

CONGRESSO NAZIONALE
78
FIMMG-METIS 2021

MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE
E VIDEOCONFERENZA**
4 OTTOBRE 2021
9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI
DI MEDICINA GENERALE



“Vaccinare contro l’influenza:
come fare la scelta giusta?”

L’HTA come strumento *value-based* per la valutazione dei nuovi vaccini per la popolazione anziana

Giovanna Elisa Calabrò

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

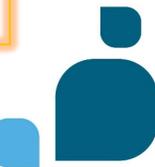
La **valutazione delle tecnologie sanitarie** (Health Technology Assessment - HTA) è un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore.

(EUnetHTA HTA definition)



Le tecnologie oggetto di valutazione possono essere farmaci, dispositivi medici, **vaccini**, procedure e, più in generale, tutti i sistemi sviluppati per risolvere un problema di salute e migliorare la qualità della vita dei pazienti

(Ministero della Salute. Il processo di Health Technology Assessment (HTA)).



Come garantire contemporaneamente Innovazione e Sostenibilità?

- ✓ Come rendere le nuove tecnologie disponibili tempestivamente ai pazienti?
- ✓ Come conciliare la sicurezza e l'efficacia delle cure con la domanda di innovazione che proviene dalla società?
- ✓ Chi valuta l'appropriatezza?
- ✓ Secondo quali criteri?
- ✓ Chi opera le scelte?
- ✓ Che ruolo devono avere i cittadini e i pazienti?



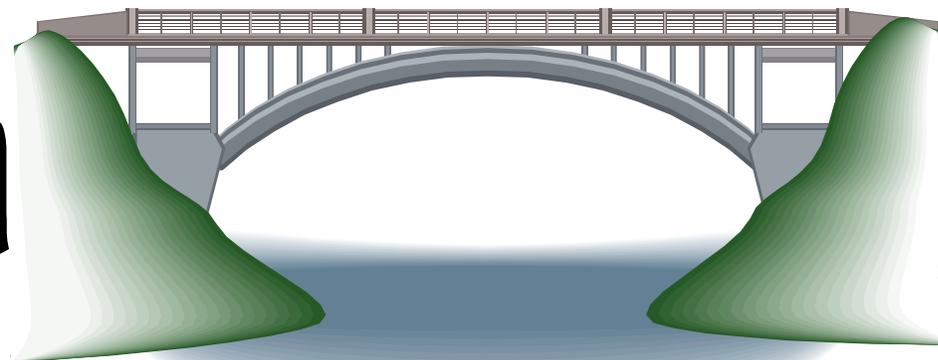
HTA COME STRUMENTO DI GESTIONE

- ✓ L'HTA mira a informare il processo decisionale sulle tecnologie sanitarie.
- ✓ L'HTA è condotta da gruppi interdisciplinari che utilizzano strutture analitiche esplicite che si basano su metodologie rigorose (INAHTA/EUnetHTA)

EVIDENZE

- ✓ Sicurezza
- ✓ Efficacia
- ✓ Costo-efficacia
- ✓ Impatto organizzativo, sociale, etico, legale

