



Health Technology Assessment (HTA) dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana con il vaccino Fluenz Tetra®

Health Technology Assessment (HTA) of the introduction of influenza vaccination for Italian children with Fluenz Tetra®

SARA BOCCALINI¹, ELENA PARIANI^{2,3}, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{4,5}, CHIARA DE WAURE⁶, DONATELLA PANATTO^{3,7}, DANIELA AMICIZIA^{3,7}, PIERO LUIGI LAI^{3,7}, CATERINA RIZZO⁸, EMANUELE AMODIO⁹, FRANCESCO VITALE⁹, ALESSANDRA CASUCCIO⁹, MARIA LUISA DI PIETRO⁴, CRISTINA GALLI², LAURA BUBBA², LAURA PELLEGRINELLI², LEONARDO VILLANI⁴, FLORIANA D'AMBROSIO⁴, MARTA CAMINITI⁶, ELISA LORENZINI⁶, PAOLA FIORETTI⁶, ROSANNA TINDARA MICALE⁷, DAVIDE FRUMENTO⁷, ELISA CANTOVA⁷, FLAVIO PARENTE⁷, GIACOMO TRENTO⁷, SARA SOTTILE¹⁰, ANDREA PUGLIESE¹⁰, MASSIMILIANO ALBERTO BIAMONTE¹, DUCCIO GIORGETTI¹, MARCO MENICACCI¹, ANTONIO D'ANNA⁹, CLAUDIA AMMOSCATO⁹, EMANUELE LA GATTA⁴, ANGELA BECHINI¹, PAOLO BONANNI¹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

² Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

³ Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili CIRI-IT, Italia

⁴ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

⁵ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), spin off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

⁶ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

⁸ Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

⁹ Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia

¹⁰ Università degli Studi di Trento, Trento, Italia

Autore corrispondente: Sara Boccalini, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, 50134 Firenze, Italia - Tel.: 055-2751084 - E-mail: sara.boccalini@unifi.it

*Lavoro realizzato grazie al supporto finanziario di Astra Zeneca S.r.l.
I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.
Tutti gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.*

.....

Indice

Capitolo 1

Razionale dell'*Health Technology Assessment* della vaccinazione antinfluenzale Fluenz Tetra®
nella popolazione giovanile italiana
S. Boccalini, P. Bonanni pag. E5

Capitolo 2

Il problema di salute: l'epidemiologia dell'influenza in Italia nella popolazione giovanile
E. Pariani, C. Galli, L. Bubba, L. Pellegrinelli » E7

Capitolo 3

L'impatto clinico ed economico (*disease burden*) dell'influenza nella popolazione giovanile
G.E. Calabrò, L. Villani, F. D'Ambrosio, M. Caminiti, E. Lorenzini, P. Fioretti, C. De Waure » E18

Capitolo 4

Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione giovanile
R.T. Micale, D. Frumento, D. Amicizia, P.L. Lai, D. Panatto » E34

Capitolo 5

Immunogenicità, efficacia, *effectiveness* e sicurezza del vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra®
D. Amicizia, E. Cantova, F. Parente, G. Trento, P.L. Lai, D. Panatto » E51

Capitolo 6

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale vivo attenuato (Fluenz Tetra®)
nella popolazione giovanile italiana (2-6 anni)
C. Rizzo, S. Sottile, A. Pugliese » E77

Capitolo 7

La vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile: attuali strategie e raccomandazioni in Italia
e nel mondo
S. Boccalini, M.A. Biamonte, D. Giorgetti, M. Menicacci, A. Bechini, P. Bonanni » E87

Capitolo 8

Impatto organizzativo della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione giovanile (2-18 anni)
E. Amodio, A. D'Anna, C. Ammoscato, F. Vitale, A. Casuccio » E98

Capitolo 9

Valutazione etica dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana
con il vaccino Fluenz Tetra®
M.L. Di Pietro, E. La Gatta » E108

Capitolo 10

Punti chiave per il decisore

S. Boccalini, E. Pariani, G.E. Calabrò, C. De Waure, D. Panatto, D. Amicizia, P.L. Lai, C. Rizzo, E. Amodio, F. Vitale, A. Casuccio, M.L. Di Pietro, C. Galli, L. Bubba, L. Pellegrinelli, L. Villani, F. D'Ambrosio, M. Caminiti, E. Lorenzini, P. Fioretti, R.T. Micale, D. Frumento, E. Cantova, F. Parente, G. Trento, S. Sottile, A. Pugliese, M.A. Biamonte, D. Giorgetti, M. Menicacci, A. D'Anna, C. Ammoscato, E. La Gatta, A. Bechini, P. Bonanni pag. E114

Capitolo 11

Conclusioni

S. Boccalini, P. Bonanni » E118

How to cite this article: Boccalini S, Pariani E, Calabrò GE, De Waure C, Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Rizzo C, Amodio E, Vitale F, Casuccio A, Di Pietro ML, Galli C, Bubba L, Pellegrinelli L, Villani L, D'Ambrosio F, Caminiti M, Lorenzini E, Fioretti P, Micale RT, Frumento D, Cantova E, Parente F, Trento G, Sottile S, Pugliese A, Biamonte MA, Giorgetti D, Menicacci M, D'Anna A, Ammoscato C, La Gatta E, Bechini A, Bonanni P. Health Technology Assessment (HTA) dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana con il vaccino Fluenz Tetra®. J Prev Med Hyg 2021;62(Suppl 1):E1-E118. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Razionale dell'*Health Technology Assessment* della vaccinazione antinfluenzale con Fluenz Tetra® nella popolazione giovanile italiana

SARA BOCCALINI, PAOLO BONANNI

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

Introduzione

Il vaccino antinfluenzale Fluenz Tetra® (vaccino vivo attenuato quadrivalente, spray nasale, in sospensione) sarà disponibile in Italia per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione influenzale 2021-2022. Tale vaccino è indicato per la profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti di età compresa tra i 24 mesi e i 18 anni [1]. I *decision makers* dovranno, quindi, presto valutarne l'utilizzo. Questa decisione potrebbe essere supportata dalla disponibilità di uno specifico rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA). Infatti, l'HTA rappresenta oggi l'approccio valutativo più utile per i *decision makers* per prendere le più appropriate decisioni in ambito sanitario in base alle prove scientifiche disponibili.

Anche il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV 2017-2019) conferma il ruolo rilevante dell'HTA ai fini della valutazione delle potenzialità e dei limiti di un vaccino e auspica un sempre maggiore utilizzo di questa metodologia per favorire le decisioni basate sulle evidenze, in un'ottica di corretto utilizzo delle limitate risorse disponibili [2].

In ambito vaccinale l'HTA si esplica nella valutazione dell'epidemiologia della specifica infezione e delle malattie correlate nella popolazione *target*, del *disease burden* della patologia, delle attuali misure preventive e terapeutiche disponibili contro l'infezione e le malattie esaminate, dell'efficacia e sicurezza del vaccino oggetto di studio e degli eventuali altri vaccini disponibili, delle valutazioni economiche, e infine degli aspetti etici, legali, sociali e organizzativi correlati all'introduzione di tale vaccino [3]. Pertanto, tutte le evidenze scientifiche disponibili su questi aspetti dovrebbero essere raccolte e esaminate criticamente all'interno di un rapporto di HTA al fine di eseguire una valutazione completa. Particolare attenzione va posta sul fatto che questa metodologia di valutazione si applica non solo per la valutazione dell'introduzione di nuovi vaccini (come il vaccino Fluenz Tetra®), ma anche per valutare l'adozione di nuove strategie di immunizzazione (come la vaccinazione antinfluenzale pediatrica).

In questo contesto la nuova disponibilità del vaccino Fluenz Tetra® in Italia per la prossima stagione influenzale 2021-2022 rende necessario effettuare una valutazione del suo utilizzo basata criteri chiari, solidi e condivisi per guidare i processi decisionali in modo da poter

razionalizzare le risorse disponibili del nostro Servizio Sanitario Nazionale e massimizzare i risultati sanitari.

In particolare, la popolazione giovanile risulta la fascia di popolazione a maggiore incidenza di influenza, rispetto al resto della popolazione. Tuttavia, sebbene l'influenza nei giovani non sia generalmente severa, questa fascia di età rappresenta il principale *driver* dell'infezione per l'intera popolazione generale.

Per la popolazione giovanile sono disponibili diversi vaccini antinfluenzali iniettivi efficaci e sicuri che permetterebbero di prevenire e controllare la diffusione dell'influenza. Tuttavia, fino alla stagione influenzale 2019-2020 in Italia la vaccinazione antinfluenzale non veniva raccomandata ai bambini sani ma solo a quelli a rischio per patologie pregresse. Solo nelle ultime due Circolari per la Prevenzione e il Controllo dell'influenza del Ministro della Salute, vista l'emergenza pandemica da SARS-CoV-2, la raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale è stata estesa anche alla fascia pediatrica 6 mesi-6 anni di età [4, 5].

Oltre ai vaccini iniettivi, per la prossima stagione influenzale per la fascia pediatrica si aggiungerà il vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra®. Tale vaccino è già stato ampiamente utilizzato in Lombardia durante la stagione 2020-2021 [6] e da anni viene somministrato alla popolazione pediatrica nel Regno Unito. Rispetto agli altri vaccini antinfluenzali, il vaccino Fluenz Tetra® ha la peculiarità di essere somministrato come spray intranasale: questa caratteristica è particolarmente importante per favorire la *compliance* della popolazione giovanile. Inoltre la somministrazione di una dose singola di Fluenz Tetra®, anche nei bambini che non hanno mai ricevuto nessuna vaccinazione antinfluenzale (a eccezione dei bambini di età inferiore a 9 anni appartenenti a categorie di rischio che non hanno ricevuto un precedente vaccino antinfluenzale), è risultata altamente efficace e sufficiente [7, 8].

In questo contesto, per capire il valore del vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra® nella popolazione giovanile italiana (2-18 anni) utilizzando l'approccio dell'HTA è stata eseguita una revisione completa e critica di tutte le evidenze scientifiche disponibili nella letteratura scientifica nazionale e internazionale e nei *database* di sorveglianza dell'influenza. In particolare, per la valutazione HTA sono stati considerati i domini previsti dall'*HTA Core Model Domains* di EUnetHTA [9]: analisi dei dati epidemiologici e virologici dell'influenza, del relativo *disease burden* e costi correlati nella popolazione gio-

vanile, dei dati di efficacia e sicurezza dei vaccini disponibili per la popolazione giovanile e del Fluenz Tetra[®], delle attuali misure preventive raccomandate e adottate in Italia e nel mondo, della valutazione economica dell'utilizzo del vaccino vivo attenuato nella popolazione giovanile (2-6 anni), degli aspetti etici, legali, sociali e organizzativi. Le evidenze scientifiche raccolte sono state inoltre esaminate e valutate da esperti del settore esterni al progetto durante uno specifico *scientific board*.

Nei seguenti capitoli di questo *report* viene, quindi, riportata l'analisi critica delle evidenze scientifiche raccolte, i punti chiave e le indicazioni per i decisori.

Bibliografia

- [1] Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA). Fluenz Tetra[®]. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco> (ultimo accesso: 28.06.2021).
- [2] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (ultimo accesso: 28.06.2021).
- [3] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Specchia ML, Nicolotti N, Ricciardi W. The future of best investing in vaccines: the Health Technology Assessment approach. *Vaccine* 2008;26:1609-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.01.009>
- [4] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [5] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [6] Regione Lombardia. Indicazioni campagna vaccinale - Vaccino spray Fluenz Tetra. Protocollo G1.2020.0040451 del 26/11/2020.
- [7] Public Health England. Influenza vaccine effectiveness: seasonal estimates; 2018. Disponibile al sito: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-vaccine-effectiveness-seasonal-estimates> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [8] Public Health Wales. Childhood influenza vaccination programme 2016-17: Questions and Answers; 2016. Disponibile al sito: [http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/vaccinationsimmunisationprogsdocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/44158cf9b2577a9f80257d6b0038122c/\\$FILE/Child%20flu%20QA%20_2016%20v4.pdf](http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/vaccinationsimmunisationprogsdocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/44158cf9b2577a9f80257d6b0038122c/$FILE/Child%20flu%20QA%20_2016%20v4.pdf) (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [9] EUnetHTA. HTA Core Model[®]. Disponibile al sito: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model> (ultimo accesso: 14.06.2021).

Il problema di salute: l'epidemiologia dell'influenza in Italia nella popolazione giovanile

ELENA PARIANI^{1,2}, CRISTINA GALLI¹, LAURA BUBBA¹, LAURA PELLEGRINELLI¹

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia;

² Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili CIRI-IT, Genova, Italia

Introduzione

L'influenza è una malattia infettiva virale, contagiosa, che si trasmette efficientemente per via aerea e colpisce le vie respiratorie superiori e inferiori. Nelle zone a clima temperato presenta un andamento tipicamente stagionale, causando epidemie durante i mesi invernali. Occasionalmente, tuttavia, l'influenza può causare eventi pandemici [1].

CARATTERISTICHE DEL VIRUS

L'agente etiologico è il virus influenzale, un Orthomyxovirus della famiglia *Orthomyxoviridae*, un virus con genoma a singolo filamento di RNA a polarità negativa della lunghezza complessiva di circa 13 mila paia di basi, segmentato in 7/8 frammenti codificanti per altrettante proteine. Il virus, di forma sferica di 80-120 nm, presenta un *envelope* dal quale sporgono le glicoproteine di superficie emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) [2, 3]. Sebbene l'HA sia considerata un determinante antigenico più importante della NA, entrambe le proteine sono fattori potenzialmente restrittivi per l'evoluzione virale. Inoltre, la glicoproteina HA dei virus influenzali guida il riconoscimento della cellula ospite, legandosi ai glicosidi terminali dell'acido sialico, espresso abbondantemente sulla membrana di diverse cellule del tratto respiratorio (cellule cilindriche epiteliali e cellule alveolari) [4]. Sulla base delle caratteristiche antigeniche delle proteine interne (proteina di matrice, M, e nucleoproteina, NP) è possibile distinguere i virus influenzali in tipi. A oggi, ne sono stati identificati quattro: A, B, C e D [5, 6]. I virus influenzali di tipo A e B sono i responsabili delle ricorrenti epidemie stagionali; i virus influenzali di tipo C hanno scarsa rilevanza epidemiologica e clinica, causando forme respiratorie lievi o addirittura infezioni asintomatiche; i virus di tipo D, identificati per la prima volta nel 2015, sono stati riscontrati soltanto in suini e bovini [7].

I virus di tipo A circolano sia nell'uomo sia in numerose altre specie animali (soprattutto uccelli acquatici, ma anche uccelli domestici, suini, equini, mammiferi marini, pipistrelli) e sono suddivisi in sottotipi sulla base delle glicoproteine di superficie HA e NA che, oltre a definirne le caratteristiche antigeniche, sono implicate nella variabilità del virus [4]. L'esistenza di numerosi serbatoi animali per i virus di tipo A costituisce una costante minaccia per l'emergenza di eventi zoonotici e pandemici. A oggi, sono stati identificati 18 sottotipi di

emoagglutinina (H1, H2,... H18) e 11 di neuraminidasi (N1, N2,... N11) [8]. Questo sistema di classificazione permette di identificare i virus con precisione: per esempio, un virus di tipo A, isolato per la prima volta a Milano nel 2021, che possiede una H di tipo 3 e una N di tipo 2, viene identificato come: A/Milano/1/2021(H3N2). I virus influenzali di tipo A responsabili delle epidemie stagionali appartengono al sottotipo H3N2 e H1N1, il primo emerso nel 1968 e il secondo circa dieci anni più tardi e, da allora, co-circolano nella popolazione umana [9, 10]. Oltre ai virus di tipo A, le epidemie stagionali vedono coinvolti i virus influenzali di tipo B, evolutivamente più stabili rispetto ai virus di tipo A, appartenenti a due gruppi genetici distinti (lineaggio B/Victoria e B/Yamagata), emersi negli anni '80 e co-circolanti dagli anni duemila con frequenze variabili da stagione a stagione [11, 12].

VARIABILITÀ DEI VIRUS INFLUENZALI

Alla base dell'epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza dei virus influenzali a mutare, come conseguenza della plasticità dell'RNA-polimerasi, priva di un sistema di correzione degli errori [13]. Nel complesso, le mutazioni adattative possono generare una serie di cambiamenti fenotipici che includono principalmente modifiche delle caratteristiche antigeniche con conseguente acquisizione del virus della capacità di evadere la risposta immunitaria dell'ospite (dovuta a precedenti infezioni con virus influenzali o vaccinazione) [14, 15], ma anche modifiche dell'affinità recettoriale del virus [16], della virulenza e patogenicità [17]. Delle variazioni antigeniche, in particolare, va tenuto conto nella preparazione dei vaccini, la cui composizione deve essere aggiornata ogni anno, e, in questo, le attività di sorveglianza sono fondamentali per selezionare i ceppi specifici da inserire nel vaccino, considerando le caratteristiche antigeniche dei virus che hanno circolato nella stagione precedente [18]. La comparsa di nuove varianti antigeniche riguarda principalmente i virus influenzali di tipo A e, in misura minore, quelli di tipo B, mentre non è mai stata registrata nei virus di tipo C [19]. Due sono i meccanismi alla base della variabilità antigenica dei virus influenzali:

- 1) *Antigenic drift*: si tratta di un graduale cambiamento della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine di superficie HA e NA in grado di stimolare una risposta immunitaria. Questo fenomeno riguarda sia i virus A sia i virus B – per quanto nei virus di tipo A avviene in modo più marcato e frequente – ed è re-

sponsabile delle epidemie stagionali. Infatti, le nuove varianti diventano sufficientemente irricognoscibili agli anticorpi: questo fa sì che un ampio numero di individui diventi suscettibile al nuovo ceppo *driftato* [19-21];

- 2) *Antigenic shift*: è un fenomeno che riguarda solo i virus influenzali di tipo A e consiste nella comparso nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie di un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti. Gli spostamenti antigenici sono dovuti a riassortimenti tra virus umani e animali (generalmente aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non umani all'uomo (zoonosi). Poiché la popolazione non ha mai incontrato prima questi antigeni, in determinate circostanze, questi cambiamenti possono provocare una pandemia [22]. Le pandemie influenzali, causate soltanto da virus di tipo A, si verificano a intervalli di tempo imprevedibili. Negli ultimi cento anni ci sono state quattro pandemie influenzali che hanno colpito la popolazione, provocando complessivamente oltre 50 milioni di morti: nel 1918 la "Spagnola" (causata da un virus A/H1N1), nel 1957 l'"Asiatica" (A/H2N2), nel 1968 l'"Hong Kong" (A/H3N2) e nel 2009 l'"influenza suina" (causata da un virus A/H1N1 di origine suina) – prima pandemia influenzale del nuovo millennio [23]. I virus influenzali pandemici si sono successivamente stabiliti nella popolazione umana come virus influenzali stagionali causa delle epidemie ricorrenti [24].

Per monitorare l'evoluzione dei virus influenzali è nato il *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), il sistema di coordinamento globale per il monitoraggio dei virus influenzali coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il GISRS monitora l'evoluzione dei virus influenzali e fornisce raccomandazioni in diversi ambiti (dalla diagnostica di laboratorio alla formulazione dei vaccini, dalla suscettibilità agli antivirali alla valutazione del rischio), oltre a funzionare come meccanismo di allerta globale in caso di emergenza di virus influenzali con potenzialità pandemica [25].

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

I virus influenzali si trasmettono efficientemente da persona a persona attraverso le goccioline di saliva (*droplet*) emesse dalla persona infetta (sintomatica e non) quando tossisce, starnutisce, parla o canta – soprattutto in ambienti affollati e chiusi [26, 27]. Queste goccioline possono essere inalate direttamente dalla persona suscettibile che si trova nelle vicinanze oppure possono diffondersi per contatto diretto (ad es. stringendo la mano di una persona infetta) o indiretto (ad es. toccando una superficie o un oggetto contaminato). In linea generale, più stretto e prolungato è il contatto, maggiore è la probabilità di infettarsi [26, 27].

Per quanto tosse e starnuti producano una quantità maggiore di *droplets*, queste particelle vengono generate anche durante la normale respirazione, implicando un ruolo importante dell'individuo asintomatico nella

diffusione dell'infezione. I virus influenzali possono essere diffusi da persone asintomatiche, pre-sintomatiche o pauci-sintomatiche [28]: è possibile trasmettere il virus influenzale già un giorno prima della comparsa dei sintomi. Il periodo di incubazione per i virus influenzali è di 1-4 giorni e l'intervallo seriale è di 3 giorni [26, 29]. Adolescenti e adulti sono maggiormente contagiosi nei primi 3-4 giorni della malattia e generalmente restano contagiosi per circa una settimana. I bambini e le persone con sistema immunitario indebolito possono essere contagiosi per un tempo più lungo, oltre 7 giorni [30].

PRESENTAZIONE CLINICA

L'influenza è di solito una malattia autolimitante a esito benigno. Il quadro clinico iniziale è caratterizzato da insorgenza rapida e improvvisa di sintomi generali: brividi, febbre, cefalea, dolori muscolari, senso di spossatezza e di malessere generale e sintomi respiratori (tosse, starnuti, mal di gola, lacrimazione) [29]. In alcuni casi possono poi presentarsi sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale, quali nausea, vomito e diarrea, più comuni tra giovani e bambini [31]. In genere, l'infezione ha decorso benigno e regredisce nell'arco di una settimana (3-7 giorni), ma, specialmente nelle persone più fragili, quali bambini molto piccoli, anziani, persone immunocompromesse o con malattie croniche, l'influenza può provocare gravi complicazioni, la più comune delle quali è la polmonite (virale primaria o secondaria batterica). Altre possibili complicazioni, possono essere bronchite, broncopolmonite, sinusite e otite (soprattutto nei bambini) e, molto raramente, encefalite [32, 33].

EPIDEMIOLOGIA

Globalmente, l'OMS stima che ogni anno l'influenza colpisca il 10-20% della popolazione mondiale, e addirittura il 20-30% dei bambini [34]. Sono circa 3-5 milioni le forme gravi di influenza che richiedono ospedalizzazione e 290.000-650.000 le morti influenza-correlate [35]. Nei paesi con risorse economiche avanzate, le epidemie stagionali causano un notevole incremento del tasso di ospedalizzazione, con sovraffollamento di cliniche e ospedali; inoltre, in concomitanza con i picchi epidemici stagionali, viene annualmente osservato un eccesso di mortalità, soprattutto nelle persone di età superiore a 65 anni [36]. Secondo le stime dei *Centers for disease control and prevention* (CDC), nell'ultimo decennio, l'influenza stagionale ha causato annualmente 140.000-710.000 ospedalizzazioni e 12.000-56.000 morti negli USA [37]. I ricoveri ospedalieri per influenza tra i bambini di età inferiore ai 5 anni sono stati tra 7.000 e 26.000 ogni stagione e i decessi correlati all'influenza nella popolazione pediatrica compresi tra 37 e 188 per anno [38]. Dati, questi ultimi, probabilmente sottostimati: secondo un modello statistico sviluppato dai CDC, ad esempio, durante la stagione 2017/2018 sono stati segnalati 188 decessi di bambini, ma i modelli statistici suggeriscono che potrebbero essersi verificati circa 600 decessi [38]. Nei paesi con risorse economiche limita-

te, invece, non è ancora del tutto chiaro il reale impatto dell'influenza; è stato tuttavia stimato che il 99% delle morti pediatriche influenza-correlate avviene proprio in questi paesi [39].

La morbosità e la mortalità correlate all'influenza devono essere interpretate con estrema cautela. La stima della gravità dell'influenza è, infatti, complessa e molto variabile in base alla popolazione in esame, all'area geografica considerata e alle caratteristiche epidemiologiche e virologiche di ogni singola epidemia. La gravità dell'influenza dipende – oltre che da fattori di carattere socio-economico – dalla combinazione di molteplici fattori, quali le caratteristiche dell'ospite e quelle del virus. Queste ultime contribuiscono a modificare il quadro epidemiologico della malattia da un anno all'altro, rendendo eterogenei e mutevoli sia la stima annuale di complicanze e decessi influenza-correlati sia il relativo impatto socio-economico [40].

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA IN ITALIA

Il notevole impatto epidemiologico, clinico e socio-economico, generato ogni anno dall'influenza stagionale giustifica l'attivazione di sistemi di sorveglianza. L'OMS, mediante il sistema di sorveglianza globale dell'influenza (GISRS), monitora costantemente le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto dell'influenza nelle varie regioni del mondo [25]. Infatti, è importante individuare l'inizio dell'epidemia, la durata, la diffusione geografica e l'intensità nelle diverse fasce d'età. Inoltre, poiché i virus influenzali si modificano frequentemente, diventa cruciale identificare i ceppi influenzali circolanti attraverso le attività di sorveglianza virologica.

Il sistema italiano di sorveglianza dell'influenza InFluNet [41] è nato nel 1999 dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), con il supporto del Ministero della Salute. Il sistema di sorveglianza InFluNet si basa su una rete di medici sentinella costituita da medici di medicina generale (MMG) e di pediatri di libera scelta (PLS), reclutati nelle diverse regioni italiane, che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (*influenza-like illness*, ILI) osservati tra i propri assistiti. I medici sentinella collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici (tamponi naso/oro-faringei) per l'identificazione dei virus influenzali circolanti. Le indagini virologiche sui campioni biologici raccolti vengono eseguite dai laboratori di riferimento regionali. I dati di sorveglianza nazionale sono poi messi a disposizione dell'OMS e dell'*European centre for disease prevention and control* (ECDC) [42-45].

In questo capitolo vengono presentati i risultati di sorveglianza epidemiologica e virologica delle ultime 10 stagioni influenzali: dalla stagione post-pandemica 2010/2011 alla stagione 2019/2020.

I dati riportati si riferiscono alla sorveglianza epidemiologica e virologica della Lombardia, come dati rappresentativi della popolazione italiana.

Metodi

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

La sorveglianza epidemiologica si basa sulla segnalazione delle ILI osservate da parte dei medici sentinella tra i propri assistiti. Per garantire una sensibilità adeguata del sistema di stimare l'incidenza delle sindromi influenzali è necessario sottoporre a sorveglianza almeno il 2% della popolazione [43], arruolando un numero adeguato di medici sentinella sufficiente a garantire una equa copertura delle diverse fasce d'età (0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni e ≥ 65 anni) e una distribuzione geografica regionale omogenea.

Dalla stagione 2014/2015 il sistema di sorveglianza italiano InFluNet ha adottato la definizione di ILI indicata dall'ECDC [45]: manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori, ovvero improvvisa e rapida insorgenza di almeno uno tra i seguenti sintomi generali: febbre o febricola, malessere/spossatezza, mal di testa, dolori muscolari, e di almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: tosse, mal di gola, respiro affannoso [46, 47]. Per la diagnosi clinica nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti, tenendo conto che i bambini più piccoli non sono in grado di riferire la sintomatologia sistemica che si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza. Nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e, solo eccezionalmente, da febbre. Spesso nei bambini in età prescolare gli occhi arrossati e la congiuntivite sono caratteristiche dell'influenza in caso di febbre elevata. Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata [48].

Secondo il protocollo operativo InFluNet [43], ogni anno il periodo di sorveglianza inizia alla 42^a settimana e termina alla 17^a settimana dell'anno seguente. I medici sentinella effettuano settimanalmente le segnalazioni dei casi di ILI; la segnalazione deve essere effettuata anche in assenza di casi di ILI (*zero reporting*) per consentire una stima corretta dell'incidenza. L'incidenza di ILI è espressa come numero di casi di ILI per 1.000 assistiti per settimana e considera le seguenti classi di età: 0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni, ≥ 65 anni. La soglia epidemica è fissata al 2%.

