

vol. n.
65/3

Cited in Index Medicus / Medline
NLM ID 921440 (Pub-Med)

September
2024

Supplemento 1

Health equity

e sostenibilità nella vaccinazione antinfluenzale
degli adulti over 65 in Italia

JOURNAL OF PREVENTIVE Medicine AND Hygiene

the original document of HIPPOCRATES' OATH



The Journal has been accredited,
on occasion of the 17th December
2004 Meeting of the Executive and
Scientific SIH Councils, by the Italian
Society of Hygiene, Preventive Medicine
and Public Health

PACINI
EDITORE
MEDICINA

JOURNAL OF PREVENTIVE medicine AND hygiene

Editors

Roberto Gasparini

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Giancarlo Icardi

*Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and other infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

International Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Roy Anderson

*FRS FMedSci, London Centre for Neglected Tropical Disease Research, London, United Kingdom
Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health Faculty of Medicine, London, United Kingdom*

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis

Italo Francesco Angelillo

Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Filippo Ansaldi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Novita Intan Arovah

Department of Sports Science, Faculty of Sports Science, Yogyakarta State University, Yogyakarta, Indonesia

Mario Alberto Battaglia

Department of Life Sciences, University of Siena, Italy

Paolo Bonanni

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy

Amnon Carmi

Head of The International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Rosagemma Ciliberti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Maria Luisa Cristina

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Francesco D'Agostini

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Àngela Domínguez

*Department of Medicine, University of Barcelona, Spain
Consortium for Biomedical Research in Epidemiology Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain*

Alexander Domnich

Hygiene Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Paolo Durando

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Giovanni Gabutti

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Arti Gupta

Department of Community and Family Medicine, All India Institute of Medical Sciences Mangalagiri, Andhra Pradesh, India

Alberto Izzotti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Pablo Francisco Martina

Department of Biology Sciences, University of Misiones, Argentina

Emanuele Montomoli

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Nicola Nante

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Andrea Orsi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Vana Papaevangelou

Pediatric Infectious Diseases Third Department of Pediatrics General University Hospital Attikon, Athens, Greece

Bettina Fuzne Piko

Department of Behavioral Sciences, University of Szeged, Hungary

Mario Ramirez

Instituto de Microbiologia Faculdade de Medicina, University of Lisboa, Portugal

Rino Rappuoli

Fondazione Biocentro di Siena, Siena, Italy

Linda Sanftenberg

Institute of General Practice and Family Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

Laura Sticchi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Fiona Timmins

School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland

Pierre Van Damme

Center for Health Economics Research and Modeling Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Belgium

Miroslava Vasinova

Italia Unit International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Editorial Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Piero Luigi Lai

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

Managing Editor: Patrizia Alma Pacini

Publisher: Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 3130300

info@pacineditore.it - www.pacinieditore.it

Published online October 2024

Authorization Tribunale of Genoa, Italy n. 507 - 10/6/1960

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl registration n. 6269 - 29/8/2001).

Volume 65 - Issue 3 Supplement 1 September 2024

www.jpmmh.org

Autore corrispondente: Giancarlo Icardi, Unità Operativa Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova; Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova - E-mail: icardi@unige.it

How to cite this article: Amodeo A, Borriello C, Cinquetti S, Eandi M, Giuffrida S, Icardi G, Ieraci R, Prato R, Vitale F. *Health equity e sostenibilità nella vaccinazione antinfluenzale degli adulti over 65 in Italia*. J Prev Med Hyg 2024;65(3 suppl.1):E1-E8. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.3s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Health equity e sostenibilità nella vaccinazione antinfluenzale degli adulti over 65 in Italia

ANGELA AMODEO¹, CATIA BORRIELLO², SANDRO CINQUETTI³, MARIO EANDI⁴, SANDRO GIUFFRIDA⁵,
GIANCARLO ICARDI⁶, ROBERTO IERACI⁷, ROSA PRATO⁸, FRANCESCO VITALE⁹

¹ Azienda Sanitaria Provinciale 6 Palermo; ² UOC Vaccinazioni, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano;
³ Dipartimento di Prevenzione, Azienda ULSS 1 Dolomiti, Belluno; ⁴ già ordinario di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino;
⁵ Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Provinciale, Reggio Calabria;
⁶ Unità Operativa Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL),
Università degli Studi di Genova; Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili
(CIRI-IT), Genova; ⁷ Gruppo Strategie Vaccinali Regione Lazio; ⁸ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Foggia, S.C. Igiene Policlinico Foggia; ⁹ Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno-Infantile,
Medicina Interna e Specialistiche di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo

Keywords

Health equity • Sostenibilità • Vaccinazione antinfluenzale • Vaccini quadrivalenti potenziati • Vaccino quadrivalente adiuvato •
Vaccino quadrivalente ad alto dosaggio • Popolazione anziana

Summary

Perseguire l'health equity significa cercare di raggiungere il più alto standard di salute possibile per tutte le persone, soprattutto per quelle più esposte al rischio di compromissione dello stato di salute, quali gli ultrasessantacinquenni. La vaccinazione antinfluenzale rappresenta uno degli interventi più efficaci per preservare lo stato di salute della popolazione anziana. Tuttavia, la copertura vaccinale contro l'influenza a livello globale è ancora ben lontana dagli obiettivi definiti dall'OMS, nonostante la disponibilità di vaccini con comprovata maggiore efficacia nei soggetti di età ≥65 anni. In Italia, la circolare annuale del Ministero della Salute per la prevenzione e il controllo dell'influenza fornisce, a partire dalla stagione 2023-24, una raccomandazione specifica per l'utilizzo dei vaccini potenziati (VIQa e VIQhd) negli anziani, in accordo con quanto indicato da diversi organismi internazionali sulla base delle evidenze di efficacia disponibili. L'impiego preferenziale di questi vaccini contribuirebbe inoltre alla sostenibilità della campagna vaccinale, in linea con i criteri del Piano Nazio-

