassumere i dati relativi ai benefici di aTIV, va ricordato che nel campo della vaccinologia esistono tre aspetti riconducibili alla protezione offerta da un determinato vaccino: l'immunogenicità, l'efficacia teorica (*efficacy*) e l'efficacia sul campo o “reale” (*effectiveness*); queste definizioni vengono talvolta confuse [22]. Mentre l'immunogenicità è la capacità dei vaccini di stimolare la risposta immune, con i termini *efficacy* ed *effectiveness* ci si riferisce alla riduzione proporzionale dei casi di malattia rispettivamente nelle condizioni ideali

(per es., sperimentazione clinica randomizzata controllata) e quelle della “vita reale”. Inoltre, ciascuno dei tre parametri sopramenzionati può essere quantificato su scala assoluta (i.e. confronto con la non vaccinazione o con il placebo) o relativa (i.e. confronto con un altro vaccino). Dal momento che la maggior parte dei Paesi industrializzati e i principali Enti internazionali [23,24] raccomandano la vaccinazione antinfluenzale annuale dei soggetti anziani, i dati sull'*efficacy* assoluta in questa fascia d'età sono molto rari proprio per motivi etici. Infatti, l'approvazione di uno studio clinico controllato con placebo nelle situazioni in cui esistono i vaccini di provata efficacia e su una popolazione vulnerabile non è giustificabile [25].

Diversi studi [26–35] nonché la revisione sistematica inclusa nel presente report (vedi Capitolo 4) hanno dimostrato un livello elevato di immunogenicità assoluta di aTIV che generalmente soddisfa i criteri imposti dagli Enti regolatori [36,37]. Analogamente, si può affermare che aTIV è più immunogeno rispetto ai vaccini non adiuvati [13,14,38,39]. Tuttavia, l'entità della risposta anticorpale non è perfettamente correlata alla protezione [40], specialmente nel caso di *mismatching* tra i ceppi circolanti e quelli inclusi nel vaccino. Questa limitazione può essere in parte superata dagli studi di *effectiveness*.

Il vantaggio incrementale di aTIV rispetto a TIV è stato valutato in molti studi osservazionali e rispetto ai diversi *outcomes* correlati all'influenza; l'influenza confermata in laboratorio può essere considerato il *gold standard* degli studi di *effectiveness*, mentre altri *outcomes* (per es., sindrome simil-influenzale, ospedalizzazione per polmonite e/o influenza, ecc.) sono misure *proxy*. Per quanto riguarda l'influenza confermata in laboratorio, uno studio canadese [41] ha rivelato un'*effectiveness* assoluta del 72% ($p = 0,03$) tra gli anziani non istituzionalizzati. Una recente meta-analisi [42] dei dati sull'*effectiveness* assoluta (corretta per diversi fattori di confondimento) nel prevenire l'influenza confermata ha stabilito il valore del 60,1% ($p = 0,053$). L'*effectiveness* assoluta di aTIV è altrettanto alta nel prevenire diverse complicanze attribuibili all'infezione. Ad esempio, l'*effectiveness* corretta statisticamente di aTIV nella prevenzione dell'ospedalizzazione per polmonite e/o influenza è stata investigata da 4 studi caso-controllo [43–46] ed è nel *range* 48–88%. La meta-analisi [42] di questi 4 studi

ha prodotto una stima del 51,2% ($p < 0,001$). L'*effectiveness* corretta statisticamente di aTIV nella prevenzione dell'ospedalizzazione per eventi cardio- e cerebrovascolari acuti è stata trovata ancora più alta [rispettivamente del 87% ($p < 0,01$) e del 93% ($p = 0,04$)] [44].

Il vantaggio incrementale di aTIV rispetto a TIV – *effectiveness* relativa – è stato anche dimostrato. In particolare, aTIV è stato più efficace rispetto ai vaccini convenzionali del 63% ($p = 0,040$) [41] e del 25% ($p = 0,037$) [47] nel prevenire rispettivamente l'influenza confermata e l'ospedalizzazione per polmonite e/o influenza.

Sicurezza

La sicurezza di aTIV in soggetti anziani è stata valutata in studi sia clinici sia *post-marketing*, che hanno evidenziato come il profilo di sicurezza di aTIV sia accettabile e spesso simile a quello dei vaccini non adiuvati [48,49].

L'analisi integrata sulla sicurezza di aTIV [48], che è basata su oltre 60 studi clinici, ha dimostrato due *pattern* opposti. Da una parte, l'incidenza delle reazioni avverse sollecitate sia locali (312,7‰ vs 218,3‰, $p < 0,05$) sia sistemiche (176,4‰ vs 121,1‰, $p < 0,05$) è più alta negli anziani vaccinati con aTIV rispetto a quelli vaccinati con TIV. Dall'altra parte, le reazioni avverse non sollecitate incluse quelle d'interesse speciale risultano più basse negli over65enni che hanno ricevuto una dose di aTIV (212,6‰ vs 352,0‰, $p < 0,05$).

