



Regione Toscana



Servizio
Sanitario
della
Toscana

WORKSHOP

**Chi "influenza" gli operatori delle RSA?
Atteggiamenti e comportamenti verso la vaccinazione**

19 MARZO 2019

Salone delle Robbiane - Villa La Quiete – Via di Boldrone, 2 – Firenze

Appropriatezza della vaccinazione influenzale

Paolo Bonanni

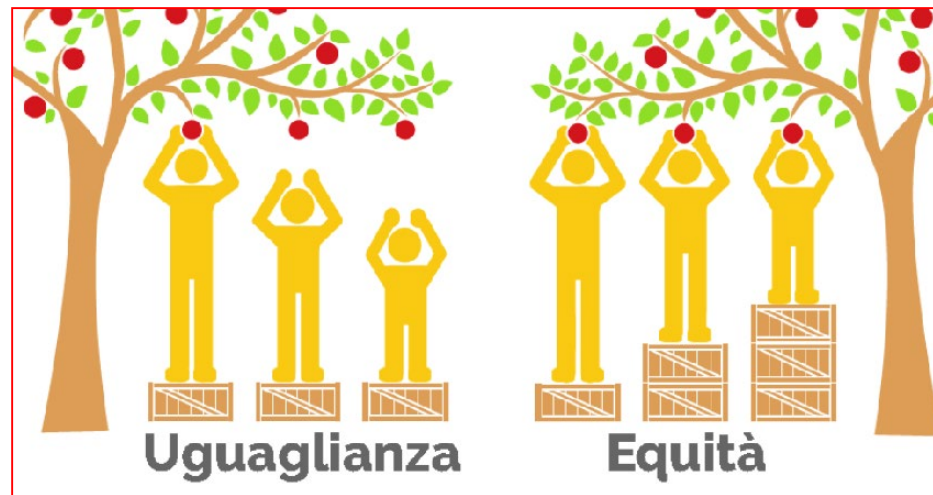
**Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Firenze**



Cos'è l'appropriatezza?

WIKIPEDIA: «In Sanità il termine appropriatezza è la misura di quanto una scelta o un intervento sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario».

«Un **intervento risulta appropriato** nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza».



A tutti lo stesso

A ciascuno il suo

Prima della stagione 2017-2018, le Circolari Ministeriali non tenevano conto dell'appropriatezza vaccinale

La circolare ministeriale per la stagione 2017-2018

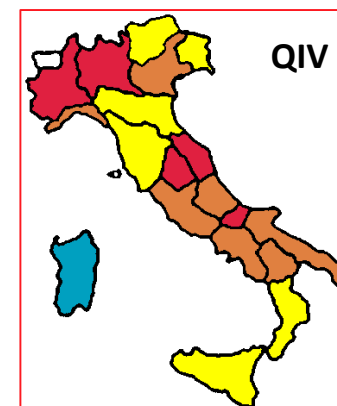
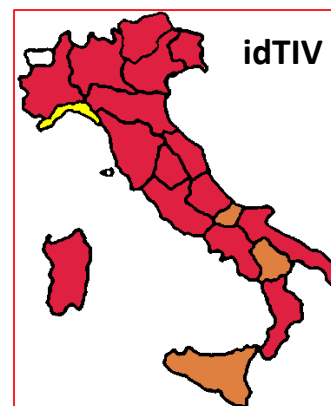
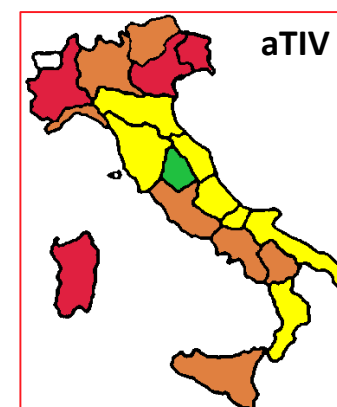
Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali

Età	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione
6-36 mesi	- sub-unità, split	- 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)	- 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
10-17 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml)
18-64 anni	- sub-unità, split (trivalente, tetravalente)	- 1 dose (0,50 ml)
60-64 anni	- sub-unità, split (tri o tetravalente), - o intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0,1 ml)
≥ 65 anni	- sub-unità (incuso adiuvato con MF59), split (trivalente, tetravalente), - intradermico	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (15 µg/ceppo in 0,1 ml)

*Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 **non** fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.*

La distribuzione a «macchia di leopardo» (%) dei singoli tipi di vaccino nelle Regioni (stagione 2017-2018)

