



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

Come scegliere il vaccino antinfluenzale

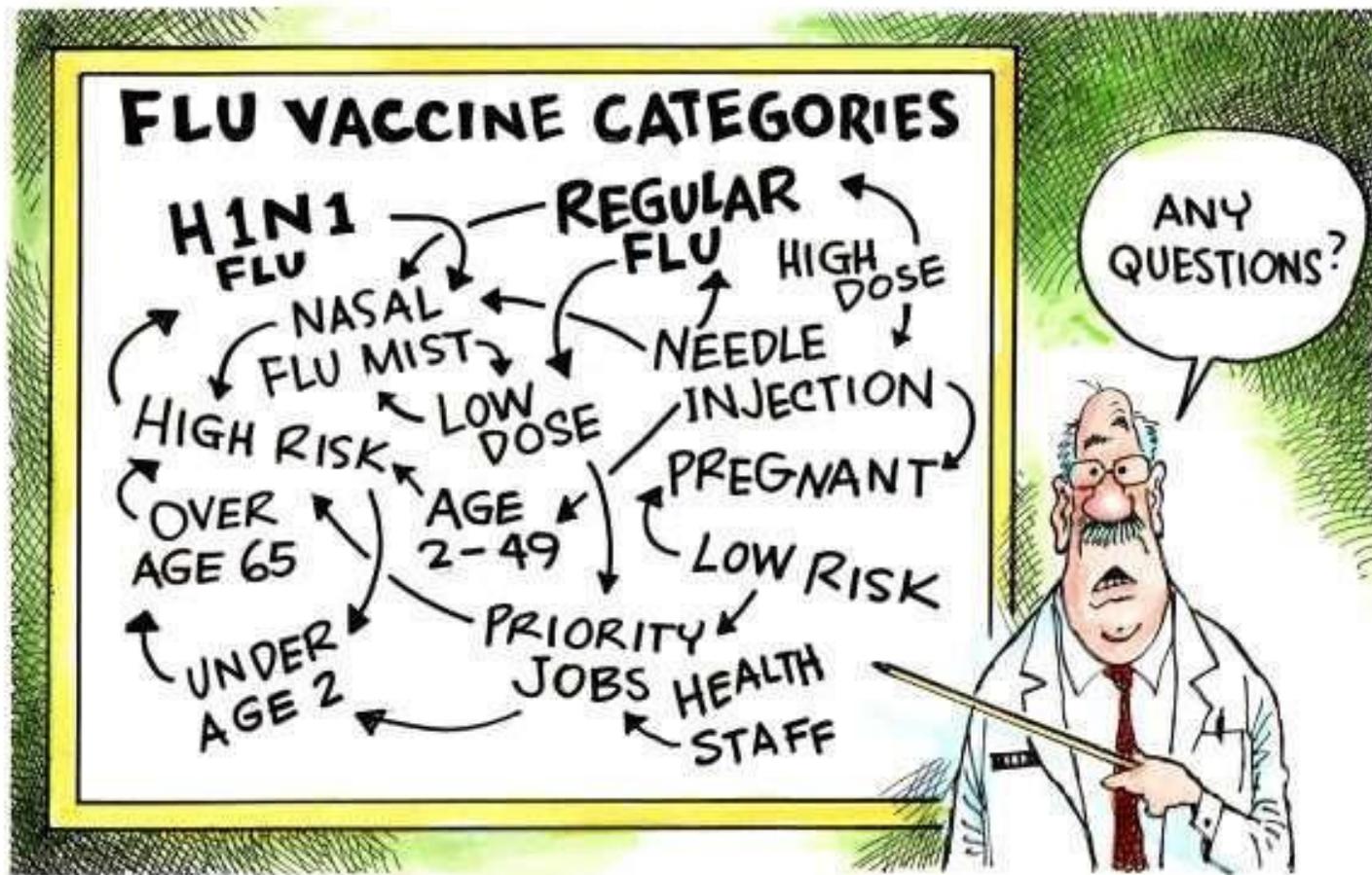
Fabrizio Pregliasco

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

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

FIMMG®
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Meds
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI



DAVE GRANLUND © www.davegranlund.com

Complicanze associate all'influenza

Influenza può causare l'insorgenza di:

Aumento di 3 volte dell'attività del virus è associato ad un incremento dell'incidenza dell'ictus del 6%



Complicanze più frequenti: polmonite primaria, polmonite secondaria da sovrinfezione batterica, polmonite nell'ospite immunocompromesso



Associazione statisticamente significativa tra la sindrome simil-influenzale e l'infarto miocardico acuto (Odds ratio: 1,2-3,7)



Influenza può causare la riacutizzazione di:

I virus respiratori (*in primis*, quello dell'influenza) sono associati con 40-60% di tutte le riacutizzazioni di BPCO



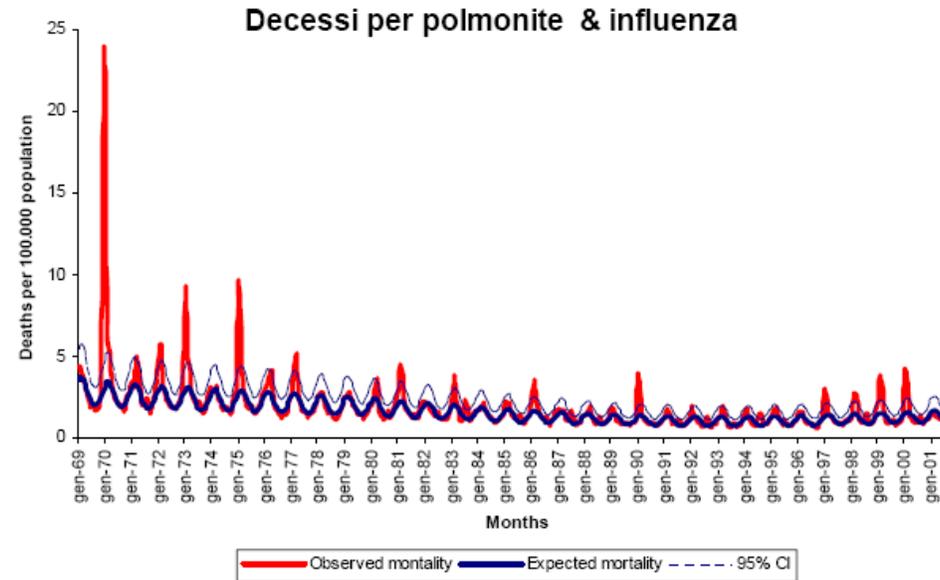
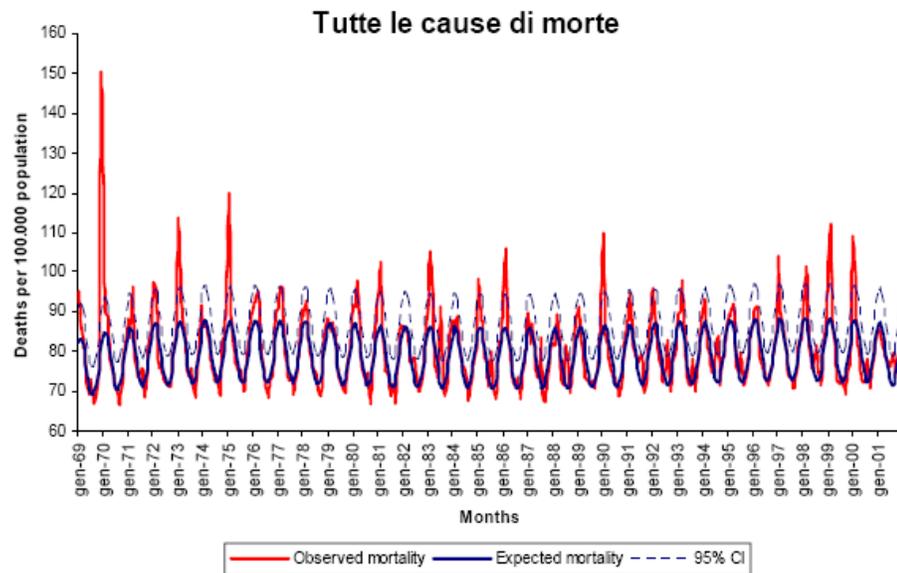
Il virus influenzale può aggravare ulteriormente l'infiammazione delle vie respiratorie, innescando attacchi d'asma e aggravando i sintomi