Per quanto concerne le singole reazioni sollecitate, il dolore (28,8%) e l'indolenzimento nel sito d'iniezione sono le più frequenti, mentre le altre reazioni locali (eritema, indurimento, ecchimosi, rigonfiamento) hanno un'incidenza $< 5\%$. Tra le reazioni sollecitate sistemiche più comuni sono l'affaticamento (13,4%), la mialgia (12,7%) e il mal di testa (11,3%). La maggior parte di tutte le reazioni avverse ($> 90\%$) è di natura leggera/moderata, transitoria e non richiede consulto medico [39].

È stato sollevato qualche dubbio in merito alla sicurezza dei vaccini adiuvati nel provocare le malattie autoimmuni, anche se – per i vaccini con adiuvante MF59® – i dati disponibili non hanno evidenziato alcun rischio. Pellegrini et al. [48] hanno trovato un rischio simile degli eventi avversi di possibile origine autoimmune tra i soggetti vaccinati con aTIV (0,71‰, 8 casi su

11.243 soggetti) o con il vaccino convenzionale (0,67‰, 2 casi su 2.969 soggetti). La sicurezza di MF59® è stata anche confermata dall'esperienza con il vaccino pandemico adiuvato [50,51]. Un interesse particolare si è sviluppato sull'aumento del rischio di narcolessia, che si sospetta avere un'eziologia autoimmune, verificatosi in seguito all'immunizzazione con il vaccino pandemico adiuvato con AS03® [52,53]. Questo rischio è stato osservato in modo importante nei bambini, ma non negli adulti più anziani. Nessun segnale di un aumentato rischio è stato – finora – segnalato in relazione ai vaccini (sia stagionali che pandemici) adiuvati con MF59®. Una sorveglianza attiva per scoprire nuovi casi di narcolessia è stata condotta nei Paesi Bassi, dove il vaccino pandemico adiuvato con MF59® è stato somministrato a 654.885 individui di età compresa tra 5 e 50 anni con fattori di rischio di complicanze da influenza, tra cui 154.622 bambini di età compresa tra 5–19 anni di età. Non sono stati rilevati casi di narcolessia associati al vaccino adiuvato con MF59®. I risultati analoghi sono stati osservati in Argentina [54].

Anche se il vaccino stagionale per l'influenza è un *trigger* non comune per le malattie autoimmuni e non è di solito associato a rhabdomiolisi o miocardite, è stato pubblicato un caso [55] di un paziente di 65 anni che ha presentato una graduale insorgenza di debolezza e dolore muscolare dopo aver ricevuto il vaccino antinfluenzale 5 giorni prima. Le indagini di laboratorio hanno indicato rhabdomiolisi, miocardite, e lesioni acute del rene, tutti risolti al sesto giorno di ammissione. Tuttavia, dati i benefici del vaccino antinfluenzale soprattutto in soggetti particolarmente vulnerabili, rispetto alla rarità di questa e ad altre complicanze, gli autori dell'articolo incoraggiano le campagne di vaccinazione contro l'influenza.

Il 27 novembre 2014, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha sospeso – come misura precauzionale – l'uso di due lotti di aTIV dopo la segnalazione di tre decessi dopo vaccinazione (tre soggetti di 87 anni, 79 e 68 anni) che sono state considerate – in un primo momento – associate al vaccino. Le Autorità hanno effettuato indagini su questi due lotti del vaccino, per valutare la loro sicurezza e la natura dell'associazione. Il giorno 1° dicembre 2014 è stato comunicato che le caratteristiche del vaccino risultavano conformi agli standard di qualità, e il 4 dicembre la commissione per la valutazione dei rischi di farmacovigilanza

dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concluso che non vi era alcuna prova di un'associazione tra le morti e il vaccino. Il 23 dicembre i risultati finali di tossicità e sterilità sono stati negativi e i due lotti sono stati reintrodotti [56].

