

**2** Programma **MASTER** **2** lunedì **ottobre** **2017**

14,30-20,00

PERCORSO DI VACCINOLOGIA  
LA VACCINAZIONE ANTI INFLUENZALE: NUOVI  
STRUMENTI, NUOVE STRATEGIE

# I Vaccini Anti-Influenzali: Nuovi Strumenti per Nuove Strategie

**Paolo Bonanni**

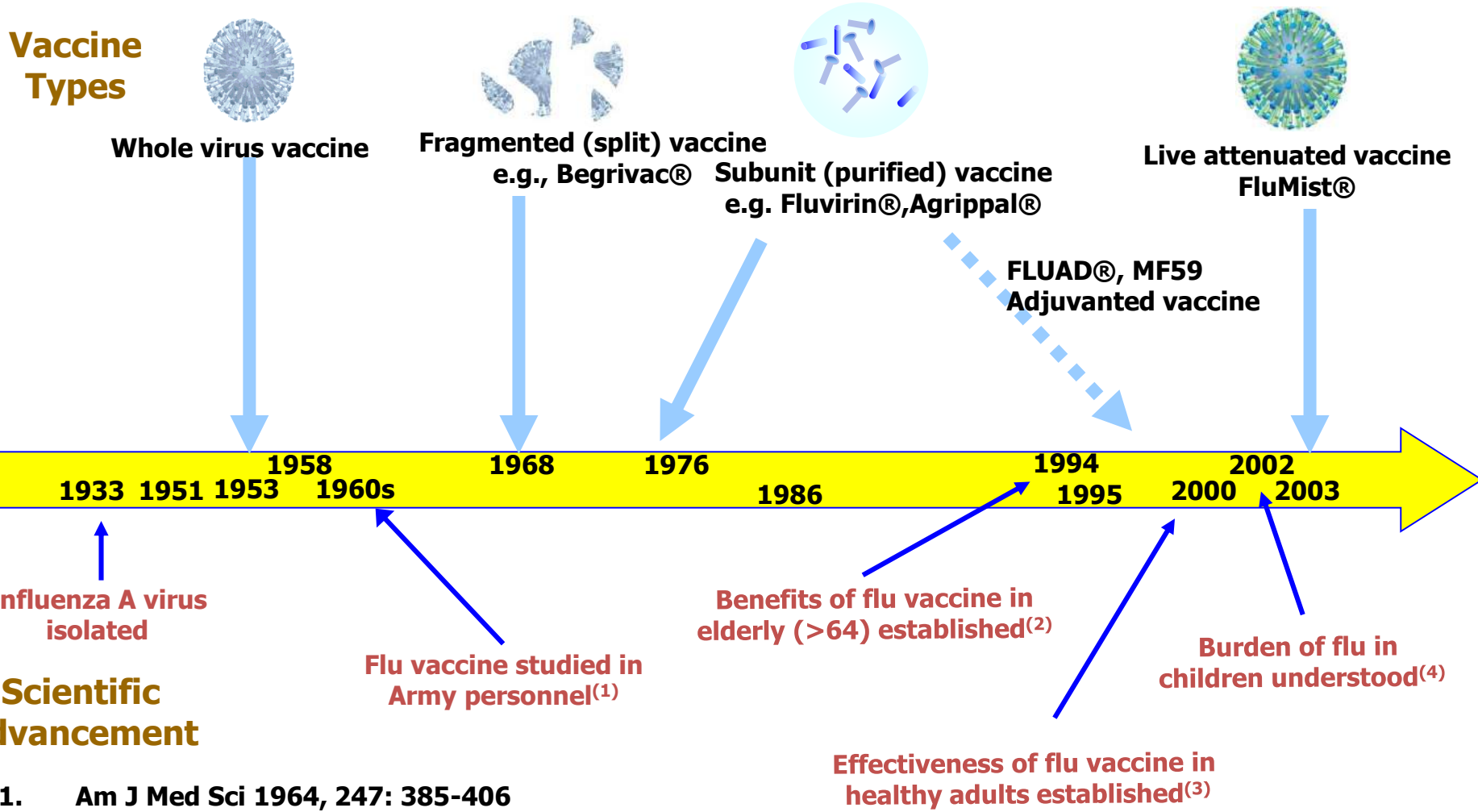
**Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Firenze**



# Vaccinoprofilassi

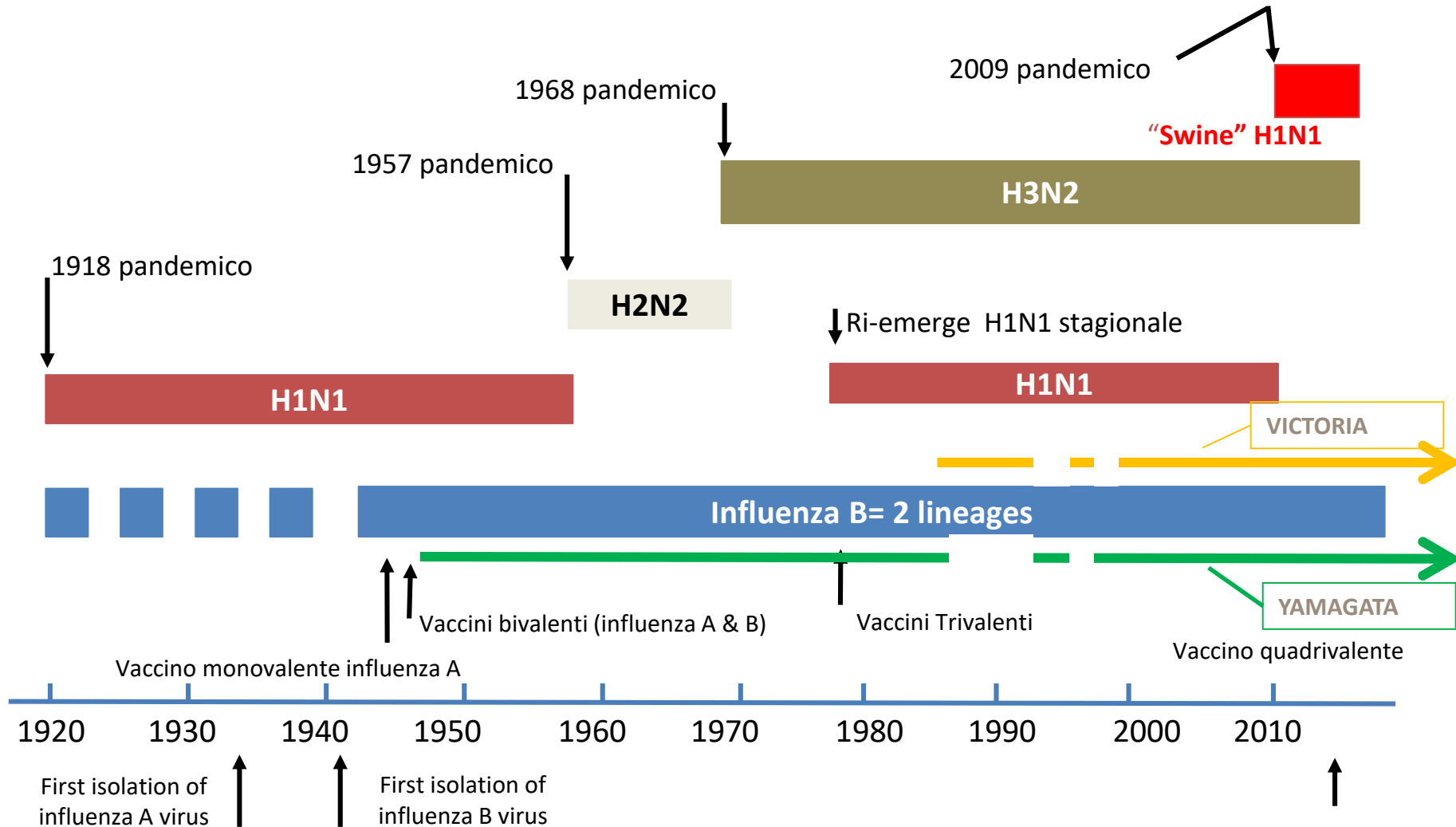
- ✓ I primi vaccini risalgono agli anni Quaranta ed erano costituiti da virus intero inattivato; essi, tuttavia, erano notevolmente reattogeni, e ciò ha stimolato in tempi successivi numerose ricerche con il fine di migliorarne la tollerabilità
- ✓ Sono stati così allestiti nuovi tipi di vaccini
- ✓ I vaccini sono ottenuti dopo la moltiplicazione del virus in uova embrionate di pollo: sono fortemente immunogeni, sicuri e associati a minimi effetti collaterali

# La storia dell'influenza e dei vaccini

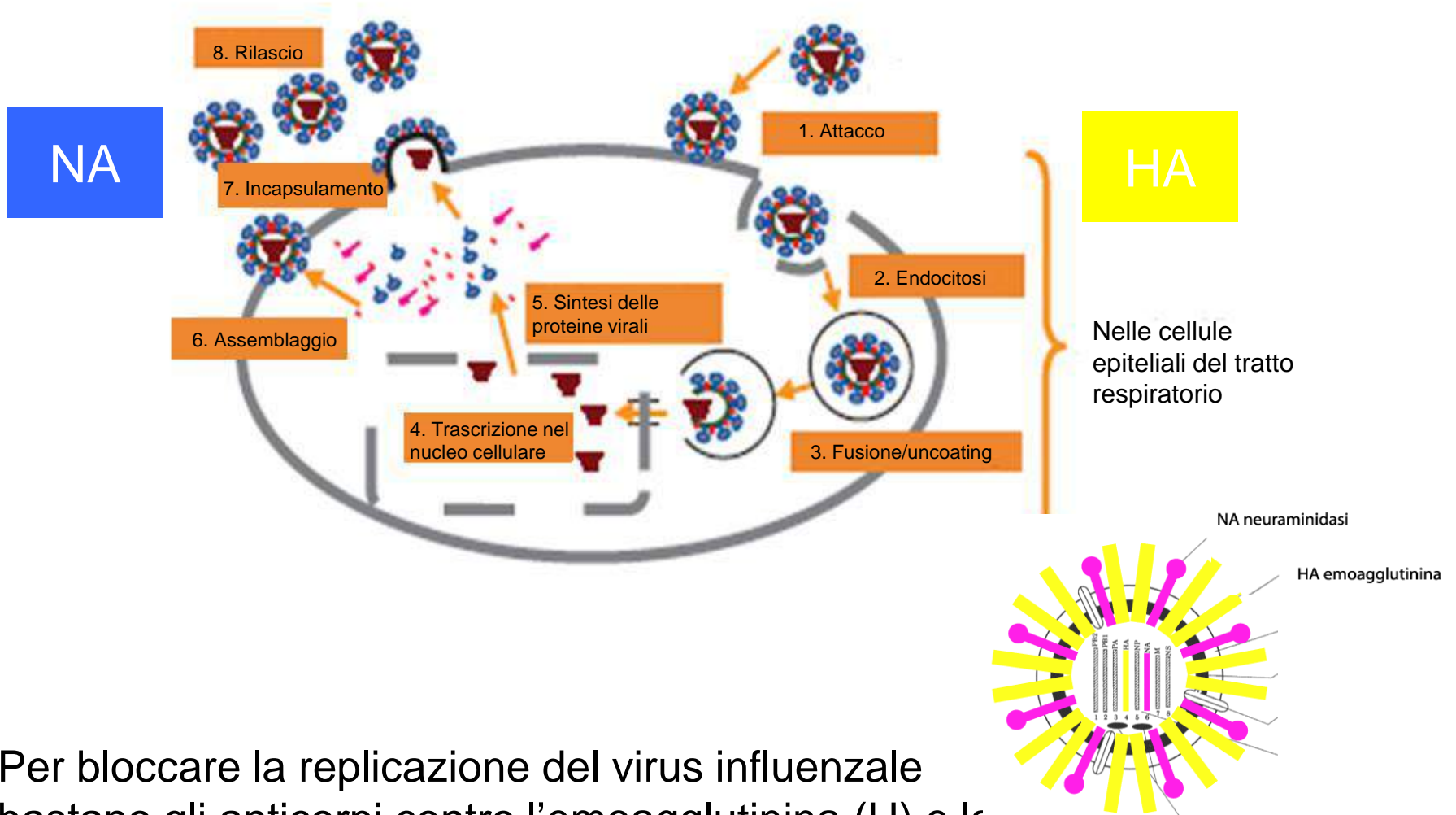


1. Am J Med Sci 1964, 247: 385-406
2. N Engl J Med 1994, 331:778-784
3. JAMA 2000, 284:1655-1663
4. N Engl J Med 2002, 347:2097-2103

# Storia della composizione dei vaccini contro l'Influenza



# Replicazione del virus Influenzale: Ruolo di HA e NA



Per bloccare la replicazione del virus influenzale bastano gli anticorpi contro l'emoagglutinina (H) e la neuraminidasi (N)

# Studi di *Efficacy* e *Effectiveness*

- **EFFICACY = EFFICACIA TEORICA**
  - indica la capacità di un intervento di raggiungere un determinato obiettivo in **CONDIZIONI IDEALI**
  - nello specifico può essere definita come la riduzione della possibilità di sviluppo della malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati
  - formula di Greenwood e Yule:  $\text{efficacy} = (1 - \text{Relative Risk})$
- **EFFECTIVENESS = EFFICACIA PRATICA ('DI CAMPO')**
  - Indica il livello di protezione che un vaccino fornisce in **CONDIZIONI DI UTILIZZO NORMALE** nell'ambito dei programmi di Sanità Pubblica
  - è valutata mediante studi epidemiologici "sul campo" in una determinata popolazione
  - a tal fine si possono utilizzare vari indicatori, quali l'ospedalizzazione, la mortalità, ...

