

vol. n.
66/1

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

March
2025



Supplemento 2

*Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale
quadrivalente adiuvato Flud Tetra®: update*

JOURNAL OF PREVENTIVE Medicine AND Hygiene

the original document of HIPPOCRATES' OATH



SIH

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



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 Dominguez
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 March 2025

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 66 - Issue 1 March 2025

Supplement 2

www.jpmmh.org



Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato Flud Tetra®: update

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, ANDREA ORSI^{3,4,5}, ALEXANDER DOMINICH⁵, ANDREA PUGLIESE⁶, VINCENZO PAOLOZZI³, FLORIANA D'AMBROSIO⁷, ANNA NISTICO⁷, ROBERTO RICCIARDI², SARA SOTTILE⁶, FRANCESCA DI SERAFINO⁸, CATERINA RIZZO⁸, WALTER RICCIARDI⁷.

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino; ² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³ Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, Genova; ⁴ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova; ⁵ UO Igiene IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ⁶ Dipartimento di Matematica, Università di Trento, Trento; ⁷ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁸ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Autore corrispondente: Giovanna Elisa Calabrò, Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino - E-mail: giovannaelisa.calabro@unicas.it

Ringraziamenti

Si ringraziano, per i loro preziosi input, gli Esperti che hanno partecipato all'Advisory board meeting di progetto: **Emmanuel Amodio**, Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; **Vincenzo Baldo**, Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova; **Sara Boccalini**, Professore Associato di Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; **Claudio Costantino**, Professore Associato di Igiene, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; **Elisabetta De Vito**, Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale; **Valeria Fava**, Responsabile coordinamento politiche per la salute di CittadinanzAttiva; **Tommasa Maio**, Responsabile Nazionale Area Vaccini Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG); **Donatella Panatto**, Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova; Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova; **Alessandro Rossi**, Presidente della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG).

Lavoro realizzato grazie al supporto finanziario di Seqirus Srl.

I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.

Il progetto è stato realizzato da VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Indice

Introduzione

L'Health Technology Reassessment come strumento *value-based* per la valutazione delle tecnologie sanitarie
Giovanna Elisa Calabrò, Walter Ricciardi

5

Capitolo 1

Il *burden* dell'influenza stagionale nella popolazione adulta e anziana italiana
Floriana D'Ambrosio, Anna Nisticò, Walter Ricciardi, Giovanna Elisa Calabrò

8

Capitolo 2

La vaccinazione antinfluenzale nella popolazione adulta/anziana in Italia
Giovanna Elisa Calabrò, Roberto Ricciardi

17

Capitolo 3

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio
Andrea Orsi

23

Capitolo 4

Il vaccino adiuvato con MF59: efficacia comparativa rispetto al vaccino ad alto dosaggio e immunogenicità
nella popolazione di età 60-64 anni
Alexander Domnich, Vincenzo Paolozzi

28

Capitolo 5

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino aQIV nella popolazione italiana di età superiore ai 60 anni
Caterina Rizzo, Sara Sottile, Francesca Di Serafino, Andrea Pugliese

42

Capitolo 6

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Andrea Orsi, Alexander Dominich, Andrea Pugliese, Vincenzo Paolozzi, Floriana D'Ambrosio,
Anna Nisticò, Roberto Ricciardi, Sara Sottile, Francesca Di Serafino, Caterina Rizzo, Walter Ricciardi

54

How to cite this article: Calabrò GE, Orsi A, Dominich A, Pugliese A, Paolozzi V, D'ambrosio F, Nistico' A, Ricciardi R, Sottile S, Di Serafino F, Rizzo C, Ricciardi W. *Health Technology Assessment* del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato Flud Tetra®: *update*. *J Prev Med Hyg* 2025;66(1 suppl.2):E1-E56. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2025.66.1s2>

© 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>

L'Health Technology Reassessment come strumento value-based per la valutazione delle tecnologie sanitarie

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, WALTER RICCIARDI³

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;
² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il processo di “valutazione” è riconosciuto dalla comunità scientifica come strumento indispensabile per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Nel mondo delle valutazioni, l'*Health Technology Assessment* (HTA) riveste un ruolo centrale in quanto ha l'obiettivo di supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci, incentrate sui pazienti e volte ad acquisire il massimo valore [1, 2].

Secondo la definizione più recente proposta, nel 2020, dal Network Internazionale delle Agenzie di HTA (INAHTA), l'HTA è un processo multidisciplinare che utilizza una metodologia rigorosa per determinare il valore di una tecnologia sanitaria nelle diverse fasi del suo ciclo vitale, con lo scopo di informare il processo decisionale al fine di promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità [3]. La nuova definizione è accompagnata da quattro note esplicative [3] quali:

- *nota 1*: Una tecnologia sanitaria è un intervento sviluppato per prevenire, diagnosticare o trattare condizioni mediche; promuovere la salute; fornire riabilitazione; o organizzare la fornitura di servizi sanitari. Pertanto, l'intervento da valutare può essere un test, un dispositivo, un farmaco, un vaccino, una procedura, un programma sanitario o un sistema assistenziale;
- *nota 2*: Il processo di valutazione è formale, sistematico e trasparente e utilizza una metodologia rigorosa al fine di sistematizzare le migliori evidenze scientifiche disponibili;
- *nota 3*: Le dimensioni del valore di una tecnologia sanitaria possono essere valutate esaminando l'impatto dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria rispetto alle alternative disponibili. Queste dimensioni includono l'efficacia clinica, la sicurezza, i costi e le implicazioni economiche, etiche, sociali, culturali e legali, gli aspetti organizzativi e ambientali come implicazioni più ampie per il paziente, i *caregivers*, gli operatori sanitari e la popolazione generale. Il valore complessivo può variare a seconda della prospettiva adottata, delle parti interessate coinvolte e del contesto considerato;
- *nota 4*: L'HTA può essere applicato in diversi fasi del ciclo vitale di una tecnologia sanitaria, ovvero in fase di pre-commercializzazione, durante il processo di

approvazione, in fase post-marketing, fino alla fase di disinvestimento di una tecnologia sanitaria.

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 [2]. Altro aspetto fondamentale del processo di HTA è la sistematicità: alimentano una valutazione HTA, infatti, le evidenze scientifiche adeguatamente raccolte, analizzate e sintetizzate [1]. Tali evidenze riguardano diversi aspetti della tecnologia, descritti dallo *European Network per l'Health Technology Assessment* (EUnetHTA) in un *core model* di nove domini, *tool* prodotto con l'obiettivo di standardizzare processi e contenuti dell'HTA [4]. 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 organizzativi, etici, sociali e, infine, quelli legali [4].

Il processo di HTA prevede le seguenti fasi: definizione della *policy question*; elaborazione del protocollo di HTA; definizione delle domande di ricerca sulle diverse dimensioni/domini da valutare, ricerca delle evidenze scientifiche; analisi e sistematizzazione delle evidenze scientifiche disponibili; revisione/*appraisal* esterna; stesura del report di HTA; pubblicazione e *dissemination* del report di HTA; uso del report di HTA; aggiornamento del report di HTA [5] ed eventuale *reassessment* della tecnologia oggetto di valutazione [6].

L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nel fornire le informazioni *evidence based* necessarie affinché i *decision makers* prendano le giuste decisioni al fine di promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità [7]. Inoltre, l'HTA si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari. Il governo dell'innovazione in sanità, infatti, deve basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego [8]. L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse in sanità. In un contesto come quello

attuale, infatti, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere e implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa [9]. Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) occorre, quindi, riorganizzare il sistema tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli *stakeholders* e ponendo al centro il "valore".

Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH), istituito dalla Commissione Europea, ha approvato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" [10]. L'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro "*pilastri del valore*": un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*).

In un contesto come quello attuale, quindi, secondo la prospettiva della VBHC, appare indispensabile introdurre, diffondere e implementare strumenti *evidence-based* come l'HTA [10] e anche la Sanità Pubblica deve avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione.

Tra i principali campi di interesse della Sanità Pubblica ritroviamo la prevenzione primaria delle malattie infettive (vaccinazioni). Anche il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [11], così come il successivo PNPV 2023-2025 [12], recependo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2005 [13], hanno richiamato l'HTA come elemento indispensabile per la valutazione delle vaccinazioni da offrire alla popolazione.

Oggi la principale sfida del SSN è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici scenari, ivi compreso quello delle Malattie Infettive prevenibili da vaccino (MPV), che hanno avuto e hanno un ruolo centrale nell'ambito delle attività di sanità pubblica.

Tra queste, merita particolare attenzione l'Influenza, alla luce del suo *burden* clinico, epidemiologico e socio-economico rilevante soprattutto nella popolazione adulta a rischio e in quella anziana. Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da importanti progressi e nuove opportunità nell'ambito della vaccinazione antinfluenzale della popolazione anziana, grazie alla disponibilità dei vaccini potenziati [14].

A oggi, in Italia sono disponibili due vaccini potenziati, quali:

1. il **vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® (Fluad Tetra®)**, indicato per la prevenzione dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 50 anni [15]. Si specifica, infatti, che questo vaccino che

aveva ricevuto il 20 maggio 2020 da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) l'autorizzazione al commercio nell'Unione Europea (UE) per il suo utilizzo nelle persone a partire dai 65 anni di età, ha ottenuto recentemente l'estensione dell'indicazione a partire dai 50 anni di età, sulla base dei risultati di uno studio di immunogenicità e sicurezza pubblicato su *Vaccines* da Poder et al. (2023) [16];

2. il **vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (Efluelda®)**: indicato per la prevenzione dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 60 anni [17].

Nel 2021, sono stati pubblicati i risultati di due valutazioni HTA condotte sia per Fluad Tetra® [18] che per Efluelda® [19]. Dalle analisi effettuate è emerso che entrambi i vaccini rappresentano alternative efficaci per i programmi di vaccinazione negli anziani e preferibili rispetto ai vaccini convenzionali a dose standard.

Tuttavia, negli ultimi anni sono state prodotte ulteriori evidenze scientifiche su entrambi i vaccini e, come sopra riportato, Fluad Tetra® ha ottenuto anche l'estensione della sua indicazione a partire dai 50 anni di età. Pertanto, in un contesto come quello attuale, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione, appare indispensabile promuovere anche il *reassessment* delle tecnologie sanitarie al fine di razionalizzare le risorse disponibili secondo logiche di efficienza allocativa.

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare un aggiornamento del report di HTA su Fluad Tetra®, pubblicato nel 2021 [18], al fine di analizzare le principali implicazioni economiche legate all'utilizzo dei vaccini potenziati attualmente disponibili in Italia e l'impatto del loro utilizzo nella popolazione 65+, con un'analisi di scenario riferito alla popolazione 60+.

Pertanto, il presente report, focalizzato sul contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- il *burden* dell'influenza stagionale nella popolazione adulta e anziana italiana;
- la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione adulta/anziana in Italia;
- il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio;
- il vaccino adiuvato con MF59: efficacia comparativa rispetto al vaccino ad alto dosaggio e immunogenicità nella popolazione di età 60-64 anni;
- la valutazione economica dell'introduzione del vaccino aQIV nella popolazione italiana di età superiore ai 60 anni.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni sistematiche della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® di EuNetHTA [4]. Coerentemente con l'approccio del-

l'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte. La stesura del presente report si è conclusa a novembre 2024.

Bibliografia

- [1] EUnetHTA HTA definition. Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73> (Accessed on: 08/06/2024).
- [2] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Available at: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/> (Accessed on: 08/06/2024).
- [3] O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36:187-90. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000215>.
- [4] EUnetHTA. HTA Core Model Version 3.0. Available at: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf?x69613> (Accessed on: 08/06/2024).
- [5] Velasco M, Perleth M, Drummond M, Gürtner F, Jørgensen T, Jovell A, Malone J, Rüther A, Wild C. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:361-422. <https://doi.org/10.1017/s0266462302000284>.
- [6] Soril LJ, MacKean G, Noseworthy TW, Leggett LE, Clement FM. Achieving optimal technology use: A proposed model for health technology reassessment. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117704861. <https://doi.org/10.1177/2050312117704861>.
- [7] Istituto Superiore di Sanità. Governo clinico, SNLG e HTA. Available at: <https://www.iss.it/governo-clinico-hta> (Accessed on: 08/06/2024).
- [8] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M, Norderhaug IN, Mørland B, Røttingen JA. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:309-16. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000309>.
- [9] Gray M, El Turabi A. Optimising the value of interventions for populations. *BMJ*. 2012;345:e6192. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6192>.
- [10] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Available at: https://health.ec.europa.eu/document/download/634e0a0c-4bff-4050-ad5f-b80381f36f33_en (Accessed on: 08/06/2024).
- [11] Ministero della Salute. PNPV 2017-2019. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 08/06/2024).
- [12] Ministero della Salute. PNPV 2023-2025. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=95963&completo=true> (Accessed on: 08/06/2024).
- [13] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Available at: http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf (Accessed on: 08/06/2024).
- [14] Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, Schwarz TF. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022;40:2999-3008. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.019>.
- [15] AIFA. RCP di Fluad Tetra. 16.01.2024. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004980_048797_FI.pdf&sys=m0b113#:~:text=Cos%20Fluad%20Tetra%20e%20a%20cosa%20serve,-Fluad%20Tetra%20%20C3%A8&text=Fluad%20Tetra%20serve%20per%20prevenire,per%20la%20stagione%202023%2F2024 (Accessed on: 08/06/2024).
- [16] Poder A, Oberije J, Meyer J, Heymer P, Molrine D, Versage E, Isakov L, Zhang Q, Hohenboken M. Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with a Nonadjuvanted, Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults 50-64 Years of Age. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1528. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101528>.
- [17] AIFA. RCP di Efluelda. 14.09.2023. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001634_048644_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (Accessed on: 08/06/2024).
- [18] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Fluad Tetra. *QIIPH* 2021;10(1):1-168.
- [19] 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. *QIIPH* 2021;10(2):1-170.

Il *burden* dell'influenza stagionale nella popolazione adulta e anziana italiana

FLORIANA D'AMBROSIO¹, ANNA NISTICÒ¹, WALTER RICCIARDI¹, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{2,3}

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ² Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

L'influenza è una malattia infettiva virale delle vie respiratorie, con un elevato livello di contagiosità e con importanti implicazioni per la salute pubblica. È caratterizzata da un andamento epidemiologico stagionale a carattere epidemico. Infatti, nei climi temperati dell'emisfero nord le epidemie stagionali si verificano principalmente durante l'inverno mentre nelle regioni tropicali l'epidemia stagionale dell'influenza può verificarsi durante tutto l'anno, causando focolai più irregolari [1]. L'influenza rappresenta un rilevante problema di Sanità Pubblica, soprattutto in ragione del potenziale rischio di complicanze a carico di alcuni gruppi della popolazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nella *Global Influenza Strategy 2019-2030* ha riportato che ogni anno, nel mondo, i casi di influenza ammontano a 1 miliardo, con 3-5 milioni di casi severi e 290.000-650.000 decessi [2]. Le complicanze più frequenti sono a carico dell'apparato respiratorio e comprendono, in particolare, la polmonite batterica secondaria a sovra-infezione da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*, e le riacutizzazioni di bronchite cronica e altre patologie polmonari croniche. Si possono avere anche delle complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare (come miocarditi) e del sistema nervoso (encefaliti), o l'aggravamento di malattie preesistenti [3].

L'insorgenza di tali complicanze comporta a sua volta ricoveri ospedalieri, visite ambulatoriali e cure farmacologiche con conseguenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il rilevante impatto dell'influenza è stato messo in luce anche dal gruppo di lavoro del *Burden of Communicable Diseases in Europe (BCoDE) project* che, con un approccio che ha visto l'utilizzo dei *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs), ha stimato che il 30% del *burden* di 31 patologie infettive considerate nello studio sia imputabile a influenza [4]. Un altro aspetto da considerare, quando si affronta il *burden* legato all'influenza, è la mortalità associata all'infezione; il Centro europeo per il controllo delle malattie (ECDC) stima che circa 15.000-70.000 persone muoiano ogni anno a causa dell'influenza nell'Unione Europea (UE). Il 90% dei decessi si verifica tuttavia in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base [5]. La mortalità legata all'influenza ri-

sulta, inoltre, verosimilmente sottostimata: infatti, in una rilevante quota di casi non si procede all'accertamento diagnostico e l'influenza non viene riportata come causa del decesso [6]. Considerando che la popolazione over 65 costituisce il 24,1% della popolazione italiana [7] e che la sorveglianza PASSI e PASSI D'ARGENTO ha rilevato che il 59% degli italiani ultrasessantacinquenni risulta affetto da una patologia cronica e il 23,9% da due o più patologie croniche, possiamo meglio inquadrare il contesto in cui, ogni stagione, si diffonde l'influenza [8]. L'Influenza è causata da differenti virus a RNA appartenenti alla famiglia degli *Orthomyxovirus*. Sulla base delle loro differenze antigeniche, a oggi sono noti quattro diversi virus influenzali: il tipo A, B, C e D. I virus dell'influenza A e B sono i principali responsabili delle epidemie stagionali e della classica sintomatologia influenzale. Il virus dell'influenza C viene rilevato meno frequentemente e di solito provoca infezioni lievi, subcliniche o anche asintomatiche; pertanto, questo virus ha una minor rilevanza per la salute pubblica. I virus D colpiscono principalmente i bovini ma, al momento, non è nota la loro capacità di infettare l'uomo o di causare malattie nelle persone [9].

I virus dell'influenza di tipo A sono classificati in sottotipi in base alle combinazioni di due glicoproteine di superficie, l'emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA). Al momento sono noti 18 diversi sottotipi di emoagglutinina (HA 1-18) e 11 di neuraminidasi (N1-11). I virus influenzali A hanno come serbatoio non solo l'uomo ma anche gli animali, sia selvatici che domestici (uccelli, suini, equini) e per questo motivo, oltre alle epidemie stagionali, possono causare anche pandemie influenzali [5, 9].

I virus dell'influenza B non sono classificati in sottotipi, ma possono essere suddivisi nei due *lineage Yamagata* e *Victoria*: entrambi i *lineage* possono infettare solamente l'uomo. In generale, i virus B tendono a causare forme meno gravi di influenza rispetto ai virus influenzali di tipo A [9].

I virus influenzali sono caratterizzati da una spiccata tendenza a mutare a livello genetico, con conseguente presentazione di varianti antigeniche delle due glicoproteine HA e NA che permettono al virus di eludere la risposta immunitaria dell'ospite sviluppata in seguito a precedenti infezioni. Per questo motivo la maggior parte della popolazione risulta immunologicamente suscettibi-

le alle nuove varianti influenzali e, di conseguenza, queste possono diffondersi facilmente [10]. I meccanismi di mutazione alla base della variabilità genetica dei virus influenzali sono l'*antigenic drift* (o deriva antigenica) e l'*antigenic shift* (o spostamento antigenico). L'*antigenic drift* può verificarsi nei virus influenzali di tipo A, B e C e consiste in mutazioni puntiformi a carico dei geni che codificano l'emoagglutinina e la neuraminidasi. Ciò si traduce in cambiamenti graduali dei virus che determinano le epidemie stagionali nell'uomo. L'*antigenic shift*, invece, si verifica solo nei virus influenzali di tipo A (caratterizzati per avere un serbatoio anche negli animali). Questo meccanismo porta a grandi cambiamenti genetici e può derivare sia da un ri-assortimento di segmenti di RNA fra virus influenzali umani e animali (aviari o suini), oppure a seguito di un salto di specie, quindi per trasmissione diretta di virus influenzali non-umani all'uomo [5, 10]. Si sviluppa, quindi, una nuova variante virale con notevoli differenze antigeniche rispetto ai sottotipi virali già circolanti. Se la nuova variante ha la capacità di infettare l'uomo, un'elevata contagiosità e trasmissibilità ed è in grado di causare la malattia, può portare allo sviluppo di pandemie influenzali.

I virus influenzali si trasmettono principalmente per via aerea da persona a persona attraverso goccioline di saliva (*droplet nuclei*) emesse dai soggetti infetti e malati attraverso colpi di tosse, starnuti o semplicemente con il parlare, oppure mediante aerosol di piccole goccioline infettanti. Queste goccioline aerodisperse possono raggiungere le mucose delle vie respiratorie superiori di persone che si trovano entro sei piedi di distanza (circa 1,8 m) dalle persone infette contagiose [11]. Inoltre, la trasmissione può avvenire anche mediante contatto diretto con persone infette (ad esempio attraverso le mani contaminate sugli occhi, sul naso o sulla bocca) o indiretto per contatto di superfici contaminate dal virus dell'influenza. Ambienti chiusi, affollati e con scarso ricambio di aria facilitano la diffusione dei virus influenzali [10, 11]. I virus influenzali possono essere trasmessi anche da soggetti apparentemente sani: infatti, le persone sono contagiose da 1-2 giorni prima della comparsa della sintomatologia e lo rimangono fino a 5-10 giorni dopo. Il periodo di contagiosità può essere più prolungato in bambini e adulti che hanno condizioni di immunocompromissione [10].

L'influenza può avere un decorso asintomatico, sintomatico senza complicazioni oppure dare un quadro clinico severo. Infatti, durante una stagione influenzale fino al 75% delle infezioni può essere asintomatico [12]. Quando l'infezione evolve verso la sintomatologia, l'influenza è caratterizzata da una repentina manifestazione di sintomi generali e respiratori: febbre/febbricola improvvisa (superiore a 38°C), mal di testa, dolori muscolari, malessere generale, astenia, mal di gola, raffreddore, tosse non catarrale e congiuntivite.

I casi non gravi di influenza hanno un decorso benigno e generalmente si risolvono entro pochi giorni: la febbre di solito si risolve entro 3-4 giorni e altri sintomi entro circa 7 giorni. Alcuni sintomi, come astenia o tosse possono durare più a lungo (2 o più settimane) [5,11].

Quando il quadro clinico è severo, l'influenza può evolvere verso gravi complicanze e portare al decesso. I soggetti ad aumentato rischio delle forme severe di influenza sono i bambini piccoli (fra i 6 mesi e i 5 anni), gli anziani, i soggetti con patologie croniche (come diabete, malattie cardiovascolari, patologie dell'apparato respiratorio, obesità, tumori...), coloro che si trovano in condizioni di immunosoppressione per patologia o per trattamento farmacologico e donne in gravidanza [5].

Nei soggetti in cui l'influenza decorre in modo non grave, non è raccomandata alcuna terapia antivirale specifica, ma una terapia di supporto per alleviare la sintomatologia. Viene inoltre raccomandato al malato di rimanere a riposo presso la propria abitazione al fine di ridurre il rischio di diffondere il patogeno all'interno delle comunità frequentate. I soggetti a rischio di un decorso clinico grave o che presentano una forma severa di influenza, invece, devono essere sottoposti il prima possibile (idealmente entro 48 ore dalla comparsa dei sintomi) a terapia farmacologica antivirale, con somministrazione di inibitori della neuraminidasi [9].

L'intervento di prevenzione più efficace nei confronti dell'influenza è la vaccinazione. Attualmente sono disponibili differenti tipologie e formulazioni di vaccini anti-influenzali caratterizzati da un buon profilo di efficacia e sicurezza. Queste diverse tipologie di vaccini hanno differenti indicazioni di utilizzo in base all'età e differenti livelli di appropriatezza in base alle caratteristiche della persona da vaccinare secondo le raccomandazioni nazionali annuali.

Metodi

Per la stesura di questo capitolo ci si è avvalsi di due approcci metodologici: la conduzione di una revisione di letteratura e la consultazione dei dati pubblicati periodicamente dai sistemi della sorveglianza nazionale (Influnet/RespiVirNet).

Per quanto riguarda la revisione di letteratura, la stessa, aggiornata al 27 maggio 2024, è stata condotta su PubMed, mediante la combinazione delle seguenti parole chiave "influenza", "flu", "burden of disease" e "Italy". Il processo di selezione è stato effettuato sulla base di titolo e abstract e, successivamente, full text.

La *review* ha prodotto in totale 16 studi, di cui 4 studi recuperati tramite *snowball search*, pertinenti con l'obiettivo del capitolo, ossia valutare il *burden of disease* dell'influenza nella popolazione adulta e anziana italiana; nello specifico tre studi riguardanti il *burden* epidemiologico [1, 13, 14], 10 studi riguardanti il *burden* clinico (di cui una revisione sistematica [15] e 9 studi primari [16, 24]); tre studi riguardanti il *burden* economico [25, 26, 27].

Risultati

L'analisi delle evidenze raccolte in letteratura ha rivelato la necessità di ulteriori studi dedicati alla valutazione del

carico clinico ed economico dell'influenza stagionale nella popolazione italiana, soprattutto per quanto riguarda i gruppi più vulnerabili alle potenziali conseguenze della malattia. Tuttavia, nonostante l'esiguità dei dati ottenuti, i risultati della ricerca sono stati riassunti nei paragrafi successivi e integrati con i dati epidemiologici pubblicati dai sistemi di sorveglianza nazionale.

BURDEN EPIDEMIOLOGICO

In Italia è presente la popolazione di ultrasessantacinquenni più numerosa di tutta Europa e rappresenta il 24% dell'intera popolazione italiana [28]. L'aumento dell'età comporta una maggiore prevalenza di patologie croniche già dopo i 55-60 anni e, quindi, possiamo stimare che in Italia ci sono circa 24 milioni di persone di età superiore a 55 anni [29] potenzialmente affette da almeno una patologia cronica. Secondo i dati raccolti dalla sorveglianza nazionale PASSI d'Argento relativa al biennio 2021-2022 [8] il 59% degli italiani ultrasessantacinquenni risulta affetto da una patologia cronica e il 23,9% da due o più patologie croniche. Nello specifico, il 28% del campione intervistato riferisce di avere una cardiopatia, il diabete mellito riguarda il 21%, le malattie respiratorie croniche il 17% e i tumori il 14%. La presenza di più patologie croniche si riscontra più di frequente nelle fasce di età avanzata (17% delle persone nella fascia di età 65-74 anni e 38% negli ultra-85 enni) [8].

Anche le evidenze scientifiche disponibili riportano una correlazione importante del *burden* dell'influenza con l'aumentare dell'età, con un maggiore rischio di complicanze già prima dei 65 anni e soprattutto in presenza di patologie concomitanti [30].

Secondo i dati emersi dalla letteratura nazionale [13], le complicanze associate all'influenza possono riguardare fino al 60% della popolazione anziana e la polmonite viene diagnosticata nel 5% delle persone che presentano fattori di rischio. Le forme influenzali clinicamente più gravi a cui conseguono le ospedalizzazioni ricorrono più frequentemente negli anziani e nei soggetti con fattori di rischio con una incidenza di 142,3 e 84,7 per 100.000 (valori calcolati per gli uomini e per le donne) e anche la mortalità è sensibilmente aumentata, facendo registrare tassi di 16,1 e 12,5 per 100.000 (per uomini e per donne), notevolmente superiori rispetto all'eccesso medio di mortalità per polmonite e influenza (1,9-2,2 per 100.000). Il 90% dei decessi correlati alle forme gravi di influenza riguarda la popolazione anziana [30].

In Italia esiste il sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica dei casi di sindrome simil-influenzale (InfluNet dal 1999 e poi RespiVirNet da ottobre 2023) che registra settimanalmente le notifiche di malattia inviate al sistema da parte di medici di medicina generale (MMG) e di pediatri di libera scelta (PLS) durante tutta la stagione influenzale (settimane comprese tra la 42^{ma} settimana di ogni anno e la 17^{ma} dell'anno successivo). Da un'analisi effettuata sui dati provenienti da 9 stagioni influenzali (dal 2010-2011 al 2018-2019) [1] risulta che ogni anno in Italia proporzioni variabili tra 5 e 8 milioni di persone sono affette da sindromi simil-influenzali.

L'incidenza cumulativa media è risultata pari al 10,1%, valore che si riduce al 4,3% per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni. In media gli anziani rappresentano il 10,2% delle notifiche annuali, risultando in un numero totale di circa 600.000 casi/anno con sindromi simil-influenzali. L'incidenza settimanale dei casi di ILI presenta delle variazioni durante tutta la stagione epidemica e per gli anziani si è potuto osservare che l'inizio del periodo epidemico si colloca più tardivamente (ultime settimane dell'anno e prime settimane dell'anno successivo) e la fine risulta anticipata (metà febbraio) rispetto alla popolazione generale, con il risultato netto che i casi risultano concentrati in un arco temporale relativamente breve rispetto all'intera stagione. Una successiva analisi dei dati epidemiologici delle stagioni influenzali dal 2010-2011 al 2019-2020 [14] ha confermato che in media nelle 10 stagioni analizzate circa il 10,4% della popolazione ha ricevuto una diagnosi di ILI. L'incidenza cumulativa per la popolazione anziana è risultata costantemente più bassa di quella delle altre fasce di età (0-4 anni, 5-15 anni, 15-64 anni) e, in particolare, il valore medio di incidenza cumulativa per gli anziani è risultato essere il 4,4%, un valore circa 6 volte più basso di quello riscontrato nei bambini di età 0-4 anni (26,8%). Il valore medio di incidenza settimanale massima è risultato pari a 10,53 casi per 1.000 assistiti, con valori massimi nella popolazione pediatrica (29,8 casi per 1.000) e minimi nella popolazione di età superiore a 65 anni (4,16 casi per 1.000 assistiti). Si conferma inoltre che l'inizio del periodo epidemico si registra più tardivamente (52^{ma} settimana) e che il periodo epidemico termina più precocemente (8^o settimana), concentrando i casi che coinvolgono la popolazione anziana in circa 8 settimane.

La sorveglianza dell'influenza a livello nazionale [31] per la stagione influenzale 2023-2024 riporta un totale di 14.598.000 casi a partire dall'inizio della sorveglianza (42^{ma} settimana del 2023), con un picco di incidenza globale che si è collocato tra la 50^{ma} settimana del 2023 e la 1^o settimana del 2024 (lievemente al di sotto del valore di 19,94 casi per 1.000 assistiti). Il totale dei casi notificati che ha riguardato la popolazione degli ultrasessantacinquenni è pari a 73.189, con un massimo di incidenza pari a 11,42 casi per 1.000 nella 52^{ma} settimana, mentre il minimo (1,90 casi per 1.000) si è registrato nella 17^{ma} settimana, corrispondendo a un totale di casi per settimana pari a circa 160.000 nel periodo di picco e circa 27.000 nell'ultima settimana (Fig. 1) [32]. Per quanto riguarda la mortalità nella fascia di età uguale o superiore a 65 anni si conta un totale di 9.665 decessi osservati nell'intero periodo epidemico 2023-2024 (Fig. 2) [33]. Data la struttura demografica della popolazione residente in Italia e l'andamento delle epidemie influenzali, si comprende come l'influenza rappresenti un elemento di forte pressione sul sistema sanitario: gli anziani presentano più frequentemente forme gravi e complicate di influenza, tali da richiedere il ricovero in ospedale e talvolta trattamenti invasivi, e la maggior parte dei casi si concentrano in un periodo di tempo piuttosto limitato, sovraccaricando le strutture sanitarie.

Fig. 1. Incidenza settimanale di sindromi influenzali per 1.000 assistiti (stagione 2023-2024) [32].

