

Il vaccino antinfluenzale giusto per ogni età

Fabrizio Pregliasco

DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE



74° Congresso Nazionale

2-7 ottobre 2017

Abuso del termine influenza

“... milioni di persone influenzate ...”
(mass media)

“...sa, Signora, è scoppiata l'influenza ...”
(un medico a una paziente)

“... mi sono fatto anch'io l'influenza...”
(un paziente)

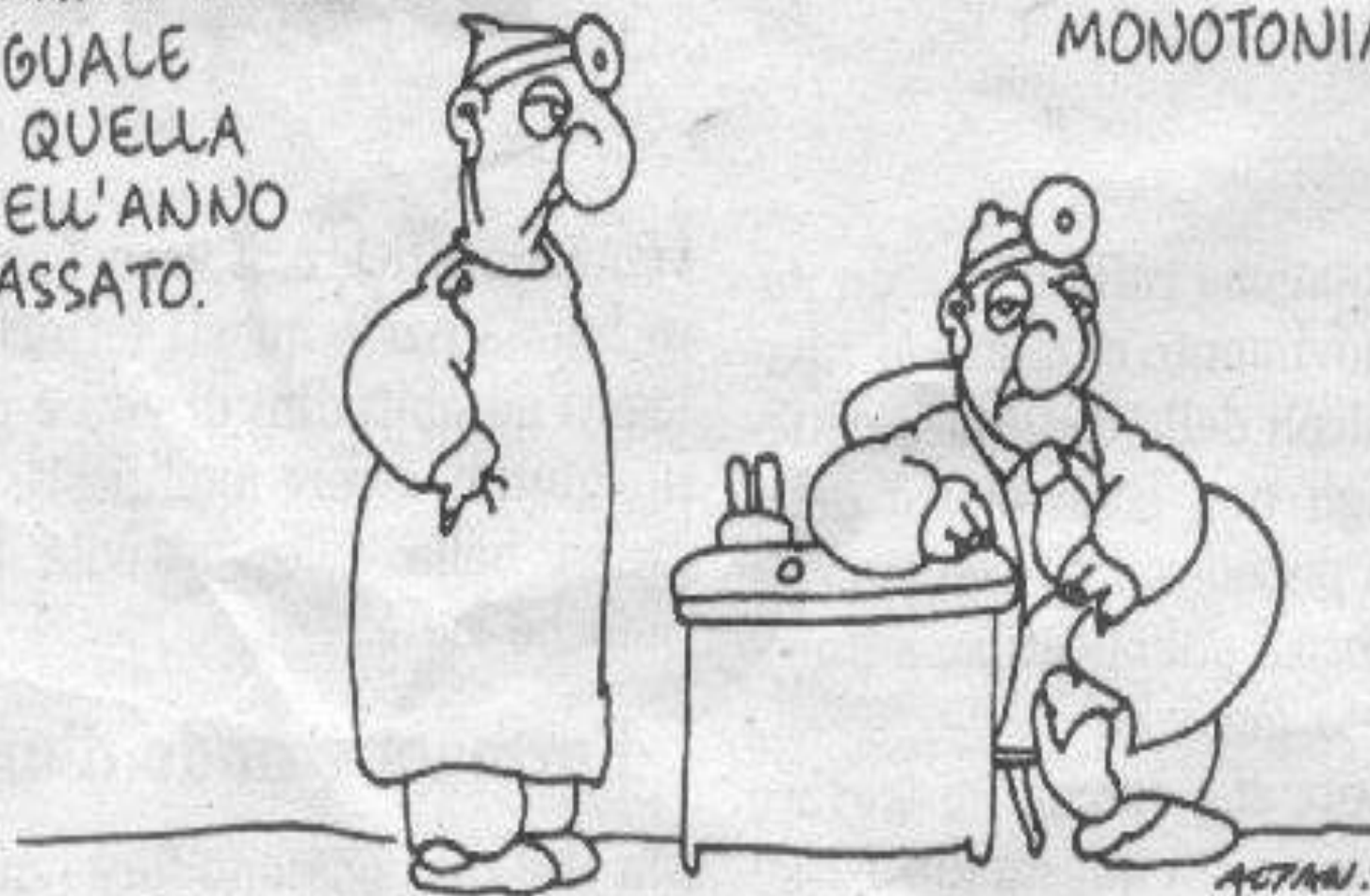


Ridiamoci su

di Altan

ARRIVA UN'INFLUENZA
UGUALE
A QUELLA
DELL'ANNO
PASSATO.

DIO, CHE
MONOTONIA.







www.fermailvirus.it
Campagna contro l'influenza A

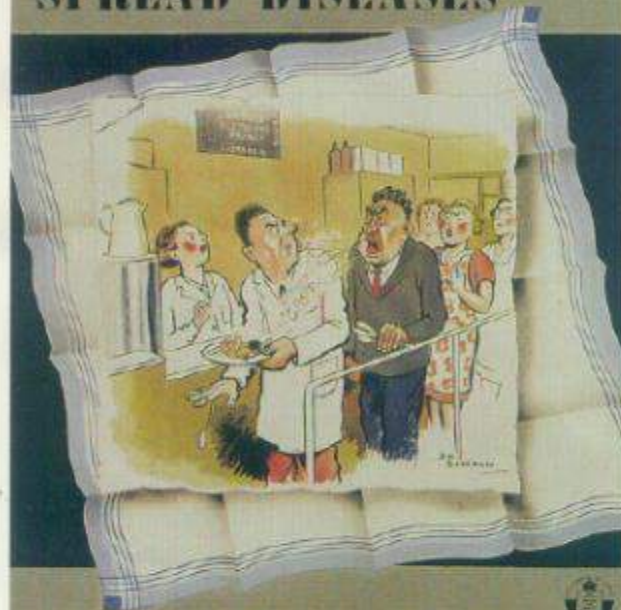


Lavati le mani spesso
con sapone o alcol

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali



MINISTRY OF HEALTH SAYS—
**COUGHS AND SNEEZES
SPREAD DISEASES—**

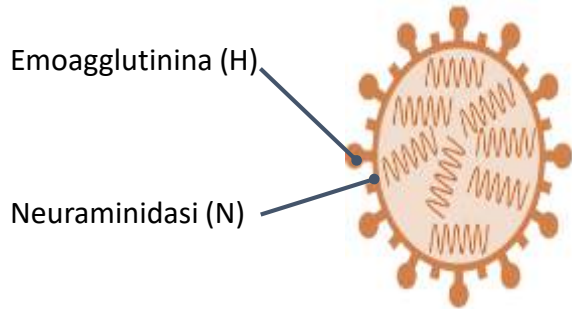


*trap the germs in
your handkerchief*

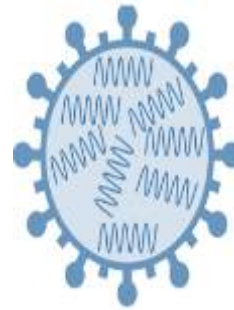
HELP TO KEEP THE NATION FIGHTING FIT

74 Congresso Nazionale

Virus A



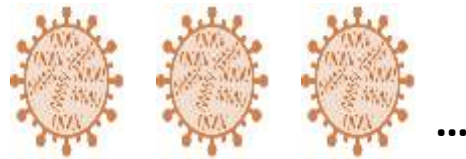
Virus B



Virus C



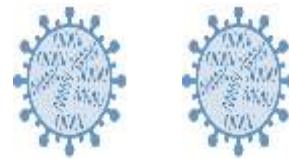
3 TIPI DI VIRUS



H1N1 H3N2 H5N1

sottotipi

Sulla base di emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N), i ceppi appartenenti al virus di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi; ad oggi sono noti almeno 18 diversi sottotipi di H e 11 sottotipi di N



