# LE STRATEGIE VACCINALI NEI DISTRETTI

CARD
Confederazione
Associazioni
Regionali di Distretto
*Società Scientifica delle attività Sociosanitarie Territoriali*

## WEBINAR

29 OTTOBRE 2020

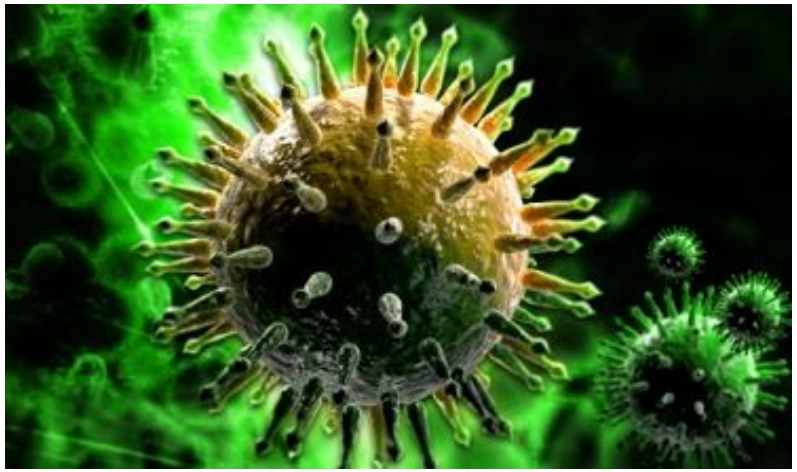
# La prevenzione dell'influenza. Vaccini, strategie, risultati

**Filippo Ansaldi**
**Daniela Amicizia**

**Università di Genova- DiSSal, A.Li.Sa.**

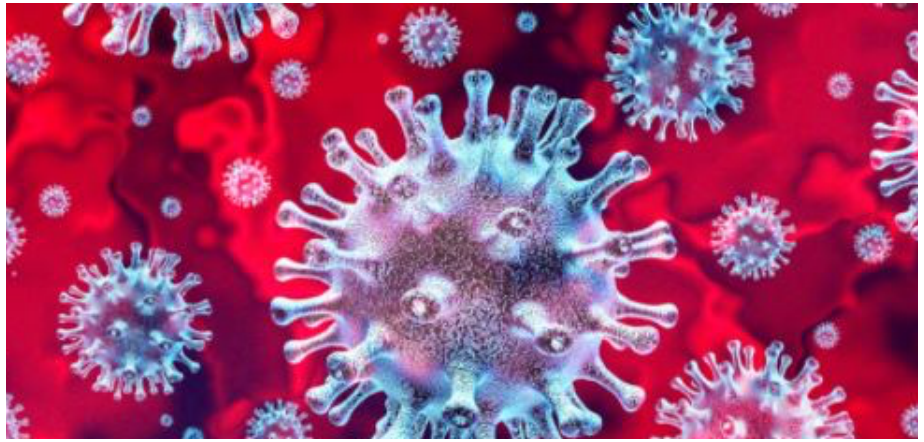
LE STRATEGIE NAZIONALI NEI DISTRETTI

# La stagione influenzale 2020/2021



Virus influenzale

+



SARS-CoV2

0019214-04/06/2020-DGPRE-MDS-P - Allegato Utente 1 (A01)

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

- **Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021** Nella prossima stagione influenzale 2020/2021, **non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2**, pertanto, si rende necessario **ribadire l'importanza della vaccinazione antinfluenzale**, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età, per semplificare la diagnosi e la gestione dei casi sospetti, dati i sintomi simili tra Covid-19 e Influenza. Vaccinando contro l'influenza, inoltre, si riducono le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e gli accessi al pronto soccorso.
- Per la stagione 2020-2021, a causa dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave**, la vaccinazione antinfluenzale può essere offerta gratuitamente nella fascia d'età 60-64 anni.** Per quanto riguarda gli **esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie** che operano a contatto con i pazienti, e **gli anziani istituzionalizzati** in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria

# Opportunità
# nella prevenzione dell'influenza stagionale

**Disporre di dati di *effectiveness* su larga scala**

**Aumentare la copertura vaccinale**

- Mismatching vaccinale
- Immunosenescenza: risposta subottimale negli anziani, nei fragili, nei soggetti con m. croniche
- Coperture vaccinali negli over65 lontane dai limiti raccomandati
- Coperture non note nella popolazione con malattie croniche
- Qualità dei flussi routinari per la valutazione realtime della compliance
- Necessità di strategie innovative

# Il percorso di implementazione dell'efficacia vaccinale

**Oggi**

**TIV**
**QIV**
**TIV adiuvato con MF59**
**QIV coltivato su cellula**
**High dose [60 mg/ceppo]**
In USA dal Dic 2009
In Europa dal 2020

**Intradermico**
**LAIV – vivo attenuato**

**Domani** **aQIV**

**Ricombinante**

In Europa

**Futuro**

**Nuovi adiuvanti o immunomodulatori: CpG[1], diverse formulazioni di AS[2], TLR agonisti[3], ecc**
**Antigeni per Risposta cell-mediata[4]**
**Nuove strategie prime/boost[5]**
**Vaccino Universale[6]**
**Nuove formulazioni**
**…**

**Oggi usiamo il più appropriato?**

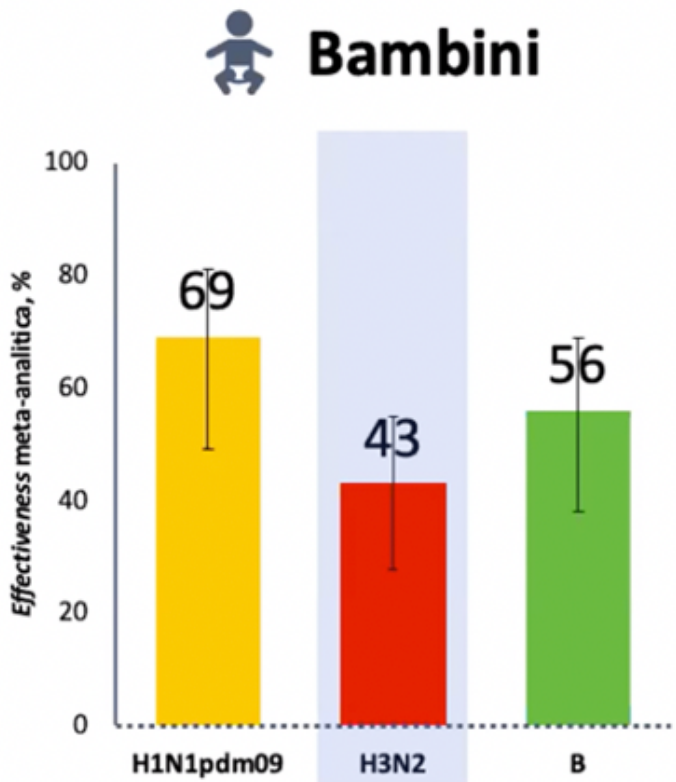
[1]Vogel A et al., Front Immunol 2015
[2]Rumke HC et al., BMC Infect Dis 2013
[3]Hussell T et al., Immunol Cell Biol 2016
[4]Shidhar S et al., Nat Med 2013
[5]Van Reeth et al., NPJ vaccines 2017
[6]Ansaldi F et al., Exp Op Biol Ther 2019