nale di Prevenzione 2020-25, che promuove l'implementazione di programmi supportati da prove non solo di efficacia, ma anche di sostenibilità. Alla luce di queste considerazioni, è stato ideato un progetto per valutare l'equità e la sostenibilità della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti anziani in Italia, che ha coinvolto un board scientifico di dieci esperti riconosciuti per la loro esperienza e competenza in ambito vaccinale. Sulla base dei contributi raccolti durante interviste one-to one, sono stati individuati alcuni temi di interesse che sono stati proposti per la discussione plenaria durante un Advisory Board. Dall'analisi complessiva delle opinioni espresse nel corso delle interviste e dell'Advisory Board sono emersi alcuni punti di condivisione che sono stati riassunti in un decalogo, come sintesi dei messaggi chiave scaturiti dal progetto. L'insieme dei contributi raccolti offre un quadro delle sfide e delle opportunità che caratterizzano il campo della vaccinazione antinfluenzale in Italia, fornendo una base preziosa per future strategie di miglioramento e interventi mirati.

Health equity e vaccinazione antinfluenzale negli anziani

L'equità sanitaria (*health equity*) è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "l'assenza di differenze evitabili, ingiuste o rimediabili tra gruppi di persone distinti secondo criteri sociali, economici, demografici, geografici o di altro tipo". Secondo il concetto di *health equity* ciascuno dovrebbe avere la stessa possibilità di raggiungere pienamente il proprio potenziale grazie al supporto di risorse che dovrebbero essere egualmente disponibili per tutti [1]. Perseguire l'equità sanitaria significa cercare di raggiungere il più alto standard di salute possibile per tutte le persone, con particolare attenzione ai soggetti che sono più esposti al rischio di compromissione dello stato di salute. A questo scopo è necessario non solo garantire un accesso equo alle cure, ma anche favorire un ampliamento del benessere e dello sviluppo, agendo sui cosiddetti determinanti sociali della salute, cioè fattori non-medici (quali il reddito, il livello di istruzione, lo sta-

to lavorativo, l'inclusione sociale, ecc.) che influenzano gli *outcome* sanitari, attraverso le politiche economiche, sociali e sanitarie, che determinano in ultima analisi le condizioni di vita di ciascuno. Vari studi hanno dimostrato che i determinanti sociali possono risultare più importanti dell'assistenza sanitaria o degli stili di vita nell'influenzare lo stato di salute [2]. Per questo motivo, interventi mirati alla modifica di tali fattori sono fondamentali per migliorare la salute in generale e ridurre le disuguaglianze, contribuendo all'*health equity* a livello globale [1]. Alla luce di queste considerazioni, il rispetto dell'*health equity* risulta particolarmente sfidante nella popolazione anziana: se vari studi dimostrano che l'accumularsi nel corso della vita di varie disuguaglianze, a causa dell'esposizione a diversi rischi o barriere sanitarie, ambientali, culturali, lavorative e sociali, risulta determinante nel definire lo stato di salute dell'anziano, le limitazioni (fisiche, economiche, sociali) spesso associate all'avanzare dell'età richiedono azioni mirate per garantire un equo accesso alle cure dei soggetti anziani [3].

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta, tra le strategie di sanità pubblica, uno degli interventi più efficaci per preservare lo stato di salute della popolazione anziana. Tuttavia, la copertura vaccinale contro l'influenza a livello globale è ancora ben lontana dagli obiettivi definiti dall'OMS, mostrando inoltre persistenti disparità razziali, etniche e legate all'età. Considerata l'entità del rischio di infezione e complicanze e la disponibilità di vaccini con comprovata maggiore efficacia nei soggetti di età ≥ 65 anni, l'insufficiente copertura vaccinale nella popolazione anziana rappresenta un problema di sanità pubblica che richiede idonee misure di intervento, al fine di preservare la salute nel rispetto del principio di *health equity* [4].

LO SCENARIO ITALIANO

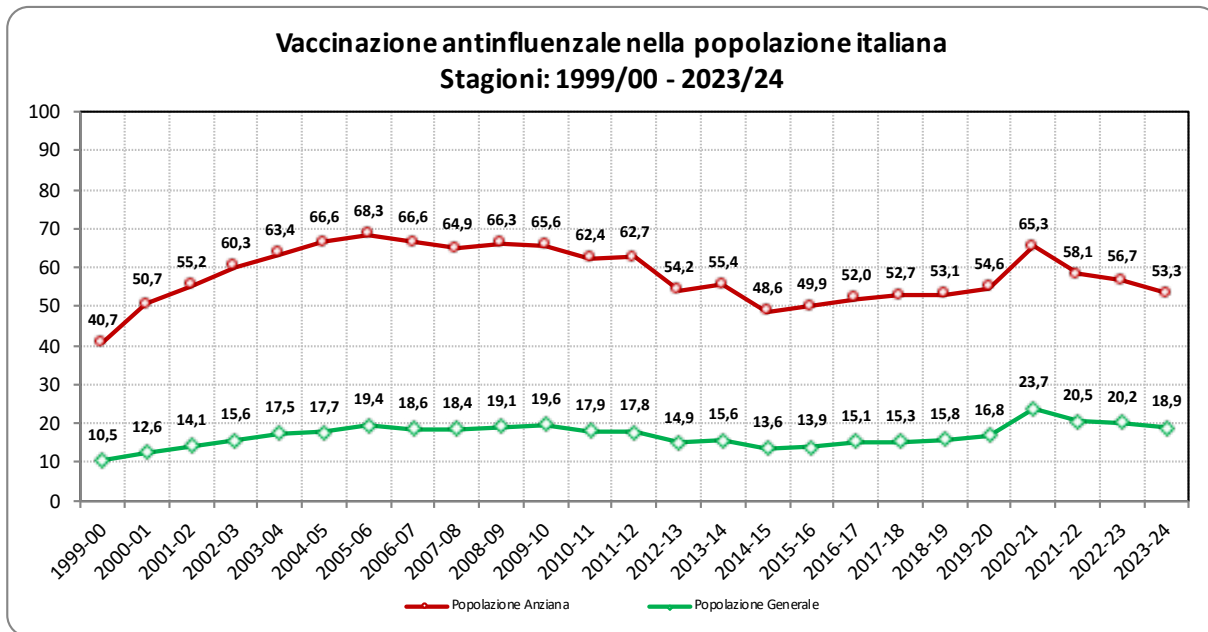
L'*health equity* è tra i principi alla base anche del Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2020-2025 messo a punto dal Ministero della Salute, che ha tra i suoi obiettivi il raggiungimento di una maggiore equità nella prevenzione e nella salute, attraverso interventi in grado di modificare l'ambiente sociale, economico e istituzionale (PNP 2020-2025). Nell'ambito del Programma di contrasto alla diffusione delle malattie infettive del PNP, nel quinquennio considerato, l'impegno dovrà essere teso al potenziamento dell'adesione consapevole da parte della popolazione all'offerta di prevenzione, al superamento delle differenze territoriali in termini sia di standard di copertura che di qualità dell'offerta, al potenziamento delle azioni preventive rivolte ai soggetti più a rischio (per la presenza di patologie croniche, per età o per stati di riduzione delle difese immunitarie) e ai gruppi più difficili da raggiungere [5].