Scienza



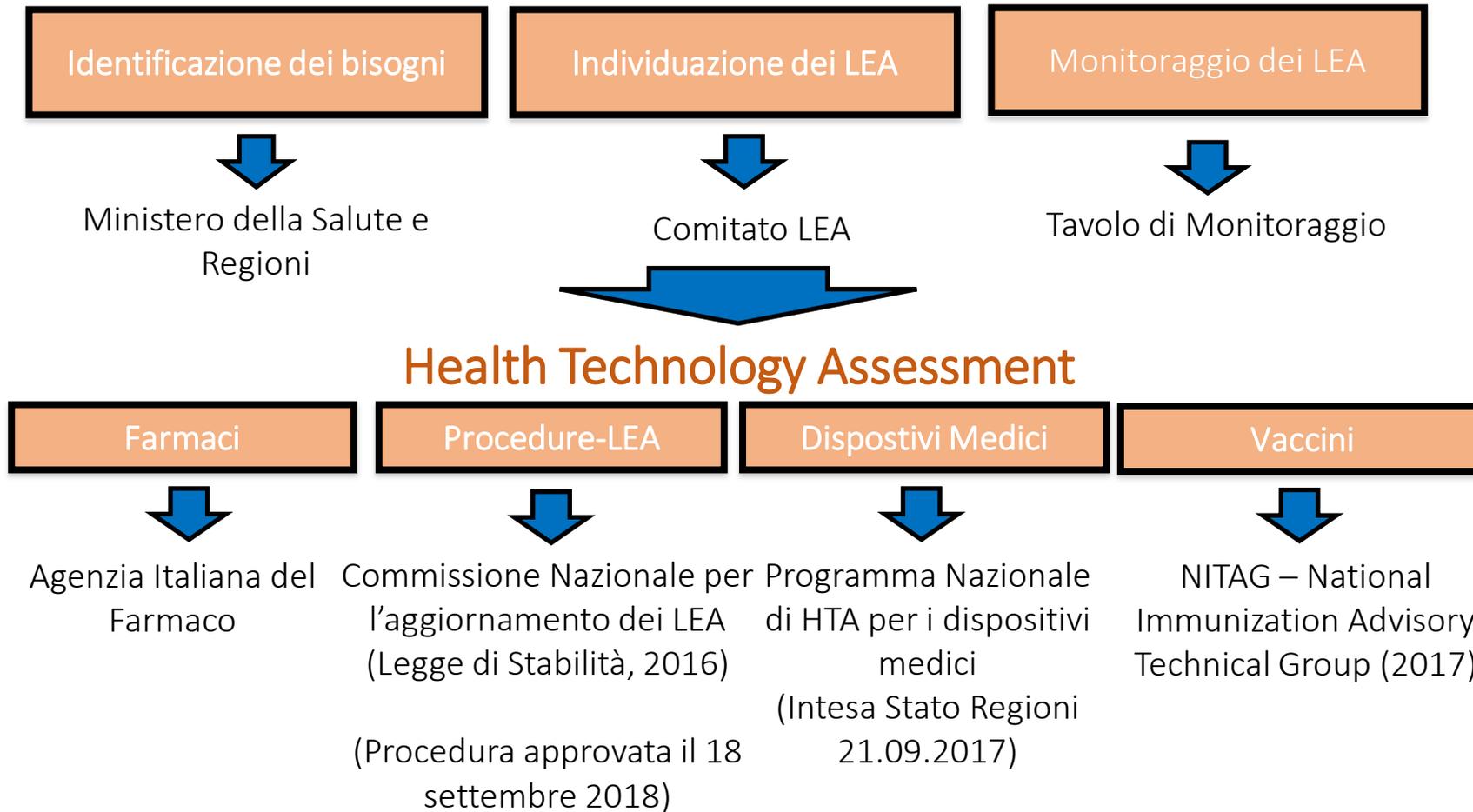
Decisioni

LIVELLO DECISIONALE

- ✓ MACRO
- ✓ MESO
- ✓ MICRO



IL "GOVERNO" DEL SISTEMA



Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione anziana

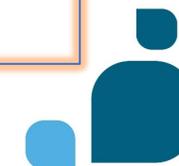
Gruppi a rischio con la massima priorità

Adulti anziani: Come per l'influenza, la gravità della malattia COVID-19 è fortemente associata all'età avanzata, e gli adulti più anziani sono a maggior rischio di forme gravi di malattia e di decesso rispetto agli adulti più giovani. L'OMS raccomanda di considerare attentamente di dare la priorità agli adulti anziani ricoverati in strutture assistenziali a lungo termine o assistiti a domicilio. Inoltre, si dovrebbe considerare di estendere questo gruppo a rischio includendo gli adulti oltre i 50 anni di età che sono a più alto rischio di COVID19 grave

Categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente.

Soggetti di età pari o superiore a 65 anni. **

**** Anche per la stagione 2021-2022, a causa del permanere dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è fortemente raccomandata e può essere offerta gratuitamente nella fascia d'età 60-64 anni.**



Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione anziana



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
≥ 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> - sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - quadrivalente (VIQa) adiuvato con MF59 - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) 	<p>QIV, VIQr, VIQcc, VIQa e VIQhd sono i prodotti utilizzabili per gli adulti di età ≥ 65 anni.</p> <p>VIQa e VIQhd sono specificatamente indicati nella popolazione ultra 65enne</p>

Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2021-2022

08/04/2021 [CIRCOLARE del Ministero della Salute](#)

Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2021-2022



NEGLI ULTIMI ANNI...

QUADERNI
ITALIAN JOURNAL OF
PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2021, Volume 10, Number 1

VALUTAZIONE DI
HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT (HTA) DEL
VACCINO ANTINFLUENZALE
QUADRIVALENTE ADIUVATO:

AUTORE

Giovanna Elisa Calabrò

VITALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Sara Boccacini, Paolo Bonanni, Angela Bechini

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italia.

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Italia.
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIR-IT), Genova, Italia.

Caterina Rizzo

IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.

Marco Ajelli

Department of Epidemiology and Biostatistics, Indiana University School of Public Health, Bloomington, IN, USA.
Laboratory for the Modeling of Biological and Socio-technical Systems, Northeastern University, Boston, MA, USA.

QUADERNI
ITALIAN JOURNAL OF
PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2021, Volume 10, Number 2

REPORT HTA DEL VACCINO
QUADRIVALENTE AD ALTO
DOSAGGIO (QIV-HD)
PER LA PREVENZIONE
DELL'INFLUENZA STAGIONALE E
DELLE SUE COMPLICANZE NELLA
POPOLAZIONE OVER 65

AUTORE

Cicchetti A.

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Atness) Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Rumi F, Basile M, Orsini F

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Atness) - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Giuliano MR, Berl F

Università degli Studi di Torino (UNITO)
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche.

Orsi A

Università di Genova - Dipartimento di Scienze della Salute.

Rofalo P, Sacchini D, Casini M, Spagnolo AG

Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma.
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica - Sezione di Bioetica e Medical Humanities
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

QUADERNI
ITALIAN JOURNAL OF
PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2019, Volume 8, Number 5

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)
DEL VACCINO ANTINFLUENZALE
QUADRIVALENTE DA COLTURA
CELLULARE:

AUTORE AFFILIAZIONI

Giovanna Elisa Calabrò

VITALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia;
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Sara Boccacini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzù, Angela Bechini, Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italia

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Italia
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIR-IT), Genova, Italia

Anna Maria Ferrero

Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma, Italia

Caterina Rizzo

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

Filippo Trentini, Stefano Merler

Fondazione Bruno Kessler, Trento, Italia

Stefano Capri

Università Cattaneo-LIUC Castellanza (Varese), Italia

QUADERNI
ITALIAN JOURNAL OF
PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2017, Volume 6, Number 9

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
(HTA) DEL VACCINO
ANTINFLUENZALE ADIUVATO
NELLA POPOLAZIONE
ANZIANA ITALIANA

AUTORE AFFILIAZIONI

Maria Luisa Di Pietro, Andrea Poscia, Maria Lucia Specchia, Chiara de Waure, Drieda Zaccaro
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Roberto Gasparini, Daniela Amicizia, Piero Luigi Lai, Donatella Panatto

