



Giunta Regionale della Campania

Direzione Generale per la Tutela della Salute e
il Coordinamento del Sistema Sanitario regionale

REGIONE CAMPANIA

Prot. 2018. 0377462 12/06/2018 13,48
Mitt. : 5004 DG per la tutela della salute ...

Dest. : SUB COMMISSARI AD ACTA PER LA PROSECUZIONE DEL PIANO DI...
SO. RE. SA. SPA
Classifica : SO.4. Fascicolo : 72 del 2018



AI DIRETTORI GENERALI delle AA.SS.LL.

i.c. Al Commissario ad Acta per il Piano di rientro

Al Direttore Generale di SORESA spa

Alla Commissione Regionale Vaccini

**OGGETTO: INDICAZIONI REGIONALI CONCERNENTI LE RACCOMANDAZIONI
SULL'UTILIZZO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI STAGIONE 2018-2019**

Si trasmette, al fine di ottimizzare i tempi di programmazione per la somministrazione dei vaccini antinfluenzali, il documento di indirizzo regionale elaborato dalla Direzione Generale per la Tutela della salute con il supporto della Commissione preposta sui suddetti vaccini, per la prossima stagione 2018-2019.

Si allega, per ulteriore chiarezza al documento, la recente nota ministeriale di pari oggetto.

Il Dirigente della U.O.D. 17
Dr. Pietro Buono

Il Dirigente della UOD 06
Dott. Ugo Trama

Il Dirigente di Staff Tecnico Operativo
Dott.ssa Antonella Guida

Il Direttore Generale
Avv. Antonio Postiglione

INDICAZIONI REGIONALI CONCERNENTI LE RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI

STAGIONE 2018-2019

INTRODUZIONE

I virus influenzali che provocano le epidemie influenzali stagionali sono di due tipi, che differiscono in base alle proteine presenti sulla loro superficie: il virus di tipo A ed il virus di tipo B.

Il virus A infetta specie viventi diverse e ha un'alta probabilità di andare incontro a mutazioni genetiche, mentre il virus B infetta principalmente l'uomo e ha una minore probabilità di mutazione.

Il virus ha un involucro esterno che contiene gli antigeni di superficie emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), e una componente interna (RNA e la proteina del capsido).

Sulla base di HA e NA, i ceppi appartenenti al virus di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi.

I virus A hanno una spiccata capacità di mutare (soprattutto quelli appartenenti al sottotipo H3N2) le caratteristiche delle proteine di superficie HA e NA. Per questo motivo, a seguito della malattia, non si determina un'immunità permanente che protegga dai nuovi virus mutati.

A differenza del virus A, quello B è rimasto relativamente stabile per anni; a partire dagli anni '80 c'è stata una diversificazione del tipo B in due *lineages* distinti: Victoria e Yamagata.

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA IN ITALIA

RAPPORTO DELLA SORVEGLIANZA INTEGRATA DELL'INFLUENZA – STAGIONE 2017/2018

Il rapporto integra i risultati di differenti sistemi di sorveglianza dell'influenza (casi gravi, Sismg, InFluWeb, InFluNet-Epi, InFluNet-Vir)

MONITORAGGIO DELL'ANDAMENTO DELLE FORME GRAVI E COMPLICATE DI INFLUENZA CONFERMATA STAGIONE 2017/2018

- In Italia, dall'inizio della sorveglianza (settembre) sono stati segnalati 744 casi gravi di influenza confermata ricoverati in terapia intensiva dei quali 160 sono deceduti.
- Tutti i casi sono stati ricoverati in una Unità di Terapia Intensiva e/o subintensiva (63 hanno necessitato del supporto ECMO e 314 sono stati intubati).
- Dei casi gravi segnalati, il 58% di sesso maschile, con età media di 60 anni (0-104), l'84% presentava almeno una condizione di rischio predisponente il complicarsi delle condizioni cliniche (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, ecc).
- 15 casi gravi si sono verificati in donne gravide di cui 2 decedute, confermando che l'influenza contratta in gravidanza espone a gravi rischi.
- In 304 (52%) casi gravi è stato isolato il virus A/H1N1pdm09, in 214 (37%) il virus B, in 9 (2%) casi il virus A/H3N2, in 53 (9%) casi un virus A/non sottotipizzato.
- Il 90% dei decessi (uno dei quali importato) si è verificato in soggetti di età superiore ai 25 anni. In 13 casi i soggetti deceduti non presentavano condizioni di rischio preesistenti e 2 donne

erano gravide. In 78 (49%) casi è stato isolato il virus A/H1N1pdm09, in 72 (45%) casi il virus B e in 10 (6%) casi virus A/non sottotipizzati.