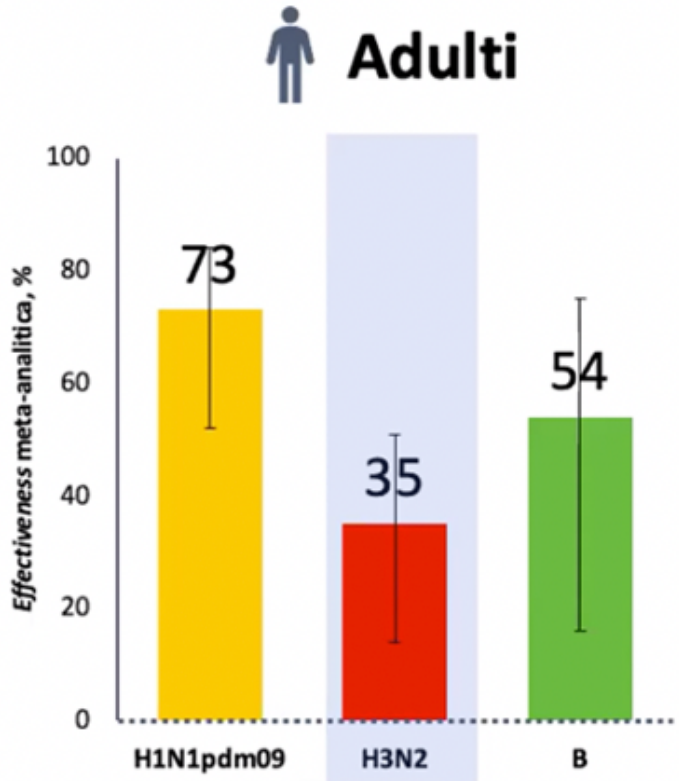
# L’effectiveness dei vaccini «convenzionali»

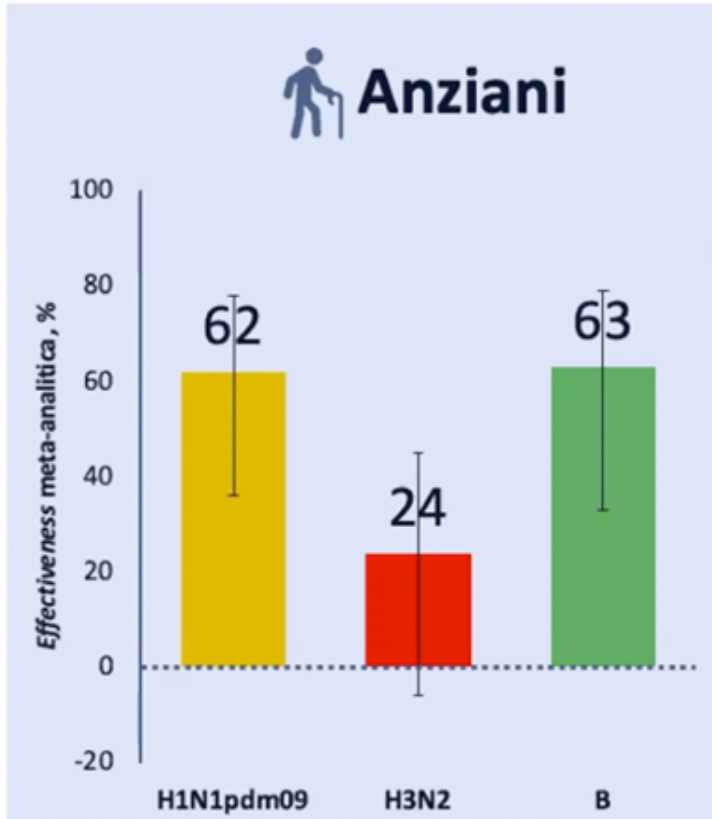
THE LANCET
Infectious Diseases

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

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



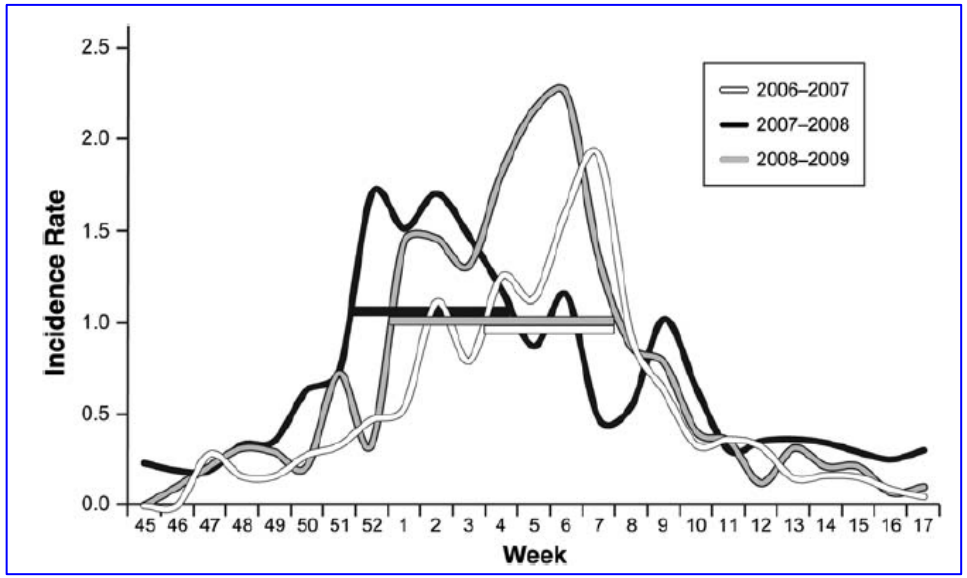
# Effectiveness nella prevenzione dell'influenza: i vaccini sono tutti uguali?

**Table 4.** Risk Ratio Estimate of ATIV Versus TIV by Time Window During the Influenza Season in the Study Population, Lombardy, Italy, 2006–2009

| Time Window[a] | Adjusted Odds Ratio | 95% CI |
|---|---|---|
| Broad | 0.88 | 0.76, 1.02 |
| Intermediate | 0.83 | 0.68, 1.03 |
| Narrow | 0.75 | 0.57, 0.98 |

Abbreviations: ATIV, adjuvanted trivalent inactivated vaccine; CI, confidence interval; TIV, trivalent inactivated vaccine.

[a] Time windows were defined on the basis of the intensity of the influenza activity combined for 3 years: broad (the sum of the 3 influenza seasons); intermediate (the period of adjacent weeks having an influenza rate of >0.5 case per 1,000 person-weeks); and narrow (the period of adjacent weeks having an influenza rate of >1 case per 1,000 person-weeks).




Quando circola il virus influenzale:

**Efficacia del vaccino MF59 vs TIV nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza e polmonite:**

**+25%**

Mannino S et al., Am J Epid 2012

# Vaccino adiuvato con MF59

| Contenuto, Raccomandazioni, dose antigenica | Vantaggi |
|---|---|
| Vaccino a subunità adiuvato con MF59 (emulsione di squalene*)<br>Contiene proteine di uova. | MF59 provoca una cascata di eventi immunostimolatori che potenzia l'immunogenicità del vaccino:<br>- Induce una memoria immunologica di durata maggiore<br>- Maggiori livelli di anticorpi protettivi<br>- Ampio effetto di cross-protezione |
| ≥65 anni | |
| 15 mcg HA per ciascuno dei tre ceppi virali per una dose da 0.5 mL | |