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Il sistema di sorveglianza virologica si pone il raggiungimento dei seguenti obiettivi: 1) monitorare la circolazione dei diversi tipi (A e B), nonché dei sottotipi (A/H3N2 e A/H1N1) e dei due lineaggi (B/Yamagata e B/Victoria) di virus influenzali, nelle diverse aree geografiche e nei diversi periodi della stagione epidemica; 2) valutare l'omologia antigenica tra ceppi epidemici e ceppi vaccinali, attraverso analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale; 3) valutare la suscettibilità dei virus influenzali in circolazione agli antivirali, con particolare riferimento ai farmaci inibitori della neuraminidasi; 4) fornire agli organismi di riferimento internazionale (OMS, ECDC) dati relativi alle caratteristiche dei virus circolanti in

Italia, contribuendo alla definizione della composizione vaccinale utilizzabile nella stagione successiva.

Secondo il protocollo operativo InFluNet [43], la sorveglianza virologica ha un periodo di osservazione di 28 settimane e si estende dalla 46^a settimana alla 17^a settimana dell'anno successivo. Il medico sentinella effettua il prelievo di un campione respiratorio (tampone naso/oro-faringeo) da pazienti con sintomatologia influenzale rispondente alla definizione di ILI. Il prelievo deve essere eseguito durante la fase acuta della malattia e non più di 7 giorni dall'esordio dei sintomi. I campioni clinici raccolti dai medici sentinella partecipanti alla sorveglianza virologica sono inviati ai laboratori regionali della rete InFluNet, che provvedono all'identificazione virale, utilizzando modalità e metodologie concordate con il centro di riferimento nazionale. Settimanalmente i risultati delle analisi virologiche vengono inviati al centro di riferimento nazionale, che, a sua volta, trasmette i dati all'OMS e all'ECDC.

Risultati

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

Di seguito sono riportate le analisi dei dati che descrivono l'epidemiologia delle ILI in 10 stagioni influenzali consecutive, dalla stagione 2010/2011 alla stagione 2019/2020 incluse, in Lombardia, la prima regione italiana per popolazione con circa 10 milioni di abitanti, pari a un sesto di quella italiana.

Le Figure 1-3 riportano l'incidenza settimanale di ILI dalla stagione 2010/2011 alla 2019/2020 nella popolazione generale (Fig. 1) e nei bambini della classe d'età 0-4 anni (Fig. 2) e della classe d'età 5-14 anni (Fig. 3). L'incidenza di ILI varia da stagione a stagione per inten-

sità, inizio e durata del periodo epidemico. Il dato evidenzia che le fasce pediatriche (0-4 e 5-14 anni) sono quelle significativamente più colpite da ILI in tutte le stagioni influenzali in studio.

Osservando le curve epidemiche è possibile notare che il picco epidemico (ovvero il superamento della soglia del 2%) si verifica generalmente tra il mese di gennaio e febbraio (tra la quarta e la sesta settimana dell'anno), a esclusione delle stagioni 2016/2017 e 2017/2018 in cui il picco epidemico è stato registrato prima, ovvero nella seconda settimana di gennaio (Tab. I). In particolare, nella stagione 2016/2017, nelle fasce d'età pediatriche il picco è stato raggiunto due settimane prima (52^a settimana) rispetto a quello registrato nella fascia d'età degli adulti; viceversa, nella stagione 2017/2018 il picco nelle fasce d'età pediatriche è stato registrato due settimane dopo (quarta settimana) rispetto al picco negli adulti. Nelle prime sette stagioni considerate, il picco di ILI nelle fasce pediatriche coincide (2013/2014 e 2015/2016) o precede di una (2010/2011, 2011/2012, 2012/2013) o due settimane (2014/2015 e 2016/2017) il picco registrato nella popolazione adulta. Nelle ultime tre stagioni analizzate (da 2017/2018 a 2019/2020), invece, nelle fasce pediatriche il picco si presenta una/due settimane dopo rispetto alla popolazione adulta.

In generale, il periodo epidemico dura mediamente 24 settimane nei bambini della fascia d'età 0-4 anni, mentre in quella 5-14 anni il periodo epidemico ha una durata media inferiore (15 settimane) (Tab. I). Queste due classi d'età pediatriche, oltre a presentare una durata epidemica più lunga, presentano un'incidenza massima al picco significativamente superiore rispetto alla popolazione generale (Tab. I).

Fig. 1. Incidenza di ILI per settimana nella popolazione generale nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.

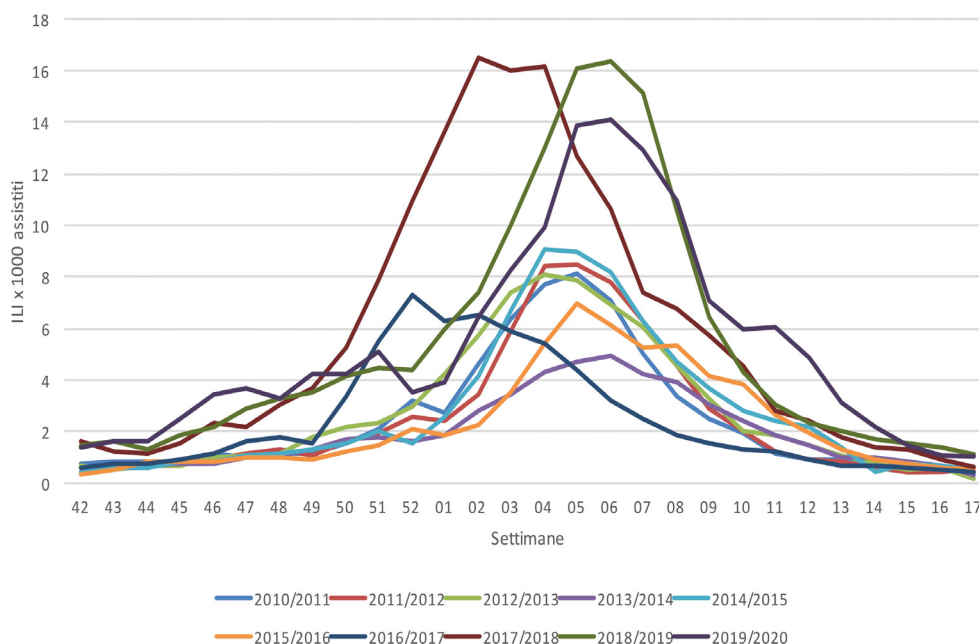


Fig. 2. Incidenza di ILI per settimana nella classe d'età 0-4 anni nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.

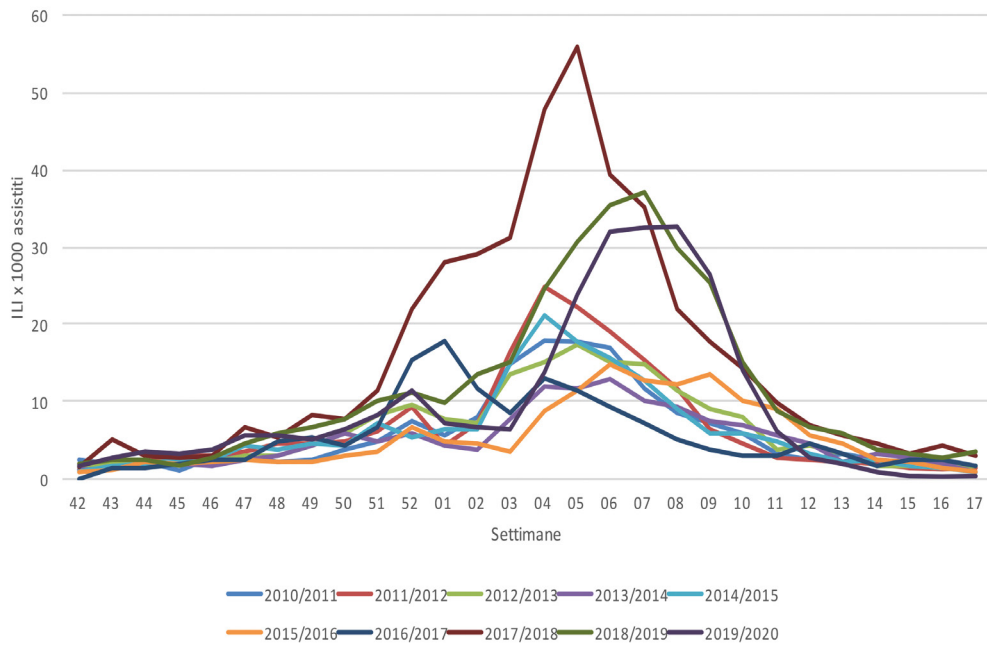
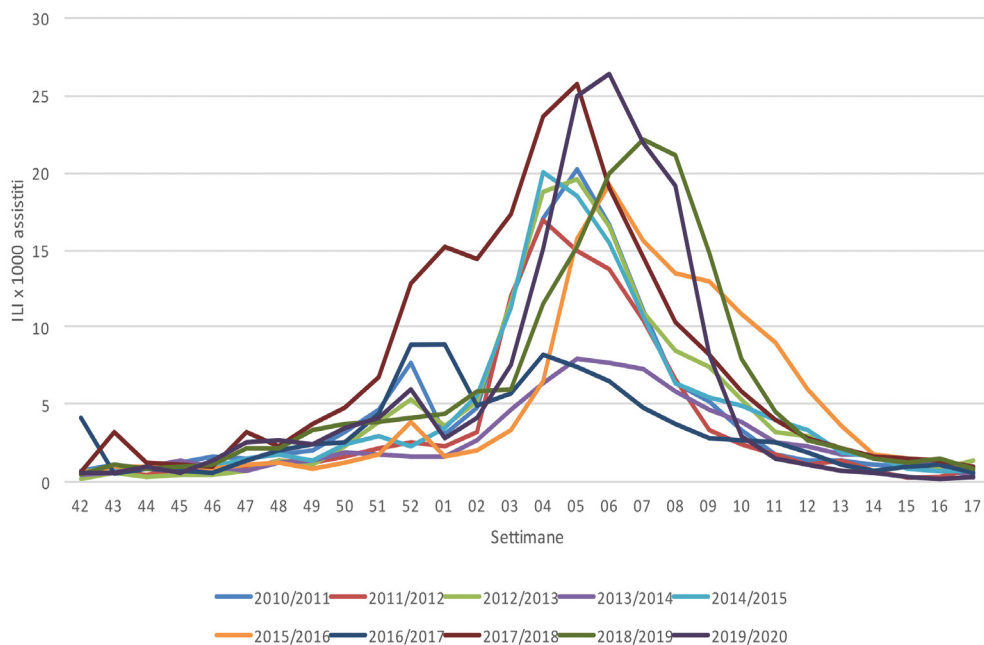


Fig. 3. Incidenza di ILI per settimana nella classe d'età 5-14 anni nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.



La Tabella II riporta l'incidenza cumulativa di ILI nella popolazione pediatrica e nella popolazione generale nelle 10 stagioni in studio. L'incidenza cumulativa decresce all'aumentare dell'età di un fattore di circa 1,5. Nelle ultime tre stagioni (da 2017/2018 a 2019/2020) è stata registrata un'incidenza cumulativa di 14,8-16,2%, pressoché doppia rispetto a quella registrata nelle sette stagioni precedenti (5,4-7,8%). In tutte e tre le ultime stagioni, la popolazione pediatrica è stata quella mag-

giormente colpita con un'incidenza cumulativa che ha raggiunto il 43,6% nella classe d'età 0-4 anni e il 21% nella classe 5-14 anni nella stagione 2017/2018. In media, ogni anno sono colpiti da ILI il 21,9% dei bambini 0-4 anni e il 13,6% di quelli nella classe d'età 5-14 anni. Nelle dieci stagioni analizzate, il tasso di attacco stagionale varia da 14,2 a 43,6% nei bambini di 0-4 anni e da 7,7 a 21% nella classe 5-14 anni.

Tab. I. Incidenza (%) settimanale massima di ILI, settimana del picco e durata del periodo epidemico (ovvero incidenza superiore a 2‰) nella popolazione generale e nelle classi d'età pediatriche (0-4 anni e 5-14 anni) nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.

Stagione	Classe d'età 0-4 anni			Classe d'età 5-14 anni			Popolazione generale		
	Incidenza massima (‰)	Settimana massima incidenza	Durata periodo epidemico (n. settimane)	Incidenza massima (‰)	Settimana massima incidenza	Durata periodo epidemico (n. settimane)	Incidenza massima (‰)	Settimana massima incidenza	Durata periodo epidemico (n. settimane)
2010/2011	17,9	4 ^a	26	20,22	5 ^a	14	8,13	5 ^a	11
2011/2012	24,85	4 ^a	23	16,93	4 ^a	12	8,47	5 ^a	11
2012/2013	17,38	5 ^a	22	19,57	5 ^a	16	8,09	5 ^a	12
2013/2014	12,93	6 ^a	21	7,96	6 ^a	11	4,94	6 ^a	9
2014/2015	21,16	4 ^a	22	20,02	4 ^a	15	9,07	4 ^a	12
2015/2016	14,82	5 ^a	22	19,22	5 ^a	14	6,97	5 ^a	10
2016/2017	17,84	52 ^a	23	8,85	52 ^a	16	6,56	2 ^a	10
2017/2018	55,88	4 ^a	27	25,73	4 ^a	19	16,5	2 ^a	19
2018/2019	37,08	6 ^a	26	22,14	6 ^a	14	16,36	6 ^a	11
2019/2020	32,63	7 ^a	23	26,38	6 ^a	12	14,1	6 ^a	11
Media	25,25	-	24	18,70	-	15	9,92	-	13

Tab. II. Incidenza cumulativa (%) di ILI nella popolazione generale e per classi d'età nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.

Stagione	Incidenza cumulativa (%)				Popolazione generale
	Classe d'età 0-4 anni	Classe d'età 5-14 anni	Classe d'età 15-64 anni	Classe d'età ≥ 65 anni	
2010/2011	16,6	13,4	5,7	1,6	6,9
2011/2012	19,1	10,6	5,8	2,7	7,0
2012/2013	18,1	13,8	6,4	2,3	7,8
2013/2014	14,2	7,7	4,8	2,0	5,4
2014/2015	17,2	13,2	7,0	2,9	7,7
2015/2016	15,1	14,4	5,5	2,0	6,6
2016/2017	15,8	9,0	6,5	3,6	6,9
2017/2018	43,6	21,0	14,8	7,4	16,2
2018/2019	32,9	16,7	15,5	6,4	15,0
2019/2020	26,5	16,6	15,6	6,5	14,8
Media	21,9	13,6	8,8	3,7	9,4

Sorveglianza virologica

Nelle stagioni in studio la media della percentuale di campioni risultati positivi per virus influenzali è del 48%; la percentuale di campioni positivi per virus influenzale varia dal 36% nel 2013/2014, stagione con la più bassa incidenza di ILI tra quelle in studio, al 64% nel 2017/2018, ovvero la stagione con incidenza maggiore di ILI (Fig. 4).

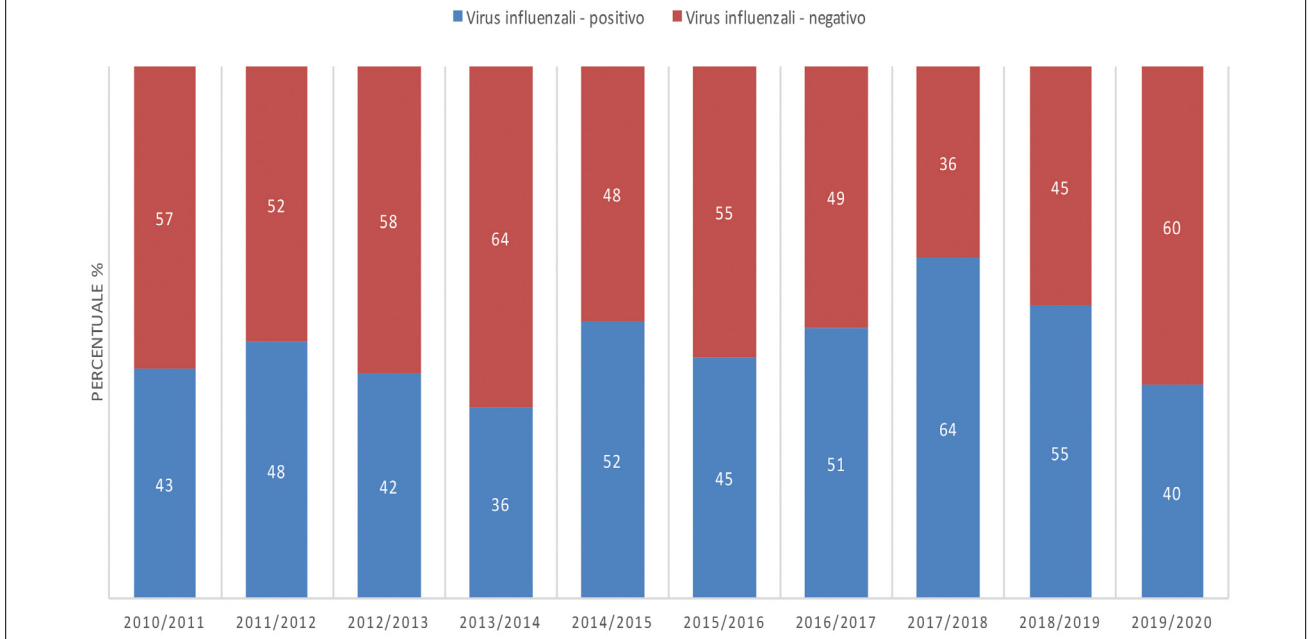
Nella Figura 5 sono riportate le percentuali di campioni positivi per virus influenzale per classi d'età (0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni, ≥ 65 anni) e per stagione. Nelle 10 stagioni analizzate, il rischio di infezione da virus influenzali è sempre più alto nella fascia d'età 5-14 anni, con un valore medio pari a 61,4%, un minimo (36,5%) nella stagione 2013/2014 e un massimo (75,9%) nella stagione 2017/2018. Nella classe d'età 0-4 anni il rischio di infezione nelle 10 stagioni è stato mediamente del 41,9%, variando dal 29% nella stagione 2019/2020 al 64,2% nella stagione 2017/2018.

Per analizzare il dato virologico con maggiore granularità, la popolazione pediatrica è stata suddivisa nelle

seguenti classi d'età, considerando anche la frequentazione di comunità legata al percorso scolastico: < 2 anni; 2-5 anni; 6-10 anni; 11-18 anni. Nelle dieci stagioni influenzali considerate, il rischio di infezione da virus influenzali più elevato è stato osservato nei bambini di 6-10 anni (60,7%), seguiti dalla classe d'età 11-18 anni (56,1%) e da quella 2-5 anni (50,7%). Il rischio di infezione nei bambini più piccoli (< 2 anni) è risultato pari al 29%. La Figura 6 mostra i dati per stagione.

Nella Tabella III sono riportate le percentuali di campioni positivi per tipo/sottotipo di virus influenzale dalla stagione 2010/2011 alla stagione 2019/2020 in Lombardia. In tutte le stagioni analizzate è stata osservata una co-circolazione dei diversi tipi/sottotipi di virus influenzali, seppure i virus influenzali di tipo A siano stati predominanti in sei delle dieci stagioni analizzate (2010/2011, 2011/2012, 2013/2014, 2014/2015, 2016/2017, 2018/2019), con un'alternanza tra il sottotipo A/H1N1pdm09 (predominante nel 2010/2011 e 2014/2015) e il sottotipo A/H3N2 (predominante nel 2011/2012, 2013/2014, 2016/2017, 2018/2019). I virus influenzali di tipo B sono stati invece predominanti in

Fig. 4. Percentuale di campioni risultati positivi per virus influenzali nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.



quattro delle dieci stagioni osservate, anche in questo caso con un'alternanza tra i due lineaggi: B/Yamagata nelle stagioni 2012/2013 e 2017/2018 e B/Victoria nelle stagioni 2015/2016 e 2019/2020. Le ultime tre stagioni analizzate sono state quelle a maggior incidenza di ILI e

sono state caratterizzate dalla co-circolazione di almeno due tipi/sottotipi virali: B/Yamagata e A/H1N1pdm09 nella stagione 2017/2018, entrambi i sottotipi A nella stagione 2018/2019, e B/Victoria insieme ai due sottotipi A nella stagione 2019/2020.

Fig. 5. Percentuali di campioni positivi per virus influenzale per classi d'età e per stagione da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.

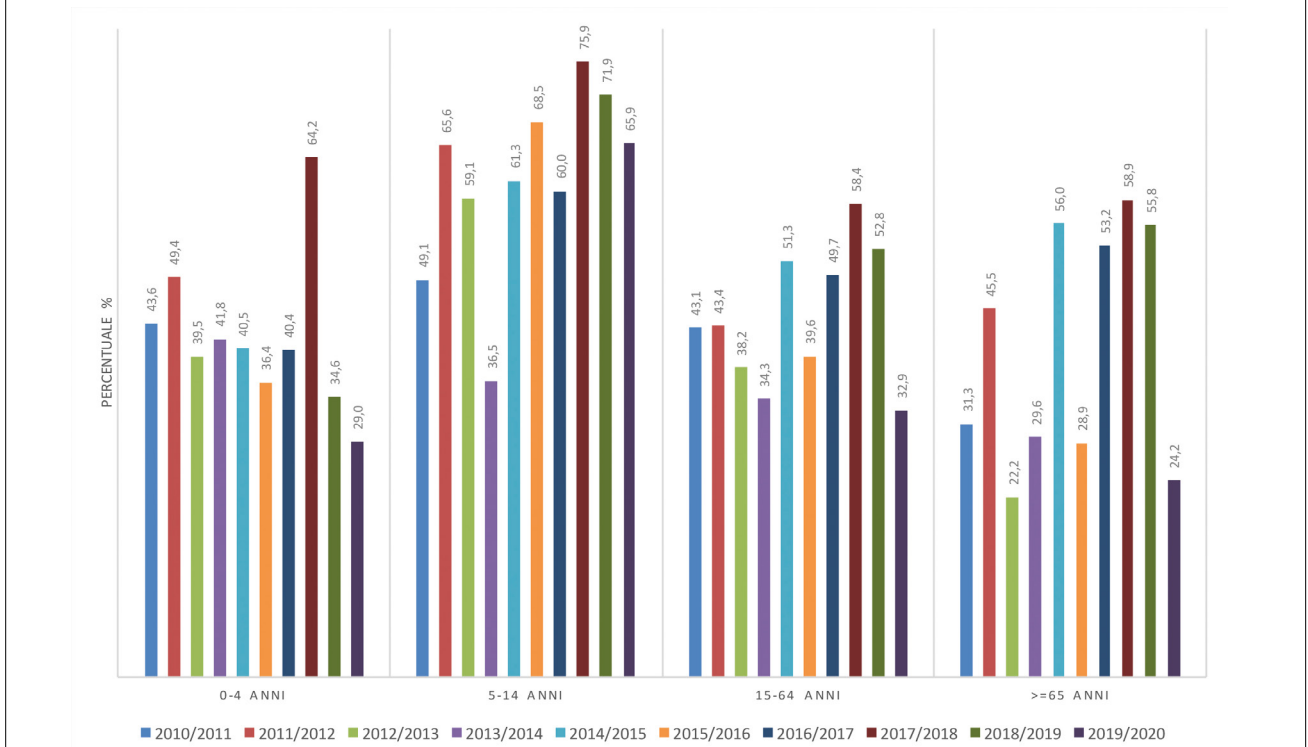
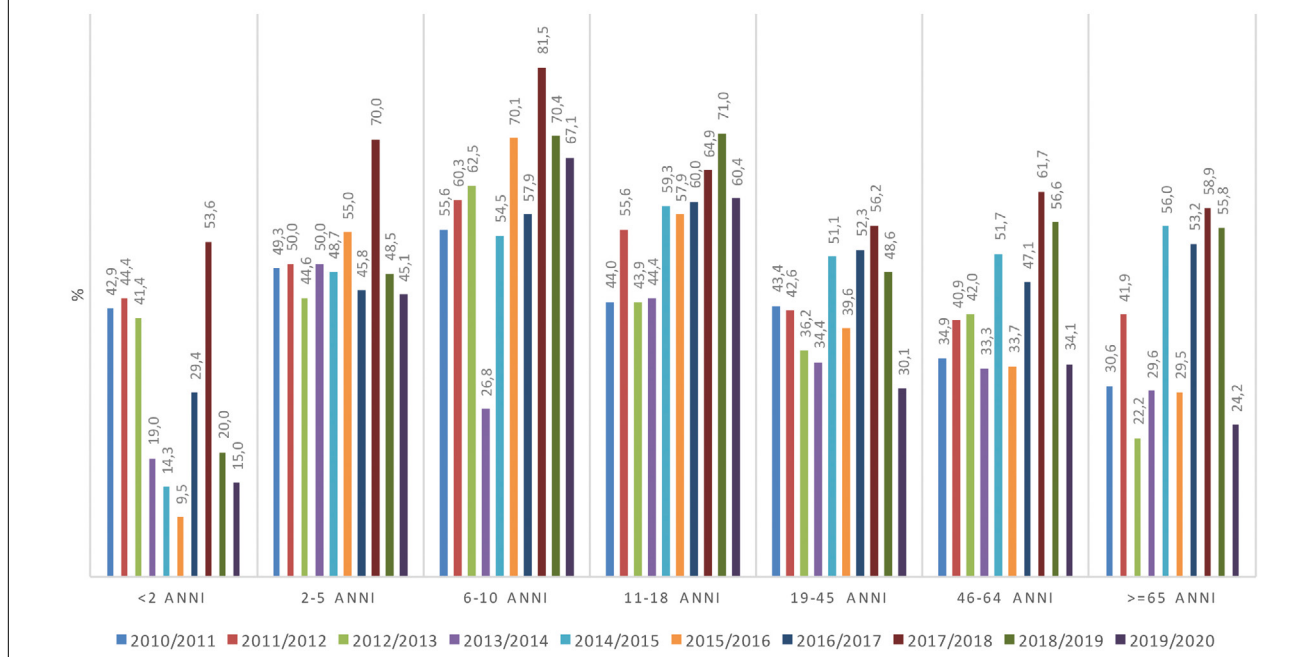


Fig. 6. Percentuali di campioni positivi per virus influenzale per le classi d'età < 2 anni, 2-5 anni, 6-10 anni, 11-18 anni, nelle stagioni da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia.



Discussione

Uno studio di sorveglianza virologica condotto in Lombardia ha analizzato campioni provenienti da soggetti con ILI dalla stagione 2004/2005 alla stagione 2013/2014, registrando una percentuale di campioni positivi per influenza tra il 31,8 e il 46,8%. In tutte le stagioni considerate il virus di tipo A ha predominato, eccetto che nelle stagioni 2007/2008 e 2012/2013, quando il virus B ha circolato più diffusamente. Nelle 10 stagioni in studio i bambini (0-14 anni) con ILI mostravano il maggior rischio di infezione [49]. Questi risultati sono in linea con i dati raccolti in Europa all'interno dello *European Influenza Surveillance Network* (EISN), coordinato dall'ECDC, dove il maggior numero di casi di ILI con campioni positivi per virus influenzali è registrata nella popolazione pediatrica [50]. Per stimare l'impatto globale dell'influenza nei bambini < 5 anni è stata condotta una revisione della letteratura che ha preso in analisi 43 studi internazionali e circa 8 milioni di bambini [39]; in accordo con i risultati di questa revisione, è stato stimato che annualmente si verificano 90 milioni (Intervallo di Confidenza al 95%: 49-162 milioni) di nuovi casi di influenza, 20 milioni (13-32 milioni) di casi di infezioni delle basse vie respiratorie associate a influenza e 1 milione (0,5-2 milioni) di ospedalizzazioni per casi gravi di influenza nei bambini di età inferiore ai 5 anni d'età [39]. Inoltre, è stato stabilito che il 23% delle ospedalizzazioni e il 36% delle morti a causa di infezioni influenzali erano bambini < 6 mesi d'età [51].