L'infiammazione associata all'influenza può causare la destabilizzazione delle placche aterosclerotiche, inducendo la sindrome coronarica acuta



Eccesso di Mortalità dovuto all'influenza in Italia; 1969-2001



- Nel periodo considerato: stimati **320.000** decessi in eccesso attribuibili ad influenza
- EM medio annuale per tutte le cause: **10.000 decessi** (range 0-57.000).
- EM medio annuale per polmonite ed influenza: **1.800 decessi** (range 0-20.500)

Costi influenza (Italia)

- Costo complessivo **3,5-4 miliardi di euro**
- **10%** circa di tutte le assenze dal lavoro (media **4,8 giorni**)
- Costo caso di influenza: **330** euro + costi sociali indiretti (inattività lavorativa) circa **1000** euro. Se ospedalizzato **3-6 mila** euro.
- Vaccino per ogni soggetto over 65 = riduzione di **€135,11** (€65.44 - €167.23) della spesa sanitaria
- Vaccinare tutti i cittadini tra i 50 e i 64 anni = costo **76 milioni €**, risparmio per il SSN pari a **746 milioni €**

Silvia Sperandio, *L'influenza metterà a letto quattro milioni di italiani. Costi per 4 miliardi*, Sole 24 ore, 7 gennaio 2015. Disponibile su <http://www.ilsole24ore.com/art/notizie/2015-01-05/l-influenza-inizia-sua-corsa-mettera-letto-4-milioni-italiani-costi-4-miliardi-euro-221019.shtml?uuid=AB37WIZC>

Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, Bettoncelli G., *Economic evaluation of clinical influenza in Italy*. Int J Med (London) 2005; 7: 14-20.

Lai et al. - *Burden of the 1999–2008 seasonal influenza epidemics in Italy* - Human Vaccines 7: Supplement, 217-225; January/February 2011; © 2011 Landes Bioscience.

EFFETTI POSITIVI DELLA VACCINAZIONE



-60%

Riduzione dell'incidenza di **complicazioni**²⁻³



-80%

Riduzione stimata dei **decessi** negli anziani²⁻³



-70/90%

Prevenzione stimata delle **malattie correlate** all'influenza negli adulti²⁻³



CASE STUDY: *elaborazione DATI STUDIO HTA VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO*

EFFETTI DELLA COPERTURA VACCINALE DEL 50% DELLA POPOLAZIONE OVER 65 CON VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO

(confronto rispetto all'attuale utilizzo di diverse tipologie di vaccino: Trivalente classico, Intradermico, Quadrivalente)



Riduzione
29 MILA
casi di
influenza

Riduzione
3 MILA
casi di
complicanze

Riduzione
1000
ospedalizzazioni



Costo medio di una stagione influenzale in Italia ammonta a **1,3 miliardi di euro**.

Ogni caso di influenza costa in media (in termini di costi sociali diretti ovvero visite, diagnostica, farmaci), complessivamente, **330 euro** e con l'ospedalizzazione il costo sale fino a **3-6 mila euro**.

La governance della vaccinazione antinfluenzale in Italia



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E
PROFILASSI INTERNAZIONALE
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

ALLEGATO 1

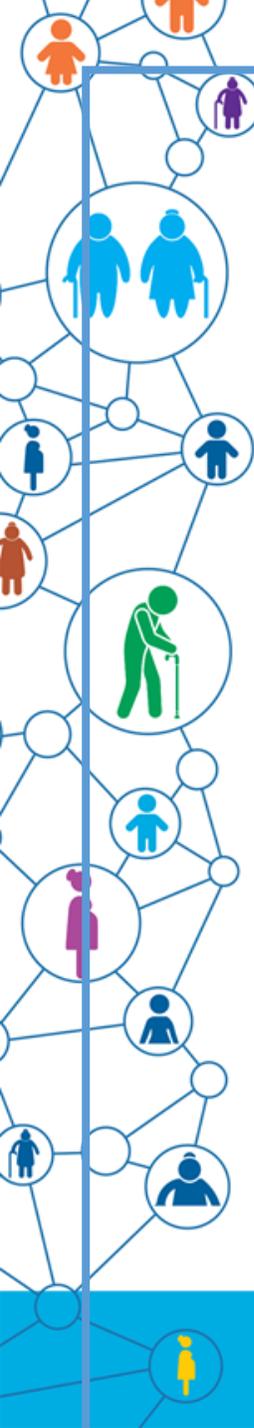
**OGGETTO: PREVENZIONE E CONTROLLO
DELL'INFLUENZA: RACCOMANDAZIONI PER
LA STAGIONE 2016-2017**

- Emessa ogni **anno all'inizio di Agosto**
- Fissa i target di copertura
 - **75% minimo**
 - **95% ottimale**
- Specifica la tipologia di vaccini disponibili e utilizzabili per la campagna
- Individua le categorie a rischio a cui la vaccinazione è offerta **GRATUITAMENTE**



Circolare ministeriale: Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni

- Soggetti con età pari o superiore ai 65 anni
- Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti affetti da malattie croniche (omissis)
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con ASA, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
- Donne **in gravidanza**
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti
- **Medici e personale sanitario** di assistenza
- Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani



VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE COPERTURE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