Le vaccinazioni costituiscono una delle misure preventive più efficaci, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo. Per ragioni di comprovata sicurezza ed efficacia, i vaccini sono annoverati tra gli interventi cui attribui-

re priorità nella pianificazione dei programmi di copertura sanitaria della popolazione. A questo proposito, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-25 è stato pensato al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente da luogo di residenza, reddito, livello socioculturale e *status* giuridico, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa come strumento di protezione sia individuale che collettiva [6]. Ciò deve essere realizzato attraverso l'equità nell'accesso a vaccini con elevati standard qualitativi in termini di efficacia e sicurezza. Il primo strumento messo in atto per conseguire tale obiettivo è il calendario vaccinale nazionale, contenente le raccomandazioni per l'immunizzazione delle persone a maggior rischio di infezione e i livelli di copertura vaccinale che occorre raggiungere. Per la vaccinazione antinfluenzale, il PNPV 2023-25 riporta un obiettivo di copertura vaccinale $\geq 75\%$ negli ultrasessantacinquenni, rimandando tuttavia alle raccomandazioni annuali emanate dal Ministero della Salute con un'apposita circolare [6]. Detta circolare per la prevenzione e il controllo dell'influenza nella stagione 2024-25, indica il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come copertura ottimale per tutti i gruppi target, raccomandando di individuare tutte le modalità necessarie per il raggiungimento di tali obiettivi, soprattutto nei gruppi a rischio [7].

Osservando l'andamento dei dati di copertura per la vaccinazione antinfluenzale in Italia a partire dagli anni 2000, è evidente come l'obiettivo minimo del 75% non sia mai stato raggiunto nella popolazione di età ≥ 65 anni. In questi soggetti, a partire dalla stagione 2015-16, si è osservato per alcuni anni un aumento costante della copertura vaccinale, che ha raggiunto il suo apice (65,3%) nella stagione 2020/2021, caratterizzata dalla pandemia COVID-19. Tuttavia, già nella stagione 2021/22 è stata rilevata una diminuzione della copertura (58,1%), che si

Fig. 1. Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione italiana (stagioni 1999/00-2023/24) [8].



è ridotta ulteriormente nelle stagioni 2022/23 e 2023/24, scendendo rispettivamente al 56,7 e 53,3% (Fig. 1) [8]. In quest'ultima stagione la copertura risulta disomogenea tra le varie regioni, passando dal 36% della Sardegna al 66% dell'Umbria [9], ma comunque lontana dagli obiettivi raccomandati.

La vaccinazione antinfluenzale è basata sull'impiego dei vaccini quadrivalenti (VIQ). Attualmente in Italia oltre al cosiddetto VIQ standard, sono disponibili diversi prodotti: i) vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc), ii) vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa), iii) vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd), iv) vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr), v) vaccino quadrivalente vivo attenuato intranasale (LAIV). Il PNPV 2023-25 non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, rimandando alle raccomandazioni fornite annualmente con l'apposita circolare del Ministero della Salute. La circolare del Ministero della Salute per la prevenzione e il controllo dell'influenza nella stagione 2023-24 ha riportato, per la prima volta, una raccomandazione specifica per l'utilizzo dei vaccini potenziati (VIQa e VIQhd) nei soggetti di età ≥ 65 anni [10]. Tale raccomandazione è stata confermata dalla circolare per la prevenzione e il controllo dell'influenza nella stagione 2024-25, che estende inoltre la possibilità di somministrare il vaccino VIQa nella fascia di età 60-64 anni e a partire dai 50 anni alle persone che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza (Tab. I) [7].

Efficacia dei vaccini quadrivalenti potenziati: cenni sullo sviluppo clinico

Le raccomandazioni fornite dalla circolare ministeriale per la prevenzione e il controllo dell'influenza in Italia sono in linea con quanto indicato da diversi organismi internazionali, che, sulla base delle evidenze di efficacia disponibili, concordano nel considerare i vaccini antinfluenzali potenziati (VIQa e VIQhd) raccomandati per i soggetti di età ≥ 65 anni [11-13]. Infatti, la ridotta risposta immunitaria negli anziani, correlata al fenomeno dell'immunosenescenza [14] e alla frequente presenza di condizioni mediche croniche di base, richiede l'impiego di vaccini in grado di stimolare più intensamente il sistema immunitario [15].