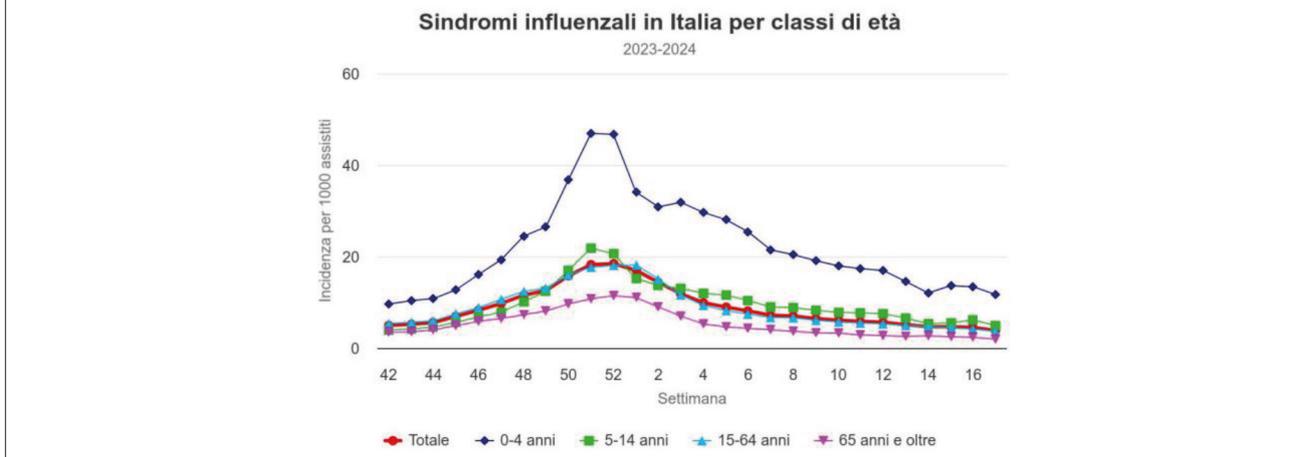


Fig. 2. Numero di decessi medi giornalieri osservati ed attesi per settimana nella popolazione di età ≥ 65 anni (stagione 2023-2024) [33].



BURDEN CLINICO

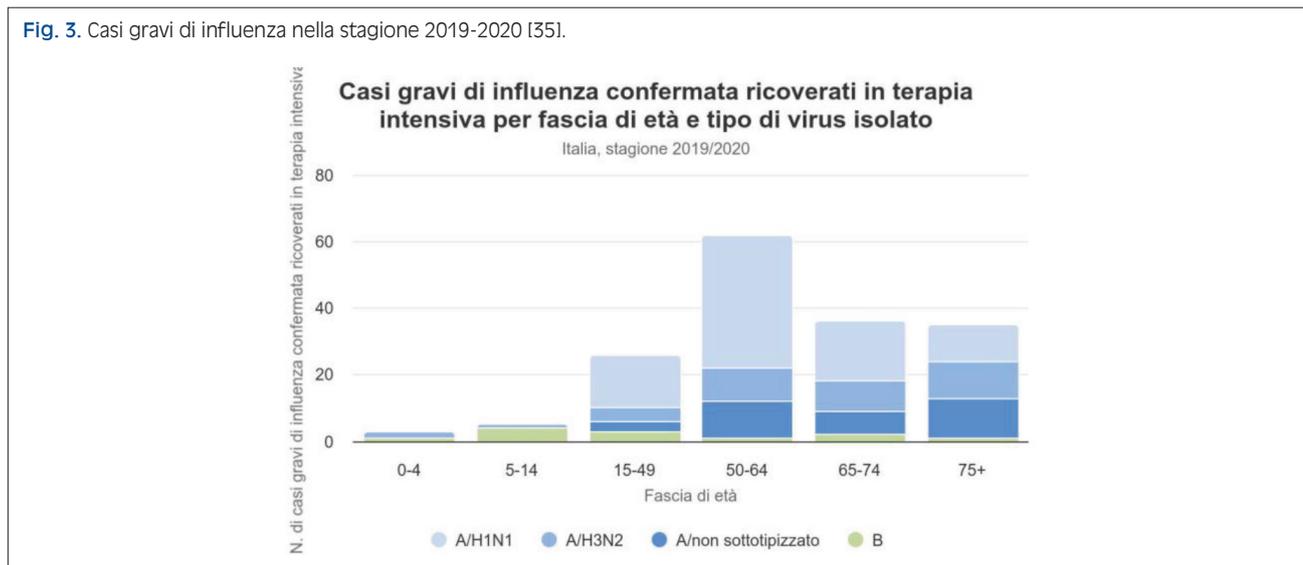
Alcune informazioni relative ai casi gravi e complicati di influenza sono state estrapolate dai rapporti periodici della sorveglianza integrata FluNews [34] pubblicati fino alla stagione 2019-2020. Le forme gravi e complicate di influenza sono casi con diagnosi confermata dai test di laboratorio e vengono notificati al sistema di sorveglianza dai reparti di Terapia Intensiva durante il ricovero e anche in caso di applicazione di ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxigenation*) conseguente a gravissima compromissione della funzione respiratoria. Nelle stagioni 2018-2019 e 2019-2020 i casi gravi si sono registrati nel 2-3% della popolazione pediatrica, nel 33-37% degli adulti di età 50-64 anni e in oltre il 40% degli anziani ultrasessantacinquenni, dimostrando un incremento legato all'età già a partire dai 50 anni. Inoltre, in circa l'80% dei casi gravi sussiste almeno una condizione di rischio per presenza di una patologia cronica (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità). Nella stagione 2019-2020 [35] (l'ultima per la quale sono disponibili i dati) sono stati segnalati in totale 164 casi gravi (SARI/ARDS) ricoverati in UTI: nel 77% dei casi è stato necessario un supporto ventilatorio

invasivo e nel 9,7% dei casi il ricorso all'ossigenazione extracorporea con una mortalità globale del 20%. Solo il 21% dei casi ha colpito persone di età inferiore ai 50 anni e il restante 79% ha colpito persone di età superiore ai 50 anni, essendo la fascia di età compresa tra i 50-64 anni la più interessata (46,6%) rispetto alle fasce di età più avanzata 65-74 anni e ultrasessantacinquenni (27% e 26% rispettivamente) (Fig. 3). L'82% dei casi gravi e il 97% dei decessi presentavano almeno una patologia cronica preesistente.

Nella stagione precedente (2018-2019) [36] sono stati segnalati in totale 812 casi di SARI/ARDS, dei quali il 74% ha necessitato di supporto ventilatorio invasivo e il 5,4% di ossigenazione extracorporea, con una mortalità globale del 25% (età mediana dei deceduti 68 anni), dei quali l'89% ha riguardato persone con età pari o superiore a 50 anni. Nell'83% dei casi gravi e nel 90% dei deceduti si è riscontrata almeno una condizione di rischio preesistente, l'1% dei casi ha riguardato donne in stato di gravidanza e globalmente l'80% dei casi risultava non vaccinato.

Relativamente al contesto italiano, i dati di letteratura sulle complicanze, le ospedalizzazioni e i decessi

Fig. 3. Casi gravi di influenza nella stagione 2019-2020 (35).



associati all'influenza riferibili a stratificazioni della popolazione in base all'età sono limitati. Dei 10 studi riguardanti il *burden* clinico, l'unica revisione sistematica [15] e sei studi primari [16-21] riportano dati sulle complicanze, sulle ospedalizzazioni e sulla mortalità e i restanti tre studi primari si concentrano solo sulla mortalità associata all'influenza [22-24]. Gli studi primari si basano su dati estratti dalla sorveglianza nazionale [20-24], dati di sorveglianza regionale [17] o dati ospedalieri [16, 18, 19].

Secondo quanto riportato da Trucchi et al nel 2021 [20], considerando un valore medio calcolato dai dati della sorveglianza epidemiologica nazionale InFluNet per sei stagioni influenzali dal 2011 al 2017, risulta che annualmente circa 132.642 persone di età compresa tra 50 e 54 anni, 120.312 persone di età compresa tra 55 e 59 anni e 105.075 persone di età compresa tra 60 e 64 si ammalano di influenza in Italia. Da ulteriori elaborazioni di questi dati, risulta che la percentuale di popolazione adulta che non presenta fattori di rischio e che contrae l'influenza rappresenta la maggior parte dei casi e dimostra una lieve tendenza alla riduzione con l'aumentare dell'età (76% per età comprese tra 50-54 anni, 72% per età comprese tra 55-59 anni e 63% per età comprese tra 60-64 anni). Di contro, la percentuale di persone con fattori di rischio che contrae l'influenza rappresenta una percentuale molto inferiore e dimostra una lieve tendenza all'aumento con l'aumentare dell'età (23,5%, 28,6%, 37% per età comprese tra 50-54, 55-59 e 60-64 anni). Una stima della probabilità di sviluppare forme gravi estrapolata integrando dati regionali e nazionali [26] riporta che il 7,55% delle persone di età compresa tra 50-54 anni e 55-59 anni con fattori di rischio possono avere necessità di effettuare un accesso in Pronto Soccorso, rispetto al 2,3% e 2,9% delle persone della stessa età che non hanno fattori di rischio. Globalmente il rischio di ospedalizzazione riguarda il 44,4% dei casi di età 50-54 anni e il 49,7% dei casi 55-59 anni. Il 10% delle persone di età compresa tra 60-64 anni con fattori di rischio può ricorrere all'accesso in Pronto Soccorso e il rischio glo-

bale di ospedalizzazione riguarda il 62,6% dei casi per tutte le persone di 60-64 anni.

Le complicanze dell'influenza possono variare tra il 32,3% e 57,8% nella popolazione anziana [15] e in alcuni studi la vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato una significativa efficacia protettiva nei confronti della polmonite (riduzione del tasso di ospedalizzazione del 22%) e sulle altre complicanze di tipo respiratorio (14%) con una percentuale di ospedalizzazione < 0,2% negli anziani vaccinati. La mortalità in pazienti molto anziani (> 85 anni) ospedalizzati per forme gravi di influenza risulta del 13,9% e, anche in questo ambito, la vaccinazione risulta efficace nel ridurre il rischio di morte del 33%-39%. Le stime dell'eccesso di mortalità nella popolazione anziana correlata all'influenza variano tra 65 e 147,3/100.000, le stime di eccesso di mortalità per polmonite e influenza sono di 13,3/100.000 e 91,1/100.000 per tutte le cause.

Per quanto riguarda la popolazione anziana e con fattori di rischio, lo studio di Sessa et al. [21] riporta risultati relativi all'evoluzione clinica e alle complicanze calcolate su un campione di 6.057 casi di sindromi influenzali diagnosticate a livello territoriale dai MMG, dei quali il 12% sono pazienti di età > 65 anni e il 16,5% (prevalentemente anziani) presentano comorbidità (patologie respiratorie croniche, patologie cardiovascolari, diabete). Il 20% dei pazienti di questo campione può essere considerato a rischio per l'influenza, in quanto presenta almeno un fattore di rischio. La frequenza totale di complicanze nei pazienti di età > 65 anni risulta essere pari al 57,8%, il rischio relativo nei pazienti anziani risulta aumentato del 70% (OR 1,7) e nei pazienti con una patologia cronica risulta aumentato del 300% (OR 2,89). L'ospedalizzazione è risultata necessaria nello 0,4% dei casi (nel 77% pazienti anziani con almeno una patologia respiratoria). Nello stesso studio viene evidenziato come nel periodo epidemico i medici di medicina generale siano sottoposti a un elevato carico di lavoro (circa 4,5 milioni di visite per 55.000 MMG), le prescrizioni di antibiotico per le complicanze siano necessarie nel 36%

dei casi per il trattamento delle complicanze infettive e complessivamente 48 milioni di giorni di lavoro/scuola vengono perduti nel periodo epidemico.

Nello studio di Loconsole et al. [17] relativo alla stagione influenzale 2017-2018 la popolazione con età superiore a 65 anni si è dimostrata più suscettibile all'infezione da virus B (82-83% dei casi) e ha sviluppato forme gravi (ARDS) nel 28% in anziani di età compresa tra 65-74 anni e nel 24% in anziani con età > 75 anni (che sono esitati nella maggior parte dei ricoveri in ambiente intensivo), anche in conseguenza del *mismatch* tra la formulazione del vaccino disponibile e i sierotipi virali circolanti. La mortalità globale in TI è risultata del 46%. Alcuni studi si concentrano su dati relativi alla popolazione di anziani ospedalizzata con forme gravi di influenza: secondo i dati riportati da Boattini et al. (2023) [19] la mortalità intraospedaliera di pazienti con età > 65 anni affetti da polmonite risulta pari al 17,3% (influenza A) e al 15,3% (influenza B). La mortalità intraospedaliera viene stimata anche in un altro studio di Boattini et al (2020) [18] realizzato su un campione di 251 pazienti anziani (età media 89,4 anni) ricoverati in ospedale con diagnosi di influenza (73,7% del totale) o infezione da RSV (25,9% del totale). I risultati documentano che la polmonite complica il 32,5% dei casi di influenza, l'8,8% dei pazienti necessita di supporto ventilatorio non invasivo e lo 0,4% di supporto ventilatorio invasivo, in particolare nei pazienti affetti da patologie respiratorie croniche e asma bronchiale. Globalmente la mortalità intraospedaliera è del 13,9% (i pazienti con patologie renali croniche hanno dimostrato una mortalità più elevata).

Lo studio di Bassetti et al [16] riporta dati relativi a un piccolo campione (n = 29) di pazienti con età media di 48 anni, ospedalizzati per influenza: nel 62% dei casi erano presenti delle comorbidità all'ammissione in ospedale (48,3% patologie cardiovascolari, 24,1% patologie renali croniche, 17,2% patologie respiratorie croniche, 13,8% diabete mellito, 13,7% obesità). Le complicanze di tipo respiratorio hanno colpito globalmente l'89,6% dei pazienti (44,8% polmonite batterica, ARDS 27,6%, SARI 17,2%), mentre il 6,8% dei pazienti ha sviluppato miocardite. I pazienti che hanno sviluppato forme gravi (SARI/ARDS che necessitano di ricovero in ambiente intensivo) rappresentano il 41,4% delle forme complicate di influenza e hanno un'età media (59,5 anni) più elevata in confronto al campione dei pazienti ospedalizzati e presentano anche una maggiore frequenza di comorbidità (70%). La mortalità globale per i pazienti ospedalizzati risulta del 24,1%, mentre la mortalità dei pazienti ricoverati in TI risulta più che raddoppiata (58,3%, 7 pazienti sui 12 ricoverati). Nel 70% dei casi la mortalità è associata alla polmonite e alle gravi compromissioni della funzionalità polmonare (57% ARDS) e nel 42,7% dei casi a una causa cardiaca (28,5% shock cardiogeno, 14,2% miocardite). Nonostante la scarsa numerosità del campione limiti la generalizzabilità dei risultati di questo studio, si può osservare che nei pazienti di età compresa tra i 50 e i 60 anni sono frequentemente presenti comorbidità (malattie cardiache e renali) che

rappresentano importanti fattori di rischio per le forme gravi di influenza, cui si associa anche una mortalità significativa. La copertura vaccinale registrata per tutti i pazienti è pari al 31% (9 pazienti su un totale di 29) e la maggior parte di essi (66%) sono pazienti ultrasessantacinquenni. Al contrario, dei 3 pazienti deceduti (di età inferiore ai 50 anni) nessuno era stato vaccinato. Questo dato può essere utile per far riflettere sulla vulnerabilità alle complicanze, anche fatali, dell'influenza in soggetti cinquantenni, che presentano fattori di rischio legati a malattie extra-polmonari.

La mortalità globale attribuibile a polmonite e influenza è stata stimata in due studi di Rizzo et al. riferiti allo stesso arco temporale (1969-2001) e in relazione alla popolazione generale [22] o agli ultrasessantacinquenni [23]: i tassi di mortalità in eccesso attribuibili a polmonite e influenza sono risultati pari a 1,9-2,2 per 100.000 abitanti e sono notevolmente più elevati nella popolazione degli ultrasessantacinquenni (12,7-14,2 per 100.000). Lo studio di Rosano et al. [24] ha analizzato i dati di mortalità relativi a tre stagioni influenzali (dalla stagione 2013/14 alla stagione 2016/17) per un totale di 5.290.000 casi stimati di sindromi simil-influenzali e un numero totale di 68.068 (1,29% di tutti i casi) morti in eccesso attribuibili all'influenza. I tassi di mortalità in eccesso (per 100.000 abitanti) sono risultati pari a 11,6-41,2 per la popolazione generale e pari a 65,0-147,3 per gli ultrasessantacinquenni.

BURDEN ECONOMICO

Pochi studi si concentrano sulla quantificazione dell'impatto economico dell'influenza in Italia, in particolare per la popolazione adulta e anziana. In generale, si può affermare che, anche se le sindromi influenzali sono generalmente lievi e di durata limitata, la gestione delle epidemie influenzali si associa a costi rilevanti per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), per il sistema di *welfare* nazionale e per le famiglie italiane. La gran parte dei costi sanitari è dovuta alle visite presso i MMG, alle visite specialistiche e all'uso di farmaci, quando la gestione degli episodi di malattia è prettamente domiciliare, e agli accessi in Pronto Soccorso e alle eventuali ospedalizzazioni, quando i quadri clinici sono gravi e complicati. Nella prospettiva sociale i costi dell'influenza sono in massima parte attribuibili ai giorni di assenza per malattia, in particolare per i lavoratori appartenenti alla fascia di età compresa tra i 40 e i 60 anni, e sono influenzati direttamente dal numero di episodi annuali, dalla durata del singolo episodio e dalle caratteristiche della popolazione (età avanzata e presenza di comorbidità) [30].

Nello studio di Trucchi et al (2019) [26] i costi sanitari (accessi in Pronto Soccorso e ospedalizzazioni) relativi alla popolazione adulta ultracinquantenne sono influenzati dall'aumentare dell'età e dalla presenza di comorbidità. In questa popolazione l'incidenza annuale di sindromi influenzali è stimata globalmente 6.73/1.000 persone-anno, significativamente più alta rispetto ai valori riportati per la popolazione adulta in generale e, inoltre, sono frequentemente presenti comorbidità in una per-

centuale compresa tra il 24 e il 60% degli individui, in particolare patologie cardiovascolari e neoplasie. Globalmente per tutta la popolazione considerata (età > 50 anni) è emerso un costo medio per accesso in Pronto Soccorso e ospedalizzazione pari a € 3353, con un minimo di € 1779 per i pazienti di età compresa tra 50-54 anni e un massimo di € 3699 per la fascia di età 80-84 anni. Il rischio stimato di dover ricorrere al Pronto Soccorso a causa della maggiore gravità del quadro clinico è 5 volte maggiore nei soggetti che hanno almeno una comorbidità e la frequenza risulta massima per gli individui affetti da insufficienza renale e da broncopneumopatie croniche. Pazienti con comorbidità, inoltre, presentano costi quasi raddoppiati rispetto a pazienti senza comorbidità per tutte le fasce di età considerate (costi per pazienti di 50-54 anni e > 85 anni senza fattori di rischio: € 1416 vs € 3345; costi per pazienti di 50-54 anni e > 85 anni con fattori di rischio: € 2158 vs € 3642), mentre la presenza di neoplasie o insufficienza renale determina i costi medi più elevati (rispettivamente € 3903 e € 3907) rispetto a tutte le altre comorbidità considerate.

Per stimare l'impatto economico dell'influenza nella popolazione adulta in Italia, Dal Negro et al (2018) [25] hanno condotto una *survey* telefonica registrando i costi annuali e per episodio influenzale sia dalla prospettiva sociale che del SSN. Dai risultati di questo studio emerge che (nella prospettiva sociale) il costo totale annuo degli episodi influenzali (in media 1,81 episodi/anno) è pari a € 250/anno e per l'88% è costituito dai costi correlati alle assenze dal lavoro, per il 10% è costituito dai costi per le terapie antitussive e aerosoliche e per il restante 2% dal costo della vaccinazione. Esaminando l'andamento dei costi in relazione alle fasce di età dei lavoratori, si osserva come questi raggiungano un valore massimo (€ 210) per le età comprese tra 40 e 50 anni, per poi ridursi di poco per i lavoratori di età compresa tra 50-60 anni e significativamente dopo i 60 anni di età. Le differenze tra i costi per fasce di età sono influenzate dal numero di episodi influenzali, dalla durata di malattia e dal valore orario del salario considerato. Dalla prospettiva del sistema sanitario, il costo totale dell'influenza è pari a € 62/anno; in massima parte (72%) è dovuto alle visite presso il MMG, gli accessi in Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni, per il 22% ai farmaci (antibiotici, corticosteroidi e terapia aerosolica) e solo il 6% è rappresentato dai costi per la vaccinazione. La maggiore durata dell'episodio influenzale correla con costi maggiori anche nella prospettiva del SSN. Anche se la maggior parte degli episodi influenzali si presenta di modesta gravità e il decorso viene gestito a domicilio, non è trascurabile l'impatto economico che ne deriva per le famiglie italiane: il costo totale risulta pari a circa 4 volte il costo calcolato dalla prospettiva del SSN.

Questi dati sono coerenti con quelli presentati in uno studio relativo ai lavoratori del settore sanitario [27], dal quale risulta che i costi più alti legati alle assenze per malattia si concentrano (rispettivamente il 37% e il 34%) nelle fasce di età 40-49 anni e 50-59 anni indipendentemente dalle categorie professionali di appartenenza.

Le strategie di immunizzazione rivolte a popolazioni "a rischio" per motivi anagrafici o clinici possono risultare molto impegnative dal punto di vista organizzativo, ma consentono di ridurre efficacemente l'impatto dell'influenza sulle categorie dei pazienti più fragili (grandi anziani, pazienti con neoplasie, insufficienza renale, broncopneumopatie croniche) sia in termini di salute dell'individuo che in termini di spesa sanitaria. La vaccinazione, inoltre, può rappresentare un intervento preventivo appropriato ed efficace nel ridurre l'incidenza, la gravità e la durata degli episodi influenzali nella popolazione generale degli ultraquarantenni e degli ultracinquantenni, permettendo un contenimento dei costi associati all'assenteismo per malattia in particolare per le categorie di lavoratori "a rischio" (per esempio gli operatori sanitari).

Discussione

Sebbene limitati, i dati descritti in questo capitolo offrono un quadro generale sull'impatto clinico, epidemiologico ed economico dell'influenza stagionale in Italia, confermando un *burden* di malattia considerevole, sia in termini di esiti di salute sia di aggravio dei costi per il SSN, per le famiglie e per la società. Tra le complicanze più frequenti nella popolazione adulta/anziana, emerge maggiore predominanza di sequele respiratorie, in particolare di quadri severi di polmoniti, insufficienza respiratoria e ARDS [20].

Più limitati sono risultati i dati relativi alle ospedalizzazioni, con tassi variabili tra 0.1-5%, e mortalità, per la quale tassi oltre sei volte superiori rispetto alla popolazione generale sono emersi a carico degli anziani, con la maggior parte dei decessi correlati all'influenza (65-96%) riguardanti persone di età pari o superiore ai 65 anni [15].

Relativamente ai costi derivanti dalla gestione dell'influenza, sono state stimate cifre di € 250 annui, per i quali i principali *driver* di costo sono risultati i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività (88%) e i costi sanitari diretti per spese mediche e farmacologiche (10%) [25].

In aggiunta ai costi sanitari diretti, infatti, con cifre anche superiori a € 3353 per accessi ospedalieri nella popolazione over 50 anni, un importante onere è risultato derivare dai costi indiretti conseguenti l'infezione [26]. Valori superiori sono invece esitati dalla stima della perdita di produttività di operatori sanitari e popolazione adulta con condizioni cliniche predisponenti l'infezione, dimostrando come i costi legati all'assenza dal lavoro possano essere più elevati soprattutto per le fasce più produttive della popolazione (40-59 anni).

Alla luce di un così rilevante carico di malattia, emerge chiaramente la necessità di implementare sistemi di prevenzione e controllo dell'influenza, superando barriere ideologiche, politiche ed economiche, oltre che ostacoli culturali, a favore di evidenze scientifiche che guidino un approccio globale per la tutela della salute delle popolazioni.

In questo contesto, le vaccinazioni rappresentano un intervento cruciale di sanità pubblica, da sostenere e promuovere attraverso un impegno congiunto di operatori sanitari, comunità scientifica, istituzioni e decisori, ciò al fine di preservare il loro valore sociale e ridurre l'incidenza di malattie infettive, come l'influenza, potenzialmente evitabili e facilmente contrastabili [37].

Bibliografia

- [1] Calabrò GE, Boccacini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. *QIJP* 2021;10(1):1-168. Available at: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-adiuvato-flud-tetra>.
- [2] WHO. Global influenza strategy 2019-2030. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> (Accessed on: 08/06/2024).
- [3] CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable disease. The pink book: course textbook – 14th edition, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html> (Accessed on: 08/06/2024).
- [4] Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJJ, Plass D, McDonald SA, Maringhini G, van Lier A, Haagsma JA, Havelaar AH, Kramarz P, Kretzschmar ME, on behalf of the BCoDE consortium. Impact of Infectious Diseases on Population Health Using Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years (DALYs): Results from the Burden of Communicable Diseases in Europe Study, European Union and European Economic Area Countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018;23:17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> (Accessed on: 08/06/2024).
- [6] CDC. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Prevented by Vaccination in the United States – 2022-2023 Influenza Season. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-prevented/2022-2023.htm#:~:text=Based%20on%20the%202022%2D2023,were%20prevented%20by%20flu%20vaccination> (Accessed on: 08/06/2024).
- [7] Istat. Popolazione e famiglie. Available at: <http://www.istat.it>. (Accessed on: 08/06/2024).
- [8] ISS. Epicentro. PASSI d'Argento. I dati per l'Italia: patologie croniche. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/croniche> (Accessed on: 30/05/2024).
- [9] World Health Organization. Influenza (Seasonal). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Accessed on: 08/06/2024).
- [10] Epicentro. Influenza. Informazioni generali. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza> (Accessed on: 08/06/2024).
- [11] Hall E. Chapter 12: Influenza. In: Pink Book. 14^a Edizione. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html> (Accessed on: 08/06/2024).
- [12] Hayward AC, Fragaszy EB, Birmingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, Ferguson N, Goonetilleke N, Harvey G, Kovar J, Lim MS, McMichael A, Millett ER, Nguyen-Van-Tam JS, Nazareth I, Pebody R, Tabassum F, Watson JM, Wurie FB, Johnson AM, Zambon M; Flu Watch Group. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:445-54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70034-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70034-7).
- [13] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, De Waure C, Zacc D, Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D, Arata L, Bonanni P, Bechini A, Boccacini S, Fiaschi P, Barbieri M, Capri S. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente nella popolazione anziana italiana. *QIJP* 2017;6(9):1-104. Available at: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-adiuvato>.
- [14] Calabrò GE, Boccacini S, Bechini A, Panatto D, Domnich A, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Pugliese A, Di Pietro ML, Zanella B, Parente F, Trombetta CS, Saraceno G, Sottile S, Abreha FM, Giacchetta I, Properzi S, Santolini G, D'Ambrosio F, Maida A, Scardigno A, LA Gatta E, Petrella L, Bonanni P, De Waure C. *L'Health Technology Assessment* come strumento *value-based* per la valutazione delle tecnologie sanitarie. *Reassessment* del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra® 2.0. *J Prev Med Hyg* 2023;63(4 Suppl 1):E1-E140. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4s1>.
- [15] Giacchetta I, Primieri C, Cavaliere R, Domnich A, De Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16:351-65. <https://doi.org/10.1111/irv.12925>.
- [16] Bassetti M, Peghin M, Gallo T, Pipan C, D'Agaro P, Sartor A, Bove T, Cocconi R, Graziano E, Castaldo N. The burden of severe cases of Influenza disease: the Friuli Venezia Giulia Region experience. *J Prev Med Hyg* 2019;60:E163-70. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1314>.
- [17] Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Casulli D, Mallamaci R, Baldacci S, Centrone F, Bruno V, Quarto M, Accogli M, Chironna M. High Public-Health Impact in an Influenza-B-Mismatch Season in Southern Italy, 2017-2018. *Biomed Res Int* 2019;2019:4643260. <https://doi.org/10.1155/2019/4643260>.
- [18] Boattini M, Almeida A, Christaki E, Cruz L, Antão D, Moreira MI, Bianco G, Iannaccone M, Tsiolakkis G, Khattab E, Kasapi D, Charrier L, Tosatto V, Marques TM, Cavallo R, Costa C. Influenza and respiratory syncytial virus infections in the oldest-old continent. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:2085-90. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03959-9>.
- [19] Boattini M, Charrier L, Almeida A, Christaki E, Moreira Marques T, Tosatto V, Bianco G, Iannaccone M, Tsiolakkis G, Karagiannis C, Maikanti P, Cruz L, Antão D, Moreira MI, Cavallo R, Costa C. Burden of primary influenza and respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalised adults: insights from a 2-year multi-centre cohort study (2017-2018). *Intern Med J* 2023;53:404-8. <https://doi.org/10.1111/imj.15583>.
- [20] Trucchi C, D'Amelio M, Amicizia D, Orsi A, Loiacono I, Tosatto R, Piazza MF, Paganino C, Pitrelli A, Icardi G, Ansaldi F. Lowering the recommended age for the free and active offer of influenza vaccination in Italy: clinical and economic impact analysis in the Liguria region. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:1387-95. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1810494>.
- [21] 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;18:629-34. <https://doi.org/10.1093/famp/18.6.629>.
- [22] 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;24:6468-75. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.052>.
- [23] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694-9. <https://doi.org/10.3201/eid1305.061309>.
- [24] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, Ricciardi W, Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>.

- [25] Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-LSs) in Italy: Results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general population. *Respir Med* 2018;141:144-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.001>.
- [26] Trucchi C, Paganino C, Orsi A, Amicizia D, Tisa V, Piazza MF, Gallo D, Simonetti S, Buonopane B, Icardi G, Ansaldi F. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥ 50 years-old. *BMC Health Serv Res* 2019;19:585. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4412-7>.
- [27] Gianino MM, Politano G, Scarmozzino A, Stillo M, Amprino V, Di Carlo S, Benso A, Zotti CM. Cost of Sickness Absenteeism during Seasonal Influenza Outbreaks of Medium Intensity among Health Care Workers. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:747. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050747>.
- [28] Eurostat. Ageing Europe – statistics on population developments. 2023. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase (Accessed on: 28/05/2024).
- [29] ISTAT. Demografia. Popolazione residente. <https://demo.istat.it/app/?i=POS&l=it> (Accessed on: 28/05/2024).
- [30] Marchi S, Fallani E, Salvatore M, Montomoli E, Trombetta CM. The burden of influenza and the role of influenza vaccination in adults aged 50-64 years: A summary of available evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19:2257048. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2257048>.
- [31] RespiNews – Italia-Rapporto della sorveglianza integrata dei virus respiratori. Stagione 2023/2024. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/respinews#epi> (Accessed on: 30/05/2024).
- [32] RespiVirNet-Epi. Incidenza della sindrome influenzale per classe di età. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/respinews#epi> (Accessed on: 28/05/2024).
- [33] RespiVirNet-Epi. Numero di decessi medi giornalieri osservati ed attesi per settimana nella popolazione di età ≥ 65 anni. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/respinews#mortalita> (Accessed on: 28/05/2024).
- [34] ISS. Epicentro. FluNews-Italia: archivio. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNewsArchivio> (Accessed on: 30/05/2024).
- [35] ISS. Epicentro. FluNews-Italia: rapporto 2019-2020. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews19-20#casi> (Accessed on: 30/05/2024).
- [36] ISS. Epicentro. FluNews-Italia: rapporto 2018-2019. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews18-19> (Accessed on: 30/05/2024).
- [37] Calabrò GE, Icardi G, Bonanni P, Gabutti G, Vitale F, Rizzo C, Cicchetti A, Staiano A, Ansaldi F, Orsi A, De Waure C, Panatto D, Amicizia D, Bert F, Villani A, Ieraci R, Conversano M, Russo C, Rumi F, Scotti S, Maio T, Russo R, Vaccaro CM, Siliquini R, Ricciardi W. Vaccinazione antinfluenzale e value based health care: soluzioni operative per la tutela della salute pubblica. *J Prev Med Hyg* 2022;63(2 Suppl 2):E1-E85. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2s2>.