In uno studio condotto per stimare la frequenza dei virus influenzali in pazienti ospedalizzati in reparti di terapia intensiva e con diagnosi di laboratorio di infezione influenzale in Lombardia nella stagione 2018/2019 [52], il

16,9% era rappresentato da bambini < 15 anni d'età, una quota statisticamente maggiore rispetto a quanto osservato nel resto d'Europa [52].

Un altro studio di sorveglianza virologica condotto in Lombardia ha valutato la frequenza e il rischio di infezione da virus influenzali e da altri virus respiratori nei bambini con ILI fino ai 5 anni di età analizzando 7 stagioni consecutive (dal 2010/2011 al 2016/2017) [53]. Lo studio conferma il ruolo predominante del virus influenzale nello sviluppo di ILI nei bambini < 5 anni [53], come osservato in altri Paesi in cui sono state svolte indagini simili [54-56]. Lo studio inoltre evidenzia che i bambini di età superiore ai 3 anni hanno un rischio due volte maggiore di avere influenza rispetto a quelli d'età inferiore ai 3 anni [53]. Altri studi hanno ottenuto simili risultati e hanno evidenziato che la quota di casi di ILI nei bambini < 15 risultati positivi alla presenza di virus influenzali aumenta con l'aumentare dell'età [54-56].

I dati epidemiologici e virologici della regione Lombardia sono in linea con quelli nazionali, come riportato in due recenti report HTA sulla vaccinazione antinfluenzale con vaccini iniettivi [57-58].

Conclusioni

Durante tutte le stagioni influenzali considerate, la popolazione pediatrica < 15 anni d'età è quella maggiormente colpita all'interno della comunità con un tasso di attacco stagionale che varia dal 14 al 44% nei bambini più piccoli (< 4 anni) e dall'8 al 21% nei bambini in età scolare (5-14 anni).

Il rischio di infezione da virus influenzali è sempre più alto nella fascia d'età 5-14 anni, con un valore medio di

Tab. III. Percentuale di campioni positivi per virus influenzale suddivisi per tipo/sottotipo e per stagione da 2010/2011 a 2019/2020, Lombardia. Le celle ombreggiate indicano il tipo/sottotipo di virus influenzale predominante per stagione.

Stagione	Percentuale di positivi				Rapporto virus influenzali A/virus influenzali B
	A/H1N1pdm09	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria	
2010/2011	60,0	5,0	10,0	25,0	1,9
2011/2012	4,0	87,0	8,0	1,0	10,1
2012/2013	19,0	3,0	73,0	5,0	0,3
2013/2014	30,0	70,0	0,0	0,0	100
2014/2015	43,0	35,0	21,0	1,0	3,5
2015/2016	12,0	17,0	3,0	68,0	0,4
2016/2017	0,4	94,4	5,2	0,0	18,2
2017/2018	38,4	1,8	59,0	0,8	0,7
2018/2019	42,0	58,0	0,0	0,0	100
2019/2020	23,0	22,0	0,0	55,0	0,8

circa 60% in ogni stagione, mentre nella classe d'età 0-4 anni il rischio di infezione è stato mediamente del 42%. Per analizzare il dato virologico con maggiore granularità, la popolazione pediatrica è stata suddivisa in classi d'età, considerando anche la frequentazione di comunità legata al percorso scolastico: il rischio di infezione da virus influenzali più elevato è stato osservato nei bambini di 6-10 anni (61%), seguiti dalla classe d'età 11-18 anni (56%) e da quella 2-5 anni (51%). Il rischio di infezione nei bambini più piccoli (< 2 anni) è risultato pari al 29%, probabilmente perché più agenti patogeni sono coinvolti nell'insorgenza delle sindromi influenzali.

Complessivamente, i bambini giocano un ruolo fondamentale nella trasmissione dei virus influenzali sia all'interno del nucleo familiare ma anche in ambiente scolastico, costituendo i *driver* delle epidemie stagionali. La riduzione della trasmissione dell'influenza tra i bambini ridurrebbe fortemente la circolazione dell'influenza all'interno del nucleo familiare, degli ambienti frequentati dai bambini e quindi tra tutti i membri di una comunità.

Bibliografia

- [1] Kain T, Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. *Crit Care* 2019;23:337. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>
- [2] Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *J Biol Chem* 2010;285:28403-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.129809>
- [3] Wohlbold TJ, Krammer F. In the shadow of hemagglutinin: a growing interest in influenza viral neuraminidase and its role as a vaccine antigen. *Viruses* 2014;6:2465-94. <https://doi.org/10.3390/v6062465>
- [4] Arias CF, Escalera-Zamudio M, Soto-Del Río Mde L, Cobián-Güemes AG, Isa P, López S. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A (H1N1). *Arch Med Res* 2009;40:643-54. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.10.007>
- [5] Prevato M, Cozzi R, Pezzicoli A, Taddei AR, Ferlenghi I, Nandi A, Montomoli E, Settembre EC, Bertholet S, Bonci A, Legay F. An Innovative Pseudotypes-Based Enzyme-Linked Lectin Assay for the Measurement of Functional Anti-Neuraminidase Antibodies. *PLoS One* 2015;10:e0135383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135383>
- [6] Smith DB, Gaunt ER, Digard P, Templeton K, Simmonds P. Detection of influenza C virus but not influenza D virus in Scottish respiratory samples. *J Clin Virol* 2016;74:50-3. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.036>
- [7] Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, Wang D, Nelson EA, Li F. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *mBio* 2014;5:e00031-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>
- [8] Zhuang Q, Wang S, Liu S, Hou G, Li J, Jiang W, Wang K, Peng C, Liu D, Guo A, Chen J. Diversity and distribution of type A influenza viruses: an updated panorama analysis based on protein sequences. *Virol J* 2019;16:85. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1188-7>
- [9] Young JF, Desselberger U, Palese P. Evolution of human influenza A viruses in nature: sequential mutations in the genomes of new H1N1. *Cell* 1979;18:73-83. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(79\)90355-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(79)90355-6)
- [10] Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990;175:59-68. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(90\)90186-u](https://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90186-u)
- [11] World Health Organization (WHO). A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ* 1980;58:585-91.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How the Flu Virus Can Change: "Drift" and "Shift". Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [13] Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4171-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4171>
- [14] Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci* 2017;18:1650. <https://doi.org/10.3390/ijms18081650>
- [15] Xue KS, Moncla LH, Bedford T, Bloom JD. Within-Host Evolution of Human Influenza Virus. *Trends Microbiol* 2018;26:781-93. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.007>
- [16] Thompson AJ, Paulson JC. Adaptation of Influenza Viruses to Human Airway Receptors. *J Biol Chem* 2020;296:100017. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013309>
- [17] Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe* 2010;7:440-51. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009>
- [18] Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:167-82. <https://doi.org/10.1038/nrd4529>. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:294.
- [19] Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004;103:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.02.011>

- [20] Dowdle WR, Schild GC. Influenza: its antigenic variation and ecology. *Bull Pan Am Health Organ* 1976;10:193-5.
- [21] Knight V. Influenza. *Dis Mon* 1976;22:1-48. [https://doi.org/10.1016/s0011-5029\(76\)80009-0](https://doi.org/10.1016/s0011-5029(76)80009-0)
- [22] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15-22. <https://doi.org/10.3201/eid1201.050979>
- [23] Fineberg HV. Pandemic preparedness and response--lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med* 2014;370:1335-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208802>. Erratum in: *N Engl J Med* 2015;372:197.
- [24] Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1861-70. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0999>
- [25] World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Disponibile al sito: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system> (ultimo accesso: 27 luglio 2021).
- [26] Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390:697-708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0)
- [27] Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD006207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub4>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD006207.
- [28] Ip DK, Lau LL, Leung NH, Fang VJ, Chan KH, Chu DK, Leung GM, Peiris JS, Uyeki TM, Cowling BJ. Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. *Clin Infect Dis* 2017;64:736-42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
- [29] Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70069-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70069-6)
- [30] Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol* 2001;11:227-41. <https://doi.org/10.1002/rmv.319>
- [31] Esposito S, Molteni CG, Daleno C, Valzano A, Fossali E, Da Dalt L, Cecinati V, Bruzzese E, Giacchino R, Giaquinto C, Lackenby A, Principi N. Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC Infect Dis* 2011;11:271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-271>
- [32] Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1682-5; discussion 1685-6. https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.5_Pt_1.1682
- [33] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People at High Risk of Developing Flu-Related Complications. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm> (ultimo accesso: 27 luglio 2021).
- [34] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, Cohen C, Gran JM, Schanzer D, Cowling BJ, Wu P, Kyncl J, Ang LW, Park M, Redlberger-Fritz M, Yu H, Espenhain L, Krishnan A, Emukule G, van Asten L, Pereira da Silva S, Aungkulanon S, Buchholz U, Widdowson MA, Bresee JS; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391:1285-300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2). Epub 2017 Dec 14. Erratum in: *Lancet*. 2018 Jan 19.
- [35] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1333>
- [36] Centre for Disease Prevention and Control (CDC). Flu & People 65 Years and Older. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [37] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1057-62.
- [38] Centre for Disease Prevention and Control (CDC). Flu & Young Children. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/children.htm> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [39] Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, Simmerman JM, Gordon A, Sato M, Howie S, Krishnan A, Ope M, Lindblade KA, Carosone-Link P, Lucero M, Ochieng W, Kamimoto L, Dueger E, Bhat N, Vong S, Theodoratou E, Chittaganpitch M, Chimah O, Balmaseda A, Buchy P, Harris E, Evans V, Katayose M, Gaur B, O'Callaghan-Gordo C, Goswami D, Arvelo W, Venter M, Briese T, Tokarz R, Widdowson MA, Mounts AW, Breiman RF, Feikin DR, Klugman KP, Olsen SJ, Gessner BD, Wright PF, Rudan I, Broor S, Simões EA, Campbell H. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)
- [40] Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review. *Vaccine* 2013;31:5339-48. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.013>
- [41] Istituto Superiore di Sanità. Influnet. Sistema di Sorveglianza Integrata dell'Influenza Istituto Superiore di Sanità. Disponibile al sito: <https://www.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [42] European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC). Sentinel Surveillance. Disponibile al sito: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/facts-sentinel-surveillance> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [43] Ministero della Salute. Influnet. Sorveglianza epidemiologica e virologica. Protocollo operativo. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2529_allegato.pdf (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [44] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Overview of Influenza Surveillance in the United States. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [45] Ministero della Salute. Protocollo operativo Influnet, stagione influenzale 2014-2015. Disponibile al sito: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2222 (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [46] Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S, Brown C, Clark S, Dueger E, Gross D, Hauge S, Hirve S, Jorgensen P, Katz MA, Mafi A, Malik M, McCarron M, Meerhoff T, Mori Y, Mott J, Olivera MTDC, Ortiz JR, Palekar R, Rebelo-Andrade H, Soetens L, Yahaya AA, Zhang W, Vandemaale K. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ* 2018;96:122-8. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.194514>
- [47] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 6: Influenza. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt06-influenza.html> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [48] Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, Kerdpanich A, Angel Rodriguez Weber M, Mascareñas de Los Santos A, Tinoco JC, Safadi MA, Lim FS, Hernandez-de Mezerville M, Faingezicht I, Cruz-Valdez A, Feng Y, Li P, Durviaux S, Haars G, Roy-Ghanta S, Vaughn DW, Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect* 2017;74:29-41. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.003>
- [49] Pariani E, Amendola A, Piatti A, Anselmi G, Ranghiero A, Bubba L, Rosa AM, Pellegrinelli L, Binda S, Coppola L, Gramegna

- M, Zanetti A. Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in Northern Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:198-205. <https://doi.org/10.4161/hv.35863>
- [50] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Influenza Surveillance Network (EISN). Disponibile al sito: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [51] Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, Omer SB, Abbas Q, Ali A, Amu A, Azziz-Baumgartner E, Bassat Q, Abdullah Brooks W, Chaves SS, Chung A, Cohen C, Echavarría M, Fasce RA, Gentile A, Gordon A, Groome M, Heikkinen T, Hirve S, Jara JH, Katz MA, Khuri-Bulos N, Krishnan A, de Leon O, Lucero MG, McCracken JP, Miral-Iglesias A, Moïsi JC, Munywoki PK, Ourohiré M, Polack FP, Rahi M, Rasmussen ZA, Rath BA, Saha SK, Simões EA, Sotomayor V, Thamthitawat S, Treurnicht FK, Wamukoya M, Yoshida LM, Zar HJ, Campbell H, Nair H; Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e497-e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- [52] Piralla A, Pariani E, Giardina F, Galli C, Sapia D, Pellegrinelli L, Novazzi F, Anselmi G, Rovida F, Mojoli F, Cereda D, Senatore S, Baldanti F. Molecular Characterization of Influenza Strains in Patients Admitted to Intensive Care Units during the 2017-2018 Season. *Int J Mol Sci* 2019;20:2664. <https://doi.org/10.3390/ijms20112664>
- [53] Pellegrinelli L, Bubba L, Galli C, Anselmi G, Primache V, Binda S, Pariani E. Epidemiology and molecular characterization of influenza viruses, human parechoviruses and enteroviruses in children up to 5 years with influenza-like illness in Northern Italy during seven consecutive winter seasons (2010-2017). *J Gen Virol* 2017;98:2699-711. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000937>
- [54] Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, Kerdpanich A, Angel Rodriguez Weber M, Mascareñas de Los Santos A, Tinoco JC, Safadi MA, Lim FS, Hernandez-de Mezerville M, Faingezicht I, Cruz-Valdez A, Feng Y, Li P, Durviaux S, Haars G, Roy-Ghanta S, Vaughn DW, Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect* 2017;74:29-41. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.003>
- [55] Fu Y, Pan L, Sun Q, Zhu W, Zhu L, Ye C, Xue C, Wang Y, Liu Q, Ma P, Qiu H. The clinical and etiological characteristics of influenza-like illness (ILI) in outpatients in Shanghai, China, 2011 to 2013. *PLoS One* 2015;10:e0119513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119513>
- [56] Buchan SA, Hottes TS, Rosella LC, Crowcroft NS, Tran D, Kwong JC. Contribution of influenza viruses to medically attended acute respiratory illnesses in children in high-income countries: a meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:444-54. <https://doi.org/10.1111/irv.12400>
- [57] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A, Trippi F, Ferriero AM, Lisi GC. [The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra® in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2018;59(1 Suppl 1):E1-E86.
- [58] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto A, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del Vaccino Antinfluenzale Quadrivalente Aduvato Fluad Tetra. *QIJP* 2021;10(1).

L'impatto clinico ed economico (*disease burden*) dell'influenza nella popolazione giovanile

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, LEONARDO VILLANI¹, FLORIANA D'AMBROSIO¹, MARTA CAMINITI³, ELISA LORENZINI³, PAOLA FIORETTI³, CHIARA DE WAURE³

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), spin off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ³ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

Introduzione

L'influenza è un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo ed è caratterizzata da un andamento stagionale, epidemico e periodicamente pandemico, che coinvolge centinaia di milioni di persone ogni anno. Il *burden* clinico ed economico dell'influenza stagionale varia nella popolazione generale ed è più rilevante nei gruppi particolarmente vulnerabili quali i bambini, le donne in gravidanza, gli anziani e le persone con patologie croniche (come ad esempio cardiopatie, malattie polmonari ecc.) o immunodeficienze primarie e secondarie [1].

Si stima che il virus colpisca annualmente il 20-30% della popolazione pediatrica a causa dell'imaturità dei meccanismi del sistema immunitario adibiti al riconoscimento dei virus [2]. Il continuo riassortimento antigenico tipico dei virus influenzali rende i bambini una categoria particolarmente suscettibile a questa infezione. I bambini, inoltre, sono considerati i principali trasmettitori umani dell'influenza, capaci di diffondere i virus influenzali a titoli virali più elevati e per un periodo di tempo più lungo rispetto agli adulti [3]. Sebbene sia una condizione autolimitante nella maggior parte dei soggetti, l'influenza può determinare diverse complicanze: i distretti più colpiti sono l'apparato respiratorio e l'orecchio, ma si registrano possibili esiti anche a carico del sistema nervoso. Quando si presentano con decorso più severo, tali da necessitare il ricovero in ospedale, le complicanze possono addirittura determinare il decesso, soprattutto nei bambini più piccoli con condizioni mediche preesistenti [4].

Pertanto, anche in età pediatrica l'influenza si associa a un importante impatto sia clinico che economico a causa della sua elevata frequenza, delle sue potenziali complicanze – associate a ospedalizzazioni e a costi sanitari diretti – e delle sue conseguenze indirette sulle famiglie (costi indiretti legati alle giornate lavorative perse dai genitori) [5].

Sulla base delle premesse sopra descritte, l'obiettivo di questo capitolo è quello di raccogliere e sistematizzare le evidenze sul *burden* dell'influenza nella popolazione pediatrica, analizzando da una parte le complicanze, le ospedalizzazioni e la letalità e, dall'altra, l'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e sulla società. Nella descrizione dell'impatto clinico si farà an-

che attenzione ai fattori di rischio individuali e al contributo dei diversi (sotto)tipi virali.

L'impatto clinico dell'influenza nella popolazione pediatrica

METODI

Per la stesura di questa parte del capitolo sono stati consultati i flussi di dati italiani relativi ai tassi di dimissione e mortalità per influenza e polmonite specifici per età (0-14 anni) e ai casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio che hanno previsto il ricovero in Unità di Terapia Intensiva (UTI) e/o il ricorso alla terapia di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I primi sono stati raccolti da *Health for All* (database di indicatori sul sistema sanitario e sulla salute in Italia) mentre i secondi dal sistema di monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale, i cui dati sono disponibili su Flunews Italia (<https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews>).

È stata, inoltre, eseguita una ricerca bibliografica sul database PubMed, conclusasi in data 31 marzo 2021. Tale ricerca è stata condotta mediante l'impiego delle seguenti parole chiave: "influenza", "type A", "type B", "influenza A", "influenza B", "flu", "complicat*", "hospitalization", "inpatient", "admission", "care", "outpatient", "hospital", "discharge", "sequelae", "visit", "mortality", "death", "Italy", "italian", "children", "preschool children", "adolescents", "burden". Sono stati, quindi, valutati tutti i titoli e gli *abstract* e selezionati sia studi originali che revisioni, italiani e internazionali, focalizzati sulle complicanze (respiratorie ed extra-respiratorie), sulle ospedalizzazioni e sulla mortalità dell'influenza stagionale nella popolazione pediatrica/giovanile (0-18 anni).

RISULTATI

Dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati un totale di 21 articoli: 13 revisioni [2, 4, 6-16], più 8 lavori rispondenti all'obiettivo della ricerca non inclusi in esse, di cui 3 studi internazionali [17-19] e 5 italiani [3, 5, 20-22].

Si riporta di seguito la descrizione di quanto emerso dalle fonti consultate partendo dal ruolo dei fattori di rischio, passando poi alle complicanze, a loro volta distinte in

respiratorie ed extra-respiratorie, alle ospedalizzazioni e alla mortalità per terminare con una descrizione delle evidenze emerse sul contributo dei diversi (sotto)tipi influenzali.

Fattori di rischio per complicanze dell'influenza in età pediatrica

L'identificazione dei fattori che possono predisporre allo sviluppo di una forma grave di influenza è essenziale per consentire di adottare adeguate misure di prevenzione e di controllo per le popolazioni vulnerabili [2].

Anche se non di facile interpretazione, i dati nella fascia di età pediatrica sembrano suggerire che i casi di influenza più gravi, che necessitano di ricovero ospedaliero o che addirittura si rivelano fatali, si verificano, soprattutto, nei bambini nei primi due anni di vita a causa dell'imaturità del sistema immunitario e/o per la presenza di condizioni croniche sottostanti [2]. Questo dato risulta confermato anche da Mancinelli et al. che ha dimostrato un maggior numero di infezioni del tratto respiratorio inferiore nei bambini con patologie preesistenti [3]. Interessante è notare come anche l'obesità risulti un fattore di rischio per influenza complicata [2]. Nella revisione di Principi et al. del 2016 è stato incluso uno studio di Keren et al. (2005) [23], condotto su 745 bambini ricoverati per influenza – acquisita in comunità e confermata in laboratorio – presso l'ospedale di Philadelphia nel periodo compreso tra giugno 2000 e maggio 2004, che ha dimostrato come il 43% (n = 322) dei bambini presentasse una o più patologie croniche considerate fattori di rischio per l'influenza grave e per le quali è fortemente raccomandata la vaccinazione. L'asma è risultata la condizione a maggiore prevalenza nella popolazione pediatrica presa in considerazione (24%, n = 181). Le malattie neuromuscolari, gli immunodeficit, le malattie cardiache e le emoglobinopatie sono stati, invece, rilevati nel 12% (n = 89), 8% (n = 59), 7% (n = 52) e 6% (n = 41) rispettivamente. È interessante notare che il 14% dei bambini con influenza grave presentava reflusso gastroesofageo, non ancora incluso tra i fattori di rischio per forme severe di influenza. Infine, la maggior parte dei casi gravi, con insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica, era associata, in ordine decrescente, alle malattie neuromuscolari, alle disfunzioni renali croniche, alle malattie respiratorie croniche diverse dall'asma e alle malattie cardiache [23].

Complicanze dell'influenza

Nella popolazione pediatrica si annovera un'ampia gamma di complicanze legate all'influenza, tra cui l'otite media acuta, la polmonite, la bronchiolite, il croup, la bronchite asmatica e le convulsioni febbrili, sino a condizioni più rare di tipo neurologico e metabolico. L'invasione batterica secondaria dell'epitelio respiratorio danneggiato è la principale causa di queste complica-

ze [24]. Secondo la revisione sistematica di Antonova et al., le più frequenti complicanze dell'influenza pediatrica sono la faringite, l'otite media acuta e le convulsioni febbrili [6]. Nei bambini con malattie respiratorie croniche, come l'asma severo, la displasia polmonare e la fibrosi cistica, le complicanze respiratorie sono le più frequenti [4].

COMPLICANZE RESPIRATORIE

Le infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), tra cui la polmonite e la bronchiolite, continuano a essere una delle principali cause di morbosità e mortalità a livello mondiale e colpiscono prevalentemente i bambini di età inferiore ai cinque anni [12]. Il progetto *Global Burden of Disease* (GBD) stima che il 10% dei 2,74 milioni di decessi associati a infezioni respiratorie inferiori sia attribuibile all'influenza [12]. Gli studi riguardo all'influenza e alle LRTI a essa associate sono estremamente incompleti e le stime dell'incidenza delle LRTI a seguito dell'infezione da virus influenzale rimangono pertanto incerte [12]. Nei bambini il riconoscimento di esiti gravi a seguito dell'infezione da virus influenzale è stato relativamente recente e spesso indiretto, basato sulla valutazione dell'aumento invernale dei ricoveri per malattie respiratorie acute [12].

La revisione di Ruf et al. del 2014 [14] ha indagato il *burden* clinico del virus dell'influenza concludendo che l'incidenza della polmonite è alta nei bambini ricoverati in ospedale con forme più gravi di influenza. In 2.992 bambini e adolescenti ospedalizzati con influenza stagionale è stata riscontrata evidenza radiografica di polmonite in 1.072 (36%) [25]. La polmonite è meno comune al di fuori dell'ambiente ospedaliero: in uno studio prospettico di coorte finlandese condotto su pazienti ambulatoriali è stata diagnosticata in 9 su 370 bambini con influenza confermata (2,4%), 8 dei quali avevano un'età minore o uguale ai sei anni [26]. In uno studio retrospettivo condotto su 936 bambini di età compresa tra zero e 15 anni con influenza, classificati come pazienti ospedalieri ambulatoriali o ricoverati, la polmonite era presente in 134 (14%), il 66% dei quali con meno di tre anni [27].

Gli studi sull'eziologia della polmonite, condotti negli ultimi anni, hanno contribuito in maniera importante alle conoscenze relative alla causa sottostante il coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore che risulta frequentemente rappresentata dalla sovrainfezione batterica e più raramente dall'infezione primitiva da virus influenzale [9]. Una revisione sistematica di 27 studi osservazionali ha analizzato la presenza di coinfezione batterica in pazienti con influenza considerando anche sette studi su pazienti pediatrici (n = 1.214) e due su un campione misto di adulti e bambini (n = 504). È emerso che le specie coinfezionanti più comuni in pazienti con influenza sono lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Staphylococcus aureus*, che rappresentano la causa del 35% (IC 95% 14-56%) e del 28% (IC 95% 16-40%) delle co-infezioni rispettivamente [9].

L'impatto clinico, in termini di complicanze polmonari, sulla popolazione pediatrica italiana è stato oggetto di

studio di due lavori. Lo studio prospettico di Bosis et al. ha analizzato un campione di 1.505 bambini di età inferiore a 15 anni che si sono recati al pronto soccorso pediatrico di Milano da novembre 2002 a marzo 2003: nel 67,7% dei casi (n = 1.019) i pazienti avevano evidenza di infezione respiratoria acuta e i virus influenzali sono stati rilevati nel 15,3% dei casi totali e nel 4,1% dei casi di infezione respiratoria acuta (n = 223). Le complicanze respiratorie rilevate nei pazienti positivi ai virus influenzali sono state le seguenti: *croup* nel 3,1% (n = 7), bronchite acuta nell'8,5% (n = 19), *wheezing* nel 5,4% (n = 12), bronchiolite acuta nel 3,1% (n = 7), esacerbazioni dell'asma nel 2,2% (n = 5), polmonite nell'8,1% (n = 18) [20]. La frequenza percentuale delle diverse complicanze è mostrata in Figura 1.

Nello studio prospettico di Esposito et al., condotto su una popolazione di 21.986 bambini italiani con meno di 14 anni e senza patologie croniche di rilievo, è emerso che il 31,8% di essi (n = 6.988) ha avuto una malattia simil-influenzale (*Influenza-like illness*, ILI) tra il 1° novembre 2008 e il 30 aprile 2009. I virus dell'influenza sono stati rilevati nel 30,7% dei pazienti (n = 2.143), rispettivamente il tipo A nell'81,7% dei casi (n = 1.751) e il tipo B nel 18,3% (n = 392). I bambini con influenza confermata in laboratorio presentavano più frequentemente febbre elevata (p < 0,001) e di maggiore durata (p < 0,05), una più lunga persistenza dei sintomi (p < 0,05), con richiesta di ulteriori esami (p < 0,001) e un numero superiore di infezioni del tratto respiratorio superiore (p < 0,001) [5]. L'86% (n = 1.843) dei bambini con influenza confermata in laboratorio presentava infezioni delle vie respiratorie (Fig. 1): le fasce d'età più interessate erano quella dei bambini sopra i cinque anni (88,8%; n = 647) e quella tra i due e i cinque anni (87%; n = 932). Sono state rilevate infezioni delle vie aeree superiori nel 77% dei casi (n = 1.650), con maggiore frequenza nei bambini con più di cinque anni (81,8%; n = 597); anche la faringite ha colpito maggiormente questa stessa fascia d'età, con una frequenza del 58,8% (n = 423). Infezioni delle basse vie respiratorie sono state rilevate nel 9% (n = 193) dei pazienti con influenza e sono risultate più frequenti nella fascia di età tra i due e i cinque anni (10,8%; n = 116): in particolare, nei bambini tra i due e i cinque anni erano presenti bronchite acuta nel 9% dei casi (n = 96), *wheezing* nell'1,3% (n = 14), polmonite nello 0,6% (n = 6) [5] (Fig. 2). Alla luce di questi dati, l'influenza risulta caratterizzata da quadri clinici di entità variabile nelle diverse classi di età, il che sottolinea chiaramente l'impatto significativo che può avere sul SSN [5].

