

Prevenzione dell'influenza nel *setting* della medicina generale: l'esempio del vaccino quadrivalente

Giancarlo Icardi

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova
U.O. Igiene, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS Genova



DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE



74° Congresso Nazionale
2-7 ottobre 2017

Epidemiologia (I)

L'influenza è una patologia acuta altamente contagiosa, con un *burden* globale sostanziale:

- **5-10%** degli adulti nel mondo sono infettati in ogni stagione¹
- **20-30%** dei bambini sono infettati in ogni stagione
- **10-20%** tasso di attacco nella comunità²
- Tassi di attacco fino al **50%** sono riportati in *cluster* di popolazione o in soggetti istituzionalizzati
- **3-5 milioni di casi gravi** sono segnalati ogni anno¹
- Si verificano nel mondo fino a **500.000 morti** ogni anno¹
- **R₀ dell'influenza stagionale:** varia da 1,4 a 1,6 per arrivare a 1,8-2 nel corso di pandemie.



1. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet. Updated March 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
2. Cox NJ, Subbarao K. *Annu Rev Med.* 2000;51:407-421.

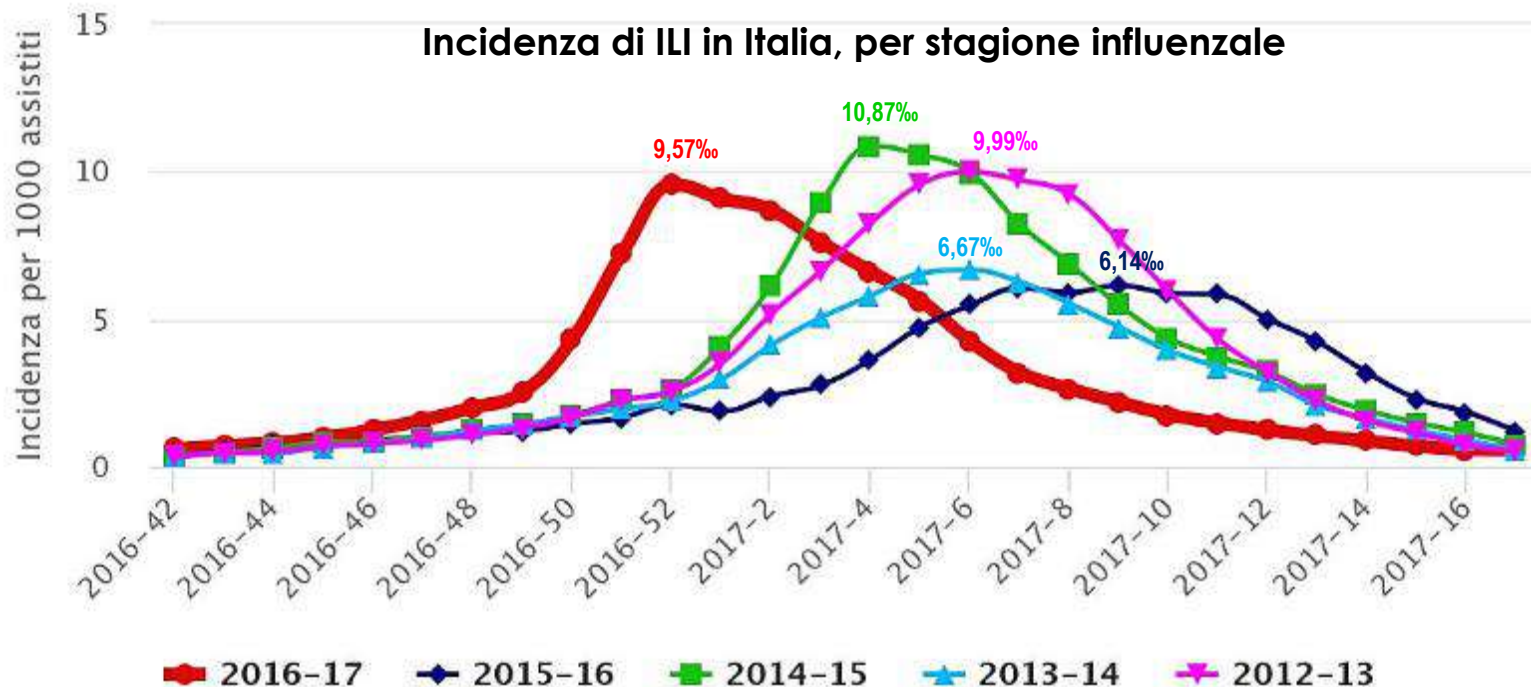
Epidemiologia (II)

- Si stima che in Italia la **terza causa di morte per patologia infettiva** sia rappresentata dall'influenza, preceduta dall'AIDS e dalla tubercolosi
- La **gravità** della malattia, sia nelle epidemie sia nelle pandemie **è molto variabile**: va da una semplice rinite ad una faringite, fino alla polmonite virale che può essere anche mortale
- **Esistono anche forme asintomatiche** che, in alcune epidemie, sono altrettanto frequenti delle forme sintomatiche
- In Italia, sulla base dei dati del sistema di sorveglianza INFLUNET si hanno da 5 a 8 milioni di casi di sindrome influenzale ogni anno, con una stima di circa **8.000 morti**.



Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia, stagioni 2012/13- 2016/17

La stagione 2016/17 è stata caratterizzata da un anticipo di circa 3 settimane e da una rapida impennata dell'incidenza delle ILI rispetto alle stagioni precedenti (esclusa la stagione pandemica 2009/2010). Il periodo epidemico è iniziato nell'ultima settimana del 2016, ovvero in anticipo rispetto alle stagioni precedenti, quando veniva raggiunto tra fine gennaio e inizio febbraio.



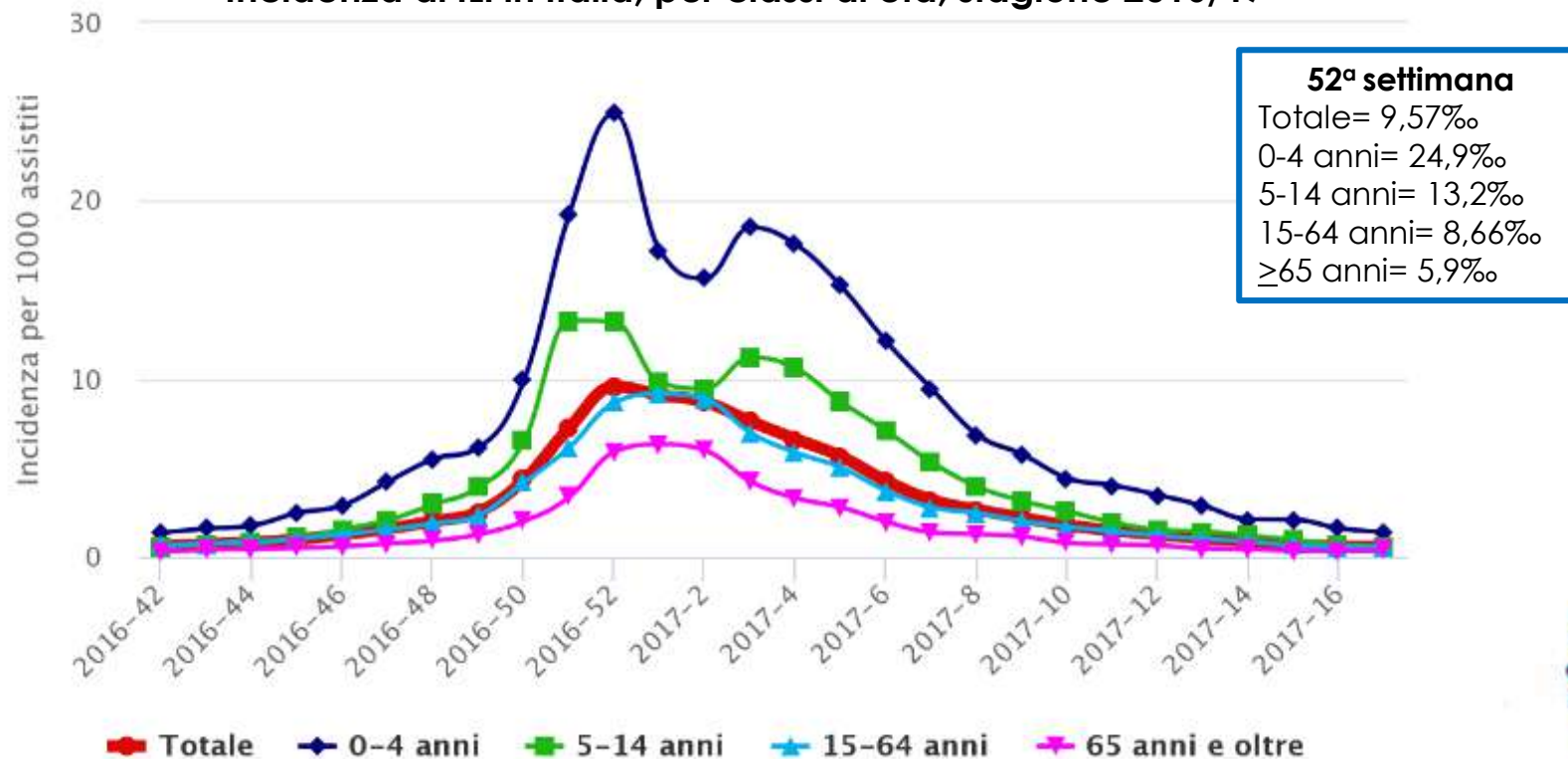
*Sistema di Sorveglianza InFluNet



Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia, per classi di età

Nella stagione 2016/17 si è registrato un elevato numero di casi di ILI nei soggetti di età ≥ 65 anni rispetto alle stagioni precedenti (esclusa la stagione pandemica 2009/2010).