PER 100 ABITANTI

Stagioni 1999-00 / 2018-19

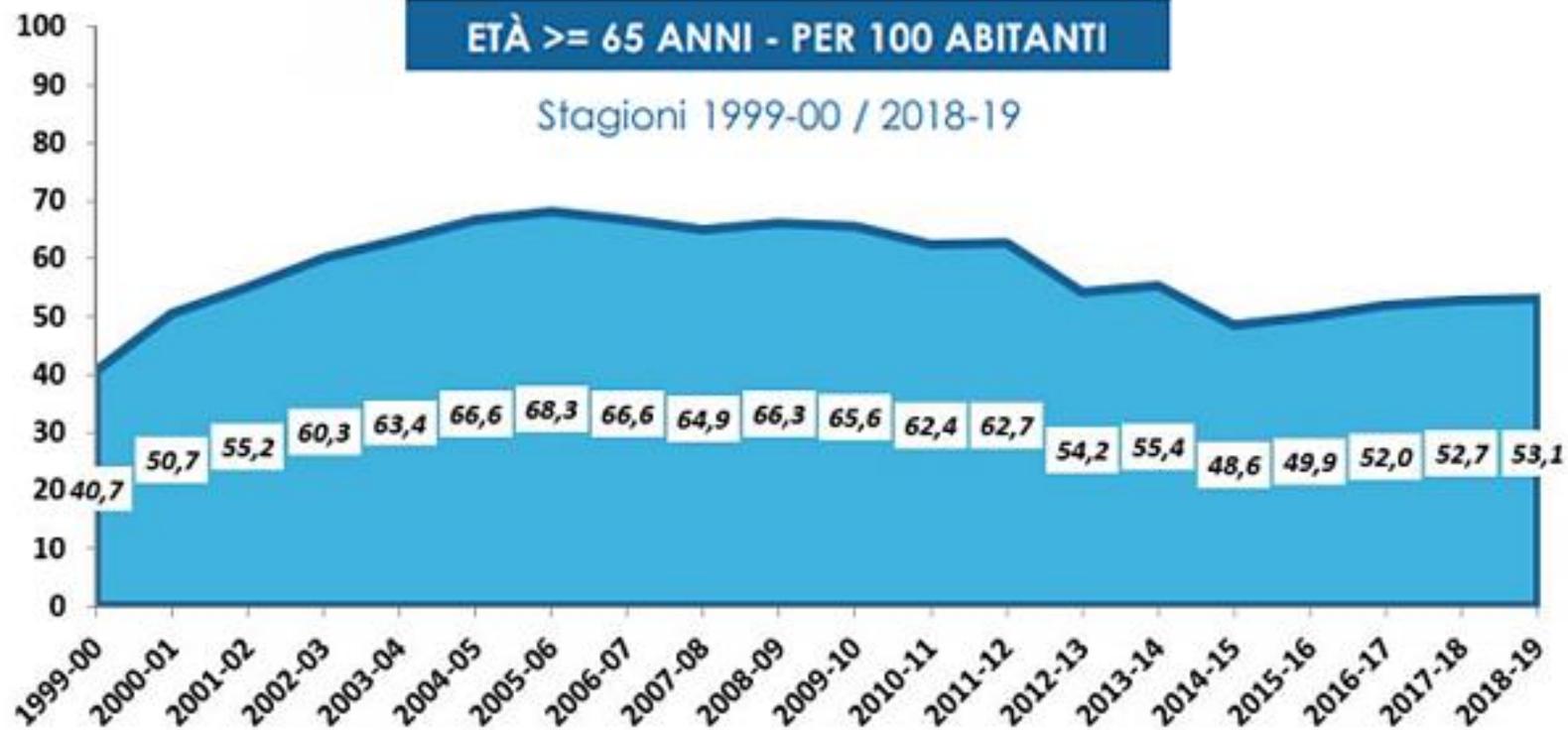




VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE COPERTURE NELLA FASCIA DI