Lo sviluppo clinico dei due vaccini quadrivalenti potenziati (VIQa e VIQhd) è avvenuto partendo dal relativo trivalente potenziato (VITa e VIThd), assunto come riferimento per dimostrare la superiorità rispetto al corrispondente vaccino trivalente standard [16]. Entrambi i vaccini trivalenti potenziati hanno fatto registrare, rispetto al vaccino standard, un significativo miglioramento dell'efficacia, sia in termini di riduzione del numero di casi di influenza confermata in laboratorio, sia in termini di riduzione delle ospedalizzazioni, delle visite mediche e degli accessi in pronto soccorso [15, 17, 18]. La superiorità di efficacia di VITa e VIThd rispetto ai vaccini standard è stata quindi applicata ai relativi preparati qua-

drivalenti potenziati tramite appositi studi clinici, che hanno evidenziato un profilo di immunogenicità e sicurezza comparabile ai rispettivi vaccini trivalenti [19, 20]. Per quanto riguarda i due vaccini quadrivalenti potenziati, non esistono studi di comparazione "testa a testa": le evidenze disponibili suggeriscono che il vaccino adiuvato e quello ad alto dosaggio hanno un'efficacia simile nella prevenzione dell'influenza stagionale negli anziani, non è possibile quindi formulare raccomandazioni conclusive sulla preferenza di un vaccino rispetto all'altro sulla base delle prove cliniche note [21].

Sostenibilità dei vaccini quadrivalenti potenziati: analisi farmacoeconomiche

Il concetto di sostenibilità ha assunto sempre maggiore importanza in ambito sanitario, soprattutto dopo che la pandemia da SARS-CoV-2 ha messo a dura prova i sistemi sanitari di tutto il mondo. L'emergenza affrontata ha confermato la necessità di migliorare la capacità del sistema sanitario di rispondere a un'eventuale situazione di crisi, nonché di rafforzare i programmi di prevenzione delle malattie infettive, garantendone l'applicabilità e la sostenibilità. In quest'ottica, il PNP 2020-2025, pur continuando a riconoscere la fondamentale importanza dell'*Evidence Based Prevention* (EBP) come criterio di programmazione e valutazione, promuove l'implementazione, a livello centrale e regionale, di programmi e azioni supportati da prove di efficacia e sostenibilità [5].

Tale approccio è applicato anche in ambito vaccinale, dove è importante che le scelte siano guidate da criteri non solo di efficacia, ma anche di sostenibilità, derivati da opportune analisi farmacoeconomiche.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Due studi di *Health Technology Assessment* (HTA) condotti recentemente in Italia hanno valutato positivamente il valore rispettivamente del vaccino quadrivalente adiuvato (VIQa) [22] e del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd) [23]. Pur essendo basati su modelli diversi, entrambi hanno evidenziato la costo-efficacia dell'introduzione sia di VIQa, sia di VIQhd rispetto ai vaccini standard nella popolazione anziana.

ANALISI COSTO-EFFICACIA

Assumendo che i vaccini influenzali quadrivalenti potenziati (VIQa e VIQhd) forniscano una maggiore protezione per gli anziani rispetto ai tradizionali vaccini influenzali quadrivalenti a dose standard (VIQstd), vari studi hanno valutato il rapporto costo-efficacia dei vaccini potenziati, confermandone la capacità di prevenire la morbosità e la mortalità associate all'influenza nella popolazione anziana, con conseguenti vantaggi, anche economici, rispetto ai vaccini standard [24-26].

ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

Una corretta analisi di impatto sul budget (*Budget Impact Analysis*, BIA) consente di valutare la sostenibilità

Tab. 1. Vaccini somministrabili alle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, con raccomandazione al vaccino specifico, ove prevista [7].

TARGET	Tipologie di vaccini antinfluenzali					
	VIQ	VIQa	VIQr	VIQhd	LAIV	VIQcc
Persone di età pari o superiore a 65 anni	S	R	S	R		S
Persone nella fascia di età 60 - 64 anni	S	S	S	S		S
Persone nella fascia di età 50 - 59 anni che rientrano nelle categorie riportate in tabella 3	S	S	S			S
Adulti di età compresa tra i 18 anni e i 49 anni che rientrano nelle categorie riportate in tabella 3	S		S			S
Bambini di età compresa tra i 7 anni e i 17 anni che rientrano nelle categorie riportate in tabella 3	S				S	S
Bambini nella fascia di età 2 – 6 anni	S				S	S
Bambini nella fascia di età 6 mesi - 2 anni	S					
Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza e nel periodo "postpartum"	S		S			S

S: Somministrabile come da Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

R: Prodotto Raccomandato tra i somministrabili

VIQ - Vaccino Inattivato Quadrivalente sub-unità, split

VIQa - Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato

VIQr - Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante

VIQhd - Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio

LAIV - Vaccino vivo attenuato trivalente

VIQcc - Vaccino inattivato quadrivalente coltivato su colture cellulari

finanziaria di una specifica strategia sanitaria ed è molto importante per stimare la convenienza e soprattutto la sostenibilità di una futura campagna vaccinale antinfluenzale [16]. Una recente analisi di questo tipo ha valutato i costi e i benefici per il Sistema Sanitario Italiano correlati all'uso del vaccino quadrivalente adiuvato (VIQa) somministrato agli anziani over 65, utilizzando un modello in grado di stimare le conseguenze sanitarie ed economiche delle diverse strategie vaccinali [27]. La simulazione ha evidenziato come l'introduzione del vaccino antinfluenzale VIQa per la popolazione anziana italiana sia in grado di indurre vantaggi clinici, in particolare riducendo gli episodi di influenza e di sindromi simil-influenzali (ILI), i ricoveri per influenza e per complicanze respiratorie o cardiache, e i decessi. In termini economici, i maggiori costi di acquisizione associati al vaccino VIQa rispetto al VIQ standard sono in parte compensati dalla riduzione di spesa derivante dai vantaggi clinici sopra citati [27].