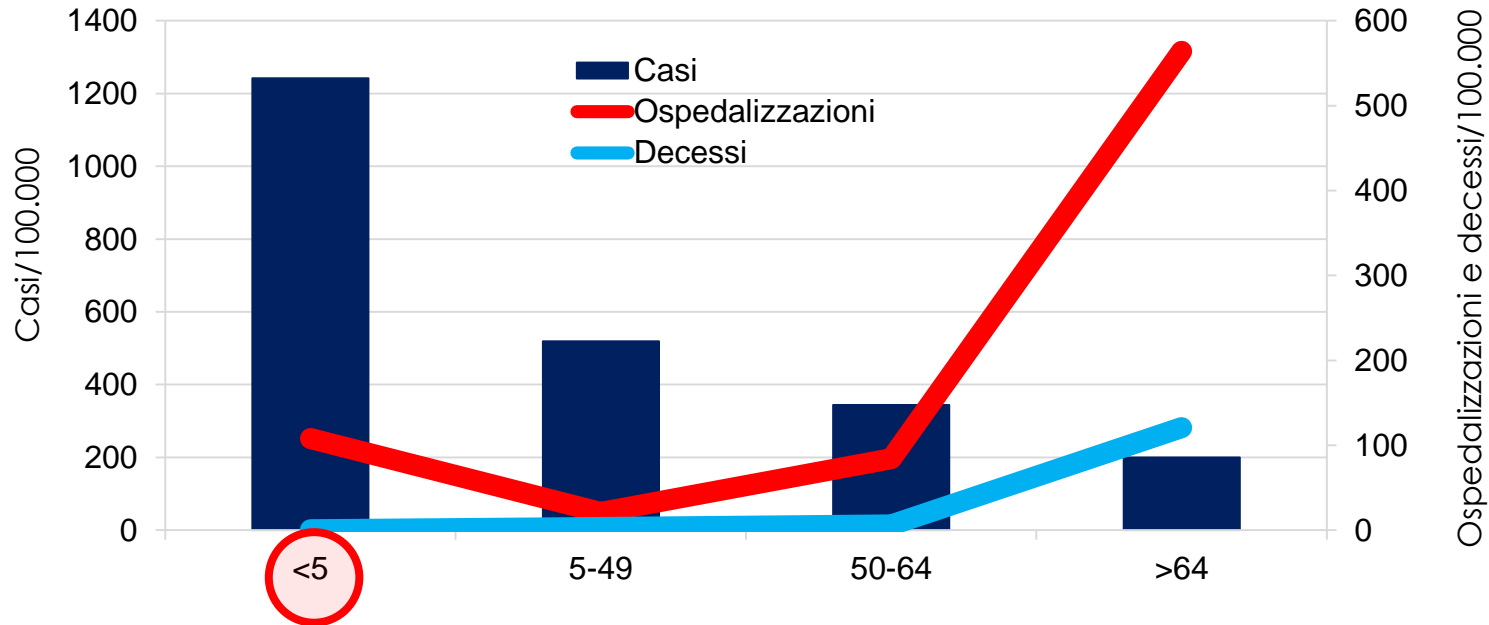
Incidenza di ILI in Italia, per classi di età, stagione 2016/17



*Sistema di Sorveglianza InFluNet



Impatto dell'influenza stagionale nelle diverse classi d'età



L'incidenza è più elevata nei bambini, in quanto non hanno una protezione immunitaria indotta da pregresse infezioni, mentre le complicanze e la mortalità sono particolarmente elevate negli anziani e nei soggetti ad alto rischio.

Neuzil et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; Neuzil et al. J Infect Dis 2002. da controllare



Il virus influenzale

Il virus influenzale è l'agente eziologico di una patologia acuta, che può interessare le alte e le basse vie respiratorie, essa è caratterizzata da un andamento epidemico e presenta un rilevante impatto sulla salute pubblica.

Virus Influenzale: caratteristiche	
<u>Famiglia</u>	Orthomyxoviridae
<u>Genere</u>	Influenza virus (A, B, C)
<u>Particella virale</u>	forma sferica o filamentosa e struttura complessa.
<u>Dimensione</u>	80-120 nm
<u>Genoma</u>	RNA segmentato a singolo filamento a polarità negativa, costituito da 8 segmenti per i virus A e B, 7 per i virus C
<u>Morfologia</u>	Il virus è avvolto, pleiomorfico, con all'interno un nucleocapside elicoidale, circondato da peplomeri.



Classificazione dei virus influenzali

I virus influenzali sono classificati:

- in tre tipi principali (A, B e C) sulla base delle proprietà antigeniche della nucleoproteina (NP) e delle proteine della matrice. Il virus A è il principale patogeno per l'uomo, è associato a epidemie e pandemie ed è classificato in sottotipi in base alle differenti forme di HA e della NA. Attualmente i sottotipi di virus A che circolano correntemente nell'uomo sono A(H1N1) e A(H3N2). I virus B circolano solo nell'uomo e appartengono a due distinte linee genetiche: Yamagata e Vittoria, non esistono sottotipi da associare ad HA e NA. Il virus C è causa di una patologia molto leggera rispetto al virus A e B e pertanto nel vaccino sono inclusi solo questi ultimi due tipi.
- sulla base del luogo di isolamento
- sulla base della data di primo isolamento
- sulla base degli antigeni: HA, NA

esempio: A/NewCal/99(H1N1)



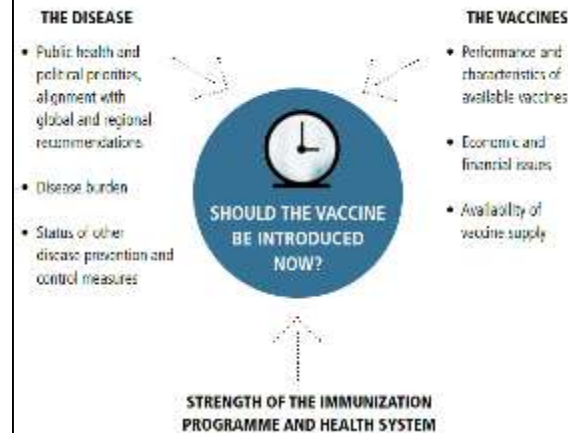
Influenza: perché un vaccino quadrivalente (QIV)



World Health Organization

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

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING

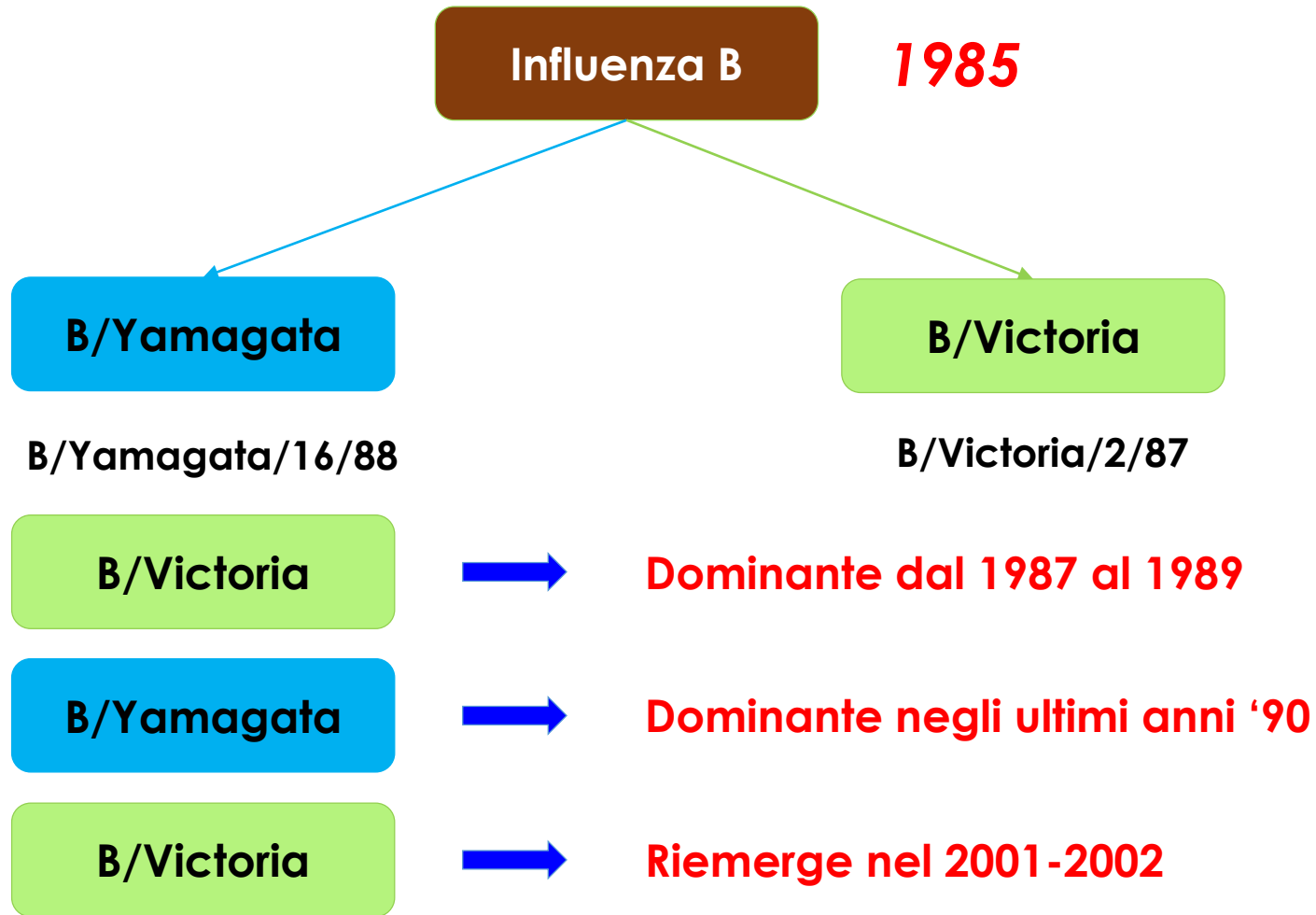


- ◆ Impatto epidemiologico del virus B
- ◆ Un virus, due *lineage*
- ◆ Il *mismatching*: epidemiologia ed effetti sull'efficacia
- ◆ Cross-protection?
- ◆ QIV *Performance*: sicurezza, immunogenicità, tollerabilità, ...
- ◆ Benefici attesi ed osservati in Sanità Pubblica



L'evoluzione del virus B

B/Lee/40
Precursore del *lineage* Yamagata



INFLUENZA TYPE B VIRUSES

Journal of Medical Virology 70:463–469 (2003)

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

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

First
isolation

1940

Predominance
of B/Yama lineage

1983

1990s

2001

Co-circulation

....

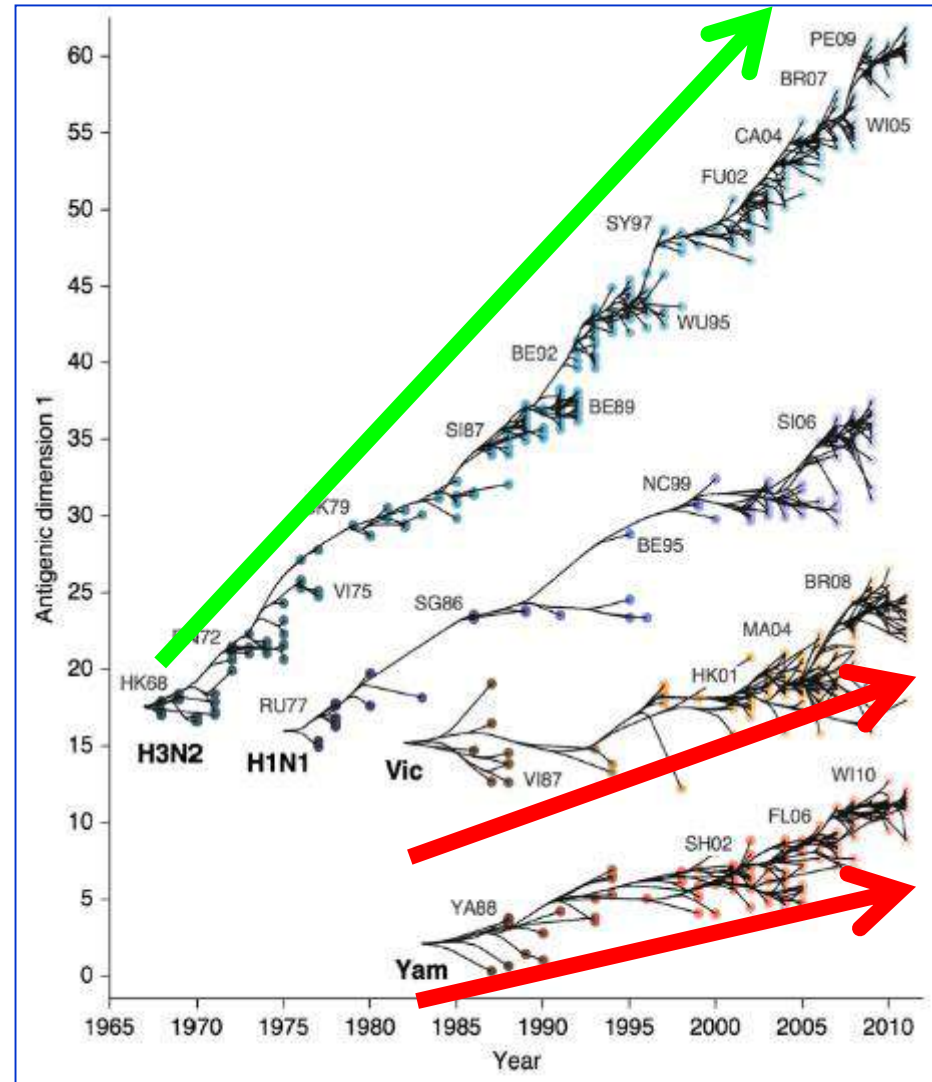
Divergence into 2 lineages:
B/Vict and B/Yama