La qualità della vita

Premesso che, dall'analisi delle evidenze scientifiche, si può dedurre che aTIV presenta un rapporto benefici attesi (efficacia)/rischi prevedibili (tollerabilità/sicurezza) favorevole, è necessario – in un'analisi etica – valutare anche l'impatto che il trattamento può avere sulla qualità di vita dei pazienti anziani. Sono questi ultimi, infatti, che potrebbero maggiormente essere affetti da patologie croniche, le quali possono precipitare a seguito dell'episodio influenzale con una ulteriore riduzione della qualità di vita. Uno studio [57], condotto – in un arco di tempo di 10 anni – sulla popolazione canadese, ha messo in evidenza che rispetto al programma di immunizzazione con solo TIV, la strategia nella quale TIV è usato per vaccinare soggetti di età < 64 anni e aTIV per vaccinare gli over 65enni porterebbe a un guadagno di 37 mila anni di vita ponderati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years* – QALY). Allargando l'offerta di aTIV anche ai bambini di età > 6 anni (Canada è l'unico Paese dove è autorizzata la formulazione pediatrica di aTIV) comporterebbe un ulteriore guadagno di 15 mila QALY. Questo dato viene confermato da un altro studio più recente condotto negli Stati Uniti da Mullikin et al. [58]. Gli autori hanno confrontato tre diverse strategie: (i) l'uso universale di TIV, (ii) l'uso universale del vaccino inattivato quadrivalente (*Quadrivalent Inactivated Vaccine* – QIV) e (iii) l'uso differenziato di QIV (soggetti di età < 65 anni) e aTIV (soggetti di età ≥ 65 anni). Si è evidenziato che la terza strategia è la più conveniente dal punto di vista di QALY risparmiati indipendentemente dal livello di *matching* tra i ceppi circolanti e quelli inclusi nei vaccini e dall'intensità di epidemia. Ad esempio, in condizioni di un'intensità media e un livello medio di *matching*, in confronto con le strategie universali di uso di TIV o QIV, la strategia differenziata permetterebbe risparmiare rispettivamente 73.258 e 42.688 QALY.

Informazione e consenso

Uno dei presupposti che fonda l'eticità dell'impiego di un determinato trattamento è che esso rappresenti l'esito di una scelta responsabile da parte del soggetto. All'argomento è connesso il tema dell'informazione e della rilevazione del consenso, ossia di quell'atto con cui il paziente – dopo aver ricevuto un'adeguata informazione e dopo averla compresa – esprime il proprio assenso a ricevere un determinato trattamento preventivo, diagnostico o terapeutico. Da un punto di vista etico, la corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole. In particolare, il paziente deve conoscere il trattamento, i rischi che esso comporta e le eventuali alternative; al diritto del paziente ad essere informato corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

Nel caso delle vaccinazioni, le questioni sul consenso informato sono riconducibili a quelle generali di altri trattamenti sanitari, anche se vanno tenuti presenti alcuni elementi specifici. Innanzitutto, la dimensione di massa che accompagna la somministrazione dei vaccini non deve indurre i medici ad acquisire il consenso in modo approssimativo, né a somministrare gli stessi in maniera poco attenta, senza valutare con estrema attenzione tutte le implicazioni, incluse quelle dipendenti da particolari condizioni fisiche, mentali e anche ambientali che possono determinare risposte differenti da quelle usuali. È, pertanto, quanto mai opportuno che la somministrazione di aTIV sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato, che prenda in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento. Inoltre, i medici dovranno chiarire al paziente i benefici relativi anche all'impiego del vaccino e la doverosità della loro somministrazione ai fini della promozione della salute sia individuale sia collettiva.

La realizzazione del bene comune tra equità e differenza

La possibilità di disporre di un vaccino con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole e in grado di assicurare una buona qualità di vita a fronte di una patologia come l'influenza e alle sue possibili complicanze, più frequenti e gravi in soggetti con età superiore ai 65 anni, dovrebbe comportare

come logica conseguenza la possibilità di fornirlo a tutti coloro che rispondono ai criteri stabiliti negli studi clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità potrebbe, però, porre il problema se sia possibile garantire questo trattamento a tutti. Quali sono i criteri, che dovrebbero guidare la scelta?

Assicurare giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (*principio di equità*), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore. La valutazione del rapporto rischi/benefici deve, allora, precedere sempre quella del rapporto costi/benefici nella scelta di un trattamento. Nella valutazione dell'impatto economico dell'influenza, vanno presi in considerazione non solo i costi diretti (ospedalizzazione, procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici, ecc.) e indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i *caregivers*), ma anche i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso alla vaccinazione.

Per quanto riguarda la valutazione economica, Lucioni et al. [59] hanno cercato di ricostruire i costi dell'influenza, riportano che i costi diretti dell'influenza sono rappresentati dalle visite medie e specialistiche (35%), dai ricoveri (36%) e dal costo dei farmaci (27%). Lo studio di Lai et al. [60] ha stimato un costo complessivo nelle nove stagioni di circa € 15 miliardi, pari a una media stagionale di oltre € 1,3 miliardi, di cui circa il 14% per i soggetti over 65enni.