Alla luce di questi dati, l'utilizzo dei vaccini potenziati sembra soddisfare i criteri di *health equity* sostenuti dall'OMS e, allo stesso tempo, potrebbe migliorare la sostenibilità della campagna vaccinale, in linea con i principi del PNP 2020-2025. In realtà, la situazione in Italia è estremamente disomogenea e non sempre in linea con i principi dell'*health equity* e della sostenibilità. A questo proposito è stato ideato un progetto per valutare l'equità e la sostenibilità della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti anziani in Italia.

Il Progetto

Nel mese di settembre 2023 è stato avviato un progetto finalizzato a valutare l'equità e la sostenibilità nella vaccinazione antinfluenzale degli over 65, che ha coinvolto un *board* scientifico di dieci esperti riconosciuti per la loro esperienza e competenza in ambito vaccinale nel contesto italiano.

METODI

Il progetto ha previsto in una prima fase la conduzione di 10 interviste semi-strutturate con ciascuno degli esperti coinvolti, dalle quali è stato possibile raccogliere spunti di riflessione utili al confronto in plenaria previsto nella seconda fase, in occasione di un *Advisory Board* più ampio e strutturato, che si è svolto via web nel mese di ottobre 2023.

Sulla base dei contributi raccolti durante le interviste *one-to one*, sono stati individuati alcuni temi di interesse da discutere durante l'*Advisory Board*: i) la raccomandazione ministeriale: analisi e gradi di implementazione nel territorio; ii) i processi decisionali in capo alle Regioni: scelte di acquisto e logistica della distribuzione; iii) i canali di accesso alla vaccinazione: medici di medicina generale (MMG), centri vaccinali, farmacie; iv) *health equity* e sostenibilità: strategie di gestione della spesa sanitaria; v) l'implementazione dei principi di *health equity* nella comunicazione.

Dall'analisi complessiva delle opinioni espresse nel corso delle interviste e dell'*Advisory Board* sono emersi alcuni punti di condivisione che sono stati riassunti in un decalogo, come sintesi dei messaggi chiave scaturiti dal progetto.

Sia per la conduzione delle interviste, sia nella moderazione dell'*Advisory Board*, è stato utilizzato il Meta-plan® come metodologia di facilitazione.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nel corso dell'*Advisory Board* sono stati approfonditi alcuni temi di interesse, al fine di affrontare le questioni ancora aperte in tema di equità e sostenibilità della campagna vaccinale antinfluenzale in Italia. Si riporta di seguito una sintesi dei contributi raccolti per ciascuna tematica e una sintesi conclusiva delle opinioni condivise durante la discussione.

I. LA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE: ANALISI E GRADI DI IMPLEMENTAZIONE NEL TERRITORIO

In Italia esiste un'importante variabilità del grado di implementazione delle raccomandazioni ministeriali da parte delle singole regioni, con conseguente creazione di disuguaglianze sul territorio nazionale. Per raggiungere l'equità è necessario quindi ricercare una maggiore standardizzazione delle campagne vaccinali a livello nazionale: in quest'ottica, il PNPV rappresenta un importante elemento di riferimento comune, che può contribuire a uniformare le strategie anche a livello regionale, al fine di raggiungere obiettivi comuni. Anche la Circolare Ministeriale annuale fornisce un notevole supporto in questo senso, con la formulazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica che possono essere facilmente condivise. Ciò che ancora divide le regioni rendendo l'approccio disomogeneo sono le questioni logistiche e organizzative, che più dipendono dalle infrastrutture e dalle risorse locali. Per esempio, la consegna dei vaccini è difforme tra le diverse regioni, in termini sia di approvvigionamento che di tempistiche, in funzione della diversa politica di acquisto e dei diversi canali distributivi attivi a livello locale.

Al di là della variabilità territoriale nell'aderenza delle singole regioni alle raccomandazioni della circolare ministeriale, i target di copertura vaccinale raccomandati non sono comunque stati raggiunti in nessuna regione: ciò suggerisce la necessità di implementare politiche più energiche e prevedere l'introduzione di eventuali incentivi per aumentare offerta e copertura e garantire quindi l'appropriatezza della vaccinazione anche nella popolazione anziana, in linea con i principi di *health equity*. Il grado di copertura raggiunto varia molto in funzione delle risorse locali disponibili per la somministrazione, che possono comprendere, oltre ai MMG, le farmacie e gli *hub* vaccinali.

Alla luce di queste considerazioni è quindi evidente che se da una parte la standardizzazione delle campagne vaccinali non è di per sé sufficiente per garantire l'appropriatezza dell'offerta vaccinale, dovendo te-

ner conto delle problematiche e delle risorse proprie di ciascuna regione, dall'altra l'autonomia regionale, pur consentendo di adattare le strategie vaccinali alle specifiche esigenze e condizioni locali, non garantisce l'appropriatezza delle scelte, che richiede un livello di competenza adeguato a tutti i livelli. L'approccio vincente potrebbe essere quindi basato su una strategia intermedia, che garantisca una maggiore standardizzazione delle politiche di acquisto e approvvigionamento, nonché degli interventi di formazione del personale sanitario coinvolto, e che lasci alle regioni la facoltà di gestire in autonomia l'erogazione del servizio in funzione delle risorse disponibili e della domanda a livello locale.