Re-emergence
of B/Vict lineage



Virus B escape strategies

- ◆ Drift
- ◆ Reassortment of strains belonging to different lineage (exchange of genetic material coding for structural proteins, i.e. HA and NA)
- ◆ Co-circulation of different sublineages and lineages



Antigenic relationships between Influenza B viruses belonging to Yamagata and Victoria lineages

Virus	Lineage	HI titre			
		Sheep serum	Post-infection ferret sera		
		Shandong/97	HK/01	Sichuan/99	Guandong/00
Shandong/97	Vict	2560	160	<	<
HK/01	Vict	1280	320	<	<
Sichuan/99	Yama	<	<	320	320
Guandong/00	Yama	80	<	320	640
Genoa/48/02	Yama-Sich/00	80	<	320	320
Trieste/21/02	Yama-Harb/94	<	<	320	320
Genoa/55/02	Vict-HK/01	1280	160	<	<
Genoa/61/02	Vict-HK/01	2560	160	<	<

Ansaldi F et al., JMV 2003



Antigenic relationships between Influenza B viruses belonging to Yamagata and Victoria lineages: effect of recombination

Virus	Lineage	NA	NT titre			
			Post-infection chicken sera			
	HA		Shandong/97	HK/01	Sichuan/99	Switz/01
Shandong/97	Vict	Vict	5233	747	4	105
HK/01	Vict	Vict	1023	3099	4	88
Sichuan/99	Yama	Yama	255	388	5455	320
Switz/01	Yama	Yama	5	499	1390	>10240
Genoa/48/02	Yama-Sich/00	Yama	177	198	5099	851
Genoa/55/02	Vict-HK/01	Vict	240	3011	6	106
Genoa/184/03	Vict-Shd/97	Yama	4011	612	8	87



Antigenic Characterisation of Influenza B Virus With A New Microneutralisation Assay: Comparison to Haemagglutination and Sequence Analysis

Filippo Aruffo, Sabrina Bordini, Daniela Antoniazzi, Laura Fabbri, Susanna Barchi, Paola Harsanyi, Lucia Sacchi, Roberto Diaperis, Giancarlo Icardi, and Piero Crescenzi

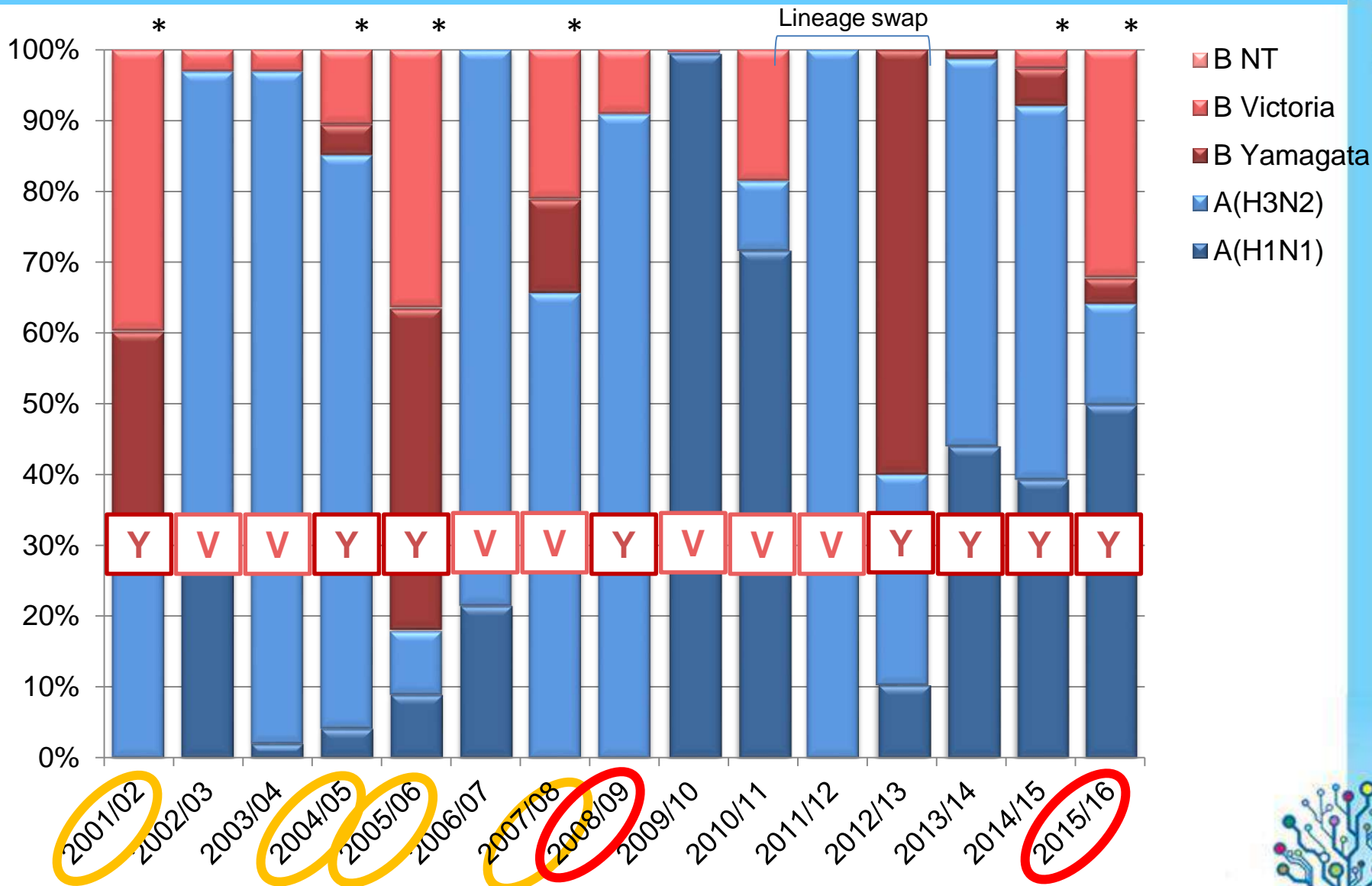
Journal of Medical Virology 74:141-146 (2004)

Vaccine matching: 20 years of success?



Season	vaccine strains recommended in the Northern hemisphere			Circulating viruses in Europe and in USA		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
1997/98	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Syd/97	Harbin/94
1998/99	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	Bay/95+Beij/95	Syd/97	Beijing/93
1999/00	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	NewCal/99	Syd/97	Beijing/93
2000/01	NewCal/99	Pan/99	Yaman/98	Bay/95+NC/99	Syd/97	Sichuan/99
2001/02	NewCal/99	Pan/99	Sich/99 (Y)	NewCal/99	Pan/99	Sic/99+HK01
2002/03	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02(Pan/99)	Sic/99+HK01
2003/04	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02	Jiangs/03
2004/05	NewCal/99	Wyom/03	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Calif/04	J/03+Mal/04
2005/06	NewCal/99	Calif/04	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Cal/04+Wis/05	J/03+Mal/04
2006/07	NewCal/99	Wiscons/05	Malays/04 (V)	NC/99+Sal/06	Wisc/05	J/03+Mal/04
2007/08	Salom Is/06	Wiscons/05	Malays/04 (V)	Sal/06+Bris/07	Wisc/05+Bri/07	Bri/07+Mal/04
2008/09	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)	Bris/07	Bris/07	Florida/06+Brisb/08 (V)
2009/10	Bris/07	Bris/07	Bris/08 (V)	-	Bris/07	Bris/08 (V)
2009/10	Calif/09			Calif/09		
2010/11	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2011/12	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Vict/11+Brisb/11	Bris/08+Wisc/10
2012/13	Calif/09	Vict/11	Wiscons/10 (Y)	Calif/09	Vict/11+Texas/12	Bris/08 (V)+Mass/12 (Y)
2013/14	Calif/09	Vict/11	Mass/12 (Y)	Calif/09	Texas/12	Bris/08 (V)+Mass/12 (Y)
2014/15	Calif/09	Texas/12	Mass/12 (Y)	Calif/09	Switzerl/13 +Texas/12	Phuk/13(Y)+Mass/12(Y)
2015/16	Calif/09	Switzerl/13	Phuk/13(Y)	Calif/09	Switzerl/13	Bris/08 (V)+Phuk/13(Y)
2016/17	Calif/09	HK/14	Bris/08 (V); QIV: +Phuk/13 (Y)	Calif/09	HK/14 + Bolzano/16	Bris/08 (V)+Phuk/13(Y)

Circulating influenza virus strains, Liguria, 2001-16



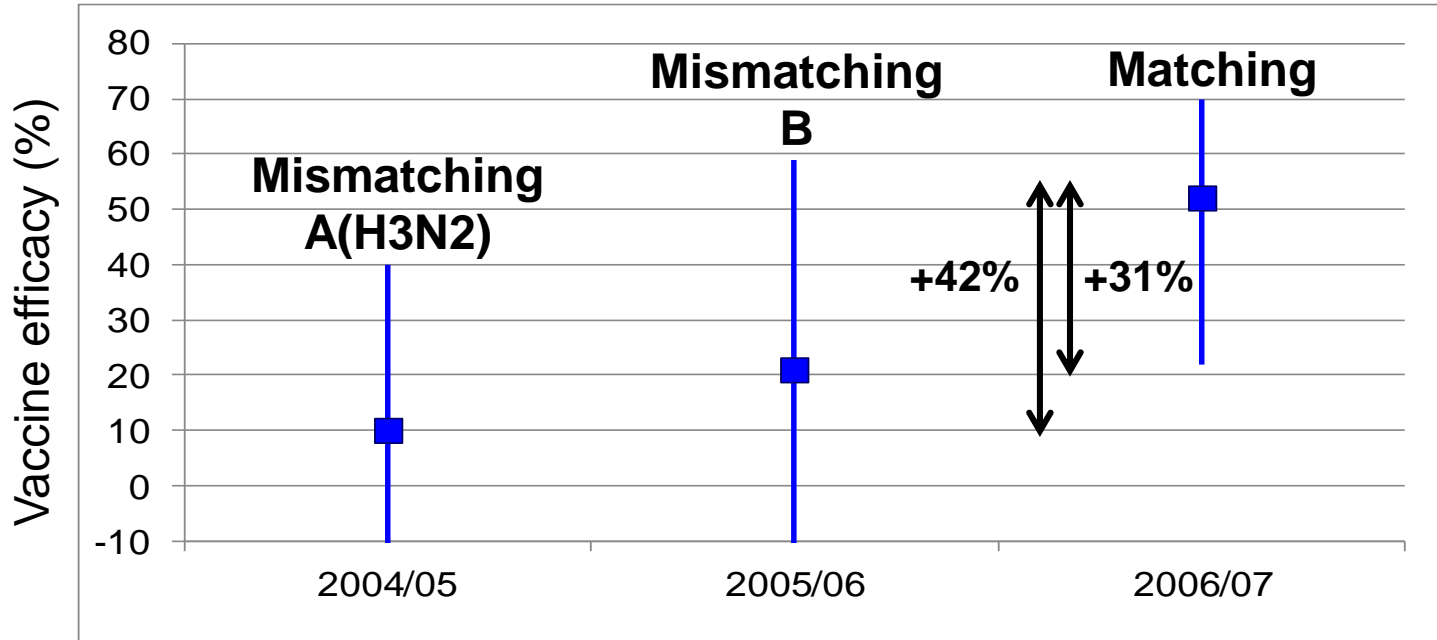
235 influenza viruses type B/
1850 positive samples [12,7%]

