

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’appropriatezza vaccinale in
un’ottica di prevenzione
“di precisione”**

Giovanna Elisa Calabrò

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

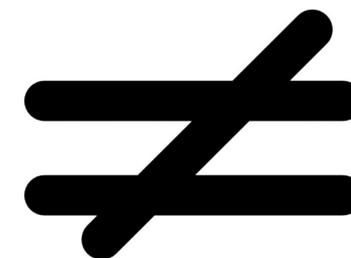


Oggi in Italia sono disponibili diversi tipi di vaccini antinfluenzali ognuno con specifiche indicazioni di utilizzo in funzione dell'età, come riportato in RCP.



È necessario capire se i vaccini disponibili possono essere considerati tutti equivalenti e interscambiabili nella somministrazione o se è necessario un loro utilizzo appropriato in funzione del soggetto da vaccinare.

Questo aspetto diventa particolarmente importante se la persona da vaccinare è anziana e, quindi, a maggior rischio di complicanze in caso di influenza.



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

Doraella 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 (CIRI), 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.



IJPH - 2021, Volume 10, Number 1

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

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
Direttore Dipartimento Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-colla, 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
Cittadinascrittiva - Roma

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

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

Kelly Vaccaro
Responsabile settore Welfare Fondazione Gemelli, Roma

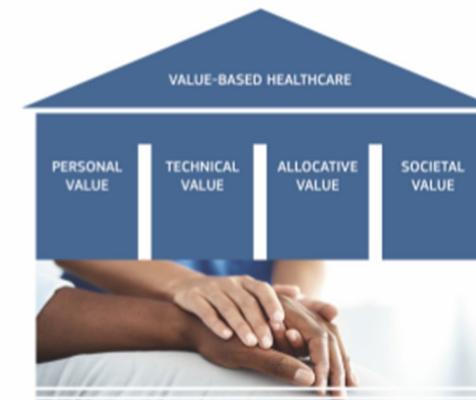
Stefano Vella
Rappresentante Italiano Programma Quadro di Ricerca Europeo Horizon 2020 Health Cluster

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

DOMINIO ORG: La vaccinazione antinfluenzale per la popolazione anziana in Italia: l'appropriatezza vaccinale in un'ottica di precision health
Bocalini S, Bechini A, Bonanni P.



DEFINING VALUE IN "VALUE-BASED HEALTHCARE"

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

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

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi

Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G.PROGS. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza. Luglio 2012

L'intervento sanitario deve essere efficace (in base a valide evidenze scientifiche); l'intervento deve essere **efficiente** (quindi con un rapporto costo-efficacia favorevole); e, infine, ma non di minore importanza, l'intervento deve essere **coerente con i principi etici e le preferenze dell'individuo, della comunità o delle persone interessate e della società**. Queste dimensioni possono avere priorità differenti nelle diverse popolazioni.

WHO Regional Office for Europe. Appropriateness in Health Care Services. Report on a WHO Workshop, Koblenz, Germany 23–25 March 2000



Nel 2018 Il Ministero della Salute fornisce per la prima volta le raccomandazioni per un uso preferenziale dei vaccini anti-influenzali (Circolare per la stagione 2018/19)

0016442-30/05/2018-DGPRE-DGPRE-P



Ministero della Salute

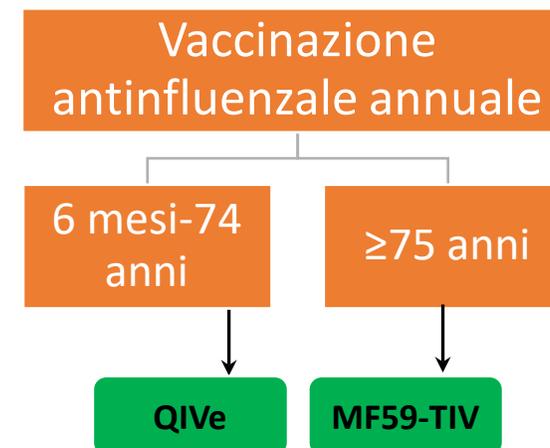
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2018-2019

In particolare, in questo documento è riportata la seguente indicazione di **appropriatezza di uso del vaccino antinfluenzale per i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni**: "TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente". Questa indicazione è stata ripetuta nella Circolare per la stagione 2019-2020.