# vaccinazione contro l'influenza stagionale

## efficacia clinica: criticità

Difficoltà di conduzione di studi metodologicamente corretti

- Dati di sorveglianza basati su ILI

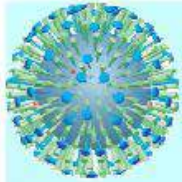
### **EFFECTIVENESS** varia in rapporto a:

1. POPOLAZIONE considerata (bambini, adulti, anziani, categorie a rischio)
2. OUTCOMES: riduzione della morbosità, ospedalizzazione, mortalità
3. MATCH tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti

**CRITERI SIEROLOGICI INDICATIVI DI PROTEZIONE**



# Studi di efficacia 'sul campo'



*Sono di difficile realizzazione e spesso non confrontabili per:*

A) Tipo di parametro scelto per misurare le conseguenze della infezione, ad esempio:

- malattia influenzale, confermata o no da diagnosi di laboratorio
- ospedalizzazione (per qualsiasi causa o per malattia respiratoria)
- mortalità (per qualsiasi causa o per malattia respiratoria)

B) periodo di rilevazione dei dati: limitato al periodo di massima circolazione dei virus influenzali o più esteso

C) possibilità di assenza di circolazione di virus o di circolazione di virus influenzali con caratteristiche antigeniche diverse rispetto ai ceppi vaccinali



# Immunogenicità

- Può essere espressa come la **capacità** di un vaccino di **indurre una risposta immune** (anticorpale e/o cellulare)
- Test inibizione dell'emo-agglutinazione
- Parametri utilizzati
  - le medie geometriche dei titoli pre- e post-vaccinali (GMT);
  - la **percentuale di soggetti protetti** (titolo protettivo  $\geq 1:40$ );
  - la percentuale di soggetti con un **aumento del titolo post vaccinale di almeno quattro volte** (per i soggetti negativi almeno fino a 1:40);
  - rapporto tra GMT post- e pre-vaccinali [means fold increase (MFI)].
- In accordo con Committee for Medicinal Products for Human Use

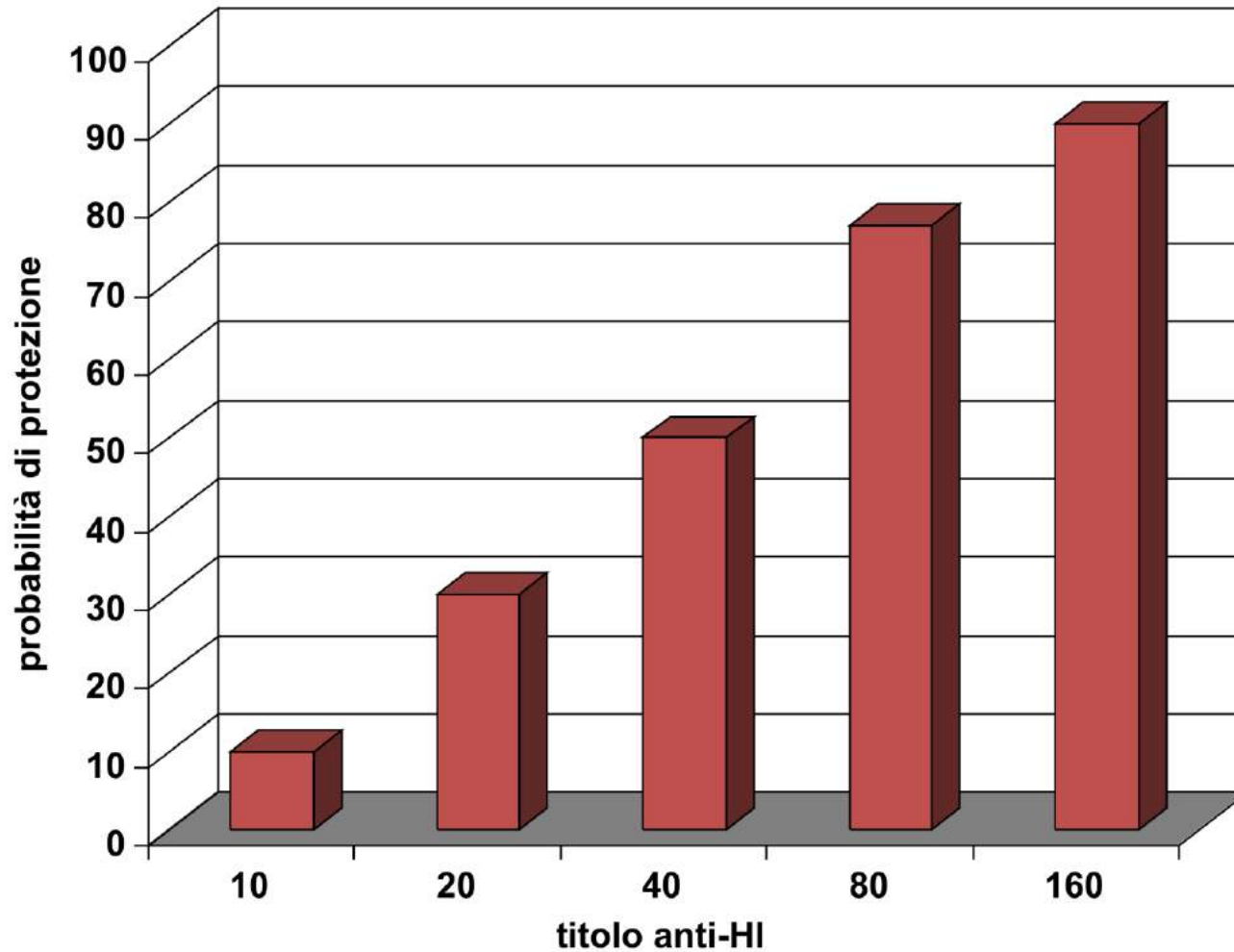
# Immunogenicità e protezione

- La suscettibilità al virus influenzale è inversamente correlata alla “quantità” di anticorpi emoagglutinoinibenti il virus (anti-HI)
- Titoli più elevati di anti-HI riducono la probabilità di malattia
- Esiste una relazione inversa tra titolo anti-HI e l'attack rate durante un'epidemia.

# Razionale dell'utilizzo delle misure indirette

- È ragionevole poter utilizzare, per la valutazione dell'efficacia vaccinale, gli anticorpi quando se ne conosce esattamente la funzione
- Per la vaccinazione antinfluenzale, gli anticorpi emoagglutinoinibenti (anti-HI) **hanno la capacità di inibire, mediante il legame con l'emoagglutinina, la penetrazione del virus influenzale nelle cellule bersaglio**  
(Couche, 1983)
- Per tali anticorpi, alcuni studi sperimentali preventivi, condotti su volontari sani, hanno segnalato una chiara correlazione inversa tra il livello anticorpale raggiunto e la probabilità di contrarre l'infezione

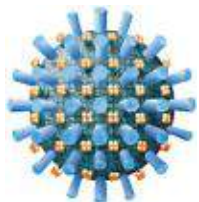
# Relazione tra titolo anti-HI e probabilità di infezione/protezione



probabilità di protezione = 1 - probabilità di infezione

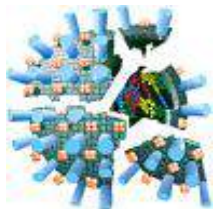
# I tipi di vaccino anti-influenzali

1958



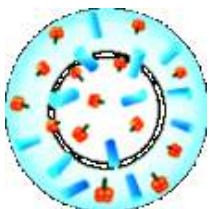
virus intero **inattivato**

1968



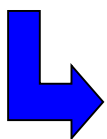
particelle virali **disgregate** (vaccini split)

1976



**solo** antigeni virali di superficie **H** e **N** (vaccini a subunità)

1997



**adiuvati con MF59**

2002

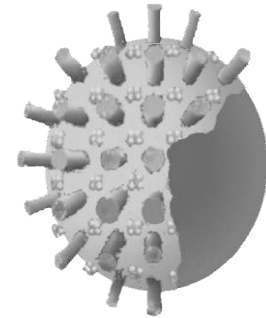
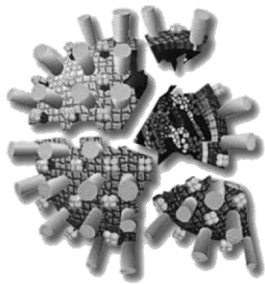
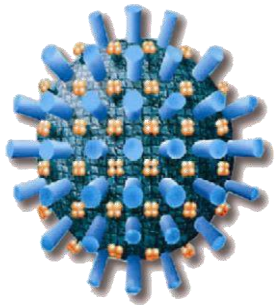


**virosomale**

Recenti Novità  
• **Intradermico** – *split con nuovo delivery system*  
• **Intransale** – *vaccino vivo attenuato*

# Types of Inactivated Influenza Vaccines

## Whole virus vaccine



Whole virus  
vaccine:

complete  
inactivated virus

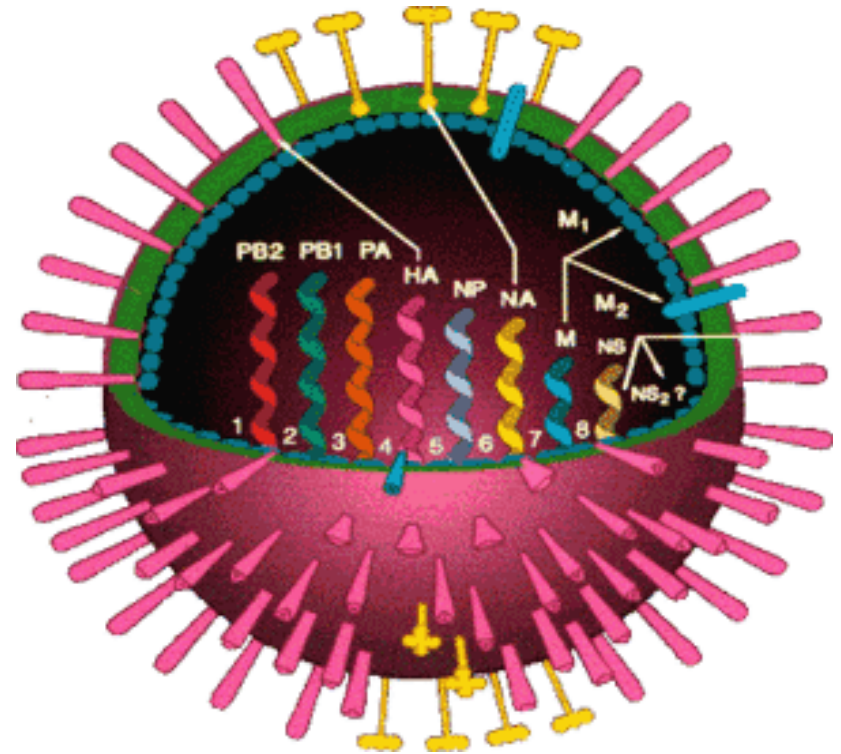
# Vaccini interi

## Caratteristiche della composizione

- Antigeni di superficie
- Antigeni interni
- Lipidi reattogeni (lipopolisaccaridi)

## Implicazioni cliniche

- Immunogenicità: buona
- Reattogenicità: abbastanza alta

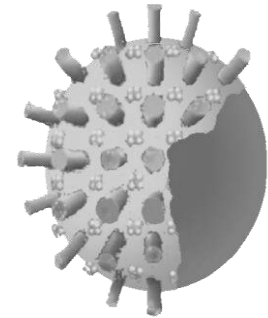
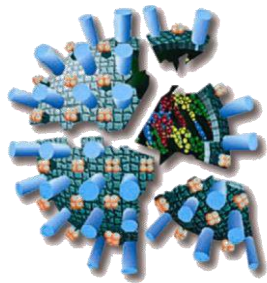
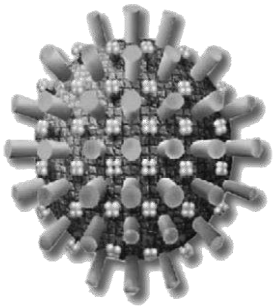


*Williams MS, Wood JM. A brief history of inactivated influenza virus vaccines. In: Hannoun et al. eds. Options For the Control of influenza II. Elsevier Science Publishers BV; 1992. p. 169-70.*



# Types of Inactivated Influenza Vaccines

## Split virus vaccine



Split virus vaccine:

split particles from a highly purified formalin-treated virus with the antigenic proteins HA and NA



# Vaccini split

## Caratteristiche della composizione

- Antigeni di superficie
- Antigeni interni
- Assenza di lipidi reattogeni

## Implicazioni cliniche

- Immunogenicità: buona
- Tollerabilità: buona



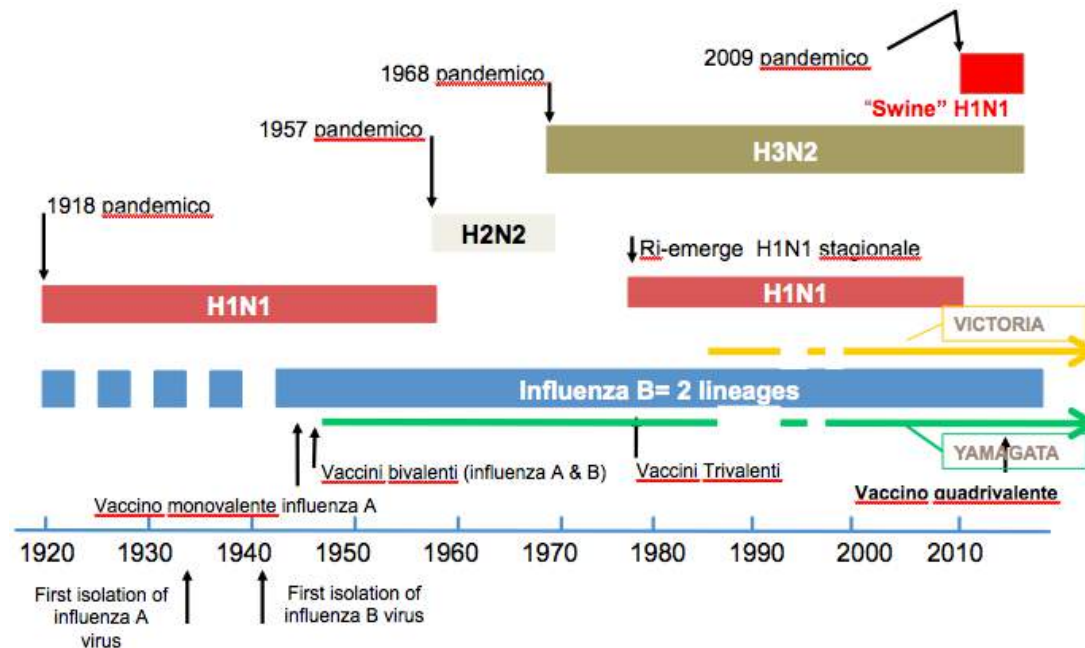
*Williams MS, Wood JM. A brief history of inactivated influenza virus vaccines. In: Hannoun et al. eds. Options For the Control of influenza II. Elsevier Science Publishers BV; 1992. p. 169-70.*

# Tipologie di Vaccini Split

- I vaccini anti-influenzali Split possono essere trivalenti (1 ceppo A H1N1, 1 ceppo A H3N2, 1 ceppo B) o quadrivalenti (aggiunta di un secondo ceppo B rispetto ai trivalenti)