■ <20%
 ■ 21-40%
 ■ 41-60%
 ■ 61-80%
 ■ >80%



L'appropriatezza vaccinale 1.0

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






REVIEW

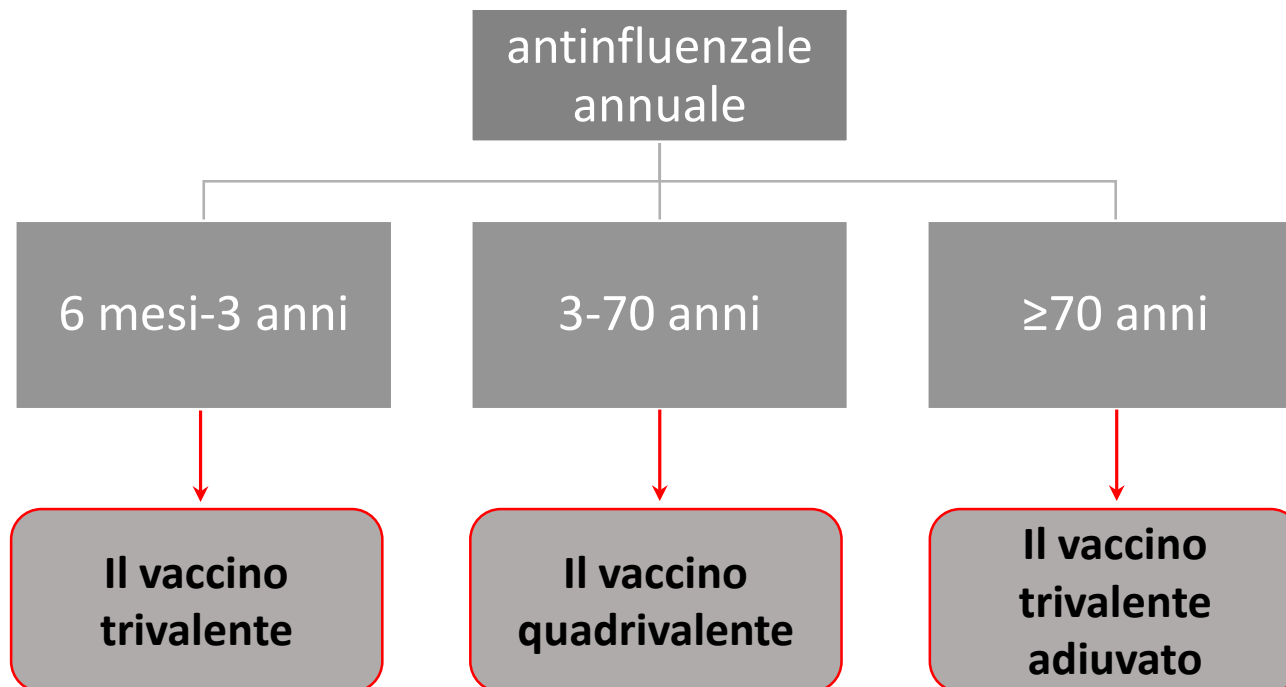
OPEN ACCESS



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

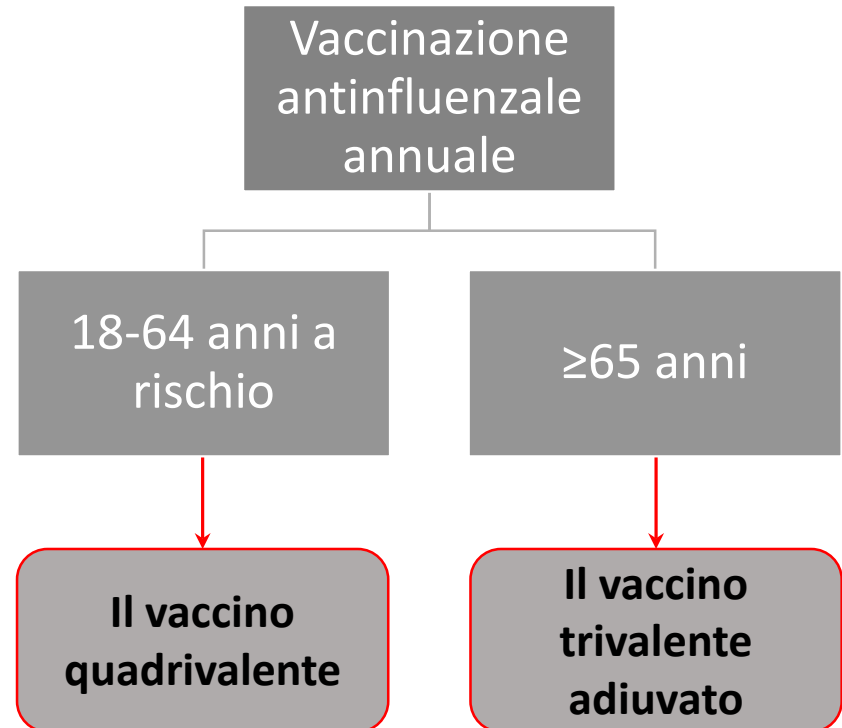
^aDepartment of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ^bSpecialization Medical School of Hygiene and Preventive Medicine, University of Florence, Florence, Italy



2018: Public Health England dà indicazioni analoghe

«Based on the existing evidence, and in the context of the UK programme, **PHE analysis strongly supports the preferential use of adjuvanted trivalent vaccine in older people.** Based on current list prices for adjuvanted and standard vaccines, such a programme is likely to be highly cost effective. **The JCVI advised that use of aTIV in those aged 65 years and over** would be both more effective and cost-effective than the non-adjuvanted vaccines currently in use.