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIR-IT), Genova

Lucia Arata

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova

Paolo Bonanni, Angela Bechini, Sara Boccacini, Paolo Fiaschi

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Marco Barbieri

Centre for Health Economics, Università di York, Regno Unito

Stefano Capri

Scuola di Economia e Management, Università Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)

EXTERNAL PEER REVIEW

Vincenzo Baldo

Sezione di Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

Giovanni Gabutti

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

Lorenzo Mantovani

Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca



Methodology

Le dimensioni dell'HTA

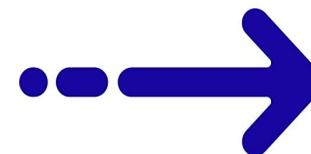
EUnetHTA HTA Core Model®

HTA Core Model DOMAINS

1. Health problem and current use of technology (CUR)
2. Description and technical characteristics (TEC)
3. Safety (SAF)
4. Clinical effectiveness (EFF)
5. Costs and economic evaluation (ECO)
6. Ethical analysis (ETH)
7. Organisational aspects (ORG)
8. Patient and social aspects (SOC)
9. Legal aspects (LEG)

www.eunetha.eu

RICERCA
DELLE
EVIDENZE
SCIENTIFICHE



SINTESI DEI
RISULTATI



STESURA REPORT



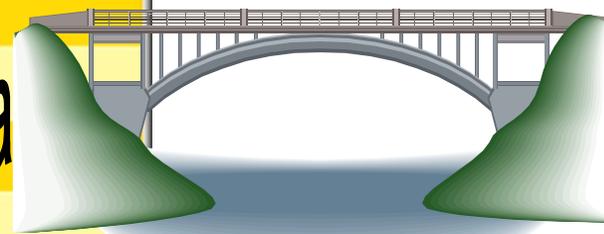
REVISIONE/APPRaisal
ESTERNA

PUBBLICAZIONE/
DISSEMINAZIONE



Scienza

Decisioni



1

Maggio 2021



IJPH - 2021, Volume 10, Number 1

VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE ADIUVATO:

AUTORI

Giovanna Elisa Calabrò
VITALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Sara Boccacini, Paolo Bonanni, Angela Bechini
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italia.

Doraletta Panallo, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Italia.
Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRIT), Genova, Italia.

Caterina Rizzo
IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.

Marco Ajelli
Department of Epidemiology and Biostatistics, Indiana University School of Public Health, Bloomington, IN, USA.

Filippo Trentini, Stefano Morler
Fondazione Bruno Kessler, Trento, Italia.

Maria Luisa Di Pietro
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia.

Chiara Primori, Irene Giacchella, Sara Violi, Chiara de Waure
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Italia.

ADVISORY BOARD EXPERTS

Roberto Bernabei
lettore Dipartimento Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-cola, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

Michelo Conversano
Direttore Dipartimento di Prevenzione ASL Taranto

Roberto Ieraci
Referente Scientifico Vaccini Asl Roma 1

Tommasa Maio
Responsabile Area Vaccini Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)

Isabella Mori
Cittadinorattiva - Roma

Fabio Pammolli
Professore ordinario di Economia e Management, Politecnico di Milano

Walter Ricciardi
Presidente della World Federation of Public Health Association (WFPHA)

Kelley Vaccaro
Responsabile settore Welfare Fondazione Gemis, Roma

Stefano Vella
Rappresentante Italiano Programma Quadro di Ricerca Europeo Horizon 2020 Health Cluster

HTA Core Model DOMAINS

1. Health problem and current use of technology (CUR)
2. Description and technical characteristics (TEC)
3. Safety (SAF)
4. Clinical effectiveness (EFF)
5. Costs and economic evaluation (ECO)
6. Ethical analysis (ETH)
7. Organisational aspects (ORG)
8. Patient and social aspects (SOC)
9. Legal aspects (LEG)

www.eunetha.eu



DEFINING VALUE IN "VALUE-BASED HEALTHCARE"

Report of the
Expert Panel on effective ways of
investing in Health (EXPH)

<https://www.ijph.it/>



REPORT HTA DEL VACCINO
QUADRIVALENTE AD ALTO
DOSAGGIO (QIV-HD)
PER LA PREVENZIONE
DELL'INFLUENZA STAGIONALE E
DELLE SUE COMPLICANZE NELLA
POPOLAZIONE OVER 65

AUTORI

Cicchetti A.

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Rumi F, Basile M, Orsini F

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems) - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Gualano MR, Bert F

Università degli Studi di Torino (UNITO)
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche.

Orsi A

Università di Genova - Dipartimento di Scienze della Salute.

Refolo P, Sacchini D, Casini M, Spagnolo AG

Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma.
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica - Sezione di Bioetica e Medical Humanities
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.



HTA Core Model DOMAINS

1. Health problem and current use of technology (CUR)
2. Description and technical characteristics (TEC)
3. Safety (SAF)
4. Clinical effectiveness (EFF)
5. Costs and economic evaluation (ECO)
6. Ethical analysis (ETH)
7. Organisational aspects (ORG)
8. Patient and social aspects (SOC)
9. Legal aspects (LEG)

www.eunethta.eu





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2021-2022

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
≥ 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> - sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - quadrivalente (VIQa) adiuvato con MF59 - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) 	<p>QIV, VIQr, VIQcc, VIQa e VIQhd sono i prodotti utilizzabili per gli adulti di età ≥ 65 anni.</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p>VIQa e VIQhd sono specificatamente indicati nella popolazione ultra 65enne</p> </div>