2. I PROCESSI DECISIONALI IN CAPO ALLE REGIONI: SCELTE DI ACQUISTO E LOGISTICA DELLA DISTRIBUZIONE

Le regioni italiane presentano variazioni significative nel processo di acquisto dei vaccini: molte regioni operano la scelta di acquisto nell'ottica della maggiore copertura possibile, a prescindere dall'efficacia del prodotto sulle specifiche categorie di soggetti target. È invece importante basare le decisioni sulle evidenze scientifiche e sui dati disponibili, nonché sulla sostenibilità economica, assicurando che le scelte siano informate e appropriate. A questo proposito, la scelta per gli over 65 dovrebbe ricadere sui vaccini potenziati, che si sono dimostrati più efficaci in questa fascia di età. È importante a questo riguardo produrre dati *real world* che confermino l'appropriatezza vaccinale anche in termini di costo-efficacia, sulla base dell'impatto sul numero di ospedalizzazioni, sulle complicanze e sui costi indiretti. Per garantire equità e sostenibilità, i criteri di scelta nell'acquisto dei vaccini devono includere infatti non solo l'efficacia, ma anche l'economicità, intesa non tanto in termini di costo di acquisto, ma piuttosto come guadagno in termini di salute. Sarebbe quindi opportuno indire una gara regionale unica, che consenta di acquistare in tempo utile il miglior vaccino per ciascuna tipologia di assistito in quantità adeguata, da stimare in base al target (e non, come spesso avviene, in base al consumo nell'anno precedente). Per esempio, in Regione Campania vengono acquistati prima i vaccini potenziati, così da privilegiare l'offerta agli over 65 nel rispetto dei criteri di appropriatezza, e successivamente si procede all'approvvigionamento dei vaccini standard per l'estensione della campagna alle altre categorie di popolazione. Una maggiore standardizzazione delle strategie di acquisto sarebbe sicuramente d'aiuto nel garantire l'omogeneità dell'offerta vaccinale, presupposto fondamentale per assicurarne l'appropriatezza e l'equità a livello nazionale.

Per quanto riguarda la distribuzione, esistono disuguaglianze interregionali e problemi logistici che richiedono un approccio più uniforme e coordinato. Alcune regioni hanno implementato sistemi efficienti e innovativi di distribuzione, ottenendo risul-

tati positivi in termini di copertura e tempestività. Sempre più rilevante risulta il ruolo della distribuzione per conto (DPC), che consente di superare vari problemi logistici, tramite l'acquisto da parte di una sola ASL di tutto il quantitativo destinato al MMG, che lo riceve tramite la farmacia, in base al proprio fabbisogno e in funzione della propria capacità di stoccaggio. Si tratta di una modalità vincente, anche dal punto di vista economico, considerando i bassi costi di consegna.

3. I CANALI DI ACCESSO ALLA VACCINAZIONE: MMG, CENTRI VACCINALI, FARMACIE

Nel rispetto dei principi della *health equity*, per poter accedere alla vaccinazione i soggetti over 65 dovrebbero affrontare il percorso meno complesso possibile. Da questo punto di vista è cruciale il ruolo dei MMG, che rappresentano il primo punto di contatto con gli assistiti e, grazie al rapporto di fiducia esistente, sono in grado di promuovere l'adesione alle campagne vaccinali. Tuttavia, il carico di lavoro che grava su questi professionisti sanitari crea in alcuni casi problemi di efficienza nell'offerta vaccinale. Sarebbe quindi auspicabile che i MMG potessero beneficiare durante i mesi della campagna vaccinale di un supporto (logistico, organizzativo, informatico, ecc.) che consenta loro di far fronte al carico di lavoro aggiuntivo e soddisfare la domanda vaccinale dei loro assistiti. D'altra parte, sebbene la medicina generale rimanga il fulcro della campagna vaccinale, è auspicabile una maggiore integrazione con altri canali di accesso alla vaccinazione, al fine di massimizzare la copertura. Tra i canali alternativi disponibili, i centri vaccinali possono risultare poco idonei a farsi carico di campagne vaccinali brevi: la loro elevata specializzazione, garanzia di qualità e sicurezza della vaccinazione, può essere sfruttata per la somministrazione di vaccinazioni complesse, che non si prestano a essere fatte negli ambulatori dei MMG, come quelle per i pazienti immunodepressi o oncologici. Al contrario, le farmacie rappresentano un canale di accesso che può ampliare l'offerta vaccinale e semplificare la somministrazione, sebbene ciò richieda un intervento di formazione specifica del personale, sia per garantire la scelta del vaccino più appropriato al singolo soggetto, sia per assicurare una corretta gestione degli eventuali eventi avversi. Se quindi da una parte è importante sfruttare tutti i canali disponibili, così da ampliare l'accesso e massimizzare la copertura, dall'altra è importante garantire la qualità e la sicurezza delle prestazioni, a salvaguardia della salute dell'assistito e dell'efficacia della campagna vaccinale. A questo riguardo, sono essenziali interventi di formazione continua del personale sanitario coinvolto a tutti i livelli, inclusi i MMG e i farmacisti, al fine di aumentare la confidenza nell'impiego dei vaccini specifici e garantire quindi appropriatezza delle scelte ed equità dell'offerta.