The priority groups where QIV should still be considered are therefore adult at-risk-groups, including pregnant women. Although formal analysis of the benefit of QIV in healthcare workers has not been conducted, this group are also likely to derive some benefit in those years when the circulating influenza B strain is not well matched to the B strain in TIV.»



L'appropriatezza vaccinale 2.0



Public Health England sets country rules for effective flu prevention: an example to follow for Italian Regions

In a recent letter [1] issued by Public Health England, GPs and Community Pharmacists are asked to order the most effective vaccines for the target population groups in the upcoming 2018-19 influenza season, i.e. the adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine (aTIV) and Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV). Both vaccines have mutually exclusive recommendations based on age, namely aTIV for all people aged 65 years and above and QIV for people at risk aged 18-64 years. These recommendations are based on an independent evaluation of

20 February 2018

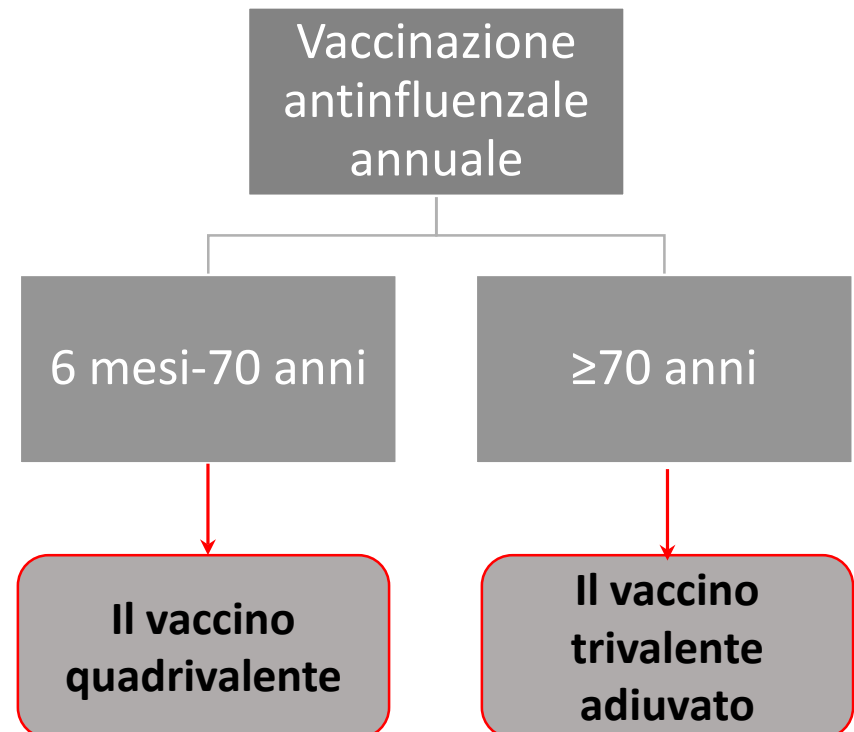
Paolo Bonanni

Full Professor of Hygiene and Public Health

Angela Bechini, Sara Boccalini
Department of Health Sciences,
University of Florence, Italy
*Dipartimento di Scienze della Salute,
Viale G.B. Morgagni 48, 50134 Florence,
Italy*

IL RAZIONALE della REVISIONE:

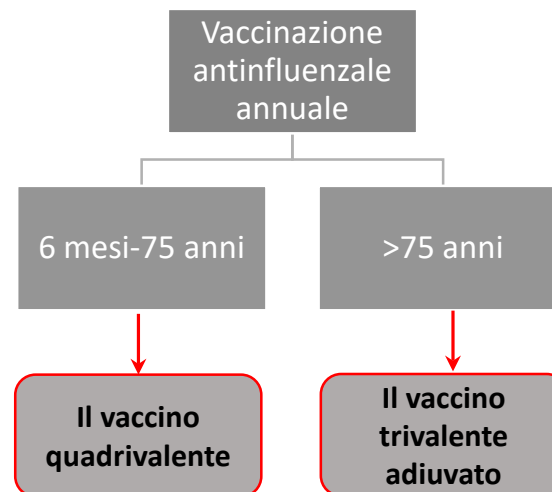
- **Estensione dell'indicazione di QIV ≥ 6 mesi (invece ≥ 3 anni)**
- **Cessata commercializzazione del vaccino a somministrazione intradermica**
- **«Semplificazione delle regole»**



La Circolare Ministeriale per la stagione 2018-2019: cos'è cambiato?