- ✓ Sebbene l'influenza colpisca soggetti di tutte le fasce d'età, alcune categorie presentano un maggior rischio di sviluppare complicanze e tra queste **la popolazione anziana** è quella principalmente coinvolta. Pertanto, **risulta evidente che per ottenere il massimo beneficio in termini di prevenzione occorre sviluppare vaccini in grado di superare le criticità legate alla risposta immunitaria subottimale della popolazione anziana ai vaccini tradizionali.**
- ✓ **La causa principale associata ad un maggior rischio di malattia severa e ad una risposta non ottimale alla vaccinazione è l'immunosenescenza**, definita come un declino della capacità del sistema immunitario nel combattere le infezioni e nello stimolare una risposta immunitaria adeguata.
- ✓ **Al fine di migliorare l'immunogenicità e l'efficacia vaccinale nella popolazione anziana, negli anni sono state investigate diverse linee di ricerca:** lo sviluppo di sistemi adiuvanti, l'incremento della dose di antigene, la somministrazione di una dose booster, la somministrazione del vaccino per via intradermica e altre tecnologie come i vaccini virosomali. **Le due linee di ricerca più promettenti hanno portato all'autorizzazione di vaccini appositamente studiati per la popolazione over65: il vaccino adiuvato con MF-59 e il vaccino ad alto dosaggio di antigene.**

Rapida evoluzione del panorama dei vaccini antinfluenzali in Italia

I vaccini antinfluenzali sono stati sviluppati più di 70 anni fa e rimangono, ad oggi, gli interventi più efficaci nel prevenire l'infezione e nel ridurre potenzialmente la gravità clinica della malattia.



QIVe: vaccino quadrivalente prodotto su uova; TIVe: vaccino trivalente prodotto su uova; QIVc: vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare; HD-QIV: vaccino quadrivalente prodotto su uova ad alto dosaggio; aQIV: vaccino quadrivalente prodotto su uova adiuvato



Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione anziana

Sulla base delle evidenze raccolte i **vaccini quadrivalenti non adiuvati prodotti su uova (QIVe)** si sono dimostrati:

- immunogeni negli adulti e negli anziani;
- generalmente non inferiori ai vaccini trivalenti non adiuvati (TIVe) per i ceppi in comune e significativamente superiori per il ceppo B non condiviso indipendentemente dal lineage considerato;
- **sicuri e ben tollerati**, anche sulla base delle sorveglianze post-marketing.

Gli studi di effectiveness relativa hanno evidenziato una **minore efficacia dei QIVe (standard dose) rispetto al vaccino adiuvato con MF-59 e al vaccino ad alto dosaggio antigenico indipendentemente dall'outcome considerato.**

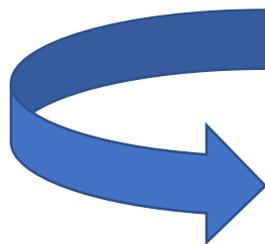
I vaccini antinfluenzali prodotti su coltura cellulare (TIVc e QIVc) si sono mostrati immunogeni ed efficaci nel prevenire diversi outcome correlati all'influenza e non destano alcuna preoccupazione relativamente al profilo di sicurezza e tollerabilità, con il vantaggio aggiuntivo di derivare da un processo produttivo più efficiente, più sicuro, controllabile e standardizzabile con possibilità di soddisfare una maggiore richiesta di vaccini in tempi più rapidi (soprattutto in caso di pandemia). Gli studi osservazionali disponibili, inoltre, suggeriscono una possibile maggiore effectiveness di QIVc rispetto a QIVe per una migliore corrispondenza genetica ed antigenica dei virus vaccinali con i ceppi virali circolanti per l'assenza del fenomeno egg-adaptive.

Il vaccino ad alto dosaggio antigenico (hdTIV) si è dimostrato più immunogeno rispetto ai vaccini trivalenti tradizionali. **La formulazione quadrivalente si è dimostrata non inferiore alla formulazione trivalente per i ceppi virali in comune e superiore per il ceppo B non condiviso. Gli studi di efficacia e di effectiveness hanno mostrato una significativa superiorità del vaccino ad alto dosaggio antigenico rispetto ai vaccini a dosaggio standard non adiuvati (TIVe e QIVe) nel ridurre gli outcome clinici associati con influenza considerando sia i risultati ottenuti tramite la conduzione di RCT sia quelli osservati attraverso la conduzione di studi osservazionali.**

aTIV se confrontato con il vaccino hdTIV, presenta generalmente lo stesso profilo di effectiveness anche se gli studi disponibili sono pochi e le stime variano a seconda della stagione e/o dell'outcome considerato

Il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59[®] (aQIV)

«La storia dei vaccini influenzali parte **dagli anni '40** del secolo scorso e ha visto importanti tappe e sviluppi che sono stati resi possibili grazie all'approfondimento delle conoscenze del virus influenzale e agli avanzamenti tecnologici. **Dal 1978** si sono resi disponibili e sono entrati in uso **vaccini influenzali trivalenti diretti contro due differenti tipi di virus A (A(H1N1) e A(H3N2)) e un tipo di virus B**. Tali vaccini sono stati sviluppati in ragione della mancata cross-protection tra i sottotipi di virus A. Tale problematica, unita alla co-circolazione di due lineage del virus B a partire dagli anni '80 del secolo scorso e all'incapacità di predire con certezza il lineage circolante per la sua inclusione nella composizione del vaccino trivalente, ha contribuito **all'avvio dello sviluppo dei vaccini quadrivalenti, ossia diretti contro due tipi del virus A e due del virus B**. **I vaccini quadrivalenti sono in grado di conferire maggiore protezione nei confronti dell'infezione da virus influenzale proprio perché evitano al problema del potenziale mismatching tra lineage B circolante e incluso nel vaccino trivalente e della co-circolazione di lineages durante la medesima stagione influenzale**».



COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DI FLUAD [®] TETRA	
	PER DOSE DI 0,5 ML
A/xxxxx (H1N1) – like strain	15 microgrammi HA*
A/xxxxx (H3N2) – like strain	15 microgrammi HA*
B/xxxxx – like strain	15 microgrammi HA*
B/xxxxx – like strain	15 microgrammi HA*

*emoagglutinina

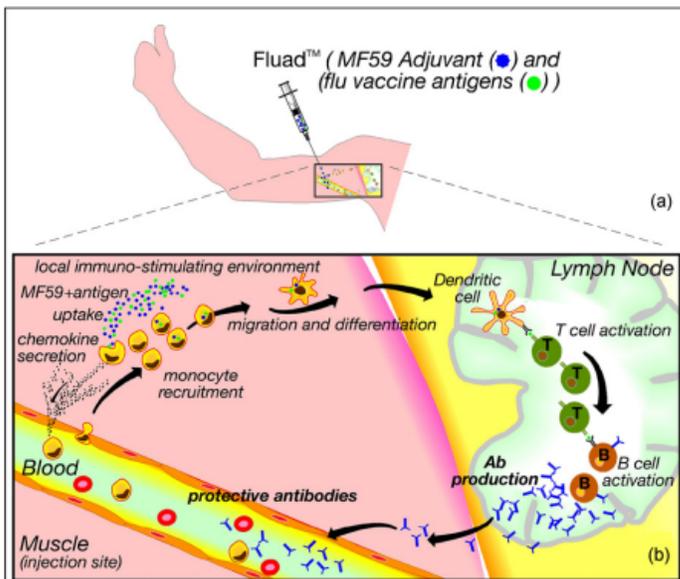
- ✓ **INDICAZIONE:** prevenzione influenza nelle persone a partire dai 65 anni di età.
- ✓ **aQIV** contiene antigeni di superficie di **quattro diversi ceppi di virus inattivati dell'influenza A e B** (due ceppi del virus influenzale di tipo A dei sottotipi H1N1 e H3N2 e due ceppi del tipo B), **coltivati in uova embrionate di gallina** provenienti da allevamenti di polli sani e **adiuvati con MF59C.1**.
- ✓ **Sospensione in siringa preriempita (0,5 mL) iniettabile per via intramuscolare** (muscolo deltoide del braccio)



Il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® (aQIV)

MF59®: RAZIONALE, SVILUPPO, CARATTERISTICHE E MECCANISMO D'AZIONE

- ✓ Il sistema adiuvante MF59® è stato sviluppato alla fine degli anni '80 per rispondere al problema dell'efficacia subottimale dei vaccini influenzali osservata nei soggetti immunocompromessi e nella popolazione anziana. MF59® è il primo adiuvante, dopo l'alluminio, approvato grazie alla sua potente azione immunostimolante e al suo ottimale profilo di sicurezza e tollerabilità.
- ✓ MF59® è un'emulsione olio (squalene) in acqua di color bianco latte opalescente. Lo squalene è un componente naturale delle membrane cellulari sia vegetali che animali, pertanto è un composto totalmente biocompatibile e biodegradabile.
- ✓ L'effetto adiuvante di MF59® si ottiene attraverso l'attivazione dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche. Quest'ultime rispondono allo stimolo rilasciando diverse chemochine, le quali attraggono le cellule immunocompetenti (es. i monociti e granulociti) nel sito di iniezione. I monociti e granulociti producono a loro volta gli stessi fattori, amplificando la risposta immune.



In sintesi, l'utilizzo di MF59® nei vaccini antinfluenzali:

- intensifica la risposta immunitaria al netto della quantità di antigene;
- amplifica il repertorio anticorpale;
- prolunga la durata della risposta immunitaria;
- permette di diminuire la quantità sufficiente di antigene capace di indurre una risposta immunitaria efficace in caso di emergenze sanitarie (es. pandemia)

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD)

- ✓ Il vaccino ad alto dosaggio è un **vaccino split inattivato**, indicato per la **prevenzione dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 65 anni** che **contiene 60µg di HA (emoagglutinina) per ciascun ceppo virale**, cioè 4 volte il quantitativo presente nei vaccini influenzali a dosaggio standard.
- ✓ Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio deve essere somministrato sotto forma di **iniezione singola della dose vaccinale pari 0,7 mL per via intramuscolare**.

Il processo di creazione del vaccino ad alto dosaggio utilizza un fattore di concentrazione addizionale dopo lo stadio di ultrafiltrazione al fine di ottenere una più elevata concentrazione dell'antigene emoagglutinina.

Composizione qualitativa e quantitativa

Virus influenzale (inattivato, split) dei seguenti ceppi*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - ceppo equivalente (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275).....

.....HA 60 microgrammi **

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - ceppo equivalente (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 IVR-186)

.....HA 60 microgrammi**

B/Colorado/6/2017 - ceppo equivalente (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)....HA 60 microgrammi**

B/Phuket/3073/2013 - ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013 wild type).....HA 60 microgrammi**

Per dose da 0,7 ml.

* propagato in uova di pollo embrionate

** emoagglutinina

Il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® (aQIV)

La sicurezza di aQIV nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni è stata valutata in due studi clinici, in cui 4.269 soggetti hanno ricevuto il vaccino quadrivalente adiuvato. **Le reazioni avverse più comunemente riportate (≥10%) in entrambi gli studi sono state dolore nel sito di iniezione (16,3% e 31,9%), affaticamento (10,5% e 16,0%) e cefalea (10,8% e 12,0%), per gli studi V118_18 (17) e V118_20 (18), rispettivamente.** La maggior parte delle reazioni sono state di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro i primi tre giorni dopo la vaccinazione.