COMPLICANZE EXTRA-RESPIRATORIE

L'influenza in età pediatrica può determinare complicanze non solo a livello dell'apparato respiratorio, ma anche in altri organi e sistemi (come l'apparato uditivo, il sistema nervoso, il fegato). In uno studio prospettico effettuato nel reparto di pediatria di Lione su bambini di età inferiore a 12 mesi, il 30% dei pazienti positivi al virus influenzale ha manifestato un quadro clinico

dominato da complicanze extra-respiratorie [28]. Alcune di queste manifestazioni possono svilupparsi anche settimane o mesi dopo l'infezione, in particolare quelle che interessano il sistema nervoso. Inoltre, diverse complicanze extra-respiratorie possono comparire simultaneamente anche nello stesso paziente [15].

L'otite media acuta (OMA) è una delle complicanze più frequenti dell'influenza: l'eziologia è da attribuirsi alla colonizzazione batterica dell'orecchio medio attraverso l'epitelio del nasofaringe danneggiato dall'infezione virale. I microrganismi principalmente responsabili dell'OMA sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* [9, 11]. Senza un trattamento appropriato, il fluido di natura suppurativa può diffondersi dall'orecchio medio in compartimenti anatomici limitrofi e causare complicanze gravi, quali la perforazione della membrana timpanica, mastoiditi, labirintiti, meningiti, accessi cerebrali, perdita dell'udito [7]. Uno studio di sorveglianza nazionale sulle complicanze del virus influenzale nella popolazione inglese ha rilevato inoltre una possibile correlazione tra la sovrainfezione batterica da *Streptococcus pneumoniae* e lo sviluppo di edema cerebrale maligno con prognosi infausta, constatando tale evento in uno dei pazienti pediatrici presi in esame [18]. La stima dell'incidenza di OMA nei bambini fino a cinque anni in Italia è pari a 30.000 casi/100.000, assimilabili a oltre un milione di casi di OMA ogni anno [29]. Nello studio italiano di Esposito et al., già precedentemente citato, la percentuale di pazienti con influenza che avevano un'OMA era del 10,8% (Fig. 1) e i bambini con età inferiore ai due anni avevano un'incidenza di OMA significativamente più alta rispetto agli altri pazienti [5] (Fig. 2). Nello studio di Bosis et al., invece, il 13,9% dei pazienti con influenza presentava OMA [20] (Fig. 1).

L'encefalite associata all'influenza (IAE) è una encefalopatia primaria caratterizzata da un alterato livello di coscienza che insorge a pochi giorni dall'infezione. Questa complicanza è riscontrata più frequentemente in bambini di età inferiore ai cinque anni e può manifestarsi con quadri clinici di diversa entità, dalle convulsioni febbrili a forme più severe, associate a una prognosi peggiore. Può svilupparsi in modo acuto (per meccanismi dovuti all'immunità innata e alla "tempesta citochinica") o in modo subacuto (per la risposta immunitaria cellulo-mediata) [18]. Diverse sindromi pediatriche vengono catalogate come IAE, tra cui: l'encefalopatia necrotizzante acuta (ANE), l'encefalopatia acuta con convulsioni bifasiche e ridotta diffusione tardiva (AESD) e le encefalopatie con lesioni reversibili dello splenio del corpo calloso (MERS). L'ANE ha spesso decorso fulminante e si manifesta con lesioni cerebrali multiple che coinvolgono frequentemente il talamo; l'AESD è caratterizzata da un andamento bifasico, convulsioni febbrili e lesioni sottocorticali della sostanza bianca evidenziabili alla RM; la MERS è associata a un decorso più moderato e spesso a una migliore prognosi. Alcuni autori includono nelle IAE anche la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), associata ad aree di edema cerebrale rilevate

Fig. 1. Frequenza percentuale delle diverse complicanze legate all'influenza.

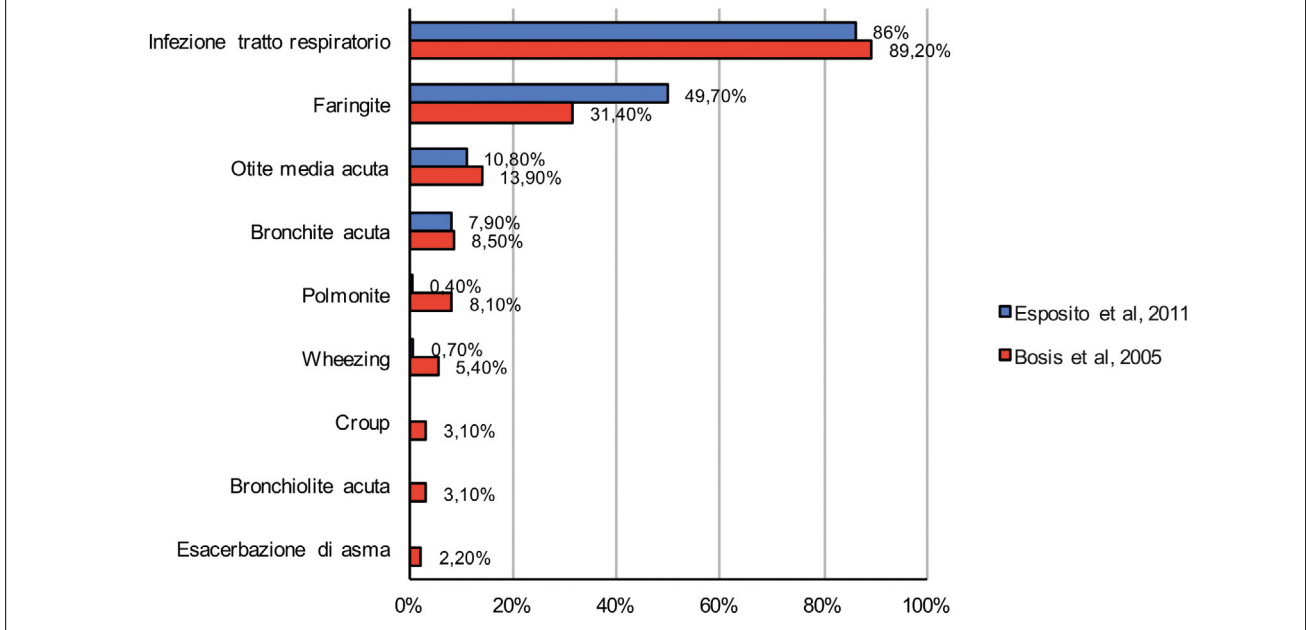
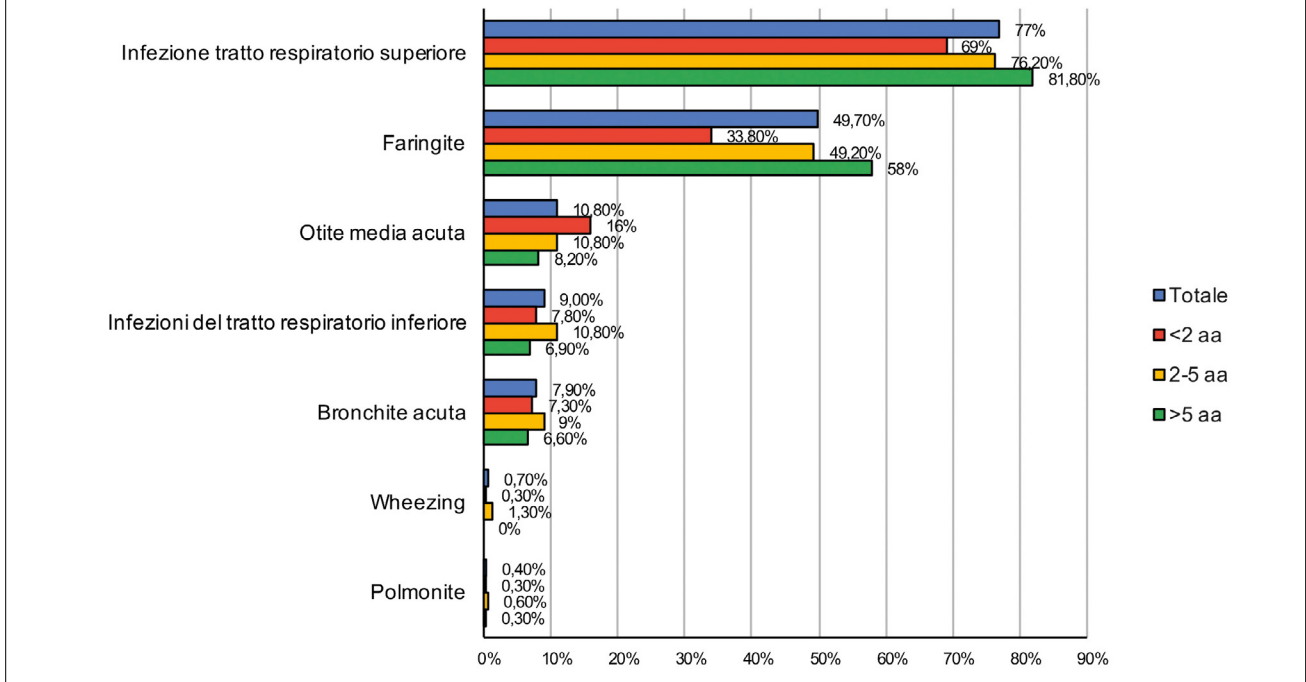


Fig. 2. Frequenza percentuale delle diverse complicanze legate all'influenza per fascia di età.



alla RM giorni o settimane dopo l'inizio della sintomatologia influenzale, e la leucoencefalopatia emorragica acuta (AHLE), caratterizzata da rapida demielinizzazione della sostanza bianca [15]. Diversi studi, alcuni dei quali in particolare sull'influenza AH1N1, affermano che l'attivazione della risposta immunitaria cellulo-mediata indotta dal virus sia associata a un aumentato rischio, nei pazienti pediatrici, di sviluppare la

sindrome di Guillain-Barré, una polineuropatia infiammatoria acuta rapidamente progressiva [8, 16, 18]. In Italia, le complicanze neurologiche dell'influenza sono state analizzate da uno studio retrospettivo condotto su un campione di pazienti pediatrici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze durante le stagioni influenzali 2017/2018 e 2018/2019. Lo studio ha considerato un campione di 114 bambini con età com-

presa fra un mese e 14 anni, ricoverati per influenza confermata in laboratorio associata a sintomi neurologici, e ha permesso di riscontrare la presenza di encefaliti o encefalopatie nel 13,1% (n = 15) dei pazienti con diagnosi di influenza, il 40% (n = 6) dei quali con età inferiore ai due anni di età. Nessuno di loro aveva ricevuto il vaccino antinfluenzale. I sintomi neurologici si sono manifestati 24 ore dopo i sintomi influenzali e hanno incluso alterazione della coscienza, convulsioni e atassia rispettivamente nel 53,3% (n = 8), 40% (n = 6) e 6,7% (n = 1) dei casi. Quattro soggetti (26,7%) hanno sviluppato insufficienza respiratoria e hanno richiesto un ricovero in terapia intensiva, di una durata media di 5,5 giorni; solo uno di essi ha sviluppato compromissione a livello epatico. Quattordici pazienti non hanno avuto sequele: solo una bambina di due anni di età ha mostrato un deficit lieve delle abilità fino-motorie al momento della dimissione [21].

Anche il distretto epatico risulta suscettibile al virus influenzale e in particolare il virus influenzale A si è dimostrato in grado di causare epatiti severe nei bambini [30]. Uno studio del 2006 suggerisce che andrebbe, infatti, effettuato uno *screening* biochimico della funzionalità epatica nei pazienti pediatrici con sintomatologia severa da influenza A [30]. La sindrome di Reye, una patologia rapidamente progressiva caratterizzata da encefalopatia e presenza di infiltrati lipidici a livello epatico, è stata messa in associazione alle infezioni da virus influenzale, comprese quelle trattate con acido acetilsalicilico: da quando è risultato più chiaro il ruolo di questa molecola nella patogenesi della sindrome, i clinici hanno evitato di trattare le infezioni virali con questo farmaco e si è registrata una diminuzione dei casi riportati [31].

Ospedalizzazioni e mortalità

In termini di mortalità e di ospedalizzazioni l'età è un fattore di rischio importante e noto. Come descritto nell'introduzione, i virus influenzali colpiscono soprattutto la fascia d'età pediatrica, con un ammontare di 500.000 morti l'anno in tutto il mondo [32]. Negli USA, dal 2010, muoiono per influenza stabilmente circa 100 bambini ogni anno [33].

Le evidenze scientifiche raccolte ci permettono di concludere che si osservano tassi di ospedalizzazione maggiori ed esiti più gravi nei bambini al di sotto dei cinque anni [13]. I ricoveri si verificano maggiormente nei bambini più piccoli, in quanto più suscettibili allo sviluppo di complicanze, particolarmente se in presenza di patologie preesistenti [14]. Il tasso di mortalità per influenza risulta maggiore nei bambini con meno di un anno rispetto ai bambini più grandi e ai giovani adulti [14].

Rojo et al. hanno condotto a Madrid uno studio retrospettivo di sette anni (dal 1996 al 2003) riguardante i tassi di ospedalizzazione per influenza nei bambini al di sotto dei tre anni di età. Essi sono risultati variabili da un minimo di 0,11 a un massimo di 1,54 per 100

bambini. Si è visto inoltre che i bambini con età inferiore a un anno rappresentavano quasi i 2/3 dei ricoverati. I pazienti con meno di un anno hanno quindi un rischio 2-3 volte maggiore di ospedalizzazione dovuta a influenza. Il 40% dei bambini considerati nello studio e il 100% di quelli gestiti in terapia intensiva avevano condizioni mediche sottostanti, soprattutto asma, malattie broncopolmonari e cardiopatie congenite. I tassi di ospedalizzazione per influenza nei bambini con tali problematiche sono risultati 2-4 volte più alti di quelli della popolazione pediatrica generale e paragonabili a quelli dei pazienti anziani con condizioni mediche ad alto rischio [34].

Per quanto riguarda l'Italia, Bosis et al. hanno rilevato che, su un totale di 223 bambini che si sono recati al pronto soccorso di Milano con evidenza di infezione influenzale acuta e isolamento del virus influenzale tra novembre 2002 e marzo 2003, il 5,4% (n = 12) ha necessitato il ricovero ospedaliero [20].

Dallo studio prospettico italiano condotto da Esposito et al. nella stagione 2008-2009, è emerso che la necessità di ricovero in ospedale è stata inversamente proporzionale rispetto all'età. Hanno infatti necessitato di ospedalizzazione l'1,5% dei bambini con meno di due anni, lo 0,7% nella fascia 2-5 anni e lo 0,4% di quelli con più di cinque anni [5].

Dai dati di Mastrolia et al. riguardanti bambini ricoverati per influenza confermata in laboratorio associata a sintomi neurologici, emerge che l'età mediana era di due anni circa (27 mesi) [21].

Con riferimento ai dati di monitoraggio delle forme gravi, emerge che dei 787 casi gravi registrati nella stagione 2018/2019, rispettivamente il 2,5 e l'1% hanno riguardato soggetti di età compresa tra zero e quattro anni e tra cinque e 14 anni. Nella stagione 2019/2020, il numero complessivo di casi gravi è stato di 167 con l'1,8% e quasi il 3% dei casi riscontrati a carico delle fasce di età 0-4 anni e 5-14 anni.

I tassi di dimissione per influenza e polmonite dei bambini di età compresa tra zero e 14 anni risultano in media pari a 22,4 e 21,1 per 10.000 negli ultimi tre anni, rispettivamente nei maschi e nelle femmine. È rilevante notare come, nel genere femminile, il dato sia sovrapponibile a quello della fascia di età 65-74 anni (23,9 per 10.000) e come, in entrambi i generi, il dato rilevato in questa fascia di età sia quello più alto dopo gli ultra 65enni. In Figura 3 e 4 si riporta il *trend* dei tassi di dimissione per genere.

Per quanto riguarda la mortalità, Rosano et al. hanno stimato il tasso di eccesso di mortalità per gruppo di età nel periodo dal 2013-2014 al 2016-2017. Sebbene la maggior parte delle morti in eccesso per influenza siano state segnalate negli ultra 65enni, anche nei più giovani si è rilevato un certo aumento: è stato infatti visto che i bambini con età inferiore ai cinque anni hanno mostrato un tasso di mortalità in eccesso nelle stagioni 2014-15 e 2016-17 (rispettivamente 1,05/100.000 e 1,54/100.000), con la fascia d'età 0-4 anni maggiormente interessata in entrambe le stagioni [22].

Fig. 3. Tassi di dimissione (per 10.000) per polmonite e influenza nella popolazione maschile.

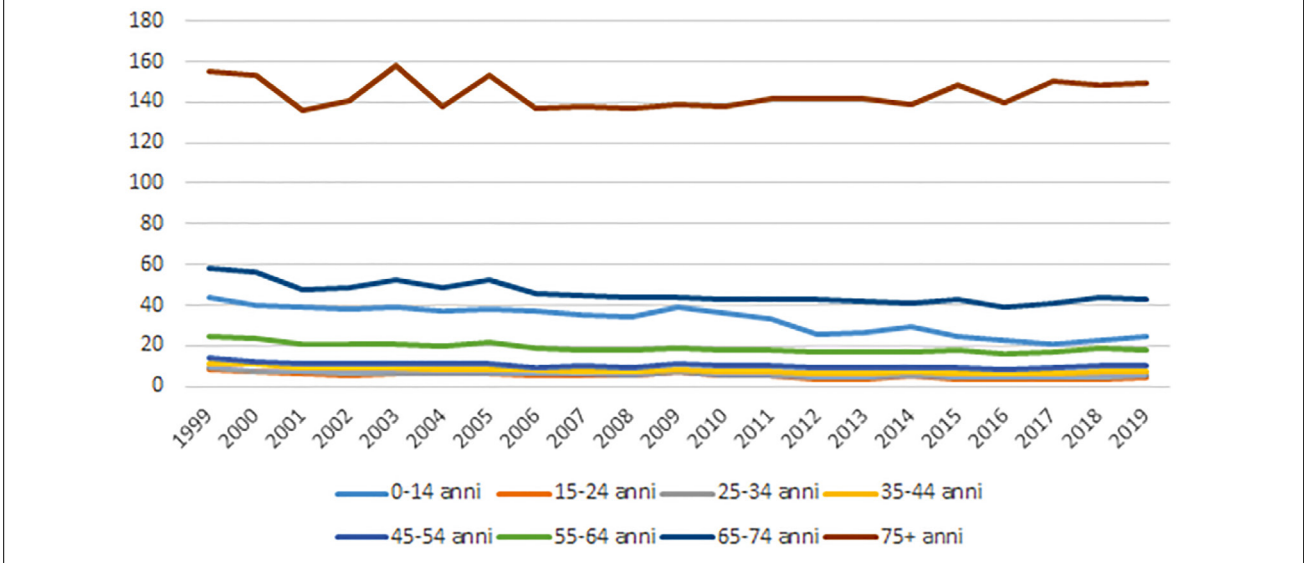
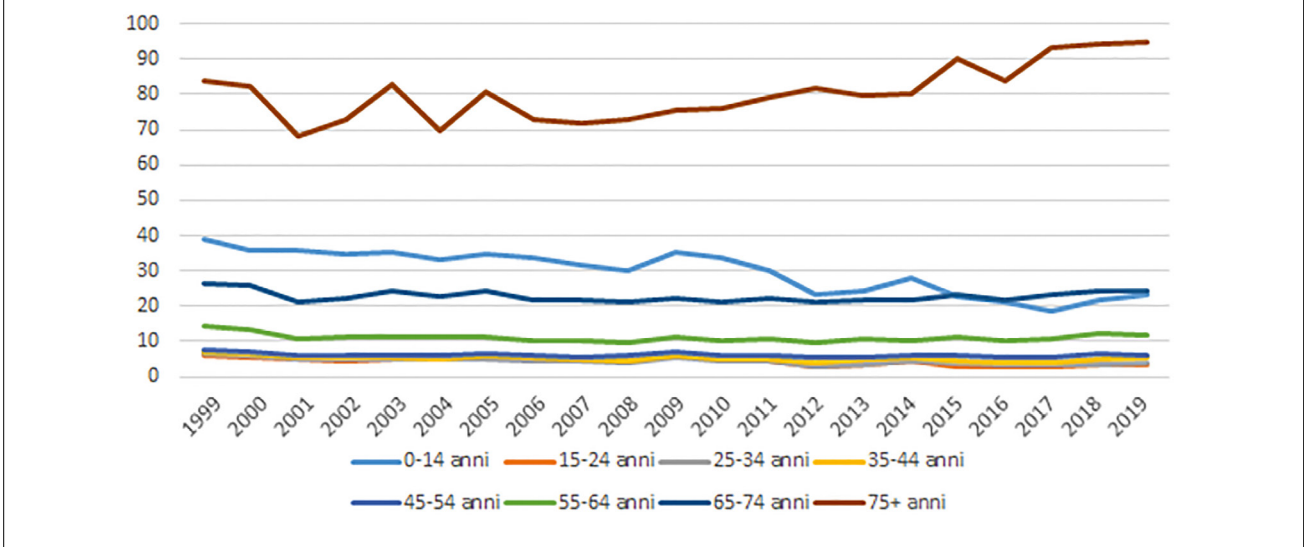


Fig. 4. Tassi di dimissione (per 10.000) per polmonite e influenza nella popolazione femminile.



Dal database *Health for All* risulta che i tassi di mortalità per influenza e polmonite si mantengono stabili a valori di 0,01-0,02 per 10.000 nella fascia di età 0-14 anni.

Contributi dei virus dell'influenza A e B

Secondo uno studio sul *burden* globale dei virus influenzali, l'incidenza delle infezioni da virus influenzale di tipo A è generalmente più alta di quella del virus B ed esita in una maggiore morbosità e mortalità rispetto a quella del tipo B [13]. Dal 1918 a oggi, i sottotipi di influenza A derivanti dalla popolazione aviaria e suina

hanno causato quattro pandemie, entrando a far parte, dopo ognuna di queste, dei ceppi responsabili delle successive epidemie stagionali di influenza [10]. L'impatto clinico dell'influenza A nella popolazione pediatrica italiana è stato approfondito in diversi lavori. Nello studio di Esposito et al. i pazienti con influenza A sono risultati più piccoli, hanno presentato una sintomatologia più severa, con febbre di grado più alto e di maggiore durata, e hanno necessitato con più frequenza rispetto ai pazienti affetti da influenza B di ulteriori approfondimenti clinici [5]. Mancinelli et al. hanno invece eseguito uno studio retrospettivo sulla stagione influenzale 2012-2013, esaminando 133 pazienti appartenenti alla fascia 0-16 anni ricoverati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Tab. I. Casi gravi e contributo dei diversi (sotto)tipi virali nelle stagioni influenzali 2018/2019 e 2019/2020.

Stagione	Classe d'età	Totale	H1N1 %	H3N2 %	A ns %	B %
2018/2019	0-4	20	65,0%	15,0%	20,0%	0,0%
2018/2019	5-14	8	37,5%	25,0%	37,5%	0,0%
2018/2019	15-49	138	71,7%	4,3%	23,2%	0,7%
2018/2019	50-64	258	79,8%	7,0%	13,2%	0,0%
2018/2019	65-74	199	65,3%	17,6%	17,1%	0,0%
2018/2019	75+	164	47,0%	36,0%	17,1%	0,0%
2019/2020	0-4	3	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%
2019/2020	5-14	5	0,0%	20,0%	0,0%	80,0%
2019/2020	15-49	26	61,5%	15,4%	11,5%	11,5%
2019/2020	50-64	62	64,5%	16,1%	17,7%	1,6%
2019/2020	65-74	36	50,0%	25,0%	19,4%	5,6%
2019/2020	75+	35	31,4%	31,4%	34,3%	2,9%

di Roma. Dallo studio si evince che il virus A determina più frequentemente sintomi respiratori che conducono a ospedalizzazione con una successiva durata media di degenza più elevata (5 giorni per il virus A rispetto ai 3 giorni per i virus B) [3].

Negli ultimi anni si sta tuttavia ponendo maggiore attenzione allo studio del *burden* dell'influenza B: Tran et al. hanno utilizzato i dati del *Canadian Immunization Monitoring Program Active* (IMPACT) di 12 centri di riferimento pediatrici per lo studio dei ricoveri attribuiti al virus B nell'arco di 8 stagioni influenzali non pandemiche (2004-2013, esclusa la pandemia 2009-2010) in bambini della fascia di età 0-16 anni. È stato osservato che, rispetto ai bambini con influenza A, i pazienti con l'influenza B hanno maggiori probabilità di richiedere l'ammissione in terapia intensiva e che la loro mortalità è superiore [19]. Uno altro lavoro internazionale ha studiato l'associazione tra virus dell'influenza B e mortalità, analizzando i dati forniti dall'*Influenza Hospitalization Surveillance Network* (FluSurv-NET) riguardo 7.671 bambini ricoverati in ospedale per influenza, dalla stagione 2011/2012 alla stagione 2016/2017. È emerso che, rispetto ai bambini con influenza A, i pazienti con influenza B hanno maggiore probabilità di avere patologie cardiologiche o neurologiche, di venire ospedalizzati e di morire in ospedale (mortalità per influenza B = 1% vs mortalità per influenza A = 0,4%, $p < 0,01$) [17].

I dati di monitoraggio delle forme gravi rilevano che il contributo dei diversi (sotto)tipi virali è variabile. I dati delle ultime stagioni influenzali per le quali è possibile avere informazioni stratificate per fasce di età sono rappresentate in Tabella I e dimostrano come, in linea con i dati per le altre fasce di età, il virus AH1N1 si sia reso responsabile del maggior numero di casi gravi in età pediatrica nella stagione 2018/2019. Al contrario, per la stagione 2019/2020, si rileva un maggior contributo del virus B, non osservato nelle altre fasce di età.

L'impatto economico dell'influenza nella popolazione pediatrica

METODI

Strategia di ricerca

È stata effettuata una revisione sistematica di letteratura consultando tre differenti database quali *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*, e utilizzando le stringhe di ricerca riportate in Tabella II. I *record* trovati sono stati inseriti in un foglio di lavoro Excel dedicato, per essere, successivamente, valutati secondo specifici criteri di inclusione/esclusione. In primo luogo, è stato effettuato un controllo dei duplicati; la selezione, in una fase iniziale, si è basata su titoli e *abstract* e, successivamente, sui testi completi degli articoli eleggibili.

Criteri di inclusione/esclusione

Gli studi eleggibili erano quelli focalizzati sull'impatto economico dell'influenza nella popolazione pediatrica/giovanile. Sono stati inclusi articoli originali e revisioni sistematiche, scritti esclusivamente in lingua inglese, condotti in Europa e che consideravano come popolazione *target* quella pediatrica/giovanile (fascia d'età 0-18 anni). Non sono stati posti limiti temporali alla ricerca, includendo dunque tutti i lavori fino al 14 aprile 2021. Per ogni database consultato, sono stati applicati dei filtri preimpostati resi disponibili dai database stessi (Tab. II). Sono stati esclusi gli studi che descrivevano l'impatto economico dell'influenza nella popolazione d'età > 18 anni e quelli riguardanti contesti extra-Europei.