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)	<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 	<p>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.</p>
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)	<p>TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari.</p> <p>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.</p> <p>Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente.</p>
≥ 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> - sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - trivalente (TIV) adiuvato con MF59 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) 	<p>TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni.</p> <p>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</p>



In Italia, il tasso di eccesso di mortalità negli anziani è 3-4 volte maggiore nelle stagioni in cui i ceppi appartenenti a H3N2 predominano (periodo studio: 1970–2001)

Sottotipo	Eccesso di mortalità >65 anni (standardizzato per età)	
	Polmonite/influenza	Tutte le cause
A(H3N2)	18,34	118,81
A(H1N1)/B	4,00	40,77


L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale epidemiologico

Caini et al. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:269
<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3181-y>

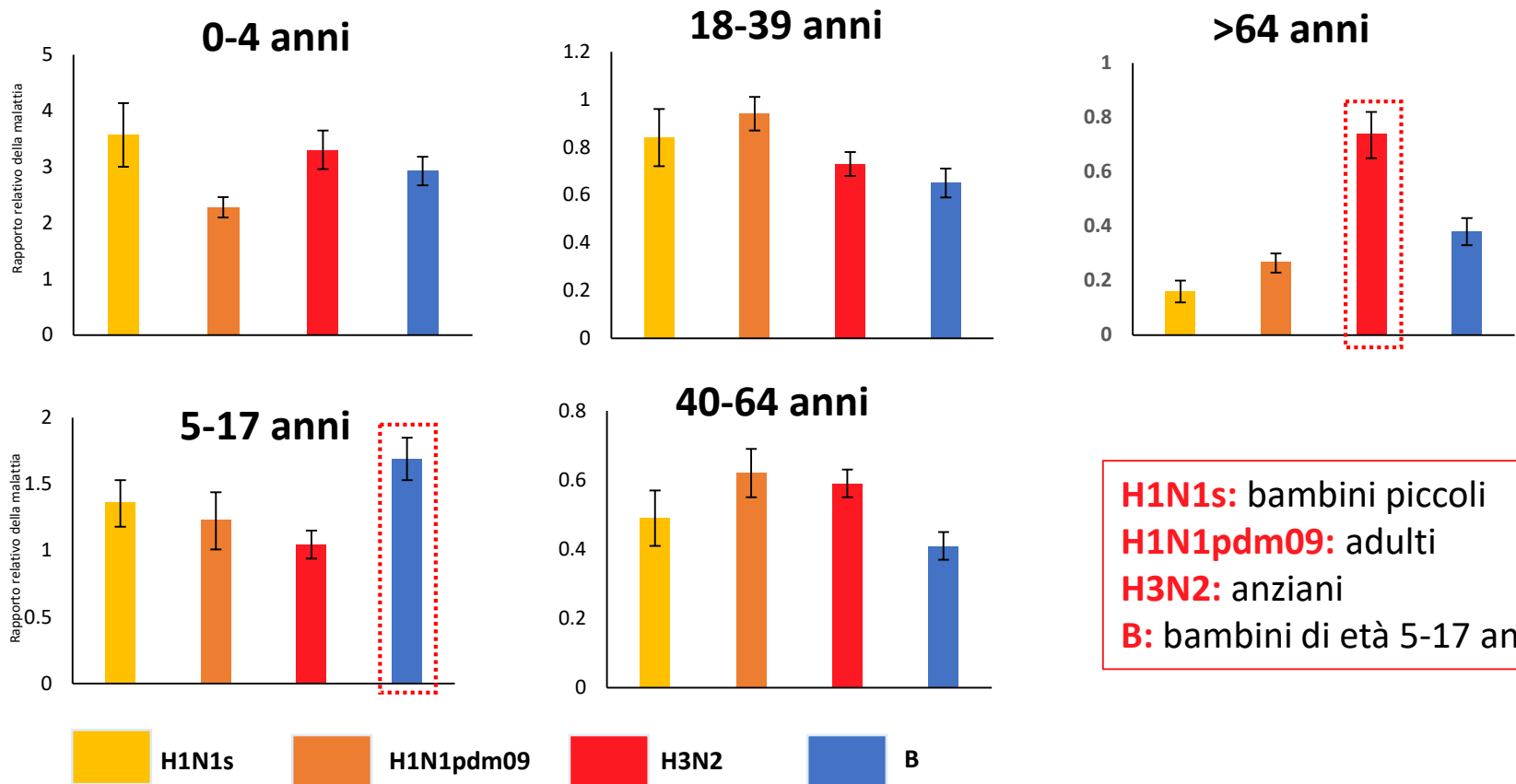
BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014

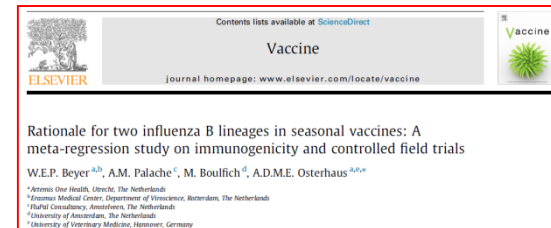


Relative illness ratio (rapporto relativo della malattia) è un rapporto tra la percentuale dei casi di influenza per una data fascia di età e la rappresentatività percentuale della stessa fascia di età nell'intera popolazione. Può essere specifico per i (sotto)tipi. Quindi permette, per esempio, di rispondere alla domanda «*I bambini piccoli sono maggiormente colpiti da influenza B o da influenza A(H3N2)?*»