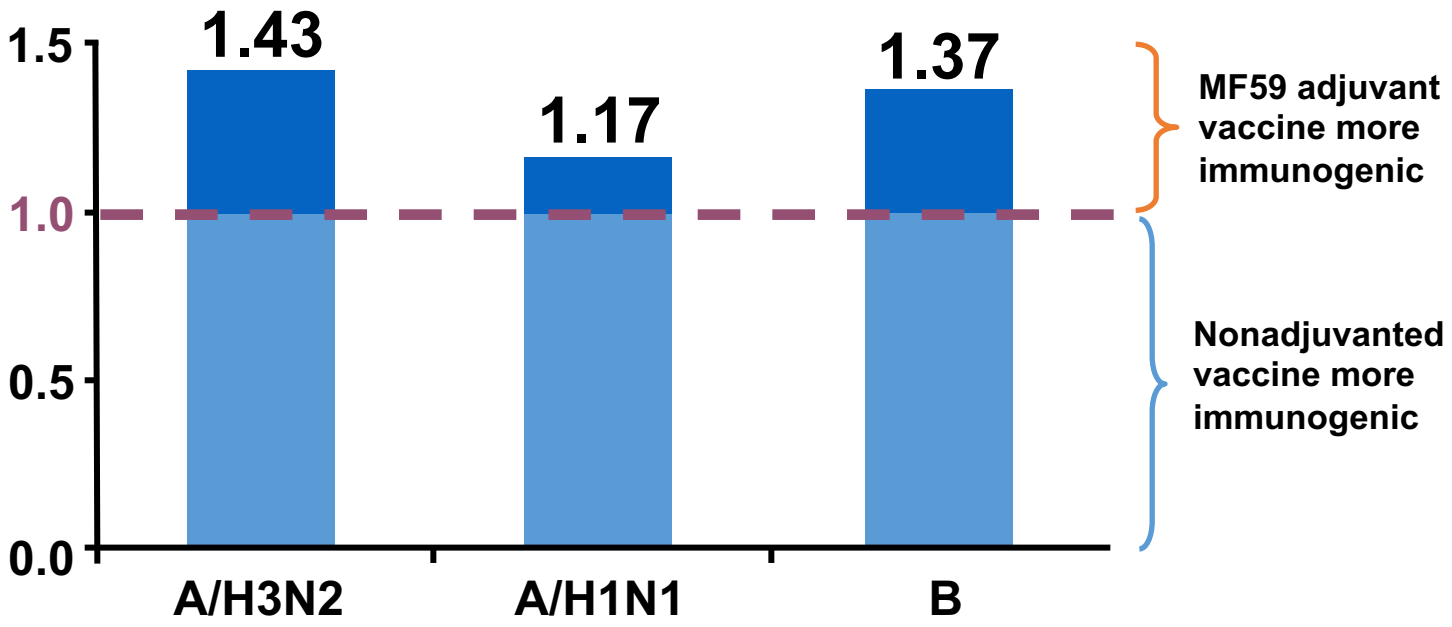
*Lo Squalene è presente naturalmente nel corpo umano da fonti interne ed esterne e viene rapidamente rimosso dal sito di inoculazione.

# Vaccino adiuvato con MF 59: la risposta immunitaria nell'anziano

Metanalisi di studi svolti in soggetti di ≥65 anni di età con patologie croniche

Popolazione: Soggetti che hanno ricevuto il vaccino adiuvato con MF59 (n = 1239) oppure il vaccino non adiuvato (n = 911)

Outcome: GMT 28 giorni dopo la vaccinazione (MF59/split)



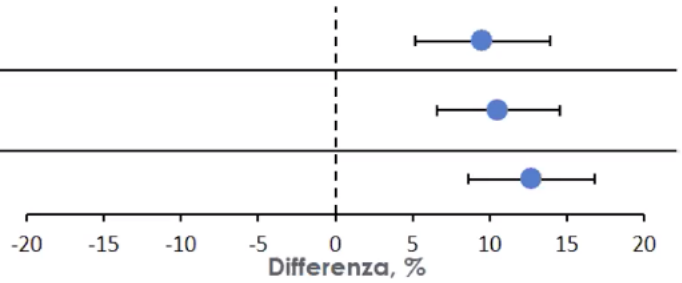

Banzhoff et al. 2003.

# Immunogenicità assoluta di aTIV (ceppi simil–vaccinali)

**Differenza nei tassi di sieroconversione:[1]**

| Ceppo | Differenza (aTIV - TIVe), % |
|---|---|
| A(H1N1) | **9,5** (IC 95%: 5,2-13,9) |
| A(H3N2) | **10,5** (IC 95%: 6,6-14,5) |
| B | **12,7** (IC 95%: 8,6-16,8) |

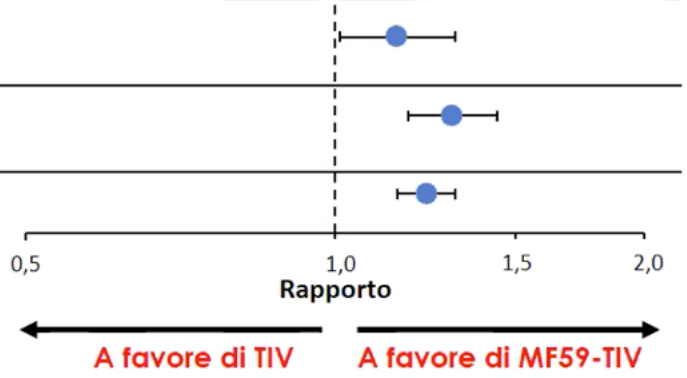
Stima *pooled*




**Rapporto dei titoli medi geometrici (GMT):[1]**

| Ceppo | Rapporto GMT (aTIV:TIVe) |
|---|---|
| A(H1N1) | **1,15** (IC 95%: 1,01-1,31) |
| A(H3N2) | **1,30** (IC 95%: 1,18-1,44) |
| B | **1,23** (IC 95%: 1,15-1,31) |