20-59% Vaccine Mismatch >60%

*Co-circulation



Antigenic mismatch and vaccine effectiveness



Season	2004/05	2005/06	2006/07
Vaccine strain	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]
Circulating vaccine strain	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%



Allineamento globale per risolvere il *lineage-mismatching* e QIV autorizzati dall'EMA

Feb 2009-FDA discute la possibilità dell'inclusione del II ceppo B

Feb 2012-WHO raccomanda i produttori di considerare lo sviluppo di QIV

Mar 2012-EMA raccomanda i 4 ceppi

Feb 2013- WHO emana linee guida per inserimento del II ceppo B



Nome Commerciale	Indicazioni	Formulazione
Fluenz Tetra (AstraZeneca)	24 mesi-17 anni	<i>Nasal spray</i>
Influsplit Tetra/Fluarix Tetra (GSK)	Da 36 mesi [→ da 6 mesi**]	IM
Vaxigrip Tetra (Sanofi)	Da 3 anni [→ da 6mesi**]	IM
MF59-adjuv Tetra (Novartis) **	6 mesi – 6 anni**	IM



** phase III

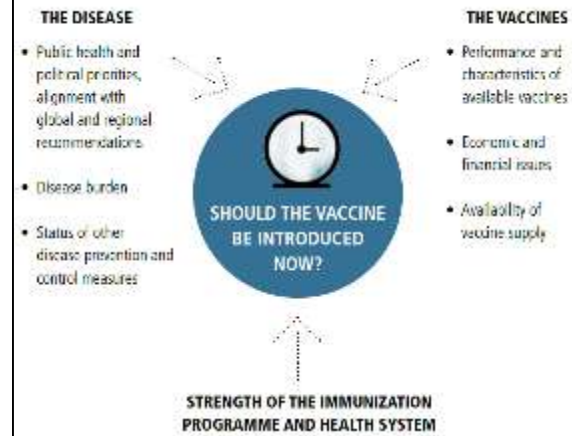
Influenza: perché un vaccino quadrivalente (QIV)



World Health Organization

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

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING



- ◆ Impatto epidemiologico del virus B
- ◆ Un virus, due *lineage*
- ◆ Il *mismatching*: epidemiologia ed effetti sull'efficacia
- ◆ Cross-protection?
- ◆ **QIV Performance: sicurezza, immunogenicità, tollerabilità, ...**
- ◆ Benefici attesi ed osservati in Sanità Pubblica



Immunogenicity of QIV in children

Study design: RCT phase 3 in children 3 to 8 years of age

Participants: 1242 children

Randomization (5:1:1): IIV4, IIV3 B/Victoria and IIV3 B/Yamagata

Comparison	Measure	A(H1N1)		A(H3N2)		B/Victoria		B/Yamagata	
		IIV4	Pooled IIV3s	IIV4	Pooled IIV3s	IIV4	IIV3	IIV4	IIV3
Non-inferiority	N	819	327	819	327	819	168	819	159
	GMT (95% CI)	979 (902, 1064)	1127 (989, 1285)	1559 (1440, 1688)	1715 (1518, 1937)	1044 (948, 1151)	1140 (933, 1394) ^a	1188 (1090, 1295)	1150 (948, 1396) ^f
	GMTR (95% CI)	0.869 (0.744, 1.01)		0.909 (0.785, 1.05)		0.916 (0.726, 1.16)		1.03 (0.834, 1.28)	
Superiority	Non-inferior	Yes		Yes		Yes		Yes	
	N					863	169	863	175
	GMT (95% CI)					1050 (956, 1154)	170 (125, 232) ^a	1170 (1076, 1273)	217 (171, 276)
	GMTR (95% CI)					6.17 (4.80, 7.94)		5.38 (4.34, 6.68)	
	Superior					Yes		Yes	

Non-inferiority, the primary outcome for this study, was assessed for the per-protocol analysis set and was concluded if the lower limit of the 2-sided 95% confidence interval of the ratio of GMTs between groups (IIV4/IIV3 containing the same strain) was > 2/3. Superiority was assessed for the full analysis set and was concluded if the lower limit of the 2-sided 95% confidence interval of the overall ratio of GMTs between groups (IIV4/IIV3 containing the alternate B strain lineage) was > 1. CI, confidence interval; GMT, geometric mean titer; GMTR, geometric mean of the individual titer ratio; -, not assessed.

^aIIV3-1, which contained the B Victoria lineage (B/Brisbane)
^bIIV3-2, which contained the B Yamagata lineage (B/Massachusetts)

- ◆ Ab response induced by QIV were non-inferior to those induced by the licensed TIV for all matched strains.
- ◆ QIV provided superior immunogenicity against influenza B of both lineages when compared to an TIV containing the alternate B strain lineage.



Safety and tolerability of QIV in children

Event	IV4		Pooled IV3	
	n/N	% (95% CI)	n/N	%
Solicited reaction within 7 days	622/882	70.5 (67.4; 73.5)	254/354	71.8 (66.8; 76.4)
Injection site	550/882	62.4 (59.1; 65.6)	221/354	62.4 (57.2; 67.5)
Grade 3	50/882	5.7 (4.2; 7.4)	15/354	4.2 (2.4; 6.9)
Systemic	431/882	48.9 (45.5; 52.2)	161/354	45.5 (40.2; 50.8)
Grade 3	37/882	4.2 (3.0; 5.7)	12/354	3.4 (1.8; 5.8)
Unsolicited non-serious AE within 28 days	367/884	41.5 (38.2; 44.8)	126/354	35.6 (30.6; 40.8)
Treatment-related	29/884	3.3 (2.2; 4.7)	7/354	2.0 (0.8; 4.0)
Grade 3	18/884	2.0 (1.2; 3.2)	9/354	2.5 (1.2; 4.8)
Grade 3 treatment-related	2/884	0.2 (0.0; 0.8)	2/354	0.6 (0.1; 2.0)
Immediate unsolicited AE (<30 min)	1/884	0.1 (0.0; 0.6)	0/354	0.0 (0.0; 1.0)
Treatment-related AE leading to study discontinuation	1/884	0.1 (0.0; 0.6)	0/354	0.0 (0.0; 1.0)
SAE within 28 days	4/884	0.5 (0.1; 1.2)	1/354	0.3 (0.0; 1.6)
SAE within 28 days	10/884	1.1 (0.5; 2.1)	3/354	0.8 (0.2; 2.5)
AESI	1/884	0.1 (0.0; 0.6)	1/354	0.0 (0.0; 1.0)
Death	0/884	0.0 (0.0; 0.4)	0/354	0.0 (0.0; 1.0)

- ◆ No differences in the rates, types, or severity of solicited reactions between the QIV and pooled TIV groups
- ◆ Overall frequencies of unsolicited AEs were similar between the vaccine groups and a few unsolicited AEs were considered vaccine related.



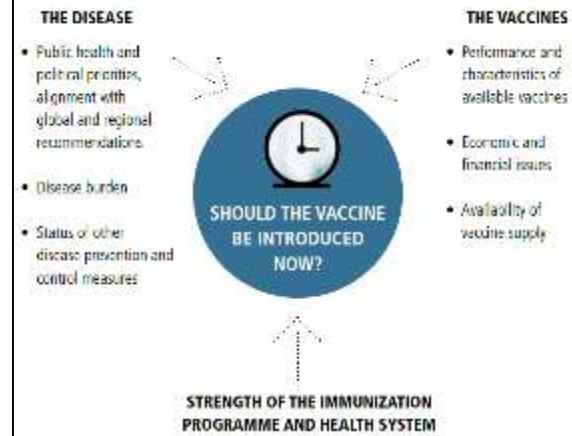
Influenza: perché un vaccino quadrivalente (QIV)



World Health Organization

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

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING



- ◆ Impatto epidemiologico del virus B
- ◆ Un virus, due *lineage*
- ◆ Il *mismatching*: epidemiologia ed effetti sull'efficacia
- ◆ Cross-protection?
- ◆ QIV *Performance*: sicurezza, immunogenicità, tollerabilità, ...
- ◆ **Benefici attesi ed osservati in Sanità Pubblica**





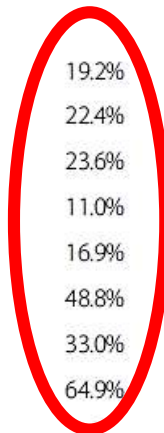
Effetto dell'introduzione del QIV

Modello: Polymod matrix, age-dependent

- ✓ Protezione materna dei neonati
- ✓ Boosting
- ✓ Calo dei titoli anticorpali
- ✓ Eventi di cross-immunizzazione
- ✓ Efficacia della cross-protezione

Table 1 List of parameters and baseline values

Parameter	Baseline
Basic reproduction number R_0	1.575
Maximum seasonal transmission factor	1.43
Day of maximum seasonal transmission	Dec. 21st
Duration of the latent period	2 days
External infection probability	0.0003/year
Duration of the infectious period	
- children (age 0–17 years)	4 days
- adults (age 18 years and above)	2 days
Duration of maternal protection	2 - 4 months
Immunity loss rate after infection (irrespective of influenza subtype or lineage)	1/(9.13 years)
Average circulation time per drift variant	
- A(H1N1), B/Vic, B/Yam	7.0 years
- A(H3N2)	3.5 years
Vaccination coverage	
- no risk group, 0.5-2 years of age	19.2%
- no risk group, 3-6 years of age	22.4%
- no risk group, 7-10 years of age	23.6%
- no risk group, 11-15 years of age	11.0%
- no risk group, 16-59 years of age	16.9%
- no risk group, 60 years of age or older	48.8%
- risk group, 0.5-59 years of age	33.0%
- risk group, 60 years of age or older	64.9%
Revaccination preference factor	2
Probability of mismatched vaccine design when a new drift variant occurs	40%
Vaccine efficacy (well-matched vaccine; irrespective of influenza subtype or lineage)	
- 0-1 year of age	45%
- 2-5 years of age	39%
- 6-15 years of age	69%
- 16-64 years of age	73%
- 65 years of age or older	58%



Effetto dell'introduzione del QIV

Table 3 Sero-conversion rates as reported by Langley et al. [59], defined as the proportion of vaccinees with a pre-vaccination titer <1:10 and a post-vaccination titer \geq 1:40, or a pre-vaccination titer \geq 1:10 and at least a 4-fold increase in post-vaccination titer

TIV vaccination group	Seroconversion rate	
	With respect to B Yamagata	With respect to B Victoria
TIV-Vic (n = 870)	41.3% (n = 359)	71.5% (n = 622)
TIV-Yam (n = 877)	73.4% (n = 644)	29.9% (n = 262)

Abbreviations: TIV-Vic, trivalent influenza vaccine with Victoria lineage B strain; TIV-Yam, trivalent influenza vaccine with Yamagata lineage B strain. The numbers of sero-converters (n) were calculated from the percentages.