4. HEALTH EQUITY E SOSTENIBILITÀ: STRATEGIE DI GESTIONE DELLA SPESA SANITARIA

L'uso dei vaccini potenziati può aumentare l'efficacia e dunque indirettamente la sostenibilità economica della vaccinazione antinfluenzale, oltre a supportare un principio di *health equity*. Per dimostrare questo potenziale vantaggio dei vaccini potenziati è necessario attuare un'analisi di impatto non solo sul budget farmaceutico, ma su quello sanitario in senso ampio. Se si considera infatti solo la spesa farmaceutica, non si possono apprezzare gli impatti su tutti i vari costi a valle, quali quelli legati alle acuzie o alle ospedalizzazioni. La spesa per la vaccinazione andrebbe quindi confrontata con i risparmi che può generare. A questo scopo sarebbe importante realizzare un sistema nazionale di rilevazione degli esiti della vaccinazione che consenta di operare confronti su dati *real world*. Un tentativo in questa direzione è stato fatto dalla Scuola Veneta di Medicina Generale (SVEMG), che ha iniziato a raccogliere i dati relativi alle sequele delle infezioni influenzali (fino alla diagnosi di dimissione dall'eventuale ricovero ospedaliero), la cui analisi potrebbe contribuire a verificare i vantaggi della vaccinazione nel mondo reale. Per portare avanti questa iniziativa e promuoverne altre simili, sono tuttavia necessarie risorse, che potrebbero provenire per esempio dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

5. L'IMPLEMENTAZIONE DEL PRINCIPIO DI HEALTH EQUITY NELLA COMUNICAZIONE

Dal punto di vista bioetico, per equità si intende il diritto di ciascuno di veder riconosciuti i bisogni che gli sono propri. In ambito sanitario, i bisogni di ciascuno dovrebbero essere soddisfatti da un livello adeguato di assistenza sanitaria, che garantisca lo stesso tipo di servizi a tutta la popolazione. Se applichiamo questi concetti alle vaccinazioni, l'equità dell'offerta vaccinale presuppone innanzi tutto la scelta del vaccino più adatto a ciascuna tipologia di assistito, in linea con le raccomandazioni della circolare ministeriale. Tale scelta deve essere supportata da un'informazione del cittadino altrettanto equa, che utilizzi la modalità di comunicazione più corretta in base all'età, all'estrazione sociale, al livello culturale, ecc. La comunicazione in ambito vaccinale risulta purtroppo inadeguata, sia a livello regionale che nazionale: in generale, emerge una scarsa incisività dei messaggi nel trasmettere l'importanza della vaccinazione come misura di prevenzione non solo dell'influenza, ma anche e soprattutto delle sue complicità nei soggetti più fragili, che spesso non sono consapevoli del rischio a cui sono esposti non vaccinandosi. È importante utilizzare messaggi forti, veicolati tramite campagne mediatiche nazionali, in grado di raggiungere tutti i cittadini, seppur con modalità diverse. Le strategie di sensibilizzazione possono comprendere, per esempio, l'invio da parte della ASL di un SMS di invito ad aderire alla campagna vaccinale a tutti i soggetti a rischio, o l'aggiunta da parte dei MMG in

fondo a ogni impegnativa della raccomandazione a sottoporsi alla vaccinazione antinfluenzale. Un fondamentale intervento di responsabilizzazione deve essere realizzato anche nei confronti degli operatori sanitari, la cui adesione alla campagna vaccinale è ancora insufficiente, *in primis* per ridurre il rischio di contagio dei pazienti a rischio con i quali i medici entrano in contatto (anziani, fragili, cronici, *ecc.*), ma anche per aumentare la consapevolezza generale dell'importanza delle vaccinazioni come strumento di tutela della salute dei lavoratori dell'area sanitaria.

Conclusioni

L'insieme dei contributi raccolti offre un quadro complesso ma illuminante delle sfide e delle opportunità che caratterizzano il campo della vaccinazione antinfluenzale in Italia, fornendo una base preziosa per future strategie di miglioramento e interventi mirati. È evidente la necessità di un dialogo continuo tra gli *stakeholder*, l'importanza di integrare i dati e la tecnologia per migliorare la tracciabilità e l'efficacia della vaccinazione, e l'urgenza di una strategia nazionale coesa per affrontare le ineguaglianze esistenti.

Key messages

1. La carenza di consapevolezza e comprensione del valore della vaccinazione richiede **interventi di formazione culturale degli operatori sul campo, così come campagne di sensibilizzazione della popolazione**, per evitare che l'influenza sia percepita come una patologia "banale" e sottolineare invece la gravità delle complicanze a essa associate.
2. Poiché i target di copertura vaccinale raccomandati non sono stati raggiunti in nessuna regione è necessario **implementare politiche più energiche e prevedere l'introduzione di eventuali incentivi per aumentare l'aderenza alle raccomandazioni** e garantire quindi l'appropriatezza della vaccinazione nella popolazione anziana, in linea con i principi di *health equity*.
3. Per garantire una maggiore omogeneità dell'offerta vaccinale, presupposto fondamentale per assicurarne l'appropriatezza e l'equità a livello nazionale, sarebbe auspicabile **standardizzare le modalità di acquisto dei vaccini, che attualmente avviene tramite gare regionali, e calcolare le quantità in base al target piuttosto che al consumo dell'anno precedente**.
4. Sarebbe auspicabile che i MMG, in quanto fulcro dell'implementazione della campagna vaccinale, potessero beneficiare di un supporto (logistico, organizzativo, informatico, *ecc.*) che consenta loro di far fronte al carico di lavoro aggiuntivo e soddisfare la domanda vaccinale dei loro assistiti durante i mesi di erogazione delle vaccinazioni.