Lo studio di immunogenicità e sicurezza (V118_20) ha permesso di dimostrare la **non inferiorità di aQIV rispetto ad aTIV e la sua superiorità nei confronti del ceppo B alternativo senza alcuna differenza rispetto al profilo di sicurezza.**

SISTEMA/ORGANO	MOLTO COMUNE (≥1/10)	COMUNE (≥1/100 - <1/10)	NON COMUNE (≥1 /1.000 - <1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito	
Disturbi del Sistema Nervoso	Cefalea		
Disturbi gastrointestinali		Nausea Diarrea	
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo		Mialgia Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito di iniezione Affaticamento	Ecchimosi o lividi nel sito di iniezione Brividi Eritema Indurimento Sindrome simil-influenzale	Febbre (≥ 38°C)

Al momento non sono disponibili dati post-marketing sulle reazioni avverse correlate alla vaccinazione con aQIV. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con la **formulazione trivalente** può essere rilevante anche per aQIV in quanto entrambi i vaccini sono prodotti utilizzando il medesimo processo e presentano composizioni sovrapponibili.



*...aTIV ha un profilo di sicurezza accettabile, anche se tende ad essere **più reattogeno** (soprattutto per quel che riguarda gli eventi avversi sollecitati nel sito di iniezione) rispetto alle formulazioni non adiuvate. La sicurezza è stata confermata nei diversi studi di farmacovigilanza ...*

...aTIV è in commercio dal 1997 e centinaia di milioni di dosi sono state distribuite nel mondo. In questi 23 anni, l'uso di aTIV è stato preferenzialmente raccomandato nei soggetti anziani in diversi Paesi, come l'Italia, il Regno Unito e l'Australia...



Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD)

CARATTERISTICHE DEI TRIALS CLINICI INDAGANTI LA SICUREZZA					
STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO	DOSAGGIO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	NUMERO DI PARTECIPANTI	ETÀ MEDIA (RANGE)	GENERE MASCHI/FEMMINE
F1M05	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra il vaccino ad alto dosaggio o il vaccino a dosaggio standard (2006-2007)	0,5 mL Intramuscolare	3.833	72,9 anni (65 – 97)	1.825/2.008
F1M12	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra vaccino ad alto dosaggio e vaccino a dosaggio standard (2011-2012 e 2012-2013) per valutarne l'efficacia	0,5 mL Intramuscolare	31.983	72,2 anni (57,3 – 100)	13.889/18.094

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO FIM07 INDAGANTE SICUREZZA E IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO					
STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO	DOSAGGIO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	NUMERO DI PARTECIPANTI	ETÀ MEDIA (RANGE)	GENERE MASCHI/FEMMINE
F1M07	Trial clinico multicentrico randomizzato, doppio cieco, comparativo tra il vaccino ad alto dosaggio e quello a dosaggio standard (2009-2010)	0,5 mL Intramuscolare	9.158	72,8 anni (64,3 – 99,9)	4.243/4.915

Il vaccino trivalente High-Dose ha dimostrato nei trials clinici condotti e nelle successive sintesi meta-analitiche, un **ottimo profilo di sicurezza** e la conferma che, nonostante l'accresciuto quantitativo di emoagglutinina, non si registrano differenze significative in termini di eventi avversi entro 7 giorni dalla vaccinazione e nella sorveglianza a 6-8 mesi.

Nello studio F1M05, ad esempio, le reazioni del sito di iniezione e le reazioni sistemiche sono risultati più frequenti dopo la vaccinazione con il vaccino ad alto dosaggio rispetto a quanto avvenuto con la formulazione standard. La reazione del sito di iniezione più frequente è stata, per entrambi i vaccini, **il dolore** che è stato riportato nel 35,6% di coloro che hanno ricevuto la formulazione High-Dose e del 24,3% tra coloro che hanno ricevuto la formulazione standard. La reazione sistemica più frequente è stata, anche in questo caso per entrambi i vaccini, **la mialgia** riportata rispettivamente dal 21,4% (alto dosaggio) e dal 18,3% (dosaggio standard) dei vaccinati.

Il vaccino High-Dose è maggiormente immunogenico rispetto al vaccino standard-dose nella popolazione anziana.



Il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® (aQIV)

- I vantaggi dell'aggiunta dell'adiuvante nella composizione dei vaccini influenzali destinati all'anziano è ampiamente provata: **l'efficacia relativa è risultata del 63% nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio e del 25% nei confronti delle ospedalizzazioni per influenza e polmonite.**
- **I dati di efficacia assoluta (studio V118_20) dimostrano che aQIV è moderatamente efficace nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio** ma tale risultato, ottenuto da un unico studio, è ampiamente giustificabile in considerazione dell'elevato mismatch tra ceppi influenzali circolanti e ricompresi nel vaccino registrato nel corso della stagione influenzale di conduzione dello studio.

Il vaccino trivalente adiuvato con MF59® (aTIV) nella popolazione anziana:

- **è più immunogeno relativamente ai ceppi simil-vaccinali rispetto alle formulazioni trivalenti non adiuvate;**
- **è tendenzialmente più immunogeno, rispetto alle formulazioni non adiuvate, relativamente ai ceppi antigenicamente dissimili o "driftati", specialmente quelli appartenenti al sottotipo A(H3N2).**
- **è efficace nella prevenzione sia dell'influenza confermata in laboratorio sia di altri eventi riconducibili all'influenza e alle sue complicanze, sebbene le stime dell'efficacia vaccinale varino notevolmente di anno in anno;**
- **è generalmente più efficace sul campo, rispetto alle formulazioni non adiuvate tri- o quadrivalenti prodotte su uova nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio e altri outcome riconducibili all'influenza.** La meta-analisi dei dati di effectiveness relativa di aTIV vs TIV ha dimostrato un vantaggio significativo del 34,6% (IC 95%: 2,0–66,0%) se si considera come outcome l'influenza confermata in laboratorio;
- **rispetto a hdTIV, presenta generalmente lo stesso profilo di effectiveness anche se gli studi disponibili sono pochi e le stime variano a seconda della stagione e/o dell'outcome considerato.**