Dall'inizio della stagione di sorveglianza virologica i virus di tipo B, per lo più appartenenti al lineaggio B/Yamagata, contenuto solo nel vaccino quadrivalente, rappresentano nel complesso il 61%, mentre nell'ambito dei virus A (39%) prevalgono i ceppi A/H1N1pdm09 (90%)

I casi gravi e severi osservati nel corso della stagione 2017/18, che alla fine di febbraio 2018 sono stati 744, sono stati causati da:

- virus A/H1N1pdm09 per il 52%,
- virus A/H3N2 per il 2%,
- virus B per il 37%
- virus A/non sottotipizzato per il 9%

I dati raccolti confermano quanto già si sapeva: il virus A(H1N1) dà forme più gravi e severe rispetto agli altri, per cui, nonostante si sia verificata una circolazione prevalente di virus B (61%), la maggioranza dei casi gravi sono stati causati dal sottotipo H1N1 (52%).

IN SINTESI

Nella stagione influenzale 2017/2018 "...dall'inizio della sorveglianza sono 744 i casi gravi da influenza confermata in soggetti ricoverati in terapia intensiva, 160 dei quali sono deceduti. In totale sono 15 i casi gravi di influenza confermata segnalati in donne gravide, 2 delle quali decedute." ..."Nel complesso, nella popolazione generale, sono dominanti i ceppi di tipo B, mentre nell'ambito dei virus A prevalgono i ceppi A/H1N1pdm09. Tra i casi gravi e severi invece, soprattutto fra i decessi, più della metà dei casi sono causati dal virus A/H1N1pdm09."

EPIDEMIOLOGIA

In Italia, tra i soggetti anziani, i casi di influenza sono risultati conducibili al virus A nel 94,9% dei casi (vs il 5,1% dei casi da virus B) nel periodo 2002–2012.

La distribuzione dei casi di influenza in termini di sottotipo virale varia in base alla classe di età della popolazione anziana: in Francia, analogamente a quanto accade in Italia ed in Europa, dal 2002 il sottotipo H3N2 tende ad aumentare con l'età (47,1% nei soggetti di 65–69 anni, 58,2% nei soggetti di 70–74 anni e 60,4% nei soggetti ≥ 75 anni di età).

Un andamento inverso, invece, è registrato per il sottotipo virale H1N1 (14,7% nei soggetti di 65–69 anni, 9,4% nei soggetti di 70–74 anni e 6,8% nei soggetti ≥ 75 anni di età). ⁽²⁾[HTA aTIV]

E' noto che circa il 90% dei decessi per influenza si verifica in soggetti anziani. La maggior parte dei decessi è attribuibile al virus A H3N2. ⁽²⁾[HTA aTIV]

Le possibili spiegazioni di quanto osservato potrebbero riguardare proprio il sottotipo A(H3N2) in quanto circola da meno tempo e va incontro più spesso a mutazioni (*drift*), caratteristica che rendono l'anziano suscettibile e ciò ne spigherebbe la prevalenza in questa categoria.

È interessante notare che perfino nelle stagioni ad assoluta predominanza del tipo virale B, quest'ultimo comunque colpisce di più le fasce di età giovanili. ⁽²⁾.