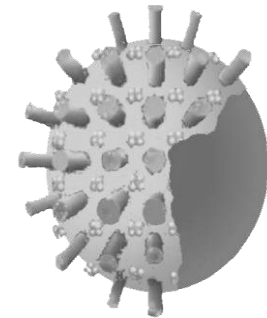
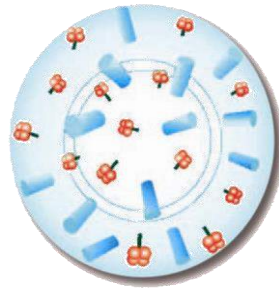
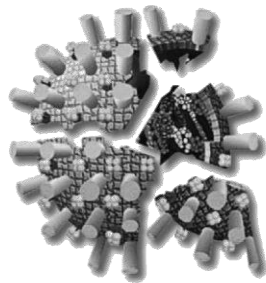
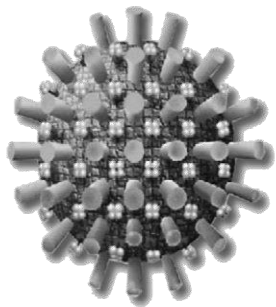
**LA RI-EMERGENZA DI ENTRAMBI I 'LINEAGES' VICTORIA E YAMAGATA E L'IMPREVEDIBILITA' DELLA LORO PREVALENTE CIRCOLAZIONE RENDE IMPORTANTE UTILIZZARE I VACCINI QUADRIVALENTI PER OTTENERE IL MASSIMO DI POSSIBILE COPERTURA EPIDEMIOLOGICA RISPETTO AI CEPPI CIRCOLANTI**

*Tratteremo i vaccini quadrivalenti in un'apposita presentazione*



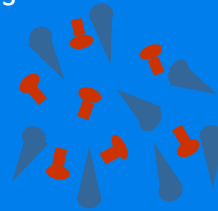
# Types of Inactivated Influenza Vaccines

## Subunit vaccine



Subunit vaccine:

purified HA and NA antigens



# Vaccini subunità

## Caratteristiche della composizione

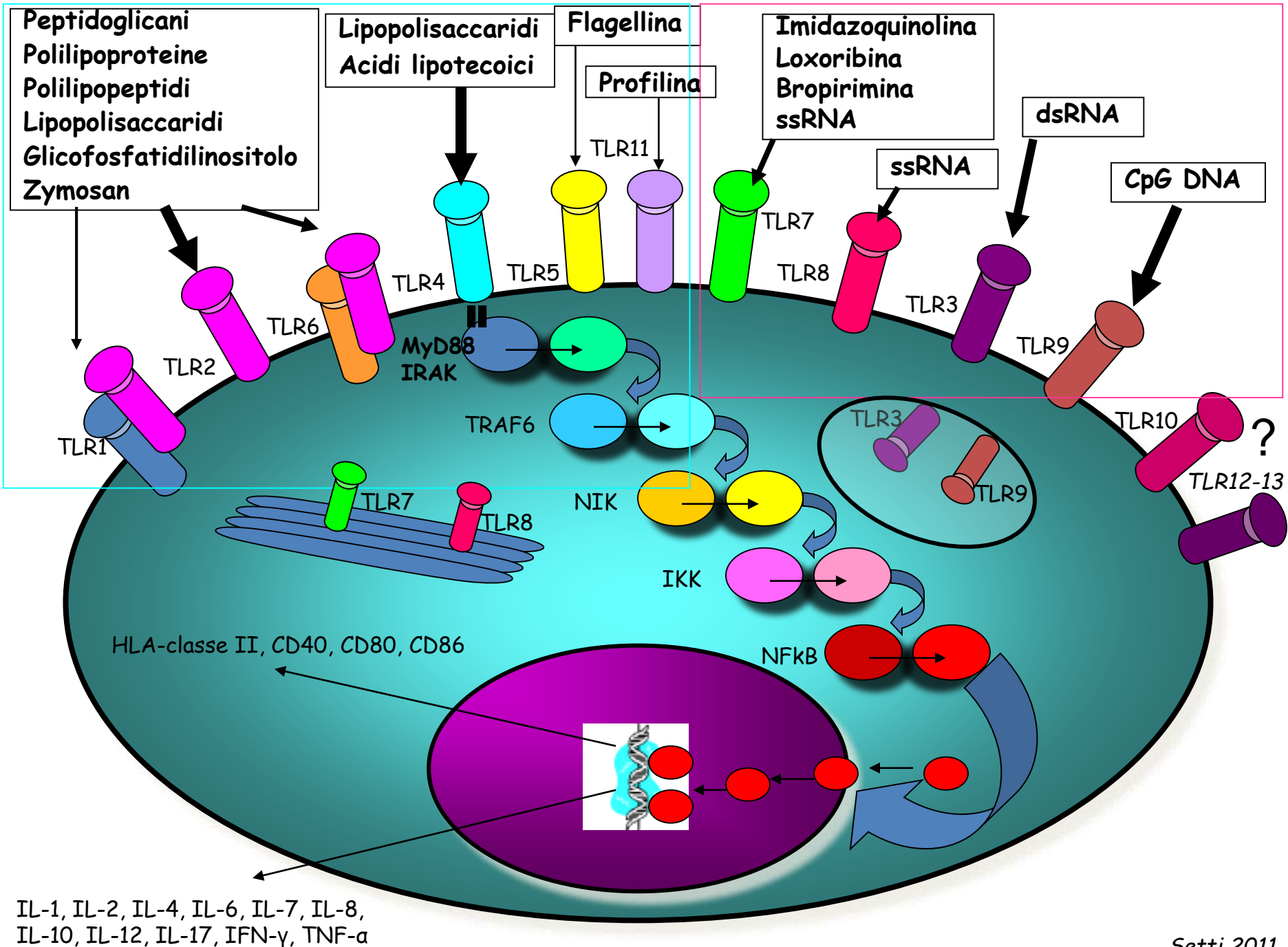
- Solo antigeni di superficie
- Assenza di antigeni interni
- Assenza di lipidi reattogeni

## Implicazioni cliniche

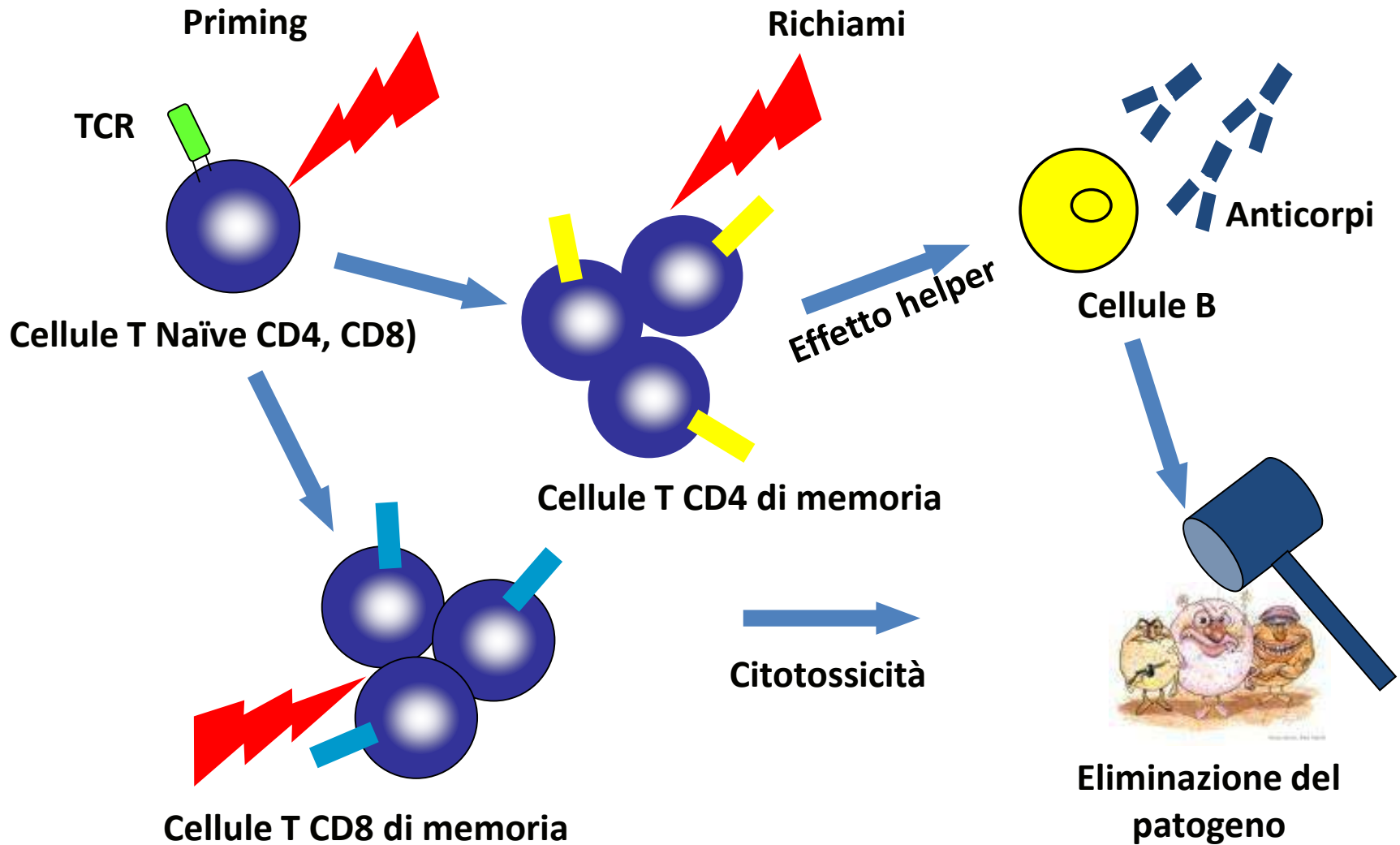
- Immunogenicità: da moderata a buona
- Tollerabilità: buona



*Williams MS, Wood JM. A brief history of inactivated influenza virus vaccines. In: Hannoun et al. eds. Options For the Control of influenza II. Elsevier Science Publishers BV; 1992. p. 169-70.*

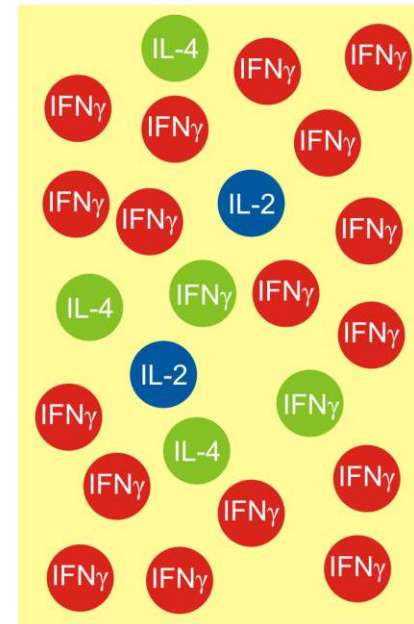
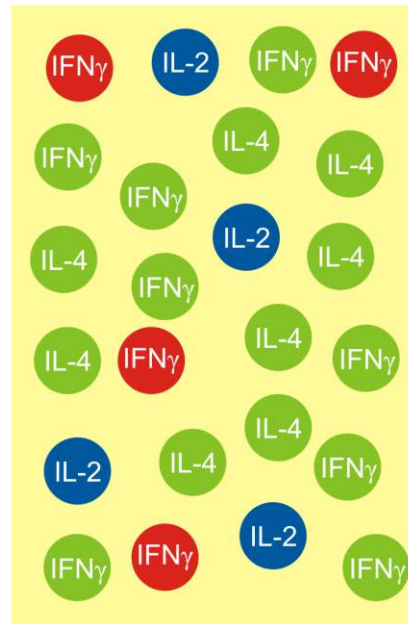
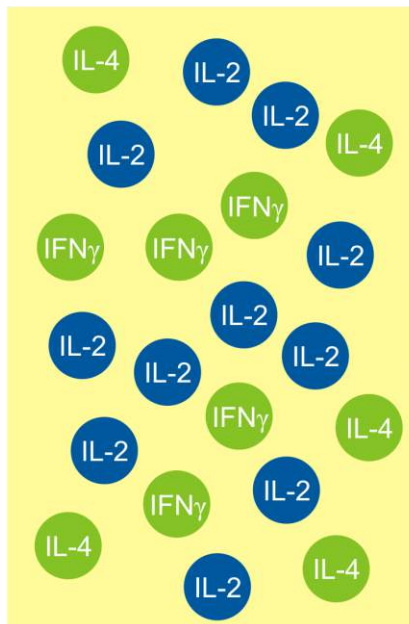





# La risposta immune





# Cambiamenti delle sotto-popolazioni di cellule T nel corso della vita



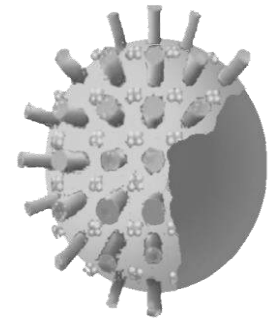
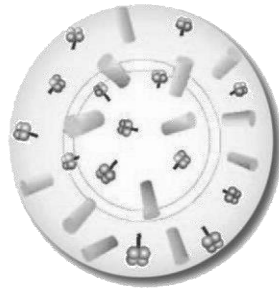
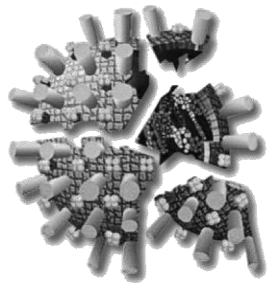
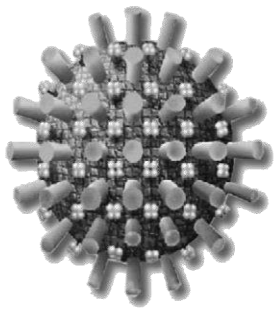
-  Young naïve T-cell
-  Memory T-cell
-  (Senescent) Effector T-cell

Saurwein-Teissl et al. *J Immunol* 2002  
Schwaiger et al. *J Immunol* 2003  
Almanzar et al. *J Virol* 2005

- **Incrementano la produzione di anticorpi neutralizzanti**
- **Inducono cross-protezione contro ceppi virali driftati**
- **Riducono la quantità di antigene necessaria ad indurre la risposta immune (Antigen-sparing)**
- **Buona tollerabilità**