La vaccinazione antinfluenzale nella popolazione adulta/anziana in Italia

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, ROBERTO RICCIARDI²

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

La vaccinazione rappresenta una delle più importanti scoperte scientifiche nella storia della medicina e ha contribuito in modo fondamentale a incrementare la speranza di vita delle popolazioni di tutto il mondo. È uno degli interventi più efficaci, costo-efficaci e sicuri, in Sanità Pubblica, per la prevenzione primaria delle malattie infettive. Negli ultimi cinquant'anni, a livello mondiale, i vaccini hanno permesso di eradicare molte malattie, riducendo drasticamente il tasso di mortalità e le complicanze associate a tali patologie. Secondo gli ultimi dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), a livello globale, i vaccini ogni anno permettono di salvare oltre 3-5 milioni di persone [1]. Il valore della vaccinazione ha assunto un ruolo fondamentale e centrale anche negli ultimi anni a causa della pandemia da SARS-CoV2, determinando non solo una riduzione della mortalità in seguito a complicanze gravi, soprattutto nella popolazione più fragile, ma anche una riduzione della diffusione del virus a livello comunitario [2].

Il fenomeno della protezione comunitaria ottenibile per molti vaccini, a seguito del raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio, più comunemente nota come "immunità di comunità" ha rappresentato da sempre il valore aggiunto della vaccinazione a livello sociale. Un'elevata copertura vaccinale è in grado di fornire un'immunità di gruppo, proteggendo in questo modo le comunità dai rischi di diffusione delle malattie. L'immunità di comunità protegge indirettamente gli individui con minore accesso ai programmi di assistenza sanitaria o di vaccinazione nonché coloro che non possono beneficiare direttamente delle vaccinazioni (es. i neonati troppo piccoli per essere vaccinati, i soggetti immunocompromessi, i soggetti immunosenescenti) [3].

Il valore sociale delle vaccinazioni, pertanto, si riflette sia sul singolo individuo sia sulla collettività. Per la maggior parte delle malattie, ottenere elevate coperture vaccinali permette infatti di contenere la circolazione del microrganismo responsabile e, conseguentemente, garantisce una protezione alla comunità, cioè anche ai non vaccinati. L'impatto sulla salute della popolazione risulta, dunque, notevole in termini di contenimento dei danni della malattia o delle sue complicanze (morbosità,

mortalità, ricorso a cure mediche, ospedalizzazioni) e di riduzione dei costi sia diretti che indiretti [4].

Obiettivi dei programmi di prevenzione vaccinale, pertanto, sono, da un lato, il conferimento di uno stato di protezione a soggetti che, per ragioni legate alle loro condizioni di salute, o di natura epidemiologica, comportamentale, occupazionale, siano a rischio di contrarre determinate infezioni; dall'altro, l'eradicazione o la riduzione del *burden* di alcune malattie infettive per le quali non si disponga di terapie efficaci o che possano determinare complicanze gravi [5].

Tra le malattie infettive prevenibili da vaccino maggiormente rilevanti per la Sanità Pubblica ritroviamo l'influenza, alla luce del suo importante *burden* clinico-epidemiologico e del suo considerevole impatto sia economico che sociale.

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. Principali obiettivi della campagna vaccinale stagionale sono, pertanto: la riduzione del rischio individuale di malattia, delle ospedalizzazioni e dei decessi per influenza; la riduzione della probabilità di trasmissione a soggetti a elevato rischio di complicanze o di ospedalizzazione; la riduzione dei costi sociali correlati alla morbosità e alla mortalità correlate all'infezione [6, 7].

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025, che raccomanda la vaccinazione antinfluenzale negli adulti di età ≥ 60 anni, riporta, tra gli obiettivi di copertura vaccinale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale [6], rimandando comunque alle indicazioni riportate nella Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025" [7].

Nonostante tali raccomandazioni, l'alta incidenza dell'influenza nella popolazione, l'elevato impatto sanitario e socio-economico della malattia e delle sue complicanze e la disponibilità di vaccini efficaci, sicuri e costo-efficaci, le coperture vaccinali restano ancora ben al di sotto del valore raccomandato [8]. Risulta, quindi, indispensabile proporre interventi di Sanità Pubblica che possano essere in grado di determinare una svolta migliorativa nella lotta all'influenza e implementare strategie preventive mirate ed efficaci, volte a migliorare la gestione dei diversi presidi antinfluenzali, assegnando a ogni fascia di popolazione il vaccino più appropriato.

La vaccinazione antinfluenzale in Italia

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 [6] raccomanda la vaccinazione antinfluenzale negli adulti di età ≥ 60 anni rimandando comunque alle indicazioni riportate nella Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025" [7].

Secondo quanto riportato nella Circolare Ministeriale del 20 maggio 2024 [7], in Italia, in accordo con gli obiettivi della pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento degli obiettivi specifici del programma di immunizzazione contro l'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza. In Tabella I sono riportate tutte le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente. L'elenco riportato in Tabella I non è esaustivo e i medici dovrebbero applicare il loro

giudizio clinico per tenere conto del rischio di influenza che aggrava eventuali malattie di base che un paziente può avere, così come il rischio di gravi malattie derivanti dall'influenza stessa offrendo in questi casi il vaccino gratuitamente.

Un elemento fondamentale fortemente promosso e sostenuto dalle Società Scientifiche che elaborano il Calendario per la Vita è quello dell'appropriatezza vaccinale. L'attuale offerta vaccinale antinfluenzale offre un ampio ventaglio di possibilità, consentendo una personalizzazione dell'assistenza anche in ambito di prevenzione primaria e rispondendo a criteri di appropriatezza, sia clinica che organizzativa [5]. Si specifica, inoltre, che nella stagione influenzale 2021-2022 sono stati introdotti due nuovi vaccini specifici per la popolazione anziana (≥ 65 anni), ossia il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59 [9, 10] e il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio [11].

Sulla base dei dati disponibili e dell'appropriatezza vaccinale, anche la Circolare Ministeriale del 20 maggio

Tab. I. Categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente (da Ministero della Salute, 2024-2025, mod.) [7].

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza
<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti di età pari o superiore a 60 anni • Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza e nel periodo "postpartum" • Persone dai 7 anni ai 60 anni di età affette da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza: <ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO); b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite; c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30); d) insufficienza renale/surrenale cronica; e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie; f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico; g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV; h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale; i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici; j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari); k) epatopatie croniche. - Bambini sani nella fascia di età 6 mesi-6 anni compresi - Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale - Persone di qualunque età ricoverate presso strutture per lungodegenti - Familiari e contatti (adulti e bambini) di persone ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che la persona a rischio sia stata o meno vaccinata) Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale • Bambini sani nella fascia di età 6 mesi - 6 anni compresi • Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale • Persone di qualunque età ricoverate presso strutture per lungodegenti • Familiari e contatti (adulti e bambini) di persone ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che la persona a rischio sia stata o meno vaccinata)
Persone addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori
<ul style="list-style-type: none"> • Medici e personale sanitario/socio sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali • Forze di polizia • Vigili del fuoco • Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed è facoltà delle Regioni/PP.AA. 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
Altre categorie
Donatori di sangue

Tab. II. 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

2024 [7], riporta una raccomandazione precisa sui vaccini da utilizzare nella popolazione over 65 così come riportato in Tabella II.

Oggi in Italia sono disponibili, quindi, diversi tipi di vaccini antinfluenzali ognuno con specifiche indicazioni di utilizzo in funzione dell'età, come riportato in RCP. È necessario capire se i vaccini disponibili possono essere considerati tutti equivalenti e interscambiabili nella somministrazione o se è necessario un loro utilizzo appropriato in funzione del soggetto da vaccinare. Questo aspetto diventa particolarmente importante se la persona da vaccinare è a maggior rischio di complicanze in caso di influenza, come nel caso degli anziani.

Secondo il Ministero della Salute "l'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi. In altre parole, dunque, l'appropriatezza riguarda l'effettuazione di una procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel setting più adatto" [12].

Anche la scelta del vaccino deve necessariamente rispondere a criteri di appropriatezza, che devono guidare l'utilizzo dei vaccini disponibili in base alle caratteristiche e alle esigenze delle diverse fasce d'età e gruppi specifici della popolazione [5].

In sanità l'attenzione ai miglioramenti in termini di qualità e sicurezza continua a essere imprescindibile e il processo decisionale basato sulle migliori evidenze in termini di benefici, rischi e costi, continua a essere importante. Tuttavia, è sempre più auspicabile che i *decision makers* prendano maggiore coscienza del valore

dell'appropriatezza vaccinale affinché le campagne di vaccinazione antinfluenzale diventino sempre più "personalizzate" e adatte alle caratteristiche individuali del soggetto da vaccinare.

Dati sulle vaccinazioni antinfluenzali negli anziani

Nel nostro Paese, le coperture non hanno ancora raggiunto le soglie del 75% e del 95% indicate dall'OMS e dal PNPV 2023-2025.

Le coperture vaccinali della stagione 2023/2024 della popolazione generale, aggiornate al 2 agosto 2024, sono diminuite (18,9%) rispetto alla stagione precedente (20,2%) [8].

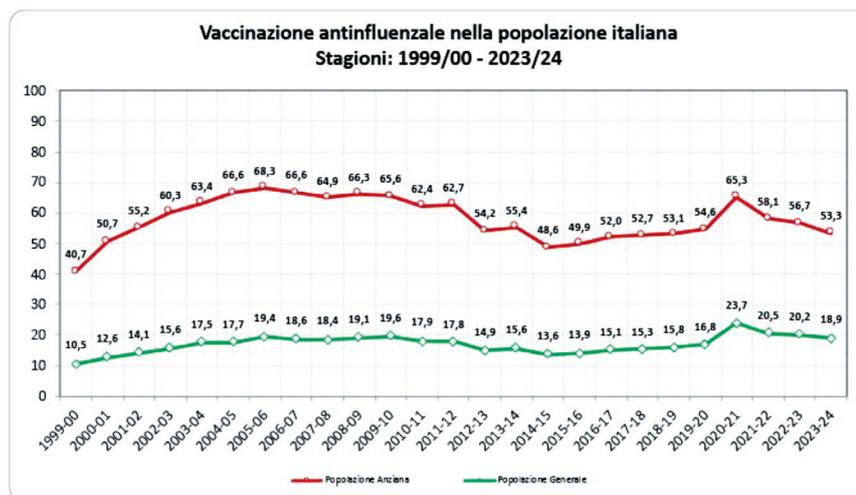
La copertura negli anziani è diminuita di 3,4 punti percentuali rispetto alla stagione precedente portandola al 53,3% rispetto al 56,7% della stagione 2022-23 (Fig. 1). Si conferma quindi un trend in diminuzione nelle ultime stagioni dopo il picco raggiunto nella stagione pandemica 2020-21 con 65,3% [8].

Da sottolineare, inoltre, in generale, le differenze interregionali nei dati di copertura vaccinale, sia per la popolazione generale che per quella anziana, così come riportato nelle Tabelle III e IV rispettivamente [13].

Il quadro descritto mostra come il livello di immunizzazione non risulti ancora sufficiente a garantire la protezione della popolazione, in particolar modo delle fasce più deboli e più suscettibili, determinando un incremento considerevole del *burden* di malattia.

È, quindi, necessario aumentare le coperture vaccinali contro l'influenza soprattutto nelle popolazioni più vul-

Fig. 1. Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione italiana. Stagioni: 1999/00-2023/24 I81.



Tab. III. Vaccinazione antinfluenzale: 2023-2024 - Coperture Vaccinali per 100 abitanti (Aggiornato al: 02/08/2024) [13].

Regione	6_23_mesi	2_4_anni	5_8_anni	9_14_anni	15_17_anni	18_44_anni	45_64_anni	65_anni	Totale
PIEMONTE	5,3	9,5	5,8	2,1	1,1	2,9	9,9	51,0	18,0
VALLE D'AOSTA	10,0	17,5	10,9	2,9	0,9	2,1	8,1	44,3	15,4
LOMBARDIA	14,4	28,9	19,7	7,5	1,6	3,9	10,4	53,4	18,9
PA BOLZANO	1,4	3,0	2,2	1,4	0,6	2,0	6,8	39,9	11,2
PA TRENTO	21,2	20,6	11,1	3,3	0,9	3,4	10,2	53,4	18,1
VENETO	11,5	14,3	7,9	2,9	2,0	3,2	9,9	51,6	17,6
FRIULI	5,7	14,5	9,1	2,5	1,0	3,0	11,8	55,7	20,4
LIGURIA	15,6	26,5	16,5	6,0	3,1	4,2	12,8	54,5	22,4
EMILIA ROMAGNA	6,1	9,7	6,1	3,0	1,8	4,4	13,0	59,4	20,7
TOSCANA	13,4	22,8	17,3	7,6	2,5	4,0	12,2	57,9	21,8
UMBRIA	8,6	21,9	13,8	4,1	0,8	1,0	7,3	65,8	21,4
MARCHE	9,9	16,6	11,0	3,4	2,3	3,5	7,7	56,1	19,1
LAZIO	11,5	21,3	13,1	4,1	1,8	4,3	14,0	57,5	20,5
ABRUZZO	1,0	2,9	2,7	1,6	0,9	2,2	7,9	48,5	15,7
MOLISE	4,2	16,7	11,6	3,0	2,1	3,3	13,1	52,8	20,0
CAMPANIA	6,9	4,5	4,2	3,0	1,8	3,0	11,0	45,0	14,3
PUGLIA	20,0	33,1	25,8	11,0	3,6	5,4	14,6	53,1	21,4
BASILICATA	6,9	9,0	7,2	2,8	1,5	2,8	14,0	58,9	20,7
CALABRIA	8,1	13,6	12,6	2,3	1,1	1,0	5,8	54,9	16,2
SICILIA	2,2	7,7	7,2	3,2	2,3	4,6	19,4	54,3	20,5
SARDEGNA	2,0	4,2	3,6	2,3	1,4	2,9	8,7	35,7	13,6
Totale	9,8	16,7	11,7	4,6	1,9	3,7	11,8	53,3	18,9

nerabili come gli adulti a rischio e gli anziani. Purtroppo, l'obiettivo di copertura vaccinale per l'antinfluenzale sia negli over 60, sia nelle categorie a rischio – soggetti con patologie croniche, polmonari, cardiache, immunocompromessi, ma anche operatori sanitari – non è stato ancora raggiunto, tuttavia dovremo fare tesoro dell'esperienza del COVID-19 per fare comprendere come anche la vaccinazione antinfluenzale rappresenti un'offerta di salute imprescindibile per l'intera popolazione.

Sarà quindi necessario che le Regioni/PP.AA., per assicurare che la copertura vaccinale sia la più alta possibile, attraverso un modello di *governance* vaccinale garantito dai Dipartimenti di Prevenzione, in sinergia con la rete dei MMG, PLS e quella delle farmacie, mettano in atto azioni di offerta attiva di provata efficacia per le diverse popolazioni target [7].

L'ultima Circolare Ministeriale [7], inoltre, raccomanda la realizzazione di iniziative volte a promuovere la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, agevolando la somministrazione diretta presso il *setting* lavorativo e in tutte le occasioni possibili. I benefici del vaccino dovrebbero essere adeguatamente comunicati agli operatori sanitari, favorendo la partecipazione del personale a formazione specifica, promossa in particolare dai Dipartimenti di Prevenzione. La rete di offerta per le campagne stagionali di popolazione dovrebbe essere allargata facilitando e agevolando l'accesso della popolazione al vaccino. Premesso che la *governance* vaccinale è in capo al Dipartimento di Prevenzione, si raccomanda che tutte le articolazioni del SSN (es. distretti sanitari e direzioni mediche di presidio ospedaliero e delle aziende

Tab. IV. Vaccinazione antinfluenzale: 2023-2024 - Dosi Vaccinali per Regione Aggiornato al: 02/08/2024) [13].

Regione	6_23_mesi	2_4_anni	5_8_anni	9_14_anni	15_17_anni	18_44_anni	45_64_anni	65_anni	Totale
PIEMONTE	2.745	7.973	7.417	4.740	1.257	34.558	130.523	577.030	766.243
VALLE D'AOSTA	150	414	408	200	33	723	3.193	13.780	18.901
LOMBARDIA	19.471	62.821	65.627	42.512	4.918	116.631	325.439	1.258.831	1.896.250
PA BOLZANO	133	465	492	456	99	3.364	10.829	44.079	59.917
PA TRENTO	1.663	2.623	2.090	1.061	157	5.581	16.673	68.700	98.548
VENETO	7.189	14.450	12.119	7.866	2.942	44.632	152.564	612.520	854.282
FRIULI	818	3.331	3.145	1.535	323	9.679	44.405	180.568	243.804
LIGURIA	2.663	7.227	6.800	4.308	1.209	16.805	60.648	238.291	337.951
EMILIA ROMAGNA	3.564	9.053	8.655	7.208	2.300	56.574	180.668	652.241	920.263
TOSCANA	5.769	15.994	18.861	14.683	2.609	41.131	140.117	560.803	799.967
UMBRIA	845	3.600	3.496	1.846	194	2.429	19.121	151.539	183.070
MARCHE	1.768	4.844	4.951	2.682	982	14.718	35.304	218.079	283.328
LAZIO	8.177	25.296	24.360	13.105	3.099	73.033	255.282	771.555	1.173.907
ABRUZZO	150	755	1.047	1.104	326	8.028	30.876	157.495	199.781
MOLISE	142	896	960	415	156	2.780	11.601	40.823	57.773
CAMPANIA	6.038	6.097	8.411	9.890	3.271	54.005	183.113	526.725	797.550
PUGLIA	10.346	26.846	31.621	23.350	4.130	63.460	172.577	500.364	832.694
BASILICATA	438	949	1.138	725	215	4.535	23.006	79.564	110.570
CALABRIA	2.168	5.665	7.933	2.334	608	5.560	31.468	241.458	297.194
SICILIA	1.621	8.754	12.061	8.847	3.336	68.805	276.241	604.880	984.545
SARDEGNA	306	1.077	1.491	1.758	569	12.768	44.927	150.434	213.330
Totale	76.164	209.130	223.083	150.625	32.733	639.799	2.148.575	7.649.759	11.129.868

ospedaliera) collaborino al raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale attraverso le seguenti azioni:

- rafforzare il coinvolgimento dei MMG e dei PLS e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri e i professionisti sanitari, le Associazioni dei malati, dei cittadini e degli anziani sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle persone con condizioni di rischio, anche per incrementare la *compliance* vaccinale;
- proseguire, in continuità con l'esperienza maturata anche durante la campagna vaccinale anti-COVID-19, l'offerta vaccinale anche nel contesto delle strutture di ricovero/lungodegenza o strutture residenziali per anziani, promuovendo specifici percorsi per l'offerta vaccinale al fine di garantire la tempestiva protezione di tutte le persone con particolari condizioni di fragilità;
- proseguire le esperienze di coinvolgimento attivo delle farmacie anche con attività di formazione e di monitoraggio in termini di appropriatezza nell'uso dei vaccini e di capillarità dell'offerta attraverso un raccordo stabile con i Coordinamenti regionali e con i Dipartimenti di Prevenzione a garanzia di un governo e coordinamento complessivo della campagna di vaccinazione;
- creare le condizioni di offerta con il modello a rete su tutti i possibili erogatori (es. medici specialisti ospedalieri e del territorio), per sfruttare tutte le possibili occasioni di contatto, ad esempio durante le visite ambulatoriali, per proporre la vaccinazione. È inoltre auspicabile un percorso di prenotazione agevolata o di accesso libero per categorie che beneficino in modo particolare della protezione vaccinale (esempio persone affette da patologie croniche, donne in gravidanza e caregiver), con modalità definite territorialmente;
- sensibilizzare gli operatori sanitari, direttamente e indirettamente coinvolti nella cura e gestione del paziente, che sono a maggior rischio di acquisire l'infezione rispetto alla popolazione generale; sensibilizzare loro, inoltre, che il fatto di essere costantemente a contatto con un gran numero di persone (pazienti, familiari e altri operatori sanitari), li rende anche potenziale fonte d'infezione. Numerosi focolai nosocomiali, infatti, sono stati descritti e hanno mostrato un danno diretto per pazienti e operatori sanitari, in termini di aumento di morbosità e mortalità, costi sociali e danni indiretti legati all'interruzione dell'attività lavorativa e all'assenteismo conseguente al mal funzionamento dei servizi assistenziali essenziali. Si raccomanda, pertanto, di promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, con particolare riguardo a quelli che prestano assistenza diretta nei reparti a più elevato rischio di acquisizione/trasmisione dell'infezione, quali Pronto soccorso, terapie intensive, oncologie, ematologie, cardiologie, chirurgie, ostetricia, nido, pediatria, residenze sanitarie assistenziali, e l'accurato monitoraggio da parte delle Aziende sanitarie delle relative coperture vaccinali raggiunte;
- sensibilizzare i MMG, i ginecologi ospedalieri e territoriali, le professioni sanitarie ospedaliere e territoriali (ostetrici, assistenti sanitari, infermieri, etc..) sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle donne in gravidanza ricordando che la vaccinazione è offerta gratuitamente e che l'OMS ritiene le gravide come il più importante dei gruppi a rischio per loro stesse e per il feto; prevedere un percorso di accesso facilitato alla vaccinazione informando per tempo la donna in gravidanza sulla necessità di programmare la vaccinazione.

Conclusioni

La Sanità odierna è costantemente alla ricerca di strategie efficaci nell'ambito della prevenzione: fra tutte, la vaccinazione occupa sicuramente un ruolo di assoluta preminenza. Tuttavia, l'attenzione dei Paesi industrializzati si è sempre particolarmente focalizzata sulla vaccinazione della popolazione pediatrica malgrado, negli ultimi anni, lo scenario epidemiologico e demografico sia radicalmente mutato. Le istituzioni sanitarie, infatti, devono confrontarsi oggi con nuove sfide di salute pubblica, derivanti dall'incremento della speranza di vita [10]. Tra queste sfide merita particolare attenzione la più lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche (cardiopatie, broncopneumopatie, patologie metaboliche e così via) e, quindi, di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive vaccino-prevenibili possono più frequentemente presentare complicanze o andare incontro a uno scempenso della loro patologia di base, e la cui gestione clinica, oltre a essere particolarmente complessa, comporta un importante impegno di risorse umane ed economiche. Rilevante risulta essere anche il fenomeno dell'immunosenescenza, associato a una progressiva riduzione della funzione del sistema immunitario che non garantisce una adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa alla riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia [9].

Sulla base di tali premesse, risulta evidente come sia necessario, oggi più che mai, la messa a punto di strategie efficaci finalizzate a una adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta al pari di quella pediatrica. L'importanza di politiche di prevenzione sanitaria focalizzate anche sulla popolazione adulta e in età avanzata è stata sottolineata, negli ultimi anni, dalle principali autorità internazionali ed europee; anche in Italia sarà necessario e fondamentale lavorare ancora per diffondere il più possibile la cultura della prevenzione e il valore complessivo della vaccinazione antinfluenzale [14], soprattutto per le categorie più vulnerabili della popolazione.

Bibliografia

- [1] WHO. Vaccines and immunization. Available at: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (Accessed on: 08/06/2024).
- [2] Ali I. Impact of COVID-19 on vaccination programs: adverse or positive? *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(11):2594-600. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1787065>.
- [3] Calabro' GE, Carini E, Tognetto A, Giacchetta I, Bonanno E, Mariani M, Ricciardi W, De Waure C. The Value(s) of Vaccination: Building the Scientific Evidence According to a Value-Based Healthcare Approach. *Front Public Health* 2022;10:786662. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.786662>.
- [4] De Waure C, Calabrò GE, Ricciardi W; Value(s) of Vaccination Project Steering Committee. Recommendations to drive a value-based decision-making on vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:289-96. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2021880>.
- [5] Calabrò GE, Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Ferriero AM, Rizzo C, Trentini F, Merler S, Capri S, Specchia ML, Di Pietro ML, Mancinelli S, Sarnari L, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIIPH* 2019;8(5):1-170.
- [6] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=95963&completo=true> (Accessed on: 08/06/2024).
- [7] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 23/11/2024).
- [8] Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali Influenza. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?lingua=italiano&id=37 (Accessed on: 23/11/2024).
- [9] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Fludac Tetra. *QIIPH* 2021;10(1):1-168.
- [10] Calabrò GE, Boccalini 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>.
- [11] 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. *QIIPH* 2021;10(2):1-170.
- [12] Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G. PROGS. Manuale di formazione per il Governo Clinico: Appropriatelyzza. Luglio 2012. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf (Accessed on: 20/04/2022).
- [13] Ministero della Salute. Coperture vaccinali influenza stagione 2022-2023. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bancheDati_37_1_0_file.pdf (Accessed on: 23/11/2024).
- [14] Calabrò GE, Icardi G, Bonanni P, Gabutti G, Vitale F, Rizzo C, Cicchetti A, Staiano A, Ansaldi F, Orsi A, De Waure C, Panatto D, Amicizia D, Bert F, Villani A, Ieraci R, Conversano M, Russo C, Rumi F, Scotti S, Maio T, Russo R, Vaccaro CM, Siliquini R, Ricciardi W. Vaccinazione antinfluenzale e value based health care: soluzioni operative per la tutela della salute pubblica. *J Prev Med Hyg* 2022;63(2 Suppl 2):E1-E85. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2s2>.

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio

ANDREA ORSI^{1,2,3}

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova; ²Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova, Italia; ³UO Igiene IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Introduzione

L'influenza rappresenta una grave minaccia per la salute globale, con un impatto significativo in tutti i paesi. Si stima che ogni anno, a livello mondiale, si verifichino circa un miliardo di casi influenzali, con 3-5 milioni di episodi gravi e tra 290.000 e 650.000 decessi dovuti a malattie respiratorie correlate [1].

Gli anziani sono tra i gruppi più vulnerabili alle complicanze e alle conseguenze gravi dell'influenza, a causa di una maggiore suscettibilità legata all'immunosenescenza, ossia il progressivo declino del sistema immunitario associato all'invecchiamento [2, 3]. Questa condizione non solo aumenta il rischio di complicanze, ma riduce anche l'efficacia delle formulazioni standard comunemente utilizzate per la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione generale [4, 5].

La vaccinazione antinfluenzale è considerata una strategia essenziale per proteggere gli anziani. In Europa, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale pari o superiore al 75% per le persone con più di 65 anni [6]. Tuttavia, studi evidenziano che, nelle stagioni influenzali dal 1998-1999 al 2004-2005, l'efficacia dei vaccini standard è stata del 62-76% nei soggetti tra i 15 e i 64 anni, ma significativamente inferiore (26-52%) nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni [7].

La combinazione di una copertura vaccinale insufficiente e dell'efficacia limitata dei vaccini standard ha determinato un controllo subottimale dell'influenza tra gli anziani. Questo scenario si traduce in un elevato tasso di complicanze, molte delle quali potrebbero essere prevenute adottando strategie vaccinali più efficaci. Per far fronte a questa sfida, oltre a intensificare le campagne di sensibilizzazione, è stata introdotta una soluzione innovativa: il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio (IV-HD) [8, 9].

Il vaccino IV-HD, progettato specificamente per le persone di età pari o superiore a 60 anni, è un vaccino split-virus inattivato che contiene 60 µg di emoagglutinina per ciascun ceppo virale, una quantità quattro volte superiore rispetto ai vaccini standard. Gli studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che questa formulazione offre risultati promettenti in termini di efficacia e sicurezza per la popolazione anziana [10].

Sviluppo clinico del vaccino

Il vaccino antinfluenzale IV-HD, indicato per i soggetti di età pari o superiore a 60 anni, è un vaccino split-virus

inattivato che contiene un dosaggio di emoagglutinina quattro volte superiore rispetto a quello dei vaccini standard. Lo sviluppo clinico di questo vaccino è iniziato con una formulazione trivalente, denominata Fluzone HD. Questo vaccino è stato autorizzato negli Stati Uniti nel 2009 e, negli anni successivi, in Canada (2015), Australia (2017) e Brasile (2018).

Il programma di sviluppo clinico ha coinvolto un totale di 14 milioni di soggetti vaccinati con il vaccino trivalente IV-HD (TIV-HD) in studi condotti negli Stati Uniti e in Canada. Sia gli studi approvativi che numerosi studi di post-commercializzazione, inclusi trial clinici randomizzati (RCT) e studi osservazionali, hanno confermato la superiorità del vaccino TIV-HD rispetto alla formulazione standard.

I dati di efficacia clinica ottenuti con il vaccino TIV-HD sono direttamente applicabili al vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD). Questo è stato dimostrato dallo studio di *immuno-bridging* QHD00013, che ha confrontato l'immunogenicità e la sicurezza tra QIV-HD e TIV-HD. I risultati hanno evidenziato che QIV-HD è non inferiore a TIV-HD per i tre ceppi virali in comune e superiore per il ceppo B aggiuntivo. Tali risultati hanno così confermato l'efficacia e la sicurezza del vaccino QIV-HD [11].

Evidenze disponibili negli anziani e in soggetti a rischio elevato

Numerose raccomandazioni internazionali, insieme alle indicazioni contenute nella circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025", identificano il vaccino antinfluenzale inattivato ad alto dosaggio (IV-HD) e il vaccino inattivato adiuvato con MF59® (IV-Adj) come le due opzioni raccomandate per la popolazione di età pari o superiore a 60 anni [12].

L'IV-HD è un vaccino split-virus che nel formato "quadrivalente" contiene due ceppi di tipo A (H1N1 e H3N2) e due ceppi di tipo B. Questo vaccino contiene 60 µg di emoagglutinina per ceppo, una quantità quattro volte superiore rispetto a quella presente nei vaccini antinfluenzali a dosaggio standard (IV-SD), al fine di garantire una maggiore risposta immunitaria e, di conseguenza, una maggiore efficacia. Studi di immunogenicità hanno dimostrato la superiorità dell'IV-HD rispetto al IV-SD negli adulti di età pari o superiore a 60 anni [13].

L'IV-HD è attualmente l'unico vaccino antinfluenzale a livello globale autorizzato per la popolazione anziana che ha dimostrato, in un RCT, una maggiore efficacia nella prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio rispetto al IV-SD [14]. La revisione condotta dall'ECDC sui vaccini di nuova generazione e/o potenziati, inclusi IV-HD, IV-Adj e altri, ha analizzato studi randomizzati e osservazionali pubblicati fino a febbraio 2020, escludendo quelli relativi a stagioni pandemiche [15]. I principali esiti considerati erano l'influenza confermata in laboratorio, la mortalità o il ricovero ospedaliero correlati, nonché complicanze come patologie cardiovascolari o polmoniti.