È ormai ben noto che la vaccinazione antinfluenzale dell'anziano sia non solo costo-efficace ma spesso anche *cost-saving* [61, 62]. Per quanto riguarda aTIV, diversi studi [57, 58, 63–66] hanno dimostrato il suo vantaggio in termini economici sia rispetto alla non vaccinazione, sia rispetto a TIV. Ad esempio, nell'analisi di uno studio condotto da Fisman et al. [57], l'uso di aTIV negli over 65enni

si è dimostrato altamente costo-efficace, con un rapporto costo-efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER) di \$ 2.111 per QALY guadagnato, rispetto all'uso di TIV. Mentre il costo dell'utilizzo di aTIV è stato sostanzialmente superiore a quello di TIV (\$ 837,0 vs \$ 730,5 milioni su 10 anni), una parte di questo costo è stata compensata riducendo il numero di casi e di conseguenza l'utilizzo delle risorse sanitarie per il trattamento di influenza, da \$ 501,76 a \$ 473,50 milioni.

I dati sopra riportati vengono confermati anche dall'analisi economica contenuta in questo report (vedi Capitolo 5), che mette in evidenza che una politica di intervento con aTIV in soggetti italiani di età compresa tra ≥ 65 anni ha un profilo economico più favorevole, tanto da dover essere considerato un vaccino di scelta per la popolazione anziana.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che aTIV è efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza nella popolazione over 65enne, nella quale induce una ottima risposta anticorpale sì da ovviare all'immunosenescenza propria dell'età, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. I vantaggi in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbilità/ mortalità dovrebbero spingere a estendere la vaccinazione a tutta la popolazione over 65enne, a cui si deve poter accedere in modo gratuito su tutto il territorio nazionale.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è – quindi – complessivamente positivo. I *decision-makers* dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti: (i) la necessità di predisporre dei colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento; (ii) la verifica di un uguale accesso al vaccino della popolazione; (iii) un'adeguata attenzione alla farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Van Bellinghen L-A, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS ONE* 2014;9(6):e98437.
- [2] Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 4th edition. London, New York and Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Types of influenza viruses. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-confirmed influenza hospitalizations. Disponibile su: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/FluHospRates.html>.
- [6] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract*. 2001;18(6):629-34.
- [7] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le principali cause di morte in Italia.
- [8] Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, McElhaney JE, Montaña LF, Nichol KL, et al. Influenza control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009;27(37):5043-53.
- [9] Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-7):1-60.
- [10] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
- [11] Suryadevara M, Domachowske JB. Quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Human Vaccin Immunother*. 2014;10(3):596-9.
- [12] Tsai TF. MF59 adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1733-41.
- [13] Martin JT. Development of an adjuvant to enhance the immune response to influenza vaccine in the elderly. *Biologicals*. 1997;25(2):209-13.
- [14] Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2673-80.
- [15] Ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int Technol Assess Health Care*. 2004;20(1):71-6.
- [16] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, Clausen C, Gallo P, Grin J, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis Prax*. 2004;2:247-56.
- [17] Jonas H. *Tecnica, medicina e etica. Prassi del principio di responsabilità*. Torino: Einaudi, 1997.
- [18] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, et al. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):203-20.
- [19] Refolo P, Sacchini S, Brereton L, Gerhardus A, Hofmann B, Lysdahl KB, et al. Why is it so difficult to integrate ethics in Health Technology Assessment (HTA)? The epistemological viewpoint. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4202-8.
- [20] Sacchini D, Virdis A, Refolo P, Pennacchini M, de Paula IC. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos*. 2009;12(4):453-7.
- [21] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004;23:1-11.
- [22] Banaszekiewicz A, Radzikowski A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity - are not the same in vaccinology. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7217-8.
- [23] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe - Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013-14 and 2014-15 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2016.
- [24] Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination. Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:EN:PDF>.
- [25] Miller FG, Brody H. What makes placebo-controlled trials unethical? *Am J Bioeth*. 2002;2(2):3-9.
- [26] Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 1999;17(2):99-104.
- [27] De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17(23-24):3094-101.
- [28] Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fracapane