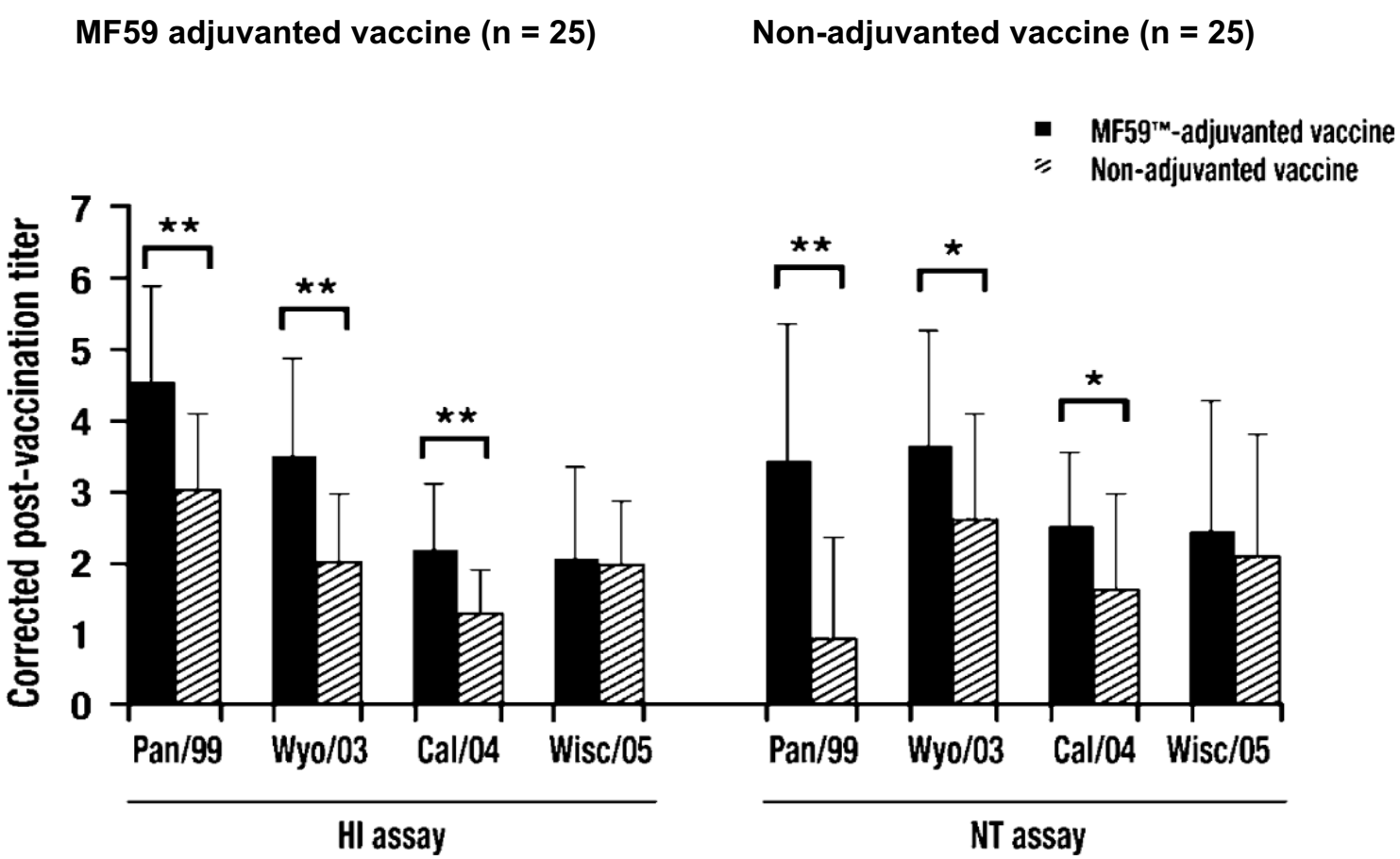
Stima *pooled*

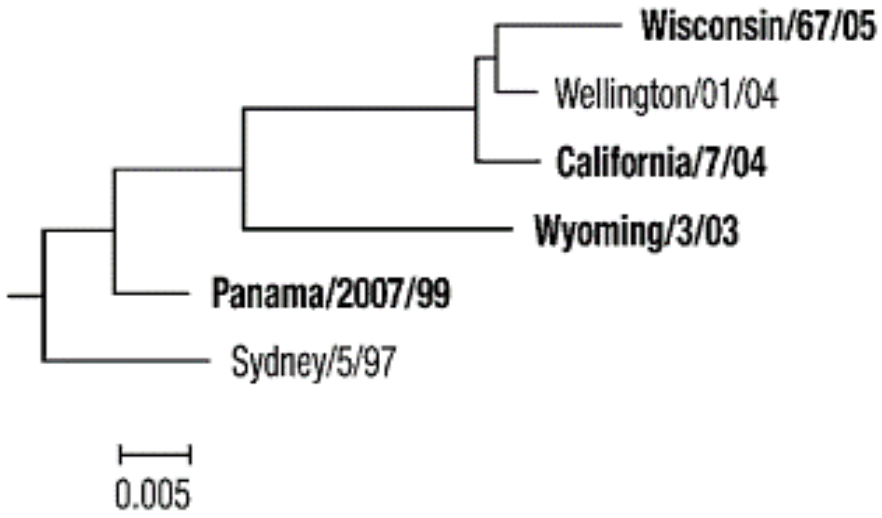



Una recente metanalisi di 16 trial clinici randomizzati e controllati ha dimostrato che aTIV è più immunogeno verso i ceppi simil influenzali rispetto TIV

Nicolay et al. 2019

# Vaccino adiuvato con MF 59: una più ampia risposta sierologica contro i ceppi driftati



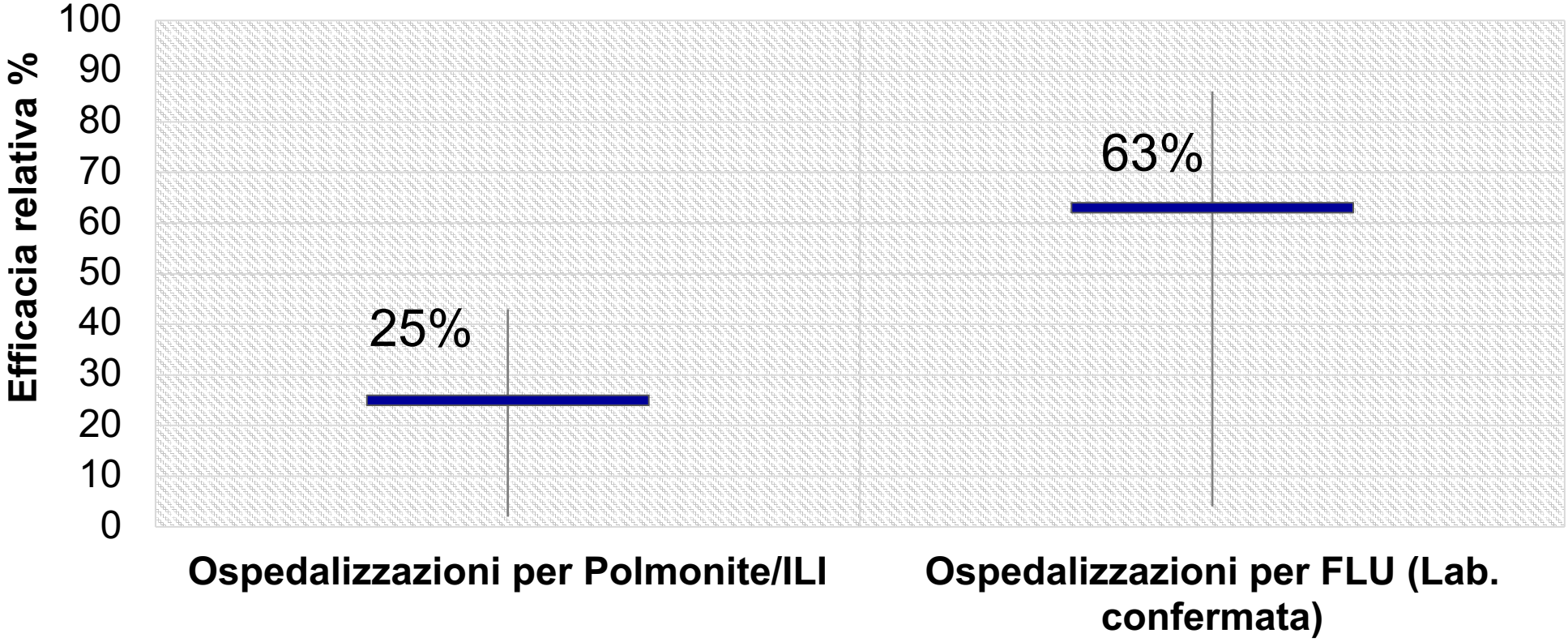




**$P < 0.01$, *$P < 0.05$, FLUAD *vs*. nonadjuvanted subunit vaccine; error bars = standard deviation.

Ansaldi F. et al. Vaccine 2008

# Efficacia del vaccine adiuvato con MF59

Disegno dello studio: revisione sistematica e metanalisi degli studi osservazionali, di 11 studi (6 caso-controllo, 3 coorte e 2 prospective case-control)
Popolazione: over65
Outcome: Efficacia/effiEfficacia relativa del vaccino adiuvato con MF59 vs vaccini non adiuvati coltivati su uova