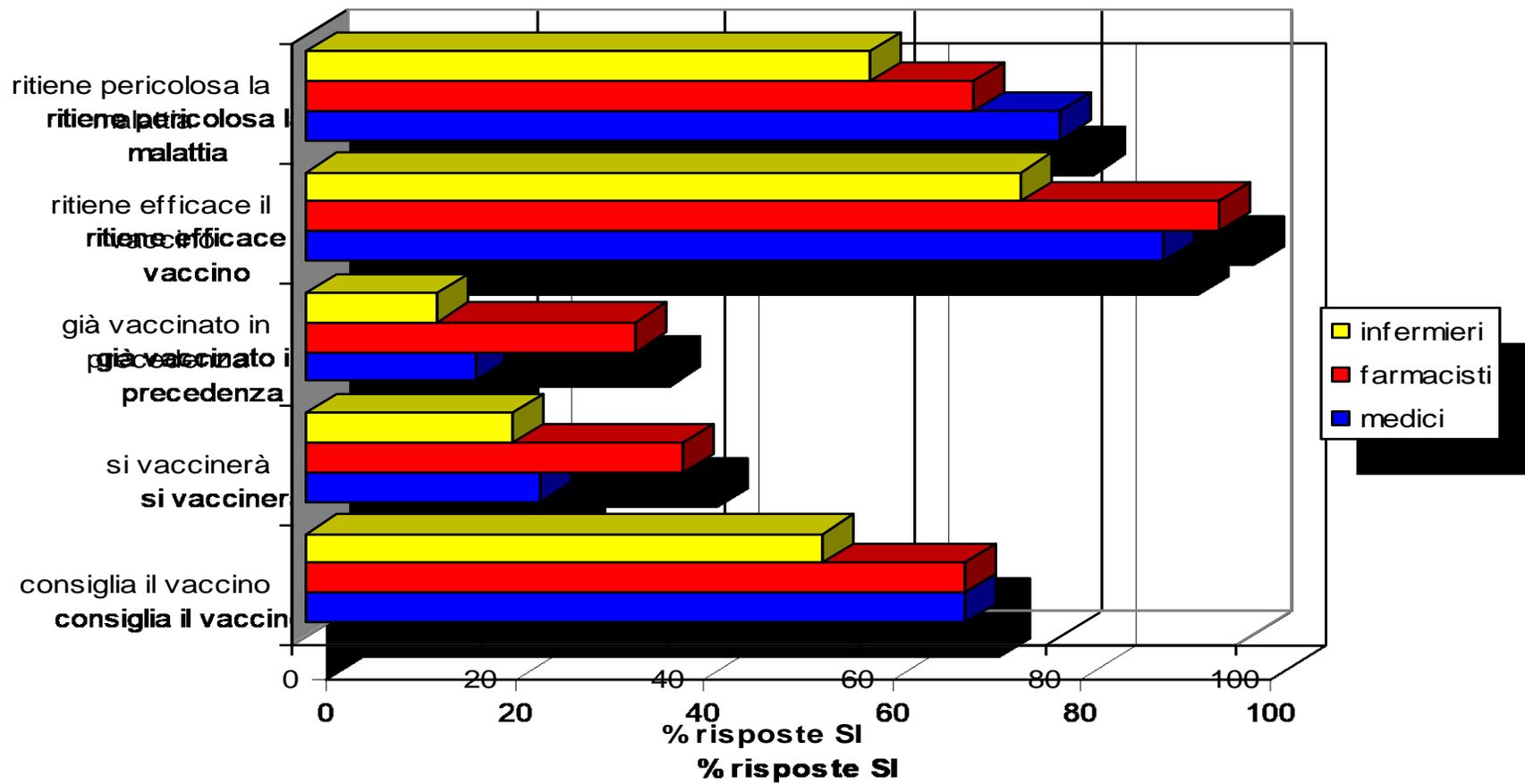
ETÀ \geq 65 ANNI - PER 100 ABITANTI

Stagioni 1999-00 / 2018-19



OPINIONI E COMPORTAMENTI DEGLI OPERATORI SANITARI SU INFLUENZA E VACCINAZIONE

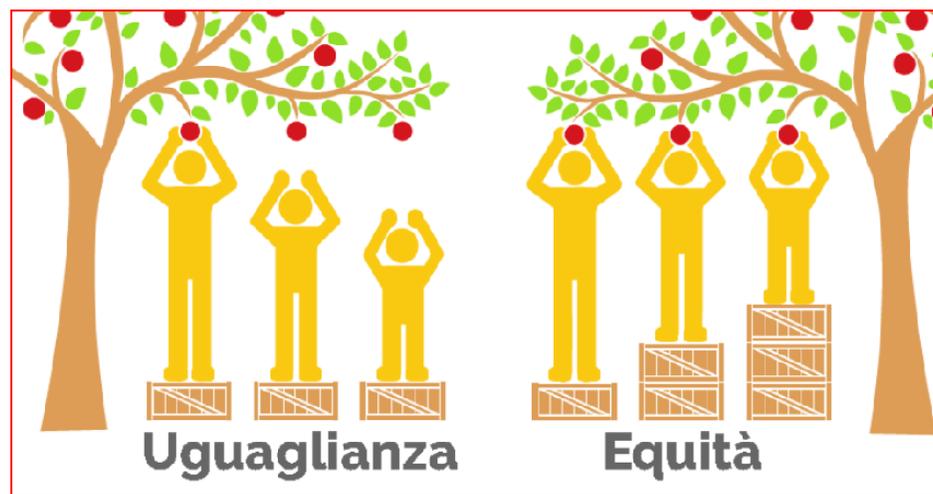
1150 INTERVISTE



Cos'è l'appropriatezza?

WIKIPEDIA: «In Sanità il termine appropriatezza è la misura di quanto una scelta o un intervento sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario».

«Un **intervento risulta appropriato** nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza».



A tutti lo stesso

A ciascuno il suo

Prima della stagione 2017-2018, le Circolari Ministeriali non tenevano conto dell'appropriatezza vaccinale

La circolare ministeriale per la stagione 2017-2018

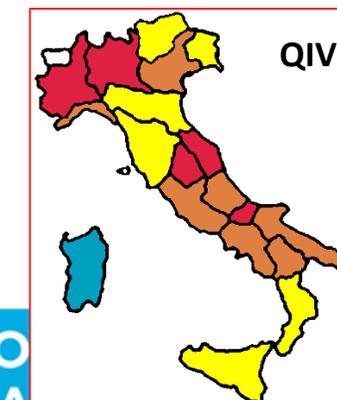
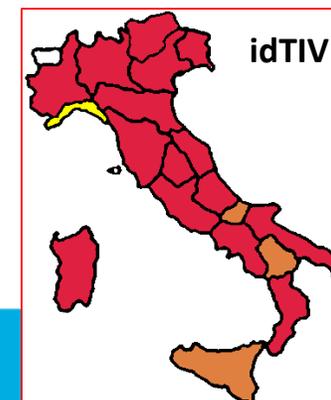
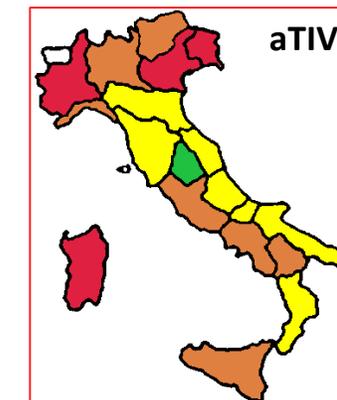
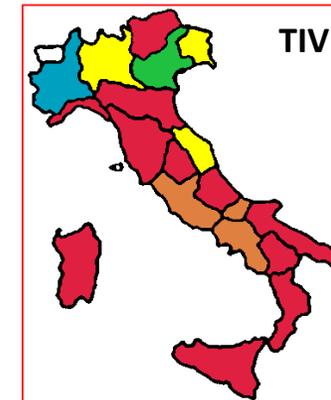
Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione
6-36 mesi	- sub-unità, split	- 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) - 1 dose, se già vaccinati negli anni precedenti, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml)
3-9 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti
10-17 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml)
18-64 anni	- sub-unità, split (trivalente, tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)
60-64 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente), - o intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0,1 ml)
≥ 65 anni	- sub-unità (incuso adiuvato con MF59), split (trivalente, tetravalente), - intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0,1 ml)

*Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 **non** fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.*

La distribuzione a «macchia di leopardo» (%) dei singoli tipi di vaccino nelle Regioni (stagione 2017-2018)

■ <20%
 ■ 21-40%
 ■ 41-60%
 ■ 61-80%
 ■ >80%



L'appropriatezza vaccinale 1.0

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2018, VOL. 14, NO. 3, 699–705
<https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>



REVIEW

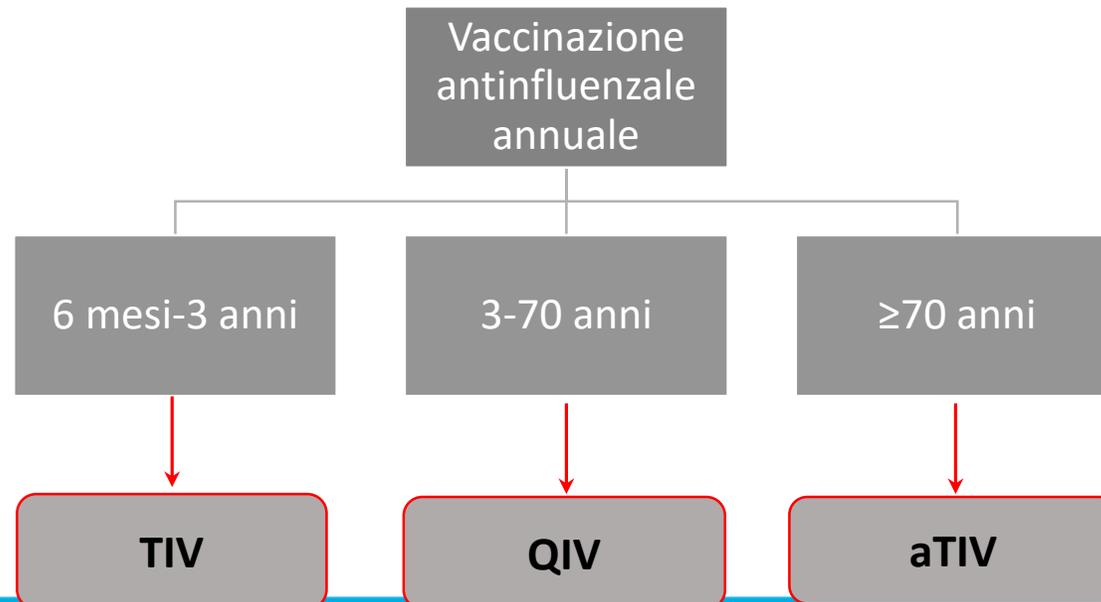
OPEN ACCESS



The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy

Paolo Bonanni ^a, Sara Boccalini ^a, Patrizio Zanobini ^b, Nawal Dakka ^b, Chiara Lorini ^a, Francesca Santomauro ^a, and Angela Bechini ^a