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

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



Due studi di HTA, uno per gli anziani ed uno per i bambini recentemente pubblicati in Italia **indicano l'importanza di un cambio radicale di atteggiamento, consolidando anzitutto il concetto di *appropriatezza d'uso dei diversi vaccini anti-influenzali disponibili***;

Infatti, la Circolare Ministeriale 2018/19,² recependo i dati di sorveglianza e le indicazioni anche di altri autorevoli comitati di raccomandazione sulle politiche vaccinali, ha indicato un uso preferenziale dei **vaccini influenzali quadrivalenti per la popolazione di età da 6 mesi a 75 anni, e del vaccino trivalente adiuvato per i soggetti al di sopra di tale età...**

In termini di appropriatezza d'uso, si raccomanda l'utilizzo del vaccino quadrivalente dai 6 mesi di età fino ai 70 anni, e il trivalente adiuvato al di sopra dei 70 anni.

In termini dell'appropriatezza dell'offerta è stato proposto il seguente schema:

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



REVIEW

OPEN ACCESS

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

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

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



Soggetti di età < 70 anni

Qualsiasi vaccino quadrivalente non adiuvato disponibile (a seconda dell'indicazione dell'età)



Anziani di età > 70 anni

Il vaccino trivalente adiuvato con MF59 a dosaggio standard (aTIV)



Nel 2020 Circolare per la stagione 2020/21

0019214-04/06/2020-DGPRE-MDS-P - Allegato Utente 1 (A01)



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 2020-2021

Nella Circolare per la stagione influenzale 2020-2021 i vaccini somministrabili ai soggetti di età pari o superiore ai 65 anni sono: 1) a sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV); 2) quadrivalente su colture cellulari (VIQCC); 3) quadrivalente ad alto dosaggio (HD) (nuovo vaccino disponibile); 4) trivalente (TIV) adiuvato con MF59.

Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di mis-match tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV o VIQCC non sono disponibili, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 1 dose (0,50 ml)	TIV, QIV e VIQCC sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile.
≥ 65 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - trivalente (TIV) adiuvato con MF59	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml)	TIV adiuvato e non, QIV, VIQCC e HD sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni.

In questo documento, l'indicazione di appropriatezza d'uso per gli anziani è stata ridotta e resa più generica, riportando solo "TIV adiuvato e non, QIV, VIQCC e HD sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥65 anni"





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>

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

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

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



Tipi di vaccini anti-influenzali disponibili per gli over65 per la stagione 2021/22 negli Stati Uniti



Several flu vaccine formulations are approved for use in people 65 and older, including two “enhanced” flu vaccines: the high-dose flu vaccine and the adjuvanted flu vaccine, both of which are designed to create a stronger immune response in people 65 years and older. Also, a recent study showed that recombinant flu vaccine can produce a stronger immune response in people 65 years and older. Additionally, there are standard dose flu vaccines that can be used in people 65 and older. **It’s important to note that CDC does not have a preferential recommendation for any flu vaccine over another**, and vaccination should not be delayed for a specific vaccine product when another vaccine licensed for use in people 56 and older is available.



Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) - Vaccinazione influenzale stagione 2021/22



Vaccines reimbursed as part of the NHS Seasonal Influenza Immunisation Programme 2021/22²

The following JCVI-advised vaccines will be reimbursed as part of the NHS Annual Influenza Vaccination Programme for adults in 2021/22.

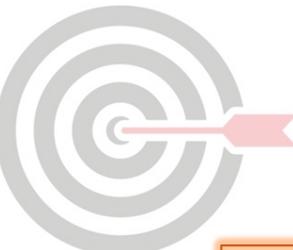
Those aged 65 years and over	Those aged 50 to 64 years	At-risk adults, including pregnant women, aged 18 to less than 65 years
<ul style="list-style-type: none"> • aQIV • QIVc/QIVr (where aQIV is not available) 	<ul style="list-style-type: none"> • QIVc/QIVr • QIVe (where QIVc or QIVr is not available) 	<ul style="list-style-type: none"> • QIVc/QIVr • QIVe (where QIVc or QIVr is not available)

JCVI considered the use of QIV-HD in those aged 65. However QIV-HD is **not** currently available in the UK market.

JCVI also considered the use of QIVr in both those aged over 65 and those aged 18 to 64. QIVr was not initially eligible for reimbursement under the NHS Annual Influenza Vaccination programme for 2021/22, however doses of QIVr are now available to order in limited quantities and will be reimbursed. Providers should liaise with the



IL VALORE DELL'APPROPRIATEZZA D'USO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE NEGLI ANZIANI



L'obiettivo dei servizi sanitari è fornire **un'assistenza efficace alle persone che possono beneficiarne in un modo considerato ammissibile sia per il consumatore che per il fornitore (Servizio sanitario) e a un costo accettabile per chi lo paga, ovvero fornire servizi “appropriati”.**

Per quanto riguarda **l'efficienza**, nessun sistema sanitario può permettersi di fornire accesso a tutte le cure considerate efficaci. Per questo motivo, **l'efficacia per l'unità di costo diventa ogni giorno di più una dimensione importante per valutare gli interventi più appropriati.** Pertanto, in questa ottica, è sempre più importante definire delle **priorità basate su regole decisionali trasparenti e razionali.**