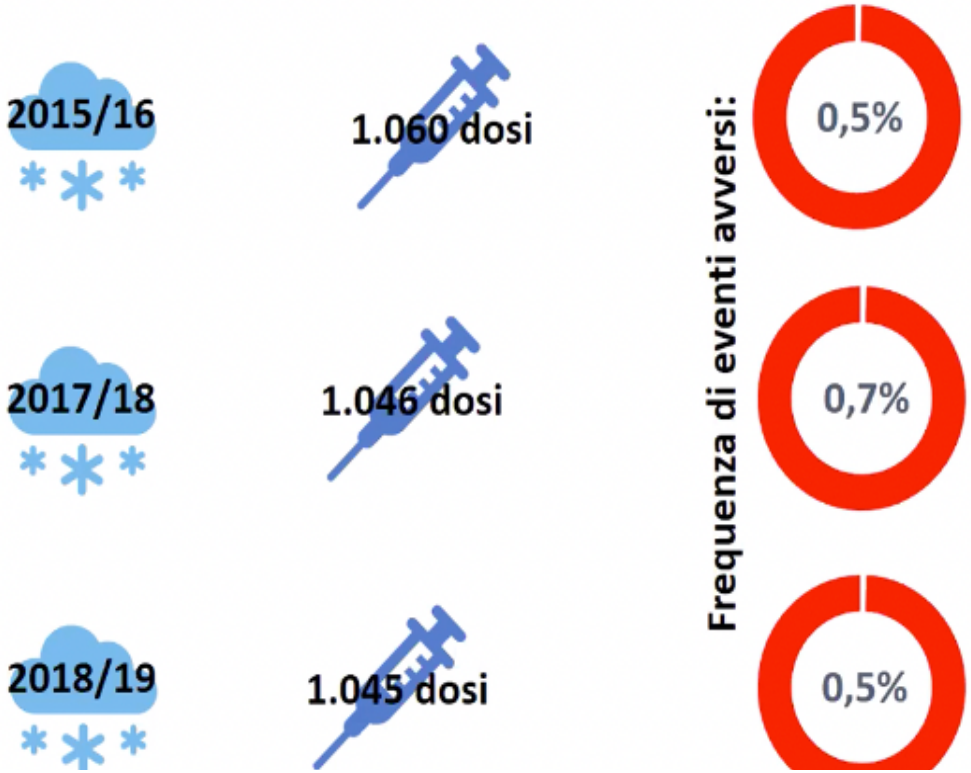



Domnich A et al. Vaccine 2017

# Sicurezza del vaccino aTIV

Negli studi clinici aTIV risulta più reattogeno rispetto ai vaccini non adiuvati per quel che riguarda gli eventi avversi «sollecitati» (sopratutto quelli nel sito di iniezione)[1]

**Tuttavia, lo studio dell'*enhanced safety surveillance*[2] condotto in Italia durante tre stagioni influenzali ha confermato un ottimo profilo di sicurezza del vaccino adiuvato. In particolare, la frequenza degli eventi avversi locali e sistemici spontanei è stata al di sotto di quella attesa. La maggior parte degli eventi avversi era di natura lieve. Non è stata osservata alcuna differenza tra le stagioni (*P*=0,20):[2]**




Panatto et al. nfluenza Other Respir Viruses. 2020 Jan

# Imminente disponibilità di aQIV

- Fluad tetra è stato autorizzato dall'EMA il 29 maggio 2020
- Indicazione: profilassi attiva dell'influenza nei soggetti ≥65 anni

AUTHORISED

This medicine is authorised for use in the European Union.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

SCIENCE MEDICINES HEALTH

# Vaccino antinfluenzale ad alto contenuto antigenico

| Contenuto, Raccomandazioni, dose antigenica | Vantaggi |
|---|---|
| Vaccino antinfluenzale inattivato, split preparato su uova. | Una maggiore dose antigenitca comporta una maggiore risposta immunogenica e una maggiore efficacia. |
| ≥6 mesi in USA<br>≥65 anni | |
| 60 mcg HA per ciascuno dei ceppi virali per una dose da 0.5 mL | |

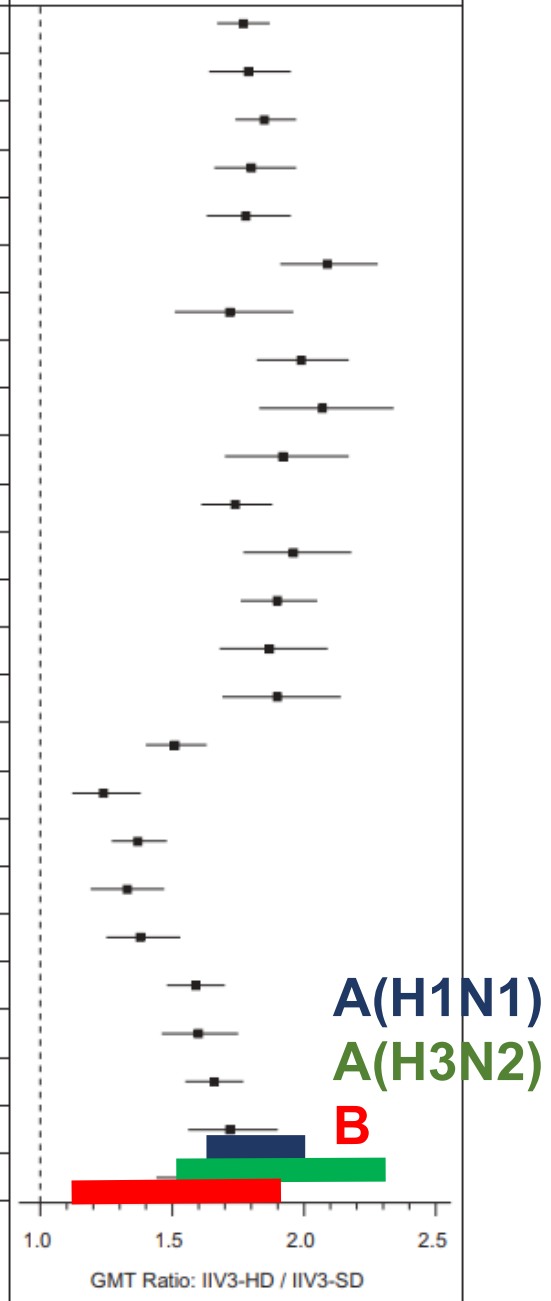
# Immunogenicità del vaccino trivalente HD vs SD.

Disegno dello studio:studio di fase IIIb

Outcome: Comparazione del titolo anticorpale (GMT ratio) elicitato dopo la vaccinazione con TIV HD vs TIV SD

| Vaccine Strain | Subgroup | GMT ratio (95%CI) |
|---|---|---|
| A/California/7/2009 (H1N1)*^ | 65–74 years | 1.77 (1.67; 1.87) |
| | ≥ 75 years | 1.79 (1.64; 1.95) |
| | ≥1 high-risk comorbidity | 1.85 (1.74; 1.97) |
| | ≥2 high-risk comorbidities | 1.80 (1.66; 1.97) |
| | ≥3 frailty conditions | 1.78 (1.63; 1.95) |
| A/Victoria/210/2009 (H3N2)* | 65–74 years | 2.09 (1.91; 2.28) |
| | ≥ 75 years | 1.72 (1.51; 1.96) |
| | ≥1 high-risk comorbidity | 1.99 (1.82; 2.17) |
| | ≥2 high-risk comorbidities | 2.07 (1.83; 2.34) |
| | ≥3 frailty conditions | 1.92 (1.70; 2.17) |
| A/Victoria/361/2011 (H3N2)^ | 65–74 years | 1.74 (1.61; 1.88) |
| | ≥ 75 years | 1.96 (1.77; 2.18) |
| | ≥1 high-risk comorbidity | 1.90 (1.76; 2.05) |
| | ≥2 high-risk comorbidities | 1.87 (1.68; 2.09) |
| | ≥3 frailty conditions | 1.90 (1.69; 2.14) |
| B/Brisbane/60/2008* | 65–74 years | 1.51 (1.40; 1.63) |
| | ≥ 75 years | 1.24 (1.12; 1.38) |
| | ≥1 high-risk comorbidity | 1.37 (1.27; 1.48) |
| | ≥2 high-risk comorbidities | 1.33 (1.19; 1.47) |
| | ≥3 frailty conditions | 1.38 (1.25; 1.53) |
| B/Texas/6/2011^ | 65–74 years | 1.59 (1.48; 1.70) |
| | ≥ 75 years | 1.60 (1.46; 1.75) |
| | ≥1 high-risk comorbidity | 1.66 (1.55; 1.77) |
| | ≥2 high-risk comorbidities | 1.72 (1.56; 1.90) |
| | ≥3 frailty conditions | 1.60 (1.44; 1.78) |