5. È necessario prevedere **interventi di formazione continua per i MMG**, che garantiscano un'adeguata preparazione e la capacità di compiere scelte adeguate alle singole tipologie di assistiti.
6. **L'affiancamento della farmacia dei servizi come canale di erogazione della vaccinazione** (previa formazione continua del personale) **può essere di supporto ai MMG (che rimangono comunque titolari dell'offerta vaccinale nella popolazione anziana), al fine di raggiungere l'obiettivo minimo del 75% raccomandato per gli over 65**.
7. **La distribuzione per conto (DPC)**, che consente di superare vari problemi logistici comuni a molte regioni, **è una modalità vincente di distribuzione dei vaccini, anche dal punto di vista economico**.
8. Per garantire equità, **i criteri di scelta nell'acquisto dei vaccini devono includere non solo l'efficacia**, sulla base delle evidenze scientifiche, **ma anche l'economicità, intesa** non tanto in termini di costo di acquisto, ma piuttosto **come guadagno in termini di salute**.
9. **L'uso dei vaccini potenziati nella popolazione anziana può aumentare l'efficacia e dunque indirettamente la sostenibilità economica della vaccinazione antinfluenzale**, oltre a supportare un principio di *health equity*.
10. Per dimostrare il vantaggio dei vaccini potenziati **è necessario attuare un'analisi di impatto non solo sul budget farmaceutico, ma su quello sanitario in senso ampio**.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Health equity. 2019. Available at: https://www.who.int/topics/health_equity/en/ (Accessed on: 20/09/24).
- [2] World Health Organization. Operational framework for monitoring social determinants of health equity. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088320> (Accessed on: 20/09/24).
- [3] Sadana R, Blas E, Budhwani S, Koller T, Paraje G. Healthy ageing: raising awareness of inequalities, determinants, and what could be done to improve health equity. *Gerontologist* 2016;56(Suppl 2):S178-93. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw034>.
- [4] Poland GA, Hall LL, Powell JA; Advisory Group Meeting "Influenza Immunization among Older Adults: Population Health Strategies for Promoting Equity and Achieving Healthy People 2020 Goals". Effective and equitable influenza vaccine coverage in older and vulnerable adults: The need for evidence-based innovation and transformation. *Vaccine* 2019;37:2167-70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.076>.
- [5] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf (Accessed on: 20/09/24).
- [6] Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettAglioAtto?id=95963&completo=true> (Accessed on: 20/09/24).
- [7] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 20/09/24).
- [8] Ministero della salute. Vaccinazione antinfluenzale. Coperture vaccinali medie. <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/det>

- taglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuo (Accessed on: 20/09/24).
- [9] Vaccinazione antinfluenzale: 2023-2024 - Coperture Vaccinali per 100 abitanti. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bancheDati_37_1_0_file.pdf (Accessed on: 20/09/24).
 - [10] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 19/09/24).
 - [11] Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023–24 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2023;72(RR-2):1-25. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7202a1>.
 - [12] JCVI Statement on Influenza Vaccines 2023-24. <https://cpsc.org.uk/news/latest-cpsc-news/jcvi-statement-flu-vaccines-2023-24> (Accessed on: 20/09/24).
 - [13] ATAGI Advice on seasonal influenza vaccines in 2024. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-02/atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2024.pdf> (Accessed on: 23/09/24).
 - [14] Haralambieva IH, Painter SD, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Lambert ND, Goergen KM, Oberg AL, Poland GA. The impact of immunosenescence on humoral immune response variation after influenza A/H1N1 vaccination in older subjects. *PLoS One* 2015;10:e0122282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122282>.
 - [15] Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15:813-23. <https://doi.org/10.1111/irv.12871>.
 - [16] Ieraci R, Eandi M. I vantaggi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani. *Trend Sanità*, 13 giugno 2023. <https://trendsanita.it/vaccinazione-antinfluenzale-negli-anziani> (Accessed on: 23/09/24).
 - [17] Calabrò GE, Boccacini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Maria Di Pietro L, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. *Quaderni Italian Journal of Public Health* 2021;10:1-168. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074166>.
 - [18] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>.
 - [19] Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, Edelman J, Smolenov I. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38:242-50. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021>.
 - [20] Chen JY, Hsieh SM, Hwang SJ, Liu CS, Li X, Fournier M, Yeh TY, Yin JK, Samson SI. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults in Taiwan: A phase III, randomized, multi-center study. *Vaccine* 2022;40:6450-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.078>.
 - [21] Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;122:855-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048>.
 - [22] Calabrò GE, Boccacini S, Panatto D, Rizzo C, Di Pietro ML, Abreha FM, Ajelli M, Amicizia D, Bechini A, Giacchetta I, Lai PL, Merler S, Primieri C, Trentini F, Violi S, Bonanni P, de Waure C. The New Quadrivalent Adjuvanted Influenza Vaccine for the Italian Elderly: a Health Technology Assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:4166. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074166>.
 - [23] Cicchetti A, Rumi F, Basile M, Orsini F, Gualano MR, Bert F, Orsi A, Refolo P, Sacchini D, Casini M, Spagnolo AG. Report HTA del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD) EFLUELDA® per la prevenzione dell'influenza stagionale e delle sue complicanze nella popolazione over 65. *Quaderni Italian Journal of Public Health* 2021;10:1-169.
 - [24] Jacob J, Biering-Sørensen T, Holger Ehlers L, Edwards CH, Mohn KG, Nilsson A, Hjelmgren J, Ma W, Sharma Y, Ciglia E, Mould-Quevedo J. Cost-Effectiveness of Vaccination of Older Adults with an MF59®-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard-Dose and High-Dose Vaccines in Denmark, Norway, and Sweden. *Vaccines (Basel)* 2023;11:753. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040753>.
 - [25] Kohli MA, Maschio M, Mould-Quevedo JF, Drummond M, Weinstein MC. The cost-effectiveness of an adjuvanted quadrivalent influenza vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:4603-10. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1971017>.
 - [26] Kohli MA, Maschio M, Cartier S, Mould-Quevedo J, Fricke FU. The Cost-Effectiveness of Vaccination of Older Adults with an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Other Available Quadrivalent Vaccines in Germany. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1386. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091386>.
 - [27] Baldo V, Bellone M. Budget Impact Analysis of the Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine in the Elderly in Italy. *Farmaeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways* 2022;23:69-83. <https://doi.org/10.7175/fe.v23i1.1538>.