Victoria Yamagata

lineages

Il virus di tipo B non si distingue in sottotipi ma in due lineages distinti

Di scarso rilievo epidemiologico



Sistemi di sorveglianza di influenza in Italia



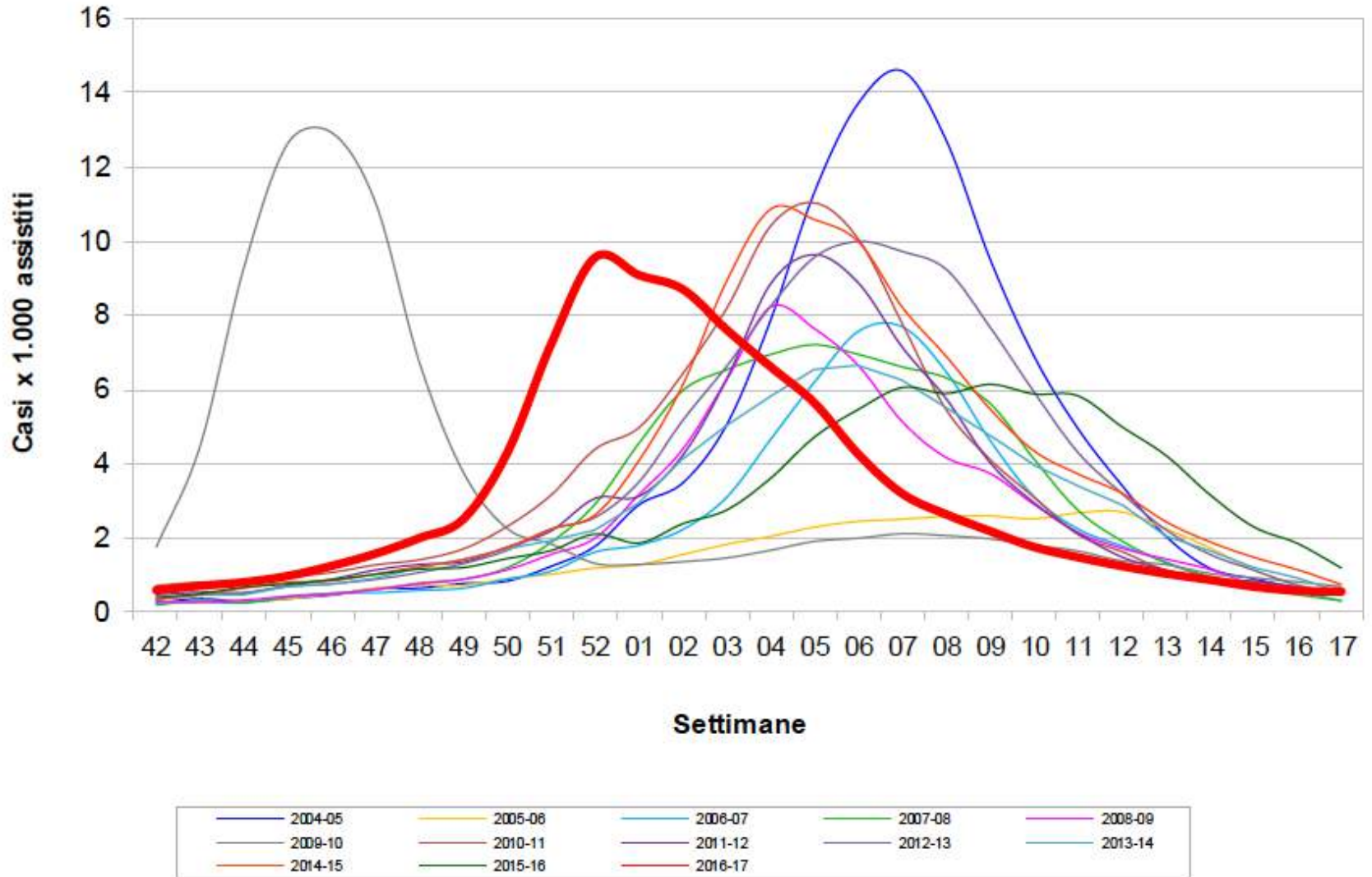
ANDAMENTO DELL'INCIDENZA DELLE ILI



CARATTERIZZAZIONE DEI CEPPI VITALI CIRCOLANTI

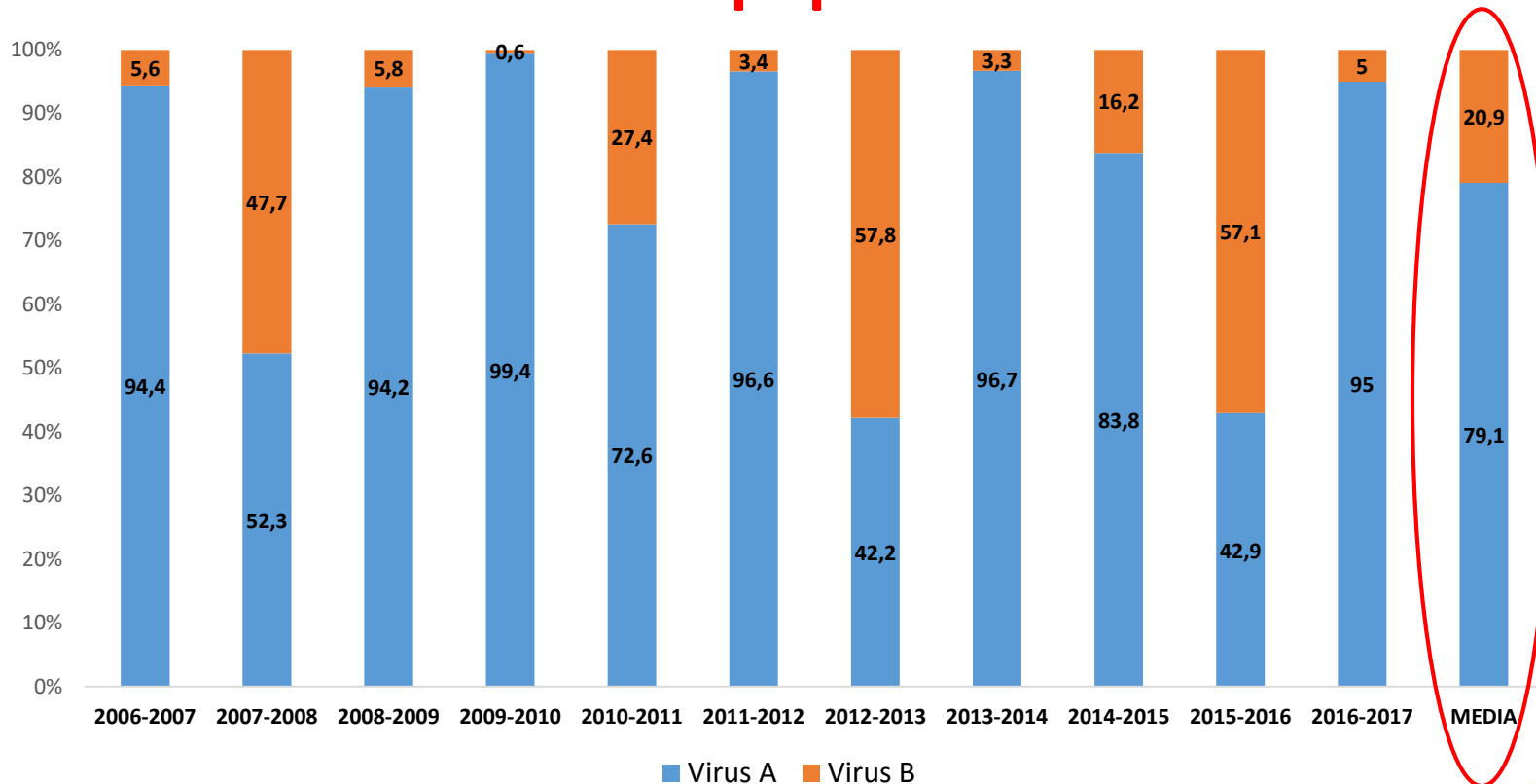


Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05 - 2016/17



Sorveglianza virologica

Virus A e B nella popolazione italiana

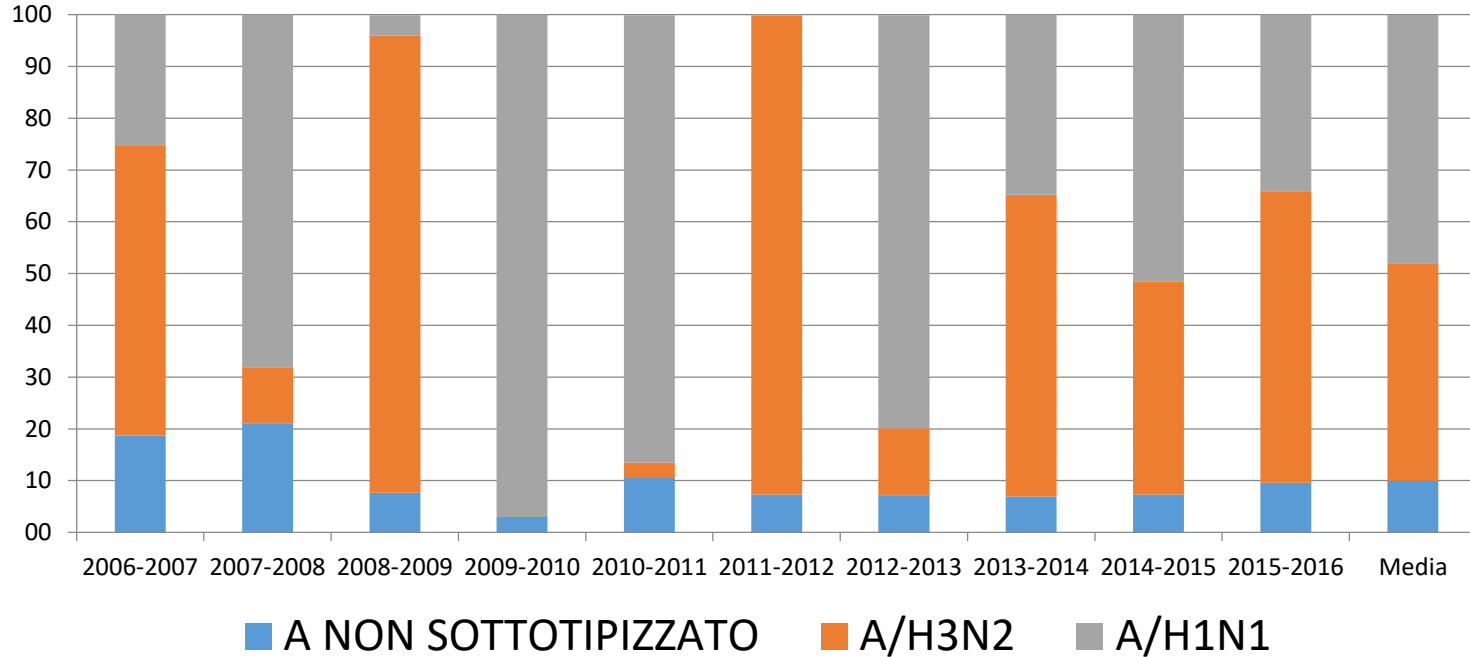


Nella popolazione generale in Italia, **il virus influenzale A risulta aver circolato in Italia con maggiore frequenza (79%) rispetto al virus B (21%).**



Distribuzione dei virus influenzali A in Italia nelle stagioni influenzali dal 2006-2007 al 2015-2016 (Dati INFLUNET, dal sito del Ministero della Salute)