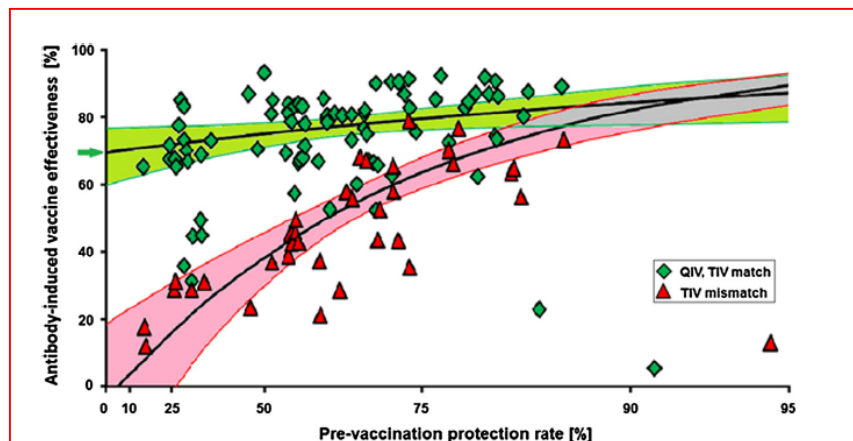


H1N1s: bambini piccoli
H1N1pdm09: adulti
H3N2: anziani
B: bambini di età 5-17 anni

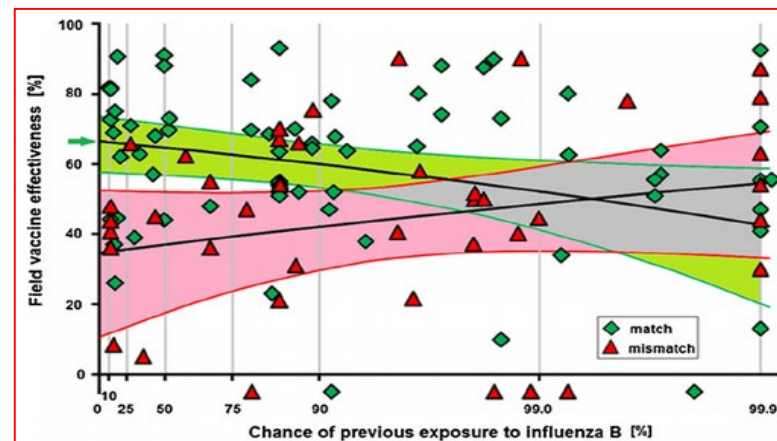
L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale immunologico



Modello di immunogenicità



Modello di efficacia sul campo



*La distanza tra due linee è il vantaggio di QIV su TIV nel caso di *lineage mismatch*. Il vantaggio decresce (fino a scomparire) con l'aumentare dei titoli anticorpali preesistenti

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

Probabilità di esposizione al virus B	Efficacia vaccinale: <i>match</i>	Efficacia vaccinale: <i>mismatch</i>	Impatto del <i>mismatch</i>
0% (per es. bambini)	66,5%	34,8%	31,8%
99% (per es. anziani)	52,1%	48,6%	3,4%

ENTRAMBI I MODELLI META-ANALITICI DIMOSTRANO CHE IL FATTORE PRINCIPALE CHE IMPATTA LA PROTEZIONE VERSO I CEPPI B È L'ESPOSIZIONE PRECEDENTE AI CEPPI B.







ALL'AUMENTARE DELL'ETA' L'IMPATTO DEL B LINEAGE MISMATCH SULL'EFFICACIA VACCINALE DIMINUISCE:

-Bambini (essendo spesso naïve per il virus B) trarranno benefici maggiori da QIV rispetto a TIV




-Anziani avranno dei benefici esigui dal momento che quasi tutta la popolazione > 20 anni è stata già esposta al virus B

L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale clinico (I)

L'effectiveness assoluta del vaccino adiuvato, i.e. vs la non vaccinazione

Studio	Disegno	Outcome	Efficacia sul campo, %	P
 Iob, et al.	Prospettico	Sindrome simil-influenzale (ILI)	94	<0,05
 Van Buynder, et al.	Prospettico	Influenza confermata in laboratorio	72	<0,05
 Spadea, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	49	<0,05
 Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	69	<0,05
 Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari	87	<0,05
 Puig-Barberà, et al.	Caso-controllo	Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari	93	<0,05

L'effectiveness relativa del vaccino adiuvato, i.e. vs il vaccino non adiuvato

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

L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale clinico (II)

A(H3N2)



ELSEVIER

Vaccine

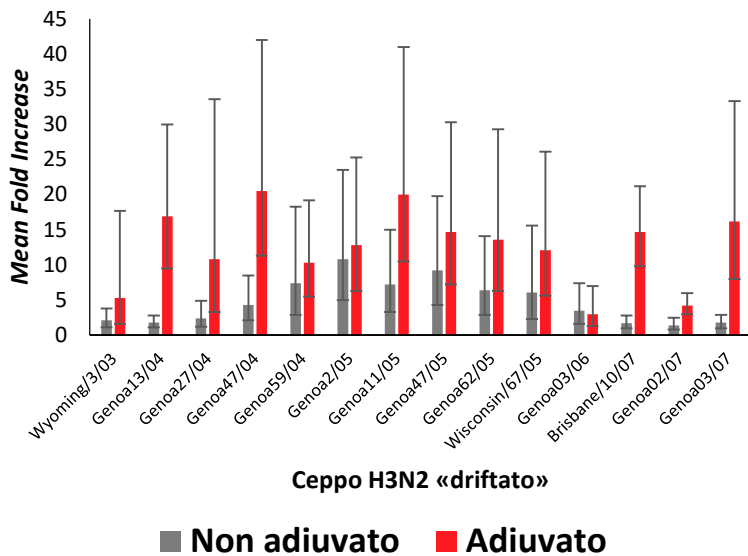
Volume 28, Issue 25, 7 June 2010, Pages 4123-4129



Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates

Filippo Ansaldo ^{a, *}, Marta Zancolli ^a, Paolo Durando ^a, Emanuele Montomoli ^b, Laura Sticchi ^a, Giuseppe Del Giudice ^c, Giancarlo Icardi ^a

Rispetto al vaccino non adiuvato, quello adiuvato con MF59 induce una risposta immune più pronunciata verso i ceppi H3N2 «driftati», aumentando quindi la probabilità della *cross-protection*



B



ELSEVIER

Vaccine

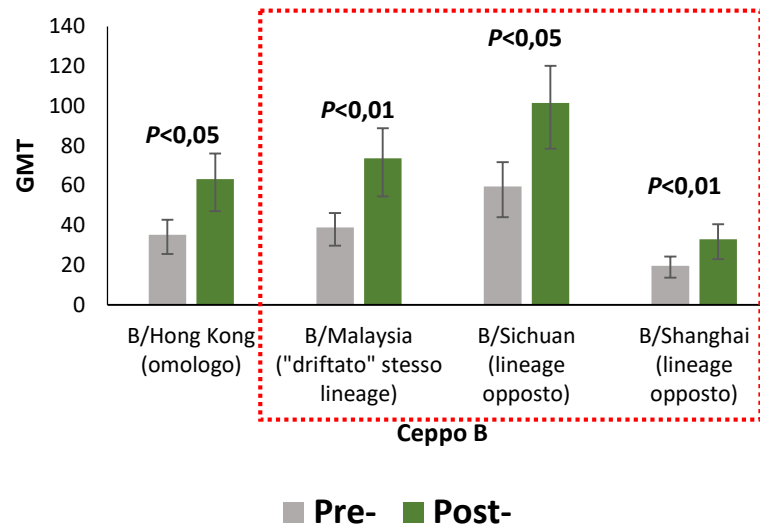
Volume 27, Issue 31, 24 June 2009, Pages 4099-4103



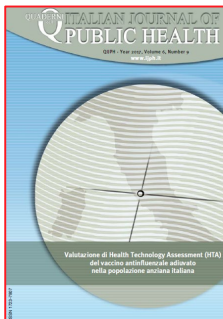
Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages

B. Camilloni, M. Neri, E. Lepri, A.M. Iorio

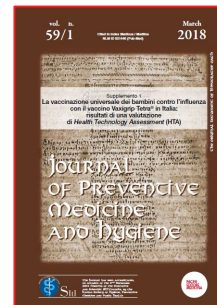
Il vaccino adiuvato con MF59 induce una risposta immune significativa verso sia i ceppi B «driftati» dello stesso *lineage* sia verso il *lineage* opposto



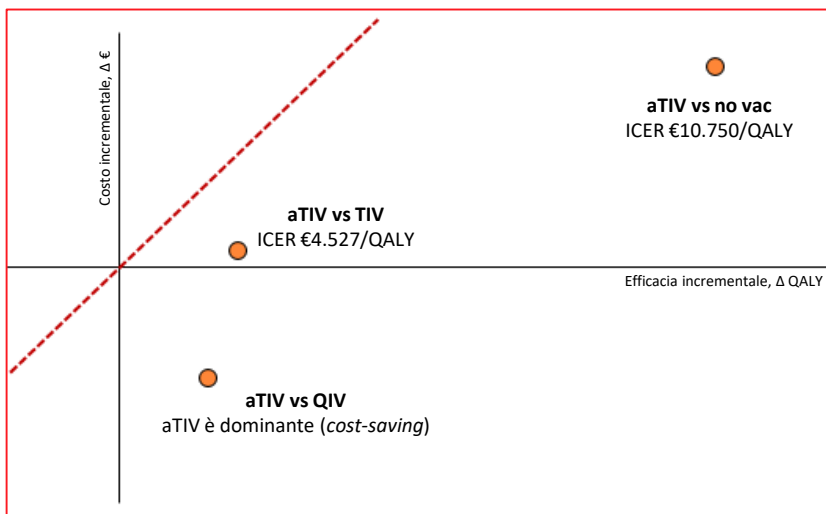
L'appropriatezza vaccinale 2.0: il razionale socio-economico