- E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(2):135-40.
- [29] Baldo V, Menegon T, Buoro S, Scalici C, Vesco A, Perale S, et al. Vaccinazione antinfluenzale in anziani. Esperienza con vaccini adiuvati. *Ann Ig.* 1999;11:369-74.
- [30] Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, Speccher L, Masella P, Belloni A. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging (Milano).* 2001;13(1):38-43.
- [31] Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R; "Mariutto" Collaborative Group. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine.* 2001;19(25-26):3472-5.
- [32] Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2003;21(11-12):1268-74.
- [33] Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, Angiolelli G, Majori S, Floreani A, et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:517198.
- [34] Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Minuzzo M, Trivello R. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(11):843-5.
- [35] Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014;32(39):5027-34.
- [36] European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. Disponibile su: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf.
- [37] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Disponibile su: www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074794.htm.
- [38] Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology.* 2003;49(3):177-84.
- [39] Food and Drug Administration (FDA). FDA Advisory Committee Briefing Document. Flud, seasonal adjuvanted trivalent influenza vaccine. Disponibile su: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM461917.pdf>.
- [40] Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH, Miller BA, Brown CS, Hensley M, et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(3):245-51.
- [41] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajdén M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 2013;31(51):6122-8.
- [42] Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35(4):513-20.
- [43] Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belengué Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004;23(3):283-9.
- [44] Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine.* 2007;25(42):7313-21.
- [45] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Flud®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):144-52.
- [46] Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine.* 2014;32(41):5290-4.
- [47] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
- [48] Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine.* 2009;27(49):6959-65.
- [49] Ruiz-Aragón J, Molina Linde JM, Yang R, Márquez-Peláez S, Moya Cordero P, Rodríguez López R.

- Seguridad de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59. Revisión sistemática de la literatura. *Vacunas*. 2012;13(2):49-56.
- [50] Banzhoff A, Haertel S, Praus M. Passive surveillance of adverse events of an MF59-adjuvanted H1N1v vaccine during the pandemic mass vaccinations. *Hum Vaccin*. 2011;7(5):539-48.
- [51] Moro ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini, et al. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia-Romagna region, Italy - part two. *Vaccine* 2013;31(10):1438-46.
- [52] Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:f794.
- [53] National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations. Disponibile su: www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=22930.
- [54] Tsai T, Del Giudice G, Crucitti A, Weil J, Narasimhan V. Is the adjuvant solely to blame? *BMJ*. 2013;346:f2375.
- [55] Cheng MP, Kozoriz MG, Ahmadi AA, Kelsall J, Paquette K, Onrot JM. Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:6.
- [56] Odone A, Chiesa V, Ciorba V, Cella P, Pasquarella C, Signorelli C. Influenza and immunization: a quantitative study of media coverage in the season of the "Fluad case". *Epidemiol Prev*. 2015;39(4 Suppl 1):139-45.
- [57] Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the health impact and cost-effectiveness of influenza vaccination with enhanced effectiveness in Canada. *PLoS One*. 2011;6(11):e27420.
- [58] Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):459-87. Erratum in: *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):489-90.
- [59] Lucioni C, Costa B, Sessa A. I costi dell'influenza in Italia. *Farmeconomia Percorsi Terapeutici* 2001;2(1):11-8.
- [60] Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin*. 2011;7(Suppl):217-25.
- [61] Lee V. Cost-effectiveness of influenza vaccines: considerations for competing resources. Disponibile su: http://www.who.int/influenza_vaccines_plan/resources/lee.pdf.
- [62] Ting EE, Sander B, Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs. *Vaccine*. 2017;35(15):1828-43.
- [63] Piercy J, Ryan J, Megas F. Economic evaluation of MF59 adjuvanted vaccine against influenza in the high-risk elderly population in France. *J Med Econ*. 2004;7:1-18.
- [64] Baio G, Pammolli F, Baldo V, Trivello R. Object-oriented influence diagram for cost-effectiveness analysis of influenza vaccination in the Italian elderly population. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006;6(3):293-301.
- [65] Iannazzo S, Sacchi V. Valutazione farmaco-economica dei programmi di vaccinazione influenzale nella popolazione anziana italiana. *Farmaco-economia e Percorsi Terapeutici* 2009;10(2):59-72.
- [66] Iannazzo S. Pharmaco-economic evaluation of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2011;52(1):1-8.



ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE

Chiara de Waure, Paolo Bonanni, Donatella Panatto, Marco Barbieri, Andrea Poscia, Sara Boccalini, Stefano Capri, Maria Luisa Di Pietro, Maria Lucia Specchia, Paolo Fiaschi, Daniela Amicizia, Angela Bechini, Drieda Zace, Lucia Arata, Piero Luigi Lai, Roberto Gasparini

Al fine di supportare il decisore nell'allocazione delle risorse, si ritiene utile sintetizzare in questo breve capitolo gli elementi principali emersi da questo rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA).

Frequenza, complicanze e mortalità dell'influenza. Ogni anno, a partire dalla 42^a settimana e fino alla 16^a/17^a settimana dell'anno successivo, un sistema di sorveglianza *ad hoc*, che copre circa il 2% della popolazione, registra i casi di sindrome simil-influenzale (caratterizzati da insorgenza improvvisa e rapida di almeno un sintomo generale e almeno uno respiratorio) fornendoci dati sulla frequenza del fenomeno nell'intera popolazione. In generale, il picco epidemico si colloca tra il mese di gennaio e quello di febbraio. Il periodo epidemico, in cui il numero di nuovi casi di sindrome simil-influenzale raggiunge e supera 2 su 1.000 assistiti, si protrae in media per 10–11 settimane.