Distribuzione dei virus influenzali A in Italia nelle stagioni influenzali dal 2006-2007 al 2015-2016



Nella popolazione generale si riscontrano **cinque stagioni** (2006-2007, 2008-2009, 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016) **nelle quali ha predominato il sottotipo virale A/H3N2** e **cinque stagioni** (2007-2008, 2009-2010, 2010-2011, 2012-2013, 2014-2015) **nelle quali, invece, è stato il sottotipo A/H1N1 a emergere** rispetto all'altro tipo virale A.



Distribuzione percentuale, per classe di età, dei virus influenzali tipo A e B in Italia, Inghilterra e Ucraina

DOI:10.1111/irv.12319
www.influenzajournal.com

Original Article

Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study

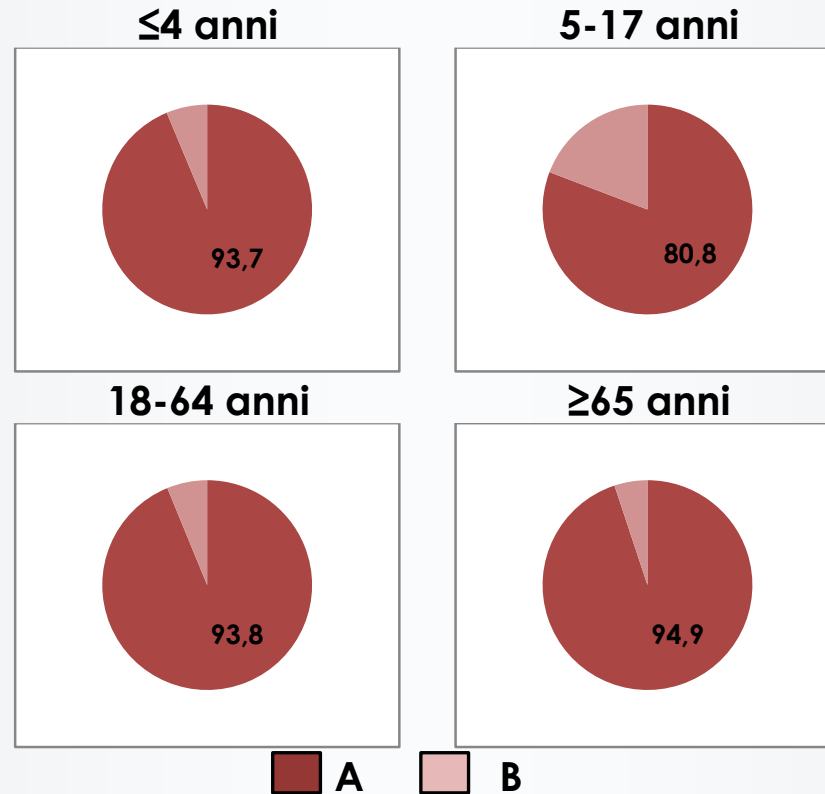
Saverio Caini,^a Q. Sue Huang,^b Meral A. Ciblak,^c Gabriela Kuszniierz,^d Rhonda Owen,^e