^aDepartment of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ^bSpecialization Medical School of Hygiene and Preventive Medicine, University of Florence, Florence, Italy



L'appropriatezza vaccinale 2.0



Public Health England sets country rules for effective flu prevention: an example to follow for Italian Regions

In a recent letter [1] issued by Public Health England, GPs and Community Pharmacists are asked to order the most effective vaccines for the target population groups in the upcoming 2018-19 influenza season, i.e. the adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine (aTIV) and Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV). Both vaccines have mutually exclusive recommendations based on age, namely aTIV for all people aged 65 years and above and QIV for people at risk aged 18-64 years. These recommendations are based on an independent evaluation of

20 February 2018

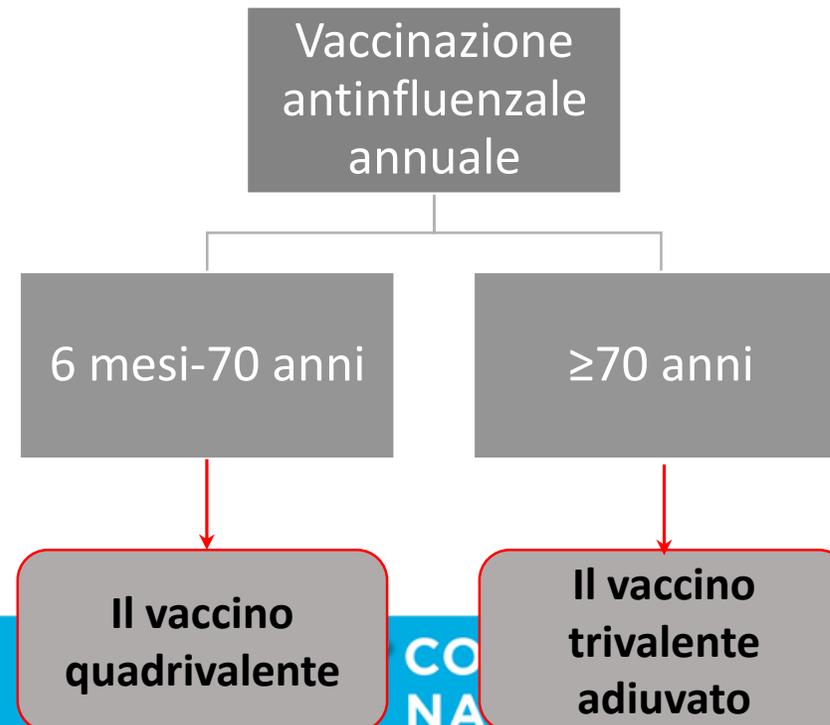
Paolo Bonanni

Full Professor of Hygiene and Public Health

Angela Bechini, Sara Boccalini
Department of Health Sciences,
University of Florence, Italy
*Dipartimento di Scienze della Salute,
Viale G.B. Morgagni 48, 50134 Florence,
Italy*

IL RAZIONALE della REVISIONE:

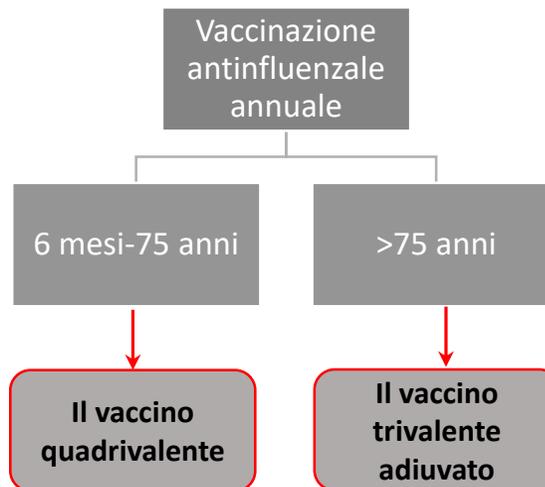
- Estensione dell'indicazione di QIV ≥ 6 mesi (invece ≥ 3 anni)
- Cessata commercializzazione del vaccino a somministrazione intradermica
- «Semplificazione delle regole»



La Circolare Ministeriale per la stagione 2018-2019: cos'è cambiato?

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino:
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di <u>mis-match</u> tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV non è disponibile, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 1 dose (0,50 ml)	TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile. Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente.
≥ 65 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - trivalente (TIV) adiuvato con MF59	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)	TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente



In Italia, il tasso di eccesso di mortalità negli anziani è 3-4 volte maggiore nelle stagioni in cui i ceppi appartenenti a H3N2 predominano (periodo studio: 1970-2001)

Sottotipo	Eccesso di mortalità >65 anni (standardizzato per età)	
	Polmonite/influenza	Tutte le cause
A(H3N2)	18,34	118,81
A(H1N1)/B	4,00	40,77

Ministero della Salute

Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta dei vaccini
6 mesi - 9 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di mis-match tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV o VIQCC non sono disponibili, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 1 dose (0,50 ml)	TIV, QIV e VIQCC sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile.
≥65 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - tivalente (TIV) adiuvato con MF59	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)	TIV coadiuvato e non, QIV e VIQCC sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino adiuvato trivalente e quadrivalente.

L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale epidemiologico

Caini et al. BMC Infectious Diseases (2018) 18:269
https://doi.org/10.1186/s12879-018-3181-y