La popolazione anziana presenta una frequenza inferiore di sindrome simil-influenzale rispetto alle altre classi d'età: negli anziani si osservano in media meno del 10% delle forme simil-influenzali. Il tasso di attacco stagionale negli anziani è, in media, pari al 41,4% del tasso di attacco della popolazione generale sebbene siano presenti delle variazioni da stagione a stagione.

Esistono due principali virus influenzali, A e B, e i dati registrati dal sistema di sorveglianza preposto ci permettono di affermare che il virus A circola con maggiore frequenza rispetto al B. Dal 2000 al 2013 la proporzione mediana di casi di influenza dovuti al virus B è stata del 22,6% a livello globale e del 21,4% nell'emisfero nord. La predominanza del tipo A rispetto al B si riscontra, in particolar modo, negli anziani. Infatti, la sorveglianza di 11 anni (dal 2002 al 2012) ha dimostrato che soltanto il 5,1% di virus

isolati negli over 65enni italiani apparteneva al tipo B.

È noto che l'influenza, in particolare nei soggetti anziani o con condizioni di rischio sottostanti, può determinare l'insorgenza di complicanze e, addirittura, il decesso. I dati riguardo alle sequele sono tuttavia limitati e variabili in funzione della stagione influenzale e delle modalità di raccolta delle informazioni. La probabilità di sviluppare una complicanza legata all'influenza varia, nell'anziano, tra il 10% e il 58% in funzione della presenza o meno di condizioni di rischio sottostanti. In circa l'80% dei casi le complicanze sono infezioni del tratto respiratorio superiore e bronchite. Lo sviluppo di una complicanza può richiedere l'ospedalizzazione. Il rischio di ospedalizzazione è anch'esso estremamente variabile. Ugualmente complesso è disporre di stime sulla mortalità associata all'influenza. Tuttavia è noto che circa il 90% dei decessi per influenza si verifica in soggetti anziani. L'eccesso di mortalità legato all'influenza in Italia è stato stimato nella misura di 14,13 decessi per 100.000 per influenza e polmonite e di 98,86 per 100.000 per tutte le cause. Questi dati sono allineati con quelli internazionali. Da un punto di vista assoluto parliamo quindi di 2.300–8.800 decessi in eccesso legati all'influenza, anche se va ricordato che dai certificati di morte il numero di decessi direttamente imputabili all'influenza si attesta sui 400 circa. La maggior parte dei decessi è attribuibile al virus A H3N2. Il soggetto ospedalizzato per influenza ha un maggior rischio di decesso con un rischio stimato di morire tra il 3,1% e il 13,5%.

I vaccini antinfluenzali disponibili. In Italia sono disponibili diversi vaccini contro l'influenza: i vaccini inattivati trivalenti classici (*Trivalent Inactivated Vaccines* – TIV), il vaccino inattivato trivalente adiuvato

con MF59[®] (*adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine* - aTIV), il vaccino trivalente a somministrazione intradermica (*Intradermal Trivalent Inactivated Vaccine* - ID-TIV) e il vaccino inattivato quadrivalente (*Quadrivalent Inactivated Vaccines* - QIV).

I vaccini trivalenti contengono tre ceppi influenzali, di cui due appartenenti al tipo A e uno appartenente a uno dei due *lineages* del tipo B. I TIV attualmente in commercio sono i vaccini frammentati (noti anche come *split*) e quelli a subunità. In particolare, i vaccini *split* sono ottenuti grazie all'utilizzo di detergenti/solventi organici che disgregano il virus, mentre quelli a subunità sono costituiti dagli antigeni di superficie del virus. Il QIV contiene due ceppi di tipo A ed entrambi i *lineage* di virus B.

Una revisione Cochrane della letteratura scientifica sintetizza i dati di efficacia assoluta dei vaccini antinfluenzali nell'anziano. Il lavoro, che ha combinato i dati provenienti da diversi studi controllati con placebo e randomizzati, ha mostrato un'efficacia teorica subottimale dei TIV del 58% e del 41% rispettivamente nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e le sindromi simil-influenzali. Lo stesso lavoro mette in luce come i TIV non comportino un rischio maggiore, rispetto al placebo, di eventi avversi generali, quali malessere, febbre, sintomi a carico dell'apparato respiratorio, mal di testa e nausea. Le reazioni locali, quali indolenzimento, rigonfiamento, eritema, indurimento, sono invece più comuni. L'utilizzo del vaccino intradermico è generalmente associato a una maggiore probabilità di eventi avversi locali rispetto alle formulazioni a somministrazione intramuscolare. Il QIV ha un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello dei TIV, ma non sono a oggi disponibili studi sull'efficacia teorica o di campo nell'anziano.