# Types of Inactivated Influenza Vaccines

## Adjuvanted vaccine



Adjuvanted  
vaccine:

purified HA ▼ and  
NA 🔴 antigens,  
adjuvanted with  
MF59

# **MF59 è un potente adiuvante del vaccino influenzale**

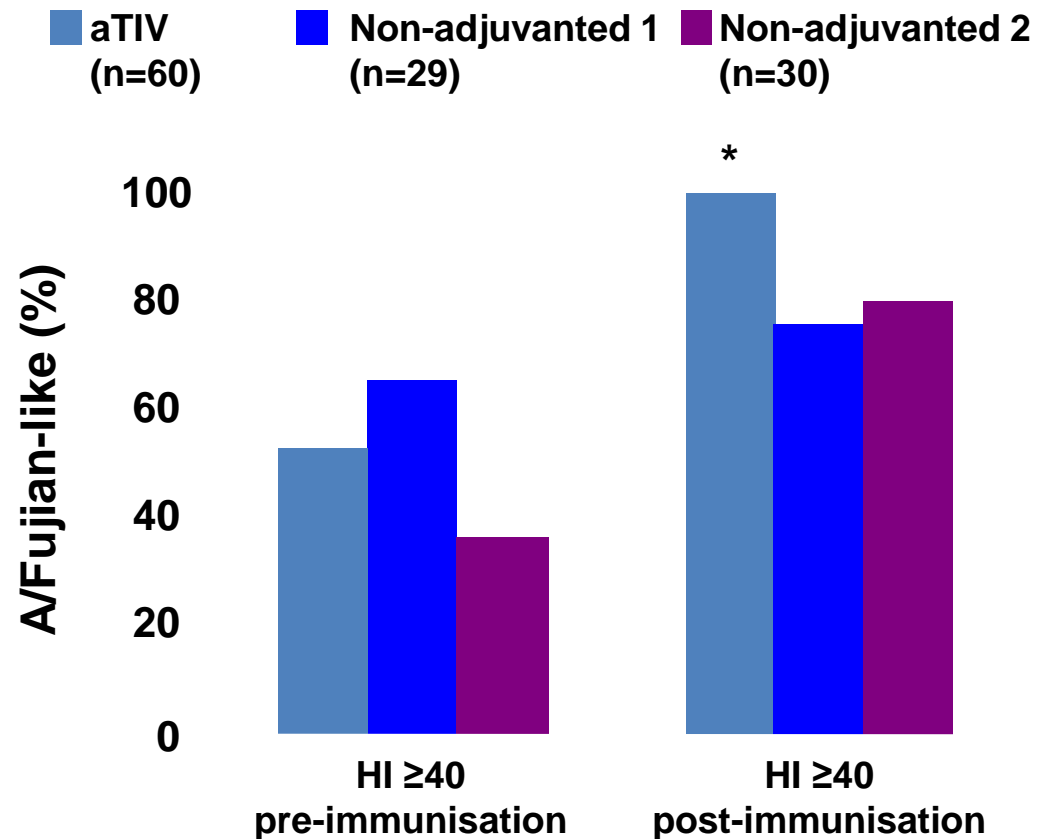
- **MF59 è stato formulato con successo con un vaccino influenzale a subunità**
- **Meccanismo di azione**
  - **Diversamente dai sali di alluminio, MF59 non stabilisce un deposito di adiuvante ed antigene nel sito di iniezione**
  - **MF59 è un sistema di rilascio e promuove la captazione dell'antigene nelle cellule del sistema immunitario**
  - **MF59 attiva anche le cellule immuni locali (rapida attivazione dei precursori linfocitari CD4+) = effetto immuno-potenziante**

# Drift antigenico e protezione crociata

- Ogni anno, l'OMS raccomanda 3-4 ceppi influenzali per l'inclusione nei vaccini per la campagna di immunizzazione
- I ceppi di influenza sono in continuo cambiamento, e quelli che circolano non sempre corrispondono con le raccomandazioni OMS<sup>1</sup>
  - Questa mancata corrispondenza (*'mismatch'*) è ritenuta significativa ogni 2–5 anni,<sup>2</sup> con conseguente maggior incidenza della epidemia influenzale
    - conseguente incremento della mortalità nei soggetti vulnerabili; ~20,000 morti al di sopra della mortalità di base negli USA<sup>3</sup>
    - Conseguente incremento della morbosità e delle ospedalizzazioni<sup>4</sup>
- La protezione crociata contro i ceppi etero-varianti è essenziale per il paziente vulnerabile, aumentando la loro certezza di protezione

# Il vaccino adiuvato con MF59 induce protezione crociata contro ceppi etero-varianti (A/Fujian)

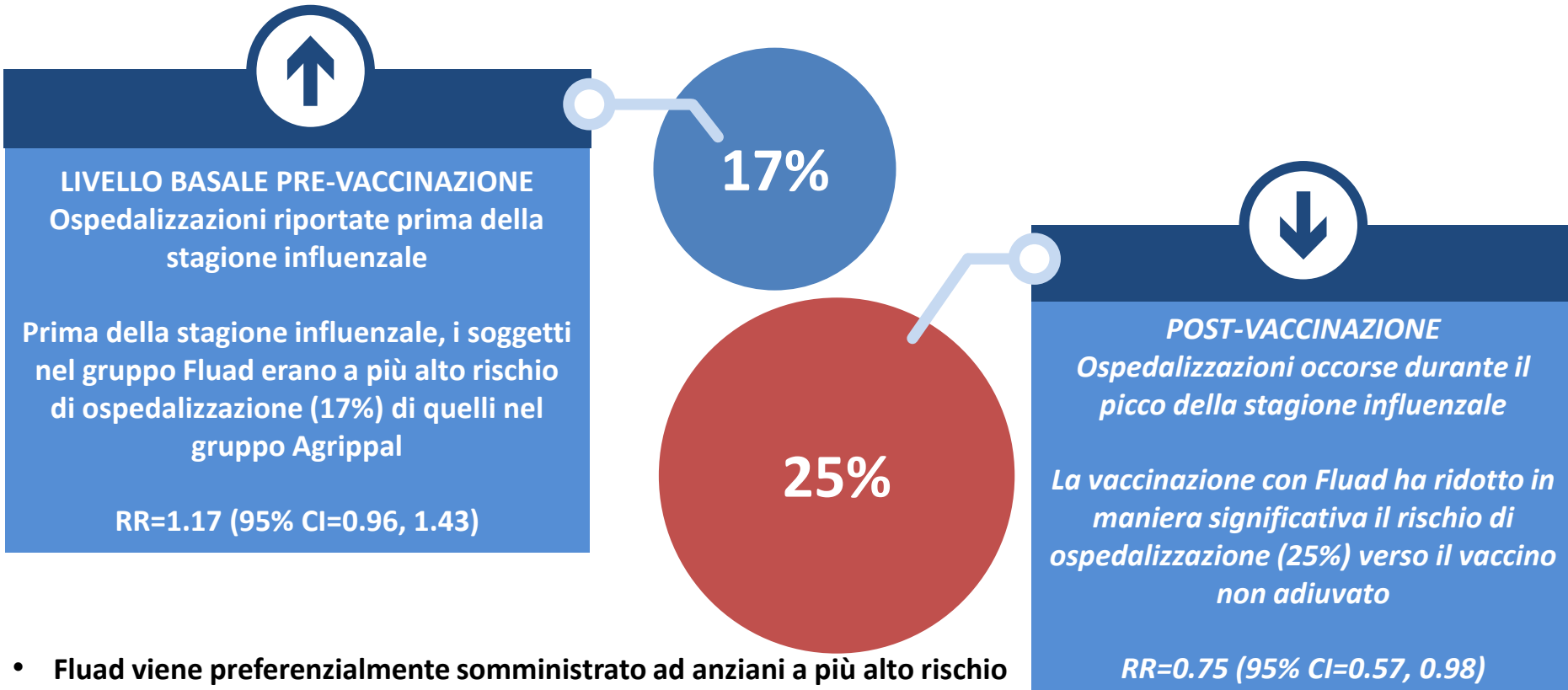
**Il vaccino adiuvato trivalente (aTIV) contenente il ceppo A/Panama (H3N2) conferisce migliore protezione contro un ceppo etero-variante di recente comparsa A/Fujian (H3N2) nei pazienti anziani ( $\geq 61$  anni di età)**



\* $P=0.0001$  vs non-adiuvato 1 e 2

Del Giudice *et al. Vaccine* 2006

# Risultato studio LIVE: minore rischio di ospedalizzazione per influenza con vaccino adiuvato



- **Fluad viene preferenzialmente somministrato ad anziani a più alto rischio**
- **Pertanto, i soggetti che nello studio hanno ricevuto Fluad erano generalmente più anziani e presentavano più facilmente patologie concomitanti, e quindi un livello basale più elevato di ospedalizzazioni**
- **L'effetto protettivo del vaccino adiuvato è probabilmente sottostimato perché sebbene l'analisi statistica abbia preso in considerazione l'effetto di confondimento, questo non può però essere completamente rimosso**

\*Risk ratios were adjusted to account for confounding factors.

aTIV=adjuvanted inactivated influenza vaccine; TIV= inactivated influenza vaccine.



# Types of Inactivated Influenza Vaccines

## Virosome vaccine



Virosome vaccine:

reconstituted influenza virus envelopes with spherical, unilamellar lipid bilayer membrane

# Vaccino virosomale

Vaccino influenzale , sospensione iniettabile  
Antigene di superficie, inattivato , virosomale

**NON PIU' DISPONIBILE**

Vaccino influenzale inattivato formulato con VIROSOMI  
**come sistema carrier/adiuvante**

**Virosoma** : vescicola sferica ( diametro 150nm)  
Involucro virali vuoti ( privi di nucleocapside e materiale genetico) –  
contengono sulla superficie le glicoproteine dell'involucro virale HA & NA

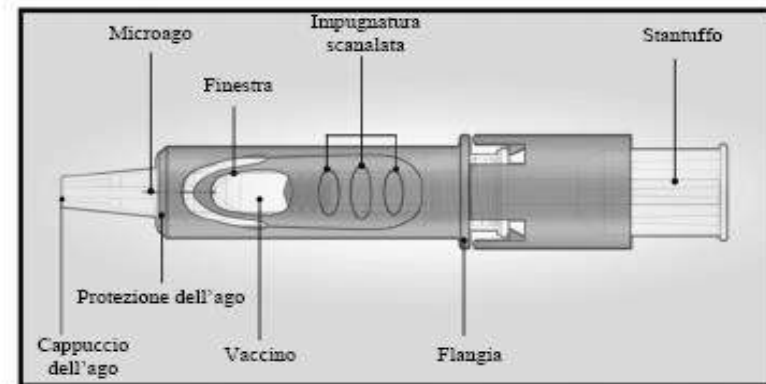
## Indicazioni

- a partire dai 6 mesi di vita posologia secondo età
  - 0.25 ml 6-35 mesi
  - 0.5 ml adulti e bambini sopra i 36 mesi
  - per i bambini non precedentemente vaccinati 2° dose dopo 4 settimane

# Vaccino intradermico

Vaccino influenzale , sospensione iniettabile  
Split - inattivato

Sistema di Microiniezione



□ **15 mcg dose**

indicazione : profilassi influenza nei soggetti di età **pari o superiore ai 60 anni**

# vaccino influenzale intradermico

- Due meccanismi di presentazione dell'Ag:
- Le cellule dendritiche del derma (APC) catturano e trasportano l'Ag dal derma ai linfonodi
- Migrazione diretta dell'Ag libero nei linfonodi e cattura da parte delle cellule dendritiche



**La somministrazione intradermica (ID) stimola una buona risposta immunitaria**



# Vaccino intranasale : vaccino vivo attenuato

“cold –adapted” vaccino attenuato - sospensione  
0.2 mL - Spray applicator ( 0.1 ml per narice)

- Registrato in **Usa** - Indicazione → 2- 49 anni ( no in donne in gravidanza)
- Approvato anche recentemente in **Europa** → 2-18 anni ( no in donne in gravidanza)

\* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani.

\*\* prodotto in cellule VERO mediante ingegneria genetica inversa. Il prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

# CONCLUSIONI

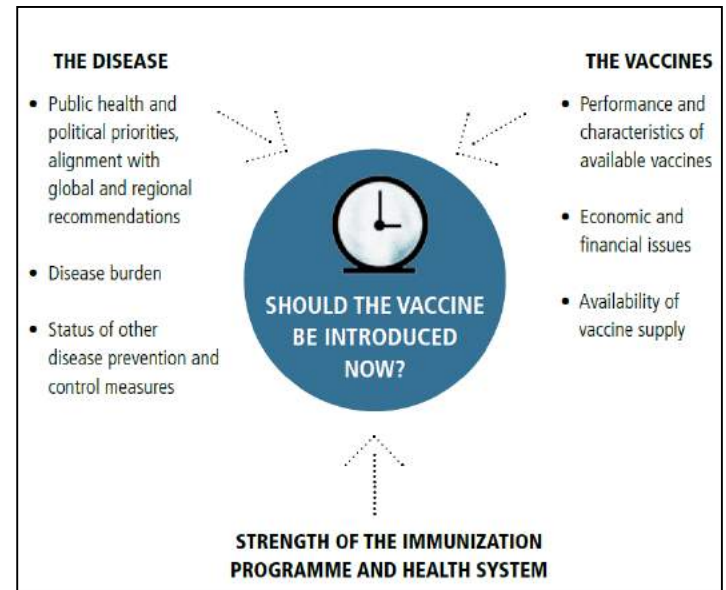
- **La vaccinazione rappresenta lo strumento fondamentale per ridurre i danni causati dall'influenza e dalle sue complicanze.**
- **I vaccini a nostra disposizione hanno caratteristiche diverse, e devono essere utilizzati in modo mirato al fine di ottenere il massimo di impatto positivo nella popolazione dei soggetti immunizzati tenendo conto delle loro caratteristiche di efficacia in condizioni controllate e 'sul campo', e della loro tollerabilità**

# La vaccinazione con il vaccino quadrivalente

- Perché
- Sicurezza ed immunogenicità
- Benefici attesi

Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING







# Comparsa del *lineage B Vict/87* in Europa



Virology

Volume 175, Issue 1, March 1990, Pages 59–68



## Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983

Paul A. Rota<sup>▲,\*</sup>, Teresa R. Wallis<sup>\*</sup>, Maurice W. Harmon<sup>\*</sup>, Jennifer S. Rota<sup>\*</sup>, Alan P. Kendal<sup>\*</sup>, Kuniaki Nerome<sup>†</sup>

Journal of Medical Virology 70:463–469 (2008)



## Molecular Characterization of Influenza B Viruses Circulating in Northern Italy During the 2001–2002 Epidemic Season

Filippo Ansaldi,<sup>1</sup> Pierlanfranco D'Agaro,<sup>1</sup> Daniela de Florentiis,<sup>1</sup> Simona Puzelli,<sup>2</sup> Yi Pu Lin,<sup>3</sup> Victoria Gregory,<sup>3</sup> Michael Bennett,<sup>3</sup> Isabella Donatelli,<sup>2</sup> Roberto Gasparini,<sup>4</sup> Pietro Crovari,<sup>4</sup> Alan Hay,<sup>3</sup> and Cesare Campello<sup>1\*</sup>

## Reappearance and Global Spread of Variants of Influenza B/Victoria/2/87 Lineage Viruses in the 2000–2001 and 2001–2002 Seasons

Michael W. Shaw,<sup>\*†</sup> Xiyan Xu,<sup>\*</sup> Yan Li,<sup>†</sup> Susan Normand,<sup>†</sup> Robert T. Ueki,<sup>‡</sup> Gail Y. Kunimoto,<sup>‡</sup> Henrietta Hall,<sup>\*</sup> Alexander Klimov,<sup>\*</sup> Nancy J. Cox,<sup>\*</sup> and Kanta Subbarao<sup>\*</sup>

# Bisogni insoddisfatti dei vaccini influenzali

Da più di un decennio, la maggior parte delle patologie influenzali stagionali sono state causate da **quattro ceppi di influenza** (due sottotipi A e due lineage B).<sup>1-4</sup>

Non esistono dati che descrivano un possibile effetto cross-protettivo tra i lineage B come dimostrato invece tra tipi di A<sup>15</sup>

E' difficile per le autorità sanitarie prevedere quale dei due *lineage* B includere nei **vaccini influenzali trivalenti** (TIV), e nelle ultime dieci stagioni il *lineage* B contenuto nei TIV è stato diverso da quello circolante (circa 50%).<sup>3,5,6</sup>

Quando il lineage contenuto nei TIV **non ha concordanza** con quello che predomina nella circolazione questi vaccini sono **meno efficaci** e l'impatto della patologia è maggiore.<sup>6-11</sup>

Nel 2014 è stato autorizzato il primo vaccino antinfluenzale inattivato per rispondere al bisogno identificato di ridurre il **B-lineage mismatch**.<sup>12</sup>

1 US CDC. Types of Influenza Viruses. 2013. Available at: [www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm). Last accessed December 2013.