Forest Plot

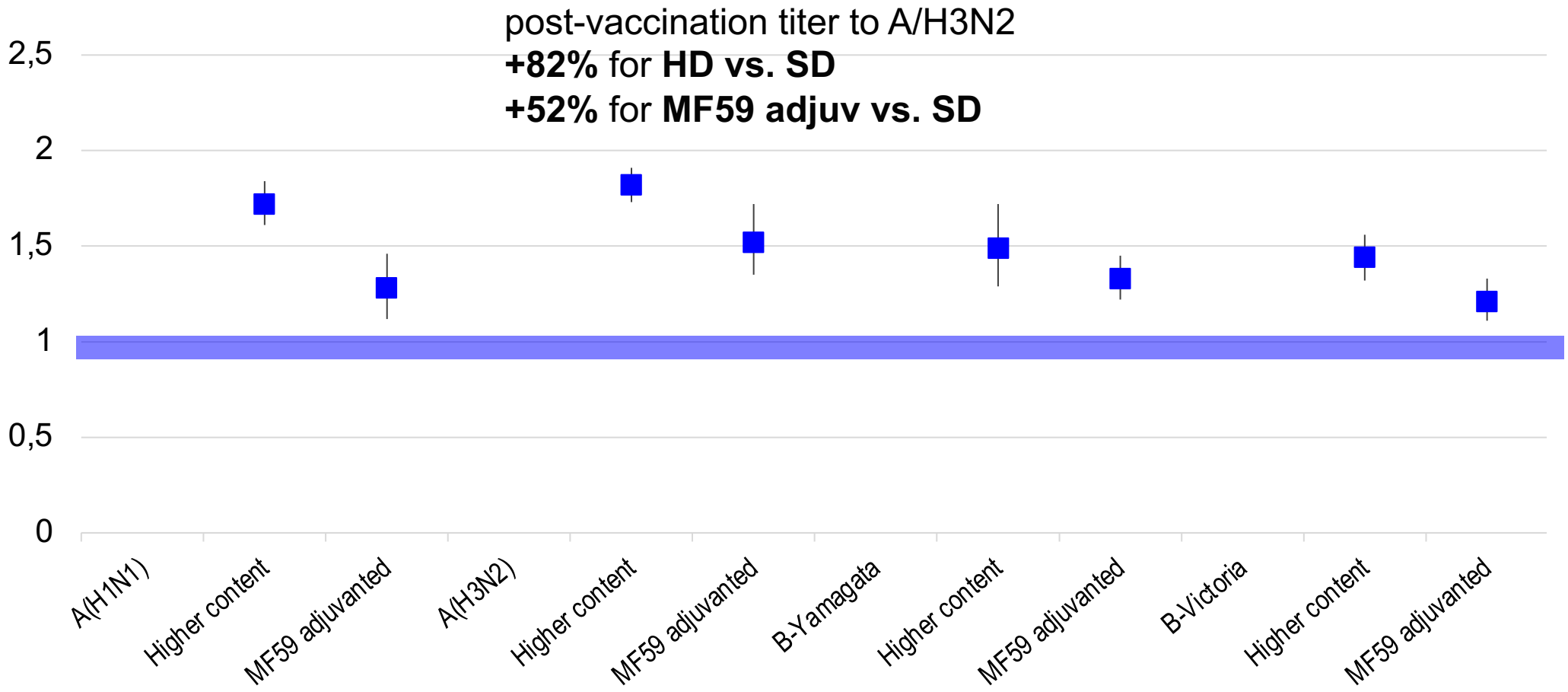



GMT: titolo medio geometrico;
IIV3-HD: Higher Dose vaccine;
IIV3-SD: Standard Dose vaccine;

DiazGranados CA, et al., Vaccine. 2015

# Immunogenicità dei TIV adiuvato con MF59 e HD

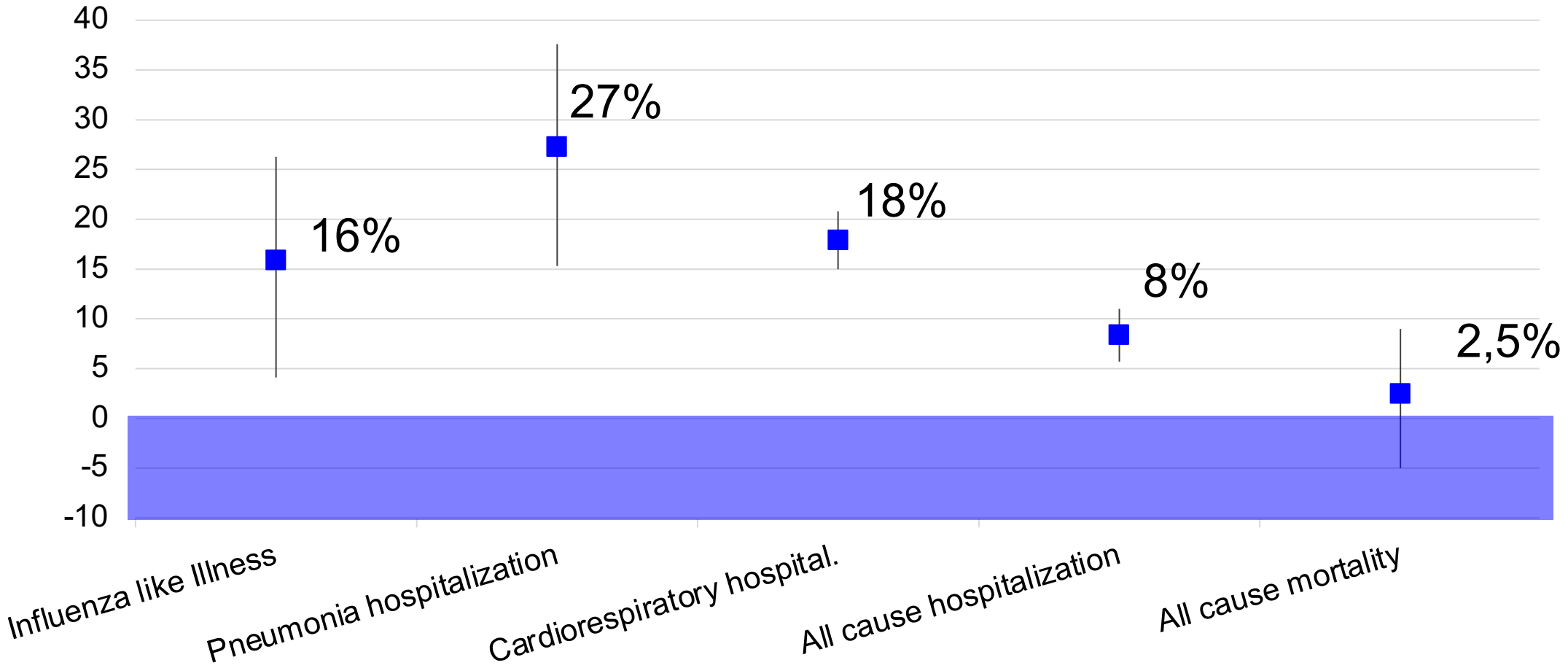
Disegno dello studio: revisione sistematica e metanalisi
Outcome: GMT ratio postvaccinale, comparator: vaccino trivalente non adiuvato




Ng TWY et al., J Infect Dis 2018

# Efficacia/effectiveness del vaccino HD versus SD

Disegno dello studio: revisione sistematica e metanalisi, random effect model, 13 studi inclusi nella valutazione
Popolazione: over65
Outcome: Efficacia/efficacia sul campo di TIV-HD versus TIV-SD




Lee JKL et al., Option 2019

# Vaccino antinfluenzale coltivato su substrato cellulare

| Contenuto, Raccomandazioni, dose antigenica | Vantaggi |
|---|---|
| Vaccino antinfluenzale a subunità preparato su cellule di rene canino (Madin Darby Canine Kidney (MDCK).<br>Nessuna proteina dell'uovo. | ◊ Buon matching tra i ceppi vaccinali e quelli circolanti (nessuna mutazione indotta dall'adattamento del virus alle colture su uova) |
| ≥9 anni in Europa<br>≥4 anni in USA | |
| 15 mcg HA per ciascuno dei quattro ceppi virali per una dose da 0.5 mL | |