Il vaccino inattivato trivalente adiuvato con MF59[®]. aTIV è stato specificatamente sviluppato per favorire la risposta immunitaria nell'anziano, questo grazie a un adiuvante chiamato MF59[®] che è un'emulsione olio in acqua. L'olio utilizzato è lo squalene, prodotto biocompatibile e biodegradabile, isolato dal fegato di squalo e componente naturale delle membrane cellulari sia vegetali che animali (incluso l'uomo). Si ricorda che lo squalene è regolarmente introdotto nell'organismo umano con gli alimenti ed è ampiamente utilizzato dall'industria cosmetica.

aTIV è in uso in Italia da 20 anni. Pertanto, oltre agli studi di immunogenicità, sono presenti numerose prove riguardo l'efficacia sul campo. Sulla base di diverse metanalisi pubblicate, si può affermare che aTIV è più immunogeno rispetto ai vaccini non adiuvati. In particolare, l'immunogenicità risulta molto pronunciata per i ceppi appartenenti al virus A H3N2 sia omologhi (i.e. simili ai ceppi inclusi nel vaccino) che eterologhi (i.e. diversi dai ceppi inclusi nel vaccino). Inoltre, una recente revisione sistematica della letteratura scientifica ha sintetizzato i dati relativi all'efficacia sul campo di aTIV, considerando diversi outcome. Ne è risultato che aTIV ha un'efficacia assoluta (i.e. rispetto alla non vaccinazione) del 60% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e del 51-93% nel prevenire le complicanze associate all'infezione. Inoltre, rispetto agli altri TIV, l'uso di aTIV permette di ridurre ulteriormente i casi di influenza confermata del 63% e le ospedalizzazioni per influenza e/o polmonite del 25%.

Il profilo di sicurezza e di reattogenicità di aTIV è accettabile, essendo la quasi totalità degli eventi avversi locali, di gravità lieve, di breve durata e ben tollerati.

aTIV può essere co-somministrato con i vaccini antipneumococcici senza provocare alcuna interferenza immunologica né aumento clinicamente significativo di reattogenicità.

I costi dell'influenza e il valore economico del vaccino inattivato trivalente adiuvato.

L'influenza comporta, ogni stagione, un costo medio di oltre 1,3 miliardi di Euro. Il 14% di tali costi sono dovuti alle forme che colpiscono i soggetti over 65. Le fonti di costo sono rappresentate per più di un terzo (35%) dalle visite mediche e specialistiche, per una parte analoga dai ricoveri (36%) e per il rimanente dai farmaci (27%). Si stima che i soggetti affetti da sindrome influenzale richiedano in media 1,6 visite, assumano farmaci in almeno il 90% dei casi e perdano circa 4 giorni di lavoro/scuola. È importante sottolineare che circa il 35% dei soggetti con sindrome influenzale assume anche antibiotici.

La letteratura fornisce diverse evidenze circa la costo-efficacia di aTIV rispetto ai vaccini trivalenti non adiuvati. Manca, tuttavia, una valutazione esaustiva che comprenda anche i confronti con le altre due alternative oggi disponibili, ossia l>ID-TIV e il QIV. Questo report ha sviluppato tale valutazione attraverso

un modello decisionale che ha comparato i diversi vaccini nella popolazione anziana (≥ 65 anni), in termini di costi e di durata della vita ponderata per la qualità (QALY). L'analisi è stata condotta dalla prospettiva del *Servizio Sanitario Nazionale* (SSN) e l'orizzonte temporale dell'analisi è stato di un anno.

Il modello è stato alimentato con dati demografici provenienti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e con dati epidemiologici provenienti dai sistemi di sorveglianza e dalla letteratura scientifica. Al fine di modellizzare al meglio la realtà clinico-epidemiologica dell'influenza nell'anziano, la popolazione dello studio è stata suddivisa in due gruppi: a basso e alto rischio di sviluppare forme gravi d'influenza. Il tasso di attacco dell'influenza nella popolazione anziana è stato fissato al 5,4% e la probabilità di richiedere un consulto sanitario al 38,6%. Sono state considerate otto diverse complicanze riconducibili all'influenza la cui probabilità è stata considerata variabile da un minimo di 0,05% per le complicanze renali negli anziani a basso rischio a un massimo di 4,67% per le infezioni del tratto respiratorio negli anziani ad alto rischio. Il rischio di ospedalizzazione è stato considerato pari a circa il 30%. Infine, il rischio di morire è stato assunto pari a 3,6–3,8%. I parametri utilizzati per alimentare il modello configurano pertanto, anche alla luce di quanto descritto precedentemente, uno scenario conservativo.