In base al modello scandinavo **tre principi etici dovrebbero essere utilizzati per stabilire le priorità: in ordine di importanza, dignità umana (uguali diritti per tutti); bisogno e solidarietà (identificare i più bisognosi e sostenere i meno capaci di esercitare il proprio diritti) e, infine, l'economicità.**

McKee M, Figueras J. Setting priorities: can Britain learn from Sweden? Br med J 1996;312:691-4

Ciò, nell'ambito della vaccinazione, si esplicherebbe in un **CRITERIO DI OFFERTA EQUA**, ovvero, **“un vaccino per tutti”.** Per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale sarebbe, però, più opportuno un **CRITERIO DI EQUITÀ**, ovvero **“il vaccino più appropriato alla persona giusta”.**

LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE PRESENTA MOLTE VARIABILI CHE POSSONO PORTARE A UN DIVERSO LIVELLO DI EFFICACIA INDOTTO DALL'IMMUNIZZAZIONE.

1. **Ogni vaccino antinfluenzale ha specifiche indicazioni di utilizzo in base all'età della persona da vaccinare** (come riportato su RCP). Inoltre, lo stesso vaccino può raggiungere livelli di efficacia diversi in base all'età del soggetto vaccinato (bambino, adulto o anziano) e in base al ceppo del virus influenzale (ad esempio, virus A H3N2 e H1N1, e virus B).

Belongia EA et al. Lancet Infect Dis. 2016 Aug;16(8):942-51.

2. **Oltre alle caratteristiche dell'ospite, il livello di protezione indotta dalla vaccinazione antinfluenzale può dipendere anche dalle caratteristiche dei virus influenzali stessi.** Infatti, questi virus vanno continuamente incontro a rapide mutazioni puntiformi (*antigenic drift*) che possono ridurre l'efficacia della vaccinazione. Questo avviene specialmente negli anni in cui i ceppi influenzali circolanti si sono modificati dopo che è stata presa la decisione sulla composizione del vaccino e si sono verificate discrepanze tra i virus vaccinali e quelli circolanti (**fenomeno del mismatch**), con conseguente riduzione dell'efficacia del vaccino prodotto. Inoltre, la protezione vaccinale è influenzata dall'aumento della glicosilazione dei virus influenzali circolanti, che a sua volta è fortemente correlata alla produzione di un vaccino ottimale in base alla metodica di produzione utilizzata (ad esempio, su uova embrionate di pollo o su coltura cellulare). Infine, la stessa scelta annuale dei ceppi virali vaccinali è fortemente influenzata dall'accuratezza del sistema di sorveglianza virologica dei virus circolanti nei due emisferi.

Zost SJ et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Nov 21;114(47):12578-12583.



3. **Anche le caratteristiche delle modalità di produzione dei vaccini influenzali (come, ad esempio, i terreni di coltura) possono impattare sull'efficacia del prodotto finale.** Ad esempio, la maggior parte dei virus influenzali vaccinali sono preparati su uova: durante il processo di produzione i virus vaccinali possono andare incontro a modifiche degli aminoacidi che facilitano la replicazione nelle uova (**fenomeno della egg-adaptation**). In particolare, possono avvenire cambiamenti nella proteina emoagglutinina (HA) che media il legame del recettore. Le piccole modifiche dell'HA (che è l'obiettivo principale degli anticorpi neutralizzanti determinati dalla vaccinazione) possono causare cambiamenti antigenici nel virus vaccinale e diminuire, di conseguenza, l'efficacia del vaccino. Questo fenomeno è particolarmente rilevante e frequente per il virus AH3N2. Inoltre, **l'efficacia vaccinale può essere influenzata dal fatto che abbiamo a disposizione un numero limitato di ceppi disponibili per la generazione di virus vaccinali candidati (CVV) e dal ritardo nel tempo di produzione degli stessi vaccini.**



Nei soggetti anziani una delle principali ragioni di un'efficacia vaccinale non ottimale è l'IMMUNOSENESCENZA.

L'impatto della immunosenescenza sull'efficacia vaccinale può essere ridotto con l'utilizzo di specifici adiuvanti o utilizzando vaccini ad alto dosaggio o ricombinanti

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).

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

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



DEFINING VALUE IN "VALUE-BASED HEALTHCARE"

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

DOVREBBERO, QUINDI, ESSERE OFFERTI IN MODO APPROPRIATO IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEL SOGGETTO DA VACCINARE, PRIMA FRA TUTTE L'ETÀ.
E' 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.

APPROPRIATEZZA



VALORE



SOSTENIBILITA'





GRAZIE
PER L'ATTENZIONE