2 McCullers JA, Huber MC. Correlates of vaccine protection from influenza and its complications. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:34-44.

3 Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:81-8.

4 Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology.* 1990;175(1):59-68.

5 Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010;28(Suppl 4):D45-D53.

6 Reed C, Meltzer MI, Finelli L, et al. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine.* 2012;30:1993-98.

7 Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine.* 2010;28:2149-56.

8 Heikkinen T, Heinonen S, et al. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine.* 2011;29:7529-34.

9 Tricco A, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013; 11: 153.

10 DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine.* 2012;31:49-57.

11 Karve S, Meier G, Davis KL, et al. Influenza-related health care utilization and productivity losses during seasons with and without a match between the seasonal and vaccine virus B lineage. *Vaccine.* 2013;31:3370-88.

12 US FDA. December 14, 2012 Approval Letter- Fluarix Quadrivalent. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm332484.htm>

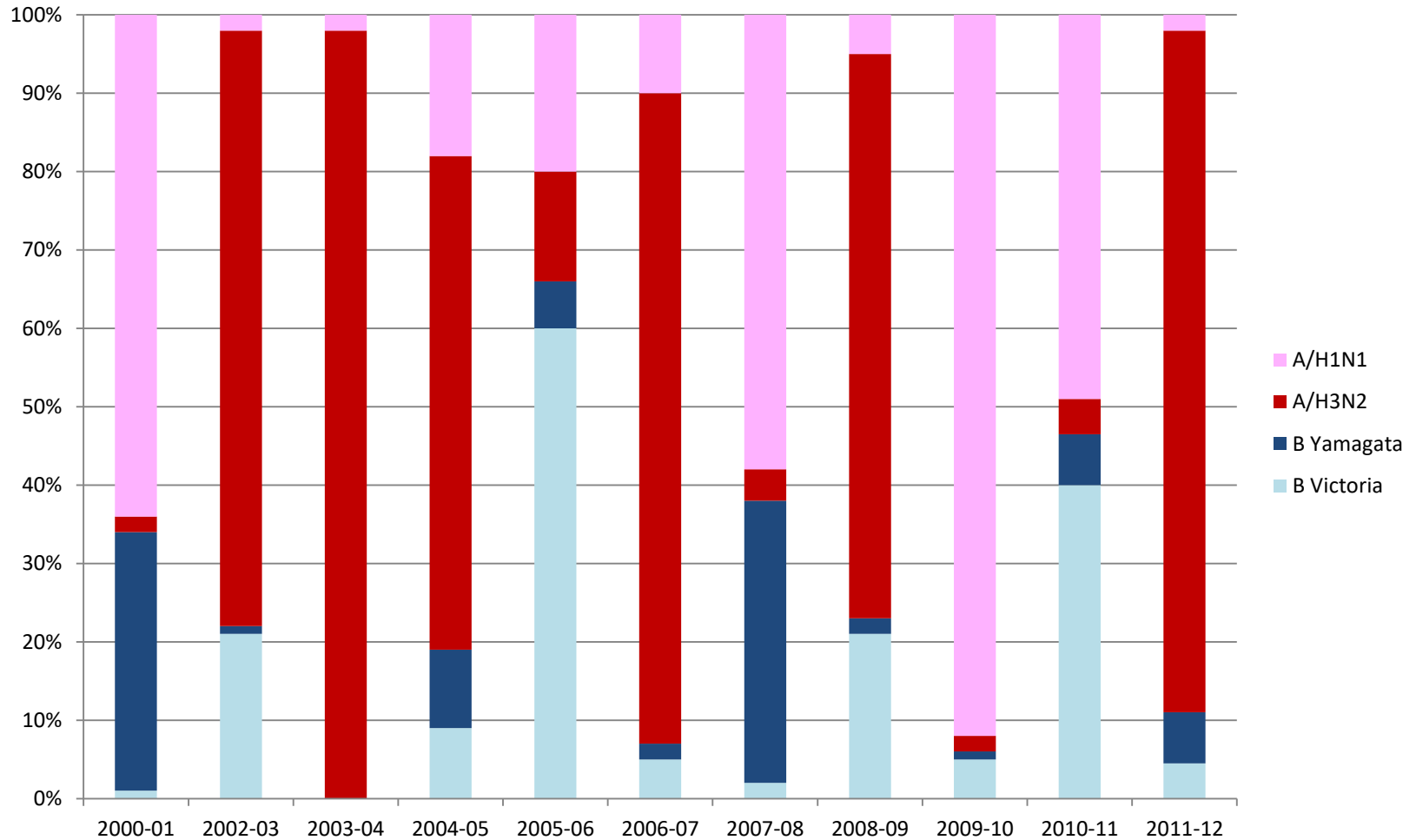
13 Lafond KE, Englund JA, Tam JS et al. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Ped Infect Dis Soc* 2013;x:1-11. DOI:10.1093/jpids/pit053 .

14 Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147-52.

15 Beran J, et al. Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 2.

# Epidemiologia EUROPA virus A e B

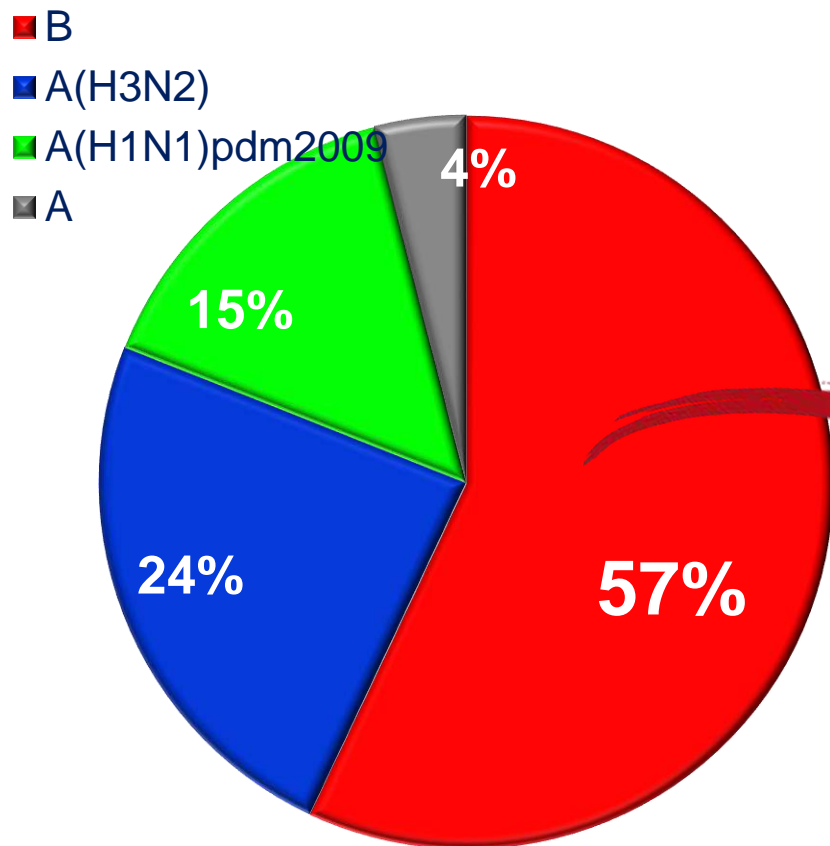
## I 2 lineage B co-circolano dal 2000



# Stagione Influenzale 2015-16 in Italia

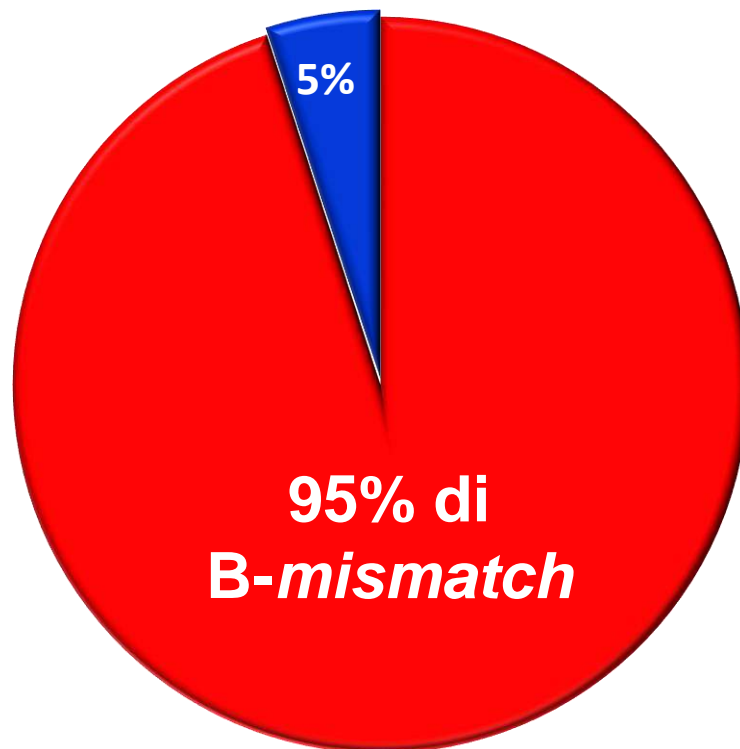
## Sorveglianza virologica

**Virus influenzali circolanti**  
(n= 2456, su 8971 pervenuti)



**Tipizzazioni Virus B**

■ B-Victoria ■ B-Yamagata



## IBUS study (1997-2009):

Morti attribuibili ad influenza, utilizzando ogni definizione di causa “respiratoria ampia”, per tipo/sottotipo ed età

Season	Flu A (H1)	Flu A (H3)	Flu B	Total Influenza	% Flu A	% Flu B
1997-1998	0	17350	149	17499	99%	1%
1998-1999	5	17479	6673	24158	72%	28%
1999-2000	11	21585	183	21780	99%	1%
2000-2001	205	342	11302	11849	5%	95%
2001-2002	12	22262	4697	26971	83%	17%
2002-2003	148	2495	9376	12019	22%	78%
2003-2004	0	28812	425	29237	99%	1%
2004-2005	0	17140	7030	24170	71%	29%
2005-2006	45	14531	4870	19445	75%	25%
2006-2007	292	5151	5609	11052	49%	51%
2007-2008	91	14749	11312	26152	57%	43%
2008-2009	125	641	4105	4872	16%	84%
<b>Avg. season</b>	<b>78</b>	<b>13545</b>	<b>5478</b>	<b>19100</b>	<b>71%</b>	<b>29%</b>

## IBUS study (1997-2009):

Morti attribuibili ad influenza, utilizzando ogni definizione di causa “respiratoria ampia”, per tipo/sottotipo ed età

Age Group	Flu A (H1)	Flu A (H3)	Flu B	Total Influenza	% Flu A	% Flu B
0 to 4	15	49	33	97	66%	34%
05 to 17	21	29	37	86	57%	43%
18 to 49	31	433	279	743	62%	38%
50 to 64	13	1204	455	1672	73%	27%
65 to 74	0	2003	660	2663	75%	25%
>75	0	9826	4016	13841	71%	29%
All Ages	78	13545	5478	19100	71%	29%

# La patologia da Influenza B può essere seria e solo parzialmente protetta dai TIV

- **Maggior causa di epidemie ogni 2-4 anni**<sup>1,2</sup>
- **Fino al 46% degli isolati influenzali dell'ultima decade sono stati di influenza B (range <1-46%, avg. approx 23%)**<sup>3</sup>
- **Mortalità da Influenza B:**
  - **2° dopo A/H3N2, predominante nei soggetti  $\geq 65$  anni**<sup>2</sup>
  - **Nel 2010-11, 38% (44/115) di tutti i decessi in età pediatrica associati all'influenza erano dovuti al tipo B**<sup>4</sup>
- **Le infezioni colpiscono tutte le fasce di età**<sup>4-5</sup>
- **La patologia è più comune negli bambini e adolescenti, ma le ospedalizzazioni e la mortalità sono più comuni negli anziani**<sup>4-5</sup>

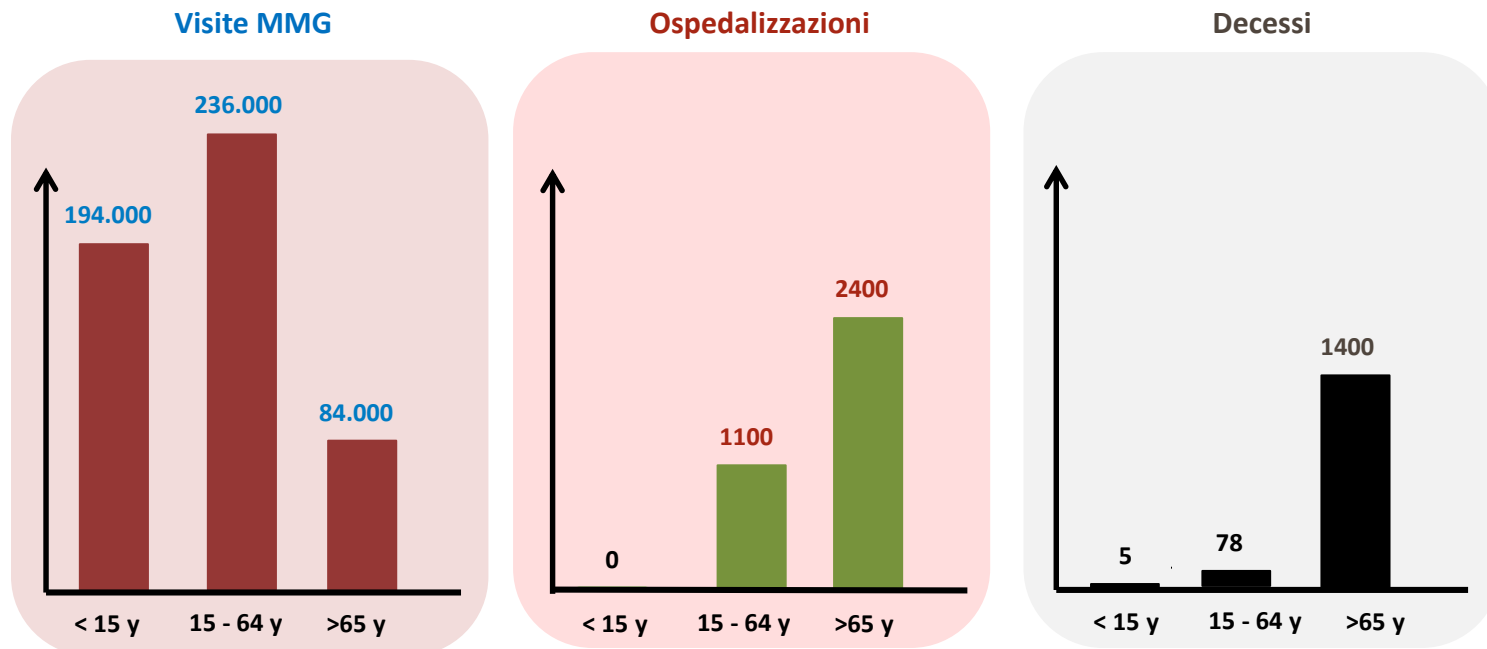
➤ **In generale l'influenza B è una significativa causa di assenteismo, visite cliniche, ospedalizzazioni e morte**