I dati specifici per l'IV-HD hanno incluso 36 studi nella revisione dell'ECDC. L'IV-HD trivalente ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al IV-SD trivalente nella prevenzione dell'influenza nei soggetti ≥ 65 anni, con un'efficacia relativa del vaccino pari al 24,2% (95% CI 9,7-36,5%), evidenziata da un ampio RCT ($n = 31.989$) condotto negli Stati Uniti e in Canada durante le stagioni 2011-2012 e 2012-2013 [14]. Altri studi hanno dimostrato benefici aggiuntivi, come una minore incidenza di ricoveri per polmonite o eventi cardio-respiratori gravi [16]. Tuttavia, il vaccino è stato associato a tassi più elevati di eventi avversi locali e sistemici rispetto al IV-SD, come dolore nel sito di iniezione, gonfiore, brividi e malessere [15].

L'ECDC ha prodotto un aggiornamento della revisione sistematica primaria del 2020, per tenere conto delle evidenze più recenti sull'efficacia, l'efficacia sul campo e la sicurezza dei vaccini antinfluenzali stagionali più recenti e/o potenziati per la prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio in individui di età pari o superiore a 18 anni, con un periodo di ricerca dal 1° gennaio 2020 al 24 luglio 2023 [17]. I comparatori considerati sono stati i vaccini antinfluenzali standard (vaccini tri- o quadrivalenti a base di uova con dosaggio standard) o i vaccini stagionali tri- o quadrivalenti più recenti e/o potenziati (ossia, confronti diretti tra vaccini recenti e/o potenziati).

L'efficacia relativa del vaccino (rVE) contro l'influenza confermata in laboratorio (tutti i ceppi) è stata del 24,2% (95% CI: 9,7-36,5%) in un RCT e variava dal -9% (95% CI: -158-54%) al 19% (95% CI: -27-48%) in uno studio osservazionale non randomizzato (*Non Randomized Studies of Interventions*, NRSIs), a seconda dell'esito considerato. La rVE contro i ricoveri ospedalieri correlati all'influenza confermata in laboratorio è stata del 27% (95% CI: -1-48%) (un NRSI). Non sono risultati disponibili dati sulla rVE contro i decessi correlati all'influenza. Nessun aumento del rischio di eventi avversi gravi è stato rilevato (sei RCT, tre NRSI).

Un'analisi cumulativa di 21 studi randomizzati e osservazionali, che hanno coperto 12 stagioni influenzali (dal 2009 al 2022) e coinvolto oltre 45 milioni di soggetti ≥ 65 anni, ha dimostrato che l'IV-HD è più efficace del IV-SD nel proteggere da ILI (rVE 14,3%), ricoveri ospedalieri correlati all'influenza (rVE 11,2%), ricoveri per cause respiratorie (rVE 14,7%) e ricoveri per polmonite

(rVE 27,8%) [18]. Tali risultati sono stati confermati sia in contesti controllati che nel mondo reale.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi [19] ha stimato l'efficacia relativa del vaccino (rVE) di IV-HD rispetto a IV-SD nel prevenire ricoveri ospedalieri per polmonite e influenza (P&I), tutti i ricoveri ospedalieri e la mortalità per qualsiasi causa in studi randomizzati su adulti di età ≥ 65 anni seguiti per almeno una stagione influenzale. Sono stati inclusi 5 studi randomizzati, che hanno coinvolto complessivamente 105.685 individui.

È stata rilevata una riduzione del 23,5% dei ricoveri ospedalieri per P&I e del 7,3% di tutti i ricoveri con IV-HD. Tali risultati sono stati coerenti nelle analisi secondarie su individui di età compresa tra 65 e 79 anni, senza malattie cardiovascolari, e nelle analisi di sensibilità che escludevano studi con partecipanti affetti dalla stessa comorbilità e studi con meno di 100 eventi. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nella mortalità per qualsiasi causa nell'analisi primaria.

Questo studio presenta alcune caratteristiche peculiari. È la prima meta-analisi che incorpora tutti gli studi randomizzati su IV-HD rispetto a IV-SD, escludendo quelli influenzati da pandemie influenzali, fornendo così prove aggiornate sull'efficacia di IV-HD nel prevenire gravi esiti correlati all'influenza. Inoltre, include dati precedentemente non pubblicati dai trial DiazGranados 2015, INVESTED e DANFLU-1, offrendo una valutazione più completa dei dati disponibili e sottolineando l'efficacia di IV-HD nel ridurre ricoveri per P&I e presentando analisi di sottogruppo precedentemente non riportate. Questi risultati si aggiungono alla protezione superiore dimostrata da IV-HD rispetto a IV-SD contro l'influenza confermata in laboratorio e nei confronti di tutti i ricoveri e dei ricoveri per polmonite, riportata negli studi già citati [14, 18].

Gli autori hanno anche escluso il trial DiazGranados 2013, in quanto non sono stati osservati casi di influenza causati dai virus presenti nei vaccini, rendendo improbabile un effetto diretto del vaccino stesso. Inoltre, sono stati inclusi dati del trial INVESTED su individui ≥ 65 anni e nuovi dati sui ricoveri per P&I, ampliando le analisi precedenti. Nonostante le differenze metodologiche, i risultati complessivi supportano l'efficacia di IV-HD nel ridurre gli esiti gravi correlati all'influenza negli adulti ≥ 65 anni e, in particolare: nei soggetti di età 65-79 anni l'efficacia stimata di IV-HD rispetto a IV-SD è risultata coerente con le analisi primarie e di sensibilità; nei soggetti di età ≥ 80 anni l'effetto di IV-HD sembra attenuarsi per i ricoveri per P&I e per tutte le cause. Tuttavia, l'assenza di dati post-hoc del trial Gravenstein [16, 20], che includevano principalmente persone ≥ 80 anni, rappresenta una significativa limitazione.

Lo studio riporta inoltre l'analisi per il sottogruppo dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari, in cui IV-HD ha ridotto i ricoveri per P&I, ma l'effetto sui ricoveri per tutte le cause è risultato attenuato, coerentemente con i risultati del trial INVESTED [21].

I principali limiti dello studio sono rappresentati dai pochi studi inclusi nella metanalisi, dall'assenza di dati

dettagliati su sottogruppi specifici in alcuni trial e dai modelli statistici utilizzati.

Per questi motivi, gli Autori riportano nelle conclusioni che i risultati necessitano di conferma in uno studio randomizzato con potenza adeguata, auspicando che il trial DANFLU-2, previsto per il 2025, sia in grado di fornire ulteriori evidenze sul ruolo di IV-HD.

Per quanto riguarda le evidenze disponibili in soggetti a rischio elevato per condizioni morbose, un recente lavoro di Omidi et al. [22] offre un'analisi comparativa approfondita sull'efficacia dei vaccini antinfluenzali IV-HD rispetto al vaccino a dose standard nel mitigare i principali eventi cardiovascolari. La meta-analisi è stata condotta effettuando una ricerca di letteratura fino al 10 aprile 2024 e ha incluso quattro studi specifici che soddisfacevano i criteri di inclusione predeterminati, per una coorte complessiva di 68.713 pazienti, dei quali 34.430 hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale IV-HD, mentre 34.283 hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale standard. Gli eventi cardiovascolari maggiori considerati includevano: infarto del miocardio, ictus, ricoveri per angina instabile o insufficienza cardiaca, ricoveri cardiopolmonari, rivascolarizzazione coronarica urgente e decessi cardiovascolari. Tutti gli studi inclusi rispettavano rigorosamente i criteri di randomizzazione, occultamento dell'allocatione e mascheramento, soddisfacendo così gli standard di alta qualità secondo i criteri Cochrane. I vaccini antinfluenzali IV-HD non si sono dimostrati più efficaci rispetto al vaccino a dose standard nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori: il rischio relativo aggregato è risultato pari a 1,01 (IC 95%: 0,93-1,10, valore P: 0,6, I²: 25%), indicando una leggera tendenza verso una possibile riduzione del rischio nel gruppo IV-HD, pur senza raggiungere la significatività statistica. Gli autori sottolineano come l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra i vaccini IV-HD e standard evidenzia la complessità della relazione tra vaccinazione antinfluenzale e salute cardiovascolare. Sebbene i risultati non supportino chiaramente un vantaggio dei vaccini IV-HD, è importante considerarli nel contesto delle evidenze disponibili, tenendo conto di alcuni aspetti fondamentali:

1. la tendenza osservata verso una riduzione del rischio potrebbe indicare un beneficio potenziale da esplorare in studi futuri con campioni più ampi o sottogruppi specifici. Anche una lieve riduzione degli eventi cardiovascolari potrebbe avere implicazioni significative per la salute pubblica, data l'elevata prevalenza e la morbosità associata alle malattie cardiovascolari (CVD) [23, 24];
2. gli esiti cardiovascolari sono influenzati da una complessa interazione di fattori genetici, stile di vita e comorbosità [25-31]. Sebbene le infezioni influenzali siano potenziali fattori scatenanti, non rappresentano l'unico determinante del rischio cardiovascolare. Pertanto, l'impatto della vaccinazione potrebbe essere condizionato da questi fattori;
3. la mancata significatività statistica potrebbe essere influenzata dal numero relativamente limitato di studi e partecipanti inclusi. La variabilità nei dise-

gni degli studi, nelle popolazioni analizzate e nelle definizioni degli esiti potrebbe aver contribuito alla variabilità nelle stime degli effetti. Inoltre, differenze nella formulazione del vaccino, nel contenuto antigenico e nella durata degli studi potrebbero introdurre sfumature che l'analisi attuale non riesce a catturare pienamente.

Sebbene non si sia evidenziato un vantaggio statisticamente significativo dei vaccini antinfluenzali IV-HD rispetto al vaccino a dose standard nella prevenzione dei principali eventi cardiovascolari, la tendenza osservata verso una riduzione del rischio merita tuttavia ulteriori indagini.

Un altro interessante lavoro è rappresentato dalla revisione sistematica e meta-analisi di trial clinici randomizzati (RCT) condotta da Leibovici Weissman et al. [32], per confrontare l'efficacia di TIV-HD rispetto al dosaggio standard nella prevenzione dell'influenza stagionale nella popolazione adulta, includendo gli anziani e i pazienti immunocompromessi nell'analisi per sottogruppi. Sono stati inclusi 16 studi, con un totale di 47.857 partecipanti; di questi, 10 studi coinvolgevano soggetti anziani e 3 pazienti immunocompromessi. Il TIV-HD ha significativamente ridotto i casi di influenza confermata in laboratorio (rischio relativo 0,76; intervallo di confidenza al 95%: 0,64-0,9). Questo risultato era principalmente attribuibile a un singolo studio condotto su pazienti anziani. In particolare, l'influenza confermata di tipo A(H3N2) è stata ridotta, mentre non sono state osservate differenze significative per i ceppi A(H1N1) e B. Non è emersa alcuna differenza in termini di mortalità o ricoveri ospedalieri tra i gruppi.

La risposta immunologica è risultata significativamente più elevata con il vaccino TIV-HD. Inoltre, gli eventi avversi gravi sono stati meno frequenti nel gruppo che ha ricevuto il TIV-HD.

Gli autori concludono quindi che il TIV-HD ha ridotto l'incidenza di influenza confermata in laboratorio, in particolare del ceppo A(H3N2), negli anziani rispetto al dosaggio standard, ma che sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti nei pazienti immunocompromessi e per raccogliere dati sugli esiti clinici.

Conclusioni

Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio (IV-HD) rappresenta un'importante innovazione nella protezione della popolazione più anziana, caratterizzata da una maggiore vulnerabilità alle complicanze influenzali. L'influenza è una minaccia globale che causa ogni anno milioni di casi gravi e centinaia di migliaia di decessi, con un impatto significativo tra gli anziani, a causa di una maggiore suscettibilità legata all'immunosenesenza. La vaccinazione standard, pur essenziale, ha mostrato un'efficacia limitata in questa popolazione. Per rispondere a questa necessità, è stato sviluppato l'IV-HD, una formulazione con una quantità di emoagglutinina quattro volte superiore rispetto ai vaccini standard,

pensata per migliorare la risposta immunitaria e ridurre l'incidenza delle complicanze influenzali.

Gli studi clinici e le meta-analisi condotti finora hanno evidenziato come l'IV-HD offra benefici concreti rispetto al vaccino standard. In particolare, è stato dimostrato che il vaccino IV-HD riduce significativamente i casi di influenza confermata in laboratorio, soprattutto per il ceppo A(H3N2), associato a esiti più gravi negli anziani. L'IV-HD si è rivelato efficace nel migliorare la risposta immunitaria complessiva, con un profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole. Questi risultati sottolineano il potenziale del vaccino IV-HD come strategia mirata per ridurre il peso dell'influenza nelle fasce più vulnerabili della popolazione.

Nonostante i risultati promettenti, restano alcuni aspetti da approfondire, in particolare l'efficacia del vaccino IV-HD nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e nei pazienti immunocompromessi. Inoltre, la variabilità nella circolazione dei ceppi influenzali e le differenze nella durata degli studi rappresentano sfide da affrontare.

Il vaccino quadrivalente IV-HD è considerato una delle opzioni preferenziali per gli anziani nella maggior parte dei Paesi. Sebbene altri fattori come accessibilità e costi influenzino le raccomandazioni nazionali, l'IV-HD offre una protezione superiore rispetto ai vaccini standard contro l'influenza e le complicanze correlate, risultando una scelta preferibile per la popolazione anziana.

BIBLIOGRAFIA

- [1] World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Accessed on: 08/11/2024).
- [2] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1333>.
- [3] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179>.
- [4] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>.
- [5] Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, Sambhara S. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis* 2012;3:68-90.
- [6] European Council. Council Recommendation on seasonal influenza vaccination 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:EN:PDF> (Accessed on: 08/11/2024).
- [7] Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, McElhane JE, Montaña LF, Nichol KL, Puig-Barberà J, Schmitt J, Stephenson I. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine* 2009;27:5043-53. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.032>.
- [8] Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2775-80. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.092>.
- [9] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:435-43. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989>.
- [10] Robertson CA, DiazGranados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1495-505. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1254044>.
- [11] Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK; QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37:5825-34. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.016>.
- [12] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 23/11/2024).
- [13] Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C; QHD00011 study team. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:5475-86. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1983387>.
- [14] 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>.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC (2020) Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines> (Accessed on: 08/11/2024).
- [16] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:738-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30235-7).
- [17] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC (2024). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf> (Accessed on: 08/11/2024).
- [18] Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023;14:100327. <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2023.100327>.
- [19] Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, Lee JKH, Dufournet M, Vardeny O, Peikert A, Claggett B, Solomon SD, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024;89:106187. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106187>.
- [20] Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes:

- Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:736-43. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1398872>.
- [21] Vardeny O, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, Farkouh ME, Hegde SM, Hernandez AF, McGeer A, Talbot HK, Anand I, Bhatt DL, Cannon CP, DeMets D, Gaziano JM, Goodman SG, Nichol K, Tattersall MC, Temte JL, Wittes J, Yancy C, Claggett B, Chen Y, Mao L, Havighurst TC, Cooper LS, Solomon SD; INVESTED Committees and Investigators. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:39-49. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23649>.
- [22] Omid F, Rahmanna M, Khalili F, Shahidi Bonjar AH, Nasiri MJ. Comparing higher-dose and single standard-dose influenza vaccines in preventing cardiovascular events: a meta-analysis with 68,713 patients. *Public Health* 2024;235:71-5. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.06.034>.
- [23] Parker DR, Assaf AR. Community interventions for cardiovascular disease. *Prim Care* 2005;32:865-81. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2005.09.012>.
- [24] Pennant M, Davenport C, Bayliss S, Greenheld W, Marshall T, Hyde C. Community programs for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Epidemiol* 2010;172:501-16. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq171>.
- [25] Cruz-Ávila HA, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol* 2020;11:1009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009>.
- [26] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev* 2022;27:337-44. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z>.
- [27] Kelishadi R, Poursafa P. A review on the genetic, environmental, and lifestyle aspects of the early-life origins of cardiovascular disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44:54-72. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.12.005>.
- [28] Yu E, Rimm E, Qi L, Rexrode K, Albert CM, Sun Q, Willett WC, Hu FB, Manson JE. Diet, Lifestyle, Biomarkers, Genetic Factors, and Risk of Cardiovascular Disease in the Nurses' Health Studies. *Am J Public Health* 2016;106:1616-23. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303316>.
- [29] Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:3031-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738732>.
- [30] Said MA, van de Vegte YJ, Zafar MM, van der Ende MY, Raja GK, Verweij N, van der Harst P. Contributions of Interactions Between Lifestyle and Genetics on Coronary Artery Disease Risk. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:89. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1177-x>.
- [31] Kokubo Y. Prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a comparison of lifestyle factors in Westerners and East Asians. *Hypertension* 2014;63:655-60. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00543>.
- [32] Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2021;83:444-51. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.028>.

Il vaccino adiuvato con MF59: efficacia comparativa rispetto al vaccino ad alto dosaggio e immunogenicità nella popolazione di età 60-64 anni

ALEXANDER DOMNICH¹, VINCENZO PAOLOZZI²

¹ U.O. Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ² Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova

Introduzione e razionale

Il vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59 (aTIV, *adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine*) fu autorizzato per la prima volta in Italia nel 1997 [1]. Nel 2020 è stata autorizzata la sua formulazione quadrivalente (aQIV, *adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine*) con l'indicazione di profilassi di influenza negli adulti di età ≥ 65 anni [2]. In seguito a una probabile estinzione del lignaggio B/Yamagata, i ceppi del quale non sono stati più isolati a partire dal marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente suggerito ai produttori di vaccini di tornare al più presto alle formulazioni trivalenti [contenenti i ceppi A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B/Victoria] [3]. Pertanto, si aspetta che a partire dalla stagione 2025/26 il vaccino adiuvato sarà disponibile nella sua formulazione trivalente.

aTIV/aQIV è un vaccino inattivato, prodotto su uova, a subunità, a dosaggio standard (15 μg di emoagglutinina per ceppo) ed è adiuvato con MF59. L'MF59 consiste in un'emulsione di olio in acqua di color latte opalescente in cui l'olio di squalene è fluidizzato in maniera microscopica nel tampone citrato, formando particelle di forma sferica. Due detergenti di origine vegetale (Tween 80 e Span 85) permettono a queste particelle sferiche di rimanere in sospensione. Lo squalene, in particolare nell'organismo umano, compone non solo parte delle membrane cellulari ma ha anche altri ruoli. È infatti un prodotto intermedio della biosintesi degli ormoni steroidei, funge da diretto precursore del colesterolo e si trova in quantità maggiore nel sebo [4,5]. L'MF59 come adiuvante ha molteplici ruoli nel suo meccanismo d'azione. Aumenta infatti il reclutamento dei macrofagi e dei monociti nel sito di iniezione e ottimizza dunque la processazione dell'antigene. Le cellule reclutate in aggiunta producono fattori e altre chemochine che aumentano in maniera ulteriore la risposta immunitaria. L'MF59 accelera e incrementa la differenziazione delle cellule presentanti l'antigene che permette a quest'ultimo di essere portato ai linfonodi in maniera più efficace dove vengono attivati i linfociti T e B con fenotipi più differenziati e dove i linfociti risultano in numero maggiore [5, 6]. È fondamentale notare che il potenziamento e l'attivazione delle risposte cellulari B e T non avvengono tramite un effetto diretto sui linfociti ma avvengono grazie al coinvolgimento dell'immunità innata [7]. Inoltre, l'MF59

permette un'induzione di più cloni di anticorpi contro la subunità 1 dell'emoagglutinina che contiene la maggior parte degli epitopi neutralizzanti. Il vaccino adiuvato quindi può indurre una risposta incrociata più ampia rispetto ai ceppi antigenicamente diversi e non inclusi nel vaccino, risultando più immunogeno ed eventualmente più protettivo [8, 9].

Negli anni 2017 e 2021 rispettivamente aTIV [10] e aQIV [11] sono stati sottoposti alla valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) completa. In sintesi, rispetto alle formulazioni a dosaggio standard non adjuvate, nell'anziano (≥ 65 anni) il vaccino adiuvato è risultato generalmente più immunogeno sia nei confronti dei ceppi simil-vaccinali sia nei confronti dei ceppi antigenicamente dissimili, il che può portare a un certo livello di efficacia incrociata (*cross-protection*). È altresì emerso che aTIV è tendenzialmente più efficace sul campo rispetto ai comparatori non adjuvati nel prevenire diversi esiti correlati all'influenza. Sebbene aTIV/aQIV sia più reattogeno (specialmente per quel che riguarda le reazioni locali nel sito di iniezione), il suo utilizzo è altamente sicuro, dato confermato da diverse sorveglianze post-marketing [10, 11].

Dall'ultimo report di HTA pubblicato nel 2021 [11], si sono susseguiti tre importanti cambiamenti a livello delle politiche vaccinali. Primo, a partire dalla stagione 2020/21, a causa dell'emergenza COVID-19, l'offerta gratuita della vaccinazione antinfluenzale è stata estesa a tutti i soggetti di età 60-64 anni [12]. La raccomandazione dell'offerta attiva e gratuita agli adulti di età ≥ 60 anni è stata definitivamente esplicitata nella Circolare del Ministero della Salute per la stagione 2024/25 [13]. Secondo, a partire dalla stagione 2023/24 [14], aQIV e il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio non adjuvato (hdQIV, *high-dose Quadrivalent Influenza Vaccine*) sono stati raccomandati in via preferenziale. Terzo, nel 2024 l'indicazione di età per aQIV è stata ampliata da ≥ 65 anni a ≥ 50 anni. Infatti, per la stagione 2024/25, aQIV è un'opzione per la vaccinazione dei soggetti di età 50-64 anni [13].

Obiettivi

Il presente capitolo pone i seguenti obiettivi co-primari: (i) valutare l'efficacia relativa di aTIV/aQIV rispetto al

vaccino trivalente ad alto dosaggio non adiuvato (hdTIV, *high-dose Trivalent Influenza Vaccine*) o la sua formulazione quadrivalente hdQIV nella popolazione anziana nei confronti dell'influenza e di altri esiti meno specifici; (ii) valutare l'immunogenicità di aTIV/aQIV nella popolazione adulta di età 60-64 anni. Pertanto, nel presente capitolo non verranno discussi altri aspetti della tecnologia in oggetto (es., immunogenicità, efficacia, reattogenicità e sicurezza assoluti o nei confronti dei vaccini a dosaggio standard non adiuvati). I lettori interessati sono pregati di consultare i report HTA precedenti [10, 11].

Metodi: efficacia comparativa del vaccino adiuvato rispetto al vaccino ad alto dosaggio

ASPETTI GENERALI

Al fine di valutare l'efficacia relativa di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV, è stato eseguito l'aggiornamento di una rassegna sistematica e metanalisi condotte nel 2022 [15]. In quel lavoro, partendo da un totale di 1.083 pubblicazioni, sono stati inclusi 10 studi osservazionali. Lo studio è stato realizzato in conformità con le dichiarazioni PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [16].

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Per definire i criteri di inclusione è stato adottato lo strumento PICOS (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome, disegno dello Studio) [17]. I criteri di inclusione sono stati formulati come segue:

- *P*: Soggetti di età ≥ 60 anni
- *I*: aTIV/aQIV o hdTIV/hdQIV
- *C*: aTIV/aQIV o hdTIV/hdQIV
- *O*: Efficacia
- *S*: Studi sperimentali (RCT, studi clinici randomizzati e controllati) e osservazionali.

La popolazione dello studio includeva tutti i soggetti anziani (a seconda della definizione proposta dallo studio primario), indipendentemente dal setting (es., comunitario, ospedaliero, residenza sanitaria assistenziale), dai fattori di rischio (es., a basso rischio o ad alto rischio) o da qualsiasi altra condizione. Per quanto riguarda l'intervento e il comparatore, erano ammissibili solo gli studi sul confronto diretto tra aTIV/aQIV e hdTIV/hdQIV. I dati relativi alle formulazioni trivalenti (aTIV e hdTIV) e quadrivalenti (aQIV e hdQIV) sono stati considerati intercambiabili, in quanto entrambe sono prodotte con lo stesso processo e hanno composizioni sovrapponibili. Gli *outcomes* considerati includevano sia quelli relativi alla cosiddetta efficacia teorica (*efficacy*) sia quelli relativi all'efficacia sul campo (*effectiveness*) nei confronti di una serie di esiti legati all'influenza (vedi sotto). L'efficacia teorica si riferisce alla riduzione del rischio di esiti correlati all'influenza negli individui vaccinati con un vaccino rispetto all'altro, come stimato da RCT. L'efficacia sul campo è la stessa riduzione stimata dagli studi osservazionali. A seconda del disegno dello stu-

dio, l'efficacia sul campo relativa (*rVE*, *relative Vaccine Effectiveness*) di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV è stata espressa come $(1 - \text{rischio relativo [RR]}) \times 100\%$, $(1 - \text{hazard ratio [HR]}) \times 100\%$ o $(1 - \text{odds ratio [OR]}) \times 100\%$ [18], laddove RR, HR e OR sono le corrispondenti misure di effetto (*ES*, *Effect Size*) corrette statisticamente. Pertanto, valori negativi di *rVE* ($ES > 1$) indicano che aTIV/aQIV sia meno efficace di hdTIV/hdQIV, mentre valori positivi di *rVE* ($ES < 1$) indicano che aTIV/aQIV sia più efficace di hdTIV/hdQIV. Come raccomandato [19], per valutare la *rVE* sono stati considerati solo gli *ES* corretti statisticamente. Per lo studio dell'efficacia teorica relativa, è stata prevista l'inclusione di tutti gli RCT con almeno due bracci attivi (sia aTIV/aQIV che hdTIV/hdQIV). Per quanto riguarda lo studio della *rVE*, sono stati considerati per l'inclusione gli studi di coorte (prospettivi e retrospettivi), caso-controllo e le sue varianti (es., a test negativo, innestato).

Sono stati invece esclusi gli studi sperimentali relativi a formulazioni non disponibili in commercio di aTIV/aQIV e hdTIV/hdQIV e gli studi osservazionali in cui l'efficacia sul campo è stata determinata con il metodo dello screening (cioè confrontando la copertura vaccinale di uno dei due vaccini tra i casi con quella della popolazione di origine in cui sono stati identificati i casi). Non sono state applicate restrizioni sul tipo di pubblicazione (es., articolo sottoposto a revisione paritaria, *pre-print*, abstract congressuale).

ESITI RELATIVI ALL'INFLUENZA

La protezione indotta dai vaccini antinfluenzali può essere misurata rispetto a una serie di esiti correlati all'influenza. Tuttavia, l'influenza confermata in laboratorio (ICL) può essere considerata il "*gold standard*", essendo l'esito più specifico [18]. Il virus può essere identificato utilizzando test di amplificazione degli acidi nucleici (es., PCR, reazione a catena della polimerasi inversa), la coltura, i test rapidi di rilevamento dell'antigene o la sierologia [OMS]. A parte ICL, influenza come diagnosi codificata e disponibile nei flussi dei dati amministrativi (es., schede di ammissione o dimissione ospedaliera) può essere considerata molto specifica. Infatti, è stato dimostrato [20, 21] che la specificità (rispetto a PCR) dei codici diagnostici ICD-10 (*International Classification of Diseases*, decima revisione) della classificazione internazionale specifici per influenza assegnati alla dimissione ospedaliera è del 98-99%. Pertanto, sia ICL sia influenza codificata come tale nei flussi amministrativi sono state considerate gli esiti primari. Sono stati anche considerati i seguenti esiti secondari: (i) sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness*, ILI); (ii) casi di diagnosi di polmonite come dai flussi dei dati; (iii) visite ambulatoriali, visite al pronto soccorso (PS), ricoveri o mortalità per cause respiratorie e/o cardiovascolari; (iv) ricoveri o mortalità per tutte le cause.

STRATEGIA DI RICERCA

La strategia di ricerca ha combinato due approcci, uno automatico e uno manuale. La ricerca automatica è stata eseguita al fine di aggiornare l'elenco degli studi identi-

Tab. I. Strategia di ricerca automatica eseguita nelle basi dati.

#	Script
MEDLINE, Biological Abstract and Global Health tramite OVID	
1	(fluad* OR MF59* OR MF 59*).mp
2	exp Influenza Vaccines/ OR influenza vaccin*.mp. OR ((influenza OR flu*) adj5 (vaccin* OR immuni* OR innoculat*)).mp.
3	influenza.mp. OR exp Influenza, Human/
4	exp Vaccines/ OR vaccin*.mp. OR exp Viral Vaccines/ OR immuni*.mp. OR Vaccines, Subunit/ OR Vaccines, Synthetic/
5	3 AND 4
6	exp Adjuvants, Immunologic/ OR adjuvant*.mp. OR squalene*.mp. OR Polysorbate*.mp. OR Emulsion*.mp.
7	(2 OR 5) AND 6
8	1 OR 7
9	(efluelda OR high dose* OR HD*).mp
10	(2 OR 5) AND 9
11	exp Adult/
12	Men/
13	Women/
14	Retirement/
15	((old* OR age*) adj3 (people* OR person* OR adult* OR women* OR men* OR citizen* OR residen*)).tw.
16	(pension* OR retire* OR adult* OR aged OR elderly OR senior* OR geriatric*).tw.
17	long-term care/ OR nursing care/ OR palliative care/
18	homes for the aged/ OR nursing homes/
19	nursing home*.tw.
20	OR/11-19
21	8 AND 10 AND 20
Web of Science	
1	ALL=(fluad OR MF59)
2	TS=((influenza vaccin*) OR ((influenza* OR flu*) NEAR/5 (vaccin* OR immuni* OR innoculat*)))
3	TS=influenza*
4	TS=(vaccin* OR immuni*)
5	#4 AND #3
6	#5 OR #2
7	TS=(adjuvant* OR squalene* OR polysorbate* OR emuls*)
8	#7 AND #6
9	#8 OR #1
10	ALL=(efluelda OR high dose OR hd)
11	#6 AND #10
12	TS=(aged OR elderly OR senior* OR geriatric* OR retire* OR pension* OR old* people OR old* person* OR old* adult* OR old* men OR old* women OR old* citizen* OR old* residen* OR nursing home*)
13	#9 AND #10 AND #12
Cochrane Library	
1	fluad* OR MF59* OR MF 59*
2	(influenza vaccin* OR (influenza* OR flu*)) NEAR/5 (vaccin* OR immuni* OR innoculat*)
3	influenza*
4	vaccin* OR immuni*
5	#4 AND #3
6	#5 OR #2
7	adjuvant* OR squalene* OR polysorbate* OR emuls*
8	#7 AND #6
9	#8 OR #1
10	efluelda* OR high dose* OR HD*
11	#6 AND #10
12	aged OR elderly OR senior* OR geriatric* OR retire* OR pension* OR old* people OR old* person* OR old* adult* OR old* men OR old* women OR old* citizen* OR old* residen* OR nursing home*
13	#9 AND #10 AND #12

ficati nella rassegna sistematica originale [15]. L'aggiornamento della ricerca ha quindi ricoperto il periodo tra l'08/04/2022 e l'11/10/2024. Per la ricerca automatica sono state utilizzate le seguenti basi dati: (i) MEDLINE tramite Ovid; (ii) Biological Abstracts tramite Ovid; (iii) Global Health tramite Ovid; (iv) Web of Science e (v) Cochrane Library (comprese le ricerche su <https://clinicaltrials.gov> e sul database degli studi clinici delle autorità di regolamentazione dei farmaci dell'Unione Europea). In ogni base dati sono stati presi in considerazione sia i termini MeSH (*Medical Subject Headings*) sia i termini di ricerca a livello di testo e non sono stati applicati filtri o restrizioni (es., lingua). Gli script di ricerca utilizzati sono elencati nella Tabella I.