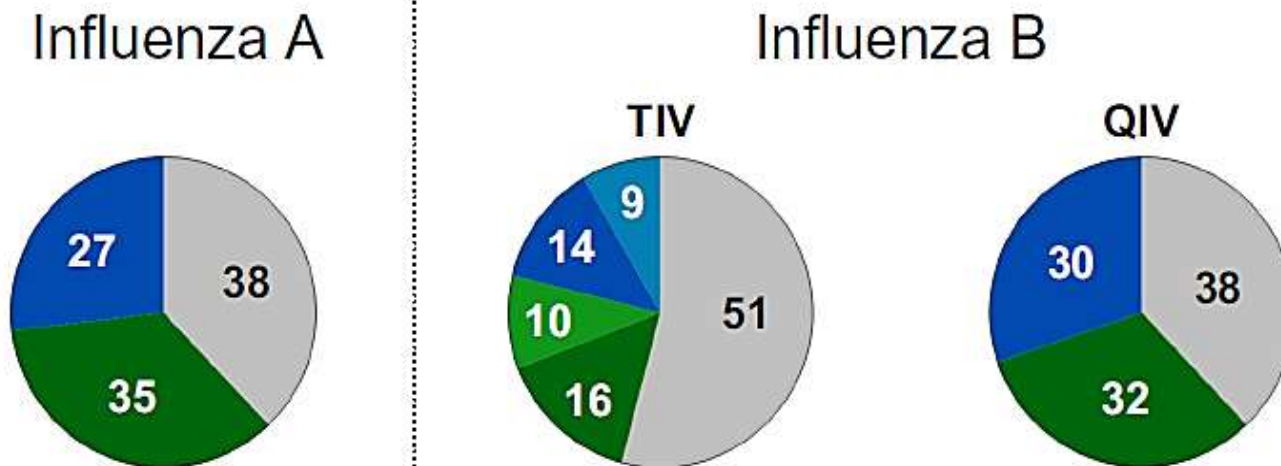


Figure 9 Immunologic results of about 500,000 TIV and QIV vaccinations which are performed in the 20 year evaluation period of a randomly selected simulation. The pie charts display the percentages of vaccinees who are immunized (green), boosted (blue) or fail to respond immunologically (grey). Immunologic responses with respect to A(H1N1) and A(H3N2) are averaged as "Influenza A", and immunologic responses with respect to B/Vic and B/Yam are averaged as "Influenza B". As TIV only contains one B lineage, the immunologic response to the missing lineage is either missing (grey) or it is caused by a cross immunization (light green) or cross-immunizing booster event (light blue).

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**

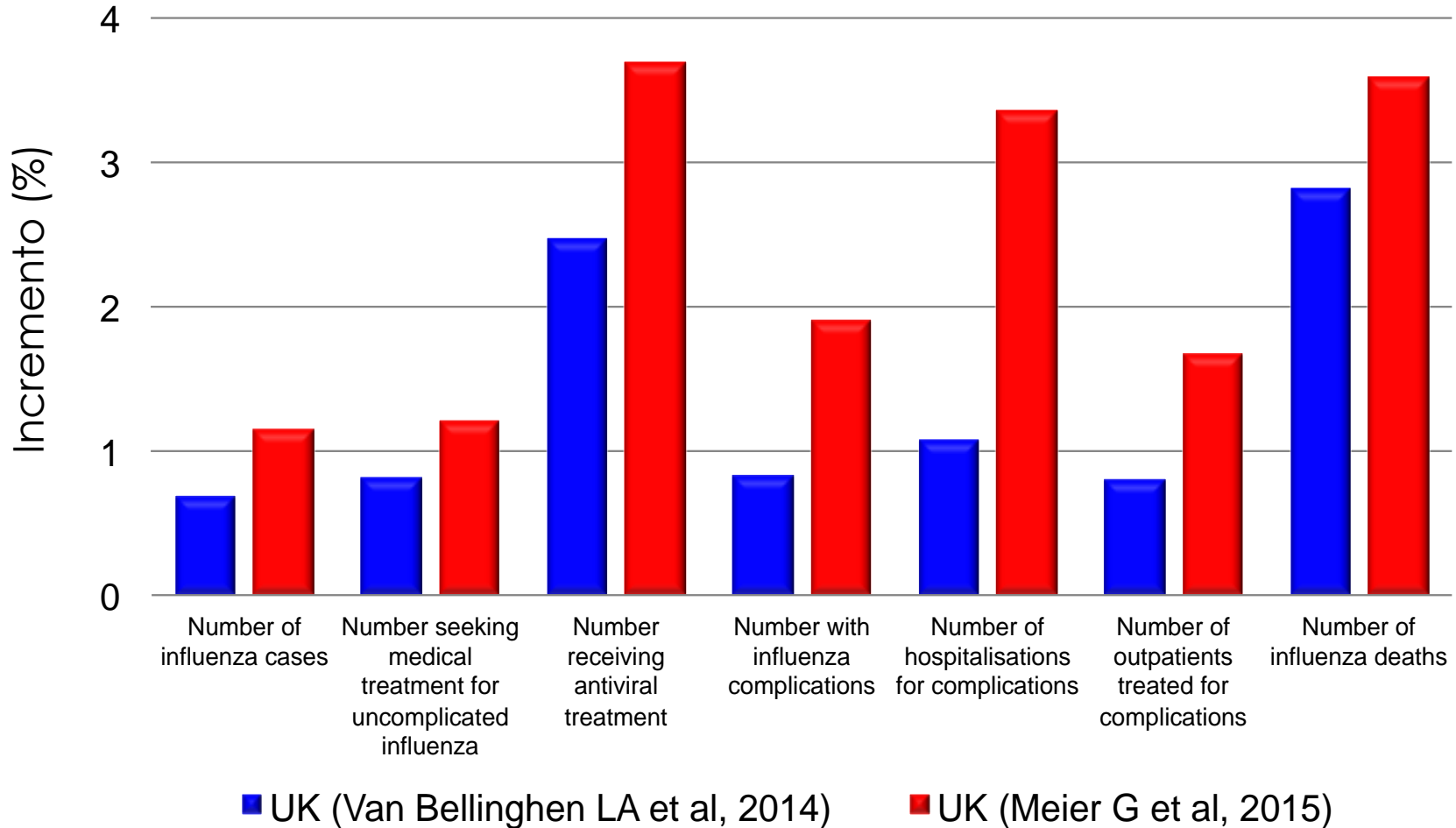
✓ Cross-protection: 30%

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





Incremento degli outcome prevenibili mediante l'introduzione del QIV rispetto al TIV





Potenziale impatto del QIV rispetto al TIV stagioni 2002-2012

Modello statistico stratificato per gruppo di età e analisi sensibilità

Periodo: 2002-2012 (escluso il 2009 anno della pandemia)

Dati: circolazione dell'influenza, copertura vaccinale, tasso di ospedalizzazione e di mortalità

Dati internazionali sull'efficacia del vaccino anti-influenzale, sul tasso di attacco dell'influenza, sul tasso di consultazione degli MMG e sulle giornate lavorative perse

Table 3 Number of avoided outcomes and associated cost offsets (in A\$) for total recommended population ($n = 7,423,675$) by season

	Outcomes avoided										Influenza-related cost offsets			
	Influenza cases		GP consultations		Working days lost		Hospitalisations		Deaths		Total TPP		Total Societal	
	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population	Total	Rate per 100,000 population
2002	5,793	78	4,034	54	2,808	38	299	4.0	58	0.78	\$3,097,560	\$41,725	\$3,946,994	\$53,168
2003	155	2	108	1	75	1	8	0.1	2	0.02	\$82,892	\$1,117	\$105,623	\$1,423
2004	2,663	36	1,854	25	1,291	17	137	1.9	27	0.36	\$1,423,708	\$19,178	\$1,814,127	\$24,437
2005	2,707	36	1,885	25	1,312	18	140	1.9	27	0.36	\$1,447,482	\$19,498	\$1,844,420	\$24,845
2006	262	4	182	2	127	2	14	0.2	3	0.04	\$140,054	\$1,887	\$178,461	\$2,404
2007	2,209	30	1,538	21	1,070	14	114	1.5	22	0.30	\$1,180,882	\$15,907	\$1,504,711	\$20,269
2008	13,543	182	9,430	127	6,564	88	699	9.4	135	1.82	\$7,241,013	\$97,539	\$9,226,692	\$124,287
2010	544	7	379	5	264	4	28	0.4	5	0.07	\$291,114	\$3,921	\$370,945	\$4,997
2011	493	7	343	5	239	3	25	0.3	5	0.07	\$263,571	\$3,550	\$335,849	\$4,524
2012	39,902	538	27,784	374	19,341	261	2,058	27.7	399	5.38	\$21,334,862	\$287,389	\$27,185,450	\$366,199
Total	68,271	920	47,537	640	33,091	446	3,522	47.4	683	9.20	\$36,503,138	\$491,712	\$46,513,271	\$626,553

GP general practitioner, TPP third-party payer

2010	Victoria	87.3 %	11.5 %	1.2 %	Low	9,905
2011	Victoria	68.8 %	30.6 %	0.6 %	Low	18,658
2012	Victoria	69.5 %	4.3 %	26.3 %	High	32,274





Potenziale impatto del QIV rispetto al TIV stagioni 2002-2012

Table 5 Results of scenario analyses over 2002–2012 (2009 excluded) for total recommended population (n = 7,423,675)

	Total over the period (% variation compared to base case)		
	Base case	Scenario 1	Scenario 2
Outcomes avoided			
Influenza cases	68,271	58,468 (-14 %)	68,271 (0 %)
GP consultations	47,537	40,711 (-14 %)	47,537 (0 %)
Working days lost	33,091	28,339 (-14 %)	33,091 (0 %)
Hospitalisations	3,522	3,016 (-14 %)	4,095 (16 %)
Deaths	683	585 (-14 %)	693 (1 %)
Influenza-related cost offsets (in A\$)			
GP consultations	\$1,761,250	\$1,508,357 (-14 %)	\$1,761,250 (0 %)
Hospitalisations	\$34,741,889	\$29,750,615 (-14 %)	\$38,300,256 (10 %)
Income loss	\$10,010,133	\$8,572,811 (-14 %)	\$10,010,133 (0 %)
Total societal costs	\$46,513,271	\$39,831,784 (-14 %)	\$50,071,639 (8 %)