# Effectiveness del vaccino quadrivalente su coltura cellulare

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017–2018

Hector S. Izurieta,[1,4] Yoganand Chillarige,[2] Jeffrey Kelman,[3] Yuqin Wei,[2] Yun Lu,[1] Wenjie Xu,[2] Michael Lu,[2] Douglas Pratt,[1] Steve Chu,[3] Michael Wernecke,[2] Thomas MacCurdy,[2] and Richard Forshee[1]

[1]Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, [2]Acumen, Burlingame, California, and [3]Centers for Medicare & Medicaid Services, Washington DC, [4]Department of Medicine, Universidad Rey Juan Carlos, Spain

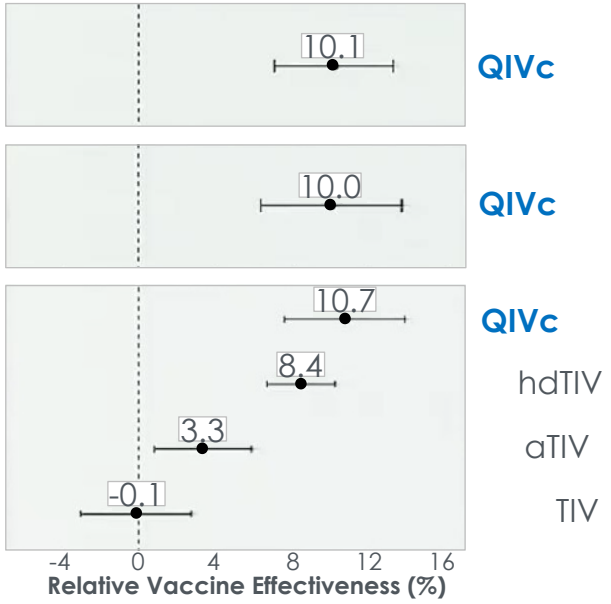
- Popolazione: beneficiari Medicare ≥65 anni
- Obiettivo: stimare l'effectiveness relativa del vaccino prodotto su colture cellulari vs i vaccini prodotti nelle uova
- Periodo dello studio: 6/8/17-20/4/18
- Outcome primario: ospedalizzazioni e visite al PS per influenza (no influenza confermata in laboratorio)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

**Ospedalizzazioni per influenza/polmonite**
Modello a 2 confronti (Vaccino di riferimento = QIV standard)

**Visita MMG (test rapido + antivirale)**
Modello a 2 confronti
(Vaccino di riferimento = QIV standard)

**Ospedalizzazioni per influenza/polmonite**
Modello a 5 confronti
(Vaccino di riferimento = QIV standard

QIVe= vaccino quadrivalente su uova




**Il vaccino quadrivalente su coltura cellulare (QIVc) è significativamente più efficace sul campo rispetto ai vaccini quadrivalenti prodotti su uova**

# Vaccino antinfluenzale coltivato su substrato cellulare

- Le mutazioni egg-adaptive possono insorgere durante la produzione su uova e rappresentano un fenomeno documentato e che conduce ad una riduzione dell'efficacia

- La piattaforma della coltura cellulare permette di evitare la comparsa di mutazioni, specialmente nello strain H3N2

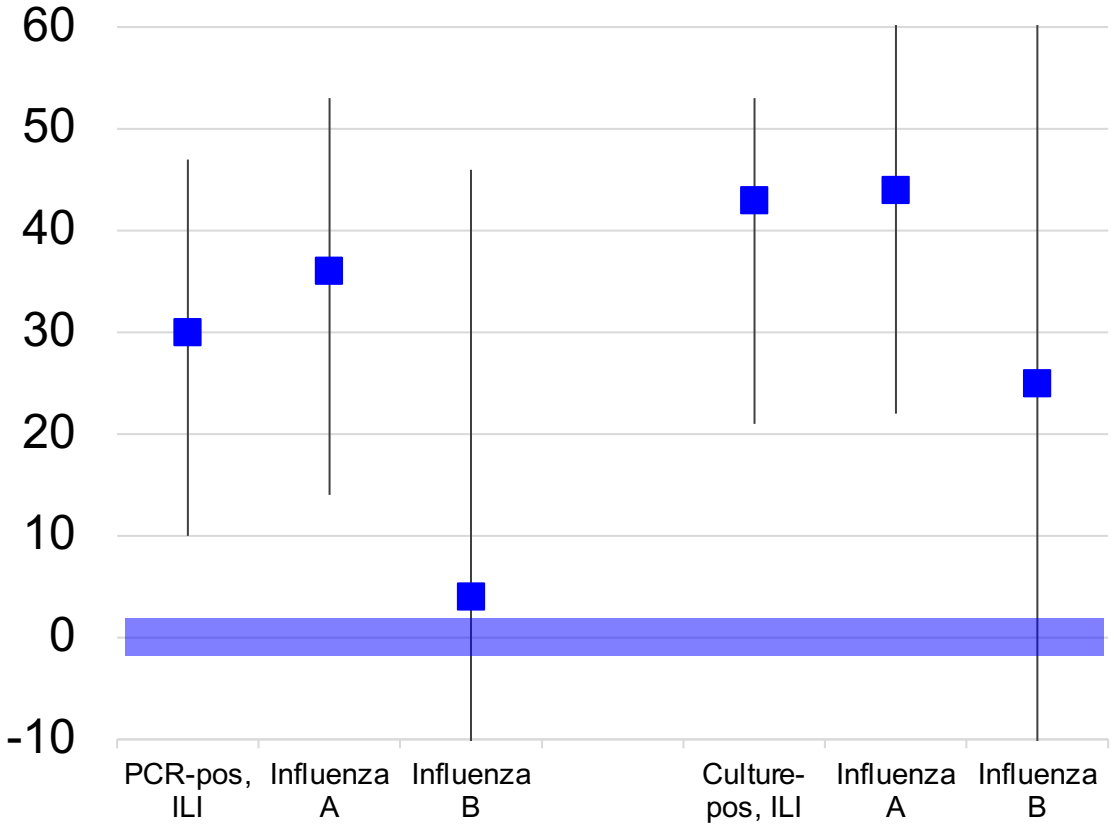
- I dati di effectiveness suggeriscono una maggiore efficacia rispetto ai QIVe

# Vaccino antinfluenzale ricombinante

| Contenuto, Raccomandazioni, dose antigenica | Vantaggi |
|---|---|
| Emoagglutinina (HA) ricombinante prodotta in un medium privo di siero da cellule che esprimono SF+.<br>È geneticamente identica ai ceppi virali selezionati.<br>Queste cellule contengono vettori di baculovirus che portano i geni per codificare HA.<br>Nessuna proteina di uova, formaldeide, antibiotici o conservanti. | ◊ La produzione del vaccino richiede dalle 6 alle 8 settimane rispetto ai 6 mesi della crescita in uova.<br>◊ Una maggiore dose antigenica comporta una maggiore risposta immunogenica e una maggiore efficacia.<br>◊ Buon matching tra i ceppi vaccinali e quelli circolanti (nessuna mutazione indotta dall'adattamento del virus alle colture su uova)<br>◊ Migliore presentazione degli Ag altamente conservati dello stalk dell'HA (?) |
| ≥18 anni | |
| 45 mcg HA per ciascuno dei quattro ceppi virali per una dose da 0.5 mL | |

# Efficacia del vaccino antinfluenzale ricombinante negli adulti con ≥50 anni di età, 2014-15

Disegno dello studio: randomizzato, doppio cieco, multicentrico su >9.000 adulti con ≥50 anni
Outcome: Efficacia vaccinale relativa (%) comparata con il vaccino quadrivalente coltivato su uova




Among subtyped viruses:
79.4% A(H3N2)
20.6% B
No A(H1N1)pdm09

≥ 50y, 9008 subjects

**Efficacy**: The probability of ILI **30%** (exploratory analysis, 95% CI: 10 to 47; p=0.006) lower with rQIV than eQIV

Dunkle LM et al., N Engl J Med 2017

# Circolare Ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza n.19214 del 04/06/2020
# Categorie target per la vaccinazione: novità

## Fascia pediatrica

«Dal momento che, stante l'attuale situazione pandemica causata dal SARS-CoV-2, **non esistono le condizioni per condurre uno studio pilota** teso a valutare fattibilità ed efficacia in pratica della vaccinazione influenzale fra i 6 mesi e i 6 anni, si fornisce la bibliografia a oggi disponibile su protezione di comunità ed efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica, che mostra l'opportunità di raccomandare la vaccinazione in questa fascia di età, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani nell'attuale fase pandemica.»