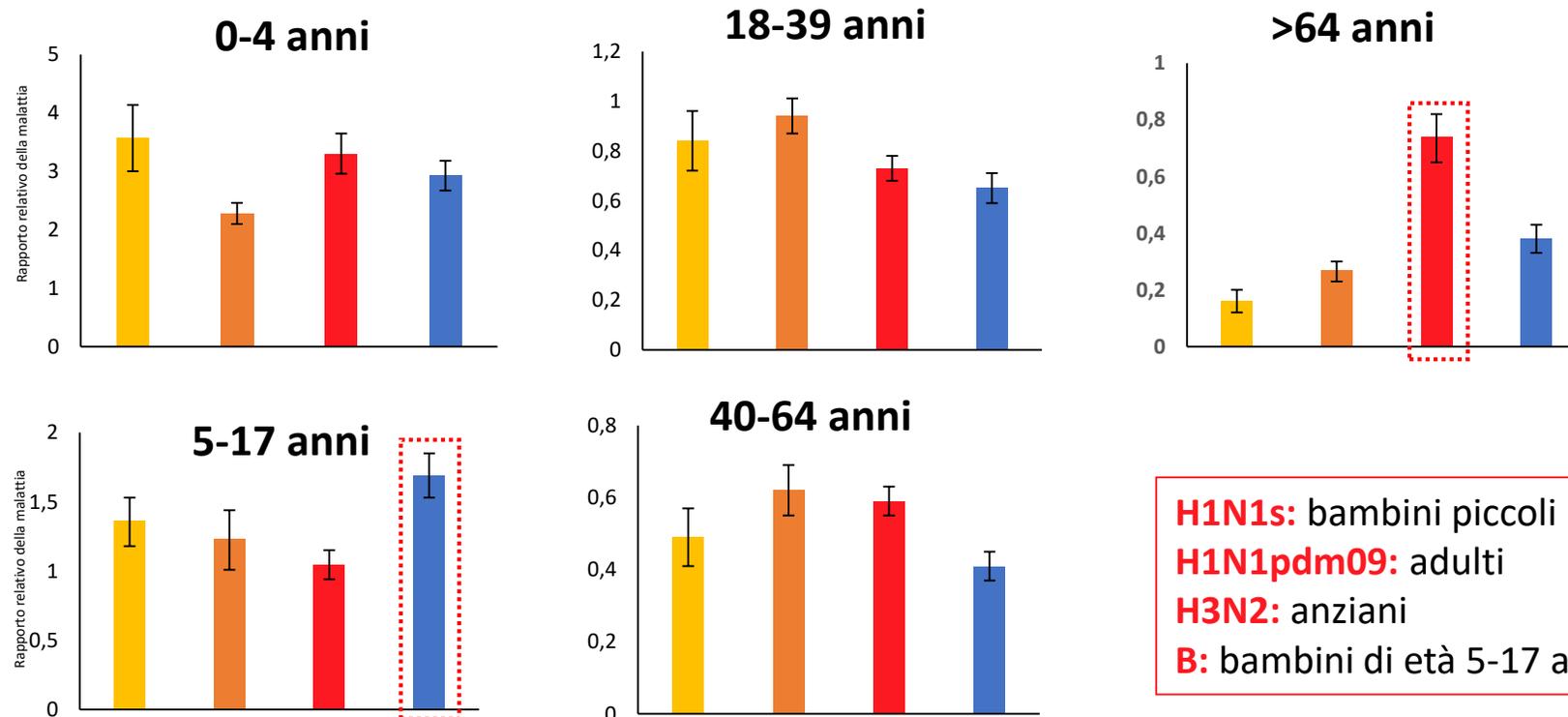
BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014

Relative illness ratio (rapporto relativo della malattia) è un rapporto tra la percentuale dei casi di influenza per una data fascia di età e la rappresentatività percentuale della stessa fascia di età nell'intera popolazione. Può essere specifico per i (sotto)tipi. Quindi permette, per esempio, di rispondere alla domanda «*I bambini piccoli sono maggiormente colpiti da influenza B o da influenza A(H3N2)?*»



H1N1s: bambini piccoli
H1N1pdm09: adulti
H3N2: anziani
B: bambini di età 5-17 anni

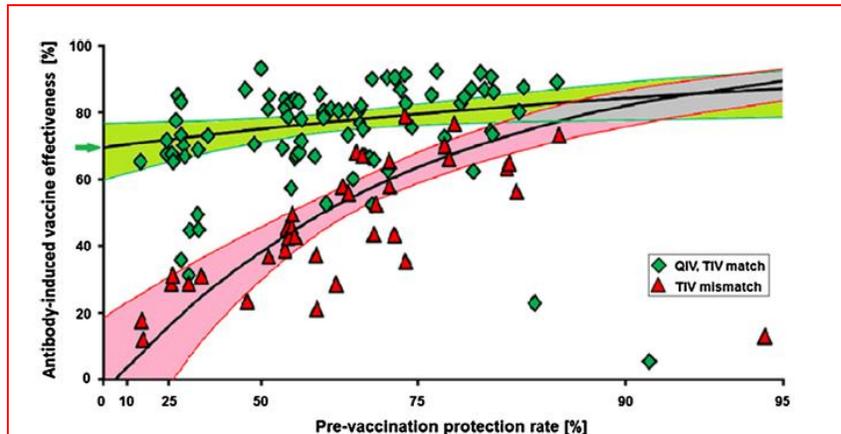


Caini et al. BMC Infectious Diseases (2018) 18:269

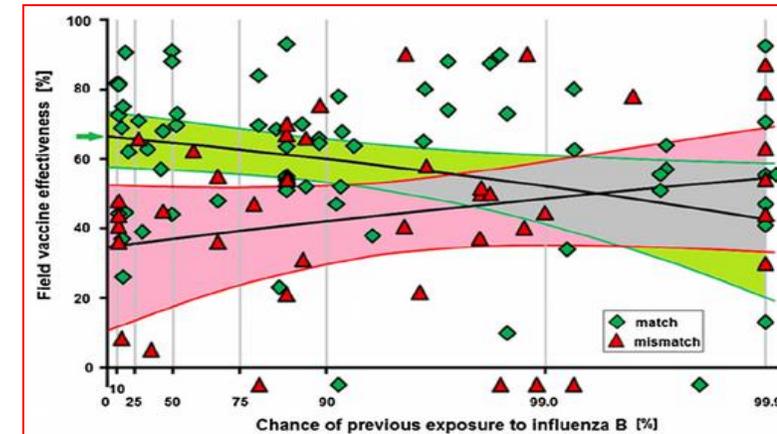
L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale immunologico



Modello di immunogenicità



Modello di efficacia sul campo



*La distanza tra due linee è il vantaggio di QIV su TIV nel caso di *lineage mismatch*. Il vantaggio decresce (fino a scomparire) con l'aumentare dei titoli anticorpali preesistenti

Livello di protezione pre-vaccinale	Efficacia vaccinale: <i>match</i>	Efficacia vaccinale: <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	69,3%	-4,0%	73,3%
90% (per es. anziani)	84,1%	81,7%	2,4%

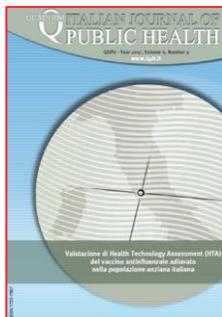
Probabilità di esposizione al virus B	Efficacia vaccinale: <i>match</i>	Efficacia vaccinale: <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	66,5%	34,8%	31,8%
99% (per es. anziani)	52,1%	48,6%	3,4%

ENTRambi i modelli meta-analitici dimostrano che il fattore principale che impatta la protezione verso i ceppi B è l'ESPOSIZIONE PRECEDENTE AI CEPPI B. ALL'AUMENTARE DELL'ETA' L'IMPATTO DEL B LINEAGE MISMATCH SULL'EFFICACIA VACCINALE DIMINUISCE:

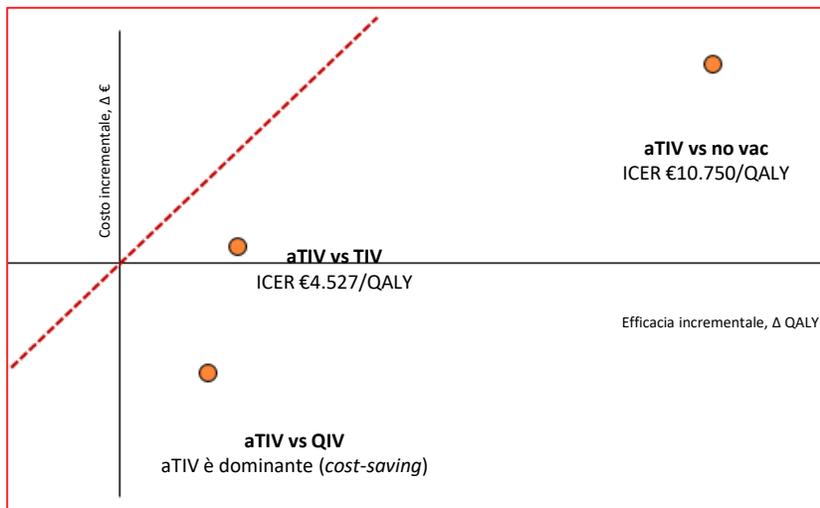
-Bambini (essendo spesso naïve per il virus B) trarranno benefici maggiori da QIV rispetto a TIV

-Anziani avranno dei benefici esigui dal momento che quasi tutta la popolazione > 20 anni è stata già esposta al virus B

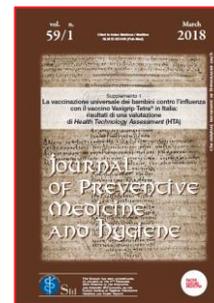
L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale socio-economico



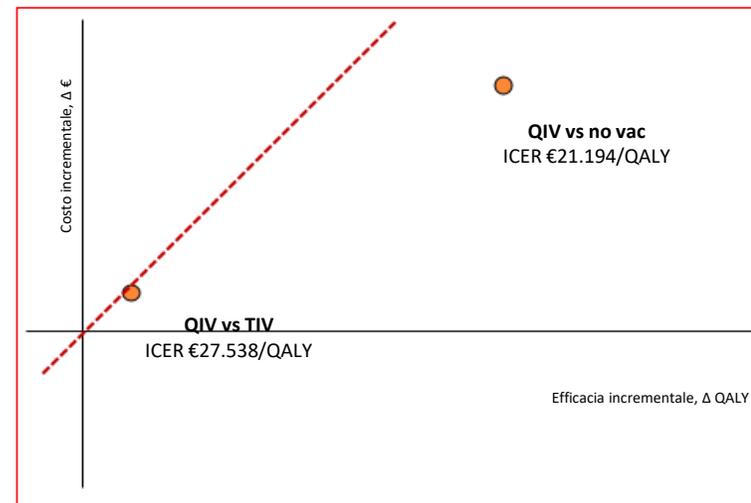
Valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella **popolazione anziana italiana**



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



La vaccinazione universale **dei bambini** contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia



«...l'utilizzo di un programma di vaccinazione antiinfluenzale con il vaccino quadrivalente nei bambini con età 6 mesi-6 anni possa tradursi in un aumento della qualità della vita e in un investimento costo-efficace dal punto di vista del SSN».

L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (I)

Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: the opinion of vaccinating physicians in Italy

Authors: S. Boccalini¹, F. Mandò Tacconi¹, Piero Lai², A. Bechini¹, P. Bonanni¹, D. Panatto²

Affiliations:

¹ Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

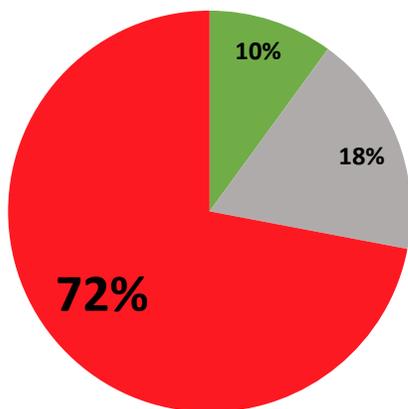
² Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

Metodologia in breve

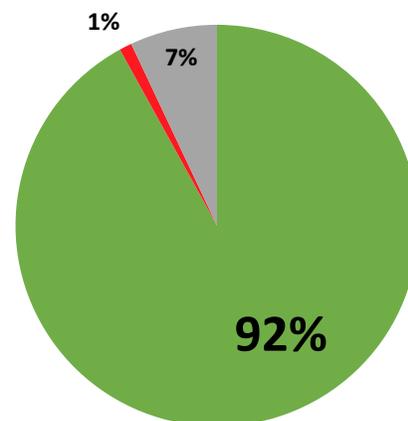
- **Modalità:** online *survey* pilota
- **Strumento:** Un questionario *ad hoc* con buone caratteristiche psicometriche (si prega di esaminare il nostro poster al Congresso :)
- **Partecipanti:** medici sentinella vaccinatori (N=372; l'83% MMG, il 17% PLS)
- **Obiettivo:** valutare le conoscenze, attitudini e pratiche (CAP) tra i medici vaccinatori sul tema dell'appropriatezza vaccinale antinfluenzale

L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (II)

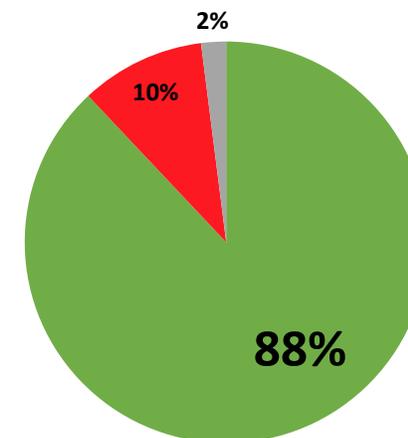
I vaccini antinfluenzali attualmente disponibili sono pressoché uguali, cambia solo il nome commerciale



Alcuni vaccini antinfluenzali sono preferibili rispetto agli altri per alcune categorie di popolazione