GP general practitioner; Scenario 1: Constant attack rate over study period; Scenario 2: Increased risk of hospitalisation and death for population with risk factor

- L'utilizzo di QIV al posto del TIV avrebbe ridotto il numero di casi di influenza, consultazioni degli MMG, ricoveri e morte
- L'impatto globale di QIV è stato più alto negli anziani
- L'impatto del QIV in termini di casi di influenza e di consultazioni degli MMG/PLS evitati è stato il più alto nei bambini piccoli
- QIV mostra maggiori benefici negli anziani in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità





Potenziale impatto del QIV rispetto al TIV stagioni 2002-2012

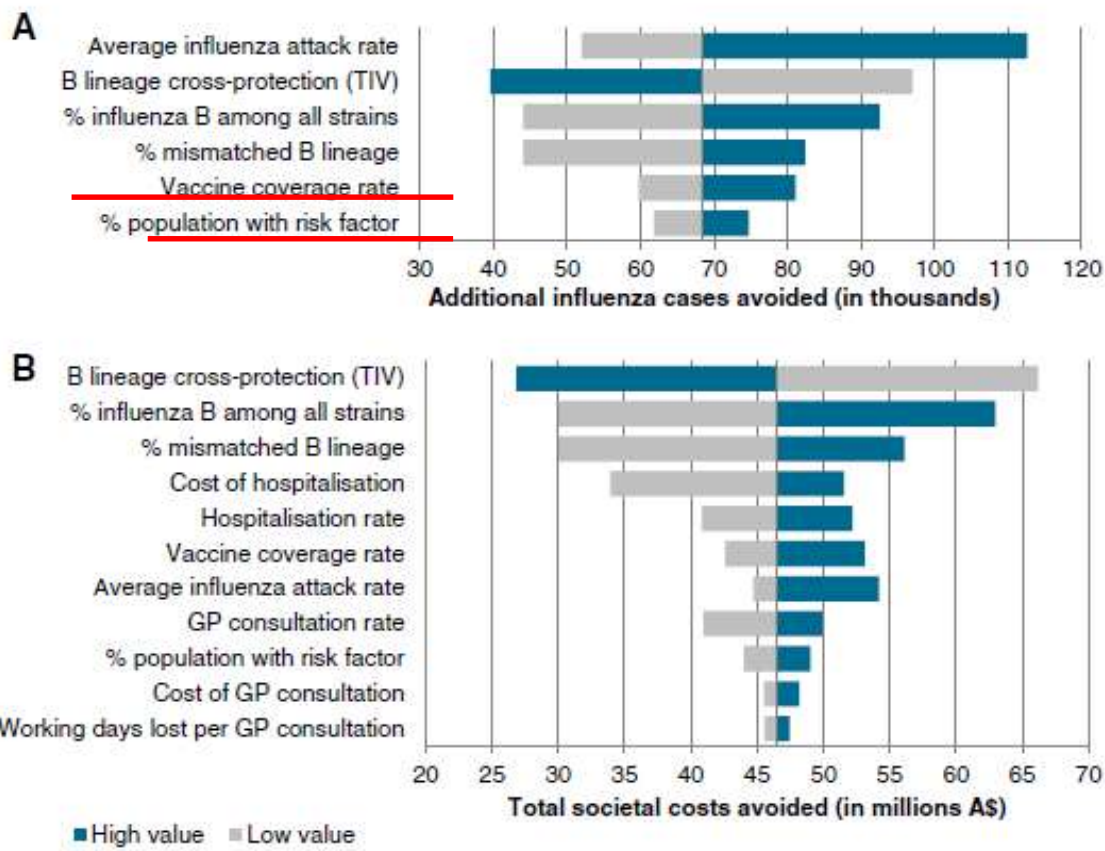


Fig. 2 Deterministic sensitivity analyses on total influenza cases avoided (a) and societal cost offsets (b) over the period 2002-2012 (2009 excluded). High value: results of the model when the parameter value is set to the lower bound of the parameter range. Low value: results of the model when the parameter value is set to the upper bound of the parameter range. Example of interpretation for Fig. 2b: In the base case, QIV was estimated to lead to the avoidance of \$46.5 million in societal costs. When considering the lower and upper bounds of the estimated degree of B lineage cross-protection, cost offsets were estimated to be AS 66.2 million and AS 26.8 million respectively. Lower and higher bounds used in the deterministic sensitivity analyses are available in Additional file 1. Abbreviations: GP: general practitioner; TIV: trivalent influenza vaccine



Key Point sul QIV

- ✓ **Perché un vaccino quadrivalente**
 - Burden del virus influenzale B
 - Limitata cross-protection
 - Difficoltà nel prevedere il lineage prevalente
 - QIV riflette l'epidemiologia dei virus influenzali circolanti
 - Un virus, due lineages che co-circolano dal 2000 in poi e che contribuiscono al fenomeno del mismatch
 - Effetto significativo sull'efficacia del vaccino

- ✓ **Sicurezza ed immunogenicità del QIV**
 - QIV mostra un profilo di sicurezza e tollerabilità simile al TIV
 - Immunogenicità non-inferiore al TIV per i 3 ceppi contenuti in quest'ultimo
 - Protezione ottimale per entrambi i lineage B

- ✓ **Benefici attesi dell'introduzione del QIV**
 - L'introduzione del QIV potrebbe determinare l'aumento del 0,2-7% dei casi prevenuti in relazione alla fascia d'età e al modello

- ✓ **Criticità**
 - Rischio di Ag shortage (? NO!)
 - Difficoltà a stimare l'effetto dell'introduzione del QIV [difficoltà speculativa! ?]
 - Costi incrementali: necessità di forti evidenze farmaco-economiche



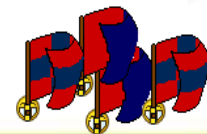
Raccomandazioni 2017/2018

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione
6-36 mesi	sub-unità, split	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> -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
10-59 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml)
60-64 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente), o intradermico	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15µg/ceppo in 0,1 ml)
≥65 anni	sub-unità (incluso adiuvato con MF59), split (tri o tetravalente), o intradermico	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15µg/ceppo in 0,1 ml)