La ricerca manuale è stata eseguita con due metodi. In primo luogo, abbiamo eseguito un controllo incrociato standard a ritroso dei manoscritti inclusi. In secondo luogo, abbiamo eseguito una ricerca *forward* di citazioni utilizzando Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Google Scholar è stato utilizzato anche come fonte per la ricerca di letteratura grigia.

PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI

Una volta completato l'aggiornamento della ricerca bibliografica, i risultati ottenuti sono stati trasferiti in un unico foglio di calcolo per identificare i duplicati. L'elenco selezionato di studi privi di duplicati è stato sottoposto a una procedura di screening che consisteva nell'esaminare i titoli e/o gli abstract dei record. In questa fase, eseguita da VP, sono stati esclusi tutti i record impertinenti. Successivamente, per stabilire l'elenco aggiornato di studi, tutti i record potenzialmente eleggibili sono stati valutati *in extenso* applicando l'elenco dei criteri di inclusione ed esclusione descritti in precedenza. Questa operazione è stata eseguita da AD e VP, ciascuno dei quali ha lavorato in modo indipendente. Eventuali disaccordi sono stati risolti consensualmente. Una volta conclusa la ricerca automatica, la ricerca manuale è stata effettuata da VP, come descritto in precedenza.

PROCESSO DI RACCOLTA DEI DATI

Tutti i dati rilevanti sono stati estratti in un foglio di calcolo *ad hoc* da AD e una verifica incrociata è stata quindi eseguita da VP. Eventuali disaccordi sono stati risolti consensualmente. Sono stati estratti i seguenti dati: (i) citazione completa; (ii) Paese e stagione influenzale; (iii) disegno dello studio; (iv) setting e fonti dei dati; (v) popolazione dello studio; (vi) dimensione campionaria; (vii) esiti correlati all'influenza con la loro definizione; (viii) ES specifici della stagione con parametri di dispersione associati [es., intervalli di confidenza (IC) al 95%]; (ix) strategia di correzione statistica; (x) fonte di finanziamento; (xi) altre informazioni potenzialmente rilevanti.

RISCHIO DI CONFONDIMENTO

Il rischio di confondimento (RoB, *Risk of Bias*) degli RCT è stato pensato *a priori* per essere valutato applicando lo strumento Cochrane RoB 2 [22]. Lo strumento ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies*)

(ROBINS-I) [23] è stato utilizzato per valutare il RoB negli studi osservazionali. La valutazione di RoB per i nuovi studi identificati durante l'aggiornamento è stata realizzata in modo indipendente da AD e VP ed eventuali disaccordi sono stati risolti consensualmente.

SINTESI DEI DATI

Una volta tabulati, i dati disponibili sono stati prima riassunti qualitativamente. Assumendo e verificando la rarità (< 5%) degli esiti, è stato possibile combinare diversi ES [24, 25]. Tuttavia, per la sintesi quantitativa, è stato ritenuto opportuno raggruppare solo gli studi con esiti correlati all'influenza sufficientemente simili. Per la metanalisi, sono stati compiuti sia i modelli a effetti fissi (FE, *fixed effects*) sia quelli a effetti casuali (RE, *random effects*). Poiché ci aspettavamo una notevole eterogeneità tra gli studi [15], i modelli RE possono essere considerate una scelta appropriata in quanto essi incorporano l'eterogeneità tra gli studi [26]. Tuttavia, se il numero degli studi (k) è esiguo, la stima di eterogeneità può essere distorta [27]. In questo caso, i modelli FE possono essere riconsiderati [26]. La meta-analisi è stata eseguita con il metodo generico della varianza inversa. La varianza tra gli studi τ^2 è stata stimata con lo stimatore di DerSimonian-Laird. L'eterogeneità è stata misurata utilizzando la statistica I^2 . I valori I^2 di > 50%, 30-50% e < 30% sono stati considerati come rappresentativi di eterogeneità alta, considerevole e bassa [28]. Per uniformare la categoria di riferimento, nelle metanalisi tutte le ES sono state riportate come aTIV vs hdTIV; in caso contrario (cioè quando la rVE è stata riportata come hdTIV vs aTIV), la categoria di riferimento è stata invertita applicando i reciproci. Un'analisi per stagione influenzale è stata condotta al fine di verificare una variazione temporale della rVE. Dal momento che è stato precedentemente dimostrato [15] che lo sponsor dello studio è un fattore principale che determina la rVE di aTIV/aQIV vs hdTIV/hdQIV, è stata condotta un'analisi di sensibilità includendo solo gli studi finanziati da enti pubblici. La presenza del bias di pubblicazione è stato verificato utilizzando il test di Egger. Come raccomandato, il bias di pubblicazione è stato valutato solo per le metanalisi con $k \geq 10$ [28].

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il pacchetto R meta v. 7.0-0 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria) [29].

Metodi: Immunogenicità del vaccino adiuvato nella popolazione di età 60-64 anni

Al fine di rispondere al secondo obiettivo co-primario, è stato analizzato il report del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) [30], in seguito al quale l'indicazione di aQIV è stata estesa ai soggetti di età ≥ 50 anni. Questo documento riporta che per quel che concerne i dati specifici per la popolazione di interesse (i.e., 60-64 anni), è disponibile un unico RCT (V118_23). I risultati

dello studio V118_23 sono stati recentemente pubblicati [31]. In linea con l'obiettivo del capitolo, abbiamo estratto e analizzato solo i dati relativi alla popolazione adulta di età 60-64 anni.

Risultati: Efficacia comparativa del vaccino adiuvato rispetto al vaccino ad alto dosaggio

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

In aggiunta a 10 manoscritti [32-41] inclusi nella rassegna del 2022, sono stati inclusi ulteriori due studi [42, 43] e pertanto, l'analisi è stata condotta su un totale di 12 studi.

Le caratteristiche principali degli studi inclusi sono riportate nella Tabella II. In sintesi, tutti gli studi erano di tipo osservazionale e non sono disponibili RCT. Il disegno di 11 studi [32-42] era rappresentato dalle coorti retrospettive, mentre il più recente studio di McGovern et al. [43] era di tipo caso-controllo a test negativo con la raccolta retrospettiva dei dati dai registri disponibili. Tutti gli studi sono stati condotti negli Stati Uniti durante quattro stagioni pre-COVID-19 (2016/17-2019/20) e la popolazione dello studio era rappresentata dagli anziani di età ≥ 65 anni. Le formulazioni trivalenti di entrambi i vaccini (aTIV e hdTIV) sono state utilizzate in tutti gli studi. Il metodo della probabilità inversa di ponderazione del trattamento (IPTW, *Inverse Probability of Treatment Weighting*) è stato il più utilizzato al fine di correggere la rVE per gli sbilanciamenti pre-vaccinazione. Almeno un esito relativo alla ICL o all'influenza codificata tramite ICD è stato riportato in 11 studi [32, 34-42]. La coorte retrospettiva di van Aalst et al. [33] ha invece analizzato gli esiti più ampi e meno specifici (ospedalizzazione per tutte le cause respiratorie e/o cardiovascolari). Due terzi degli studi (8/12) sono stati finanziati dall'industria farmaceutica [33, 35, 36, 38, 40-43], mentre i restanti quattro studi [32, 34, 37, 39] sono stati sponsorizzati da enti pubblici.

RISCHIO DI DISTORSIONE

Come dimostra la Tabella III, il rischio globale di distorsione è stato giudicato come moderato in tutti gli studi. I domini più critici riguardavano il rischio di confondimento residuo e il rischio di *reporting bias*.

EFFICACIA SUL CAMPO RELATIVA DEL VACCINO ADIUVATO RISPETTO AL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO NEI CONFRONTI DELL'INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO O NEI CONFRONTI DELL'INFLUENZA CODIFICATA

Solo uno studio [43] ha esaminato rVE di aTIV vs hdTIV rispetto all'ICL. Si tratta di uno studio caso-controllo a test negativo retrospettivo (analizzando i flussi dei dati esistenti) condotto negli Stati Uniti durante tre stagioni consecutive (2017/18, 2018/19 e 2019/20). In tutte le stagioni sono state utilizzate le

formulazioni trivalenti di entrambi i vaccini. La popolazione eleggibile comprendeva gli anziani di età ≥ 65 anni, vaccinati con aTIV o hdTIV, che si presentavano al PS e/o venivano ospedalizzati per sindrome respiratoria acuta o malattia febbrile e venivano prescritti ≥ 1 test laboratoristico per la ricerca del virus influenzale. I soggetti risultati positivi al test venivano definiti i casi, mentre quelli risultati negativi venivano definiti i controlli. La correzione statistica per gli eventuali sbilanciamenti è stata eseguita, applicando il metodo IPTW seguito dalla regressione logistica multivariabile. Durante le stagioni 2017/18, 2018/19 e 2019/20 sono stati identificati rispettivamente 11.430, 10.424 e 6.999 soggetti, dei quali 5,4%, 9,8% e 12,0% hanno ricevuto aTIV. La rVE cumulativa di tre stagioni aTIV vs hdTIV è stata non statisticamente significativa sia per l'esito dell'ospedalizzazione con o senza visita al PS [-2,5% (IC 95%: -19,6%; 12,2%)] sia per l'esito dei soli ricoveri [-1,6% (IC 95%: -22,5%; 15,7%)]. Analogamente, tutte le stime relative alle singole stagioni non hanno raggiunto il livello di significatività statistica $\alpha < 0,05$ (Tab. IV).

Altri 10 studi [32, 34-42] hanno analizzato almeno un esito relativo all'influenza come diagnosi in ammissione/dimissione e codificata tramite l'ICD. Tuttavia, il setting/la fonte dell'estrazione dei dati e la loro combinazione (visite ambulatoriali, visite al PS, ricoveri) differiva tra gli studi. Pertanto, le analisi sono state condotte separatamente per ogni *setting* assimilabile.

La metanalisi sulla rVE nei confronti dell'ospedalizzazione o visita al PS per ICL o per influenza codificata non ha dimostrato differenze significative sia nel modello FE [rVE = -0,7% (IC 95%: -2,1%; 0,7%)] sia in quello RE [rVE = 1,4% (IC 95%: -1,7%; 4,4%)]. Analogamente, nessuna differenza tra i due vaccini è emersa nell'analisi per sottogruppi a seconda dell'esito (ICL o influenza codificata). La metanalisi è stata associata a un livello alto di eterogeneità ($I^2 = 74\%$) (Fig. 1). Non vi è stata osservata un'asimmetria significativa del *funnel plot* (test di Egger: $P = 0.21$).

Analizzando i dati per singola stagione, è emerso che aTIV è stato più efficace di hdTIV del 2,7% (IC 95%: 0,1%; 5,2%; $I^2 = 0\%$) durante la stagione 2018/19. Le stime per le altre tre stagioni (2016/17, 2017/18 e 2019/20) non erano statisticamente significative (Fig. 2).

Limitando invece l'analisi ai soli ricoveri per ICL o per influenza codificata (Fig. 3), hdTIV è risultato del 3% [rVE = -3,0% (IC 95%: -5,0%; -1,1%)] più efficace di aTIV nel modello FE, mentre il modello RE non ha mostrato alcuna differenza tra i due vaccini [rVE = 0,0% (IC 95%: -6,4%; 6,0%)]. Il livello di eterogeneità è stato alto ($I^2 = 86\%$).

L'esito di qualsiasi ricorso medico (i.e., visita ambulatoriali, visita al PS o ricovero ospedaliero) è stato riportato in due studi di coorte retrospettiva [36,41]. In questa metanalisi (Fig. 4), aTIV è risultato più efficace di hdTIV sia in modello FE [rVE = 10,2% (IC 95%: 8,0%; 12,4%)] sia in quello RE [rVE = 9,7% (IC 95%: 5,0%; 14,2%)].

Tab. II. Caratteristiche degli studi inclusi.

Studio (Rif)	Stagione	Esiti relativi all'influenza	Strategia di correzione statistica	Dimensione campionaria	
				aTIV	hdTIV
Machado et al. [32]	2016/17 e 2017/18	Ospedalizzazione/visita al PS per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11) e polmonite (ICD-9: 480-486 o ICD-10: J12-J18)	Regressione multivariabile di Cox	4.480 (2016/17); 9.061 (2017/18)	182.786 (2016/17); 113.895 (2017/18)
vanAalst et al. [33]	2016/17, 2017/18	Primario: Ospedalizzazione per qualsiasi causa respiratoria (ICD-10: Jxx). Secondario: Ospedalizzazione per qualsiasi causa cardio-respiratoria (ICD-10: Jxx-ixx)	PERR	34.157 (2016/17); 189.636 (2017/18)	842.282 (2016/17); 1.058.638 (2017/18)
Izurieta et al. [34]	2017/18	Primario: Visita ospedaliera (ospedalizzazione/visita al PS) per influenza (ICD-10: J09-J11 e J129). Secondario: Visita ambulatoriale per influenza con un test diagnostico rapido e prescrizione di oseltamivir entro 2 giorni dal test; ospedalizzazione (senza visita al PS) per influenza	IPTW	1.466.918 ^a	8.488.136 ^a
Pelton et al. [35]	2017/18	Ospedalizzazione/visita al PS per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11), polmonite, asma/BPCO/cause bronchiali, alter condizioni respiratorie, coronaropatie, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, eventi cerebrovascolari, ictus; visita ambulatoriale per influenza con un test diagnostico rapido e prescrizione di oseltamivir entro 2 giorni dal test	IPTW	234.038 ^a	1.269.897 ^a
Boikos et al. [36]	2017/18, 2018/19	Visita medica (ambulatoriale, ricovero ospedaliero, visita al PS) per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11)	IPTW	524.223 (2017/18); 1.031.145 (2018/19)	3.377.860 (2017/18); 3.809.601 (2018/19)
Izurieta et al. [37]	2018/19	Primario: Visita ospedaliera (ospedalizzazione/visita al PS) per influenza (ICD-10: J09-J11 e J129). Secondario: Ospedalizzazione per influenza	IPTW	2.101.606 ^a	7.904.821 ^a
Pelton et al. [38]	2018/19	Ospedalizzazione/visita al PS per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11), qualsiasi causa cardio-respiratoria, polmonite, asma/BPCO/cause bronchiali, coronaropatie, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, eventi cerebrovascolari, ictus; visita ambulatoriale per influenza (codice diagnostico in qualunque posizione); ospedalizzazione per tutte le cause	IPTW	561.315 ^a	1.672.779 ^a
Izurieta et al. [39]	2019/20	Primario: Visita ospedaliera (ospedalizzazione/visita al PS) per influenza (ICD-10: J09-J11 e J129). Secondario: Ospedalizzazione per influenza	IPTW	2.565.513 ^a	7.173.433 ^a
Levin et al. [40]	2019/20	Ospedalizzazione/visita al PS per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11), qualsiasi causa cardio-respiratoria, polmonite, asma/BPCO/cause bronchiali, coronaropatie, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, eventi cerebrovascolari, ictus (ICD-9: 390-519 o ICD-10 Ixx-Jxx); ospedalizzazione per tutte le cause	IPTW	798.987 ^a	1.655.979 ^a
Imran et al. [41]	2019/20	Visita medica (ambulatoriale, ricovero ospedaliero, visita al PS) per influenza (ICD-9: 487-488 o ICD-10: J09-J11)	IPTW	936.508 ^a	1.813.819 ^a
Imran et al. [42]	2019/20	Ospedalizzazione per qualsiasi causa cardio-respiratoria (ICD-10: Ixx-Jxx), qualsiasi causa respiratoria (ICD-10: Jxx), influenza (ICD-10: J09x-J11x), polmonite (ICD-10: J12x-J18x), infarto miocardico (ICD-10: I21x-I23x), ictus ischemico (ICD-10: I63x) (in qualsiasi posizione o in prima posizione)	IPTW	1.048.147 ^a	2.448.403 ^a
McGovern et al. [43]	2017/18, 2018/19 e 2019/20	Ospedalizzazione/visita al PS per influenza confermata in laboratorio	IPTW e regressione logistica	619 (2017/18); 1.024 (2018/19); 841 (2019/20)	10.811 (2017/18); 9.400 (2018/19); 6.158 (2019/20)

^a Popolazione in seguito alla ponderazione; aTIV: vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; hdTIV: vaccino antinfluenzale trivalente ad alto dosaggio; ICD: classificazione internazionale delle malattie; IPTW: probabilità inversa di ponderazione del trattamento); PERR: Prior Event Rate Ratio; PS: Pronto Soccorso.

Per quel che concerne la rVE nei confronti delle visite ambulatoriali per influenza codificata, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra aTIV e hdTIV sia in modello FE [rVE = 1,5% (IC 95%: -0,3%; 3,2%)] sia in modello RE [rVE = 8,5% (IC 95%: -3,1%; 18,8%)] (Fig. 5).

Infine, è stato ritenuto opportuno limitare la metanalisi ai soli studi finanziati da enti pubblici [32, 34, 37, 39]. La differenza tra aTIV e hdTIV non è stata statisticamente significativa nei modelli RE, mentre nei modelli FE, hdTIV è stato dell'1,6-3,8% più efficace di aTIV (Tab. V).

Tab. III. Il rischio di distorsione (bias) degli studi analizzati.

Studio	Rischio di confondimento	Rischio di bias di campionamento	Rischio di errata classificazione dell'esposizione	Rischio di deviazione dal vaccino previsto	Rischio di dati mancanti	Rischio di errata classificazione degli esiti	Rischio di reporting bias	Rischio complessivo di bias
Machado, 2021 [32]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato
van Aalst, 2020 [33]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato
Izurieta, 2019 [34]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
Pelton, 2020 [35]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
Boikos, 2021 [36]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
Izurieta, 2020 [37]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato
Pelton, 2021 [38]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
Izurieta, 2021 [39]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato
Levin, 2021 [40]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato
Imran, 2022 [41]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
Imran, 2024 [42]	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato
McGovern, 2024 [43]	Moderato	Moderato	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Moderato	Moderato

Tab. IV. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato (aTIV) rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio (hdTIV) nel prevenire influenza confermata in laboratorio, per esito e stagione [43].

Esito	Stagione	Efficacia relativa, % (IC 95%)
Ospedalizzazione e/o visita al Pronto Soccorso per influenza confermata	2017/18-2019/20	-2,5 (-19,6; 12,2)
	2017/18	1,6 (-31,4; 26,2)
	2018/19	1,6 (-22,7; 21,1)
	2019/20	-15,2 (-54; 13,8)
Ospedalizzazione per influenza confermata	2017/18-2019/20	-1,6 (-22,5; 15,7)
	2017/18	-1,0 (-43; 28,7)
	2018/19	3,3 (-27,4; 26,5)
	2019/20	-6,0 (-48,5; 24,4)

EFFICACIA SUL CAMPO RELATIVA DEL VACCINO ADIUVATO RISPETTO AL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO NEI CONFRONTI DEGLI ESITI MENO SPECIFICI

La Tabella VI riporta le stime della rVE nei confronti di esiti meno specifici estratti dai singoli studi. Nonostante il fatto che circa la metà (17/38) delle stime era statisticamente significativa, le ES erano generalmente esigue. Va inoltre notato che quasi tutte le stime (36/38) provenivano dagli studi sponsorizzati dall'industria.

A seconda dell'esito considerato, è stato possibile eseguire metanalisi di 2-6 stime (Tab. VII). Come atteso e qualora statisticamente significativa, la rVE aTIV vs hdTIV nei confronti di esiti meno specifici era tendenzialmente di un'entità esigua (Tab. VII).

Risultati: Immunogenicità del vaccino adiuvato nella popolazione di età 60-64 anni

Lo studio di Poder et al. [31] è un RCT di fase III, randomizzato, controllato (comparatore attivo), in cieco (*observer-blind*) condotto nel 2021-2022 in 29 centri in Estonia, Germania e Stati Uniti. Un totale di 2.044 adulti di età 50-64 anni in buona salute e/o affetti da patologie stabili sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere una dose di aQIV o una dose del vaccino quadrivalente non adiuvato a dosaggio standard prodotto su uova (*egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*, QIVe). Di questi, 839 (41,0%) soggetti avevano l'età di 60-64 anni. L'immunogenicità è stata valutata

Fig. 1. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti dell'ospedalizzazione o visita al Pronto Soccorso per influenza confermata in laboratorio o per influenza codificata.

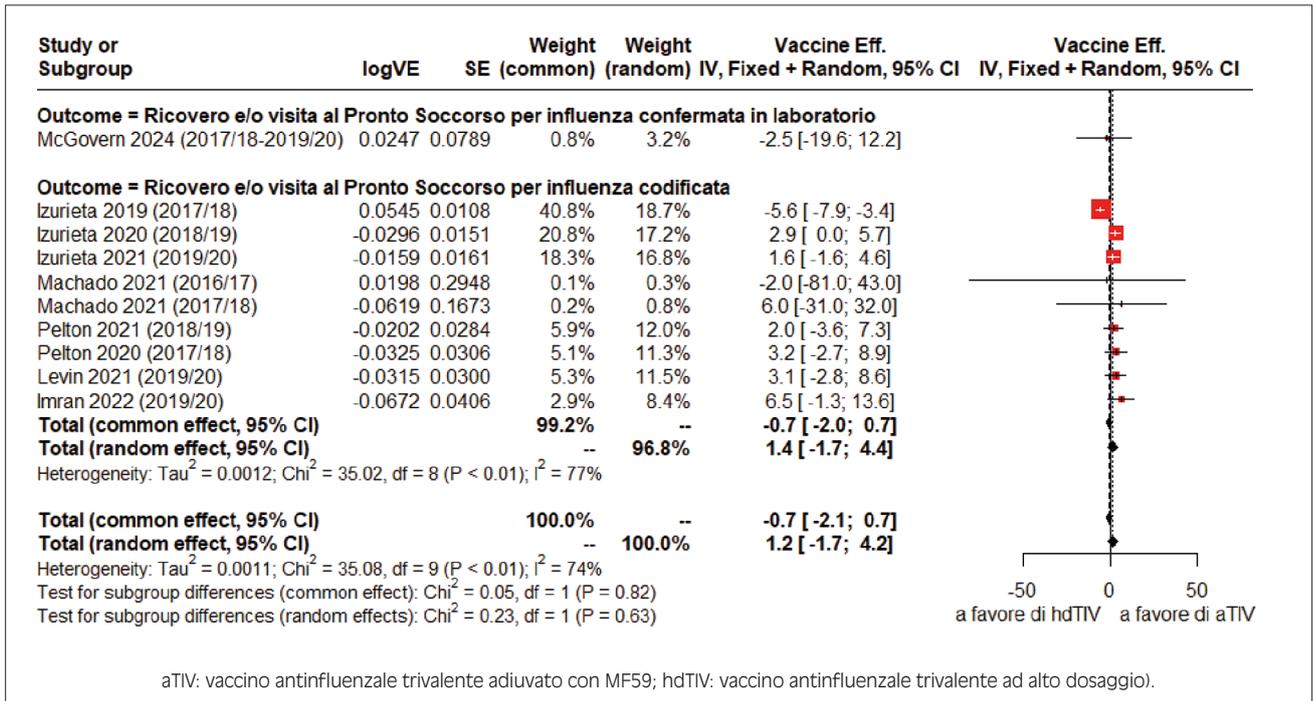


Fig. 2. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti dell'ospedalizzazione o visita al Pronto Soccorso per influenza confermata in laboratorio o per influenza codificata, per stagione influenzale.

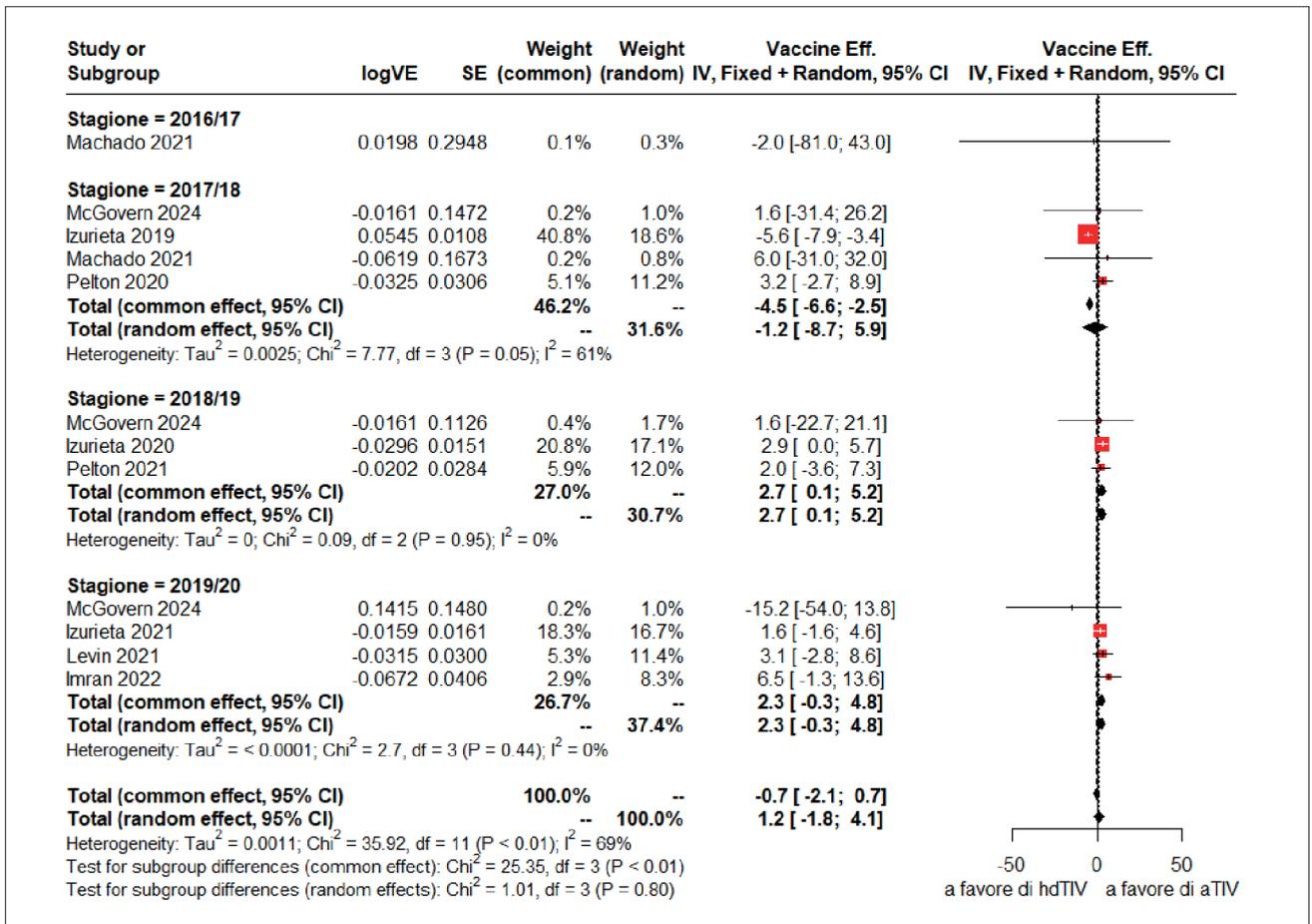


Fig. 3. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti dell'ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio o per influenza codificata.

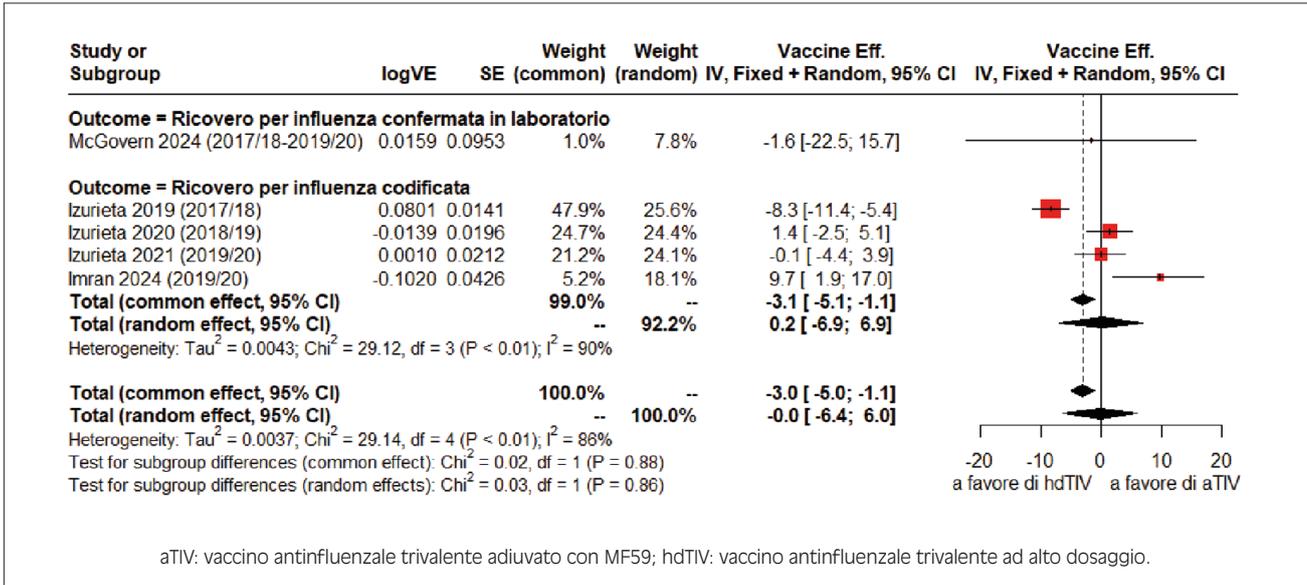


Fig. 4. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti dell'ospedalizzazione, visita al Pronto Soccorso o visita ambulatoriale per influenza codificata.