- Dal 2000 al 2013 **la proporzione mediana di casi di influenza dovuti al virus B è stata del 22,6% a livello globale e del 21,4% per il solo emisfero nord.**
- **L'influenza B raramente rappresenta il 50% dei casi**, ovvero una volta ogni sette anni.
- La proporzione di casi di influenza B risulta inversamente correlata con il massimo tasso di ILI.
- **La maggior parte dei casi di influenza dovuti al virus B sono registrati nella fascia di età 5-17 anni**, a differenza del **virus A che risulta coinvolgere prevalentemente i soggetti della fascia di età 18-64 anni nell'emisfero nord.**

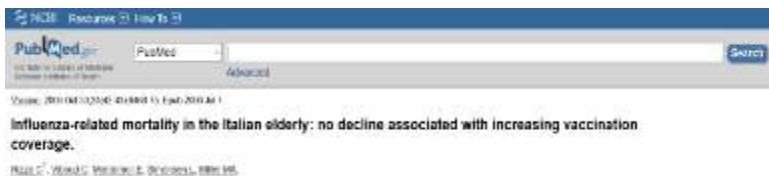
Caini S. et al. Influenza Other Respir Viruses. 2015



In Italia il virus B colpisce maggiormente i bambini



H3N2 è associato con il maggior numero di morti in assoluto



Medie stagionali dell'eccesso di mortalità (per 100.000) per polmonite e influenza e per tutte le cause osservate in Italia nel periodo 1970-2001

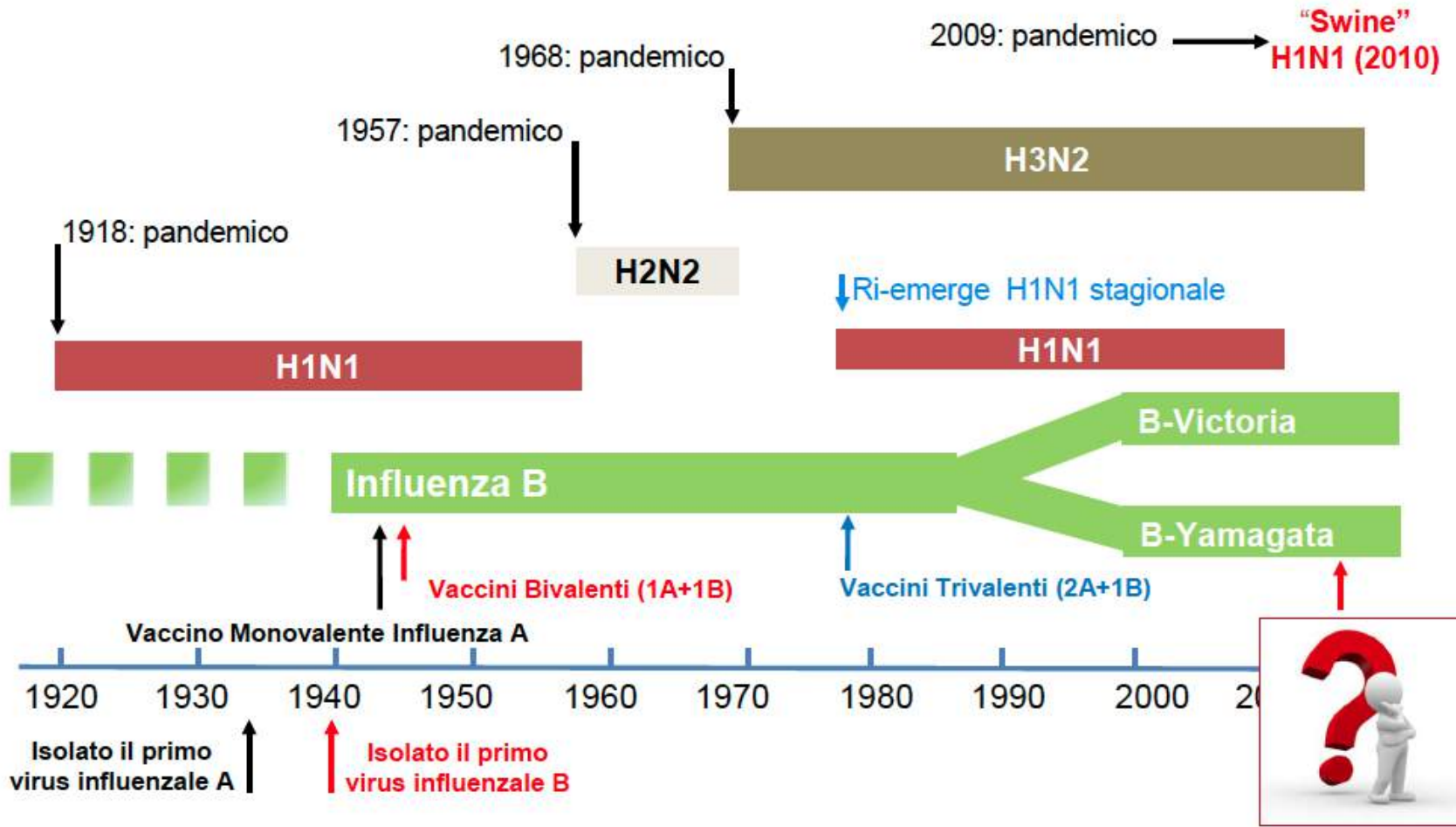
Sottotipo	Eccesso di mortalità 45-64 anni		Eccesso di mortalità >65 anni (non corretto)		Eccesso di mortalità >65 anni (standardizzato per età)	
	Polmonite/influenza	Tutte le cause	Polmonite/influenza	Tutte le cause	Polmonite/influenza	Tutte le cause
A(H3N2)	1,04	7,53	19,37	127,69	18,34	118,81
A(H1N1)/B	0,15	2,09	4,61	46,44	4,00	40,77
Totale	0,72	5,60	14,13	98,86	13,25	91,11

Medie stagionali dell'eccesso di mortalità (standardizzate per età) per 100.000 in Italia (1969-2001)

CIRCA IL 90% DELLE MORTI SI VERIFICA NEGLI ANZIANI

Classe di età	Polmonite e influenza						Tutte le cause					
	1969-1970			1970-2001			1969-1970			1970-2001		
	Nord	Centro	Sud	Nord	Centro	Sud	Nord	Centro	Sud	Nord	Centro	Sud
0-14	2,4	3,3	7,8	0,0	0,1	0,1	8,6	8,7	30,3	0,3	0,6	1,6
15-44	3,8	2,5	3,0	0,1	0,1	0,1	7,7	7,0	8,4	0,6	0,8	0,8
45-64	38,8	25,4	27,4	0,7	0,4	0,7	112,1	75,1	109,0	4,3	4,3	6,6
>64	288,7	221,8	218,2	14,0	12,7	14,2	694,8	621,6	859,2	75,6	71,2	115,7
Totale	43,0	31,5	29,3	2,2	1,9	1,9	103,6	85,3	105,2	12,0	11,6	18,6