Per sintetizzare, gli aspetti virologici dell'influenza cambiano al variare dell'età. Il virus influenzale B colpisce con maggiore frequenza le classi di età giovanili, specialmente i bambini di età 5–14 anni,

mentre nell'anziano i ceppi appartenenti ad A/H3N2 giocano un ruolo principale nella gran parte delle stagioni. ^{(2) (5)}

I VACCINI ANTINFLUENZALI DISPONIBILI

In Italia nella stagione antinfluenzale 2018/19 saranno in commercio tre tipologie di vaccini contro l'influenza:

- **VACCINO SPLIT/SUBUNITÀ** (*Trivalent Inactivated Vaccines - TIV*) contenenti virus influenzali frammentati, nella formulazione trivalente
- **VACCINO QUADRIVALENTE** (*Quadrivalent Inactivated Vaccine - QIV*), che rispetto al trivalente contiene entrambi i *lineages* del virus influenzale tipo B;
- **VACCINO ADIUVATO TRIVALENTE** (*adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine – aTIV*), contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59).

Dalla stagione 2018/2019 non sarà più disponibile il vaccino trivalente intradermico.

Gli antigeni dei tipi ed i sottotipi virali contenuti nei vaccini sono quelli che l'OMS indica nelle raccomandazioni che emana ogni anno.

VACCINI SPLIT/SUBUNITÀ TRIVALENTE

I vaccini trivalenti contengono gli antigeni di superficie dei due tipi di virus A e quelli di uno dei due tipi B, in base alle raccomandazioni dell'OMS.

Tutti i vaccini trivalenti in commercio sono indicati all'uso a partire dai 6 mesi di età

VACCINI SPLIT/SUBUNITÀ QUADRIVALENTE (QIV)

I vaccini tetravalenti contengono gli antigeni di superficie dei due tipi di virus A ed entrambi i tipi B.

Nel 2015 è stata pubblicata una valutazione di HTA che ha riguardato il vaccino QIV, alla quale hanno partecipato centri ed istituti di altissimo livello ⁽⁵⁾.

I risultati della valutazione di HTA del vaccino quadrivalente inattivato (QIV) sono i seguenti:

- **BAMBINI SANI**: efficacia compresa tra il 59% e il 65% nei confronti dei casi di influenza confermati in laboratorio e tra il 33% e il 45% per quelli confermati clinicamente.
- **ADULTI**: efficacia variabile tra il 59% e il 67%, considerando i casi di influenza confermati in laboratorio.
- **SOGGETTI ≥ 65 ANNI**: efficacia del 58% nei confronti dei casi di influenza confermati in laboratorio.
- **GRUPPI A RISCHIO**: I soggetti affetti da tumori ematologici che sono stati vaccinati hanno riportato il 61% di rischio in meno di infezioni del tratto respiratorio inferiore e l'83% in meno di

rischio di ospedalizzazione rispetto ai non vaccinati, mentre nei soggetti asmatici non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa ⁽⁵⁾.

Il profilo di sicurezza, le reazioni avverse, sia locali che sistemiche, si sono dimostrate di scarsa rilevanza clinica e gli eventi avversi più frequenti sono state: febbre, cefalea, eritema, orticaria, reazioni locali.

Ad oggi sono autorizzati al commercio in Italia tre tipi di vaccini quadrivalenti (QIV):

Tutti e tre sono stati confrontati in vari studi con i vaccini trivalenti con i seguenti risultati: Per tutti e tre è stata dimostrata la non inferiorità di risposta rispetto al vaccino trivalente per i tre ceppi in comune ed evidenziando una risposta immune superiore rispetto al ceppo B addizionale. Il profilo clinico di sicurezza e reattogenicità è perfettamente sovrapponibile ai vaccini trivalenti.

I vaccini quadrivalenti hanno dimostrato di essere costo-efficaci rispetto ai trivalenti classici TIV⁽³⁾.

VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO CON MF59 (aTIV)

Il vaccino trivalente adiuvato con MF59 indicato all'uso a partire dai 65 anni di età

Nel 2017 è stata pubblicata una valutazione di HTA che ha riguardato il vaccino aTIV ⁽⁷⁾, alla quale hanno collaborato centri ed istituti di altissimo livello, i cui risultati sono i seguenti:

Il vaccino aTIV è "efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza nella popolazione over 65enne, nella quale induce una ottima risposta anticorpale sì da ovviare all'immunosenescenza propria dell'età, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. I vantaggi in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbilità/ mortalità dovrebbero spingere a estendere la vaccinazione con aTIV a tutta la popolazione over 65enne".