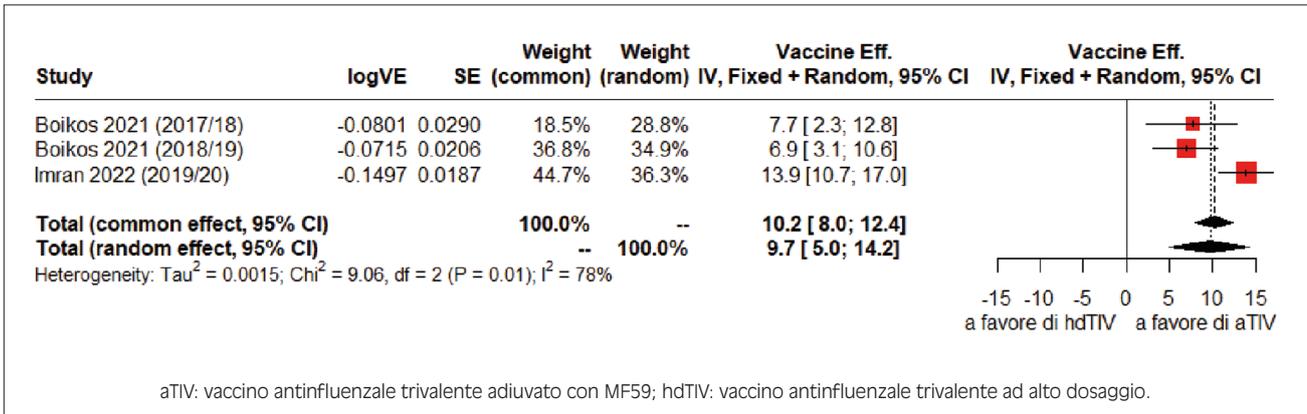
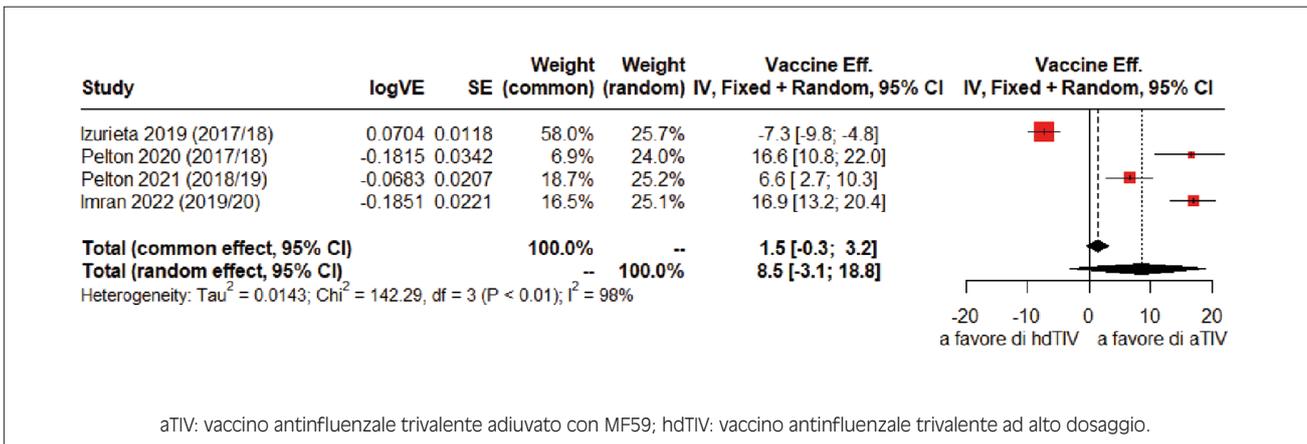


Figura 5. Efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti delle visite ambulatoriali per influenza codificata.



Tab. V. Metanalisi sull'efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti dell'ospedalizzazione e/o visita al Pronto Soccorso per influenza codificata. L'analisi è limitata agli studi finanziati da enti pubblici.

Esito	N stime	Efficacia relativa, % (IC 95%)	
		FE	RE
Ricovero o visita al PS per influenza codificata	5	-1,6 (-3,2; -0,1)	-0,3 (-5,4; 4,6)
Ricovero per influenza codificata	3	-3,8 (-5,9; -1,8)	-2,4 (-8,6; 3,4)

FE: modello a effetti fissi; PS: Pronto Soccorso; RE: modello a effetti casuali.

Tab. VI. Stime dell'efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti nei confronti di esiti meno specifici riportate dai singoli studi.

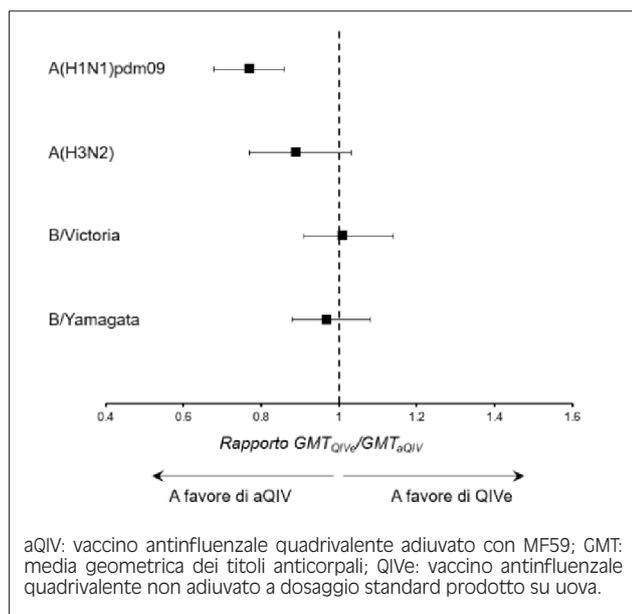
Esito	Stagione	Confronto	Efficacia relativa, % (IC 95%)	Rif
Ricovero e/o visita al PS per polmonite	2016/17	aTIV vs hdTIV	4 (-16; 21)	[32]
	2017/18	aTIV vs hdTIV	-3 (-20; 12)	[32]
	2017/18	aTIV vs hdTIV	0,6 (-1,9; 3,1)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	3,9 (2,3; 5,4)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	1,7 (-0,4; 3,7)	[40]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	8,5 (5,7; 11,3)	[42]
Ricovero e/o visita al PS per asma/BPCO/ condizioni bronchiali	2017/18	aTIV vs hdTIV	0,6 (-1,6; 2,8)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	1,6 (0,1; 3,0)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	0,9 (-0,9; 2,6)	[40]
Ricovero per tutte le cause respiratorie	2016/17	hdTIV vs aTIV	13 (-6,4; 32)	[33]
	2017/18	hdTIV vs aTIV	12 (2,1; 21)	[33]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	6,8 (5,2; 8,5)	[42]
Ricovero e/o visita al PS per tutte le cause cardio-respiratorie	2016/17	hdTIV vs aTIV	13 (2,3; 23)	[33]
	2017/18	hdTIV vs aTIV	6 (0,6; 11)	[33]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	2,6 (1,9; 3,2)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	0,9 (0,01; 1,7)	[40]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	3,9 (2,7; 5,0)	[42]
Ricovero e/o visita al PS per infarto miocardico	2017/18	aTIV vs hdTIV	-2,8 (-8,2; 2,4)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	-0,7 (-4,0; 2,5)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	-4,5 (-9,0; -0,2)	[40]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	7,0 (2,6; 11,1)	[42]
Ricovero e visita al PS per coronaropatie	2017/18	aTIV vs hdTIV	-0,1 (-2,3; 2,0)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	-1,3 (-2,7; 0,1)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	-1,7 (-3,5; 0,1)	[40]
Ricovero e visita al PS per insufficienza cardiaca congestizia	2017/18	aTIV vs hdTIV	1,5 (-0,8; 3,8)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	1,8 (0,3; 3,2)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	-0,1 (-2,0; 1,8)	[40]
Ricovero e visita al PS per eventi cerebrovascolari	2017/18	aTIV vs hdTIV	0,5 (-2,6; 3,6)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	3,9 (1,9; 5,8)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	2,0 (-0,7; 4,5)	[40]
Ricovero e/o visita al PS per ictus	2017/18	aTIV vs hdTIV	0,5 (-2,7; 3,6)	[35]
	2018/19	aTIV vs hdTIV	3,9 (1,9; 5,8)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	2,0 (-0,7; 4,6)	[40]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	5,5 (0,9; 9,9)	[42]
Ricovero per tutte le cause cardiovascolari	2016/17	hdTIV vs aTIV	13 (0,8; 25)	[33]
	2017/18	hdTIV vs aTIV	4,2 (-1,9; 10)	[33]
Ricovero per tutte le cause	2018/19	aTIV vs hdTIV	0,6 (-0,1; 1,4)	[38]
	2019/20	aTIV vs hdTIV	-0,7 (-1,6; 0,3)	[40]

aTIV: vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59; hdTIV: vaccino antinfluenzale trivalente ad alto dosaggio; PS: Pronto Soccorso.

Tab. VII. Metanalisi sull'efficacia sul campo relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al vaccino trivalente ad alto dosaggio nei confronti nei confronti di esiti meno specifici.

Esito	N stime	Efficacia relativa, % (IC 95%)		I ² , %
		FE	RE	
Ricovero e/o visita al PS per polmonite	6	3,3 (2,3; 4,3)	3,4 (0,3; 6,4)	76
Ricovero e/o visita al PS per asma/BPCO/condizioni bronchiali	3	1,2 (0,2; 2,2)	1,2 (0,2; 2,2)	0
Ricovero per tutte le cause respiratorie	3	6,2 (4,5; 7,8)	-4,6 (-21,5; 9,9)	88
Ricovero e/o visita al PS per tutte le cause cardio-respiratorie	5	2,2 (1,7; 2,7)	-0,7 (-5,6; 4,0)	89
Ricovero e/o visita al PS per infarto miocardico	4	-0,3 (-2,4; 1,7)	-0,2 (-5,3; 4,7)	80
Ricovero e visita al PS per coronaropatie	3	-1,2 (-2,2; -0,2)	-1,2 (-2,2; -0,2)	0
Ricovero e visita al PS per insufficienza cardiaca congestizia	3	1,2 (0,1; 2,2)	1,1 (-0,1; 2,3)	25
Ricovero e visita al PS per eventi cerebrovascolari	3	2,6 (1,2; 4,0)	2,4 (0,4; 4,4)	46
Ricovero e/o visita al PS per ictus	4	2,9 (1,6; 4,2)	2,8 (1,0; 4,6)	40
Ricovero per tutte le cause cardiovascolari	2	-6,1 (-12,2; -0,2)	-7,2 (-16,7; 1,5)	34
Ricovero per tutte le cause	2	0,1 (-0,5; 0,7)	0,0 (-1,3; 1,3)	78

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; FE: modello a effetti fissi; PS: Pronto Soccorso; RE: modello a effetti casuali.

Fig. 6. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli anticorpali nei soggetti di età 60-64 anni a distanza di 21 giorni da una dose del vaccino quadrivalente non adiuvato (QIVe) rispetto a una dose del vaccino quadrivalente adiuvato (aQIV), per ceppo vaccinale [31].

tramite il saggio dell'inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition*, HI) il giorno 1 immediatamente prima della vaccinazione e i giorni 22, 181 e 271 post-vaccinazione. Sebbene lo studio abbia valutato diversi parametri statistici di immunogenicità, per la popolazione di età 60-64 anni soltanto il rapporto tra le medie geometriche dei titoli anticorpali (*Geometric Mean Titer*, GMT) QIVe vs aQIV è stato riportato. Qualora il rapporto $\text{GMT}_{\text{QIVe}}/\text{GMT}_{\text{aQIV}}$ è < 1, aQIV è più immunogeno di QIVe.

Come dimostra la Figura 6, a distanza di tre settimane aQIV è stato significativamente più immunogeno (del circa 30%) di QIVe nei confronti del ceppo vaccinale

A(H1N1)pdm09. GMT nei soggetti vaccinati con aQIV erano anche più alti nei confronti di A(H3N2) ma il limite superiore dell'IC 95% ha superato il valore di non differenza pari a 1. Per quel che riguarda invece entrambi i ceppi dell'influenza B, non vi è stata osservata una differenza sostanziale tra i due vaccini.

Conclusioni

A partire dalla stagione 2022/23, il Ministero della Salute ha raccomandato l'utilizzo preferenziale di aQIV e hdQIV per tutti i soggetti di età ≥ 65 anni [14]. Questa Circolare ministeriale risulta in linea con le raccomandazioni stipulati in altri Paesi come Stati Uniti [44], Regno Unito [45] e Australia [46]. Infatti, per quel che riguarda aTIV/aQIV, la rassegna sistematica e metanalisi di Coleman e colleghi [24] suggerisce che rispetto ai vaccini non adiuvati a dosaggio standard, aTIV è più efficace sul campo del circa 14% nel prevenire eventi correlati all'influenza. Analogamente, nel report di HTA precedente [11], la rVE metanalitica di aTIV vs il vaccino trivalente standard era pari al 34,6% (IC 95%: 2,0-66,0%) nei confronti dell'ICL.

Mentre i vantaggi (sia in termini di immunogenicità sia in termini di efficacia sul campo) di aTIV/aQIV rispetto ai vaccini "standard" nella popolazione anziana di età ≥ 65 anni sono ampiamente documentati [10, 11], le evidenze circa (i) rVE di aTIV/aQIV vs hdTIV/hdQIV e (ii) performance di aTIV/aQIV nella popolazione di età 60-64 anni risultano più limitate. Dall'analisi di letteratura eseguita nell'ambito del presente aggiornamento è emerso quanto segue:

- non vi sono RCT che confrontino l'efficacia (*efficacy*) relativa di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV e pertanto le evidenze sulla loro performance comparativa sono limitate agli studi osservazionali;
- l'unico studio di tipo caso-controllo a test negativo con l'esito di ICL, la quale può essere considerata il

“gold standard” per gli studi di rVE, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra aTIV e hdTIV nella popolazione over65 durante tre stagioni influenzali;

- i dati di rVE di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV nei confronti di influenza codificata, l’esito che presenta un alto livello di specificità, sono inconclusivi e presentano una variazione nella direzione di effetto a seconda del modello utilizzato, della stagione influenzale e dello sponsor dello studio. Tuttavia, qualora la differenza tra i due vaccini è statisticamente significativa, la misura di effetto risulta generalmente esigua;
- l’utilizzo di altri esiti potenzialmente ascrivibili all’influenza meno specifici (es., prevenzione degli eventi cardio-respiratori) è pressoché limitato agli studi condotti dall’industria farmaceutica. Le stime di rVE di aTIV/aQIV vs hdTIV/hdQIV variano a seconda dell’esito utilizzato e dello sponsor dello studio. Le misure di effetto sono analogamente esigue;
- Negli adulti di età 60-64 anni, i dati disponibili sull’utilizzo di aTIV/aQIV sono limitati a uno studio sull’immunogenicità, nel quale aQIV ha dimostrato qualche vantaggio rispetto a QIV nei confronti dell’influenza A. Tuttavia, considerando che la risposta immune misurata tramite saggio HI è un correlato di protezione imperfetto [47], non è chiaro se questo vantaggio possa tradursi in una maggiore efficacia vaccinale. Ulteriori studi sull’*efficacy* e/o *effectiveness* in questa fascia di età sono necessari.

In conclusione, nella popolazione di età ≥ 65 anni i dati attualmente disponibili non permettono di stabilire la preferenza tra aTIV/aQIV e hdTIV/hdQIV. Pertanto, negli anziani over65 entrambi i vaccini (sia aTIV/aQIV sia hdTIV/hdQIV) dovrebbero essere utilizzati in preferenza ai vaccini non adiuvati a dosaggio standard. Nella popolazione di età 60-64 anni, i dati di immunogenicità disponibili sono insufficienti al fine di stabilire alcuna preferenza di aTIV/aQIV. Pertanto, in questa fascia di età aTIV/aQIV può essere considerato come un’opzione tra tutte le tipologie di vaccini attualmente disponibili per i soggetti di età 60-64 anni. Queste conclusioni sono in linea con le più recenti raccomandazioni del Ministero della Salute [13].

Bibliografia

- [1] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 15 Maggio 1997. Available at: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1997-05-15&atto.codiceRedazionale=097A3704&elenco30giorni=false (Accessed on: 30/10/2024).
- [2] European Medicines Agency. Flud Tetra. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/flud-tetra-epar-medicine-overview_en.pdf (Accessed on: 30/10/2024).
- [3] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season> (Accessed on: 30/10/2024).
- [4] 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;12:13-30. <https://doi.org/10.1586/erv.12.140>.
- [5] Panatto D, Amicizia D, Arata L, Boccalini S, Bechini A, Bonanni P, Gasparini R. Vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF59[®]. *Quaderni Ital J Public Health* 2017;6:40-68.
- [6] O’Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine* 2012;30:4341-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.061>.
- [7] Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33:492-503. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>.
- [8] O’Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, Tsai T, Del Giudice G. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:447-62. <https://doi.org/10.1586/erv.11.23>.
- [9] Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, Icardi G. 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;28:4123-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.030>.
- [10] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, De Waure C, Zace D, Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D, Arata L, Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Fiaschi P, Barbieri M, Capri S. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. *Quaderni Ital J Public Health* 2017;6(9):1-104.
- [11] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. *Quaderni Ital J Public Health* 2021;10(1):1-168.
- [12] Ministero della Salute ha pubblicato la Circolare Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 30/10/2024).
- [13] Ministero della Salute ha pubblicato la Circolare Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 30/10/2024).
- [14] Ministero della Salute ha pubblicato la Circolare Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 30/10/2024).
- [15] 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>.
- [16] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [17] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.

- [18] World Health Organization (WHO). Evaluation of influenza vaccine effectiveness: A guide to the design and interpretation of observational studies. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255203/9789241512121-eng.pdf> (Accessed on: 30/10/2024).
- [19] Sullivan SG, Cowling BJ. "Crude vaccine effectiveness" is a misleading term in test-negative studies of influenza vaccine effectiveness. *Epidemiology* 2015;26:e60. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000343>.
- [20] Wabe N, Li L, Lindeman R, Post JJ, Dahm MR, Li J, Westbrook JI, Georgiou A. Evaluation of the accuracy of diagnostic coding for influenza compared to laboratory results: the availability of test results before hospital discharge facilitates improved coding accuracy. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021;21:168. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01531-9>.
- [21] Antoon JW, Stopczynski T, Amarin JZ, Stewart LS, Boom JA, Sahni LC, Michaels MG, Williams JV, Englund JA, Klein EJ, Staat MA, Schlaudecker EP, Selvarangan R, Schuster JE, Weinberg GA, Szilagyi PG, Perez A, Moline HL, Spiekier AJ, Grijalva CG, Olson SM, Halasa NB. Accuracy of influenza ICD-10 diagnosis codes in identifying influenza illness in children. *JAMA Netw Open* 2024;7:e248255. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.8255>.
- [22] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
- [23] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- [24] 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>.
- [25] Dekkers OM, Vandembroucke JP, Cevallos M, Renahan AG, Altman DG, Egger M. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS Med* 2019;16:e1002742. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002742>.
- [26] Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed-effect vs random-effects models for meta-analysis: 3 points to consider. *Global Spine J* 2022;12:1624-1626. <https://doi.org/10.1177/21925682221110527>.
- [27] von Hippel PT. The heterogeneity statistic $I(2)$ can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:35. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0024-z>.
- [28] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (Accessed on: 30/10/2024).
- [29] Schwarzer G. Meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007;7:40-5.
- [30] European Medicines Agency. Flud Tetra. CHMP extension of indication variation assessment report. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/flud-tetra-h-c-004993-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Accessed on: 30/10/2024).
- [31] Poder A, Oberije J, Meyer J, Heymer P, Molrine D, Versage E, Isakov L, Zhang Q, Hohenboken M. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine compared with a nonadjuvanted, quadrivalent influenza vaccine in adults 50-64 years of age. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1528. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101528>.
- [32] Machado MAA, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021;6:108. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00373-w>.
- [33] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, Chit A. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2020;38:372-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.105>.
- [34] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019;220:1255-64. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy716>.
- [35] Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, Postma MJ. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the US during the 2017-2018 influenza season. *Vaccines (Basel)* 2020;8:446. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030446>.
- [36] Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative effectiveness of adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine versus egg-derived quadrivalent inactivated influenza vaccines and high-dose trivalent influenza vaccine in preventing influenza-related medical encounters in US adults ≥ 65 years during the 2017-2018 and 2018-2019 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2021;73:816-23. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab152>.
- [37] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020;222:278-87. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa080>.
- [38] Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine* 2021;39:2396-407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.054>.
- [39] Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, Pratt D, Wei Y, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Forshee R. Comparative effectiveness of influenza vaccines among US Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-2020 season. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4251-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1727>.
- [40] Levin MJ, Divino V, Shah D, DeKoven M, Mould-Quevedo J, Pelton SI, Postma MJ. Comparing the clinical and economic outcomes associated with adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccine among adults aged ≥ 65 years in the US during the 2019-20 influenza season-A retrospective cohort analysis. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1146. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101146>.
- [41] Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, Mansi JA, Boikos C. Relative effectiveness of MF59 adjuvanted trivalent influenza vaccine vs nonadjuvanted vaccines during the 2019-2020 influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac167. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac167>.
- [42] Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Lopez-Gonzalez L, Dean A, Bonafede M, Haag MDM. Relative Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose and non-adjuvanted

- influenza vaccines in preventing cardiorespiratory hospitalizations during the 2019-2020 US influenza season. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18:e13288. <https://doi.org/10.1111/irv.13288>.
- [43] McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, Haag MDM. Relative vaccine effectiveness of MF59[®]-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis*. 2024;146:107160. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>.
- [44] 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;72:1-25. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7202a1>.
- [45] Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Advice on influenza vaccines for 2024/25. Available at: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/1289995245447> (Accessed on: 30/10/2024).
- [46] Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2024. Available at: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-02/atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2024.pdf> (Accessed on: 30/10/2024).
- [47] Domnich A, Manini I, Panatto D, Calabrò GE, Montomoli E. Immunogenicity measures of influenza vaccines: A study of 1164 registered clinical trials. *Vaccines (Basel)* 2020;8:325. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020325>.

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino aQIV nella popolazione italiana di età superiore ai 60 anni

CATERINA RIZZO¹, SARA SOTTILE², FRANCESCA DI SERAFINO¹, ANDREA PUGLIESE²

¹Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa;

²Dipartimento di Matematica, Università di Trento, Trento

Introduzione

Negli ultimi anni la vaccinazione antinfluenzale è emersa come uno degli interventi più rilevanti per ridurre l'impatto clinico ed economico dell'influenza stagionale, specialmente tra le popolazioni più a rischio, come gli anziani e i soggetti con comorbidità. L'offerta vaccinale in Italia è ampia e include differenti formulazioni vaccinali, alcune delle quali particolarmente indicate per specifiche fasce di età e condizioni di salute. La recente estensione delle raccomandazioni per l'uso del vaccino adiuvato Flud[®], inizialmente mirato alla popolazione di età ≥65 anni, anche per i soggetti con più di 50 anni [1], apre una nuova prospettiva nella strategia di prevenzione antinfluenzale, con potenziali benefici in termini di riduzione di complicanze e ospedalizzazioni. I dati epidemiologici attuali suggeriscono che, in Italia, l'influenza provoca una significativa morbosità e mortalità tra i soggetti adulti e anziani, spesso aggravata dalla presenza di patologie croniche. Valutare la potenzialità di Flud[®] di rispondere a tali bisogni può migliorare la pianificazione vaccinale nazionale e ridurre l'impatto sociosanitario dell'influenza tra le fasce di popolazione maggiormente vulnerabili.

La valutazione economica delle tecnologie sanitarie è un elemento centrale nel processo di *Health Technology Assessment* (HTA) [2] e riveste un'importanza particolare nella prevenzione vaccinale [3]. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 [4] sottolinea come l'HTA sia cruciale per garantire un'allocazione delle risorse orientata ai migliori esiti sanitari, particolarmente rilevante in un contesto come quello attuale, caratterizzato da sfide come l'invecchiamento della popolazione e il crescente *burden* di non communicable diseases (NCDs). La vaccinazione antinfluenzale, in questo scenario, rappresenta uno strumento essenziale per ridurre l'impatto sociosanitario dell'influenza stagionale, riducendo morbosità, complicanze e pressione sui servizi sanitari, ed è riconosciuto come intervento di *value-for-money* [5].

In Italia, l'offerta vaccinale antinfluenzale comprende una gamma di vaccini diversificati, progettati per rispondere alle esigenze di specifici gruppi di popolazione.

Le raccomandazioni annuali sull'uso dei vaccini antinfluenzali in Italia vengono formulate dal Ministero della

Salute, in collaborazione con il NITAG e le Regioni/PA. Queste indicazioni sono definite sulla base di una revisione approfondita di vari elementi, tra cui l'andamento epidemiologico dell'influenza, le popolazioni target per la vaccinazione, nonché la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vaccini antinfluenzali, insieme ad altri fattori rilevanti.

Secondo la Circolare Ministeriale per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2024/25 [6], sono stati autorizzati i seguenti tipi di vaccini: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard (*egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*, QIVe), il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare a dosaggio standard (*cell culture-derived Quadrivalent Influenza Vaccine*, QIVc), il vaccino quadrivalente su uova ad alto dosaggio (*high-dose Quadrivalent Influenza Vaccine*, hdQIV), il vaccino quadrivalente su uova vivo attenuato (*Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*, QLAIv) e il vaccino tetravalente su uova a dosaggio standard adiuvato con MF59[®] (*adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine*, aQIV).

Tra questi, il MF59 aQIV si distingue per il suo profilo immunogenico potenziato, particolarmente indicato per gli anziani e le persone con ridotta risposta immunitaria, essendo in grado di generare una risposta protettiva più robusta rispetto ai vaccini standard non adiuvati.

Tuttavia, le indicazioni recentemente aggiornate dal Ministero della Salute suggeriscono l'estensione dell'uso del MF59 aQIV alla popolazione over 60, basandosi su nuove evidenze che evidenziano un significativo vantaggio in termini di protezione contro complicanze e ospedalizzazioni legate all'influenza anche in questa fascia d'età.

La vulnerabilità degli individui sopra i 60 anni alle infezioni influenzali è in parte legata alla presenza di comorbidità come patologie cardiovascolari, respiratorie e metaboliche, che possono amplificare il rischio di complicanze severe.

L'obiettivo del presente capitolo è di rivalutare il profilo di costo-efficacia del vaccino Flud[®], già risultato costo-efficace nel precedente report di HTA del 2021 [7], nella popolazione di età superiore ai 60 anni, al fine di fornire evidenze aggiornate che supportino decisioni di sanità pubblica basate su un'analisi completa di HTA.

Metodi

MODELLO DI TRASMISSIONE

La trasmissione dell'influenza è stata modellata utilizzando un sistema deterministico SEIR, già impiegato in precedenti analisi di costo-efficacia [7-10], per stimare i tassi di attacco dell'infezione confermata da influenza stagionale suddivisi per fasce d'età e sottotipi virali nelle stagioni considerate. La suscettibilità e l'immunità della popolazione italiana sono state calcolate sulla base dei ceppi circolanti dal 2010 al 2024 (escludendo gli anni della pandemia da SARS-CoV-19, quindi dalla stagione 2020 alla 2021) per i virus circolanti A/H1N1pdm09, A/H3N2 e B.

Le stime di tali parametri sono state effettuate con la stessa metodologia di Trentini et. al. [11] utilizzando i dati riportati nel Sistema di Sorveglianza sentinella delle sindromi simil influenzali (InfluNet prima e RespiVirNet [12] poi) e la proporzione dei campioni testati risultati positivi. Il tasso di attacco per stagione influenzale è stato calcolato come l'incidenza cumulativa di sindromi simil-influenzali (ILI) osservata, moltiplicata per la proporzione dei campioni testati risultati positivi, suddivisi per ceppi virali e divisa per la proporzione di sottotipifica stimata in 0,184 per le classi di età da 0 a 14 e in 0,293 per le età superiori [11]. I dati utilizzati sono riportati nelle Tabelle A1-A2 in Appendice.

L'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali e la relativa copertura vaccinale per le stagioni considerate è stata derivata, rispettivamente, dalla letteratura scientifica internazionale [13-15] e dal sito del Ministero della Salute [16] come riportato nelle Tabelle A3-A4 in Appendice.

Le stime di suscettibilità ed il tasso di trasmissione sono coerenti con quelle trovate nel lavoro di Trentini et al. [11] e sono riportate in Tabella A5 in Appendice, mentre i relativi R_0 sono riportati in Tabella A6 in Appendice.

Questo modello dinamico ha consentito di stimare l'impatto di una stagione influenzale media basandosi sui dati storici delle stagioni precedenti ed è stato utilizzato per ipotizzare il numero di infezioni, gli esiti clinici e il rapporto costo-efficacia della strategia vaccinale attuale, confrontandola con due diverse strategie mirate agli individui di età superiore ai 60 anni, utilizzando il vaccino quadrivalente adiuvato (aQIV) ed il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (hd-QIV) con una copertura vaccinale dell'11,8% per la fascia di età 60-64 anni e del 53,3% per gli over 65.

Considerato che la pianificazione della campagna vaccinale antinfluenzale, sia a livello nazionale sia regionale, viene effettuata ogni anno, l'orizzonte temporale adottato è limitato a una singola stagione influenzale. Le infezioni stimate, sintomatiche e asintomatiche, sono state trasformate in visite mediche, ricoveri ospedalieri e decessi utilizzando probabilità specifiche per età derivate dalla letteratura [17-19]. Successivamente, questi risultati clinici sono stati impiegati come base per l'analisi economica che ha stimato i costi associati e la perdita di anni di vita aggiustati per la qualità (QALY).

Tab. I. Copertura vaccinale utilizzata per la simulazione di una stagione influenzale.

Classe di età	Copertura vaccinale (%)
6-23 m	9,8
2-4 a	16,7
5-8 a	11,7
9-14 a	4,6
15-17 a	1,9
18-44 a	3,7
45-64 a	11,8
≥65 a	53,3

Seguendo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [20] e le linee guida CHEERS [21], l'analisi è stata condotta sia dalla prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), includendo solo i costi diretti, sia da una prospettiva più ampia della società, che comprende costi diretti e indiretti. Costi e QALY sono stati aggiornati al valore della stagione influenzale 2020, utilizzando un tasso di sconto del 3% [22]. L'intervento è stato considerato costo-efficace se l'ICER risultava inferiore a € 30.000 per QALY in entrambe le prospettive analizzate.

SCENARI VALUTATI

Nello scenario base abbiamo considerato la vaccinazione della popolazione con il vaccino QIVe in tutte le fasce di età, mentre negli scenari alternativi abbiamo considerato l'introduzione dei vaccini aQIV e hd-QIV nella popolazione over 60. La copertura vaccinale utilizzata è la medesima per tutti e tre gli scenari, come riportato in Tabella I.

DATI DEL MODELLO

Modello di trasmissione

I dati utilizzati per il modello di trasmissione dinamica sono disponibili in Appendice (Tab. A5). Tale modello di trasmissione è di tipo deterministico, costruito con i dati demografici [23] per fascia di età e genere ISTAT aggiornati al 01/01/2024, e le strutture di contatto sociale [24] per età e genere della popolazione italiana. Il modello, così costruito, sulla base dei dati provenienti dal sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'Influenza in Italia (InfluNet/RespiVirNet), permette di stimare il numero di casi di influenza confermata in laboratorio, stagione per stagione.

Le stime di efficacia sul campo del vaccino QIVe considerate, sia per età che per sottotipo virale, sono state tratte dai dati di letteratura e sono riportate in Tabella II [13-15]. Per quanto riguarda l'efficacia vaccinale di hd-QIV e aQIV le stime sono state ottenute da quanto riportato nei capitoli 3 e 4 del presente report. Nei due scenari alternativi sono stati utilizzati i dati di efficacia vaccinale per fascia di età con particolare riferimento ai 60+ per aQIV e hd-QIV. Sulla base dei dati disponibili

Tab. II. efficacia vaccinale di QIVe per *strain* e classi di età nello scenario base.

Classe di età	A/H1	A/H3	B
0,5-1	0,69	0,43	0,67
2-17	0,69	0,43	0,67
18-59	0,73	0,35	0,77
60-64	0,62	0,24	0,52
65+	0,62	0,24	0,52

sulla *relative vaccine efficacy* (rVE) rispettivamente di aQIV su eQIV e il delta di hd-QIV su aQIV [15], utilizzando la formula

$$Eff2 = Eff1 + (1 - Eff1) * rVE,$$

sono state calcolate le efficacie vaccinali per le fasce 60-64 e 65+ nei due scenari alternativi per ciascun *strain*, come riportato in Tabella III.