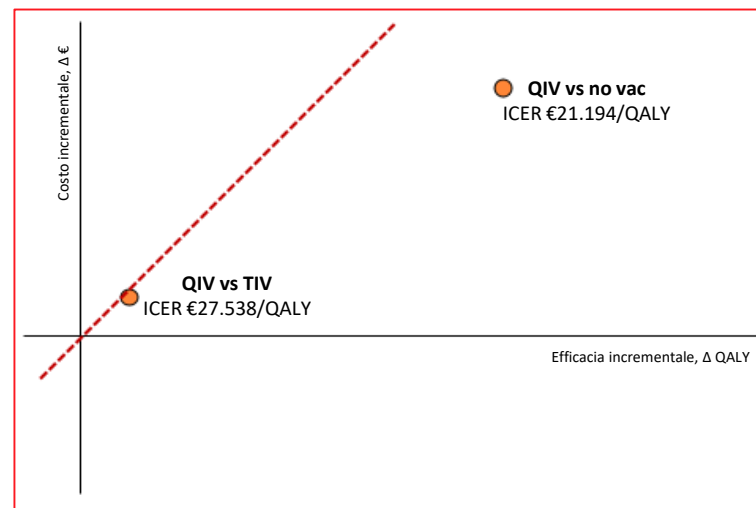
Valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) del vaccino antiinfluenzale adiuvato nella **popolazione anziana italiana**



La vaccinazione universale **dei bambini** contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia



«...la strategia di vaccinazione con aTIV degli over 65enni italiani appare l'opzione di scelta in quanto presenta il miglior profilo di costo-efficacia».



«...l'utilizzo di un programma di vaccinazione antiinfluenzale con il vaccino quadrivalente nei bambini con età 6 mesi-6 anni possa tradursi in un aumento della qualità della vita e in un investimento costo-efficace dal punto di vista del SSN».

L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (I)

Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: the opinion of vaccinating physicians in Italy

Authors: S. Boccalini¹, F. Mandò Tacconi¹, Piero Lai², A. Bechini¹, P. Bonanni¹, D. Panatto²

Affiliations:

¹ Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

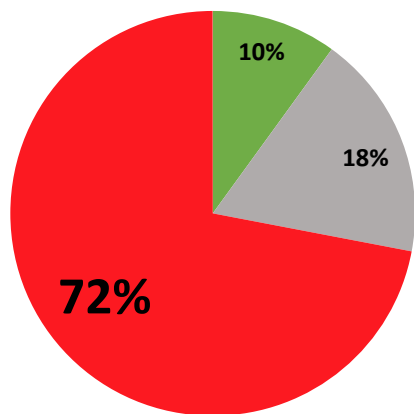
² Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

Metodologia in breve

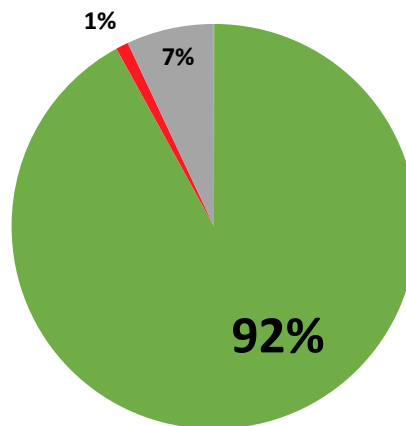
- **Modalità:** online *survey* pilota
- **Strumento:** Un questionario *ad hoc* con buone caratteristiche psicometriche (si prega di esaminare il nostro poster al Congresso :)
- **Partecipanti:** medici sentinella vaccinatori (N=372; l'83% MMG, il 17% PLS)
- **Obiettivo:** valutare le conoscenze, attitudini e pratiche (CAP) tra i medici vaccinatori sul tema dell'appropriatezza vaccinale antinfluenzale

L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (II)

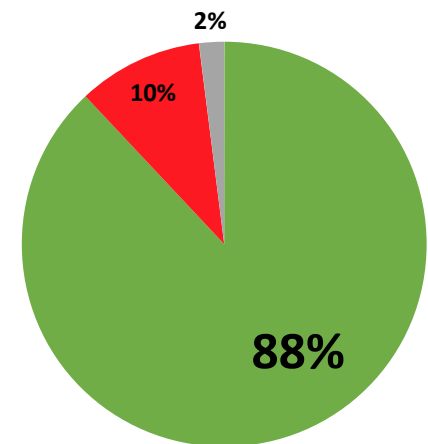
I vaccini antinfluenzali attualmente disponibili sono pressoché uguali, cambia solo il nome commerciale



Alcuni vaccini antinfluenzali sono preferibili rispetto agli altri per alcune categorie di popolazione

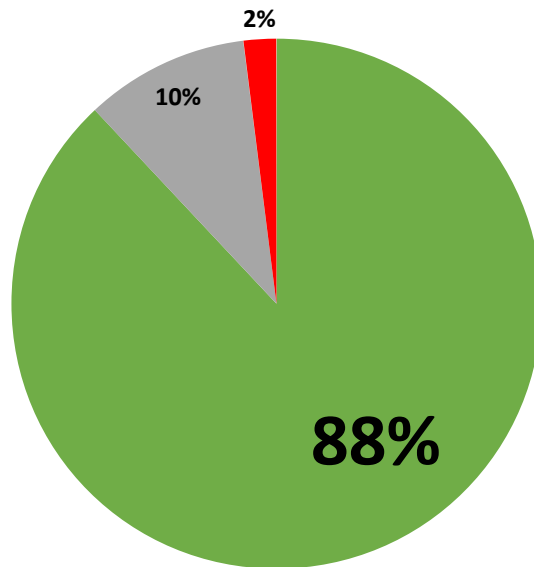


Alcuni vaccini antinfluenzali sono più immunogeni e possono conferire una maggiore protezione nei soggetti anziani