In Italia, sono attualmente disponibili 4 tipi di vaccini

Vaccino Inattivato Trivalente (TIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam)
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato in adulti e bambini*

Vaccino Inattivato Trivalente Adjuvato con MF59 (aTIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam) + adiuvante MF59®
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato in anziani over 65 ed in soggetti a maggior rischio di complicanze*

Vaccino Quadrivalente (QIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic) + B(Yam)
- *Somministrazione intramuscolare*
- *Indicato a partire dai 3 anni di età*

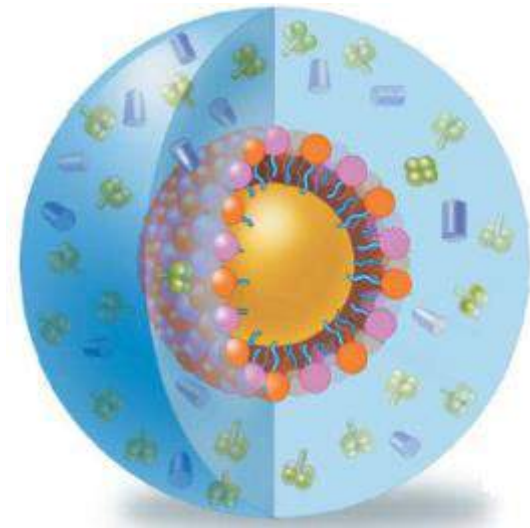
Vaccino intradermico (ID-TIV)

- H1N1 + H3N2 + B (Vic/Yam)
- *Somministrazione intradermica*
- *Indicato in anziani over 60 ed in soggetti paucirispondenti alla somministrazione intramuscolare*

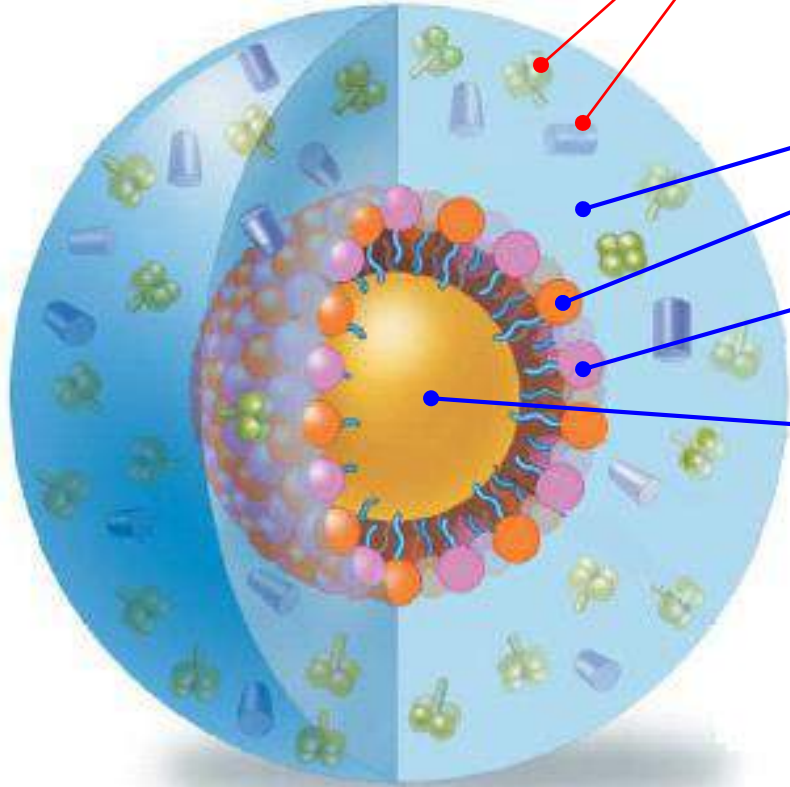


Vaccino adiuvato: overview

- MF59 è stato il primo adiuvato dopo alluminio ad essere autorizzato per l'uso umano
- Vaccino adiuvato è stato autorizzato in Italia nel 1997
- Attualmente è autorizzato in circa 30 Paesi del mondo
- In totale, sono stati somministrati circa 100 milioni di dosi
- MF59 è stato utilizzato su larga scala durante l'ultima pandemia
- La formulazione pediatrica è autorizzata in Canada



Vaccino adiuvato: composizione



ANTIGENI VIRALI (proteine H e N)

- sono propri dell'allestimento vaccinale
- dispersi direttamente nell'emulsione

ADIUVANTE MF59®

emulsione di olio in acqua di colore bianco latte, costituita da micro gocce uniformi di 165 nm.

Strato di acqua

Tween 80 (0,5%) polisorbato, agente surfattante non ionico, solubile in acqua

Span 85 (0,5%) sorbitan trioleato, agente surfattante non ionico, solubile in olio

Squalene (4,3%)

- olio naturale presente in alcune piante e nel fegato di molti animali compreso l'uomo.
- componente naturale delle membrane cellulari
- intermedio della sintesi degli ormoni steroidei
- diretto precursore del colesterolo
- naturalmente presente nelle LDL
- nell'uomo è abbondante nella secrezione delle ghiandole sebacee.
- deve il suo nome al fatto che l'80% dell'olio di fegato di squalo è costituito da questa sostanza



Perché abbiamo bisogno degli adiuvanti?

In alcuni casi gli antigeni contenuti in un vaccino non stimolano sufficientemente la risposta immunitaria.

Gli adiuvanti sono sostanze capaci di amplificare la risposta immunitaria ad un antigene

Aumentano l'immunogenicità degli antigeni attraverso l'attivazione e/o il prolungamento dell'effetto stimolante.

L'aggiunta di sostanze adiuvanti selezionate potenzia e dirige la risposta immunitaria



Gli adiuvanti nei vaccini antinfluenzali: il razionale

Potenziare la risposta immunitaria in soggetti con un sistema immunitario indebolito (immunocompromessi, anziani). **Gli anziani sono la principale popolazione target del vaccino influenzale.**

Perché gli adiuvanti ?

I vaccini disponibili sono altamente purificati e quindi meno reattogeni ma anche meno immunogeni

La disponibilità dell'antigene può essere limitata.
Ridurre la quantità di antigene per dose.

L'antigene vaccinale può non corrispondere ai virus influenzali circolanti.

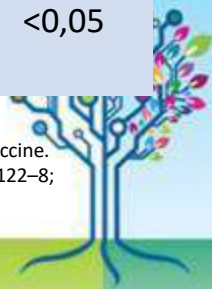
I vaccini influenzali split o a subunità evocano una risposta "monotematica" e non sono in grado di suscitare la produzione di anticorpi capaci di fornire una protezione ancorché parziale nei confronti delle etero-varianti dei virus influenzali.