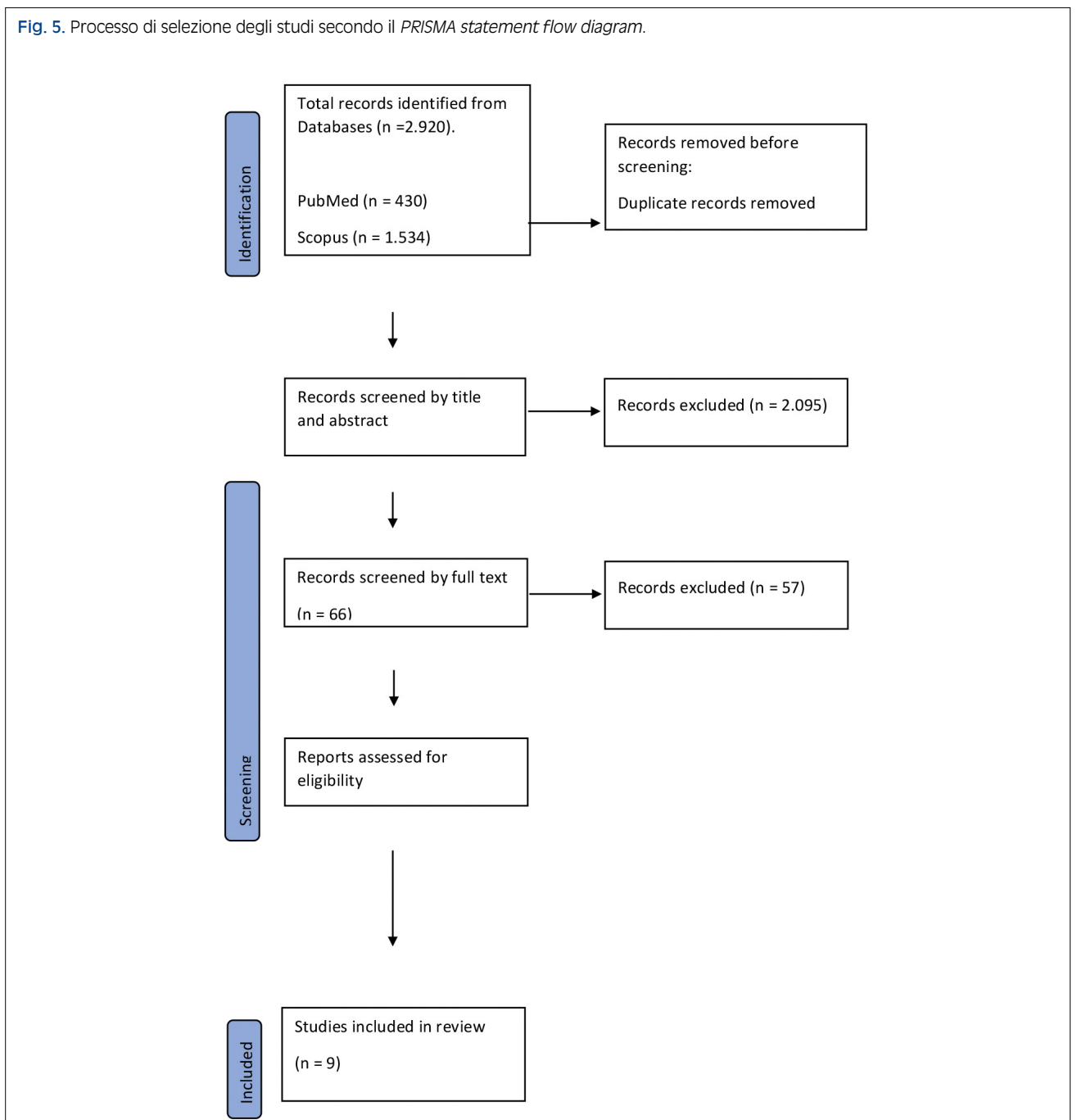
Processo di selezione ed estrazione dei dati

Tre ricercatori (L.V., F.D'A., G.E.C.) hanno esaminato, in modo indipendente, gli articoli esitati dalla ricerca bibliografica. In caso di dubbi riguardanti l'inclusione/esclusione di un lavoro, essi sono stati discussi e risolti da un ricercatore senior (G.E.C.). Dagli studi inclusi nella revisione sono state estratte le seguenti informazioni: nome del primo autore, anno di pubblicazione, paese

Tab. II. Stringhe di ricerca.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
PubMed	((("influenza, human"[MeSH Terms] OR "flu"[All Fields])) AND ("cost of illness"[MeSH Terms] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "economic burden"[All Fields]))	Humans, English, Child: birth-18 years
Web of Science	TS= (("human influenza" OR "flu" OR "influenza") AND ("child" OR "children" OR "Teenagers" OR "teenager" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "youth" OR "youths") AND ("cost" OR "costs" OR "cost analysis" OR "economic burden" OR "economic impact"))	English
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("human influenza") OR TITLE-ABS-KEY (flu) OR TITLE-ABS-KEY (influenza) AND TITLE-ABS-KEY ("child" OR "children" OR "teenagers" OR "teenager" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "youth" OR "youths") AND TITLE-ABS-KEY ("cost" OR "costs" OR "cost analysis" OR "economic burden" OR "economic impact" OR "economic analysis"))	English, Original Articles e Systematic Reviews, Fields: medicine, immunology, pharmacology

Fig. 5. Processo di selezione degli studi secondo il PRISMA statement flow diagram.



dello studio, disegno dello studio, fonte dei dati, *setting*, popolazione *target*, principali risultati relativi ai costi dell'influenza. La revisione sistematica della letteratura è stata condotta secondo le linee guida "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) 2009".

RISULTATI

La ricerca condotta sui tre database, dopo la rimozione dei duplicati, ha portato a un totale di 2.161 *record*. Dopo una prima selezione per titolo e *abstract*, sono stati analizzati 66 *full-text*. Sulla base dei criteri di inclusione/esclusione stabiliti, lo *screening* ha portato all'inclusione finale di 9 articoli (Fig. 5), di cui quattro studi retrospettivi [35-38], uno studio caso-controllo [39], due studi prospettici [5, 40] e due revisioni sistematiche [1, 6]. Le due revisioni sistematiche sono state sottoposte a un processo di *snowballing*, usando i riferimenti bibliografici e le citazioni presenti nelle revisioni al fine di identificare altri articoli che rispettassero i criteri di inclusione della presente revisione. Al termine del processo di *snowballing* nessun nuovo studio è stato incluso dal momento che gli studi europei riportati nelle revisioni sistematiche risultavano essere già inclusi nella nostra revisione sistematica.

Tra i lavori inclusi, due studi sono stati condotti in Germania, uno in Svezia, uno in Francia, uno in Belgio, due in Italia. Le due revisioni sistematiche incluse, invece, riportano dati internazionali. Quelli riferiti al contesto europeo riportano dati riguardanti Italia, Germania, Francia, Paesi Bassi, Austria, Finlandia, Spagna e Regno Unito.

Dei 7 studi primari inclusi nella nostra revisione, due riportano dati sui costi dell'influenza nel *setting* italiano [5, 35].

Lo studio retrospettivo di Lai et al. (2011) ha valutato l'impatto delle ILI in Italia durante undici stagioni influenzali (1999/00-2009/10), analizzando i dati del Sistema Nazionale di Sorveglianza dell'Influenza Italiana (INFLUNET) basato sulle segnalazioni dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS), nei mesi da ottobre ad aprile di ciascun anno considerato. La popolazione *target* era rappresentata dai bambini di età 0-14 anni. I dati fanno riferimento a nove regioni italiane: Abruzzo, Calabria, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Toscana e Umbria. Nella popolazione pediatrica considerata il costo medio stimato delle epidemie stagionali di ILI corrispondeva a € 156.555.103, con un valore massimo riportato nella stagione 2004/05 (€ 270.897.733) e un minimo in quella 2005/06 (€ 40.997.490) [35]. Il dettaglio dei costi stimati in ciascuna stagione epidemica è riportato in Tabella III.

Lo studio italiano di Esposito et al. [5], invece, aveva come obiettivo primario quello di valutare il *burden* clinico ed economico dell'influenza in una popolazione di bambini sani nella stagione influenzale 2008-2009. L'analisi economica è stata condotta tenendo conto sia della prospettiva del SSN sia quella della società. In questo studio prospettico è stato arruolato un totale di 21.986 bambini

di età < 14 anni, 6.988 dei quali con ILI e sottoposti a tampone nasofaringeo.

I casi di influenza confermata in laboratorio sono risultati associati a costi maggiori rispetto alle ILI negative alla ricerca dei virus influenzali (+32%), con un costo totale medio pari a € 131,70 e € 89,40, rispettivamente [5].

In particolare, in questo studio, sono stati analizzati i costi sanitari diretti, quali visite mediche, prescrizioni farmacologiche e ospedalizzazioni durante la stagione influenzale considerata, e i costi indiretti (perdite di produttività), in termini di numero di giornate lavorative perse dai genitori per prendersi cura dei propri figli, oltre ai costi derivati dai loro successivi contagi.

I costi che hanno contribuito maggiormente al costo totale medio dell'influenza sono risultati, per i costi indiretti, i giorni di lavoro persi dalle madri (€ 47,90) e, per i costi sanitari diretti, quelli associati alle visite pediatriche (in media circa € 33,00) e alle ospedalizzazioni (in media circa € 22,40). I casi di influenza A sono risultati significativamente più costosi dei casi di influenza B (€ 142,60 vs € 72,80) e, considerando le diverse fasce d'età del campione studiato, i bambini di età inferiore ai due anni e tra due e cinque anni hanno assorbito più del doppio delle risorse rispetto a quelli di età superiore ai cinque anni (rispettivamente € 153,20, € 148,10 e € 73,90). Le differenze emerse sono risultate principalmente correlate ai costi indiretti legati alla perdita di produttività dei genitori. Nello specifico, i giorni di lavoro persi da mamme e papà hanno determinato costi indiretti maggiori per i bambini con età inferiore ai due anni rispetto a quelli di età compresa tra due e cinque anni (€ 46,70 e € 26,60 vs € 55,60 e € 29,40, rispettivamente per i giorni di lavoro persi da mamme e papà). Per i costi sanitari diretti, invece, quelli più alti sono stati registrati, oltre che per le visite pediatriche, anche per le ospedalizzazioni, con il dato maggiore pari a € 40,80 e riferito ai bambini di età inferiore ai due anni (Tab. III).

Spostandoci dal contesto nazionale a quello europeo, ritroviamo i dati relativi a Belgio [36], Francia [40], Germania [37, 39] e Svezia [38].

Lo studio retrospettivo di Crott et al. (2014) [36] è stato condotto in Belgio negli anni 2002-2007, su una popolazione pediatrica di età compresa tra zero e sette anni. Questo studio ha considerato i costi associati alle ospedalizzazioni per influenza e alle sue eventuali complicanze e ha stimato un costo medio per ricovero dovuto a polmonite e influenza pari a € 2.207 (\pm € 1.658) per la fascia di età 0-4 anni e a € 2.390 (\pm € 1.845) per i bambini di età di 5-17 anni. In caso di comparsa di complicanze, il costo medio per ricovero ammontava a € 2.617 (\pm 2.314) per la fascia di età 0-4 anni e € 2.519 (\pm € 2.083) per i bambini di 5-17 anni di età.

Lo studio prospettico di Silva et al. (2014) [40], invece, condotto in Francia nella stagione invernale 2010-2011, ha valutato l'impatto economico, in termini di costi sanitari diretti, dell'influenza di tipo B in bambini di età inferiore a 14 anni. Il costo medio è risultato maggiore nella fascia di età 0-4 anni, con un valore pari a € 70 pro-capite contro i € 50 per la classe 5-14 anni. Anche in

questo studio è stato documentato un maggiore impatto dei costi legati alle ospedalizzazioni (€ 36,0 e € 19,80) e alle prime visite dal pediatra (€ 20,70 e € 17,10) sui costi totali legati all'influenza in entrambe le fasce di età considerate (0-4 anni e 5-14 anni).

Dati sul *burden* economico dell'influenza in Germania sono riportati nello studio retrospettivo di Ehlken et al. (2015) [37] che considera sia i costi sanitari diretti che quelli indiretti. Il costo medio totale degli episodi influenzali/ILI stimato in Germania, negli anni 2010-2012, è stato pari a € 106,00 per i bambini di 0-16 anni, di cui € 36,00 per le visite mediche, € 17,00 per le ospedalizzazioni, € 13,00 per il trattamento farmacologico, € 30,00 per visite mediche a carico del paziente e € 10,00 per i costi indiretti attribuibili alla perdita di produttività dei genitori e al costo dei trasporti. Gli Autori, inoltre, hanno stimato un costo totale medio per episodio influenzale maggiore nei bambini di età inferiore ai cinque anni (€ 124,00) rispetto ai bambini di 5-16 anni (€ 96,00). La comparsa di sintomi gravi o l'insorgenza di complicanze hanno determinato un aumento dei costi medi per singolo episodio influenzale/ILI di circa tre volte, passando da € 55,00 nei casi senza complicanze e sintomi gravi a € 149,00 nei casi con almeno una complicanza.

In un altro studio caso-controllo tedesco, condotto da Scholz et al. (2019) [39], sono stati analizzati i costi associati all'influenza nella popolazione generale, nel periodo 2012-2014. La popolazione pediatrica considerata nello studio aveva un'età compresa tra zero e 17 anni ed è stata stratificata in 4 fasce d'età: 0-1, 2-5, 6-9 e 10-17 anni.

In media i costi sanitari diretti pro-capite totali, riportati nello studio, ammontavano nelle varie fasce d'età a € 251,91 (fascia 0-1 anno), € 103,21 (fascia 2-5 anni), € 64,88 (fascia 6-9 anni) e € 76,18 (fascia 10-17 anni). È risultato, dunque, che la fascia d'età 0-1 anno assorbiva la quantità maggiore di risorse, in particolar modo per i costi legati alle ospedalizzazioni e all'insorgenza di complicanze (costi più alti per le polmoniti) (Tab. III).

Circa i pazienti trattati ambulatorialmente, i costi maggiori sono stati riscontrati nella popolazione appartenente alla fascia 10-17 anni (€ 55,62), seguita dalla fascia 0-1 anno (€ 47,99), 2-5 anni (€ 46,24) e 6-9 anni (€ 36,95). Infine, anche la spesa farmaceutica è risultata leggermente maggiore nella fascia 10-17 anni (€ 8,52). Seguono la fascia 2-5 anni (€ 7,75), la fascia 0-1 anno (€ 7,60) e la fascia 6-9 anni (€ 7,16).

Relativamente ai costi indiretti lo studio ha analizzato, per quanto di nostro interesse, esclusivamente la fascia di età 10-17 anni, per la quale i costi legati alla perdita di produttività a carico dei fondi assicurativi considerati nell'analisi ammontavano a € 251,36 settimanali.

Infine, nello studio retrospettivo di Rahmqvist et al. (2016) [38] sono stati riportati i costi dell'influenza/ILI in Svezia. Lo studio ha analizzato sia i costi sanitari diretti che quelli indiretti associati all'influenza/ILI stagionale in bambini di età compresa tra due e 17 anni, e in un intervallo temporale di sette anni (2005-2012).

I costi annuali totali per ILI ammontavano a € 400.400 per 10.000 bambini. L'assistenza primaria ha generato

i due terzi dei costi totali (63,9%), l'attività ambulatoriale un quarto (25,5%), e i ricoveri ospedalieri un decimo (10,6%). Il costo medio sanitario per settimana per 10.000 anni-persona è stato pari complessivamente a € 74.400, di cui € 7.700 (10,3%) legati a visite mediche e ricoveri ospedalieri per ILI e relative complicanze (infezioni delle alte vie respiratorie, otiti, polmoniti). L'assistenza primaria per ILI ha presentato costi settimanali per 10.000 anni-persona compresi tra € 3.500 e € 7.400, a seconda della stagione epidemica. Per i costi relativi al consumo di farmaci, sono stati considerati quattro gruppi, in accordo con la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*: antibiotici, soluzioni nasali, farmaci per tosse, farmaci per l'apparato respiratorio. Tali farmaci hanno assorbito complessivamente circa la metà (€ 23.200 per 10.000 abitanti) dei costi totali annui per le prescrizioni di medicinali effettuate e ottenute durante il periodo dello studio (€ 44.360 per 10.000 abitanti).

Inoltre, i costi di questi farmaci sono aumentati in media del 30,3% (€ 850 a settimana per 10.000 abitanti) a settimana dalla stagione pre-influenzale al picco della stagione influenzale. I costi relativi al consumo di queste quattro classi di farmaci corrispondevano al 5,8% dei costi sanitari diretti totali.

Per quanto riguarda i costi indiretti legati all'assenza dei genitori dal lavoro è stata stimata una perdita di produttività pari a € 2,2-2,6 milioni all'anno per 10.000 bambini dai due ai 17 anni. I costi indiretti annuali sono stati, quindi, da 5,2 a 6,2 volte maggiori rispetto ai costi diretti (€ 2,2-2,6 milioni vs € 0,42 milioni per 10.000 bambini all'anno).

Conclusioni

Dalle evidenze scientifiche e dai dati esaminati in questo capitolo emerge che l'età pediatrica rappresenta indubbiamente, dopo quella anziana, un'epoca della vita importante in termini di *burden* dell'influenza.

Infatti, i pazienti in età pediatrica, in particolare sotto i cinque anni di età, hanno un aumentato tasso di ospedalizzazione rispetto alla popolazione adulta; similmente, i pazienti con età inferiore ai due anni mostrano un'aumentata letalità. Tra le complicanze dell'influenza che interessano l'apparato respiratorio, le polmoniti sono quelle associate a un aumentato rischio di ospedalizzazione, particolarmente in presenza di coinfezione batterica; tra le complicanze extra-respiratorie, quelle associate a esiti più gravi sono le sequele a carico del sistema nervoso, in particolare le encefaliti associate all'influenza (AIE). Le evidenze scientifiche italiane sull'argomento provengono essenzialmente da due studi che tuttavia sono stati condotti in *setting* diversi e hanno quindi restituito risultati distinti rispetto alla frequenza delle diverse complicanze. Complessivamente però possiamo concludere che l'8% dei bambini affetti da influenza può sviluppare una bronchite e l'11-14% un'otite media. Tali complicanze riguardano prevalentemente i bambini più piccoli. Complicanze più gravi, come la polmonite, la

Tab. III. Descrizione degli studi inclusi e principali risultati sui costi legati all'influenza in età pediatrica/giovanile nel contesto nazionale ed europeo.

Primo autore (anno)	Titolo	Paese	Tipologia di studio	Fonte dei dati/setting	Popolazione target	Periodo di studio	Prospettiva analisi economica (costi sanitari diretti = SSN; costi indiretti = Società)	Risultati principali inerenti ai costi legati all'influenza
Lai (2011) [35]	Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic	Italia	Retrospektivo	Sistema Nazionale di Sorveglianza dell'Influenza Italiana (INFLUNET) a cui afferiscono i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta	Popolazione pediatrica: 0-14 anni	1999-2008	SSN	Lo studio riporta i costi totali legati alle ILI dalla stagione 1999-2000 alla stagione 2009-2010. Nel dettaglio: <ul style="list-style-type: none"> • 1999-00 € 163.184.395; • 2000-01 € 161.992.647; • 2001-02 € 231.168.261; • 2002-03 € 256.763.193; • 2003-04 € 136.164.783; • 2004-05 € 270.897.733; • 2005-06 € 40.997.490; • 2006-07 € 138.967.490; • 2007-08 € 183.963.941; • 2008-09 € 133.089.004; • 2009 € 5.704.758; • 2009-10 € 225.806.533. Il costo medio delle epidemie stagionali è pari a € 156.555.103.
Esposito (2011) [5]	Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community	Italia	Prospettivo	Setting comunitario e ospedaliero	Popolazione pediatrica di età inferiore ai 14 anni, con particolare focus riguardante le classi: < 2 anni 2-5 anni 6-13 anni	2008-2009	SSN e società	Complessivamente l'influenza confermata in laboratorio risulta essere più costosa del 32% (p < 0,001) rispetto alle ILI, soprattutto a causa dei maggiori costi indiretti legati alle giornate lavorative perse dai genitori (p < 0,05). Nello specifico il costo totale medio per l'influenza è pari a € 131,70 (€ 33 per le visite pediatriche + € 3,70 per antibiotici + € 2,40 per gli antipiretici, € 2,40 per le ospedalizzazioni + € 47,90 per i giorni di lavoro persi dalle madri + € 22,30 per la perdita di produttività dei padri). Il costo totale medio per le ILI risulta essere pari a € 89,40 (€ 30,60 per le visite pediatriche + € 4,40 per antibiotici + € 1,90 per gli antipiretici, € 22,50 per le ospedalizzazioni + € 26,70 per i giorni di lavoro persi dalle madri + 3,30 per la perdita di produttività dei padri). I casi di influenza A risultano significativamente più costosi dei casi di influenza B (€ 142,60 vs € 72,80) e l'influenza nei bambini di età < 2 anni e tra 2 e 5 anni (€ 153,20 e € 148,10 rispettivamente) è significativamente più costosa rispetto ai bambini di età > 5 anni (€ 73,90). Le differenze emerse sono principalmente legate ai costi indiretti delle giornate lavorative perse dai genitori. Nello specifico, considerando le diverse fasce d'età: <ul style="list-style-type: none"> • < 2 anni. Costi totali medi pari a € 153,20, di cui € 33,50 per le visite pediatriche, € 3,20 per gli antibiotici, € 2,40 per gli antipiretici, € 40,80 per le ospedalizzazioni, € 46,70 e € 26,60 per i giorni di lavoro persi da mamme e papà rispettivamente; • 2-5 anni. Costi totali medi pari a € 148,10, di cui € 32,90 per le visite pediatriche, € 4,00 per gli antibiotici, € 2,30 per gli antipiretici, € 23,90 per le ospedalizzazioni, € 55,60 e € 29,40 per i giorni di lavoro persi dalle mamme e dai papà rispettivamente; • 6-13 anni. Costi totali medi pari a € 73,90, di cui € 33,00 per le visite pediatriche, € 3,30 per gli antibiotici, € 2,10 per gli antipiretici, per le ospedalizzazioni € 11,50, € 19,80 e € 4,20 per i giorni di lavoro persi dalle mamme e dai papà rispettivamente.
Crott (2014) [36]	Pneumonia and influenza, and respiratory and circulatory hospital admissions in Belgium: A retrospective database study	Belgio	Retrospektivo	Belgian Minimal Hospital Summary Data. Setting ospedaliero	Popolazione pediatrica di età compresa tra i 0-17 con particolare focus riguardante le classi: 0-4 anni 5-17 anni	2002-2007	SSN	Il costo medio per ricovero dovuto a polmonite e influenza è pari a € 2.207 (± 1.658) per neonati e bambini piccoli e a € 2.390 (± 1.845) per i bambini di età 5-17 anni. Considerando la comparsa di complicanze il costo medio per ricovero ammonta a € 2.617 (± 2.314) per neonati e bambini piccoli e € 2.519 (± 2.083) per i bambini di 5-17 anni di età.
Silva (2014) [40]	Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011	Francia	Prospettivo	Sistema di sorveglianza GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe). Setting comunitario	Popolazione generale, con focus sull'età pediatrica inferiore ai 14 anni, con distinzione delle seguenti classi: 0-4 anni 5-14 anni	2010-2011	SSN	Il costo medio associato all'influenza di tipo B è pari a € 70 pro-capite per la classe 0-4 anni e € 50 pro-capite per la classe 5-14 anni. In particolare, per le due classi il dettaglio dei costi è il seguente (rispettivamente classe 0-4 e 5-14 anni): <ul style="list-style-type: none"> • prima visita dal pediatra € 20,70 e € 17,10; • vaccinazione € 0,30 e € 0,20; • seconde visite e follow-up € 3,30 e € 3,50; • visite domiciliari € 0,50 e € 0,50; • servizi di emergenza € 0,00 e € 1,20; • ospedalizzazioni € 36,0 e € 19,80; • farmaci € 6,50 e € 5,50; • test diagnostici € 2,80 e € 2,20.

(continua)

Tab. III. (segue).

Primo autore (anno)	Titolo	Paese	Tipologia di studio	Fonte dei dati/setting	Popolazione target	Periodo di studio	Prospettiva analisi economica (costi sanitari diretti = SSN; costi indiretti = Società)	Risultati principali inerenti ai costi legati all'influenza
Ehiken (2015) [37]	Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany - Results of a database analysis from May 2010 to April 2012 Infectious Disease epidemiology	Germania	Retrospettivo	Database di cartelle cliniche elettroniche (<i>IMS Disease Analyzer</i>) ottenute dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta	Popolazione pediatrica compresa tra i 0-16 anni	2010-2012	SSN e società	Il costo medio totale degli episodi influenzali/ILI è di € 106,00, di cui € 36,00 per le visite mediche, € 17,00 per le ospedalizzazioni, € 13,00 per il trattamento farmacologico, € 30,00 per visite mediche a carico del paziente, € 10,00 per i costi indiretti (perdita di produttività + trasporti). Il costo totale medio per episodio influenzale risulta maggiore nei bambini di età < 5 anni (€ 124,00) rispetto ai bambini di età 5-16 anni (€ 96). Complicanze e sintomi gravi determinano un aumento del costo medio per singolo episodio di circa 3 volte, passando da € 149 nei casi con almeno una complicanza a € 55 nei casi senza complicanze e sintomi gravi.
Rahmqvist (2016) [38]	Influenza related healthcare visits, hospital admissions, and direct medical costs for all children aged 2 to 17 years in a defined Swedish region, monitored for 7 years	Svezia	Retrospettivo	<i>Regional healthcare register</i> (HCR). Setting comunitario e ospedaliero	Popolazione pediatrica di età compresa 2-17 anni	2005-2012	SSN e società	I costi annuali totali delle ILI ammontano a € 400.400 per 10.000 bambini. L'assistenza primaria genera due terzi dei costi totali (63,9%), l'attività ambulatoriale un quarto (25,5%), e i ricoveri ospedalieri un decimo (10,6%). I costi indiretti legati alla perdita di produttività dei genitori corrispondono a € 2,2-2,6 milioni all'anno per 10.000 bambini dai 2 ai 17 anni. I costi indiretti annuali sono quindi da 5,2 a 6,2 volte maggiori rispetto ai costi diretti (€ 2,2-2,6 milioni vs € 0,42 milioni per 10.000 bambini all'anno).
Scholz (2019) [39]	Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany-a claims data analysis	Germania	Caso controllo	Dati assicurativi	Popolazione 0-60 anni Per l'ambito pediatrico sono state considerate quattro classi di età: 0-1 anni 2-5 anni 6-9 anni 10-17 anni	2012-2014	SSN e società	In media i costi diretti pro-capite totali ammontano, nelle varie fasce d'età a: <ul style="list-style-type: none"> • fascia 0-1 anni: € 251,91; • fascia 2-5 anni: € 103,21; • fascia 6-9 anni: € 64,88; • fascia 10-17 anni: € 76,18. Nel dettaglio, i costi relativi ai pazienti ospedalizzati sono: <ul style="list-style-type: none"> • fascia 0-1 anni: € 68,76; • fascia 2-5 anni: € 21,29; • fascia 6-9 anni: € 13,59; • fascia 10-17 anni: € 7,79. I costi relativi alle complicanze di otite media e polmonite sono: <ul style="list-style-type: none"> • fascia 0-1 anni: € 3,68 e € 123,87; • fascia 2-5 anni: € 0,47 e € 27,52; • fascia 6-9 anni: € 1,30 e € 8,49; • fascia 10-17 anni: € 0,15 e € 4,10. Per i pazienti trattati ambulatorialmente, i costi sono: <ul style="list-style-type: none"> • fascia 0-1 anni: € 47,99; • fascia 2-5 anni: € 46,24; • fascia 6-9 anni: € 36,95; • fascia 10-17 anni: € 55,62. La spesa farmaceutica ammonta a: <ul style="list-style-type: none"> • fascia 0-1 anni: € 7,60; • fascia 2-5 anni: € 7,75; • fascia 6-9 anni: € 7,16; • fascia 10-17 anni: € 8,52. I costi indiretti per la fascia di età 10-17 anni, legati alla perdita di produttività dei genitori ammontano a € 251,36 settimanali.

bronchiolite e il *croup* si registrano invece con frequenza inferiore.