Sulla base dell'analisi economica effettuata, nel report viene evidenziato che: *"una politica di intervento con aTIV in soggetti italiani di età compresa tra ≥ 65 anni ha un profilo economico più favorevole, tanto da dover essere considerato un vaccino di scelta per la popolazione anziana".*

Un robusto studio clinico (studio LIVE)⁽⁸⁾, svolto in 5 distretti della Lombardia, per il quale sono stati arruolati in tre stagioni influenzali consecutive oltre 170 mila soggetti anziani di età pari o superiore ai 65 anni ed a cui sono stati somministrati vaccini adiuvati o non adiuvati, ha dato il seguente risultato:

Il rischio di ricovero ospedaliero per influenza o polmonite è risultato del 25% inferiore per il vaccino adiuvato rispetto al vaccino trivalente non adiuvato.

Vista la consistenza dei dati, i risultati dello studio LIVE vengono anche riportati nella Scheda Tecnica del vaccino.

Il vaccino aTIV ha mostrato un profilo di sicurezza valutato da 15 studi clinici controllati e randomizzati che hanno coinvolto quasi 11mila individui, che hanno dimostrato effetti indesiderati simili per i vaccini influenzali adiuvati e per quelli convenzionali: sia a livello locale (dolore nel sito di somministrazione e indolenzimento) sia a livello sistemico (cefalea, stanchezza e dolori muscolari).

Ciò viene confermato anche dallo studio di Villa, che ha dimostrato sicurezza simile per entrambe le tipologie di vaccini ⁽¹⁰⁾.

ANALISI DEI COSTI DELLE EPIDEMIE DI INFLUENZA

Dall'analisi dei dati epidemiologici italiani forniti dalla sorveglianza CIRI dalla stagione 1999-2000 alla stagione 2007-2008 si calcola che il costo globale attribuibile all'influenza nel periodo considerato ammonta a circa 15 miliardi di euro, se si considera solo il periodo epidemico, a 20 miliardi di euro se si considerano le intere stagioni. Il costo annuale medio per ogni stagione epidemica si aggira intorno a 1.355 miliardi di euro e varia in funzione dell'intensità dell'epidemia ⁽¹¹⁾.

Un altro studio italiano ha evidenziato come il costo complessivo per l'influenza, tra spese del SSN, dell'INPS, delle aziende e delle famiglie (costi diretti e indiretti), è per l'Italia pari a circa 2,86 miliardi di euro ⁽¹²⁾.

Il costo del singolo caso di influenza nella popolazione adulta è pari a 940 euro ⁽¹³⁾.

Considerati questi costi, la strategia vaccinale ha dimostrato in diversi studi di essere costo/efficace.

In un'analisi di Budget Impact è stato dimostrato che l'introduzione dei QIVs sia costo-efficace in Italia, producendo un risparmio netto intorno da € 254.700 (in caso di 0% B-mismatch) fino a € 1.087.392 (in caso di 100% B-mismatch) ⁽¹⁴⁾.

La valutazione di HTA condotta sul vaccino aTIV ha dimostrato che l'offerta di questo vaccino alla popolazione anziana italiana è *"altamente costo-efficace... la strategia che può determinare i benefici maggiori a fronte dei costi minori"* ⁽⁷⁾.

I VACCINI ANTINFLUENZALI PER LA STAGIONE 2018/2019

L'OMS con il rapporto *"Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season"*, pubblicato il 22 febbraio 2018, ha definito la composizione dei vaccini antinfluenzali da utilizzare nell'emisfero nord per la stagione influenzale 2018-2019:

I vaccini quadrivalenti devono contenere:

- Sottotipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- Sottotipo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- Tipo B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage);
- Tipo B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

I vaccini trivalenti devono contenere, come unico virus di tipo B, il

- Tipo B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage) ⁽⁴⁾.