1. Falcao IM, et al.. J Epidemiol Community Health 1998;52 (Suppl 1):39S-42S; 2. Thompson WW, et al. 2003;289:179-86; 3. Ambrose CS & Levin MJ. Hum Vaccin Immunother. 2012;8:81-8; 4. Health Protection Agency. 2011. Available at [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1296687414154](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1296687414154) (accessed September 2012). 5. Grant KA, et al. Commun Dis Intell. 2009;33:328-36; 6. Skowronski DM, et al. Vaccine. 2007;25:2842-51; 7. Gubbels S, et al. Epidemiol Infect. 2012 [Epub ahead of print]; 8. Thompson WW, et al. Influenza Other Respi Viruses. 2009;3:37-49; 9. Finkelman BS, et al. PLoS One. 2007;2:e1296; 10. McBean AM & Hebert PL. Int J Infect Dis 2004;8:227-35; 11. Zhou H, et al. Clin Infect Dis. 2012;54:1427-36

# L' influenza B è associata ad un sostanziale impatto della patologia in tutte le classi di età (UK)



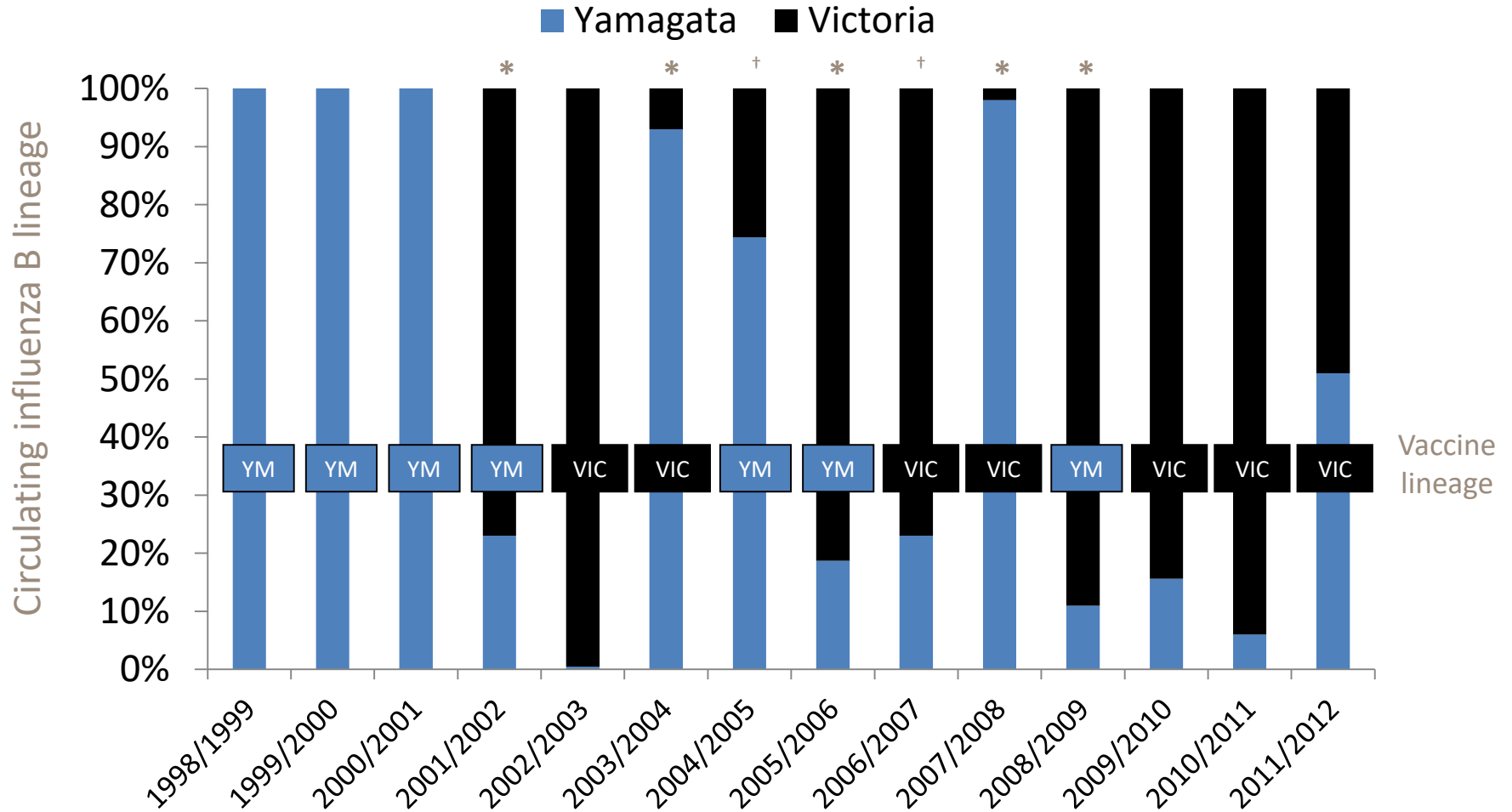
- **Assessment del burden dell' influenza e altre infezioni respiratorie in UK<sup>1</sup>:**
  - **Maggior numero annuale di casi di influenza B nei bambini vs. anziani**
  - **Maggio numero annuale di decessi associati all'influenza B nella popolazione anziana rispetto ai bambini**
- *L' Influenza B è associata con un sostanziale Burden in tutte le fasce di età*





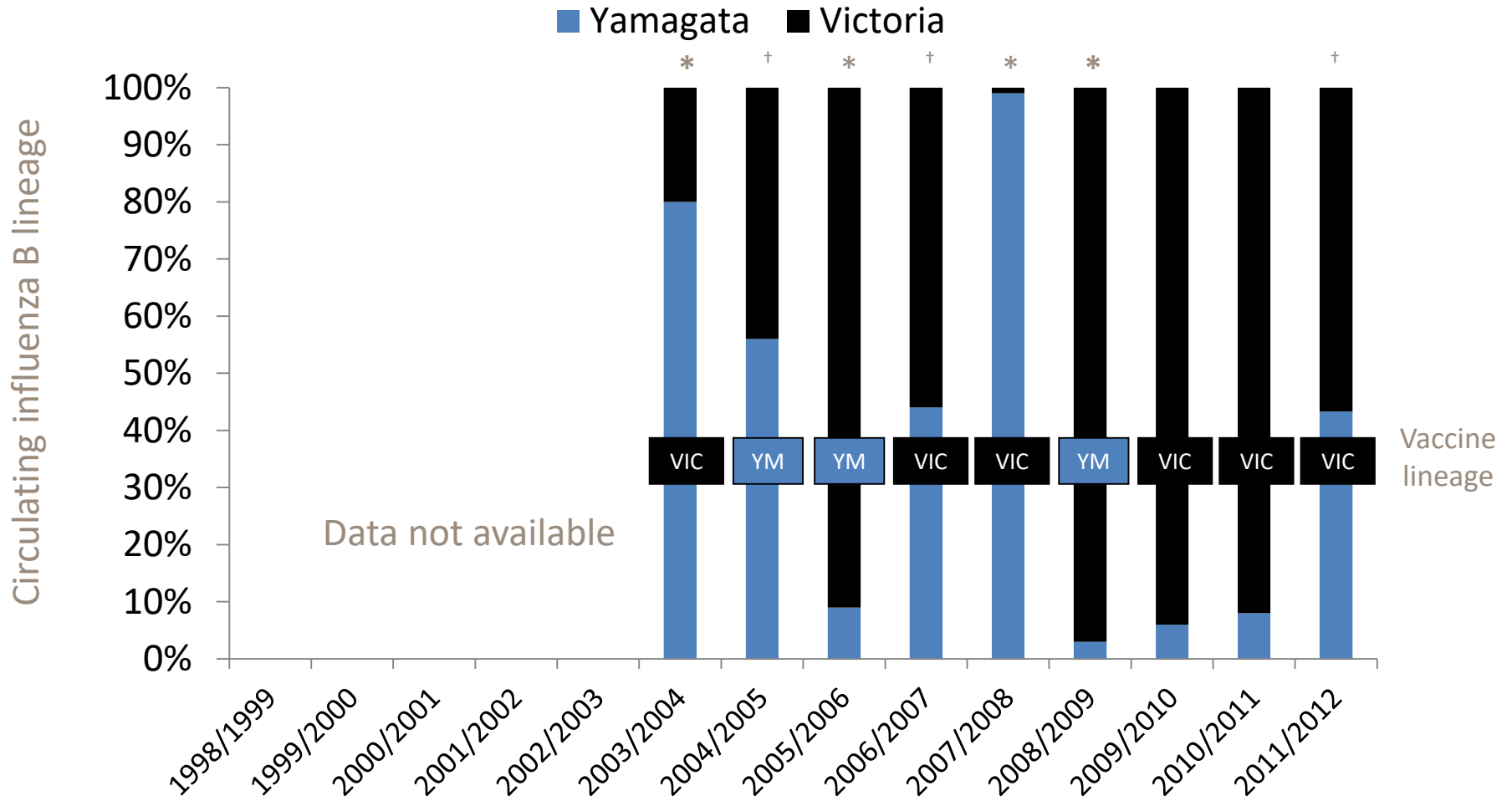
# Emerge il lineage Victoria

## Mismatch in USA



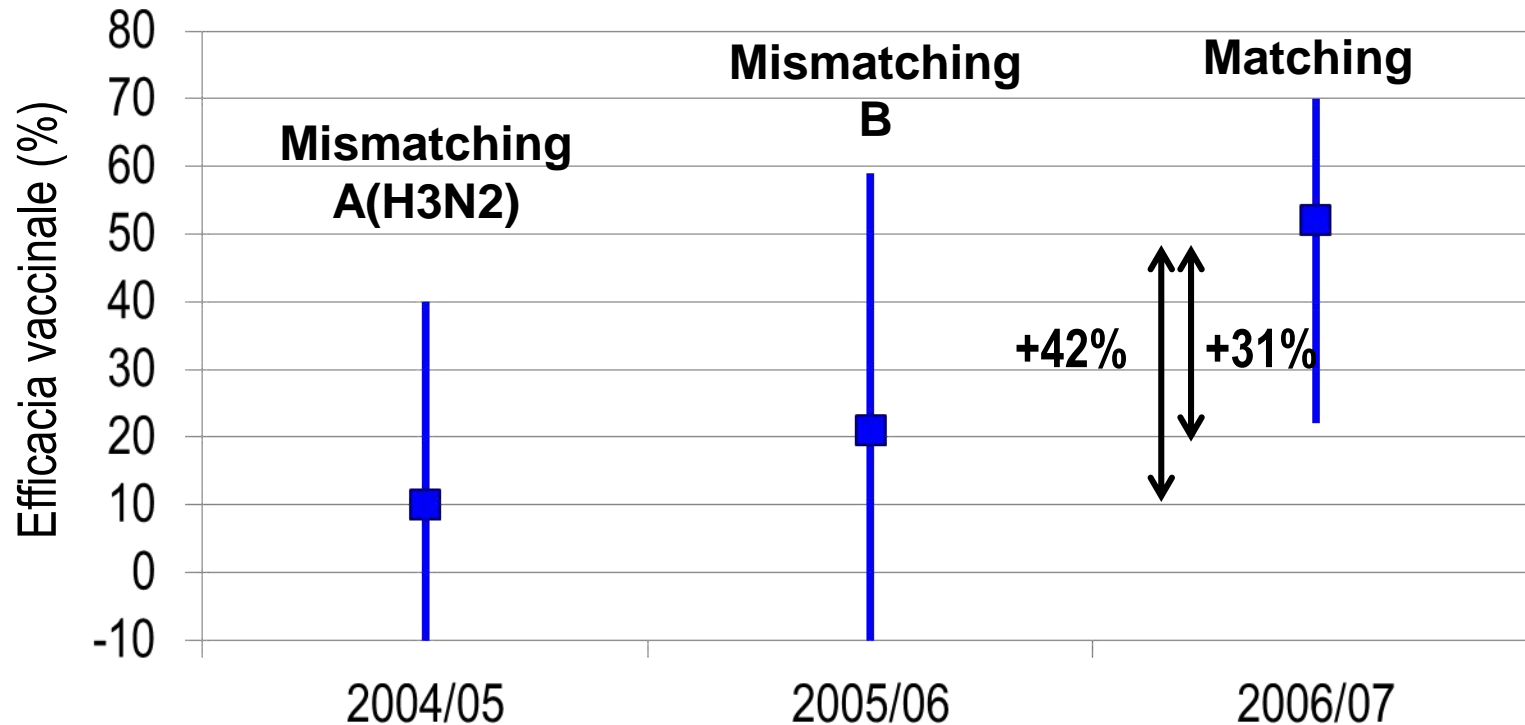
\*Vaccine mismatch (>60% mismatch); †Partial vaccine mismatch (<80% matched)

# Emerge il lineage Victoria Mismatch in Europa



\*Vaccine mismatch (>60% mismatch); †Partial vaccine mismatch (<80% matched)

# Effetto del *mismatch* antigenico sull'efficacia vaccinale



Stagione	2004/05	2005/06	2006/07
Ceppo vaccinale	A/New Cal/99(H1N1) A/Wyo/03(H3N2) B/Jangsu/03[Y]	A/New Cal/99(H1N1) A/Cal/04(H3N2) B/Jangsu/03[Y]	A/New Cal/99(H1N1) A/Wisc/05(H3N2) B/Malaysia/04[V]
Ceppi circolanti	A/Cal/04(H3N2) 95% B/Jangsu/03[Y] 5%	A/Wisc/05(H3N2) 33% B/Malaysia/04[V] 62%	A/New Cal/99(H1N1) 73% A/Wisc/05(H3N2) 16%
Mismatching (%)	95%	95%	8%

# New England Journal of Medicine 2013

EDITORIAL



## For an Influenza Vaccine, Are Two Bs Better Than One?

Lindsey R. Baden, M.D.