Tra i diversi (sotto)tipi virali, il virus A è quello responsabile della maggior parte del *burden* della patologia. Tuttavia, negli ultimi decenni, il virus B ha assunto un'importanza sempre maggiore in termini di ospedalizzazioni e decessi nella popolazione pediatrica.

L'importante impatto clinico si associa a un rilevante *burden* economico che si lega tanto alle visite mediche, alle ospedalizzazioni e al consumo di farmaci, quanto alle conseguenze indirette sulle famiglie e, quindi, alla perdita di produttività dei genitori. Dalla revisione sistematica condotta risulta, infatti, che gli studi che hanno valutato il *burden* economico dell'influenza in età pediatrica/giovanile hanno tenuto conto, nella maggior parte dei casi, sia della prospettiva del SSN sia di quella della società. In Italia i dati più rilevanti sul *burden* economico

dell'influenza risalgono allo studio di Esposito et al. del 2011. Secondo quanto riportato in questo studio, i casi di influenza confermata in laboratorio sono associati a costi maggiori rispetto alle ILI negative alla ricerca dei virus influenzali (+32%). Inoltre, i costi che contribuiscono maggiormente al costo totale medio dell'influenza sono quelli indiretti dovuti ai giorni di lavoro persi dalle madri e quelli diretti dovuti alle visite pediatriche e alle ospedalizzazioni. I casi di influenza A risultano significativamente più costosi dei casi di influenza B e i bambini di età inferiore ai due anni e tra due e cinque anni risultano assorbire più del doppio delle risorse rispetto ai bambini di età superiore ai cinque anni. Le differenze emerse si correlano principalmente ai costi indiretti legati alla perdita di produttività dei genitori.

I risultati che emergono da questo capitolo sottolineano pertanto che l'influenza può essere associata a rilevan-

ti conseguenze sanitarie e socio-economiche anche in età pediatrica. Queste conseguenze giustificherebbero l'implementazione di una immunizzazione pediatrica universale così come sostenuto anche dal gruppo consultivo strategico di esperti sull'immunizzazione (*Strategic Advisory Group of Experts on immunisation*, SAGE) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che nel 2012 ha esteso la raccomandazione alla vaccinazione antinfluenzale ai bambini sotto i cinque anni di età e in particolare a quelli sotto i due anni, in quanto considerati a maggior rischio di trasmettere il virus alle altre fasce di età e, quindi, causa dell'elevato *burden* di malattia [41, 42]. Tale raccomandazione, a partire dalla stagione influenzale 2017-18, è stata accolta anche da alcuni Stati membri dell'Unione Europea quali Finlandia, Lettonia, Malta, Slovacchia, Slovenia e Regno Unito [42]. Tuttavia, ancora oggi, nella maggior parte dei Paesi europei

l'uso del vaccino antinfluenzale nei bambini sani è ancora ampiamente dibattuto e solo una minoranza dei paesi industrializzati include la vaccinazione antinfluenzale universale nei propri programmi di immunizzazione pediatrica [43].

I risultati degli studi analizzati nel presente capitolo confermano l'importante *burden* dell'influenza in età pediatrica anche nel contesto italiano, supportando l'uso della vaccinazione antinfluenzale nei bambini sani di età compresa tra i sei mesi e i cinque anni anche nella nostra realtà [5].

Negli ultimi decenni la ricerca in ambito di prevenzione dell'influenza ha portato allo sviluppo di numerosi preparati vaccinali con l'obiettivo di avere a disposizione prodotti sempre più sicuri ed efficaci. Alla luce di questi cambiamenti è, quindi, prioritario definire strategie vaccinali efficaci e calibrate per ogni fascia d'età, ivi

compresa quella pediatrica, al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e di risparmio economico e di garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Bibliografia

- [1] Federici C, Cavazza M, Costa F, Jommi C. Health care costs of influenza-related episodes in high income countries: A systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0202787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202787>
- [2] Principi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:961-8. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1227701>
- [3] Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, Raucci U, Reale A, Menichella D, Russo C. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012-2013 influenza season in Italy. *BMC Infect Dis* 2016;16:6. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1333-x>
- [4] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A, Trippi F, Ferriero AM, Lisi GC. [The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra® in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2018;59(1 Suppl 1):E1-86.
- [5] Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, Pelucchi C, Giaquinto C, Principi N. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect* 2011;62:379-87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.015>
- [6] Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:968. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-968>
- [7] Danishyar A, Ashurst JV. Acute Otitis Media. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021 Jan. 2021 Mar 16.
- [8] Gordon A, Reingold A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr Epidemiol Rep* 2018;5:1-9. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0136-1>
- [9] Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394-403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
- [10] Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
- [11] Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr* 2017;84:139-43. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2232-x>
- [12] Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, Monto AS. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: A systematic and narrative review. *Vaccine* 2018;36:141-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.018>
- [13] Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, Simmerman JM, Gordon A, Sato M, Howie S, Krishnan A, Ope M, Lindblade KA, Carosone-Link P, Lucero M, Ochieng W, Kamimoto L, Dueger E, Bhat N, Vong S, Theodoratou E, Chittaganpitch M, Chimah O, Balmaseda A, Buchy P, Harris E, Evans V, Katayose M, Gaur B, O'Callaghan-Gordo C, Goswami D, Arvelo W, Venter M, Briese T, Tokarz R, Widdowson MA, Mounts AW, Breiman RF, Feikin DR, Klugman KP, Olsen SJ, Gessner BD, Wright PF, Rudan I, Broor S, Simões EA, Campbell H. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)
- [14] Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr* 2014;173:265-76. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2023-6>
- [15] Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372-93. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
- [16] Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 2014;58:1149-55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu005>
- [17] Garg S, O'Halloran A, Cummings CN, Chai SJ, Alden N, Yousey-Hindes K, Anderson EJ, Ryan P, Collins J, Smelser C, Blog D, Felsen CB, Billing L, Thomas A, Talbot HK, Spencer M, Lynfield R, Reed C. Influenza B Hospitalizations Are Associated With Mortality in Children, FluSurv-NET, 2011-2017. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(Suppl 1):S748-9.
- [18] Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, Lilleker J, Lunn M, McKee D, Peake D, Pysden K, Roberts M, Carrol ED, Lim M, Avula S, Solomon T, Kneen R. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014;58:775-84. <https://doi.org/10.1093/cid/cit922>
- [19] Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, Jadvji T, Lee L, Mersereau T; members of the Canadian Immunization Monitoring Program Active. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics* 2016;138:e20154643. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4643>
- [20] Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75:101-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.20243>
- [21] Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis* 2019;19:1012. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4636-5>
- [22] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, Ricciardi W, Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>
- [23] Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, Licht DJ, Luan XQ, Coffin SE. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005;294:2188-94. <https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2188>
- [24] Wrighth PF. Influenza viruses. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011.
- [25] Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, Meek J, Hadler J, Arnold KE, Ryan P, Lynfield R, Morin C, Baumbach J, Zansky S, Bennett NM, Thomas A, Schaffner W, Kirschke D, Finelli L; Emerging Infections Program (EIP) Network. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:585-90. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181d411c5>
- [26] Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, Kainulainen L, Puhakka T, Jartti T, Toikka P, Lehtinen P, Routi T, Juven T. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369-73. <https://doi.org/10.1086/424527>
- [27] Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:160-4. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000199265.90299.26>
- [28] Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, Fouilhoux A, Gillet Y, Denis A, Chapuis F, Lina B, Floret D. Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency

- department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10 Suppl):S218-22. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000092191.78339.1a>
- [29] Angeloni S. Indagine prospettica sull'epidemiologia delle otite medie e del carriage da *S.pneumoniae* in età pediatrica: una esperienza italiana. In: *Atti del XX Congresso Nazionale di Antibioticoterapia in età pediatrica*, Milano 2001.
- [30] Whitworth JR, Mack CL, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Sokol RJ. Acute hepatitis and liver failure associated with influenza A infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:536-8. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000232332.00677.3d>
- [31] Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003;28:225-32. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(03\)00119-7](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(03)00119-7)
- [32] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0). Erratum in: *Lancet* 2013;381:628.
- [33] Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, Chen J, Foppa IM, Gargiullo P, Bresee J, Singleton JA, Fry AM. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics* 2017;139:e20164244. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4244>
- [34] Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernández MB, Marín MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:596-601. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000220208.59965.95>
- [35] Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, Gasparini R. 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. <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14607>
- [36] Crott R, Pouplier I, Roch I, Chen YC, Closon MC. Pneumonia and influenza, and respiratory and circulatory hospital admissions in Belgium: a retrospective database study. *Arch Public Health* 2014;72:33. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-33>
- [37] Ehken B, Anastassopoulou A, Hain J, Schröder C, Wahle K. Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany--results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *BMC Public Health* 2015;15:578. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1885-0>
- [38] Rahmqvist M, Gjessing K, Faresjö T. Influenza-related healthcare visits, hospital admissions, and direct medical costs for all children aged 2 to 17 years in a defined Swedish region, monitored for 7 years. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4599. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004599>
- [39] Scholz S, Damm O, Schneider U, Ultsch B, Wichmann O, Greiner W. Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany - a claims data analysis. *BMC Public Health* 2019;19:1090. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7458-x>
- [40] Silva ML, Perrier L, Späth HM, Grog I, Mosnier A, Havet N, Cohen JM; IBGP team. Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011. *BMC Public Health* 2014;14:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-56>
- [41] World Health Organization (WHO). WHO Position Paper. Influenza vaccines: Weekly epidemiological record 2005;33:277-88. Disponibile online: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf?ua=1> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [42] European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States - Overview of vaccine recommendations for 2017-2018 and vaccination coverage rates for 2015-2016 and 2016-2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf> (ultimo accesso: 28 giugno 2021).
- [43] Rizzo C, Rezza G, Ricciardi W. Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:693-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1367463>

Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione giovanile

ROSANNA TINDARA MICALE¹, DAVIDE FRUMENTO¹, DANIELA AMICIZIA^{1,2}, PIERO LUIGI LAI^{1,2}, DONATELLA PANATTO^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova;

² Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova

Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca in ambito di prevenzione dell'influenza ha portato allo sviluppo di numerosi preparati vaccinali con l'obiettivo di avere a disposizione prodotti sempre più sicuri ed efficaci e appositamente studiati per le diverse fasce di età con l'obiettivo di massimizzare i risultati in termini di salute, di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Poiché il presente report HTA ha l'obiettivo di valutare l'introduzione per la stagione 2021/2022 della vaccinazione contro l'influenza con il vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra[®] nella popolazione italiana di età compresa tra 2 e 18 anni, nel capitolo sono analizzati solo i vaccini attualmente disponibili [vaccini quadrivalenti prodotti su uova (QIVe) e vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc)] per i bambini/adolescenti a esclusione del vaccino vivo attenuato quadrivalente (Q/LAIV), trattato separatamente nel capitolo 5.

Le attuali evidenze scientifiche sono state valutate criticamente al fine di fornire al lettore una panoramica sui dati di immunogenicità, efficacia, *effectiveness* e sicurezza. A tal fine sono state analizzate le revisioni siste-

matiche e meta-analisi e, in assenza di queste forme di ricerca secondaria, sono stati valutati gli studi pubblicati dalla stagione 2017/2018.

Occorre precisare che, le raccomandazioni per la stagione 2021/2022 [1] indicano che la vaccinazione è raccomandata per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi senza controindicazioni al vaccino e inseriscono tra i gruppi prioritari i bambini di età inferiore ai 5 anni per il loro rischio di sviluppare forme gravi di influenza. Inoltre, è sottolineata l'importanza di immunizzare i bambini da 6 mesi a 6 anni al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani. Attualmente, molti Regioni offrono gratuitamente la vaccinazione a bambini e adolescenti sani in stretta collaborazione con i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS).

Pertanto, risulta evidente che per ottenere il massimo beneficio dalla campagna di immunizzazione stagionale occorre prevedere un ampliamento dell'offerta vaccinale a livello nazionale che comprenda i bambini e gli adolescenti sani, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio.

In Tabella I sono riportati i vaccini disponibili in Italia per i soggetti 6 mesi-18 anni [1].

Tab. I. Vaccini disponibili in Italia per la popolazione pediatrica (6 mesi-18 anni).

Età	Vaccini disponibili	Modalità di somministrazione e dosi
6 mesi-9 anni	QIVe	Iniezione intramuscolare <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosi (0,5 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini vaccinati per la prima volta • 1 dose (0,5 ml) in bambini già vaccinati negli anni precedenti
2-9 anni	QIVc	Iniezione intramuscolare <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosi (0,5 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini vaccinati per la prima volta • 1 dose (0,5 ml) in bambini già vaccinati negli anni precedenti
	Q/LAIV	Spray nasale <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosi (0,2 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini vaccinati per la prima volta • 1 dose (0,2 ml) in bambini già vaccinati negli anni precedenti
10-18 anni	QIVe	Iniezione intramuscolare <ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,5 ml)
	QIVc	Iniezione intramuscolare <ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,5 ml)
	Q/LAIV	Spray nasale <ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,2 ml)

Evoluzione dei vaccini influenzali

Il primo virus influenzale A fu isolato nel 1933 e tre anni dopo Smorodintseff sviluppò il primo vaccino antinfluenzale con virus vivo attenuato. Nel 1940, fu isolato un virus influenzale antigenicamente diverso dal virus A denominato “influenza B” e da quel momento fu evidente che un vaccino bivalente era necessario per fornire un’adeguata protezione contro entrambi i ceppi virali [2-6]. Nel 1942 furono testate sull’uomo 10.000 dosi del primo vaccino bivalente, contenente i ceppi virali A/PR8 e B/Lee e, nel 1945 fu autorizzato negli Stati Uniti il primo vaccino antinfluenzale bivalente [6]. Nel 1958 fu isolato il virus A/H2N2 e dieci anni dopo il virus A/H3N2. Apparve subito evidente l’estrema variabilità dei virus influenzali e la conseguente necessità di modificare regolarmente la composizione dei vaccini antinfluenzali, selezionando i ceppi virali in base ai nuovi virus emergenti. Il vaccino divenne trivalente dal 1968 e conteneva due ceppi del virus A (H1N1 e H3N2) e l’unico ceppo B a quel tempo noto [6].

Furono seguite due linee di sviluppo: la prima basata sull’utilizzo di virus vivi attenuati e la seconda basata su vaccini inattivati o uccisi. Successivamente fu fondamentale la possibilità di ricorrere alla manipolazione genetica dei ceppi influenzali, che permise la crescita relativamente rapida del virus nelle uova embrionate di pollo [2-7].

Dal 1971 la manipolazione genetica fu utilizzata per l’aggiornamento stagionale del vaccino e, successivamente, furono utilizzate tecnologie innovative, come la centrifugazione zonale e la frammentazione del virus con etere, al fine di concentrare gli antigeni e limitare al minimo la presenza di sostanze estranee [2-8].

Dal 1973 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblica annualmente le raccomandazioni contenenti la composizione dei vaccini influenzali per la stagione successiva, sulla base delle informazioni epidemiologiche e virologiche acquisite dalla rete dei laboratori nazionali accreditati. Tale sistema permette di monitorare costantemente l’andamento globale dell’influenza e di individuare precocemente le varianti antigeniche che con maggiore probabilità predomineranno nello scenario epidemiologico futuro. Il vaccino è, pertanto, allestito con una visione prospettica.

Dal 1999 l’OMS pubblica due raccomandazioni stagionali, una per l’emisfero nord a febbraio e l’altra per l’emisfero sud a settembre per fornire con sufficiente anticipo alle aziende produttrici le informazioni utili per la produzione dei preparati vaccinali [2-9]. Tuttavia, le mutazioni dei ceppi circolanti, causate dall’elevata variabilità dei virus influenzali, determinano una riduzione dell’efficacia vaccinale sul campo (*effectiveness*) associata alla mancata corrispondenza tra i ceppi vaccinali e i ceppi circolanti. Questo fenomeno è definito *mismatch* ed è alla base del rationale che ha portato allo sviluppo dei vaccini quadrivalenti [2, 9] contenenti i due *lineages* B attualmente conosciuti. Prima del 1985, circolava un unico *lineage* B. Nel 1987, il virus B/Victoria/2/87 sostituì il precedente virus B in tutto il mondo

e divenne il ceppo B dominante per diversi anni prima della comparsa, negli anni ‘90, del ceppo B/Yamagata/16/88. Per quasi dieci anni, il ceppo Yamagata fu il ceppo B dominante in tutto il mondo, ma nel 2002 il ceppo Victoria ricomparve e, inaspettatamente, il nuovo virus non sostituì il precedente e i due ceppi iniziarono a co-circolare [2, 5, 6]. Attualmente, il ceppo B dominante varia in base alla stagione e all’area geografica. Pertanto, è evidente come sia difficile prevedere quale ceppo B circolerà durante la stagione influenzale successiva e, di conseguenza, dal decennio 2000-2010 le aziende produttrici iniziarono a sviluppare vaccini quadrivalenti con l’obiettivo di superare il problema del *mismatching* dei *lineages* B, fenomeno osservato di frequente nel mondo [10-14].

In Italia, il primo QIV è stato commercializzato nella stagione 2015/2016 [15].

Il meccanismo d’azione dei vaccini influenzali consiste nel “mimare” l’infezione naturale; infatti, la capacità protettiva è solitamente misurata tramite la quantificazione degli anticorpi neutralizzanti il virus. Evidenze dimostrano che la presenza di anticorpi contro emoaagglutinina (HA) è correlata con la protezione verso l’infezione. Gli anticorpi indotti dalla somministrazione dei vaccini inattivati sono diretti contro HA e neuraminidasi (NA); tuttavia, sono quelli rivolti contro HA che svolgono il ruolo principale nel conferire la protezione. La risposta anticorpale inizia dopo 2-6 giorni dall’immunizzazione e aumenta sino a raggiungere un picco dopo circa 2 settimane. Il livello anticorpale decresce nel tempo e, pertanto, si raccomanda la vaccinazione prima dell’inizio di ogni stagione invernale [5, 16]. La risposta immune è dominata dalle immunoglobuline di classe G (IgG), prevalentemente di tipo 1 e, a concentrazioni minori, da quelle di classe M (IgM) e da quelle di classe A (IgA) [17]. Oltre alla risposta umorale, anche quella cellulare riveste un ruolo importante; in seguito alla vaccinazione si verifica un aumento delle cellule B differenziate in cellule secernenti anticorpi e cellule CD4+ con azione citotossica, che insieme ad altri meccanismi permettono di contrastare l’infezione [18-20].

Principali caratteristiche dei vaccini antinfluenzali quadrivalenti attualmente disponibili in Italia per la popolazione pediatrica

VACCINI QUADRIVALENTI INATTIVATI PRODOTTI SU UOVA

Attualmente, tre *brand* sono registrati, di cui due QIVe a virus frammentato e uno a subunità. Le loro caratteristiche principali sono riportate in Tabella II [21-23].

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO PRODOTTO SU COLTURA CELLULARE

Attualmente, la maggior parte dei vaccini antinfluenzali sono prodotti a partire da virus coltivati su uova embrionate di pollo mediante una tecnica risalente agli anni ‘40

Tab. II. Caratteristiche dei vaccini quadrivalenti prodotti su uova disponibili in Italia.

Caratteristica	Fluarix® Tetra [21]	Vaxigrip Tetra® [22]	Influvac® S Tetra [23]
Denominazione	Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, virus <i>split</i> (frammentato)		Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, antigene di superficie
Composizione antigenica	Virus frammentati di quattro ceppi virali (coltivati in uova embrionate di pollo) appartenenti a A (H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo		Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) di quattro ceppi virali (coltivati in uova embrionate di pollo) appartenenti a A (H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo
Adiuvante	Nessuno		
Eccipienti	Cloruro di sodio, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, potassio fosfato monobasico, cloruro di potassio, cloruro di magnesio esaidrato, α-tocoferolo succinato acido, polisorbato 80, ottoxinololo 10 e acqua per preparazioni iniettabili	Cloruro di sodio, cloruro di potassio, sodio fosfato dibasico diidrato, potassio diidrogeno fosfato e acqua per preparazioni iniettabili	Cloruro di potassio, potassio diidrogeno fosfato, fosfato disodico diidrato, cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, magnesio cloruro esaidrato e acqua per preparazioni iniettabili
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile (incolore e lievemente opalescente) in siringa pre-riempita	Sospensione iniettabile (opalescente incolore dopo l'agitazione) in siringa pre-riempita	Sospensione iniettabile (incolore) in siringa pre-riempita
Indicazioni (età)	≥ 6 mesi		≥ 3 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare. Per i bambini d'età 6 mesi-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea. Per i bambini d'età 6 mesi-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea profonda

del secolo scorso [4, 24]. Nonostante il diffuso utilizzo di tale tecnica essa presenta alcune criticità associate principalmente: 1) allo sviluppo di mutazioni adattative del virus influenzale umano all'uovo durante la crescita (fenomeno *egg-adaptive*), le quali possono determinare una riduzione dell'*effectiveness* del vaccino [4, 25-29]; 2) al tasso di produzione imprevedibile e altamente variabile da ceppo a ceppo che richiede elevate quantità di uova embrionate [4, 25, 26]; e 3) ai processi di manipolazione aperti che potrebbero determinare rischi di contaminazione ed esposizione pericolose ad aerosol [4, 30]. Infine, i vaccini prodotti su uova non sono utilizzabili per soggetti allergici alle stesse.

Sulla base di queste valutazioni, l'OMS [31] ha evidenziato la necessità di: 1) investigare e ottimizzare nuove tecnologie produttive come le colture cellulari e i vaccini ricombinanti; 2) sviluppare nuovi vaccini capaci di offrire una migliore *performance* in termini di efficacia e durata di protezione; 3) produrre vaccini in modo più rapido ed efficiente; e 4) ridurre il rischio di eventi avversi legati a reazioni allergiche alle uova.

In risposta a queste esigenze, nei primi anni 2000 la ricerca si è concentrata sulle piattaforme di coltura cellulare, le quali offrono vantaggi rispetto alla tradizionale produzione su uova. La scelta della linea cellulare per la produzione di vaccini antinfluenzali inattivati si basa su determinati criteri. Principalmente essa deve essere permissiva per diversi isolati di virus influenzale e deve consentire la crescita del virus a titolo elevato. La linea

cellulare di mammifero 33016PF *Madin-Darby Canine Kidney* (MDCK) si è dimostrata idonea perché altamente selettiva per la crescita dei virus influenzali e con ottimali proprietà anche per la replicazione dei virus A/H3N2. Inoltre, poiché la crescita delle cellule MDCK e la propagazione dei virus influenzali avvengono in bioreattori (o fermentatori chiusi), il rischio di contaminazione è minimo [4, 25, 26].

Il primo vaccino antinfluenzale trivalente inattivato derivato da colture cellulari MDCK è stato autorizzato in Europa nel 2007 e negli Stati Uniti nel 2012 [4]. La produzione prevedeva una prima fase di coltura in uova embrionate di pollo e una successiva propagazione su linea cellulare MDCK. Successivamente, la formulazione quadrivalente è stata autorizzata da FDA nel 2016. Tuttavia, entrambi i vaccini erano prodotti con virus coltivati almeno in parte in uova embrionate di pollo e, pertanto, nell'antigene vaccinale erano verosimilmente ancora presenti mutazioni associate all'adattamento alle uova [4].

Nell'agosto 2016, il vaccino ha ricevuto un'approvazione supplementare da FDA per l'uso dei *Candidate Virus Vaccines* (CVVs) isolati e propagati nella linea MDCK in uno dei due centri WHO-CCs (*Centers of Disease Control and Prevention* negli Stati Uniti e il *Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory* in Australia). Ciò ha permesso la produzione del ceppo A/H3N2 di derivazione completamente cellulare. Nel 2017, per la prima volta, è stato somministrato un vaccino antin-

fluenzale stagionale quadrivalente a milioni di persone negli Stati Uniti, contenente il ceppo A/H3N2 derivato da colture puramente mammifere [4] e dalla stagione 2019/2020 tutti e quattro i ceppi vaccinali sono di derivazione cellulare, come da indicazioni dell'OMS.

In Italia, dalla stagione 2019/2020 è disponibile il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare. Le caratteristiche principali sono riportate in Tabella III [24]. Dalla stagione 2021/2022, il vaccino potrà essere somministrato a soggetti di età ≥ 2 anni.

Immunogenicità, efficacia teorica e sul campo

IMMUNOGENICITÀ

Nel secolo scorso, alcuni studi evidenziarono che un numero limitato di persone con titoli anticorpali emoagglutinino-inibenti > 40 poteva sviluppare l'influenza [3-5]. Grazie a queste acquisizioni, i titoli anticorpali determinati tramite il test d'inibizione dell'emoagglutinazione (*HemAgglutination Inhibition*, HAI) $\geq 1:40$ sono ritenuti associati a una riduzione del 50% del tasso di infezione [32]. Il test HAI è considerato il *gold standard*, infatti tale metodica è quella richiesta dall'ente regolatorio statunitense per soddisfare i criteri CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) di immunogenicità dei vaccini antinfluenzali [33] e solo pochi studi considerano test sierologici alternativi come la microneutralizzazione e l'emolisi singola radiale. Questi ultimi sono utilizzati in aggiunta all'HAI e, comunque, correlavano significativamente con quest'ultimo. È importante considerare che titoli anticorpali $\geq 1:40$ sono ritenuti associati a una riduzione del 50% del tasso di infezione negli adulti mentre nei bambini titoli anticorpali ≥ 110 potrebbero essere più appropriati [34].

L'immunogenicità è suddivisa in assoluta e relativa. L'immunogenicità assoluta di ciascun vaccino è quantificata considerando l'incremento medio dei titoli HI post-/pre-vaccinazione (*Mean-Fold Increase*, MFI), i tassi di sierconversione (*SeroConversion Rate*, SCR) e i tassi di sieroprotezione (*SeroProtection Rate*, SPR). Per l'analisi qualitativa degli *outcome* di immunogeni-

cità assoluta gli studi utilizzano i criteri europei predisposti da CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) e i criteri statunitensi predisposti da CBER [2-5]. Relativamente all'immunogenicità relativa gli studi considerano: la differenza delle medie geometriche dei titoli anticorpali (*Geometric Mean Titer*, GMT) dei vaccini di interesse rispetto a quelli in comparazione, il rischio relativo (RR) di sierconversione e di sieroprotezione in seguito alla vaccinazione con il prodotto vaccinale in studio rispetto ai vaccini in comparazione. Il RR significativamente maggiore di 1 indica una migliore *performance* del vaccino oggetto di studio rispetto al comparatore.

VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI INATTIVATI PRODOTTI SU UOVA

Numerosi studi clinici controllati hanno dimostrato un buon livello di immunogenicità nei bambini, negli adulti e negli anziani [4] ma, poiché, il presente report HTA è focalizzato sulla vaccinazione della popolazione pediatrica sono stati analizzati e valutati criticamente solo i dati riferiti a quest'ultima classe di età.

La revisione sistematica di Panatto et al. sui QIVe, pubblicata all'interno del report HTA del vaccino QIVc [4], è attualmente la più aggiornata (arco temporale 1/1/2005-5/6/2019). Gli autori hanno suddiviso la popolazione pediatrica in 3 gruppi di età: 35 mesi, 3-8 anni e 9-17 anni e hanno evidenziato che tutti gli studi hanno analizzato solo la risposta immune verso i ceppi A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata omologhi. Inoltre, la maggior parte degli studi esaminati riguardava la popolazione di età 6-35 mesi, seguita da quella 3-8 e 9-17 anni. Dei 56 studi inclusi, la maggior parte dei quali *Randomized Clinical Trials* (RCTs), 17 hanno riportato dati di immunogenicità assoluta e le stime meta-analitiche riferite ai tassi di sierconversione variavano tra il 49 e l'81%, mentre quelle relative ai tassi di sieroprotezione ricadevano nell'intervallo 72-99%. È stata osservata una relazione negativa tra la fascia di età e la sierconversione, con una maggior propensione a sierconvertire dei bambini più piccoli. Contrariamente, la valutazione di sieroprotezione ha evidenziato una tendenza opposta, poiché i bambini di età 9-17 anni presentavano valori

Tab. III. Caratteristiche principali del vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare.