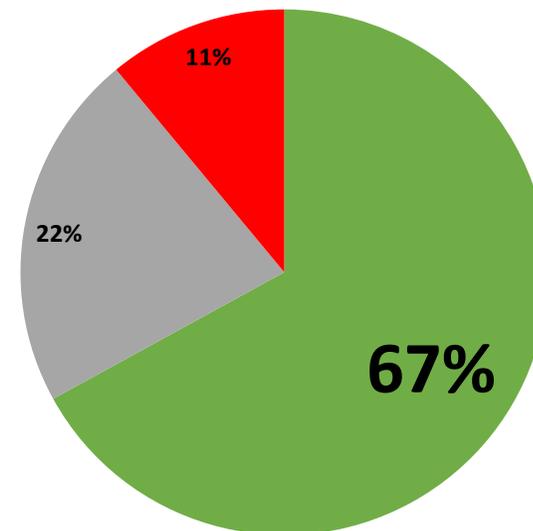
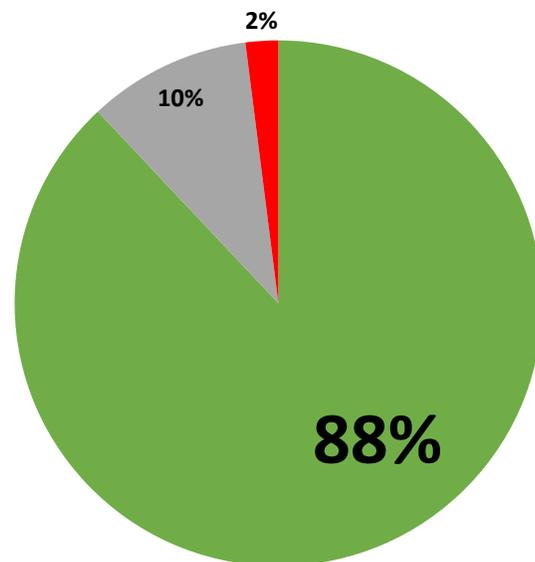
Alcuni vaccini antinfluenzali sono più immunogeni e possono conferire una maggiore protezione nei soggetti anziani



L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (III)

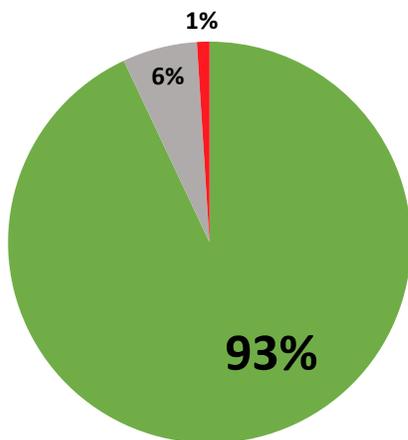
I vaccini antinfluenzali adiuvati sono più appropriati per i soggetti anziani in quanto potenziano l'immunogenicità

I vaccini antinfluenzali quadrivalenti sono più appropriati per i soggetti più giovani in quanto i ceppi B colpiscono maggiormente questa fascia di età

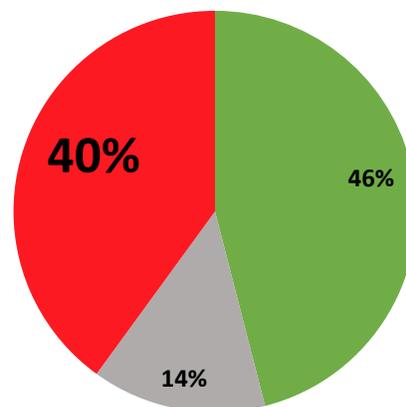


L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (V)

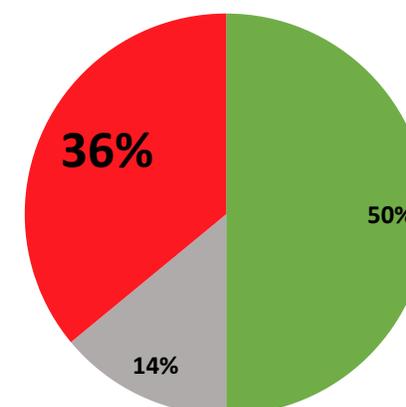
A fronte dei diversi vaccini antinfluenzali disponibili, ci dovrebbero essere delle linee guida esplicite sulla diversa appropriatezza del loro utilizzo



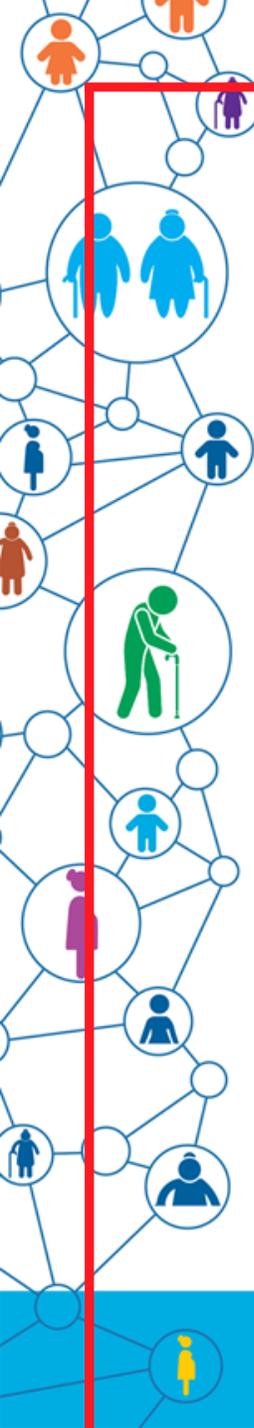
Ti sono stati forniti TUTTI i diversi tipi di vaccini antinfluenzali (TIV, aTIV, idTIV, QIV) di cui avevi bisogno



Ti sono stati forniti TUTTI i diversi tipi di vaccini antinfluenzali (TIV, aTIV, idTIV, QIV) in numero sufficiente



 In completo accordo/in accordo  Neutro  In completo disaccordo/in disaccordo



Per concludere, l'appropriatezza della vaccinazione antinfluenzale è un concetto da considerare nel processo di *policy making* in quanto:

- È basato sull'approccio HTA che considera tutti gli aspetti relativi all'influenza e quindi
 - QIV è un'opzione di scelta per i bambini, gli adolescenti e gli adulti in età lavorativa
 - Il vaccino adiuvato è l'opzione di scelta per la popolazione anziana
- Infatti, il concetto dell'appropriatezza trova la sua plausibilità dal punto di vista epidemiologico, virologico, immunologico, clinico, socio-economico nonché trova il consenso da parte dei medici vaccinatori
- Tale approccio trova la sua conferma nei recenti documenti normativi emanati dai diversi Paesi, tra cui la Gran Bretagna, l'Australia e l'Italia

Raccomandazioni del *public health england* per la stagione 2018-19

NHS England Gateway Reference: 08188



FLU VACCINATION PROGRAMME DELIVERY 2018-19

Key information for planning

This document sets out some key information to help general practices and pharmacies to plan for the 2018-19 flu vaccination season, and in particular to answer patient queries about the adjuvanted trivalent flu vaccine (aTIV).



 Rimborsato dal NHS

Raccomandazioni del *public health england* per la stagione 2019-20



NHS England gateway reference: 08529
Public Health England gateway reference: 2018627

20 November 2018

Dear Colleagues

Vaccines for 2019/20 seasonal flu vaccination programme



-  Rimborsato dal NHS
-  Non rimborsato dal NHS



L'appropriatezza 3.0? Sarà la prossima di sicuro...

Il vaccino quadrivalente a coltura cellulare?

Il vaccino quadrivalente adiuvato?

Il vaccino trivalente ad alto contenuto di antigene?

Il vaccino universale???



Grazie per l'attenzione