to season. Each year, the annual trivalent influenza vaccine has incorporated only the single B-lineage antigen that is predicted to circulate that season. This choice has led to the B-lineage vaccine being mismatched to the actual circulating B-lineage virus half the time.<sup>3,4</sup> A potential solution to minimize the chance of a B-lineage mismatch is to include both B lineages in the annual influenza vaccine, as has recently been suggested by the Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention and by the World Health Organization.<sup>3,4</sup>



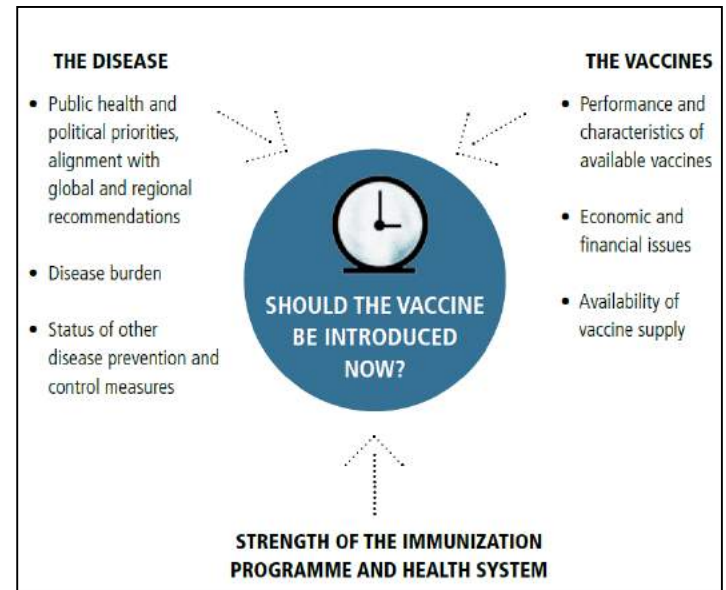
Ogni anno, nel vaccino antiinfluenzale trivalente è incorporato soltanto un singolo antigene del lineage B che si prevede circolerà in quella stagione. Questa scelta nella metà delle volte ha portato a mismatch del B-lineage, rispetto al reale circolante. Una potenziale soluzione per ridurre al minimo la possibilità di una mancata corrispondenza del B-lineage è quello di includere entrambi i B-lineage nell'annuale vaccino contro l'influenza, come è stato recentemente suggerito dal Advisory Committee on Immunization Practices del Centers for Disease Control and Prevention e dalla World Health Organization.

# La vaccinazione con il vaccino quadrivalente

- Perché
- Sicurezza ed immunogenicità
- Benefici attesi

## Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING

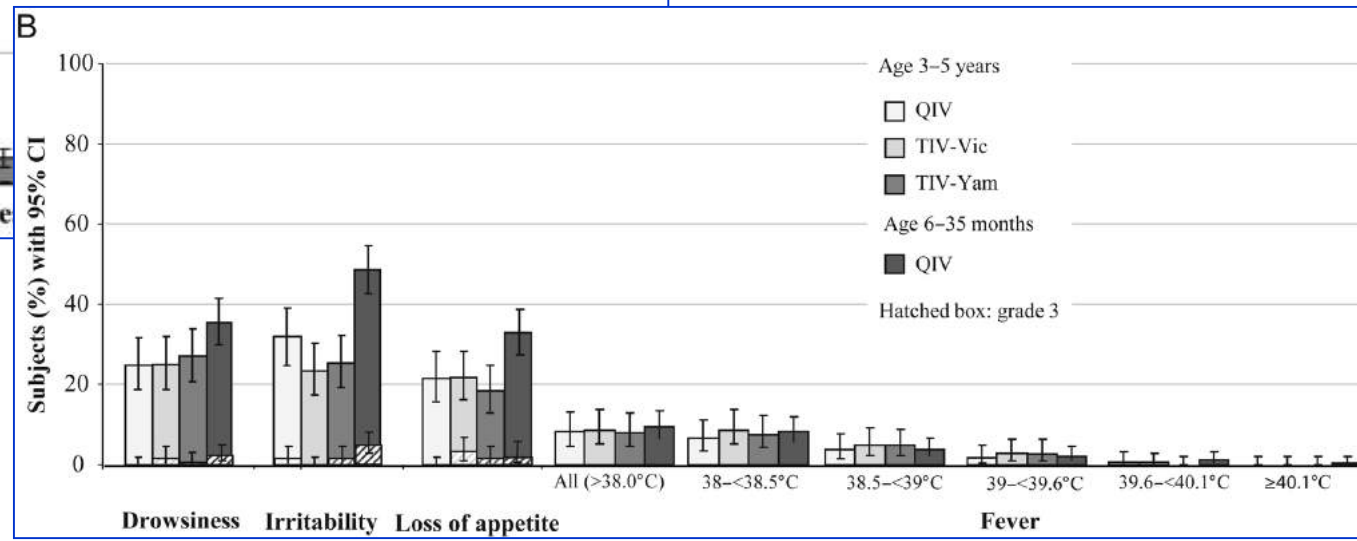
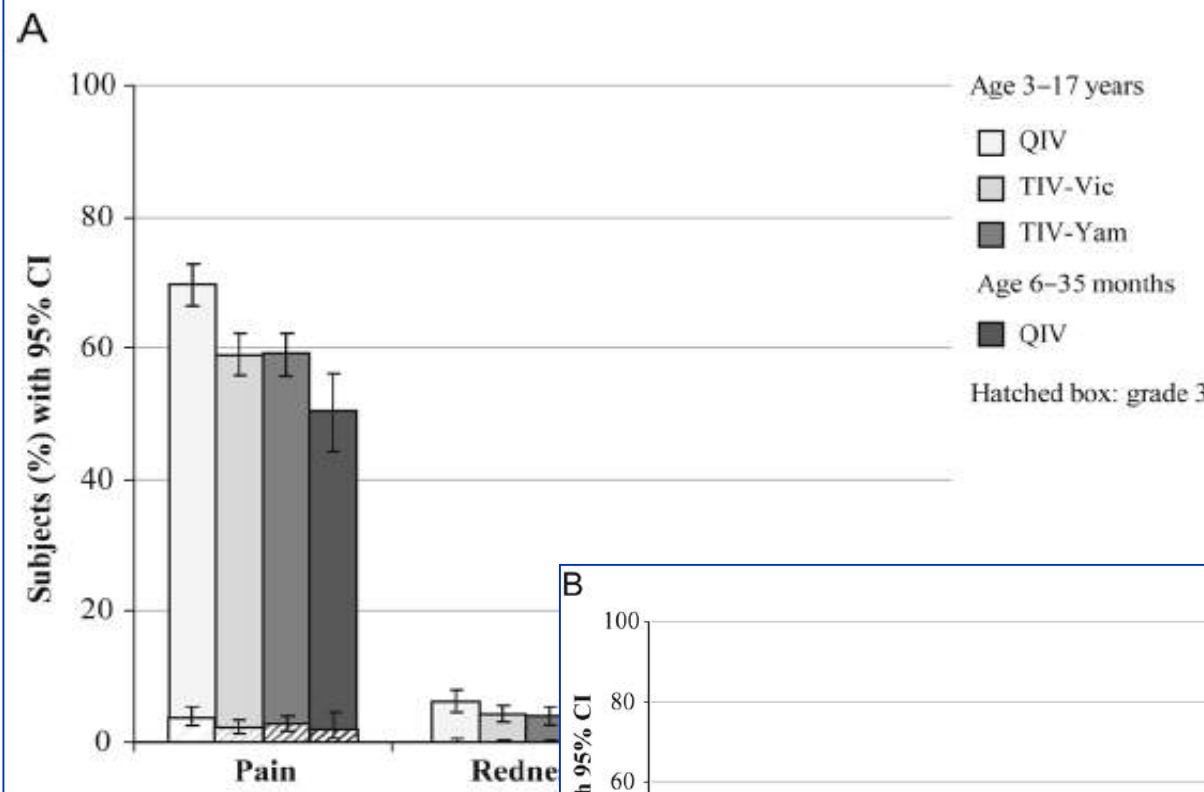


# Sicurezza e tollerabilità del vaccino quadrivalente (QIV) in età pediatrica

RCT in doppio cieco (3-17 anni) ed un braccio in aperto (6 mesi-3 anni)

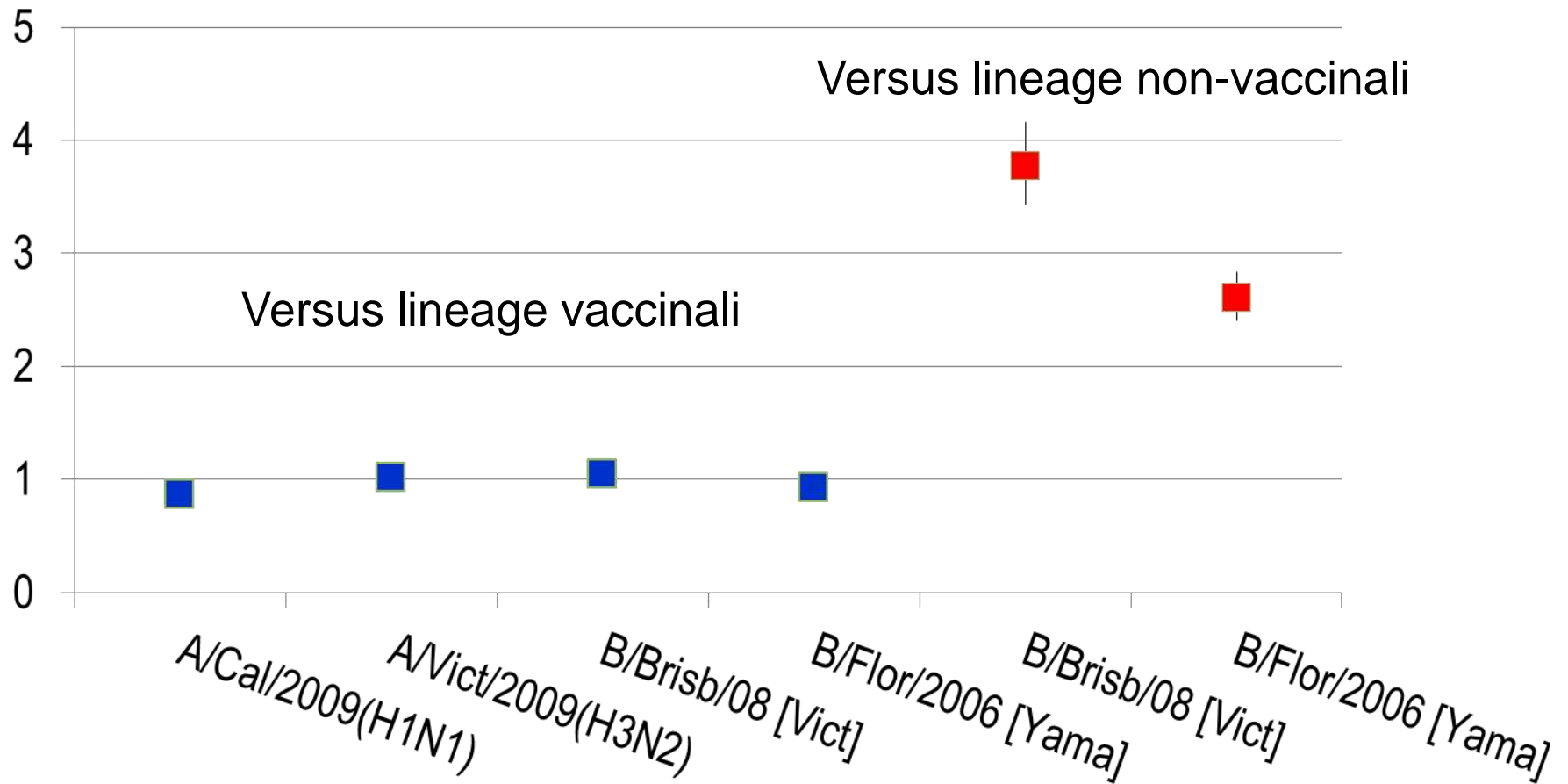
Popolazione dello studio: n.=3109

3 bracci (1:1:1): QIV, TIV B/Yamagata, TIV B/Victoria



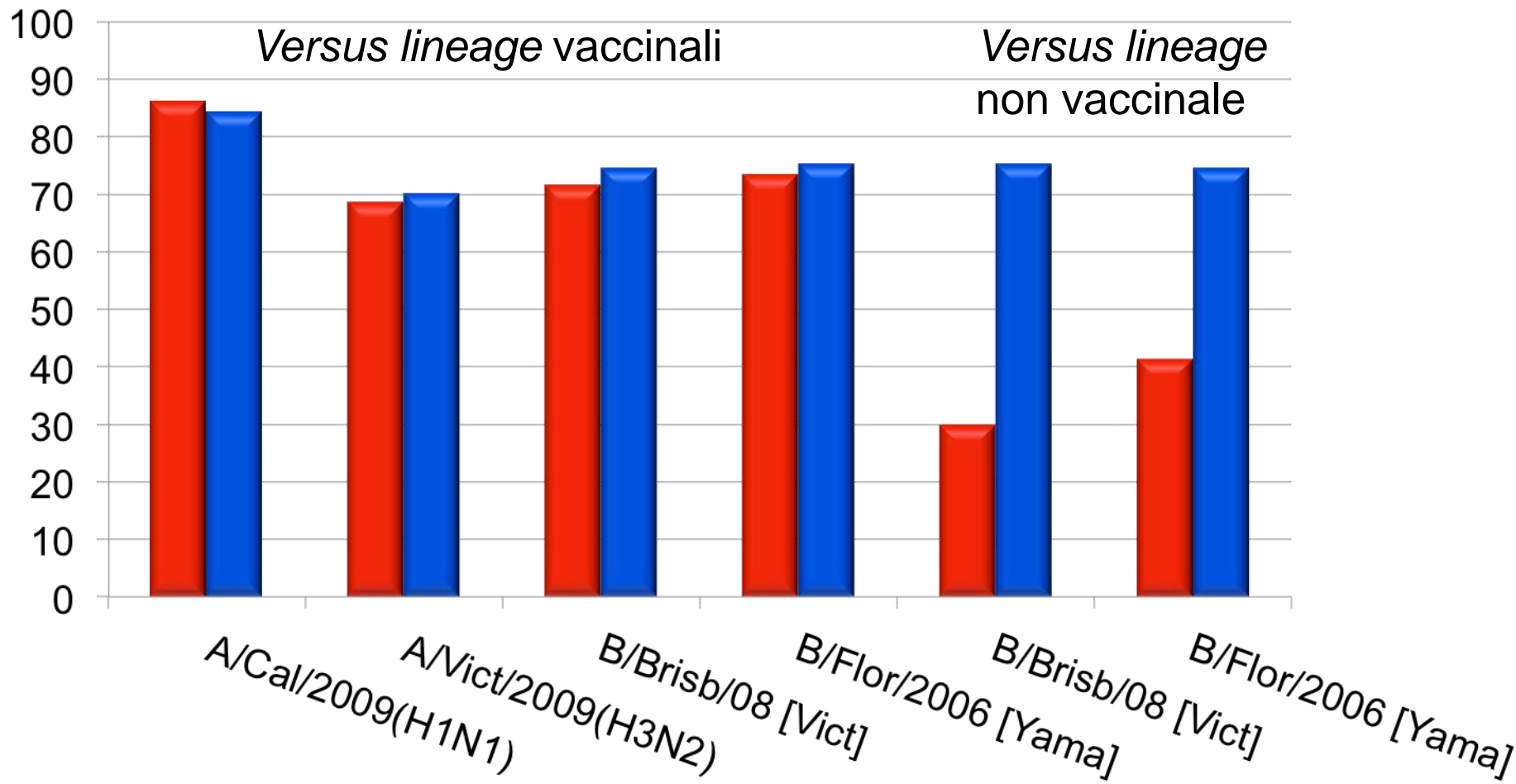
# Immunogenicità del vaccino quadrivalente (QIV), età pediatrica