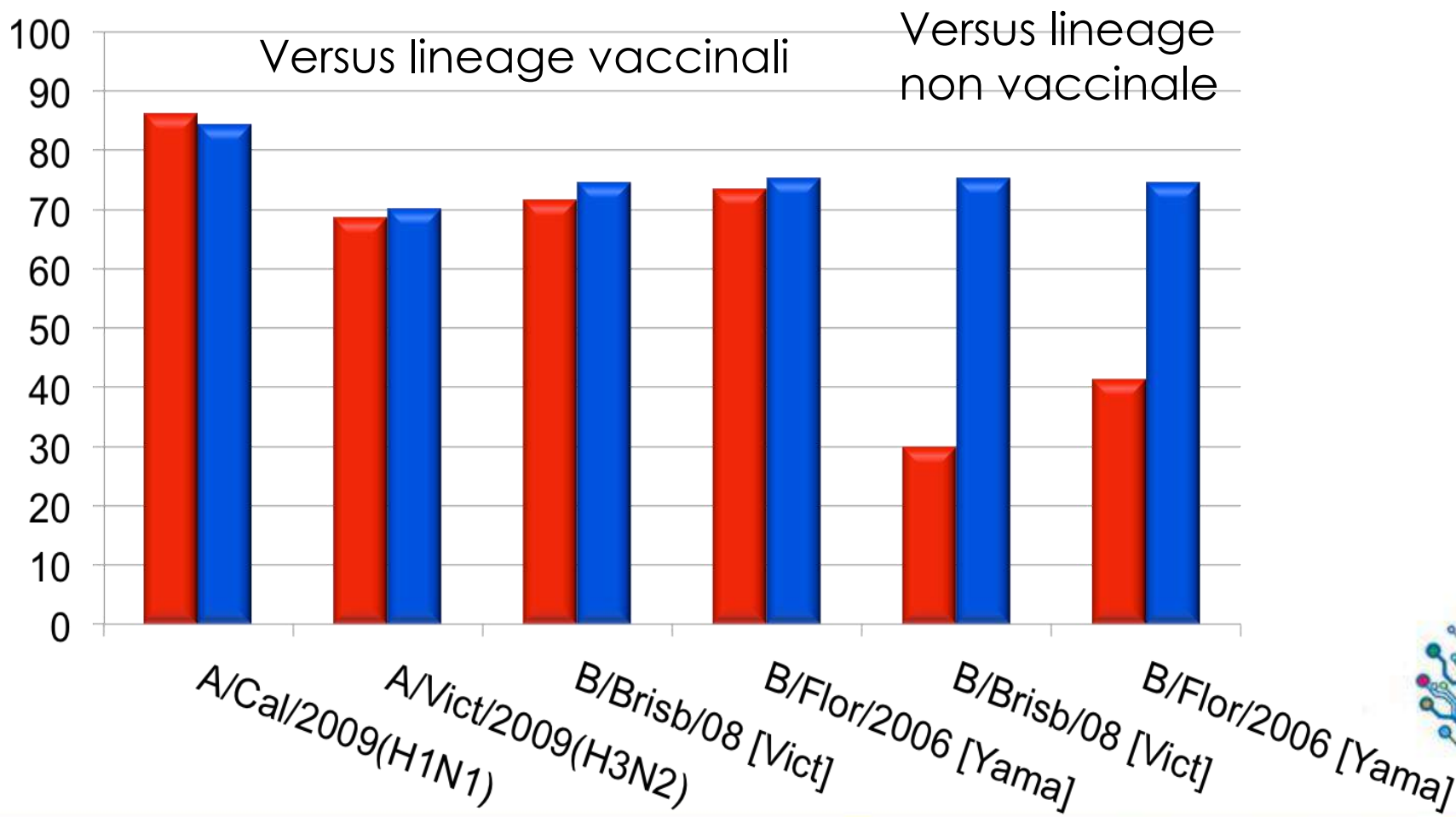


**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**



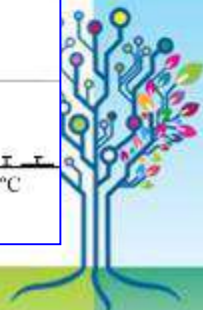
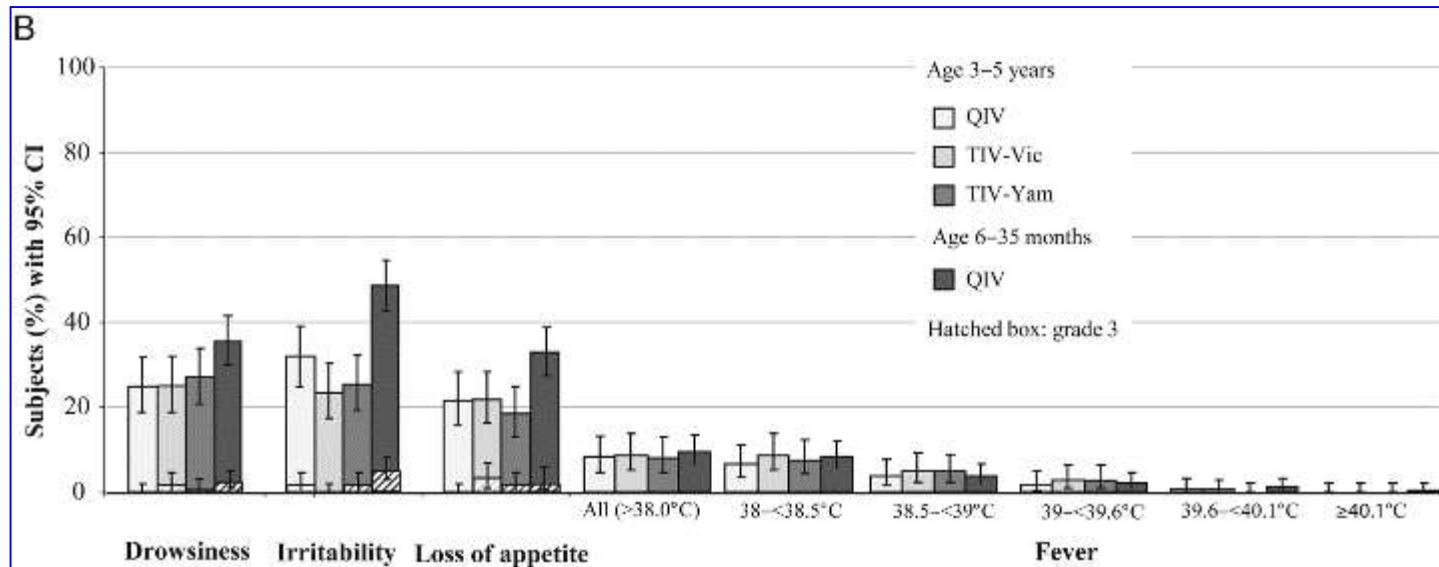
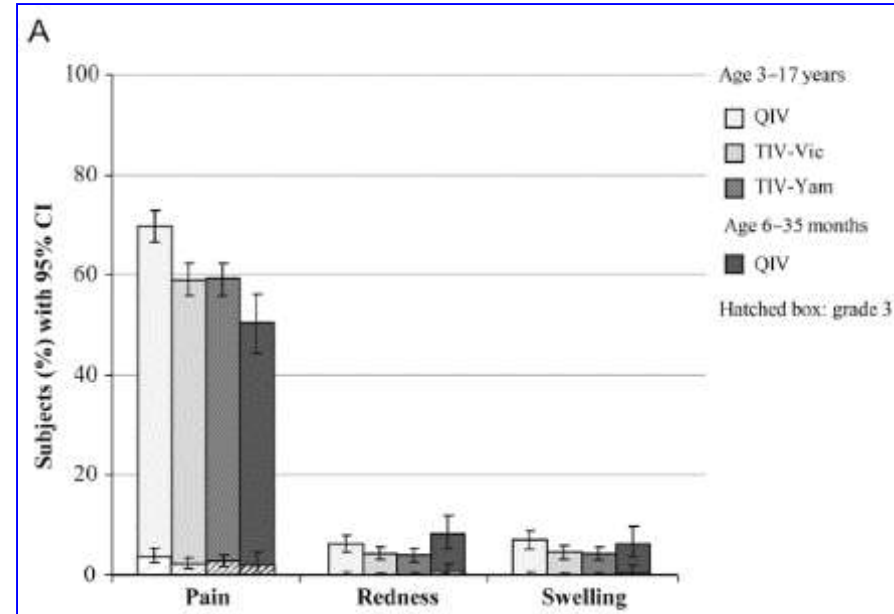
Immunogenicità del QIV, età pediatrica

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



Sicurezza e tollerabilità del QIV, età pediatrica

Disegno:
RCT in doppio cieco (3-17 anni) ed
un braccio in aperto (6 mesi-3 anni)
Popolazione dello studio:
n.3109 6 mesi-17 anni
3 bracci (1:1:1): QIV, TIV
B/Yamagata, TIV B/Victoria



Sicurezza e tollerabilità del Q/LAIV, età pediatrica

Disegno: RCT in doppio cieco

Popolazione dello studio: n.1800 2-8 anni, n. 500 9-17 anni

3 bracci (3:1:1): Q/LAIV, T/LAIV B/Yamagata, T/LAIV B/Victoria

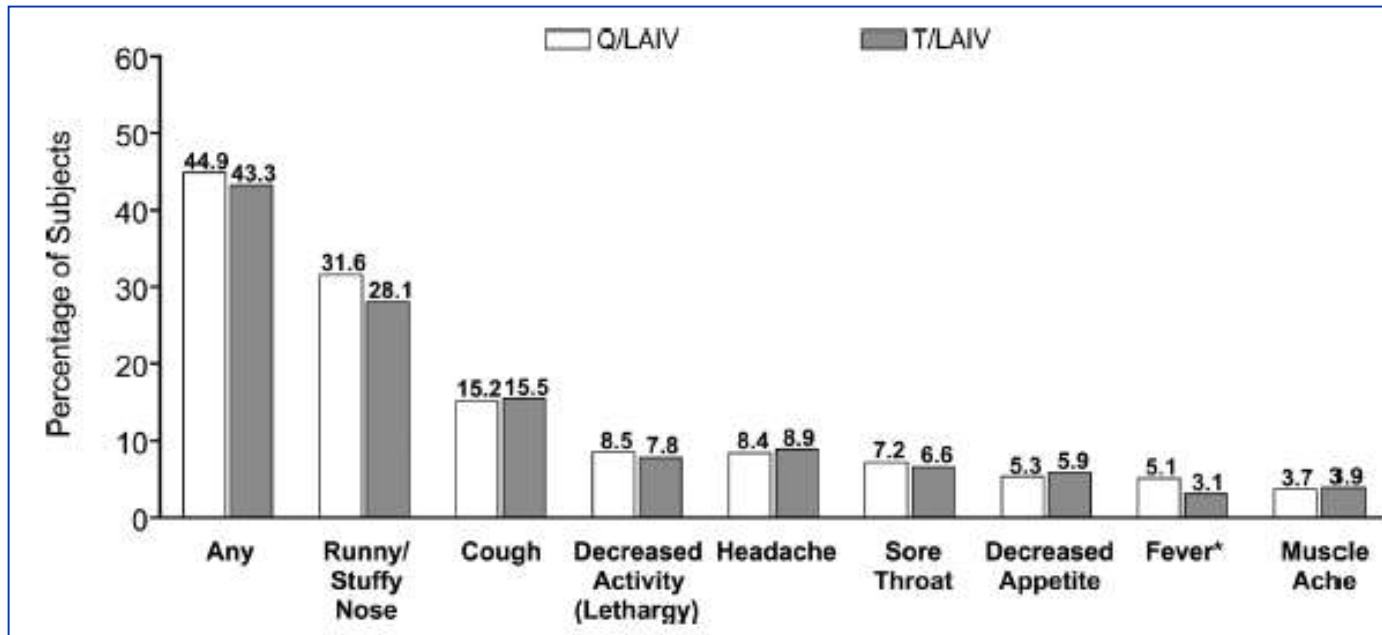


TABLE 2. Number and Percent of Subjects Reporting Fever During Days 0–10 After Dose 1 in Subjects 2–8 Years of Age

Fever	Q/LAIV, n (%) N = 1076	T/LAIV*, n (%) N = 716	T/LAIV-B/Yamagata, n (%) N = 358	T/LAIV-B/Victoria, n (%) N = 358
≥38.0°C (100.4°F)	55 (5.1)†	22 (3.1)	15 (4.2)	7 (2.0)
≥38.5°C (101.3°F)	31 (2.9)	10 (1.4)	4 (1.1)	6 (1.7)
≥39.0°C (102.2°F)	13 (1.2)†	2 (0.3)	2 (0.6)	0
≥39.5°C (103.1°F)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.3)	0

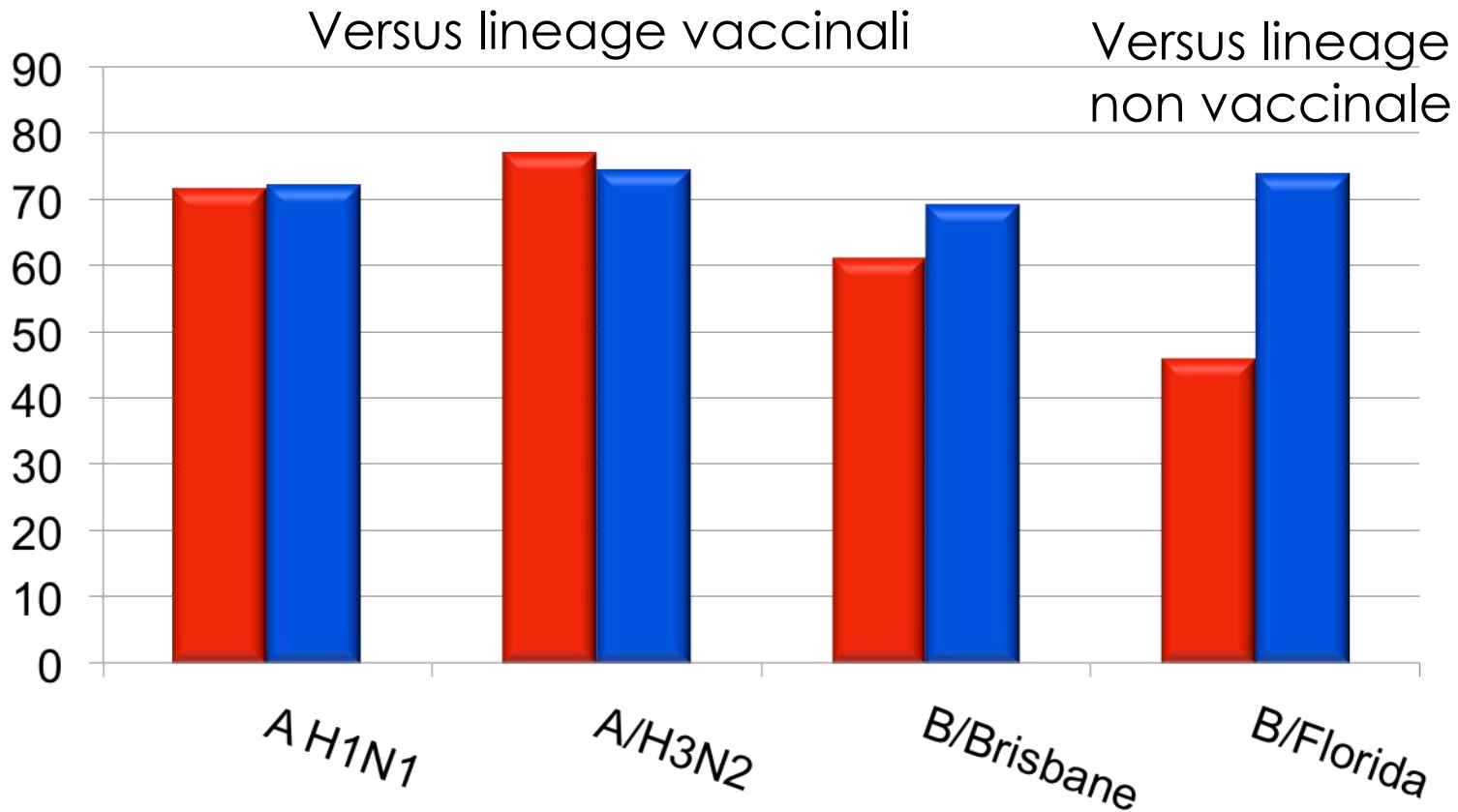
*Data from the T/LAIV-B/Yamagata arm and the T/LAIV-B/Victoria arm combined.