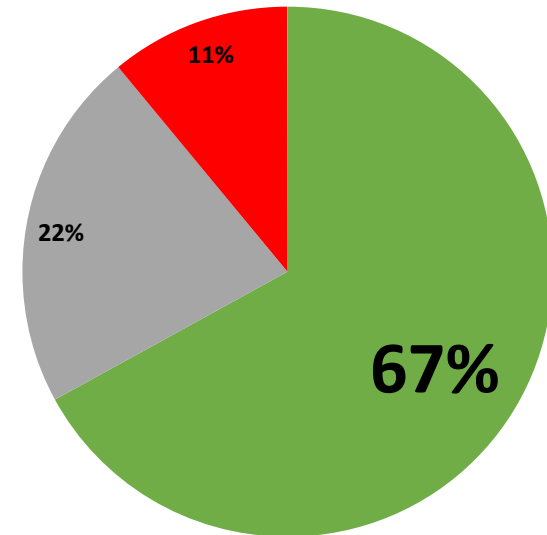


L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (III)

I vaccini antinfluenzali adiuvati sono più appropriati per i soggetti anziani in quanto potenziano l'immunogenicità

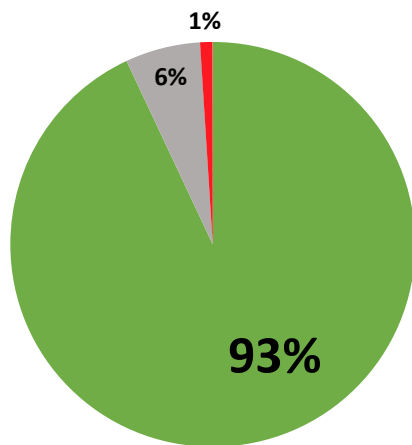


I vaccini antinfluenzali quadrivalenti sono più appropriati per i soggetti più giovani in quanto i ceppi B colpiscono maggiormente questa fascia di età

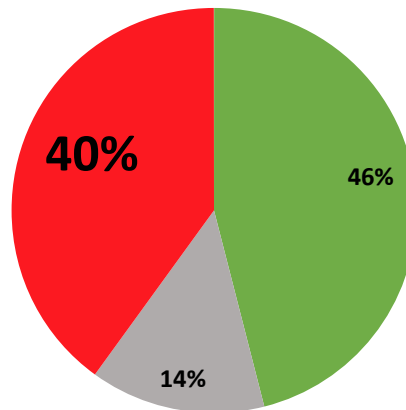


L'appropriatezza vaccinale 2.0: «il razionale del medico vaccinatore» (V)

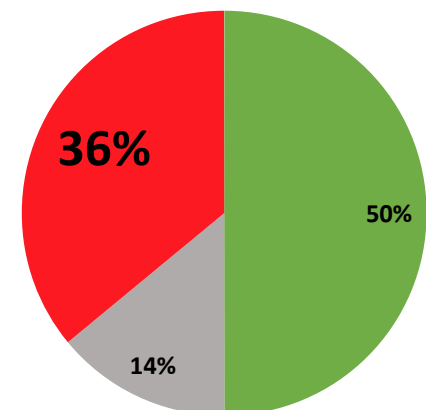
A fronte dei diversi vaccini antinfluenzali disponibili, ci dovrebbero essere delle linee guida esplicite sulla diversa appropriatezza del loro utilizzo



Ti sono stati forniti TUTTI i diversi tipi di vaccini antinfluenzali (TIV, aTIV, idTIV, QIV) di cui avevi bisogno



Ti sono stati forniti TUTTI i diversi tipi di vaccini antinfluenzali (TIV, aTIV, idTIV, QIV) in numero sufficiente



Per concludere, l'appropriatezza della vaccinazione antinfluenzale è un concetto da considerare nel processo di *policy making* in quanto:

- È basato sull'approccio HTA che considera tutti gli aspetti relativi all'influenza e quindi
 - QIV è un'opzione di scelta per i bambini, gli adolescenti e gli adulti in età lavorativa
 - Il vaccino adiuvato è l'opzione di scelta per la popolazione anziana
- Infatti, il concetto dell'appropriatezza trova la sua plausibilità dal punto di vista epidemiologico, virologico, immunologico, clinico, socio-economico nonché trova il consenso da parte dei medici vaccinatori
- Tale approccio trova la sua conferma nei recenti documenti normativi emanati dai diversi Paesi, tra cui la Gran Bretagna, l'Australia e l'Italia

L'appropriatezza 3.0? Sarà la prossima di sicuro...

Il vaccino quadrivalente a coltura cellulare?

Il vaccino quadrivalente adiuvato?

Il vaccino trivalente ad alto contenuto di antigene?

Il vaccino universale???

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**