Con riferimento ai dati di efficacia nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio sono stati considerati, basandosi sulle evidenze scientifiche e su dati epidemiologici robusti, i seguenti valori: 58% per TIV, 67,6% per ID-TIV, 72,5% per aTIV e 61,8% per QIV.

Per i costi, si è fatto riferimento al tariffario delle prestazioni ambulatoriali fornite dal Ministero della Salute, alle tariffe *Diagnosis-Related Group* (DRG) pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale e alle evidenze di letteratura. Queste ultime hanno anche consentito di stimare la perdita di utilità legata al singolo episodio di influenza e allo sviluppo di complicanze. L'analisi ha dimostrato che aTIV determina un maggiore beneficio a un minor costo rispetto al QIV e all'ID-TIV che risultano, pertanto, dominati. aTIV risulta inoltre costo-efficace rispetto a TIV, con un rapporto incrementale di costo-efficacia, ossia un costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità, pari a € 4.527, inferiore al valore soglia di € 30.000 convenzionalmente scelto per

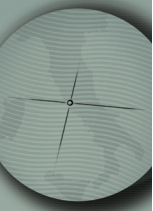
giudicare i risultati delle analisi di farmacoeconomia. Le analisi di sensibilità che sono state effettuate hanno permesso di verificare la robustezza del risultato. Pertanto, aTIV dovrebbe essere considerato il vaccino di scelta per la popolazione over 65enne italiana.

Le sfide organizzative della vaccinazione antinfluenzale. Da un punto di vista organizzativo una delle più importanti sfide riguarda il raggiungimento delle coperture vaccinali. Nonostante le raccomandazioni ministeriali e l'obiettivo di copertura minima del 75% e ottimale del 95%, le coperture vaccinali della popolazione anziana persistono a livelli piuttosto bassi con differenze interregionali che sfiorano i 20 punti percentuali.

La vaccinazione è dispensata a titolo gratuito nella popolazione ultrasessantacinquenne e in categorie a rischio e/o di particolare valenza sociale. Le modalità di distribuzione e somministrazione del vaccino variano da Regione a Regione.

Nell'ottica di raggiungere le coperture raccomandate sarebbe opportuno definire nuove misure strategico-organizzative che coinvolgano l'intera programmazione sanitaria, dal decisore fino al medico di medicina generale, figura fondamentale nel raccordare le esigenze di salute del paziente con la necessità di garantire un adeguato sistema di sorveglianza e tutela della salute pubblica.

Tra le strategie perseguibili annoveriamo: (i) la creazione di elenchi regionali sulla base dei codici di esenzione per patologia per agevolare l'individuazione della popolazione da sottoporre a chiamata attiva; (ii) la promozione della vaccinazione in ospedale, attraverso il coinvolgimento dei medici specialisti; (iii) l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la vaccinazione annuale, oggi fissata dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019 a 65 anni. Questa possibilità era stata già prefigurata nel 2013 in un documento di analisi realizzato dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica e ripresa nell'ultima versione del Calendario per la Vita, redatto da quattro Società ed Associazioni medico-scientifiche impegnate nell'ambito della prevenzione vaccinale (Società Italiana di Igiene, Società Italiana di Medicina Perinatale, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale e Federazione Italiana Medici Pediatri). Anche lo stesso PNPV 2017–2019, pubblicato in Gazzetta Ufficiale



alla fine di gennaio 2017, si allinea su questo aspetto stabilendo “l’obiettivo finale nel tempo di estendere la raccomandazione della vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni”.

Gli aspetti etici della vaccinazione antinfluenzale. Un processo valutativo non può esimersi dal considerare l’impatto che la tecnologia oggetto della valutazione può avere sulla persona e l’equità nell’accesso al trattamento, a maggior ragione se il *target* è rappresentato da una popolazione vulnerabile, come quella anziana.

La valutazione etica ha preso in considerazione come la tecnologia in studio si interfacci con il bene integrale della

persona in termini di rapporto rischi/benefici, miglioramento della qualità della vita e possibilità di assicurare equità di accesso a tutta la popolazione *target*. Le evidenze a disposizione permettono di asserire che il rapporto rischi/benefici di aTIV è favorevole e che la vaccinazione è in grado di conferire vantaggi in termini sia di salute sia di qualità di vita. La vaccinazione dei soggetti anziani con aTIV consente inoltre un’allocazione equa di risorse presentando un profilo economico favorevole. Ne consegue che, da un punto di vista etico, il giudizio è favorevole a patto che ci sia sempre un’azione informativa esaustiva nei confronti di chi si appresta a ricevere il vaccino e un’attenzione alla farmacovigilanza.