Probabilità di esito

La probabilità di infezione sintomatica data l'infezione e la successiva visita del medico di medicina generale o al pronto soccorso per fascia di età sono state ottenute dalla letteratura scientifica, così come i tassi di ospedalizzazione per fascia di età a causa dell'influenza [18, 19]. La mortalità correlata all'influenza è stata stimata utilizzando la frazione di decessi in eccesso per tutte le cause associate all'influenza [25]. Tutte le probabilità relative alla storia naturale della malattia influenzale sono state tratte dalla letteratura scientifica internazionale [7, 8].

Costi diretti e indiretti

Tutti i costi medi degli anni precedenti sono stati ponderati al 2020 utilizzando l'indice dei prezzi al consumo italiano [26]. Il costo totale per dose di vaccino somministrata è di € 11,86 per il eQIV, incluso il costo del vaccino pari a € 5,70, sulla base della media delle ultime gare regionali disponibili, e un costo per la somministrazione pari a € 6,16 [27]. Per aQIV il costo totale per dose somministrata di vaccino è stato fissato a € 21,16 corrispondente a €15 di costi per il vaccino e € 6,16 di costi di somministrazione, mentre per hd-QIV il costo totale per dose somministrata di vaccino è stato fissato a € 31,16 corrispondente a € 25 di costi per il vaccino e € 6,16 di costi di somministrazione.

Per tutti gli scenari è stato considerato che i bambini di età compresa fra 6 mesi e 9 anni debbano ricevere 2 dosi. I costi relativi alle malattie influenzali e alle relative complicanze sono stati stimati utilizzando i dati della letteratura internazionale [7, 8]. I costi sanitari diretti dell'influenza comprendono i costi relativi alle visite

del medico di medicina generale, che includono anche i farmaci prescritti e il rinvio allo specialista, e i costi di accesso al pronto soccorso e ospedalizzazione. Sono stati presi in considerazione anche i costi sanitari indiretti (cioè i costi sanitari non correlati all'influenza negli anni di vita guadagnati). Questi costi sono stati stimati utilizzando l'aspettativa di vita residua all'età della morte e il costo sanitario annuale specifico per età non correlato all'influenza o alla polmonite. Le perdite di produttività includono i costi dovuti all'assenza dal lavoro retribuito degli stessi malati (18-64 anni) o di chi si prende cura di un minore malato (< 17 anni). Le perdite di produttività delle morti premature sono state valutate utilizzando il metodo dell'attrito [28], assumendo che l'assenza dal lavoro fosse limitata a un periodo di attrito di 85 giorni [29].

Anni di vita ponderati per la qualità

Le perdite di anni di vita ponderati per la qualità (QALY) dovute a malattie influenzali si basano sulla letteratura scientifica internazionale [30]. Le perdite di QALY dovute a morte prematura associata all'influenza sono state stimate utilizzando l'aspettativa di vita all'età della morte e la qualità della vita in relazione allo stato di salute della popolazione italiana per fascia di età [31, 32].

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Il modello di trasmissione ha generato 1000 serie simulate per ogni ceppo virale in 13 stagioni consecutive, dalle quali sono state escluse le serie con R0 inferiore a 1. Per ogni simulazione è stato utilizzato un insieme di parametri economico-sanitari. Successivamente, è stata effettuata la media, pesata sulla presenza di ciascun ceppo virale, delle simulazioni dei costi scontati e le perdite di QALY nel periodo analizzato. Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è stato calcolato dividendo la differenza di costi tra due strategie per la differenza di QALY. Il programma di vaccinazione considerato è stato considerato conveniente quando l'ICER era inferiore a € 30.000 per QALY guadagnato.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Sulle stime calcolate nei diversi scenari considerati abbiamo condotto un'analisi di sensibilità sia deterministica (univariata; DSA, *Deterministic Sensitivity Analysis*) che probabilistica (multivariata; PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*). Nella DSA, la variazione dei parametri rispetto al caso base è pari al $\pm 20\%$. Nella PSA sono state considerate tutte le simulazioni con R0 > 1; inoltre i costi e le QALY per caso di influenza sono stati variati secondo una distribuzione gamma con coefficiente di variazione pari al 20%.

Tab. III. rVE di QIVe e hd-QIV per gli over 60

Classe di età	A/H1			A/H3			B		
	QIVe	aQIV (60+)	hdQIV (60+)	QIVe	aQIV (60+)	hdQIV (60+)	QIVe	aQIV (60+)	hdQIV (60+)
60-64	0,62	0,75	0,77	0,24	0,50	0,51	0,52	0,69	0,70
65+	0,62	0,75	0,77	0,24	0,50	0,51	0,52	0,69	0,70

Tab. IV. Casi di infezioni di influenza nella popolazione target e nella popolazione generale per scenario considerato. I dati stimano ciò che potrebbe verificarsi in una prossima ipotetica stagione influenzale

	Casi di influenza confermata	
	Media	IC 95%
Nella popolazione generale		
Scenario base	6.040.506	5.761.762-6.319.251
Scenario alternativo aQIV	5.885.346	5.611.813-6.158.879
Riduzione aQIV vs base	155.160	149.949-160.372
Scenario alternativo hdQIV	5.872.752	5.599.691-6.145.813
Riduzione hdQIV vs base	167.754	162.071-173.438
Riduzione hdQIV vs aQIV	12.594	12.122-13.066
Nei soggetti 60-64		
Scenario base	243.484	231.871-255.098
Scenario alternativo aQIV	235.683	224.330-247.037
Riduzione aQIV vs base	7.801	7.541-8.061
Scenario alternativo hdQIV	235.038	223.713-246.363
Riduzione hdQIV vs base	8.446	8.158-8.735
Riduzione hdQIV vs aQIV	645	617-674
Nei soggetti 65+		
Scenario base	635.866	606.871-664.860
Scenario alternativo aQIV	539.071	514.343-563.800
Riduzione aQIV vs base	96.795	92.528-101.060
Scenario alternativo hdQIV	531.099	506.726-555.472
Riduzione hdQIV vs base	104.767	100.145-109.388
Riduzione hdQIV vs aQIV	7.972	7.617-8.328

Risultati

La Tabella IV mostra il numero medio stimato di casi di influenza confermati in una stagione influenzale per scenario ipotizzato; la Tabella V mostra il numero di casi complicati, ospedalizzazioni e decessi stimati. Nell'ambito dell'attuale programma di vaccinazione abbiamo stimato una media di 6.040.506 (IC 95% 5.761.762-6.319.251) casi confermati; 1.849.954 (IC 95% 1.764.336-1.935.569) visite mediche e accessi in Pronto Soccorso (PS); 29.745 (IC 95% 28.375-31.114) ricoveri; e 11.365 (IC 95% 10.845-11.887) decessi all'anno. L'introduzione del vaccino aQIV nella popolazione di età superiore ai 60 anni eviterebbe 155.160 (IC 95% 149.949-160.372) casi sintomatici; 74.644 (IC 95% 71.828-77.456) visite mediche e accessi in PS; 1.492 (IC 95% 1.431-1.549) ricoveri e 1.498 (IC 95% 1.433-1.565) decessi all'anno. L'utilizzo del vaccino hd-QIV nella popolazione di età superiore ai 60 anni, invece, eviterebbe 167.754 (IC 95% 162.071-173.438) casi sintomatici; 80.706 (IC 95% 77.641-83.768) visite mediche e accessi in PS; 1.616 (IC 95% 1.550-1.677) ricoveri e 1.621 (IC 95% 1.551-1.696) decessi all'anno.

Fra gli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni la riduzione media usando aQIV è stata stimata in 7.801 (IC 95% 7.541-8.061) casi sintomatici; 2.698 (IC 95% 2.608-2.787) visite mediche e accessi in PS; 31 (IC 95% 29-32) ricoveri e 3 (IC 95% 3-5) decessi all'anno. Con l'utilizzo di hd-QIV, la riduzione media è stata stimata in 8.446 (IC 95% 8.158-8.735) casi sintomatici; 2.921 (IC 95% 2.821-3.021) visite mediche e accessi in PS; 34

(IC 95% 32-35) ricoveri e 4 (IC 95% 4-6) decessi all'anno.

Quando sono stati considerati solo gli esiti degli adulti over 65 con l'utilizzo di aQIV, la riduzione media è stata stimata in 539.071 (IC 95% 514.343-563.800) casi sintomatici; 56.541 (IC 95% 54.046-59.034) visite mediche e accessi in PS; 1.253 (IC 95% 1.197-1.307) ricoveri e 1.473 (IC 95% 1.408-1.538) decessi all'anno. Riguardo gli esiti degli adulti over 65 con l'utilizzo di hd-QIV, la riduzione media è stata stimata in 104.767 (IC 95% 100.145-109.388) casi sintomatici; 61.199 (IC 95% 58.496-63.901) visite mediche e accessi in PS; 1.357 (IC 95% 1.296-1.415) ricoveri e 1.594 (IC 95% 1.524-1.665) decessi all'anno.

Confrontando direttamente gli scenari con utilizzo di aQIV e hd-QIV, la riduzione media è stata stimata in 12.594 (IC 95% 12.122-13.066) casi sintomatici; 6.062 (IC 95% 5.813-6.312) visite mediche e accessi in PS; 124 (IC 95% 119-128) ricoveri e 123 (IC 95% 118-131) decessi all'anno.

La Figura 1 riporta il numero medio di casi di influenza evitati negli scenari alternativi.

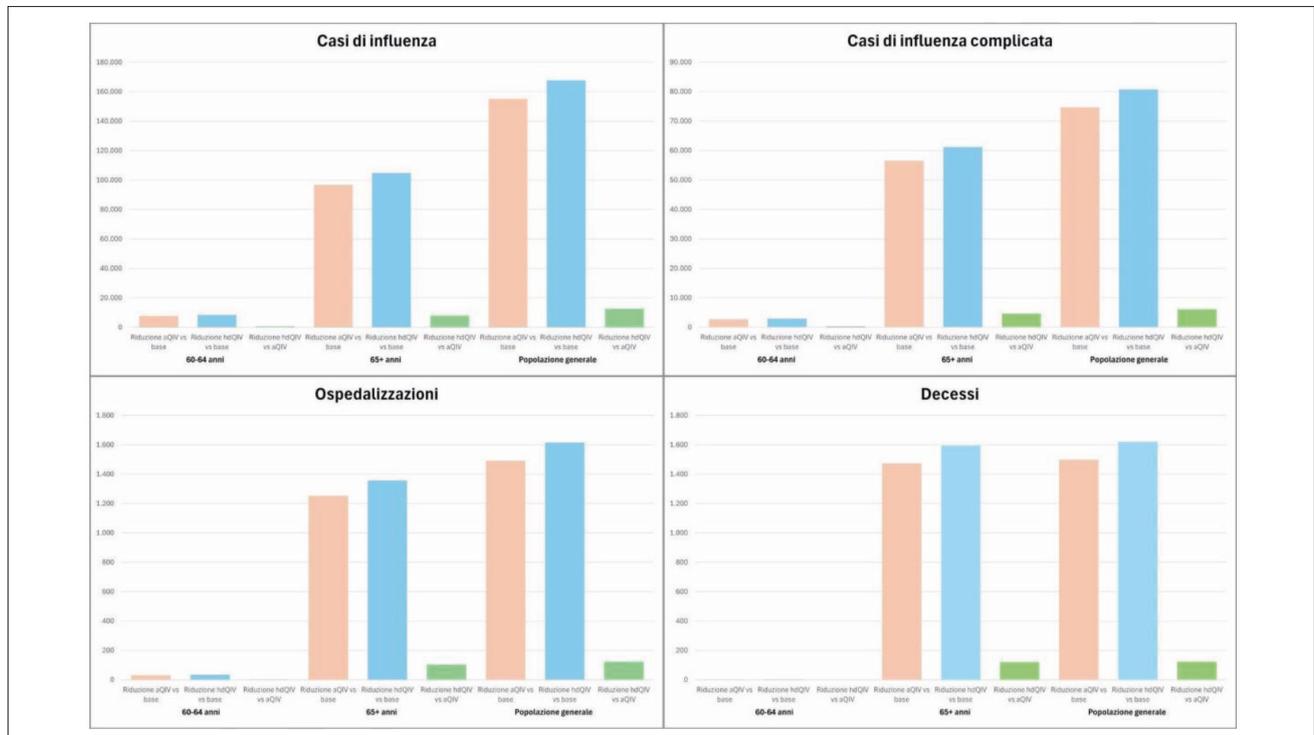
Analisi di costo efficacia

La Tabella VI mostra l'impatto economico e il rapporto costo-efficacia dell'introduzione dei vaccini potenziati nella popolazione adulta over 60 in Italia. L'introduzione del vaccino aQIV ha prodotto un guadagno medio di 14.955 QALY, di cui il 6,7% dovuto a riduzione dei casi

Tab. V. Casi di influenza complicata, ospedalizzazioni e decessi nella popolazione target e nella popolazione generale per scenario considerato. I dati stimano ciò che potrebbe verificarsi in una prossima ipotetica stagione influenzale.

	Casi di influenza complicata		Ospedalizzazioni		Decessi	
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%
Nella popolazione generale						
Scenario base	1.849.954	1.764.336-1.935.569	29.745	28375-31114	11.365	10.845-11.887
Scenario alternativo aQIV	1.775.310	1.692.508-1.858.113	28.253	26.944-29.565	9.867	9412-10322
Riduzione aQIV vs base	74.644	71.828-77.456	1.492	1.431-1.549	1.498	1.433-1.565
Scenario alternativo hdQIV	1.769.248	1.686.695-1.851.801	28.129	26.825-29.437	9.744	9.294-10.191
Riduzione hdQIV vs base	80.706	77.641-83.768	1.616	1.550-1.677	1.621	1.551-1.696
Riduzione hdQIV vs aQIV	6.062	5.813-6.312	124	119-128	123	118-131
Nei soggetti 60-64						
Scenario base	84.368	80.344-88.392	981	934-1028	136	130-144
Scenario alternativo aQIV	81.670	77.736-85.605	950	905-996	133	127-139
Riduzione aQIV vs base	2.698	2.608-2.787	31	29-32	3	3-5
Scenario alternativo hdQIV	81.447	77.523-85.371	947	902-993	132	126-138
Riduzione hdQIV vs base	2.921	2.821-3.021	34	32-35	4	4-6
Riduzione hdQIV vs aQIV	223	213-234	3	3-3	1	0-1
Nei soggetti 65+						
Scenario base	363.341	346.772-379.908	7.318	6.984-7.651	9.409	8.980-9.838
Scenario alternativo aQIV	306.800	292.726-320.874	6.065	5.787-6.344	7.936	7.572-8.300
Riduzione aQIV vs base	56.541	54.046-59.034	1.253	1.197-1.307	1.473	1.408-1.538
Scenario alternativo hdQIV	302.142	288.276-316.007	5.961	5.688-6.236	7.815	7.456-8.173
Riduzione hdQIV vs base	61.199	58.496-63.901	1.357	1.296-1.415	1.594	1.524-1.665
Riduzione hdQIV vs aQIV	4.658	4.450-4.867	104	99-108	121	116-127

Fig. 1. Confronto tra le strategie adottate, nella popolazione target e in quella generale.



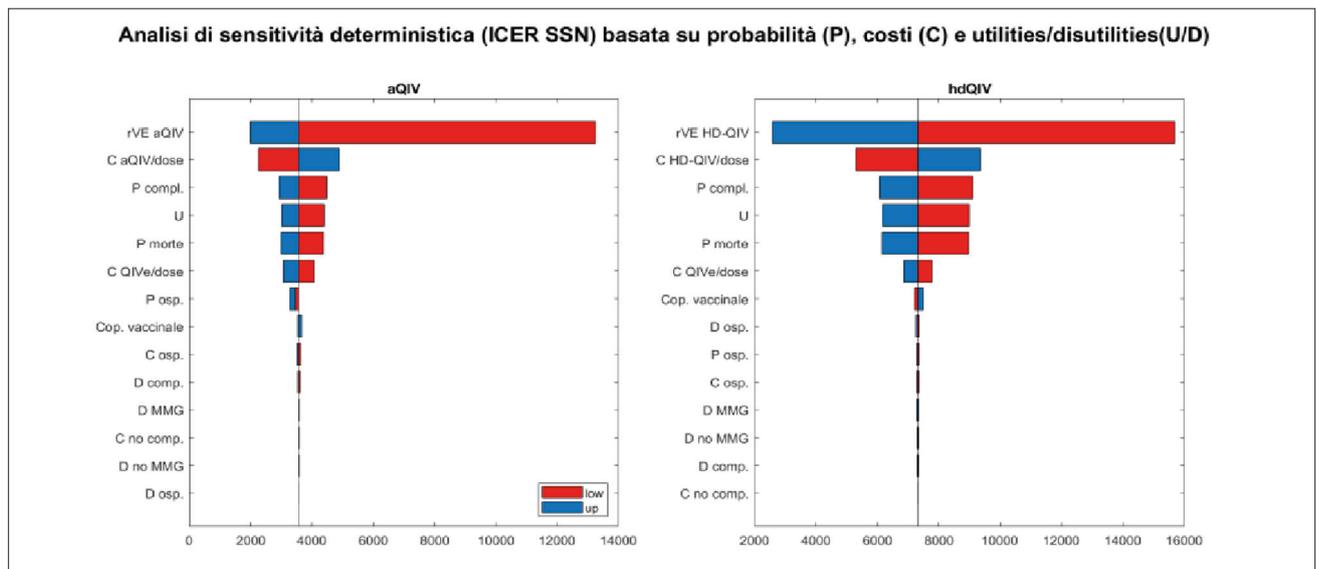
complicati e il 93,3% alla prevenzione della mortalità in tutte le fasce di età considerate a fronte di un aumento dei costi totali di circa € 278 milioni. L'introduzione del vaccino hd-QIV ha prodotto invece un guadagno medio

di 16.181 QALY, di cui il 6,7% dovuto a riduzione dei casi complicati e il 93,3% alla prevenzione della mortalità in tutte le fasce di età considerate a fronte di un aumento dei costi totali di circa € 240 milioni.

Tab. VI. Stima dei QALY persi, dei costi e dell'ICER per la popolazione generale

Popolazione generale						
	Scenario base	Scenario aQIV	Differenza aQIV	Scenario hd-QIV	Differenza hd-QIV	Differenza aQIV vs hd-QIV
QALY persi						
Per la malattia	36.920	35.914	1006	35.832	1.088	82
Per la mortalità	128.834	114.886	13.949	113.741	15.093	1.145
QALY tot persi	165.755	150.800	14.955	149.573	1.6181	1.226
Costi						
Vaccinazione	92.969.935 €	154.026.862 €	-61.056.927 €	219.679.472 €	-126.709.537 €	-65.652.610 €
Costi diretti	300.488.024 €	353.952.528 €	-53.464.504 €	418.974.569 €	-118.486.545 €	-65.022.041 €
Perdita di produttività per morte prematura	2.995.731.424 €	2.666.290.968 €	329.440.457 €	2.639.255.585 €	356.475.839 €	27.035.383 €
Costi indiretti	3.169.108.623 €	2.837.413.015 €	331.695.608 €	2.810.202.377 €	358.906.246 €	27.210.638 €
Costi totali	3.469.596.647 €	3.191.365.543 €	278.231.104 €	3.229.176.946 €	240.419.701 €	-37.811.403 €
Costo efficacia						
ICER SNN (€/QALY guadagnati)			3.575 €		7.322 €	53.019 €
ICER società (€/QALY guadagnati)			-18.605 €		-14.858 €	30.832 €

Fig. 2. Analisi di sensitività deterministica - ICER SSN



Nello scenario con introduzione di aQIV, dividendo il costo netto medio per il numero medio di QALY risparmiati si ottiene un ICER di € 3.575 per QALY guadagnato per la prospettiva del SSN e un ICER negativo per la prospettiva della società. Nello scenario con introduzione di hd-QIV, dividendo il costo netto medio per il numero medio di QALY risparmiati si ottiene un ICER di € 7.322 € per QALY guadagnato per la prospettiva del SSN e un ICER negativo per la prospettiva della società. In entrambi gli scenari, le strategie risultano costo-eficaci in tutta la popolazione considerata.

Nell'analisi di confronto diretto tra gli scenari con aQIV e hd-QIV, l'utilizzo di questo secondo vaccino non risulta invece costo-eficace rispetto al primo (ICER SSN € 53.019; ICER società € 30.832).

Analisi di sensitività

La Figura 2 rappresenta i diagrammi a tornado volti a identificare i maggiori driver dell'ICER per il SSN, mentre la Figura 3 rappresenta i diagrammi a tornado volte a identificare i maggiori driver dell'ICER per la società.

Sulle variabili prese in considerazione, sono stata rappresentate graficamente solo quelle che influenzano la variazione dell'ICER; in particolare sono state identificate 6 variabili che ne danno una variazione significativa, sia dal punto di vista del SSN sia da quello della società: la rVE del vaccino utilizzato nello scenario alternativo e il suo costo, le probabilità di complicanze e morte, il costo del vaccino QIVe e le utilities.

Fig. 3. Analisi di sensitività deterministica - ICER Società.

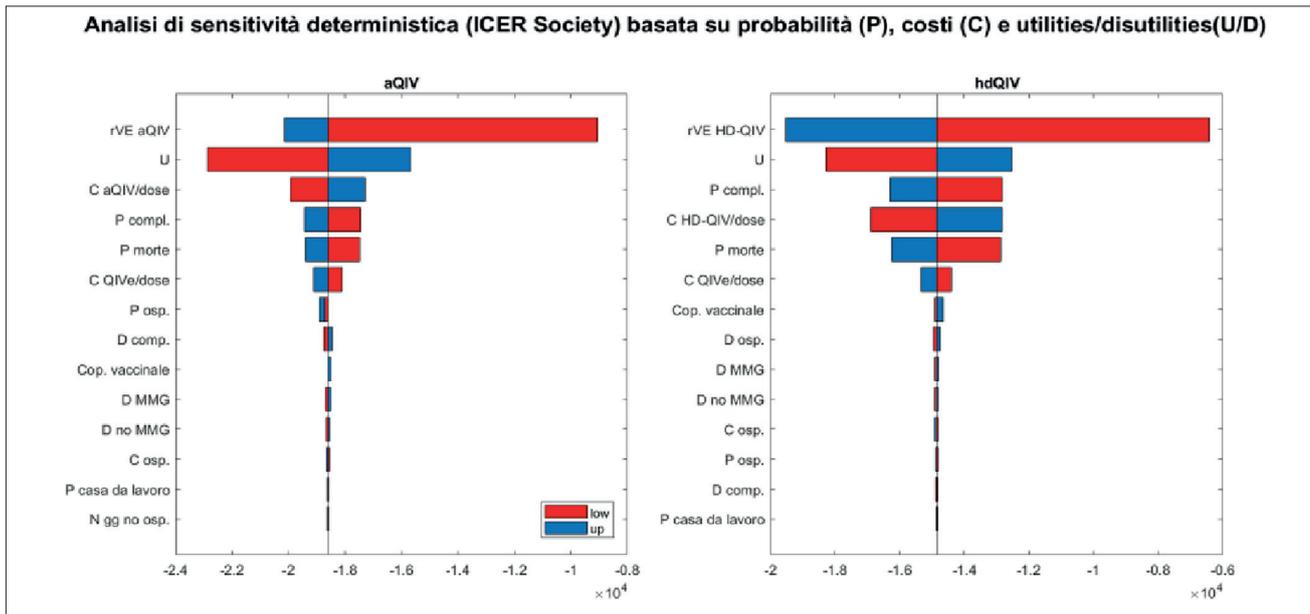
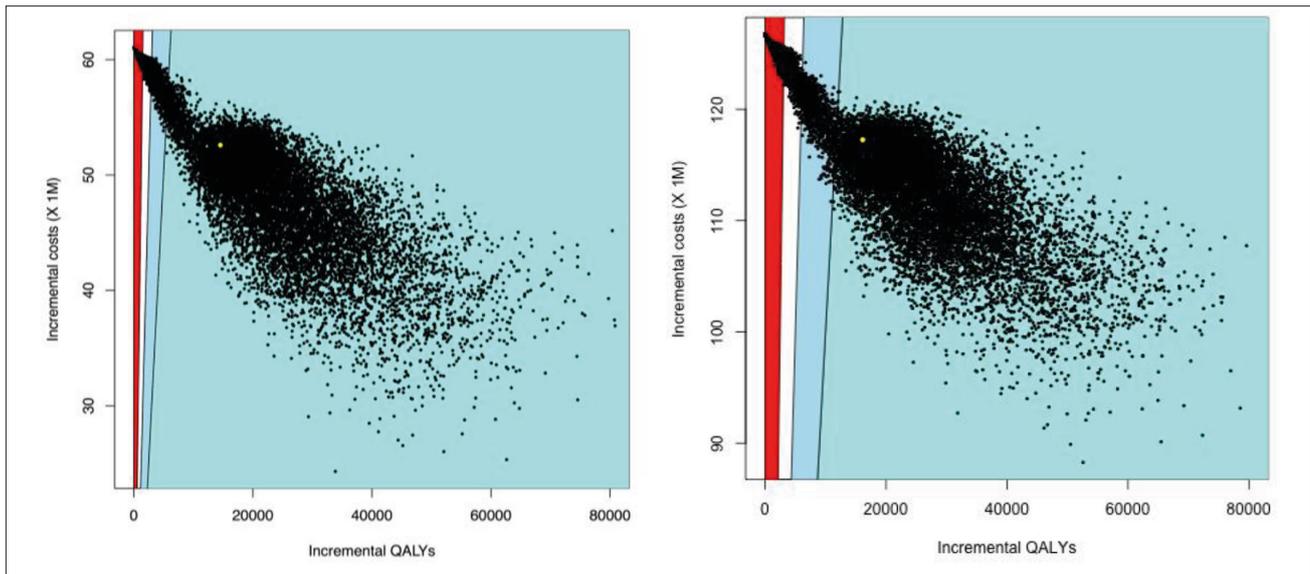


Fig. 4. Analisi di sensitività probabilistica dal punto di vista del SSN.



La Figura 4 riporta i risultati della PSA tenendo conto solo dei costi diretti. In particolare, nel confronto aQIV/QIVe, l'ICER risulta sotto i 5000 Euro/QALY nel 55,5% delle simulazioni e costo-efficace (sotto i 30.000 Euro/QALY) nel 68,7% delle simulazioni. Nel confronto hdQIV/QIVe l'ICER risulta sotto i 5.000 Euro/QALY nel 33% delle simulazioni, sotto i 10.000 nel 55,2% e costo-efficace (sotto i 30.000 Euro/QALY) nel 61,8% delle simulazioni.

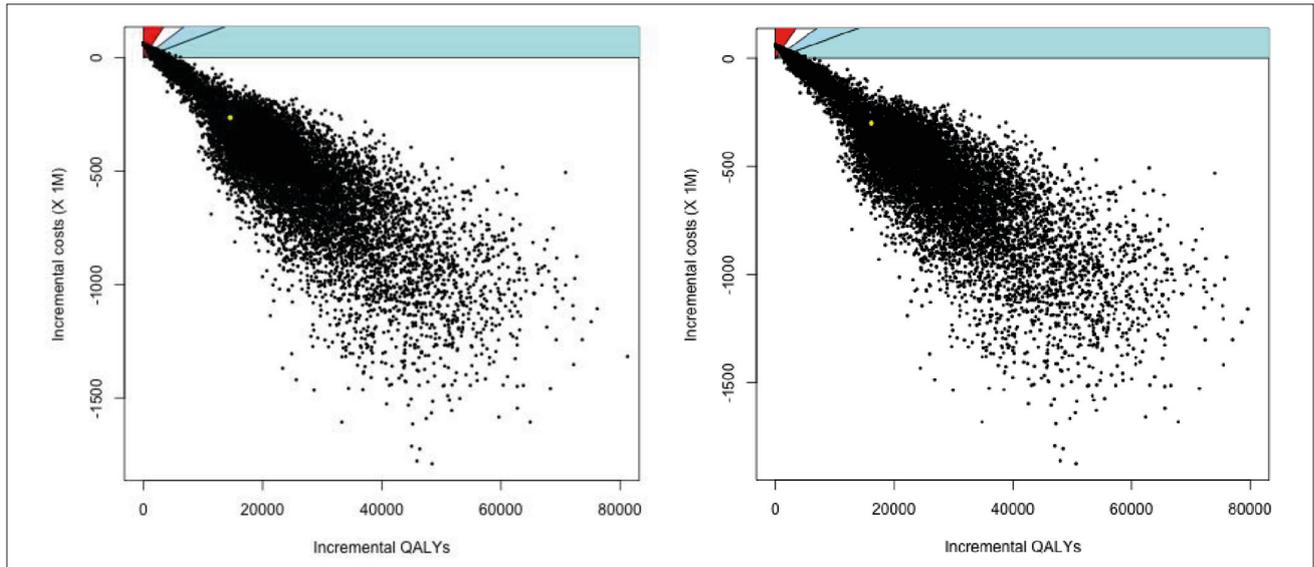
La Figura 5 riporta i risultati della PSA considerando anche i costi indiretti. In questo caso, nel confronto aQIV/QIVe, si ha un risparmio nel 64,2% delle simulazioni, mentre l'intervento è costo-efficace (sotto i 30.000 Euro/QALY) nel 76,3% dei casi. Nel confronto hdQIV/QIVe, si ha un risparmio nel 65,8% delle simulazioni, mentre l'intervento è costo-efficace (sotto i 30.000 Euro/QALY) nel 77,6% dei casi.

Discussione

Lo studio attuale fornisce una valutazione approfondita dei benefici clinici ed economici dell'introduzione dei vaccini adiuvati (aQIV) e ad alto dosaggio (hd-QIV) per la prevenzione dell'influenza stagionale, con un focus specifico sui soggetti over 60. Utilizzando dati aggiornati alla stagione 2023/24, l'analisi evidenzia l'appropriatezza dell'estensione della vaccinazione adiuvata alla fascia 60-64 anni, una coorte che, spesso a causa di comorbidità croniche, presenta un *burden* significativo di complicanze influenzali, con un alto rischio di ospedalizzazione e mortalità.

I risultati mostrano come l'introduzione del vaccino adiuvato MF59 aQIV per i soggetti over 60 determina una riduzione sostanziale dei casi sintomatici e dei

Fig. 5. Analisi di sensitività probabilistica dal punto di vista della società



decessi attribuibili all'influenza, ottenendo un ICER di 3.575 €/QALY guadagnato per il SSN, ampiamente inferiore alla soglia accettata di 30.000 €/QALY in Italia. Questo valore, supportato anche dalla riduzione dei costi indiretti per la società, come evidenziato nell'analisi di sensibilità, dimostra la convenienza economica dell'investimento, che si traduce in una riduzione della pressione sui servizi sanitari durante le stagioni influenzali. L'estensione alla fascia 60-64 anni, infatti, risulta strategica non solo per l'efficacia clinica ma anche per la sostenibilità economica, dimostrando la rilevanza di una protezione preventiva che miri a ridurre il numero di ricoveri ospedalieri e le complicanze.