## Rapporto dei titoli post vaccinali in pz immunizzati con QIV/TIV



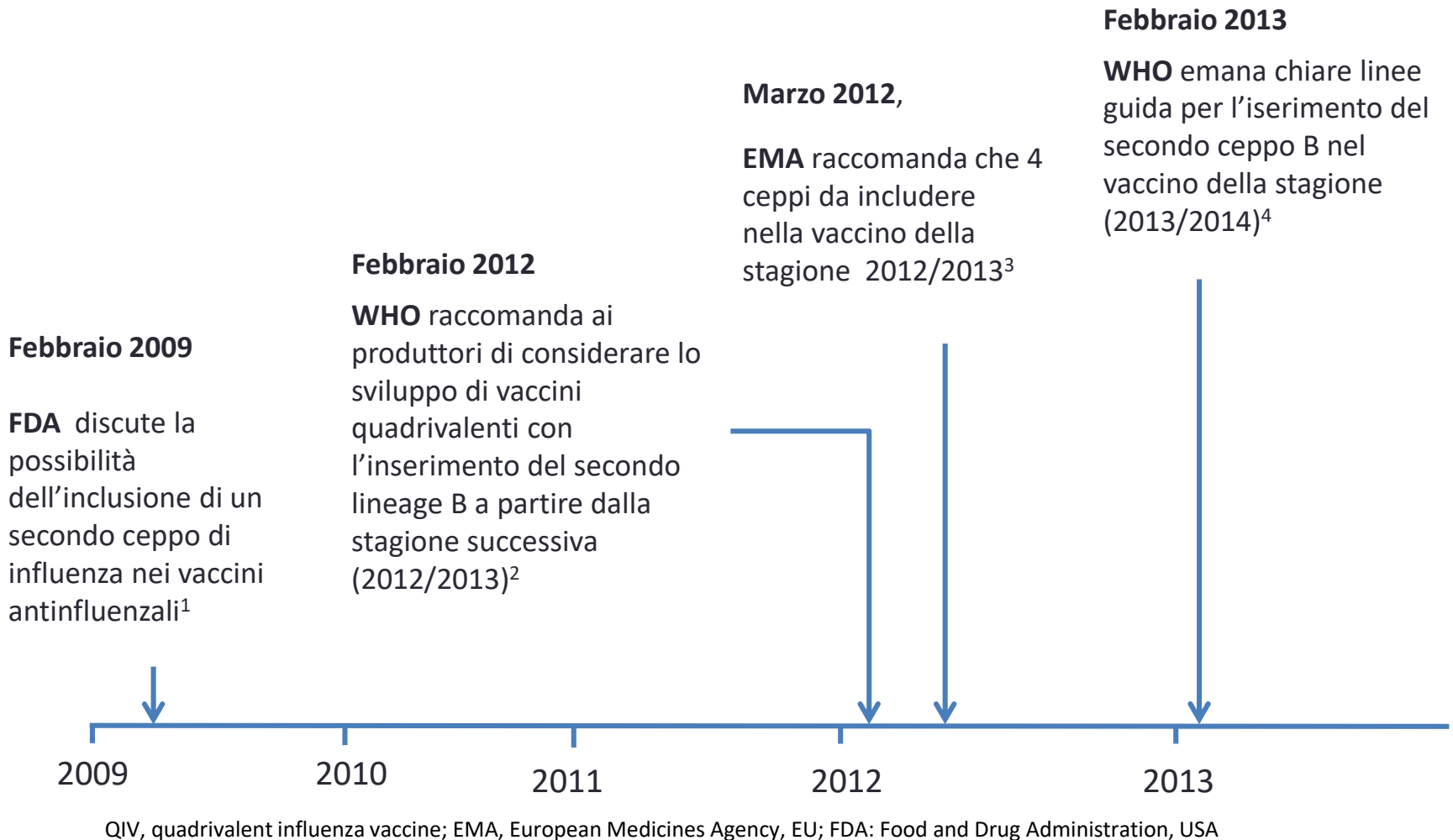
# Immunogenicità del vaccino quadrivalente (QIV), età pediatrica

Tasso di seroconversione (%) in pz immunizzati con **QIV/TIV**





# Allineamento globale per risolvere il problema dell'influenza B



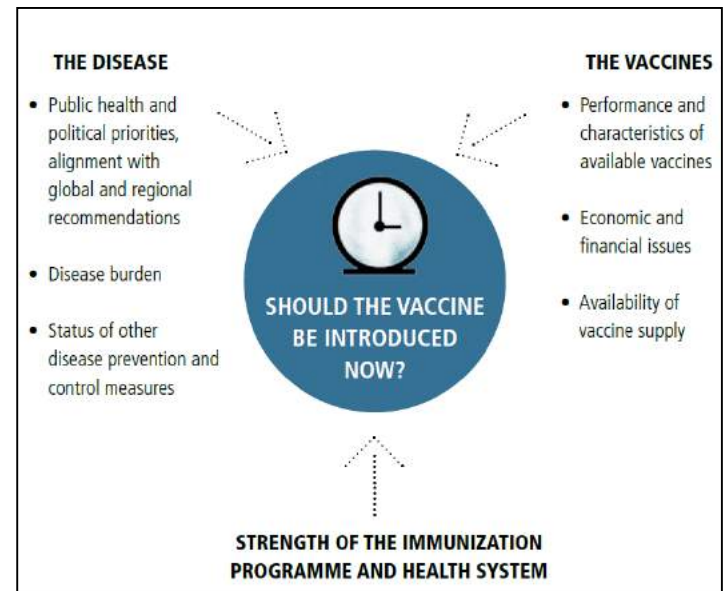
1. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM167159.pdf> (Accessed August 2014); 2. WHO. [www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf) (Accessed August 2014); 3. EMA. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/03/news\\_detail\\_001467.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/03/news_detail_001467.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (Accessed August 2014); 4. WHO. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf?ua=1) (Accessed August 2014).

# La vaccinazione con il vaccino quadrivalente

- Perché
- Sicurezza ed immunogenicità
- Benefici attesi

## Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING



# Effetto dell'introduzione del QIV



**Table 2 Average annual results (with 95% confidence intervals) obtained for the 20 year evaluation period (calculated from 2,000 simulations using the baseline parameter values) in a simulated population of about 80,000 individuals**

Age group	Annual mean number of infections using TIV	Annual mean number of infections using QIV	Annual mean number of prevented infections	Percentage prevented
0-15	2152 (2140-2164)	2073 (2061-2085)	79 (75-83)	3.6 (3.4-3.8)
16-60	5470 (5433-5506)	5247 (5211-5282)	223 (212-235)	4.0 (3.8-4.2)
61+	1321 (1311-1331)	1228 (1219-1237)	93 (90-97)	6.9 (6.7-7.2)
all	8943 (8885-9001)	8548 (8491-8604)	395 (376-414)	4.3 (4.1-4.5)

Considerando:

- ✓ 11,2% delle infezioni da virus B
- ✓ Cross-protection: 60%

L'introduzione del QIV permetterebbe di prevenire **395,000 infezioni/anno**

- ✓ Cross-protection: 30%

L'introduzione del QIV permetterebbe di prevenire **853,000 infezioni/anno**



# USA

*“There are two antigenically distinct lineages of influenza B viruses, referred to as Victoria and Yamagata lineages. **Immunization against influenza B virus strains of one lineage provides only limited cross-protection** against strains in the other lineage. **Given this, and the challenge of predicting which B virus lineage will predominate during a given season, inclusion of two B virus strains (one from each lineage) in seasonal influenza vaccines may improve protection against circulating seasonal B virus strains.**”*

*“It is expected that the supply of IIV4 might be limited. Quadrivalent vaccines are designed to provide **broader protection against circulating influenza B viruses in seasons during which the B virus contained in trivalent vaccines is not an optimal match to the predominant circulating B viruses.** However, vaccination should not be delayed if only IIV3 is available. No preference is expressed for IIV4 over IIV3.”*

IIV3 = trivalent inactivated influenza vaccine; IIV4 = quadrivalent inactivated influenza vaccine

*“Quadrivalent inactivated influenza vaccines are likely to provide better protection against influenza B compared with trivalent inactivated influenza vaccines”<sup>1</sup>*

*“Live attenuated influenza vaccine (LAIV) was more effective against infection than inactivated influenza vaccines in children. Thus, LAIV should remain the vaccine of choice for children aged two to less than 18 years”<sup>1</sup>*

***“The available quadrivalent inactivated vaccine should be the preferred vaccine for those aged three years and older who cannot receive LAIV”<sup>1</sup>***

**Update June 2014 JCVI minutes (not yet in Green Book):**

*“After consideration of the data the Committee concluded that, all other factors being equal, **QIV was preferable to trivalent inactivated influenza vaccine (TIV)**. However conclusions could not be drawn on the cost-effectiveness of QIV over TIV, from data provided by the sole manufacturer of QIV.”<sup>2</sup>*

The national flu immunisation programme 2017/18

## Appendix F: Vaccine supply and ordering

For children in clinical risk groups under 18 years of age where LAIV is contraindicated, suitable inactivated influenza vaccines are procured centrally and should be offered. The quadrivalent inactivated influenza vaccine (Fluarix™ Tetra®) is authorised for children aged from three years and is preferred because of the additional protection offered. Children aged from six months to less than three years should be given inactivated influenza vaccine (Split Virion) BP®. Fluenz Tetra and inactivated injectable vaccines can be ordered through the ImmForm website: [www.immform.dh.gov.uk](http://www.immform.dh.gov.uk)

QIV = quadrivalent inactivated influenza vaccine

1. UK JCVI. Draft Minutes of June 2013 Meeting. Available at: <https://www.gov.uk/government/policy-advisory-groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation> (Accessed August 2014); 2. UK JCVI Minutes of June 2014 meeting <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes> (Accessed August 2014).

# Sommario delle raccomandazioni QIV

Paese/ Istituzione	Tipo di raccomandazione	Gruppo(i) raccomandati
Global / WHO <sup>1</sup>	Permissiva*	Pregnant women, health care workers, children <5 years, elderly >65 years, chronic conditions
USA / ACIP <sup>2</sup>	Permissiva	Children (6 Mo+) & Adults
Canada / NACI <sup>3</sup>	Permissiva	Children (6 Mo+) & Adults
UK / JCVI <sup>4</sup>	Preferenziale <sup>†</sup>	a. Elderly ≥65 years; Chronic conditions risk groups, Pregnant women b. Children (3-17 years)
Germany / DTG Reiseimpfungen <sup>5</sup>	Preferenziale	Travelers >60 years, with co-morbid conditions, compromised immune system
Germany / STIKO <sup>6</sup>	Pre-permissiva	Pregnant women, health care workers, children <5 years, elderly >65 years, chronic conditions
France / Haut Conseil de la santé publique <sup>7</sup>	Permissiva	Children (≥3 years) & Adults
Hong Kong / Center for Health Protection <sup>8</sup>	Permissiva	Children (≥3 years) & Adults
Taiwan / CDC Taiwan <sup>9</sup>	Preferenziale	Health care workers, Elderly >65 years, School children (6-18 years)

\*Permissive recommendation = QIV may be used in place of TIV where available, but no preference expressed

<sup>†</sup>Preferential recommendation = Firm preference expressed for use of QIV over TIV, where available

# Vaccini Quadrivalenti attualmente in sviluppo

	QIV <sup>1</sup>	Flumist® / Fluenz® <sup>2,3</sup>	Fluzone® / Vaxigrip® <sup>4-6</sup>	QIV <sup>7</sup>	QIV <sup>8</sup>	Fluarix Tetra™ / FluLaval Tetra™
Company	Novartis vaccines	AstraZeneca / MedImmune	sanofi-aventis	Novavax	Medicago	GSK Vaccines
Phase	I/II	IV / III	III	II	II	IV
MOA	MF59-QIV	Q-LAIV	QIV	VLP-QIV	H5 VLP-QIV	QIV
Administration	IM injection	Nasal spray	IM injection	IM injection	IM injection	IM injection
Efficacy						✓
Effectiveness						✓
Immunogenicity	✓	✓	✓	✓	✓	✓
B Immuno		Lower Effect				High Effect
Safety	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ages investigated / licensed	6–35 months	2–17 years / 18–49 years	6 months – <9years / 9–17 years / 18–60 years (≥65 years)	18–64 years	18–60 years	>35 months
Contraindications and restrictions		Cant be used in Immunosupressed, Increased wheezing in 6-23M. Limited effect in 18yr and above				

✓ Data available / being investigated

QIV, quadrivalent inactivated vaccine; Q-LAIV, quadrivalent live attenuated influenza vaccine; VLP, virus-like particle

1. Della Cioppa G, et al. Vaccine. 2011;29:8696–704; 2. Block SL, et al. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:745–51; 3. Block SL, et al. Vaccine. 2011;29:9391–7; 4. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218646> (accessed August 2012); 5. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240746> (accessed August 2012); 6. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01481454> (accessed August 2012); 7. Novavax. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561768> (accessed August 2012); 8. Medicago. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244867> (accessed August 2012).

# Conclusioni

- **L'influenza B è una patologia severa e potenzialmente fatale in tutte le fasce di età**
- **E' difficile prevedere quale sarà il ceppo circolante nella stagione successiva e in ogni caso si crea un certo grado di mismatch B tra i virus contenuto nel TIV e quello circolante nella popolazione**
- **La protezione verso l'influenza B è ottimale quando c'è concordanza tra il ceppo contenuto nel TIV e quello circolante**
- **Il vaccino QIV ha dimostrato una risposta immune superiore per il ceppo B addizionale rispetto al TIV, senza interferire con la risposta immunitaria degli altri 3 ceppi (A e B) contenuti nel vaccino, e senza alterare il profilo di sicurezza**





**Grazie per l'attenzione!**

**Let's decide the 2017-2018 influenza vaccine composition!**