†P = 0.04, Q/LAIV vs. T/LAIV.



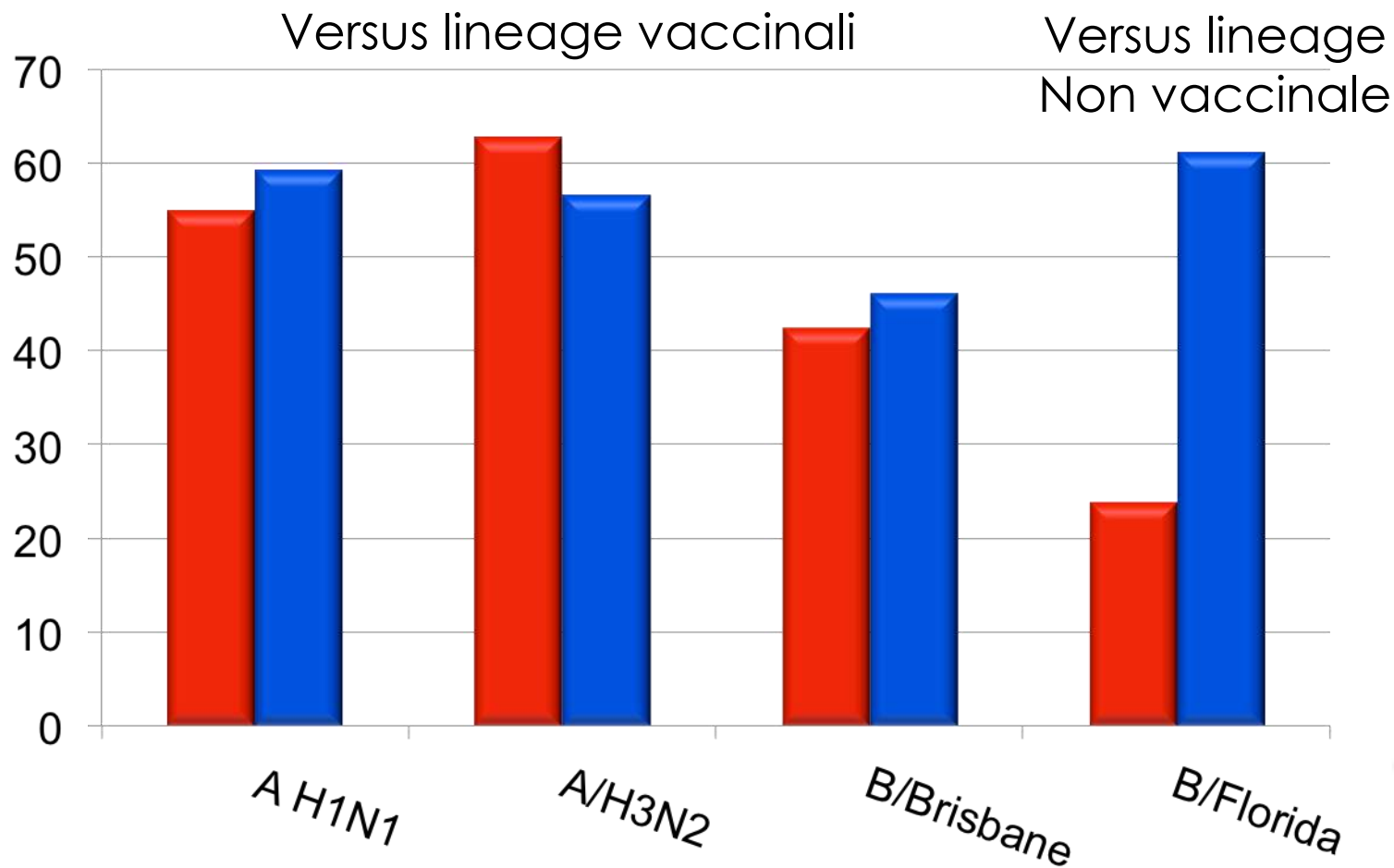
Immunogenicità del QIV, adulti 18-60 anni

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



Immunogenicità del QIV, adulti >60 anni

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

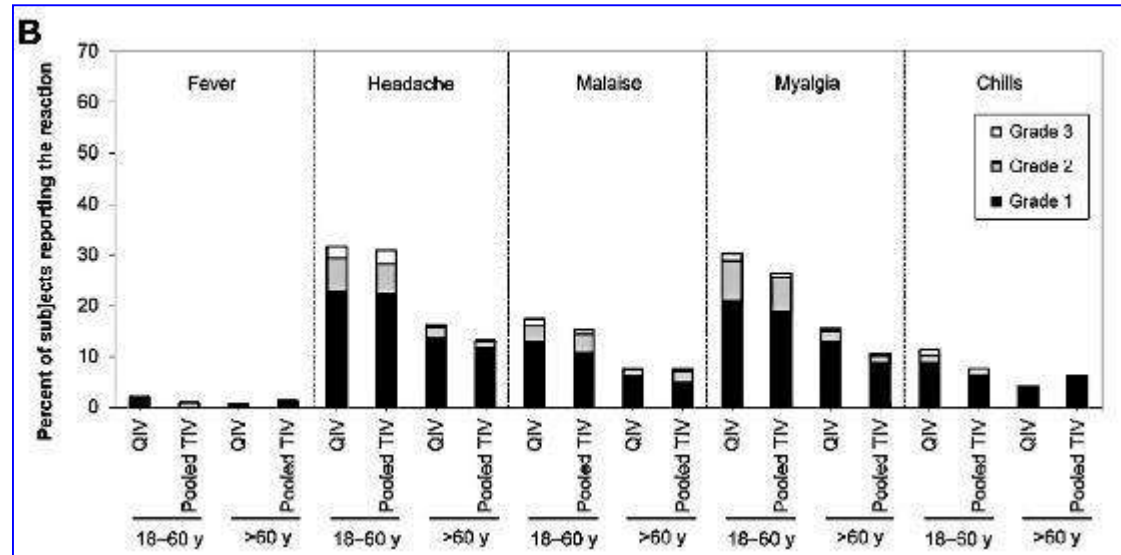
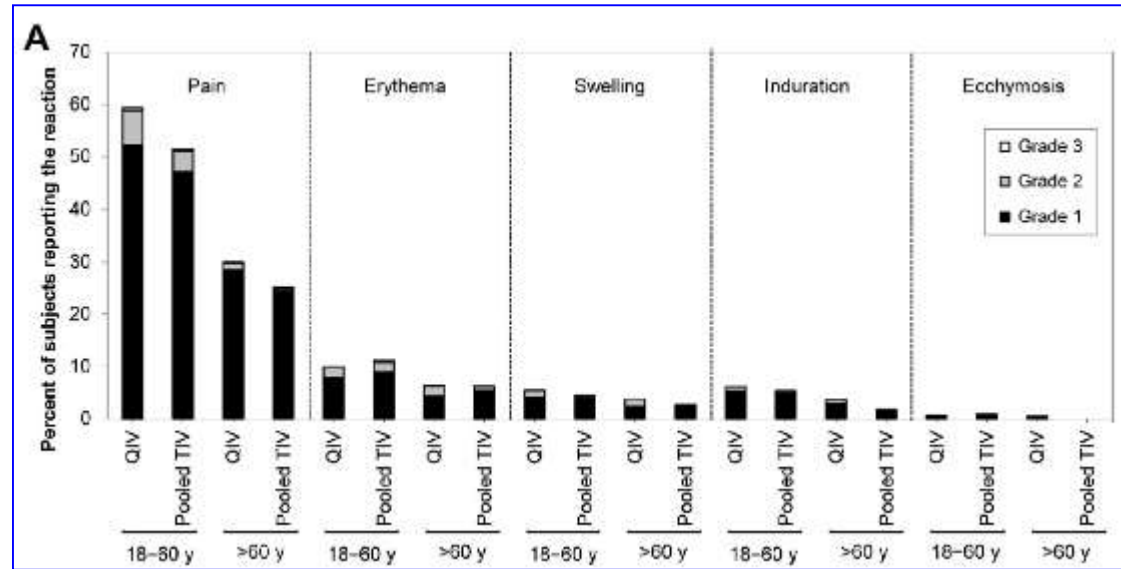


Sicurezza e tollerabilità del QIV, adulto

Disegno: RCT fase 3 in adulti

Popolazione dello studio: n.1568 adulti >18 anni (2 gruppi: 18-60, >60)

3 bracci (5:1:1): QIV, TIV B/Yamagata, TIV B/Victoria



Variabilità antigenica del virus influenzale

Capacità dei virus di mutare la specificità antigenica delle proteine di superficie (HA e NA)

DRIFT ANTIGENICO

- Variazioni antigeniche minori determinate dall'accumulo di mutazioni puntiformi risultanti in variazioni della sequenza aminoacidica delle glicoproteine di superficie con comparsa di ceppi virali immunologicamente differenti.
- Si verificano ogni 1-3 anni sia nel tipo B sia nel tipo A, responsabili di epidemie stagionali

SHIFT ANTIGENICO

- Variazioni antigeniche maggiori, riarrangiamento genetico tra virus umani e animali, avvenuto in un ospite intermedio che provoca un radicale cambiamento delle strutture antigeniche di superficie
- Nuovi sottotipi antigenici , con potenziale pandemico
- Si verificano in media ogni 20-30 anni e solo nel tipo A



Soluzioni disponibili ieri, oggi, domani e forse dopodomani

Somministrazione IM

- *Split non adiuvati (frammentati)*
 - *Subunità non adiuvati (HA e NA)*
 - *Subunità adiuvati (con MF59 - virosomiali)*
 - *Vaccino a somministrazione intradermica*
 - LAIV
- } “convenzionali” o plain

- *Vaccini universali (M e HA)*

- **QUADRIVALENTE**



Quale vaccino anti-influenzale utilizzare?

A causa del rischio di febbre alta, dovrebbero essere presi in considerazione vaccini influenzali stagionali alternativi per l'immunizzazione dei bambini di età inferiore ai 5 anni. Nel caso in cui il vaccino sia utilizzato nei bambini, i genitori devono essere avvisati di controllare la febbre nei 2-3 giorni successivi alla vaccinazione.

	T/Q-Split Subunit	MF59 adjuv	Virosom	ID	LAIV
6m-5 anni	Q da 3 anni*				Da 2 anni
5-17 anni			X		X
18-59 anni				9 mg	
60-64 anni				15 mg	
>64 anni				15 mg	
Sicurezza	OK	OK		OK	
Tollerabilità	OK	↓	OK	(*)	(***)
Accettabilità	riferimento	↓	OK	OK	OK
Immunogenità		↑	↔	↑	n.a.
Crossprotection		↑	?	↑	n.a.
Efficacia		↑	↔, ?	?	↑, bambini ↓, adulti



Criticità dei vaccini antinfluenzali: immunogenità ed efficacia subottimale

- In popolazioni ad elevato rischio:
 - nei primi anni di vita
 - negli anziani
 - nei pazienti fragili

Potenziare
priming e boosting

- Mismatch antigenico
 - Antigenic shift
 - Antigenic drift
 - Co-circolazione dei lineage B

Contrastare
l'immunosenescenza

Potenziare la
cross-protection

- Minor immunogenicità del virus vaccinale tipo B