Caratteristica	Flucelvax® [24]
Denominazione	Vaccino influenzale quadrivalente inattivato, antigene di superficie prodotto in coltura cellulare
Composizione antigenica	Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) inattivati di quattro ceppi virali propagati in cellule MDCK appartenenti a A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata (aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'emisfero nord) in quantità di 15 µg di emoagglutinina di ciascun ceppo
Adiuvante	Nessuno
Eccipienti	Sodio cloruro, potassio cloruro, magnesio cloruro esaidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, potassio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita. Liquido da limpido a leggermente opalescente
Indicazioni (età)	≥ 2 anni
Posologia e modo di somministrazione	Una dose da 0,5 ml per via intramuscolare Per i bambini di età 2-9 anni non precedentemente vaccinati: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane

Tab. IV. Studi di immunogenicità relativi ai vaccini QIVe nella popolazione pediatrica pubblicati nel periodo giugno 2019-giugno 2021.

Disegno dello studio	Outcome	Area geografica	Stagione	Popolazione	Vaccini utilizzati	Soggetti arruolati	Ref.
Randomizzato doppio cieco	Immunogenicità e sicurezza	Europa	2016/2017	3-17 anni	QIVe vs TIV	1.223 (1.200 vaccinati)	[34]
Randomizzato in aperto	Immunogenicità e sicurezza	Messico	2017/2018	6 mesi-17 anni	QIVe singola dose vs QIVe multi-dose	302 (272 vaccinati)	[35]
Randomizzato controllato	Immunogenicità assoluta	Stati Uniti	2018	4 -20 anni	QIVc vs QIVe	171 (di cui 144 vaccinati)	[36]
Randomizzato controllato	Immunogenicità e sicurezza	Stati Uniti/ Canada	2018/2019	6 mesi - < 18 anni	QIVe e QIV ad alto dosaggio	665 (di cui 661 vaccinati)	[37]

più elevati. Relativamente ai dati di immunogenicità relativa, in tutti gli studi, i comparatori erano vaccini TIVe (QIVe vs TIVe-Vic e QIVe vs TIVe-Yam). Gli autori sono giunti alla conclusione che i vaccini QIVe non erano statisticamente inferiori ai TIVe per tutti i 4 ceppi condivisi, mentre erano sempre statisticamente superiori rispetto ai TIVe per i ceppi non condivisi indipendentemente dal *lineage* e parametro [4].

Al fine di aggiornare le evidenze di immunogenicità disponibili è stata effettuata una ricerca bibliografica sui principali motori di ricerca (*pubmed, scopus, google scholar*) per individuare gli studi pubblicati nel periodo compreso tra giugno 2019 e giugno 2021 riportanti dati riferiti ai vaccini QIVe commercializzati in Italia. Sono stati individuati 4 studi (Tab. IV).

L'obiettivo dello studio clinico randomizzato di Vesikari et al. del 2020 [34] condotto in 28 centri europei (Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Lituania e Polonia) tra il 2 settembre 2016 e il 14 aprile 2017, era dimostrare la non inferiorità del QIVe rispetto a un vaccino TIVe. La popolazione studiata era costituita da bambini e adolescenti sani di età compresa tra i 3 e i 17 anni. I soggetti erano considerati "vaccinati" se avevano completato il ciclo vaccinale (1 dose in soggetti di età ≥ 9 anni e 2 dosi a distanza di 1 mese in bambini di età < 9 anni). La coorte di studio è stata stratificata con un rapporto 2:1 per gruppo di età [bambini piccoli (3-8 anni) e bambini più grandi e adolescenti (9-17 anni)] e, in entrambi i gruppi di età, i soggetti erano assegnati in modo casuale a ricevere QIVe, TIVe (B Victoria) e TIVe (B Yamagata). 1.200 sono stati arruolati e vaccinati. In particolare, 402 individui hanno ricevuto una o due dosi di QIVe, 404 e 394 bambini hanno ricevuto una o due dosi del vaccino TIVe (B Victoria) o TIVe (B Yamagata) sulla base della loro storia vaccinale (precedentemente vaccinati o *naïve*). Lo studio ha dimostrato la non inferiorità del vaccino QIVe rispetto alle due formulazioni TIVe per i ceppi condivisi e la superiorità per il ceppo B non condiviso. È stato osservato che più del 75% dei soggetti vaccinati con QIVe aveva titoli anticorpali $\geq 1:160$ per ogni *strain* influenzale.

Lo studio di fase III di Ojeda et al. [35] randomizzato, in aperto, è stato condotto per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di un vaccino QIVe in formato multi dose (*multi-dose vial*, MDV), contenente tiomersale

rispetto al formato a dose singola (*pre-filled syringe*, PFS) senza tiomersale. Lo studio ha arruolato 302 soggetti (121 soggetti di età compresa tra 6 e 35 mesi, 59 di età compresa tra 3 e 8 anni e 122 di età compresa tra 9 e 17 anni) tra il 19 dicembre 2017 e il 19 gennaio 2018. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 per ricevere QIVe-MDV (N = 153) o QIVe-PFS (N = 149). Complessivamente, non è stata osservata alcuna differenza nei titoli anticorpali al *baseline*, nessuna differenza tra i gruppi studio e i titoli anticorpali per tutti gli *strain* vaccinali erano $\geq 4,9$ volte rispetto ai valori al *baseline*. Nei soggetti di età compresa tra 6 e 35 mesi, i titoli anticorpali HAI post-vaccinazione (misurati dopo 28 giorni dalla seconda dose) erano ≥ 24 volte rispetto ai titoli basali in entrambi i gruppi per tutti i ceppi e almeno l'88% dei riceventi QIVe-MDV e l'87% dei riceventi QIVe-PFS avevano titoli post-vaccinazione $\geq 1:40$ per ciascun ceppo. I titoli HAI post-vaccinazione per tutti i ceppi erano superiori ai titoli basali anche nei soggetti di età compresa tra i 3 e gli 8 anni e 9 e 17 anni e tutti i soggetti avevano titoli anticorpali post-vaccinazione $\geq 1:40$. Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio controllato e randomizzato di Moehling et al. [36]. L'obiettivo era il confronto della risposta anticorpale sierologica del vaccino QIVc con un vaccino QIVe nella stagione influenzale 2018/2019 in bambini di età 4-20 anni. La maggior parte dei soggetti arruolati avevano titoli anticorpali elevati al giorno 0 e i dati d'immunogenicità assoluta relativi al vaccino QIVe hanno evidenziato che al giorno 28 la percentuale di soggetti con titoli anticorpali ($\geq 1:40$) era pari al 99% per A/H1N1; 100% per A/H3N2; 96% per B/Victoria e 97% per B/Yamagata. Considerando come valore di riferimento $\geq 1:110$ la percentuale di soggetti con titoli superiori era l'80% per A/H1N1; 99% per A/H3N2; 49% per B/Victoria e 56% per B/Yamagata. Un recentissimo studio, pubblicato nel 2021 da Chang et al. [37] ha riportato il dato di immunogenicità assoluta riferito al vaccino QIVe all'interno di uno studio di confronto con il vaccino quadrivalente inattivato *high-dose* (QIVe-HD), somministrato in una o due dosi, a tre dosaggi differenti in bambini di età compresa tra 6 mesi e < 18 anni. Lo studio è stato condotto tra il 9 ottobre 2018 e il 18 marzo 2019 e sono stati arruolati e randomizzati 665 partecipanti di cui 661 vaccinati in precedenza. In particolare: i partecipanti di età compresa tra

9 e 17 anni e i partecipanti precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 mesi e < 9 anni hanno ricevuto una dose di QIVe-HD o di QIVe; i partecipanti di età compresa tra 6 mesi e < 9 anni mai vaccinati hanno ricevuto due dosi a distanza di 28 giorni. Gli autori hanno riportato per il vaccino QIVe valori di GMT a 28 giorni dalla vaccinazione pari a: 142,3 (A/H1N1), 160,8 (A/H3N2), 135,2 (B/Victoria) e 290,5 (B/Yamagata) per la fascia di età compresa tra 6 mesi e < 3 anni; 1300,6 (A/H1N1), 297 (A/H3N2), 420 (B/Victoria) e 640 (B/Yamagata) per la fascia di età compresa tra 3 e < 5 anni; 1109,3 (A/H1N1), 492,6 (A/H3N2), 422,9 (B/Victoria) e 769,9 (B/Yamagata) età compresa tra 5 e < 9 anni; 1301,3 (A/H1N1), 609,1 (A/H3N2), 640 (B/Victoria) e 1333,9 (B/Yamagata) età compresa tra 9 e < 18 anni.

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO PRODOTTO SU CELLULA

Relativamente alla formulazione trivalente, durante il programma di sviluppo clinico, sia in Europa che negli Stati Uniti, gli *endpoints* di immunogenicità sono stati formulati in accordo con i criteri europei CHMP o con i criteri statunitensi CBER e valutati in tutte le fasce d'età. La revisione del 2015 di Manini et al. [25] ha riportato un profilo di immunogenicità di TIVc sovrapponibile rispetto ai TIVe nella popolazione pediatrica.

Come precedentemente riportato la formulazione quadrivalente è disponibile dal 2017 ma, solo dal 2019 tutti e quattro i ceppi vaccinali sono di derivazione cellulare. Nell'ambito del report HTA di Calabrò et al. [4], pubblicato nel 2019, sono stati riportati i risultati di uno studio clinico randomizzato di fase III, condotto negli Stati Uniti, tra novembre 2013 e agosto 2014, con l'obiettivo di valutare l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino QIVc nella popolazione pediatrica. QIVc è stato confrontato con i due TIVc originati dallo stesso processo di produzione. Tutti i vaccini contenevano gli stessi ceppi A/H3N2 e A/H1N1 ma TIVc1 e TIVc2 includevano virus B appartenenti ai due *lineage* B opposti: TIVc1 B/Yamagata e TIVc2 B/Victoria. La popolazione studiata consisteva di 2.333 individui, di età ≥ 4 - < 18 anni. I soggetti erano stratificati in due coorti di età: 4-9 anni e 9-18 anni. All'interno della coorte 4-9 anni, i bambini erano ulteriormente stratificati in "soggetti precedentemente vaccinati" e "soggetti non vaccinati". All'interno di ciascuna coorte di età, i soggetti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1:1 per ricevere QIVc o TIVc1 o TIVc2. I bambini precedentemente vaccinati nella coorte 4-9 anni e i soggetti appartenenti al gruppo 9-18 anni hanno ricevuto una dose di vaccino, mentre i bambini non vaccinati della coorte 4-9 anni, due dosi a distanza di 28 giorni. Le risposte anticorpali sono state valutate 3 settimane dopo la vaccinazione: giorno 22 in soggetti precedentemente vaccinati o giorno 50 in soggetti non vaccinati in precedenza. Complessivamente, a 3 settimane dall'ultima vaccinazione, la risposta immunitaria a QIVc si è dimostrata non inferiore a TIVc, in termini di rapporti GMT per tutti e quattro i ceppi vaccinali. I tassi di sieroconversione erano: 73% vs 74% (QIVc vs TIVc1/TIVc2) per A/H1N1; 47% vs 51% per A/H3N2; 67% vs

66% per B/Victoria; 73% vs 72% per B/Yamagata. I tassi di sieroprotezione erano: 99% vs 99% (QIVc vs TIVc1/TIVc2) per A/H1N1; 100% vs 99% per A/H3N2; 92% vs 93% per B/Victoria; 91% vs 91% per B/Yamagata.

Poiché la formulazione quadrivalente si è dimostrata non inferiore al vaccino trivalente per i ceppi condivisi e superiore per il ceppo non condiviso è stato possibile trasferire i risultati disponibili in letteratura per TIVc a QIVc.

Al fine di aggiornare i dati di immunogenicità pubblicati nel report di Calabrò et al. [4], è stata condotta una ricerca bibliografica sui principali motori di ricerca (*pubmed*, *scopus*, *google scholar*) per individuare gli studi pubblicati dal 2019 a oggi. Sono stati individuati solo 2 studi di immunogenicità di seguito discussi.

Nello studio controllato e randomizzato di Moehling et al. 2020 [36], sono stati arruolati 171 partecipanti di età compresa tra i 4 e i 20 anni, sul territorio statunitense, dal 13 settembre al 13 dicembre 2018. Tra questi, 144 sono stati vaccinati: 74 con QIVc e 70 con QIVe. L'obiettivo dello studio era il confronto della risposta anticorpale sierologica tra i due diversi tipi di vaccini. Entrambi i vaccini includevano i ceppi A/H1N1/Michigan/45/2015-pdm09, A/H3N2/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, B/Colorado/06/2017 (*lineage* Victoria) e B/Phuket/3073/2013 (*lineage* Yamagata). In particolare, QIVc includeva tre ceppi di derivazione cellulare, vale a dire i due ceppi B e A/H3N2 e il ceppo A/H1N1 coltivato su uova. Non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi vaccinali. Al giorno 28, la percentuale di partecipanti con titoli elevati era aumentata all'80-86% per A/H1N1, 100% per A/H3N2 (coltivato in uova) e 66-77% per A/H3N2 (coltivato in cellule), 76-79% per B/Victoria e 74-82% per B/Yamagata. Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi. Nel gruppo esaminato non sono state riscontrate differenze per i tassi di sieroconversione, al giorno 28, tra QIVe e QIVc. Per QIVc, ma non per QIVe, la risposta ad A/H3N2 era significativamente più alta per i test MN.

In uno studio di fase III/IV, randomizzato, controllato, in singolo cieco (NCT03165617) [38] è stata valutata l'immunogenicità assoluta di QIVc. Nello studio sono stati riportati i tassi di sieroconversione e sieroprotezione riferiti alle stagioni 2017/2018 e 2018/2019 in bambini di età compresa tra 2 e 9 anni. Il gruppo di controllo era vaccinato con un vaccino quadrivalente antimeaningococco (MenACWY). Relativamente alla stagione 2017/2018 i tassi di sieroprotezione di QIVc sono risultati di 88,6% per A/H1N1, 95,6% per A/H3N2, 54,3% per B/Yam e 81,6% per B/Vic, mentre per la stagione 2018/2019, gli autori hanno riportato i seguenti tassi di sieroprotezione: 94,8% per A/H1N1, 74% per A/H3N2, 58,4% per B/Yam e 68,8% per B/Vic.

Efficacia

L'efficacia teorica viene definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "ideali", come nel caso degli studi

clinici controllati [4, 39]. Nella presente *overview* è stata considerata sia l'efficacia assoluta, che corrisponde alla riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati, sia quella relativa, che valuta la riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati con QIVe o QIVc rispetto ai soggetti immunizzati con il *competitor* d'interesse. Sono stati considerati diversi esiti: influenza confermata in laboratorio per qualsiasi ceppo, influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali, influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo, influenza confermata tramite RT-PCR da ceppi simil-vaccinali, influenza confermata tramite coltura da qualsiasi ceppo, influenza confermata tramite coltura da ceppi simil-vaccinali, influenza causata dal tipo A, influenza causata dal sottotipo A/H1N1, influenza causata dal sottotipo A/H3N2, influenza causata dal tipo B, influenza causata da B/Victoria, influenza causata da B/Yamagata. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio" è stato considerato il *gold standard*.

VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI INATTIVATI PRODOTTI SU UOVA

Attualmente, la revisione sistematica di Panatto et al. 2019 relativa ai vaccini QIVe nella popolazione pediatrica, pubblicata all'interno del report HTA del vaccino QIVc [4], è l'articolo più aggiornato (arco temporale 1/1/2005-5/6/2019) e riporta i risultati di efficacia riferiti a 4 RCT [40-43]. A nostra conoscenza, non risultano pubblicati ulteriori studi. A causa dei diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza, delle diverse fasce di età e della paucità degli studi inclusi nella revisione, gli autori non hanno potuto effettuare la meta-analisi; pertanto, di seguito sono riportati i risultati di efficacia dei singoli studi inclusi nell'articolo di Panatto et al. [4]. Nello studio di Pépin et al. [40] sono stati osservati i seguenti dati di efficacia teorica in una popolazione di età compresa tra 6 e 35 mesi: 51% per influenza confermata in laboratorio per qualsiasi ceppo, 68,4% per influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali, 51,4% per influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo, 68,4% per influenza confermata tramite RT-PCR causata da ceppi simil-vaccinali, 57,4% per influenza confermata tramite coltura da qualsiasi ceppo, 70,3% per influenza confermata tramite coltura da ceppi simil-vaccinali, 55,8% per influenza causata dal tipo A, 75% per influenza causata dal sottotipo A/H1N1, 48,5% per influenza causata dal sottotipo A/H3N2, 45,2% per influenza causata dal tipo B, 40% per influenza causata da B/Victoria e 58,7% per influenza causata da B/Yamagata.

In un altro studio di Pépin et al. [41] hanno valutato l'efficacia di un QIVe nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio da qualsiasi ceppo e casi di influenza confermati in laboratorio da ceppi simil-vaccinali considerando una popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 35 mesi suddivisa in 4 fasce di età (6-11 mesi, 12-23 mesi, 6-23 mesi e 24-35 mesi). L'efficacia teorica è risultata del: 35,1 e del 43,6% nella fascia d'età 6-11 mesi;

63,1 e 50,5% nella fascia d'età 12-23 mesi; 54,8 e 74,5% nel gruppo 6-23 mesi; 46,9 e 59,8% nei bambini d'età 24-35 mesi per influenza confermata in laboratorio da qualsiasi ceppo e per influenza confermata in laboratorio da ceppi simil-vaccinali, rispettivamente.

Nello studio di Claeys et al. [42] è stata valutata l'efficacia di QIVe nella fascia pediatrica 6-35 mesi stratificata per età (6-17 mesi e 18-35) considerando come *outcome* l'influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo e l'influenza di entità media/severa confermata da qualsiasi ceppo. Per la fascia di età 6-35 mesi sono stati riportati i seguenti valori di efficacia: 50% per l'influenza confermata tramite RT-PCR causata da qualsiasi ceppo, 63% per influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo, 34% per influenza di entità severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo, 50% per influenza causata dal tipo A, 58% per influenza di entità media/severa causata dal tipo A, 67% per influenza causata dal sottotipo A/H1N1, 72% per influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A/H1N1, 46% per influenza causata dal sottotipo A/H3N2, 53% per influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A/H3N2, 47% per influenza causata dal tipo B, 72% per influenza di entità media/severa causata dal tipo B, 24% per influenza causata da B/Victoria, 80% per influenza di entità media/severa causata da B/Victoria, 50% per influenza causata da B/Yamagata, 70% per influenza di entità media/severa causata da B/Yamagata. Stratificando per età, nella fascia 6-17 mesi e 18-35 mesi, sono stati registrati i seguenti valori di efficacia teorica: 43 e 52% per influenza confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo; 49 e 69% per influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR da qualsiasi ceppo, rispettivamente.

Nello studio di Jain et al. [43] è stata valutata l'efficacia di QIVe in una popolazione pediatrica d'età 3-8 anni. Gli autori hanno osservato i seguenti dati di efficacia: 59,3% riferito a influenza confermata tramite RT-PCR; 74,2% per influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR; 56,8% per influenza causata dal tipo A; 79,9% per influenza di entità media/severa causata dal tipo A; 55,6% per influenza causata dal sottotipo A/H1N1; 76,5% per influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A/H1N1; 57,6% per influenza causata dal sottotipo A/H3N2, 82,4% per influenza di entità media/severa causata dal sottotipo A/H3N2; 49,5% riferito a influenza causata dal tipo B; 46,5% per influenza di entità media/severa causata dal tipo B; 47,2% per influenza causata da B/Victoria; 42,1% per influenza di entità media/severa causata da B/Victoria; 100% per influenza causata da B/Yamagata e 100% per influenza di entità media/severa causata da B/Yamagata. Stratificando le stime per età, lo studio hanno evidenziato un'efficacia del 35,3% (influenza confermata tramite RT-PCR) e del 67,5% (influenza di entità media/severa confermata tramite RT-PCR) per la fascia d'età 3-4 anni e del 67,7 e 76,2% per la fascia d'età 5-8 anni.

Globalmente, le stime di efficacia dei QIVe variavano tra il 24 e il 100% a seconda dell'*outcome* considerato e, generalmente, l'efficacia era più alta nel prevenire l'in-

fluenza confermata di media/severa entità clinica rispetto a quella di qualsiasi entità.

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO PRODOTTO SU CELLULA

Solo uno studio clinico controllato ha valutato l'efficacia del vaccino QIVc.

Nello studio di fase III/IV, randomizzato, controllato, in singolo cieco (NCT03165617) [38] è stata valutata l'efficacia assoluta in soggetti di età ≥ 2 - < 9 anni non vaccinati in precedenza. Lo studio ha considerato 3 stagioni consecutive: 2017 (emisfero sud), 2017/2018 (emisfero nord) e 2018/2019 (emisfero nord). Le stime di efficacia nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio sono state del 54,63% (limite inferiore IC 95% 45,67%) per la fascia di età ≥ 2 anni e < 18 anni e del 54,03% (limite inferiore IC 95% 44,8%) nella fascia di età ≥ 3 anni e < 18 anni.

EFFECTIVENESS DEI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI INATTIVATI PRODOTTI SU UOVA E DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO PRODOTTO SU CELLULA

L'efficacia sul campo (*effectiveness*, VE) è definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "del mondo reale" come nel caso di studi osservazionali [4, 40]. Come per l'efficacia teorica è stata considerata sia l'*effectiveness* assoluta che quella relativa. Sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza: influenza confermata in laboratorio; ILI; visite ambulatoriali per influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per patologie respiratorie; ospedalizzazione per sindrome simil-influenzale/influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti e mortalità per tutte le cause. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio" è considerato il *gold standard*.

Nella revisione sistematica di Panatto et al. [4] sono stati analizzati 3 studi osservazionali, di cui solo uno è stato condotto sulla popolazione pediatrica e considerato in questo report. Lo studio statunitense è stato condotto nella stagione 2015/2016 in bambini di età compresa tra 2 e 17 anni vaccinati. Le stime di *effectiveness* di QIVe sono risultate pari a: 59% (IC 95%: 35-75%) vs qualsiasi tipo di influenza; 56% (IC 95%: 18-76%) vs A/H1N1pdm09; 60% (IC 95%: 23-80%) vs influenza di tipo B; 70% (IC95%: 29-87%) vs B/Victoria e 29% (IC95%: -119-77%) vs B/Yamagata. Il dato relativo a A/H3N2 non è stato riportato.

Successivamente alla revisione di Panatto et al. [4] sono state pubblicate altre due revisioni sistematiche, di cui una pubblicata nel 2020 [44] (periodo di studio: 1/1/2005-15/11/2019) e l'altra, pubblicata nel 2021 [45] (periodo di studio: 2/5/2019-8/6/2020).

La meta-analisi di Kalligeros et al. [44] ha analizzato i risultati degli studi che riportavano stime di *effectiveness* del vaccino influenzale vs l'ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio stratificata per tipo di influenza (qualsiasi tipo, A/H1N1, A/H3N2, influenza B) e per fascia di età (età < 5 anni e età compresa tra 6-17

anni). Dei 2.615 studi identificati sui principali motori di ricerca, 28 soddisfacevano i criteri di inclusione (*test-negative design*, TND; presenza di dati relativi ai bambini ospedalizzati; influenza confermata in laboratorio). Alcuni studi inclusi hanno calcolato la VE considerando "vaccinati" i bambini immunizzati con almeno una dose di vaccino (incluso anche i bambini parzialmente vaccinati). I risultati ottenuti, utilizzando i dati aggregati di VE relativi alle stagioni influenzali 2005-2019, hanno evidenziato una protezione significativa del vaccino influenzale contro qualsiasi tipo di ospedalizzazione correlata all'influenza (57,48%; IC 95% 49,46-65,49). Stratificando per tipo e ceppo, la VE era soddisfacente vs A/H1N1 (74,07%; IC 95%: 54,85-93,30) e l'influenza di tipo B (50,87%; IC 95%: 41,75-59,98) e moderata vs A/H3N2 (40,77%; IC 95%: 25,65-55,89). Cinque studi hanno confrontato l'*effectiveness* della vaccinazione parziale rispetto al ciclo completo. In particolare, come atteso, la vaccinazione antinfluenzale ha offerto una protezione maggiore nei bambini completamente vaccinati (61,79%; IC 95%: 54,45-69,13) rispetto a quelli parzialmente vaccinati (33,91%; IC 95%: 21,12-46,69). Inoltre, la VE è risultata soddisfacente sia nei bambini di età inferiore a 5 anni (61,71%; IC 95%: 49,29-74,12) sia nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni (54,37%; IC 95%: 35,14-73,60). In conclusione, i risultati di questa meta-analisi confermano che la vaccinazione antinfluenzale offre una protezione significativa contro l'ospedalizzazione correlata all'influenza ed evidenziano l'importanza della vaccinazione annuale nella popolazione pediatrica [44].

La revisione sistematica e meta-analisi di Boddington et al. del 2021 [45] ha analizzato i risultati di studi riportanti stime di *effectiveness* del vaccino influenzale vs l'ospedalizzazione correlata all'influenza confermata in laboratorio, in bambini di età ≤ 17 anni. La meta-analisi ha considerato tutti gli studi pubblicati dal 2 maggio 2019 all'8 giugno 2020 con disegno di studio *test-negative*. Le analisi secondarie sono state effettuate stratificando i dati per tipo di influenza (influenza A e B), fascia di età (meno di 5 anni, 6-17 anni) e tipo di vaccino (QIV, TIV, LAIV). Dove possibile l'influenza di tipo A è stata ulteriormente suddivisa per sottotipo (A/H1N1pdm09 e A/H3N2). È stata effettuata un'analisi di sensibilità, limitando l'analisi ai soli studi che utilizzavano test molecolari per la conferma di caso di influenza. Studi che hanno valutato la VE vs il ricovero in terapia intensiva o la morte sono stati esclusi a causa del numero esiguo ($n = 2$). Dei 37 lavori inclusi (*range* di studio dal 2005/2006 al 2018/2019), 34 hanno fornito stime di VE nei bambini vs l'ospedalizzazione associata a qualunque tipo di influenza e qualsiasi tipo di vaccino e, dall'analisi, è risultata una VE del 53,3% (IC 95% 47,2-58,8). Ventidue studi hanno fornito stime di VE vs i ricoveri per l'influenza di tipo A e la stima metanalitica è risultata pari al 58,0% (IC 95% 49,8-64,8). In particolare, 14 studi hanno effettuato una stratificazione per sottotipo riportando una VE del 68,7% (IC 95% 56,9-77,2) per A/H1N1pdm09 e del 35,8% (IC 95% 23,4-46,3) per A/H3N2. Diciannove studi hanno fornito stime di VE vs i

ricoveri causati da influenza di tipo B ed è risultata una VE del 47,6%. Trentacinque studi hanno fornito stime di VE vs l'ospedalizzazione per influenza per tipo di vaccino, riportando una VE del 50,2% per QIVe. In particolare, per l'influenza B la VE dei QIVe è risultata più alta (48%) rispetto ai TIVe (42,9%).