Un ulteriore punto di forza di questo studio è rappresentato dall'utilizzo di dati di *real Vaccine Effectiveness* (VE) per stimare l'efficacia vaccinale nel mondo reale, aumentando l'affidabilità delle proiezioni riguardanti la riduzione di casi e costi. In particolare, il confronto *head-to-head* tra aQIV e hd-QIV mostra che, pur essendo entrambi i vaccini costo-efficaci, aQIV rappresenta l'opzione preferibile in termini di rapporto costo-efficacia per la popolazione over 60.

È importante notare che l'analisi effettuata è conservativa, essendo stata basata su un valore di efficacia relativa non statisticamente significativo. Infatti l'unico studio disponibile in letteratura che presentava risultati di rVE verso l'influenza confermata in laboratorio, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra aTIV e hdTIV nella popolazione over65 durante tre stagioni influenzali [15]. Ciò significa che i benefici reali della vaccinazione con aQIV potrebbero essere superiori a quelli stimati in questo studio.

Questo rafforza l'evidenza che aQIV sia una scelta ottimale per questa fascia di età, in grado di garantire una copertura vaccinale efficace a costi sostenibili.

I risultati evidenziati potrebbero beneficiare di ulteriori dati provenienti da studi *real-world* su hd-QIV, poiché al momento le stime sono basate principalmente su eviden-

ze internazionali. Inoltre, l'inclusione di studi specifici sulla qualità della vita associata all'influenza migliorerebbe la robustezza delle analisi di costo-utilità.

In conclusione, l'adozione di aQIV risulta una strategia vaccinale appropriata e altamente costo-efficace per la popolazione over 60, con particolare vantaggio per i soggetti over 65, dove l'evidenza del beneficio clinico ed economico è più marcata.

Questo studio fornisce una importante base di evidenze a supporto dell'adozione di aQIV come componente centrale nelle strategie di prevenzione dell'influenza stagionale in Italia, con potenziali benefici non solo per la salute pubblica ma anche per la sostenibilità economica del sistema sanitario.

Bibliografia

- [1] European Commission. Flud Tetra. European Commission Decision. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flud-tetra> (Accessed on: 23/11/2024).
- [2] Gasparini R, Mennini FS, Panatto D, Bonanni P, Bechini A, Ricciardi W, DE Waure C, Marcellusi A, Cicchetti A, Ruggeri M, Boccalini S. How can the results of Health Technology Assessment (HTA) evaluations applied to vaccinations be communicated to decision-makers and stakeholders? The ISPOR Rome Chapter Project. *J Prev Med Hyg* 2015;56:E150-4.
- [3] Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®-10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Health* 2017;20:244-50. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.010>.
- [4] Intesa Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025" e sul "Calendario nazionale vaccinale. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=95963&completo=true> (Accessed on: 23/11/2024).
- [5] De Waure C, Veneziano MA, Cadeddu C, Capizzi S, Specchia ML, Capri S, Ricciardi W. Economic value of influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:119-29. <https://doi.org/10.4161/hv.8.1.18420>.

- [6] Ministero della Salute. Circolare per la “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2024/25”. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 23/11/2024).
- [7] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. *QJPH* 2021;10(1).
- [8] Calabrò GE, Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Ferrero AM, Rizzo C, Trentini F, Merler S, Capri S, Specchia ML, Di Pietro ML, Mancinelli S, Sarnari L, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QJPH* 2019;8(5).
- [9] Boccalini S, Pariani E, Calabrò GE, DE Waure C, Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Rizzo C, Amodio E, Vitale F, Casuccio A, Di Pietro ML, Galli C, Bubba L, Pellegrinelli L, Villani L, D’Ambrosio F, Caminiti M, Lorenzini E, Fioretti P, Micale RT, Frumento D, Cantova E, Parente F, Trento G, Sottile S, Pugliese A, Biamonte MA, Giorgetti D, Menicacci M, D’Anna A, Ammoscato C, LA Gatta E, Bechini A, Bonanni P. Health Technology Assessment (HTA) of the introduction of influenza vaccination for Italian children with Fluenz Tetra®. *J Prev Med Hyg* 2021;62(2 Suppl 1):E1-E118. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2s1>.
- [10] Calabrò GE, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Domnich A, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Pugliese A, DI Pietro ML, Zanella B, Parente F, Trombetta CS, Saraceno G, Sottile S, Abreha FM, Giacchetta I, Properzi S, Santolini G, D’Ambrosio F, Maida A, Scardigno A, LA Gatta E, Petrella L, Bonanni P, DE Waure C. Health Technology Assessment: a value-based tool for the evaluation of healthcare technologies. Reassessment of the cell-culture-derived quadrivalent influenza vaccine: Flucelvax Tetra® 2.0. *J Prev Med Hyg* 2023;63(4 Suppl 1):E1-E140. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4s1>.
- [11] Trentini F, Pariani E, Bella A, Diurno G, Crottogini L, Rizzo C, Merler S, Ajelli M. Characterizing the transmission patterns of seasonal influenza in Italy: lessons from the last decade. *BMC Public Health* 2022;22:19. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12426-9>.
- [12] RespiVirNet (ex Influnet). Available at: <https://respivirnet.iss.it/default.aspx?ReturnUrl=%2f> (Accessed on: 23/11/2024).
- [13] Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00129-8).
- [14] Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017;35:4167-76. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.038>.
- [15] McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, Haag MDM. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis* 2024;146:107160. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>.
- [16] Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?lingua=italiano&id=37 (Accessed on: 23/11/2024).
- [17] 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:e0169801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169801>.
- [18] Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, Pelucchi C, Giaquinto C, Principi N. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect* 2011;62:379-87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.015>.
- [19] 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;18:629-34. <https://doi.org/10.1093/fampra/18.6.629>.
- [20] WHO. Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf?sequence=1> (Accessed on: 23/11/2024).
- [21] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health* 2013;16:e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>.
- [22] ISTAT. Tasso di sconto: ISTAT. Rapporto Annuale 2021 Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/259418> (Accessed on: 23/11/2024).
- [23] ISTAT. Popolazione ISTAT. Available at: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1 (Accessed on: 23/11/2024).
- [24] Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002673. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002673>.
- [25] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, Ricciardi W, Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>.
- [26] ISTAT. Prezzi al consumo. Dati definitivi; maggio 2021. Available at: https://www.istat.it/it/files//2021/06/CS_Prezzi-al-consumo_Def_Maggio2021.pdf (Accessed on: 23/11/2024).
- [27] SISAC. Struttura Interregionale Sanitari Convenzionati. Accordo collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale. Available at: http://www.sisac.info/aree/www.sisac.info/resources/MEDICINA_GENERALE/ACN_testo_integrato.pdf (Accessed on: 23/11/2024).
- [28] Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 1995;14:171-89. [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(94\)00044-5](https://doi.org/10.1016/0167-6296(94)00044-5).
- [29] Zorginstituut Nederland National Health Care Institute. Guideline for economic evaluations in healthcare, 2016. Available at: <https://english.zorginstituutnederland.nl/about-us/working-methods-and-procedures/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare> (Accessed on: 23/11/2024).
- [30] 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:e102634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102634>.
- [31] Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: Results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostatistics Public Health* 2015;12:e11457. <https://doi.org/https://doi.org/10.2427/11457>.
- [32] Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1867-73. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1469368>.

Appendice

Tab. A1. ILI riportate.

ILI riportate per fascia di età dal 2010 al 2024				
Stagione	0-5 anni	5-14 anni	15-64 anni	>=65 anni
2010/2011	250.6976514	196.9894595	80.31017966	27.04239014
2011/2012	221.5148861	127.0350471	72.03650644	36.51560611
2012/2013	255.7813679	186.7109475	88.3534184	36.73839676
2013/2014	205.8629214	117.5979648	69.08865474	31.3130974
2014/2015	246.4612361	168.7852136	95.97753288	45.31423794
2015/2016	221.27	160.39	69.3	28.3
2016/2017	219.7215837	126.3902353	83.97352463	48.80435881
2017/2018	375.8681134	207.2919924	131.5699555	73.95791195
2018/2019	363.17	192.32	125.4	61.13
2019/2020	318.36	198.95	118.44	54.74
2021/2022	324.22	134.65	106.18	55.52
2022/2023	696.87	342.94	217.5	120.76
2023/2024	618.44	267.96	248.11	147.98

Tab. A2. Proporzioni di positivi per *strain* e stagione.

Proporzioni di campioni testati positivi divisi per <i>strain</i> e stagione				
Stagione	Strain	Casi positivi	Test totali	Percentuale
2014-2015	A/H1	501	2655	18,87%
2014-2015	A/H3	553	2655	20,83%
2014-2015	B	299	2655	11,26%
2015-2016	A/H1	125	2783	4,49%
2015-2016	A/H3	343	2783	12,32%
2015-2016	B	831	2783	29,86%
2016-2017	A/H1	10	2154	0,46%
2016-2017	A/H3	896	2154	41,60%
2016-2017	B	35	2154	1,62%
2017-2018	A/H1	431	2437	17,69%
2017-2018	A/H3	23	2437	0,94%
2017-2018	B	1038	2437	42,59%
2018-2019	A/H1	602	2571	23,42%
2018-2019	A/H3	598	2571	23,26%
2018-2019	B	3	2571	0,12%
2019-2020	A/H1	220	2491	8,83%
2019-2020	A/H3	371	2491	14,89%
2019-2020	B	445	2491	17,86%
2021-2022	A/H1	2	980	0,20%
2021-2022	A/H3	156	980	15,92%
2022-2023	A/H1	171	5325	3,21%
2022-2023	A/H3	931	5325	17,48%
2022-2023	B	290	5325	5,45%
2023-2024	A/H1	1277	7142	17,88%
2023-2024	A/H3	55	7142	0,77%
2023-2024	B	181	7142	2,53%

Tab. A3. Coperture vaccinali per anno ed età.

Stagione	Coperture vaccinali								Totale
	6-23 m	2-4 a	5-8 a	9-14	15-17	18-44	45-64	≥65	
2010-11	2,8	4,4	4,2	3,7	3,5	3,5	11,5	60,2	17,2
2011-12	2,2	4,2	4,5	3,4	3,6	3,4	12,1	62,7	17,9
2012-13	1,5	2,6	2,6	2,0	2,1	2,1	9,0	54,2	14,9
2013-14	1,3	2,5	2,6	2,1	2,3	2,5	9,5	55,4	15,6
2014-15	1,1	1,8	1,9	1,5	1,5	1,9	7,5	48,6	13,6
2015-16	1,1	1,8	1,8	1,4	1,6	1,8	7,7	49,9	13,9
2016-17	1,5	2,6	2,4	1,8	1,9	2,2	8,5	52,0	15,1
2017-18	1,4	2,4	2,2	1,8	2,5	2,2	8,7	52,7	15,3
2018-19	1,7	3,1	2,5	1,8	2,2	2,6	8,9	53,1	15,8
2019-20	2,8	4,2	3,1	1,9	1,9	3,1	9,6	54,6	16,8
2021-22	7	17,4	12,2	4,4	2,5	4,2	13,7	58,1	20,5
2022-23	7,2	9,2	22,6	4,9	2,1	4,1	13,3	56,7	20,2
2023-24	9,8	16,7	11,7	4,6	1,9	3,7	11,8	53,3	18,9

Tab. A4. Efficacia vaccinale per anno e *strain*.

	Efficacia sul campo dei vaccini Antinfluenzali		
	A/H1	B	A/H3
2010-2011	55,0%	-	50,0%
2011-2012	-	25,0%	-
2012-2013	50,4%	-	49,3%
2013-2014	47,5%	29,7%	-
2014-2015	54,2%	14,4%	48,0%
2015-2016	31,9%	33,0%	9,3%
2016-2017	-	38,0%	-
2017-2018	68,0%	-	39,0%
2018-2019	71,0%	47,0%	
2019-2020	48,0%	57,0%	62,0%
2021-2022	79,0%		36,0%
2022-2023	49,0%	80,0%	45,0%
2023-2024	53,0%		30,0%

Tab. A5. Tasso di trasmissione e suscettibilità stimati per anno, classi di età e strain.

Stagione	Media (Intervallo di confidenza)											
	Tasso di trasmissione			Suscettibilità 5-14			Suscettibilità 15-64			Suscettibilità 65+		
	A/H1	A/H3	b									
2010	0,021529 (0,021515- 0,021542)	NA	0,014110 (0,014101- 0,014119)	0,575243 (0,568924- 0,581562)	NA	1,362535 (1,361389- 1,363681)	0,255145 (0,254940- 0,255351)	NA	0,265881 (0,265450- 0,266311)	0,575243 (0,568924- 0,581562)	NA	1,362535 (1,361389- 1,363681)
2011	NA	0,020555 (0,020538- 0,020571)	NA	NA	0,878953 (0,876002- 0,881905)	NA	NA	0,224139 (0,223891- 0,224387)	NA	NA	0,878953 (0,876002- 0,881905)	NA
2012	0,015224 (0,015215- 0,015232)	NA	0,013442 (0,013434- 0,013450)	1,211251 (1,208120- 1,214382)	NA	0,013442 (0,013434- 0,013450)	0,402687 (0,402428- 0,402945)	NA	0,340239 (0,339912- 0,340566)	1,211251 (1,208120- 1,214382)	NA	1,115271 (1,113245- 1,117297)
2013	0,014895 (0,014859- 0,014932)	0,012673 (0,012648- 0,012697)	NA	1,548476 (1,546602- 1,550350)	1,610143 (1,608218- 1,612067)	NA	0,435017 (0,433866- 0,436167)	0,439916 (0,438803- 0,441029)	NA	1,548476 (1,546602- 1,550350)	1,610143 (1,608218- 1,612067)	NA
2014	0,017742 (0,017732- 0,017751)	0,015755 (0,015744- 0,015766)	0,014284 (0,014263- 0,014305)	1,173224 (1,172111- 1,174338)	1,335674 (1,334584- 1,336764)	1,400015 (1,398456- 1,401574)	0,317983 (0,317725- 0,318241)	0,265645 (0,265254- 0,266036)	0,337675 (0,336964- 0,338386)	1,173224 (1,172111- 1,174338)	1,335674 (1,334584- 1,336764)	1,400015 (1,398456- 1,401574)
2015	0,017197 (0,017173- 0,017221)	0,013402 (0,013379- 0,013425)	0,016054 (0,016038- 0,016069)	1,258250 (1,256446- 1,260053)	1,744195 (1,741406- 1,746984)	1,059077 (1,056166- 1,061988)	0,350114 (0,349280- 0,350948)	0,324196 (0,323174- 0,325218)	0,163375 (0,162704- 0,164046)	1,258250 (1,256446- 1,260053)	1,744195 (1,741406- 1,746984)	1,059077 (1,056166- 1,061988)
2016	NA	0,015918 (0,015913- 0,015924)	NA	NA	1,483725 (1,481830- 1,485621)	NA	NA	0,334280 (0,334092- 0,334469)	NA	NA	1,483725 (1,481830- 1,485621)	NA
2017	0,024277 (0,024264- 0,024290)	NA	0,014939 (0,014934- 0,014944)	0,507053 (0,502985- 0,511121)	NA	1,262556 (1,260614- 1,264498)	0,196696 (0,196562- 0,196830)	NA	0,348843 (0,348676- 0,349010)	0,507053 (0,502985- 0,511121)	NA	1,262556 (1,260614- 1,264498)
2018	0,019085 (0,019077- 0,019094)	0,016150 (0,016142- 0,016159)	NA	0,917757 (0,915744- 0,919769)	1,493539 (1,491975- 1,495104)	NA	0,299853 (0,299629- 0,300077)	0,293713 (0,293422- 0,294005)	NA	0,917757 (0,915744- 0,919769)	1,493539 (1,491975- 1,495104)	NA
2019	0,016568 (0,016553- 0,016582)	0,016734 (0,016723- 0,016744)	0,014016 (0,014005- 0,014026)	1,230167 (1,228908- 1,231426)	1,396144 (1,394528- 1,397761)	1,091053 (1,087919- 1,094187)	0,348846 (0,348412- 0,349279)	0,264836 (0,264462- 0,265209)	0,260485 (0,260067- 0,260903)	1,230167 (1,228908- 1,231426)	1,396144 (1,394528- 1,397761)	1,091053 (1,087919- 1,094187)
2021	0,017831 (0,017817- 0,017845)	0,020481 (0,020470- 0,020492)	NA	1,186784 (1,184054- 1,189514)	0,900629 (0,895873- 0,905385)	NA	0,306589 (0,306176- 0,307001)	0,234449 (0,234239- 0,234658)	NA	1,186784 (1,184054- 1,189514)	0,900629 (0,895873- 0,905385)	NA
2022	NA	0,031966 (0,031932- 0,032001)	NA	NA	0,550043 (0,548936- 0,551151)	NA	NA	0,152440 (0,152249- 0,152632)	NA	NA	0,550043 (0,548936- 0,551151)	NA
2023	0,016095 (0,016069- 0,016121)	0,029431 (0,029396- 0,029466)	NA	1,336009 (1,334607- 1,337411)	0,651001 (0,650238- 0,651765)	NA	0,346202 (0,345403- 0,347001)	0,181148 (0,180904- 0,181392)	NA	1,336009 (1,334607- 1,337411)	0,651001 (0,650238- 0,651765)	NA

Tab. A6. R0 stimati per anno e sottotipo virale.

	A/H1			A/H3			B		
	5%	median	95%	5%	median	95%	5%	median	95%
2010	1,234	1,254	1,27	NA	NA	NA	1,184	1,186	1,187
2011	NA	NA	NA	1,255	1,287	1,304	NA	NA	NA
2012	1,158	1,159	1,16	NA	NA	NA	1,198	1,2	1,202
2013	1,146	1,149	1,151	1,155	1,157	1,158	NA	NA	NA
2014	1,178	1,182	1,185	1,173	1,176	1,178	1,148	1,15	1,152
2015	1,135	1,139	1,142	1,155	1,157	1,158	1,19	1,193	1,198
2016	NA	NA	NA	1,187	1,188	1,19	NA	NA	NA
2017	1,365	1,389	1,412	NA	NA	NA	1,198	1,199	1,201
2018	1,204	1,209	1,217	1,178	1,18	1,185	NA	NA	NA
2019	1,151	1,154	1,156	1,165	1,168	1,172	1,17	1,172	1,173
2021	1,079	1,082	1,085	1,168	1,182	1,2	NA	NA	NA
2022	NA	NA	NA	1,665	1,728	1,789	NA	NA	NA
2023	1,08	1,082	1,085	1,559	1,601	1,684	NA	NA	NA

Elementi chiave per il processo decisionale

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, ANDREA ORSI^{3,4,5}, ALEXANDER DOMINICH⁵, ANDREA PUGLIESE⁶,
VINCENZO PAOLOZZI³, FLORIANA D'AMBROSIO⁷, ANNA NISTICO⁷, ROBERTO RICCIARDI², SARA SOTTILE⁶,
FRANCESCA DI SERAFINO⁸, CATERINA RIZZO⁸, WALTER RICCIARDI⁷

¹Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

²VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, Genova; ⁴Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova; ⁵UO Igiene IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ⁶Dipartimento di Matematica, Università di Trento, Trento; ⁷Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁸Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Questo capitolo sintetizza gli aspetti più rilevanti emersi dalla valutazione HTA condotta.

Il *burden* dell'influenza stagionale nella popolazione adulta e anziana italiana

Sebbene limitati, i dati descritti nel presente report offrono un quadro generale sull'impatto clinico, epidemiologico ed economico dell'influenza stagionale in Italia, confermando un *burden* di malattia considerevole, sia in termini di esiti di salute sia di aggravio dei costi per il SSN, per le famiglie e per la società. Tra le complicanze più frequenti nella popolazione adulta/anziana, emerge maggiore predominanza di sequele respiratorie, in particolare di quadri severi di polmoniti, insufficienza respiratoria e ARDS. Più limitati sono risultati i dati relativi alle ospedalizzazioni, con tassi variabili tra 0,1-5,0%, e mortalità, per la quale tassi oltre sei volte superiori rispetto alla popolazione generale sono emersi a carico degli anziani, con la maggior parte dei decessi correlati all'influenza (65-96%) riguardanti persone di età pari o superiore ai 65 anni. Relativamente ai costi derivanti dalla gestione dell'influenza, sono state stimate cifre di €250 annui, per i quali i principali *driver* di costo sono risultati i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività (88%) e i costi sanitari diretti per spese mediche e farmacologiche (10%). In aggiunta ai costi sanitari diretti, infatti, con cifre anche superiori a €3.353 per accessi ospedalieri nella popolazione over 50 anni, un importante onere è risultato derivare dai costi indiretti conseguenti l'infezione. Valori superiori sono invece esitati dalla stima della perdita di produttività di operatori sanitari e popolazione adulta con condizioni cliniche predisponenti l'infezione, dimostrando come i costi legati all'assenza dal lavoro possano essere più elevati soprattutto per le fasce più produttive della popolazione (40-59 anni). Alla luce di un così rilevante carico di malattia, emerge chiaramente la necessità di implementare sistemi di prevenzione e controllo dell'influenza, superando barriere ideologiche, politiche ed economiche a favore di evidenze scientifiche che guidino un approccio globale per la tutela della salute delle popolazioni.

La vaccinazione antinfluenzale nella popolazione adulta/anziana in Italia

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025, che raccomanda la vaccinazione antinfluenzale negli adulti di età ≥ 60 anni, riporta, tra gli obiettivi di copertura vaccinale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale, rimandando comunque alle indicazioni riportate nella Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025".

Nonostante tali raccomandazioni, l'alta incidenza dell'influenza nella popolazione, l'elevato impatto sanitario e socio-economico della malattia e delle sue complicanze e la disponibilità di vaccini efficaci, sicuri e costo-efficaci, le coperture vaccinali restano ancora ben al di sotto del valore raccomandato. Risulta, quindi, indispensabile proporre interventi di Sanità Pubblica che possano essere in grado di determinare una svolta migliorativa nella lotta all'influenza ed implementare strategie preventive mirate ed efficaci, volte a migliorare la gestione dei diversi presidi antinfluenzali, assegnando a ogni fascia di popolazione il vaccino più appropriato. L'attuale offerta vaccinale antinfluenzale offre un ampio ventaglio di possibilità, consentendo una personalizzazione dell'assistenza anche in ambito di prevenzione primaria e rispondendo a criteri di appropriatezza, sia clinica che organizzativa. Nella stagione influenzale 2021-2022 sono stati introdotti due nuovi vaccini specifici per la popolazione anziana (≥ 65 anni), ossia il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59 e il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio. Sulla base dei dati disponibili e dell'appropriatezza vaccinale, anche la Circolare Ministeriale del 20 maggio 2024, riporta una raccomandazione precisa sull'utilizzo di questi due vaccini per la popolazione over 65.

L'importanza di politiche di prevenzione sanitaria focalizzate anche sulla popolazione adulta e in età avanzata è stata sottolineata, negli ultimi anni, dalle principali autorità internazionali ed europee; anche in Italia sarà necessario e fondamentale lavorare ancora per diffondere il più possibile la cultura della prevenzione e il valore complessivo della vaccinazione antinfluenzale, soprattutto per le categorie più vulnerabili della popolazione.

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio

Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio (IV-HD) rappresenta un'importante innovazione nella protezione della popolazione più anziana, caratterizzata da una maggiore vulnerabilità alle complicanze influenzali. L'influenza è una minaccia globale che causa ogni anno milioni di casi gravi e centinaia di migliaia di decessi, con un impatto significativo tra gli anziani, a causa di una maggiore suscettibilità legata all'immunosenescenza. La vaccinazione standard, pur essenziale, ha mostrato un'efficacia limitata in questa popolazione. Per rispondere a questa necessità, è stato sviluppato l'IV-HD, una formulazione con una quantità di emoagglutina quattro volte superiore rispetto ai vaccini standard, pensata per migliorare la risposta immunitaria e ridurre l'incidenza delle complicanze influenzali.

Gli studi clinici e le meta-analisi condotti finora hanno evidenziato come l'IV-HD offra benefici concreti rispetto al vaccino standard. In particolare, è stato dimostrato che il vaccino IV-HD riduce significativamente i casi di influenza confermata in laboratorio, soprattutto per il ceppo A(H3N2), associato a esiti più gravi negli anziani. L'IV-HD si è rivelato efficace nel migliorare la risposta immunitaria complessiva, con un profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole. Questi risultati sottolineano il potenziale del vaccino IV-HD come strategia mirata per ridurre il peso dell'influenza nelle fasce più vulnerabili della popolazione.

Nonostante i risultati promettenti, restano alcuni aspetti da approfondire, in particolare l'efficacia del vaccino IV-HD nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e nei pazienti immunocompromessi. Inoltre, la variabilità nella circolazione dei ceppi influenzali e le differenze nella durata degli studi rappresentano sfide da affrontare.

Il vaccino quadrivalente IV-HD è considerato una delle opzioni preferenziali per gli anziani nella maggior parte dei Paesi. Sebbene altri fattori come accessibilità e costi influenzino le raccomandazioni nazionali, l'IV-HD offre una protezione superiore rispetto ai vaccini standard contro l'influenza e le complicanze correlate, risultando una scelta preferibile per la popolazione anziana.

Il vaccino adiuvato con MF59: efficacia comparativa rispetto al vaccino ad alto dosaggio e immunogenicità nella popolazione di età 60-64 anni

Mentre i vantaggi (sia in termini di immunogenicità sia in termini di efficacia sul campo) di aTIV/aQIV rispetto ai vaccini "standard" nella popolazione anziana di età ≥ 65 anni sono ampiamente documentati, le evidenze circa (i) rVE di aTIV/aQIV vs hdTIV/hdQIV e (ii) *performance* di aTIV/aQIV nella popolazione di età 60-64 anni risultano più limitate. Dall'analisi di letteratura eseguita nell'ambito del presente aggiornamento è emerso quanto segue:

- non vi sono RCT che confrontino l'efficacia (*efficacy*) relativa di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV e pertanto le evidenze sulla loro performance comparativa sono limitate agli studi osservazionali;
- l'unico studio di tipo caso-controllo a test negativo con l'esito di ICL, la quale può essere considerata il "gold standard" per gli studi di rVE, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra aTIV e hdTIV nella popolazione over65 durante tre stagioni influenzali;
- i dati di rVE di aTIV/aQIV rispetto a hdTIV/hdQIV nei confronti di influenza codificata, l'esito che presenta un alto livello di specificità, sono inconclusivi e presentano una variazione nella direzione di effetto a seconda del modello utilizzato, della stagione influenzale e dello sponsor dello studio. Tuttavia, qualora la differenza tra i due vaccini è statisticamente significativa, la misura di effetto risulta generalmente esigua;
- l'utilizzo di altri esiti potenzialmente ascrivibili all'influenza meno specifici (es., prevenzione degli eventi cardio-respiratori) è pressoché limitato agli studi condotti dall'industria farmaceutica. Le stime di rVE di aTIV/aQIV vs hdTIV/hdQIV variano a seconda dell'esito utilizzato e dello sponsor dello studio. Le misure di effetto sono analogamente esigue;
- Negli adulti di età 60-64 anni, i dati disponibili sull'utilizzo di aTIV/aQIV sono limitati a uno studio sull'immunogenicità, nel quale aQIV ha dimostrato qualche vantaggio rispetto a QIVe nei confronti dell'influenza A. Tuttavia, considerando che la risposta immune misurata tramite saggio HI è un correlato di protezione imperfetto, non è chiaro se questo vantaggio possa tradursi in una maggiore efficacia vaccinale. Ulteriori studi sull'*efficacy* e/o *effectiveness* in questa fascia di età sono necessari.

Nella popolazione di età ≥ 65 anni i dati attualmente disponibili non permettono di stabilire la preferenza tra aTIV/aQIV e hdTIV/hdQIV. Pertanto, negli anziani over 65 entrambi i vaccini (sia aTIV/aQIV sia hdTIV/hdQIV) dovrebbero essere utilizzati in preferenza ai vaccini non adiuvati a dosaggio standard. Nella popolazione di età 60-64 anni, i dati di immunogenicità disponibili sono insufficienti al fine di stabilire alcuna preferenza di aTIV/aQIV. Pertanto, in questa fascia di età aTIV/aQIV può essere considerato come un'opzione tra tutte le tipologie di vaccini attualmente disponibili per i soggetti di età 60-64 anni. Queste conclusioni sono in linea con le più recenti raccomandazioni del Ministero della Salute.

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino aQIV nella popolazione italiana di età superiore ai 60 anni

Utilizzando dati aggiornati alla stagione 2023/24, l'analisi economica condotta nel presente HTA evidenzia l'appropriatezza dell'estensione della vaccinazione adiuvata alla fascia 60-64 anni, una coorte che, spesso a causa di comorbidità croniche, presenta un *burden*

significativo di complicanze influenzali, con un alto rischio di ospedalizzazione e mortalità.

I risultati mostrano come l'introduzione del vaccino adiuvato MF59 aQIV per i soggetti over 60 determina una riduzione sostanziale dei casi sintomatici e dei decessi attribuibili all'influenza, ottenendo un ICER di 3.575 €/QALY guadagnato per il SSN, ampiamente inferiore alla soglia accettata di 30.000 €/QALY in Italia. Questo valore, supportato anche dalla riduzione dei costi indiretti per la società, dimostra la convenienza economica dell'investimento, che si traduce in una riduzione della pressione sui servizi sanitari durante le stagioni influenzali. L'estensione alla fascia 60-64 anni, infatti, risulta strategica non solo per l'efficacia clinica ma anche per la sostenibilità economica, dimostrando la rilevanza di una protezione preventiva che miri a ridurre il numero di ricoveri ospedalieri e le complicanze.

Un ulteriore punto di forza di questo studio è rappresentato dall'utilizzo di dati di *real Vaccine Effectiveness* (VE) per stimare l'efficacia vaccinale nel mondo reale, aumentando l'affidabilità delle proiezioni riguardanti la riduzione di casi e costi. In particolare, il confronto *head-to-head* tra aQIV e hd-QIV mostra che, pur essendo entrambi i vaccini costo-efficaci, aQIV rappresenta l'opzione preferibile in termini di rapporto costo-efficacia per la popolazione over 60. È importante notare che l'analisi effettuata è conservativa, essendo stata basata

su un valore di efficacia relativa non statisticamente significativo.

Questo rafforza l'evidenza che aQIV sia una scelta ottimale per questa fascia di età, in grado di garantire una copertura vaccinale efficace a costi sostenibili.

I risultati evidenziati potrebbero beneficiare di ulteriori dati provenienti da studi *real-world* su hd-QIV, poiché al momento le stime sono basate principalmente su evidenze internazionali. Inoltre, l'inclusione di studi specifici sulla qualità della vita associata all'influenza migliorerebbe la robustezza delle analisi costo-utilità.

Raccomandazioni finali

I risultati di questa valutazione di HTA indicano che l'adozione di aQIV risulta una strategia vaccinale appropriata e altamente costo-efficace per la popolazione over 60, con particolare vantaggio per i soggetti over 65, dove l'evidenza del beneficio clinico ed economico è più marcata.

I risultati di questo HTA forniscono, pertanto, una importante base di evidenze a supporto dell'adozione di aQIV come componente centrale nelle strategie di prevenzione dell'influenza stagionale in Italia, con potenziali benefici non solo per la salute pubblica ma anche per la sostenibilità economica del sistema sanitario.