Regione Liguria: offerta gratuita per i bambini 6 mesi-6 anni

## Classe d'età 60-64 anni.

offerta attiva e gratuita

## Operatori sanitari e sociosanitari e anziani istituzionalizzati.

forte raccomandazione, offerta attiva e gratuita

# Circolare Ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza n.19214 del 04/06/2020
# Azioni per il raggiungimento degli obiettivi di copertura

- Trasmettere ai PLS/MMG l'elenco di pazienti con fattore di rischio identificati mediante BDA
- Aumentare il coinvolgimento dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri, le Associazioni dei malati, le Associazioni dei cittadini
- Sensibilizzare ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle donne in gravidanza
- Sensibilizzare operatori sanitari e sociosanitari

# Campagna influenzale 2020/21: update e raccomandazioni

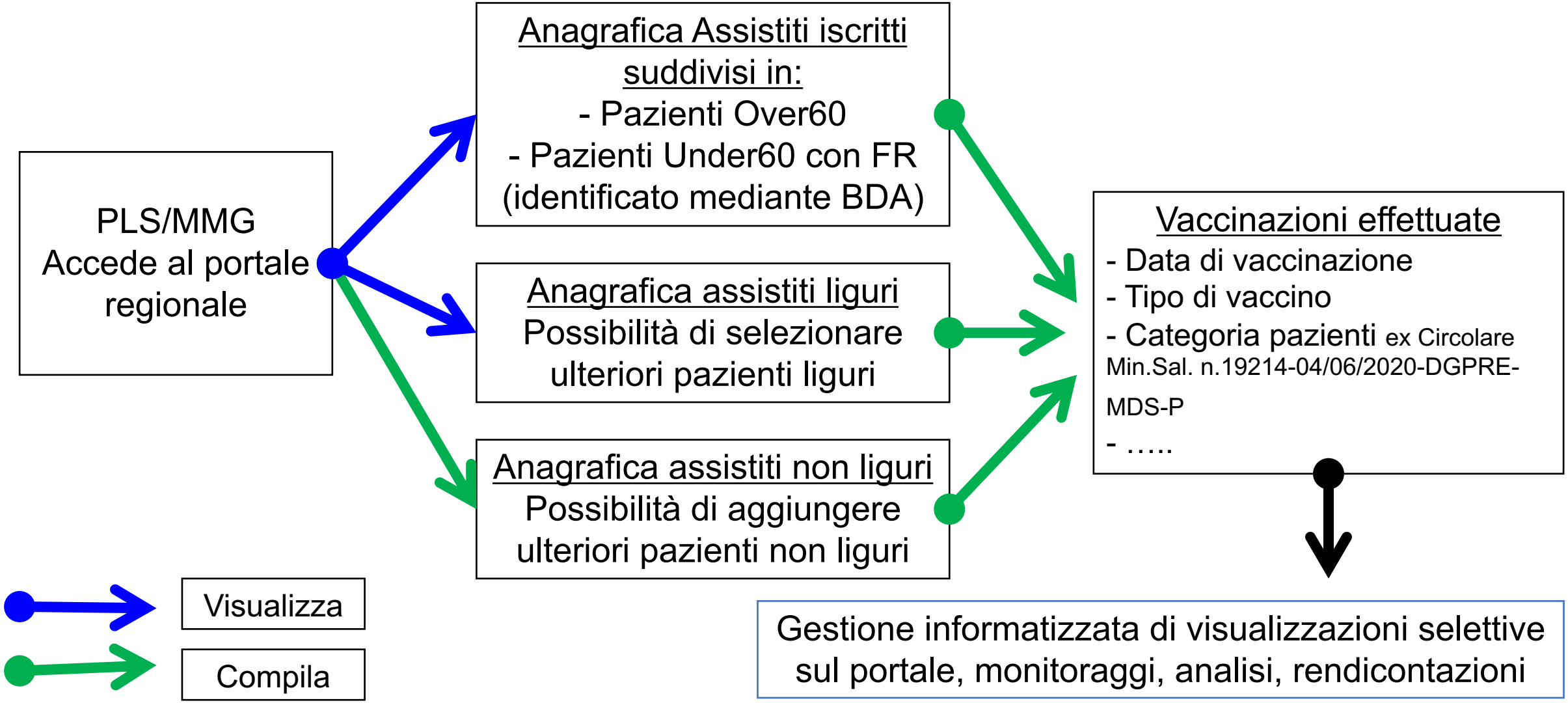
| Fascia d'età | Approvato | PLS/MMG | ASL e ASL/PLS/MMG in ambiente condiviso | Strutture Residenziali-Ospiti |
|---|---|---|---|---|
| 6 mesi-8 anni | QIVe | QIVe | QIVe | |
| 9-17 anni | QIVe o QIVc | QIVe | QIVe o QIVc | QIVe o QIVc |
| 18-64 anni | QIVe o QIVc | QIVe | QIVe o QIVc | QIVe o QIVc |
| 65-74 anni | QIVe o QIVc o MF59-TIV o QIV-HD | QIVe o **MF59-TIV** | QIVe o **MF59-TIV** o QIVc | **MF59-TIV** o **QIV-HD** |
| >75 anni | QIVe o QIVc o MF59-TIV o QIV-HD | **MF59-TIV** | **MF59-TIV** | MF59-TIV o **QIV-HD** |

# Campagna influenzale 2020/21: modalità organizzative

In sintesi, quale offerta:

- Nello studio del PLS/MMG con modalità di accesso mediante prenotazione
- Cooperativa di servizi dei MMG come da ACN
- Spazi messi a disposizione delle Aziende con modalità di accesso mediante prenotazione con vaccinazione da parte di MMG o operatori delle ASL
- Ambulatori Igiene e Sanità Pubblica con modalità di accesso mediante prenotazione

# Campagna influenzale 2020/21: piattaforma gestionale



# Key point

- Nelle ultime tre decadi sono state esplorate numerose strategie per migliorare l'efficacia e l'immunogenicità della vaccinazione antinfluenzale:

| Vaccini oggi disponibili | Vaccini di domani | Vaccini da non dimenticare |
|---|---|---|
| - Adiuvato con MF59<br>- Prodotto in coltura cellulare<br>- Ad alto contenuto Ag (HD) | - Ricombinante | - A somministrazione ID<br>- Vivo attenuato |

- Esistono evidenze di una superiore immunogenicità ed efficacia dei vaccini adiuvati e HD e di una superiore efficacia dei vaccini cell-based e ricombinante rispetto al QIV/TIV
- I vaccini prodotto in coltura cellulari e ricombinante permettono di superare il mismatch dovuto all'adattamento del ceppo vaccinale all'uovo
- Dobbiamo rafforzare le evidenze
- Dobbiamo avere raccomandazioni aggiornate: non tutti i vaccini antinfluenzali sono uguali!
- Dobbiamo migliorare le coperture sia negli over65, sia nei soggetti ad elevato rischio
- Il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione sono frutto dell'alleanza degli stakeholder: Cittadini, Operatori Sanitari (Specialisti, MMG, …), Farmacisti, Università, Decision Maker e Produttori