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD)

- ✓ **Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio ha una maggiore efficacia clinica rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard** per la prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio nei soggetti di età ≥ 65 anni: +24,2% (9,7; 36,5);
- ✓ Questa superiorità dimostrata in RCT è stata confermata in nove stagioni consecutive (dalla stagione 2009-2010 alla stagione 2017-2018) in studi di vita reale in cui più di 14 milioni di persone hanno ricevuto una dose di vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio negli Stati Uniti.
- ✓ Oltre alla prevenzione dei casi di influenza, una meta-analisi pubblicata da Lee et al nel 2018, che include 4 studi randomizzati e 8 studi osservazionali che hanno confrontato il vaccino antinfluenzale HD vs SD durante 6 stagioni influenzali, riferisce **un'efficacia relativa superiore per il vaccino HD nel ridurre i rischi di ospedalizzazione per influenza e per cause diverse, polmonite, cause cardiorespiratorie e di ospedalizzazione per tutte le cause indipendentemente dalla conferma di laboratorio di influenza**: +17,8% (8,1-26,5) sui ricoveri per influenza; +24,3% (13,9-33,4) sui ricoveri per polmonite; +18,2% (6,8- 28,1) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie; +9,1% (2,4-15,3) sui ricoveri per tutte le cause.
- ✓ Un recente aggiornamento di questa metanalisi [Lee JKH et al. Vaccines 2021] che ha esteso l'osservazione a 10 stagioni influenzali, includendo 15 pubblicazioni in cui si confronta il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio con il vaccino a dosaggio standard, con più di 22 milioni di soggetti vaccinati con il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio, ha confermato le conclusioni precedenti, ed in particolare ha rilevato una **superiore efficacia relativa del vaccino ad alto dosaggio rispetto al vaccino a dosaggio standard nella misura di**: +11,7% (7.0–16.1) sui ricoveri per influenza; +27,3% (15.3–37.6) sui ricoveri per polmonite; +17,9% (15.0–20.8) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie; +8,4% (5.7–11.0) sui ricoveri per tutte le cause.

Il vaccino quadrivalente adiuvato con MF59® (aQIV)

L'outcome finale del modello è rappresentato da ICER espresso come €/QALY guadagnato. L'intervento è stato ritenuto costo-efficace nel caso in cui ICER risultasse < € 30.000/QALY. **Considerato un prezzo d'acquisto di aQIV di € 15,45.**

- Modello a 2 comparti

Modello epidemiologico

È un modello matematico di tipo deterministico sviluppato al fine di stimare il numero di casi di influenza confermata in laboratorio, partendo da dati reali di sorveglianza e di sieroepidemiologia.

Modello del *burden*

Rappresenta un albero decisionale e segue l'*output* del modello deterministico ed è volto a stimare le complicanze, le ospedalizzazioni, le morti, gli anni di vita ponderati per la qualità (QALY – *Quality-Adjusted Life Years*) e i costi associati in una stagione influenzale.

...La popolazione di riferimento principale è stata quella dei soggetti residenti in Italia di età ≥65 anni. Tuttavia, essendo il modello dinamico, tiene conto anche della protezione indiretta (di gregge) e, pertanto, abbiamo considerato anche tutta la popolazione italiana di età ≥6 mesi estratta dalla banca dati ISTAT.

Inoltre, considerando che sia la storia naturale dell'influenza (es. la probabilità di complicanze) che le coperture vaccinali (CV) dipendono dal profilo di rischio dei soggetti, la popolazione di età ≥18 anni è stata ulteriormente suddivisa in due categorie: a rischio basso e a rischio alto.

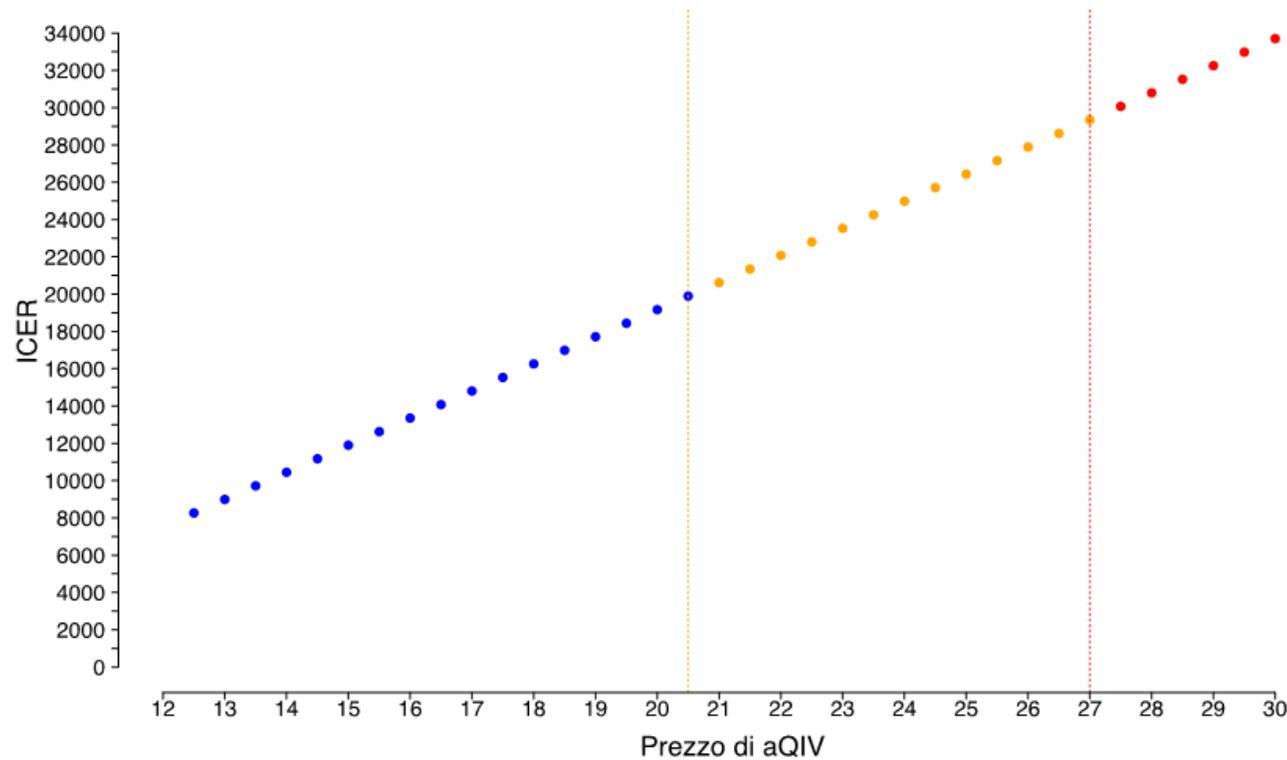
I risultati del modello dinamico mostrano che in una stagione media l'introduzione di aQIV nei soggetti di età ≥65 anni **potrebbe evitare 111.417 (IC 95%: 61.803–201.338) episodi di influenza (sia sintomatica che asintomatica)**. Inoltre, il modello ha permesso anche di stimare che con la strategia messa in atto si potrebbero evitare il 79% delle ospedalizzazioni e l'85% delle morti nella fascia d'età degli ≥65 anni.