INDICAZIONI REGIONALI CONCERNENTI LE RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI PER LA STAGIONE 2018-2019

In Italia la vaccinazione antinfluenzale è offerta gratuitamente ai cittadini a partire dai 65 anni e i soggetti classificati a rischio per patologie e le categorie a rischio per condizioni di vita.

La Regione, recependo la circolare del Ministero della Salute, offre gratuitamente e attivamente ai cittadini a partire dai 65 anni ed ai soggetti classificati a rischio per patologie ed alle categorie a rischio per condizioni di vita.

In considerazione di quanto sopra riportato e delle raccomandazioni del Board "Calendario per la Vita 2016" a cura di SItI, SIP, FIMP, FIMMG⁽¹⁶⁾, nella Regione si raccomanda di offrire i vaccini antinfluenzali secondo il seguente schema:

- **PER TUTTI I SOGGETTI A RISCHIO DI ETÀ DAI 6 MESI FINO A 64 ANNI (come individuati dalla circolare ministeriale n° 0016442 del 30/05/2018 in allegato alla nota) :**

VACCINO QUADRIVALENTE

perché si è dimostrato ugualmente efficace rispetto ai vaccini trivalenti, per i tre ceppi in comune, ma altamente efficace verso il ceppo B aggiunto che circola in particolar modo nei soggetti più giovani e nei bambini, aumentando la protezione complessiva;

- **PER TUTTI I SOGGETTI DI ETÀ PARI O SUPERIORE AI 65 ANNI E FINO a 74 ANNI:**

VACCINO QUADRIVALENTE

oppure

VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO: per popolazione di età compresa tra 65 e 74 anni affetta da: DIABETE (013), BPCO (057), INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (023), NEOPLASIE MALIGNI (048), MALATTIE CARDIOVASCOLARI COMPRESSE CARDIOPATIE CONGENITE O ACQUISITE, AFEZIONI SISTEMA CIRCOLATORIO-CARDIOPOLMONARI-CEREBROVASCOLARI (002)

- **PER TUTTI I SOGGETTI DI ETÀ PARI O SUPERIORE a 75 ANNI:**

VACCINO TRIVALENTE ADIUVATO perché si è dimostrato essere la migliore scelta in quanto riduce del 25% le ospedalizzazioni, migliorando, tramite la presenza dell'adiuvante, la capacità immunogenica dei soggetti anziani.

INFORMATIZZAZIONE DEI DATI DI COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE

Si richiede a tutti gli operatori coinvolti nel processo di vaccinazione di inserire i dati sulla piattaforma informatica GE.VA già in uso per i MMG e i PLS. Si precisa inoltre che l'utilizzo della piattaforma prevede una parte introduttiva sul corretto funzionamento del sistema e sulla procedura di carico dei dati.

BIBLIOGRAFIA

1. Rapporto FLU NEWS-Italia;
2. "VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO NELLA POPOLAZIONE ANZIANA ITALIANA", QIIPH - 2017, Volume 6, Number 9;
3. Public Health England "Summary of data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care", Published January 2018;
4. WHO, "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season", 22/2/2018;
5. Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®), QIIPH - 2015, Volume 4, Number 5;
6. AIFA, Banca dati farmaci, Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2017;
7. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana, QIIPH - 2017, Volume 6, Number 9;
8. Mannino et al. "Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy." *Am J Epidemiol.* 2012 Sep 15;176(6):527-33.;
9. Ansaldi et al., "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. *Vaccine.*2010;
10. Villa et al. "Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: results of a comparative study of MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in northern Italy." *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1139-45;
11. Lai et al., "Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic.", *Hum Vaccin* 2011;7(Suppl):217-25;
12. Cicchetti et al. "Extending influenza vaccination to individuals aged 50-64: a budget impact analysis.", *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:288-93;
13. Gasparini et al., "Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly.", *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:21-8;
14. A. PITRELLI, "Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis", *J PREV MED HYG* 2016; 57: E34-E40
15. NHS England gateway reference: 07648
16. Calendario per la vita III edizione, anno 2016, a cura di SItI, SIP, FIMP, FIMMG.
17. NHS England. Vaccine ordering for 2018-19 influenza season. 5 Feb