Efficacia reale del vaccino adiuvato

<i>Outcome</i>	Efficacia, %	<i>P</i>
Sindrome simil-influenzale (ILI)	94	<0,05
Influenza confermata in laboratorio	60	0,05
Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	51	<0,05
Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti	87	<0,05
Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti	93	<0,05

Mannino S, et al. Am J Epidemiol. 2012;176(6):527–33; Puig-Barberà J, et al. Vaccine. 2007;25(42):7313–21; Puig-Barberà J, et al. Vaccine. 2012;30(39):5714–20; Puig-Barberà J, et al. Vaccine. 2013;31(37):3995–4002 ; Puig-Barberà J, et al. Vaccine. 2004;23(3):283–9; Gasparini R, et al. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(1):144–52; Van Buynder PG, et al. Vaccine. 2013;31(51):6122–8; Domnich A, et al. Vaccine. 2017;35(4):513–20; Spadea A, et al. Vaccine. 2014;32(41):5290–4.



Efficacia reale del vaccino adiuvato: confronto con i vaccini tradizionali

Studio	Disegno	Outcome	Riduzione del rischio, %	P
 Iob et al.	Prospettico	Sindrome simil-influenzale (ILI)	34	<0,05
 Mannino et al.	Prospettico	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	25	<0,05
 Van Buynder, et al.	Caso-controllo prospettico	Influenza confermata in laboratorio	63	<0,05



Vaccino adiuvato può essere co-somministrato con il vaccino antipneumococcico 13-valente

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Vaccine](#). 2017 Jan 5;35(2):313-320. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.047. Epub 2016 Dec 3.

Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in ≥60-year-old adults.

[Song JY](#)¹, [Cheong HJ](#)², [Hyun HJ](#)³, [Seo YB](#)⁴, [Lee J](#)⁴, [Wie SH](#)⁵, [Choi MJ](#)³, [Choi WS](#)³, [Noh JY](#)¹, [Yun JW](#)³, [Yun JG](#)³, [Kim WJ](#)¹.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Concomitant administration of influenza and pneumococcal vaccines could be an efficient strategy to increase vaccine uptake among older adults. Nevertheless, immune interference and safety issues have been a concern when more than one vaccines are administered at the same time.

METHODS: Subjects aged ≥60years were randomized in a 1:1:1 ratio to receive MF59-adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (MF59-aTIV)+13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) (Group 1), PCV13 alone (Group 2), or MF59-aTIV alone (Group 3). Hemagglutination inhibition (HI) and opsonophagocytic activity (OPA) assays were used to compare immunogenicity after single or concomitant vaccination.

RESULTS: A total of 1149 subjects (Group 1, N=373; Group 2, N=394; Group 3, N=382) were available for the assessment of immunogenicity and safety. All groups met immunogenicity criteria for the influenza vaccine in older adults with similar seroprotection rates, seroconversion rates, and geometric mean titer (GMT) fold-increases, irrespective of concomitant vaccination. For each pneumococcal serotype, OPA titers increased markedly after the PCV13 vaccination, irrespective of the concomitant influenza vaccination. After concomitant administration, the non-inferiority criteria of GMT ratios were met for all three influenza subtypes and 13 pneumococcal serotypes. No vaccine-related serious adverse events occurred.

CONCLUSIONS: Concomitant MF59-aTIV and PCV13 administration showed no interference with antibody response and showed good safety profiles. (Clinical Trial Number - [NCT02215863](#)).

Copyright © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key points:

- In termini d'immunogenicità non è stata osservata alcuna interferenza tra gli antigeni contenuti nei due vaccini
- Il vaccino adiuvato ha soddisfatto tutti i criteri d'immunogenicità, essendo somministrato da solo o in concomitanza con PCV-13
- La co-somministrazione ha mostrato un buon profilo di sicurezza

Vaccino adiuvato può essere co-somministrato con il vaccino antipneumococcico 23-valente

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Vaccine](#), 2015 Aug 26;33(36):4647-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.003. Epub 2015 May 14.

Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults.

[Song JY](#)¹, [Cheong HJ](#)², [Tsai TF](#)³, [Chang HA](#)⁴, [Choi MJ](#)⁵, [Jeon JH](#)⁵, [Kang SH](#)⁵, [Jeong EJ](#)⁵, [Noh JY](#)⁶, [Kim WJ](#)⁶.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Concomitant administration of influenza and pneumococcal vaccines facilitates their uptake by older adults; however, data on immunogenicity and safety of concomitant administration of adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (aIV3) and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) have not been reported.

METHODS: Subjects aged ≥ 65 years (N=224) were randomized 1:1:1:1 to receive MF59-aIV3 alone, MF59-aIV3+PPSV23 in contralateral arms, MF59-aIV3+PPSV23 in the same arm or PPSV23 alone (Clinical Trial Number - [NCT02225327](#)). Hemagglutination inhibition assay and multiplex opsonophagocytic killing assay were used to compare immunogenicity after single or concomitant vaccination.

RESULTS: All groups met immunogenicity criteria for the influenza vaccine in older adults with similar seroconversion rates and geometric mean fold-increases, irrespective of concomitant vaccinations and injection site. For each pneumococcal serotype, opsonic index (OI) increased markedly after the PPSV23 vaccination, irrespective of the concomitant influenza vaccine. All subjects showed an $OI \geq 8$ for serotypes 6B, 18C and 19A post-vaccination, with a suggestion that the ipsilateral concomitant vaccination might be associated with higher OIs for some antigens. Local and systemic adverse events were more common in subjects receiving PPSV23 compared to those receiving aIV3 alone.

CONCLUSIONS: No interference was observed with antibody responses to influenza or pneumococcal antigens when aIV3 and PPSV23 were administered concomitantly.

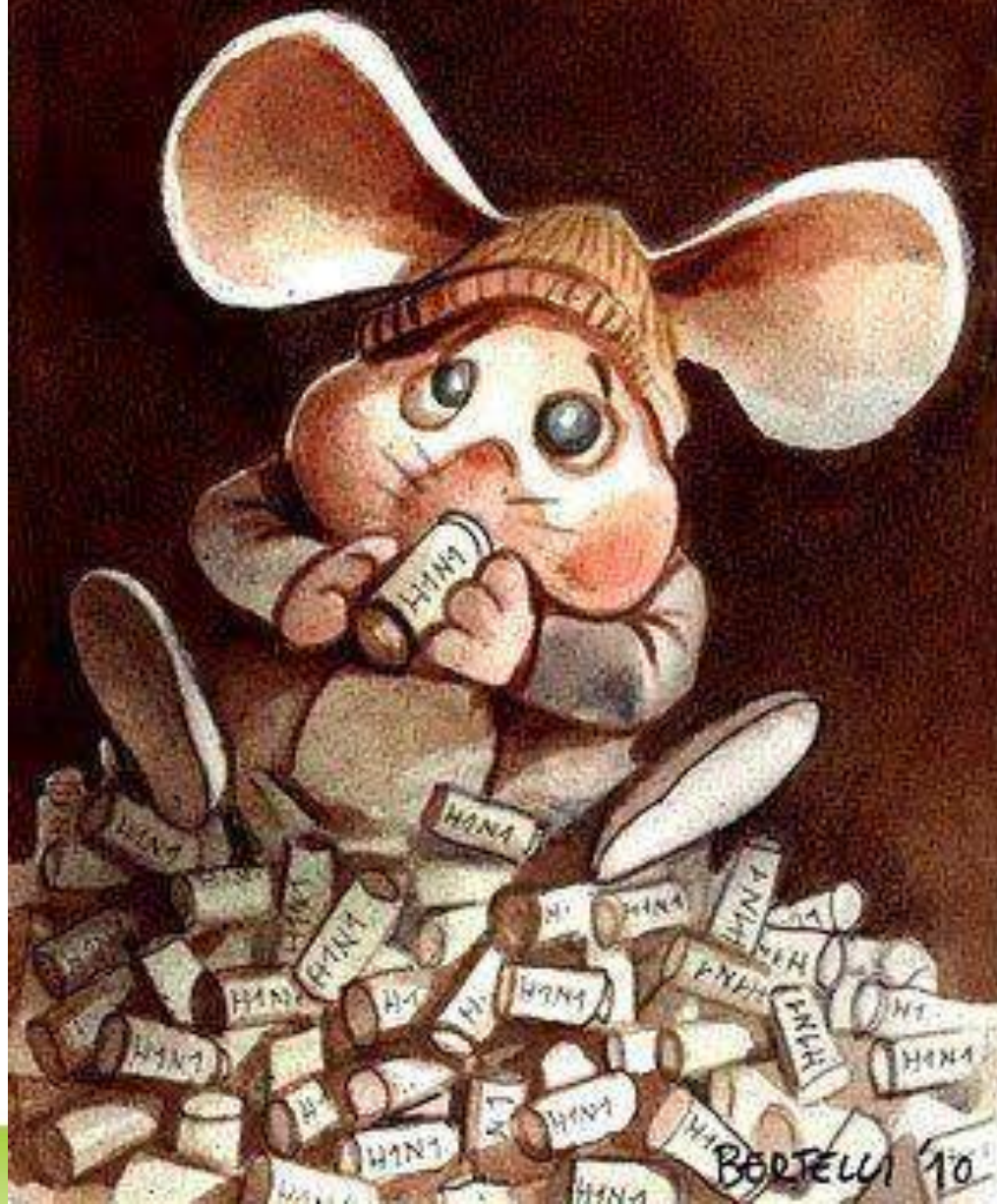
Copyright © 2015. Published by Elsevier Ltd.