Il modello di costo efficacia ha stimato che dalla prospettiva del SSN la strategia con aQIV risulta costo-efficace (ICER: € 12.556/QALY). Come atteso, anche dalla prospettiva della società, la strategia con aQIV risulta costo-efficace, con un ICER di 11.748 €/QALY.

La robustezza del caso base è stata ampiamente confermata dalle analisi di sensibilità: aQIV rimane costo-efficace (al valore di WTP <€ 30.000/QALY) in più del 95% delle simulazioni



Analisi univariata di *break-even* al variare il prezzo d'acquisto di aQIV



Il vaccino
quadrivalente
adiuvato con
MF59® (aQIV)

Facendo oscillare il prezzo di aQIV fra € 12 e € 30, le soglie dell'ICER (prospettiva del SSN) di € 20.000/QALY e € 30.000/QALY vengono raggiunte, rispettivamente, con un prezzo di € 20,5 e € 27,0

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD)

Il GdL ha adattato un modello di valutazione economica sviluppato dall'Azienda produttrice del vaccino, realizzando un'analisi attraverso due modelli farmacoeconomici (BIA + CEA). L'analisi condotta prende in considerazione la sola prospettiva del SSN.

- ✓ Nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione "cardiorespiratoria" ovvero, approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo quindi di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, emerge un **profilo di costo-efficacia dominante**, con una probabilità di costo-efficacia del 100% già ad una disponibilità a pagare di € 15.000/QALY. Nel confronto con lo Standard Dose (QIV-SD) e la definizione di ospedalizzazione direttamente attribuibile all'influenza, QIV-HD risulta associato ad un profilo di costo-efficacia con un ICER pari a € 9.430.
- ✓ Effettuati ulteriori confronti anche con i vaccini adiuvati con profili di costo-efficacia favorevole

	COSTO UNITARIO
COSTO VACCINAZIONE	
Vaccino QIV-SD	11,08 €
Vaccino QIV-HD	32,27 €
Vaccino aTIV	6,99 €
Vaccino aQIV	15,45 €

- ✓ In termini di impatto sul budget, utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria", si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari per quanto concerne le ospedalizzazioni evitate pari -92.755.638 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi).

EFFICACIA APPROPRIATEZZA SOSTENIBILITA'

IMPORTANTE VACCINARE LA POPOLAZIONE ANZIANA CON VACCINI SPECIFICAMENTE SVILUPPATI PER QUESTA CATEGORIA DI SOGGETTI, MENO RESPONSIVA ALLO STIMOLO ANTIGENICO (VACCINO ADIUVATO CON MF-59 E VACCINO AD ALTO DOSAGGIO ANTIGENICO).

I DATI "REAL- WORLD" CONFERMANO CHE: IL VACCINO ADIUVATO CON MF-59 E IL VACCINO AD ALTO DOSAGGIO SONO SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ EFFICACI RISPETTO AI QIVe NEL PREVENIRE DIVERSI OUTCOME CORRELATI ALL'INFLUENZA

(INFLUENZA CONFERMATA IN LABORATORIO, OSPEDALIZZAZIONE/ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO PER INFLUENZA, OSPEDALIZZAZIONE PER PATOLOGIA RESPIRATORIA, ECC).

Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano che per gli anziani i vaccini antinfluenzali non hanno tutti uguale efficacia e costo-efficacia.

Dovrebbero, quindi, essere offerti in modo appropriato in base alle caratteristiche del soggetto da vaccinare, prima fra tutte l'età.

*L'utilizzo del vaccino più appropriato potrebbe ottimizzare il risultato (in termini di efficacia) ad un costo molto più contenuto per il SSN. Nel futuro, quindi, è sempre più auspicabile che i **decision makers** prendano maggiore coscienza di questi aspetti affinché le **campagne di vaccinazione antinfluenzale diventino sempre più "precise", ovvero adattate alle caratteristiche individuali del soggetto da vaccinare.***



GRAZIE
PER L'ATTENZIONE