Key points:

- In termini d'immunogenicità non è stata osservata alcuna interferenza tra gli antigeni contenuti nei due vaccini
- Il vaccino adiuvato ha incrementato la risposta immune contro alcuni sierogruppi di pneumococco
- La co-somministrazione non è stata associata con incremento di reattogenicità



SMALTIMENTO DEI VACCINI



21 anziani nelle 48 ore
prima di morire avevano
assunto della
pastina Barilla.
E nessuno ne parla.

(Luca Nava)

 KOTIOMKIN.it



TIV adjuvanted with MF59

Low incidence of serious adverse reactions in older adults

Data are derived from a meta-analysis of postmarketing pharmacovigilance safety and tolerability reports, pertaining to over 27 million distributed doses of TIV MF59

TIV MF59 is distributed worldwide with a low frequency of serious adverse reactions

Selected Adverse Reactions

n = 27,374,412 doses distributed

Report Type	No. Reported Cases	“Possibly Related” (%)	Reporting Rate (per 100,000 doses)
All reported	387	64.3	1.4
Serious	107	31.8	0.39
Fatal	13	0	0.05
Allergic	39	87.2	0.14
Neurologic	71	45.1	0.26
Blood/Vascular	9	22.2	0.03

Schultze et al. 2008.





A/H1N1 – Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 gennaio 2010



Complessivamente dall'inizio della campagna vaccinale con Focetria, a fronte di 881.701 dosi di vaccino somministrate di cui 22.638 a gestanti al secondo/terzo trimestre di gravidanza, risultano presenti in rete 1.043 segnalazioni di sospette reazioni avverse per la maggior parte non gravi 900, mentre i casi gravi sono complessivamente 75 e 2 i decessi.

In 66 segnalazioni la gravità non è stata definita.

Riguardo all'età la maggior parte delle segnalazioni 816 riguarda gli adulti, 161 sono relative a bambini fino ad 11 anni, 43 agli adolescenti, e 23 soggetti anziani. Nelle schede rimanenti non è stata specificata l'età del soggetto vaccinato.

22 segnalazioni sono relative a donne al secondo/terzo trimestre di gravidanza, con un nuovo inserimento rispetto alla settimana precedente relativo ad un caso di vaccinazione inefficace e per il quale sono state richieste ulteriori informazioni.

Al momento della segnalazione la reazione era risolta o migliorata in 815 casi, il paziente non era ancora guarito in 150 casi e per 76 schede l'esito non era disponibile

La tipologia delle reazioni osservate rimane costante e tra i termini riportati con maggiore frequenza risultano febbre, cefalea, dolori articolari, astenia, parestesia, tosse, nausea, dolore, mialgia (dolore muscolare) e dolore in sede di iniezione.

Il rapporto beneficio/rischio per l'uso del vaccino resta immutato.





A/H1N1 – Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 gennaio 2010



SOC (System Organ Class)	TOTALE	% sul totale delle segnalazioni(1043)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		541	51.9%
Patologie del sistema nervoso	370	35.5%	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	192	18.4%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	166	15.9%	
Patologie gastrointestinali		154	14.8%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	126	12.1%	
Patologie vascolari		54	5.2%
Infezioni ed infestazioni		46	4.4%
Patologie cardiache		32	3.1%
Patologie dell'occhio		29	2.8%
Disturbi psichiatrici		28	2.7%
Patologie dell'orecchio e del labirinto		22	2.1%
Patologie del sistema emolinfopoietico		21	2%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		14	1.3%
Esami diagnostici	8	0.8%	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	5	0.5%	
Disturbi del sistema immunitario	3	0.3%	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2	0.2%	
Patologie epatobiliari		1	0.1%
Patologie congenite, familiari e genetiche		1	0.1%
Patologie renali e urinarie		1	0.1%
TOTALE		1043	100%



Razionale dell'introduzione di QIV

Ambrose e Levin hanno suggerito che il rationale per l'introduzione di QIV è composto da 3 elementi:

1. Influenza B ha una notevole proporzione tra i virus isolati;
2. Non è possibile predire con esattezza quale *lineage* circolerà -> *mismatch* è frequente
3. Protezione crociata tra i due *lineages* è limitata o perfino assente





Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials

W.E.P. Beyer^{a,b}, A.M. Palache^c, M. Boulfich^d, A.D.M.E. Osterhaus^{a,e,*}

^aArtemis One Health, Utrecht, The Netherlands

^bErasmus Medical Center, Department of Viroscience, Rotterdam, The Netherlands

^cHuPaL Consultancy, Amstelveen, The Netherlands

^dUniversity of Amsterdam, The Netherlands

^eUniversity of Veterinary Medicine, Hannover, Germany

Il fattore principale che impatta la protezione verso i ceppi B è l'esposizione precedente ai ceppi B. **QUINDI:**
ALL'AUMENTARE DELL'ETA' L'IMPATTO DEL B LINEAGE MISMATCH SULL'EFFICACIA VACCINALE DIMINUISCE.

In altre parole:

- 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



Beyer et al: i risultati numerici

- Efficacia vaccinale predetta tramite titoli anticorpali

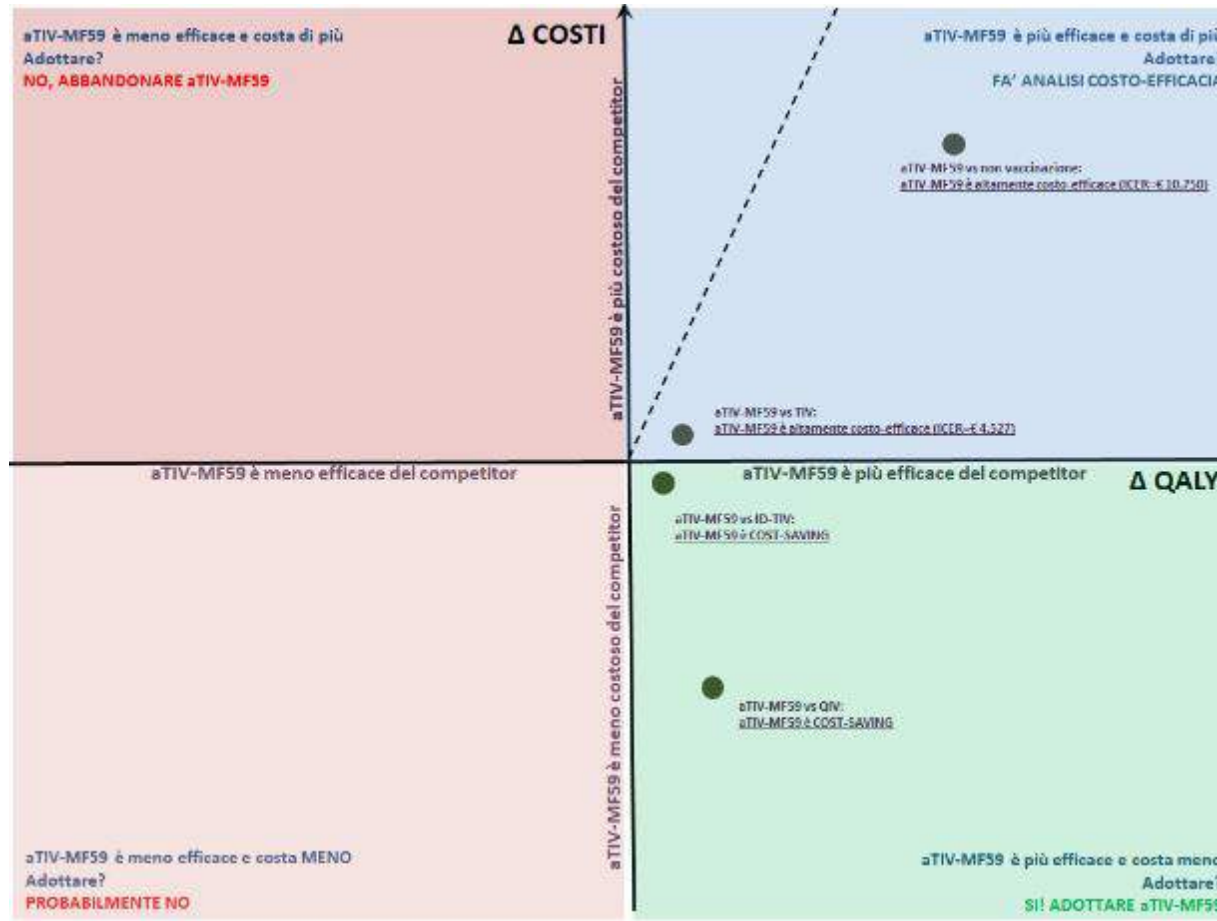
Livello di protezione pre-vaccinale	Efficacia vaccinale : <i>match</i>	Efficacia vaccinale : <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	69,3%	-4,0%	73,3%
90% (per es. anziani)	84,1%	81,7%	2,4%

- Efficacia vaccinale contro influenza confermata in laboratorio

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%



Nuovo modello farmaco-economico



La vaccinazione, sebbene porti ad un aumento dei costi diretti sanitari, fa guadagnare anni di vita in perfetta salute, con incrementi di costo modesti

Il vaccino maggiormente costo-efficace (maggiore efficacia incrementale con minore costo incrementale) è il trivalente adiuvato con MF59





Venite a



**RIMETTERVI
DALLA
INFLUENZA**

Nervi

(10 Km. da Genova)

vi offre sole e mare,

alberghi

in zona senza rumori

40 fra alberghi

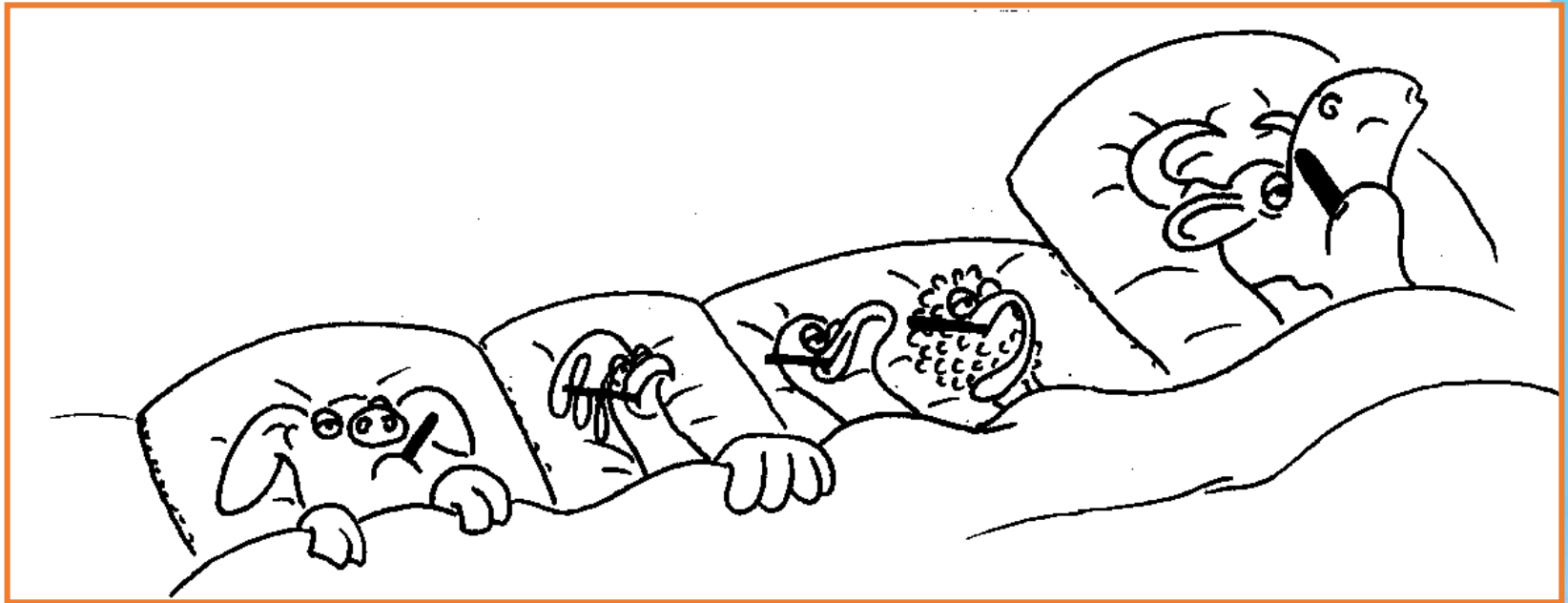
e pensioni

Informazioni. Azienda Autonoma di Soggiorno NERVI

Telefoni: 37.504 - 37.129



Pensieri finali



Grazie per l'attenzione

Fabrizio.pregliasco@unimi.it