Al fine di aggiornare i dati di *effectiveness* disponibili, è stata condotta una ricerca bibliografica sui principali motori di ricerca (*pubmed, scopus, google scholar*) per individuare gli studi pubblicati dal 2019 a oggi. Sono stati individuati 12 studi di *effectiveness* relativi ai vaccini QIV relativi alle stagioni 2011/2014, 2017/2018, 2018/2019 e 2019/2020; le caratteristiche di ogni studio sono riportate in Tabella V.

Nello studio di Dbaiho et al. [46] è riportata l'*effectiveness* dei vaccini QIVe nella prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio, in ogni singola coorte stagionale dello studio, nonché l'impatto della vaccinazione sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria. Sono stati arruolati bambini sani di età 6-35 mesi, provenienti da 13 Paesi dell'emisfero settentrionale e dell'area subtropicale. Lo studio è stato condotto durante 5 stagioni influenzali: coorte 1 (ottobre 2011-luglio 2012, emisfero nord); coorte 2 (aprile 2012-dicembre 2012, Paesi subtropicali); coorte 3 (ottobre 2012-luglio 2013, emisfero nord); coorte 4 (marzo 2013-dicembre 2013, Paesi subtropicali); coorte 5 (marzo 2014-dicembre 2014, Paesi subtropicali). I bambini hanno partecipato a una sola coorte stagionale, ovvero ogni partecipante ha contribuito solo una volta allo studio. I soggetti sono stati reclutati e ran-

domizzati 1:1 per ricevere QIVe o vaccini di controllo non influenzali. Dei 12.018 bambini inclusi, 1.777 erano nella coorte 1, 2.526 rientravano nella coorte 2, 1.564 nella coorte 3, 1.501 nella coorte 4 e 4.650 nella coorte 5. L'età media variava da 19 a 27 mesi nelle singole coorti, con un numero approssimativamente uguale di maschi e femmine. La VE contro l'influenza confermata di qualsiasi gravità, per tutti i ceppi combinati è risultata compresa tra il 30,3 e il 73,4% in ciascuna coorte. La VE contro l'influenza confermata da moderata a grave, per tutti i ceppi combinati era compresa in un *range* tra il 42,8 e l'83,9%. In conclusione, i vaccini QIVe si sono dimostrati efficaci nel ridurre la severità della malattia influenzale, nel ridurre le ospedalizzazioni e nel ridurre l'utilizzo di antibiotici.

Bruxvoort et al. [47] hanno condotto uno studio osservazionale caso-controllo test-negativo per valutare la VE dei vaccini TIVc/QIVc e TIVe/QIVe, nel prevenire l'ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio durante la stagione 2017/2018. La popolazione in studio era composta da individui di entrambi i sessi, di età compresa tra i 4 e i 64 anni e nei soggetti ≥ 65 anni. Coerentemente al presente report HTA, sono stati considerati solamente i dati relativi ai soggetti di età < 65 anni. Gli autori hanno riportato i dati aggregati relativi ai TIVc/QIVc e TIVe/QIVe. La VE è stata stimata per qualsiasi influenza e per tipo di influenza (influenza A, influenza A/H3N2 e influenza B). È stata calcolata la VE assoluta sia per i vaccini prodotti su cellula sia per quelli prodotti su uova e la VE relativa TIVc/QIVc vs TIVe/

Tab. V. Studi di *effectiveness* relativi ai vaccini quadrivalenti nella popolazione pediatrica pubblicati nel periodo 2019 –2021.

Disegno dello studio	Outcome	Paese	Stagione	Popolazione	Vaccini utilizzati	Soggetti arruolati	Ref.
Randomizzato controllato	<i>Effectiveness</i> assoluta	Globale	2011/2014	19-27 mesi	QIVe	12.018 (di cui 10.241 vaccinati)	[46]
Test-negativo	<i>Effectiveness</i> assoluta e relativa	Stati Uniti	2017/2018	4-64 anni	QIVc vs QIVe	8.132	[47]
Studio di coorte retrospettivo	<i>Effectiveness</i> relativa	Stati Uniti	2017/2018	4 -17 anni	QIVc vs QIVe	3.084.062 (di cui 3.080.510 vaccinati)	[48]
Studio di coorte retrospettivo	<i>Effectiveness</i> relativa	Stati Uniti	2017/2018	≥ 4 anni	QIVc vs QIVe	1.353.862 vaccinati	[49]
Test-negativo	<i>Effectiveness</i> relativa	Italia	2018/2019	6 mesi - ≥ 65 anni	QIVe	2.526	[50]
Studio caso-controllo multicentrico	<i>Effectiveness</i> assoluta	Italia	2018/2019	0 - ≥ 65 anni	aTIV, QIVe	1.667	[51]
Test-negativo/coorte	<i>Effectiveness</i> assoluta	Europa	2018/2019	≥ 6 mesi (studio TND) 6 mesi-6 anni (studio di coorte)	QIVe	3.339 casi e 6.012 controlli (studi TND) 274.077 vaccinati (studio di coorte)	[52]
Studio di coorte	<i>Effectiveness</i> assoluta	Grecia	2018/2019	32,9 anni (madri) Neonati	QIVe	647 madri 446 neonati	[53]
Studio di coorte retrospettivo	<i>Effectiveness</i> relativa	Stati Uniti	2018/2019	≥ 4 anni	QIVc vs QIVe	10.126.333 vaccinati	[54, 55]
Studio di coorte retrospettivo	<i>Effectiveness</i> relativa	Stati Uniti	2018/2019	4-64 anni	QIVc vs QIVe-SD	12.018 (di cui 1.0241 vaccinati)	[56]
Test-negativo/coorte	<i>Effectiveness</i> relativa	Europa	2019/2020	6 mesi - ≥ 65 anni	QIVe	1.766 577 (studio di coorte)	[57]

QIVe. La VE assoluta aggiustata è risultata negativa per i vaccini TIVe/QIVe e del 36% per i vaccini TIVc/QIVc. La rVE dei vaccini TIVc/QIVc vs i vaccini TIVe/QIVe nel prevenire il ricovero per qualsiasi influenza è risultata del 43%.

Nell'ambito della ricerca condotta da Divino et al. [48] negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2017/2018, è stata valutata rVE del vaccino QIVc vs i QIVe in soggetti di età compresa tra 4 e i 17 anni. La rVE QIVc vs QIVe è risultata del 13,1% nel prevenire l'accesso al pronto soccorso/ospedalizzazione per influenza, del 5,7% relativamente all'ospedalizzazione per ogni causa, del 33,0% per l'accesso al pronto soccorso/ospedalizzazione per polmonite e del 2,1% per l'accesso al pronto soccorso/ospedalizzazione per altre malattie respiratorie. Il vaccino QIVc si è dimostrato più efficace rispetto a QIVe.

L'obiettivo dello studio di Boikos et al. [49] era quello di stimare il beneficio dell'utilizzo del vaccino QIVc rispetto ai vaccini QIVe contro le ILI nella stagione influenzale 2017/2018 in Canada. La coorte dello studio includeva pazienti di età ≥ 4 anni. Nella coorte dello studio è stato somministrato un totale di 1.353.862 vaccinazioni di cui 92.187 (6,8%) QIVc e 1.261.675 (93%) QIVe. Complessivamente il 55% di tutte le vaccinazioni è stato somministrato a individui di età compresa tra 18 e 64 anni. Sono stati osservati 1.705 (1,88%) eventi di ILI nel gruppo vaccinato con QIVc (età media di 59 anni) rispetto ai 25.645 (2,07%) casi di ILI nel gruppo immunizzato con QIVe (età media di 42 anni). Aggiustando il dato per età, sesso, stato di salute e regione geografica, la rVE è risultata del 36,2%. Nella fascia di età 4-17 anni la rVE di QIVc vs QIVe è risultata del 18,8%. I risultati di questo studio dimostrano una maggiore efficacia del vaccino QIVc rispetto ai QIVe nel prevenire le ILI durante la stagione influenzale 2017/2018.

Nel contesto della ricerca di Bellino et al. [50], è stato condotto uno studio caso-controllo TND nell'ambito della rete nazionale di sorveglianza dell'influenza (Influnet), per stimare la VE nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio nella stagione influenzale 2018/2019 per fascia di età, sottotipo di virus e *brand* di vaccino. La popolazione dello studio era costituita da pazienti che consultavano il medico di famiglia per ILI. Il gruppo dei casi era composto dai pazienti con ILI positivi per influenza e i controlli erano pazienti con ILI con tampone negativo per influenza. Globalmente, sono stati arruolati nello studio 2.526 pazienti di cui 1.250 di età compresa tra 6 mesi-17 anni. Tra 2.526 pazienti testati per il virus dell'influenza, 1.177 sono risultati positivi (46,6%) e la percentuale maggiore di casi di influenza è stata segnalata nella fascia di età di 6 mesi-17 anni (50,3%). Nella popolazione pediatrica ha predominato il virus A/H3N2 e la percentuale di bambini vaccinati era del 7,4%. La VE della vaccinazione contro A/H1N1pdm09 è risultata del 65,7% (IC 95% 27,5-83,8) per la popolazione pediatrica. Nel complesso, sono stati riscontrati valori più elevati di VE con Vaxigrip® Tetra rispetto a Fluorix® Tetra sia tra i bambini/adolescenti (43,5% vs 7,9%) sia negli adulti (40,0% vs -11,9%).

Rizzo et al. [51] hanno condotto uno studio caso-controllo multicentrico, ospedaliero con disegno test-negativo con l'obiettivo di stimare la VE nel prevenire l'infezione respiratoria acuta grave (SARI) causata dal virus influenzale nella stagione 2018/2019 in Italia in 3 gruppi di popolazione (0-17, 18-64 e ≥ 65 anni). Gli obiettivi secondari includevano la stima della VE per fascia di età, tipi e sottotipi di virus influenzali. Nello studio sono stati arruolati 1.667 pazienti, di cui: 1.167 controlli e 500 casi. Dei 500 casi con influenza confermata in laboratorio, 305 (61,0%) sono risultati positivi per A/H1N1pdm09 e 162 (32,4%) per A/H3N2. La copertura vaccinale nella popolazione pediatrica era molto bassa (3,2%). Gli autori hanno riportato una stima di VE corretta per la fascia di età 0-64 anni del 40,4% per qualsiasi influenza di tipo A, 32,2% per l'influenza A(H1N1)pdm09 e 23,4% per l'influenza A/H3N2.

L'obiettivo primario dello studio di Stuurman et al. [52] era quello di calcolare la VE per qualsiasi vaccino antinfluenzale e la VE specifica per *brand*, contro qualsiasi influenza, per tipo e sottotipo/ceppo. Nello studio sono state riportate le stime di VE aggregate derivanti da studi TND condotti in sei Paesi in Europa e da uno studio di coorte condotto nella popolazione finlandese, durante la stagione influenzale 2018/2019. Gli studi TND hanno incluso 3.339 casi e 6.012 controlli: la popolazione in studio era costituita da soggetti ≥ 6 mesi di età, che presentavano una ILI nel contesto delle cure primarie o una SARI in ambito ospedaliero e per i quali era stato prelevato un tampone per la conferma di laboratorio dell'influenza < 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Lo studio di coorte ha incluso 274.077 vaccinati e 494.337 non vaccinati. Negli studi TND condotti nel *setting* delle cure primarie, relativamente alla fascia di età < 18 anni, gli autori hanno riportato stime di VE aggregate per qualsiasi vaccino del 48% per qualsiasi tipo d'influenza, del 49% per l'influenza di tipo A, del 77% per A/H1N1pdm09 e dell'8% per A/H3N2. Nell'ambito ospedaliero, le stime di VE aggregate per qualsiasi vaccino sono risultate del 38% per qualsiasi tipo d'influenza, del 31% per l'influenza di tipo A, del 53% per A/H1N1pdm09 e del 50% per A/H3N2. Nello studio di corte la VE per qualsiasi vaccino antinfluenzale è risultata del 44%. Stratificando per *brand*, nella fascia di età 6 mesi-6 anni, la VE di Vaxigrip® Tetra contro qualsiasi influenza è stata stimata del 54%.

L'obiettivo dello studio osservazionale prospettico di Maltezos et al. [53] era stimare la VE di QIVe nelle donne in gravidanza e nei loro bambini durante la stagione influenzale 2018/2019 in Grecia. Ai fini del presente HTA sono stati considerati solamente i dati dei bambini nati da madri vaccinate per un totale di 446 bambini nati a un'età gestazionale media di 37,8 settimane. La vaccinazione materna ha dimostrato un'efficacia del 64,5% nel prevenire l'influenza, del 65,9% vs la richiesta di assistenza sanitaria e dell'88% vs la prescrizione di antibiotici tra i neonati. Le percentuali di morbilità relativi a bambini partoriti da madri vaccinate o non vaccinate erano rispettivamente: 4% vs 10% (influenza), 0% vs 1% (episodi febbrili), 45% vs 48% (infezione respiratoria

acuta), 13% vs 18% (ILI), 0% vs 4% (polmonite), 1% vs 3% (otite media acuta), 15% vs 30% (accessi sanitari), 5% vs 10% (ospedalizzazione), 2% vs 13% (uso di antibiotici), 1% vs 1% (uso di antivirali). In conclusione, la vaccinazione antinfluenzale delle donne in gravidanza riduce significativamente il rischio d'influenza, la ricerca di assistenza sanitaria e l'uso di antibiotici nei loro bambini.

L'obiettivo dello studio di coorte retrospettivo di Boikos et al. [54], era valutare l'*effectiveness* di QIVc rispetto a QIVe, nella prevenzione di visite mediche correlate all'influenza durante la stagione 2018/2019 negli Stati Uniti. La popolazione esaminata includeva individui di età ≥ 4 anni, che avevano ricevuto QIVc o QIVe (dati ottenuti dalle cartelle cliniche elettroniche). Dei 10.126.333 individui inclusi nello studio, 2.125.430 (20,1%) sono stati vaccinati con QIVc e 8.000.903 (79,9%) con QIVe. Tra i destinatari di QIVc, l'1,6% ha richiesto una visita medica correlata all'influenza rispetto al 2,4% nella coorte QIVe. L'rVE complessiva non corretta è risultata del 33,2% (QIVc vs QIVe) e l'rVE corretta per IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting) è risultata del 22,2%. Stratificando per età, e considerando solo la fascia di età 4-17 anni, la rVE corretta per IPTW è risultata del 5,9%. QIVc si è dimostrato più efficace rispetto ai QIVe nel ridurre le visite mediche correlate all'influenza.

Nello studio di estensione di Boikos et al. [55], è stata valutata rVE di QIVc vs QIVe in un sottogruppo di pazienti (2.113.216 individui in totale) di età ≥ 4 anni con almeno 1 condizione di salute sottostante, di cui 471.301 (22,3%) vaccinati con QIVc e 1.641.915 (77,7%) immunizzati con QIVe. Il diabete (43 e 36% dei riceventi QIVc e QIVe, rispettivamente) e la malattia polmonare cronica (37 e 46%) sono state le co-morbidità ad alto rischio più comuni. Tra i destinatari QIVc il 25,8% ha riportato una visita medica correlata all'influenza rispetto al 27,1% riferito ai vaccinati con QIVe. Tra gli individui con malattia polmonare cronica, l'asma era la condizione più comune. La rVE grezza per QIVc vs QIVe è risultata del 29,4% e l'rVE aggiustata per IPTW del 18,9%. La rVE IPTW corretta per i soggetti con malattia polmonare cronica, asma e diabete era del 26,3, 30,0 e 0,4%, rispettivamente. Dopo la correzione IPTW *post hoc*, la rVE per QIVc vs QIVe, nella popolazione complessiva, è risultata del 13,4% e tra gli affetti da malattia polmonare cronica, asma e diabete del 18,7, del 21,4 e dell'1,1%, rispettivamente. In conclusione, QIVc si è dimostrato più efficace di QIVe nel ridurre le visite mediche correlate all'influenza in soggetti con almeno una condizione medica sottostante.

Lo studio retrospettivo di coorte di Krishnarajah et al. [56], su soggetti di età compresa tra 4 e 64 anni, ha valutato la rVE di QIVc rispetto a QIVe, contro ricoveri/visite al pronto soccorso correlati all'influenza, ricoveri per tutte le cause e ricoveri/visite al pronto soccorso correlati a qualsiasi evento respiratorio, durante la stagione influenzale 2018/2019 negli Stati Uniti. Nello studio sono stati identificati un totale di 5.978.096 soggetti di età compresa tra 4 e 64 anni, di cui 975.652 vaccinati con

QIVc e 5.002.444 con QIVe. Dopo aver applicato i criteri d'inclusione ed esclusione, il campione finale includeva 665.047 vaccinati con QIVc e 3.062.843 immunizzati con QIVe. Considerando la fascia pediatrica 4-17 anni, QIVc si è dimostrato significativamente più efficace di QIVe contro: ospedalizzazione per qualsiasi causa (rVE: 7,9%), ricoveri per qualsiasi evento respiratorio/visite al pronto soccorso (rVE: 7,7%), polmonite/visite al pronto soccorso (rVE: 5,2%), asma/COPD/eventi bronchiali/visite al pronto soccorso (rVE 9,5%) ed efficace per: ospedalizzazione per l'influenza/visite al pronto soccorso (rVE: 6,5%) e ricoveri nelle unità di terapia intensiva/visite al pronto soccorso (rVE: 0,7%).

Nello studio di Stuurman et al. [57] sono state riassunte le stime di VE per qualsiasi vaccino e *brand*-specifico, contro l'influenza confermata in laboratorio, nella stagione 2019/2020 in Europa, sulla base di 4 studi TND nel contesto delle cure primarie, 8 studi TND in ambito ospedaliero e 1 studio di coorte. Nonostante l'articolo consideri tutte le fasce d'età, ai fini del presente HTA è stata valutata solo quella pediatrica. Relativamente agli studi TND, nei soggetti di età 6 mesi -17 anni, gli autori hanno riportato una VE stratificata per *brand* del 60% per Agrippal[®], 81% per Fluarix[®] Tetra, 72% per Flucelvax[®] Tetra, 81% per Fluenz[®] Tetra, 53% per Influvac[®] Tetra, 61% per Vaxigrip[®] tetra e 64% per qualsiasi vaccino. Lo studio finlandese di coorte, condotto in soggetti di età compresa tra 6 mesi e 6 anni, riportava le seguenti percentuali di VE: 66,3% per qualsiasi influenza, 63,4% per influenza A e 75,9% per influenza B riferita alla vaccinazione influenza nel suo complesso.

Sicurezza e tollerabilità

Al fine della valutazione della sicurezza, tutti i partecipanti allo studio sono stati osservati per almeno 30 minuti dopo ogni vaccinazione per eventuali reazioni immediate. Gli eventi avversi (AE) sollecitati (i.e. raccolti in modo "attivo", tipicamente nella settimana successiva alla vaccinazione nel corso dei RCT) e quelli non sollecitati (i.e. riportati spontaneamente in un lasso di tempo più lungo), registrati su un diario dai genitori/tutori legali dei bambini per 7 giorni dopo ogni vaccinazione, sono stati considerati separatamente.

Gli AE sono stati classificati in base alla gravità (da lieve a grave) e lo sperimentatore/ricercatore ha valutato la relazione tra gli AE e la vaccinazione in studio. Inoltre, eventi avversi significativi dal punto di vista medico ed eventi avversi gravi (SAE) sono stati monitorati durante l'intero periodo di studio. La gravità dei SAE è stata classificata come lieve (grado 1), moderata (grado 2) o grave (grado 3), se hanno comportato, rispettivamente, nessuna limitazione, qualche limitazione o incapacità a svolgere le normali attività quotidiane.

Poiché la natura della segnalazione dei dati di sicurezza differisce nella popolazione pediatrica più giovane rispetto ai soggetti più grandi, in molti studi gli AEs sollecitati sono stati raccolti in base all'età. Gli eventi avversi locali (nel sito di iniezione) sono stati distinti

in: indurimento, eritema, ecchimosi e indolenzimento per i soggetti < 6 anni e indurimento, eritema, ecchimosi e dolore per i soggetti ≥ 6 anni.

Gli AEs sistemici sollecitati includevano: cambiamento di abitudini alimentari, sonnolenza, vomito, diarrea e irritabilità per i soggetti < 6 anni e brividi, nausea, mialgia generalizzata, artralgia generalizzata, mal di testa, stanchezza, vomito, diarrea e perdita di appetito per i soggetti ≥ 6 anni.

Inoltre, per tutti i soggetti sono stati registrati la temperatura corporea e l'eventuale uso di farmaci antipiretici.

VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI INATTIVATI PRODOTTI SU UOVA

Nella revisione sistematica di Panatto et al. [4], è stata valutata la sicurezza e la reattogenicità dei QIVe confrontati con i TIVe. La frequenza degli eventi avversi sollecitati variava notevolmente nelle diverse classi di età. L'evento avverso sollecitato locale più frequentemente segnalato era il dolore nel sito di iniezione con un'incidenza che variava tra il 17 e il 73%. Tra gli eventi avversi sistemici, la mialgia (7-51%) e il malessere/affaticamento (3-34%) sono stati i più frequenti. Il quadro osservato è in linea con le schede tecniche dei QIVe autorizzati in Italia. Nei RCT esaminati il profilo di reattogenicità dei QIVe è risultato confrontabile con quello dei TIVe. Infatti, la meta-analisi non ha evidenziato alcun aumento del rischio nei soggetti immunizzati con i QIVe rispetto a quelli vaccinati con i TIVe per quel che riguarda l'eritema [RR: 1,19 (IC 95%: 0,99-1,41)], l'indurimento [RR: 1,21 (IC 95%: 0,99-1,48)], i brividi [RR: 1,18 (IC 95%: 0,82-1,71)], il malessere/affaticamento [RR: 1,00 (IC 95%: 0,95-1,06)], la mialgia [RR: 1,07 (IC 95%: 0,99-1,14)], l'artralgia [RR: 1,19 (IC 95%: 0,99-1,43)] e il mal di testa [RR: 0,77 (IC 95%: 0,45-1,32)]. Tuttavia, il rischio di dolore nel sito di iniezione [RR: 1,15 (IC 95%: 1,05-1,25)] e di febbre [RR: 1,15 (IC 95%: 1,01-1,30)] è risultato del 15% più elevato rispetto ai soggetti immunizzati con i TIVe.

Di seguito sono descritti i risultati di studi di sicurezza, pubblicati dal 2017 a oggi e non contenuti nella revisione sistematica di Panatto et al. [4] e riportati dal meno recente al più recente.

Nello studio di Abbott Healthcare et al. [58] è stata valutata la sicurezza di QIVe in confronto ai TIVe in bambini e adolescenti di età compresa tra i 3 e i 17 anni. A 7 giorni dalla vaccinazione, gli eventi avversi sollecitati più frequenti sono risultati: emicrania (24% QIVe vs 20,9% TIVe); astenia (23,6% vs 22,1%); irritabilità (21% vs 17,8%) e mialgia (14,8% vs 15,3%).

Nella ricerca di Gandhi-Banga et al. [59], sono riportati i risultati di uno studio di sorveglianza EPSS sui QIVe, durante la stagione influenzale 2017/2018 condotta nel Regno Unito e in Irlanda. La popolazione studiata comprendeva soggetti di età ≥ 6 mesi. Delle 56 reazioni avverse riportate da 20 soggetti (2,1%), vaccinati con QIVe, nessuna ha riguardato la fascia di età compresa tra 3 e 17 anni confermando l'ottimo profilo di sicurezza del vaccino quadrivalente inattivato prodotto su uova.

Nello studio di Ojeda et al. [35] sono stati riportati i dati di sicurezza di un vaccino QIVe in formato multi dose (QIV-MDV), contenente tiomersale rispetto alla preparazione in dose singola (QIV-PFS) senza tiomersale, in bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni. Nei soggetti di età 6-35 mesi nessun AE immediato non sollecitato è stato segnalato sia nei riceventi QIV-MDV che nei vaccinati con QIV-PFS, le reazioni sollecitate globali sono risultate pari al 72% nei vaccinati con QIV-MDV e al 59,3% negli immunizzati con QIV-PFS, le reazioni sollecitate al sito d'iniezione erano pari al 54% nei QIV-MDV e al 48,1% nei QIV-PFS, mentre le reazioni sollecitate sistemiche sono risultate pari al 66% nei QIV-MDV e al 46,3% nei QIV-PFS, mentre le reazioni non sollecitate non gravi globali sono risultate pari al 52,5% nei QIV-MDV e al 43,1% nei QIV-PFS. Nei soggetti di età 3-8 anni gli AE immediati non sollecitati si attestavano sullo 0% in QIV-MDV e PFS, mentre le reazioni sollecitate globali sono risultate pari al 67,9% nei MDV e al 70,4% nei PFS, le reazioni sollecitate al sito d'iniezione erano pari al 57,1% nei QIV-MDV e al 59,3% nei PFS, le reazioni sollecitate sistemiche sono risultate pari al 46,4% nei QIV-MDV e al 55,6% nei QIV-PFS, le reazioni non sollecitate non gravi globali erano pari al 46,7% nei QIV-MDV e al 32,1% nei QIV-PFS. Nei soggetti di età 9-17 anni nessun AE immediato non sollecitato è stato segnalato in entrambi i gruppi, le reazioni sollecitate globali erano pari al 60,7% nel gruppo QIV-MDV e all'82% nel gruppo QIV-PFS, le reazioni sollecitate al sito d'iniezione sono risultate pari al 42,6% nel gruppo MDV e al 68,9% nella coorte PFS, le reazioni sollecitate sistemiche erano pari al 49,2% nei QIV-MDV e al 57,4% nei QIV-PFS e le reazioni non sollecitate non gravi globali erano pari all'8,2% nella coorte QIV-MDV e al 13,1% nel gruppo QIV-PFS.

Nello studio di Vesikari et al., pubblicato nel 2020 [34] e condotto in 28 centri europei (Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Lituania e Polonia) tra il 2 settembre 2016 e il 14 aprile 2017, sono riportati i dati di sicurezza di QIVe rispetto a TIVe in una popolazione di età compresa tra i 3 e i 17 anni. A 7 giorni dalla vaccinazione, i tassi di eventi avversi locali sono risultati simili tra i gruppi e la maggior parte dei sintomi era di breve durata da 1 a 3 giorni, a eccezione dell'ecchimosi nel sito di vaccinazione (intervallo temporale: 1-7 giorni). Le percentuali di reazioni locali erano generalmente inferiori al 20% in entrambi i gruppi, a eccezione del dolore nel sito di iniezione, che è stato riportato rispettivamente dal 59,0 e dal 52,5% dei soggetti riceventi QIVe e TIVe. Le reazioni sistemiche più comuni sono state affaticamento/stanchezza (23,6 e 22,1% dei soggetti nei gruppi QIV e TIVe, rispettivamente), cefalea (24,0 e 20,9%) e irritabilità (21,0 e 17,8%); tutte le altre reazioni sistemiche hanno mostrato percentuali inferiori al 20% in entrambi i gruppi. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti nei profili di reattogenicità locale o sistemica tra la prima e la seconda vaccinazione nei soggetti *naive*. La frequenza dei *Treatment-emergent Adverse Events* (TEAE) è risultata simile tra i gruppi QIVe e TIVe (18,9 e 22,6%, rispettivamente) e la maggior parte è stata con-

siderata non correlata con il vaccino in studio. Il TEAE più comune è stato l'infezione del tratto respiratorio superiore (4,7 e 4,6% dei soggetti nei gruppi QIVe e TIVe, rispettivamente). Sia QIVe che TIVe avevano profili di sicurezza a lungo termine favorevoli, con una bassa incidenza di *Treatment-emergent Serious Adverse Events* (TESAE, 0,5%), *New Chronic Illnesses* (NCI 0,4%) e *Adverse Events of Special Interests* (AESI, 0,2%) durante il periodo di *follow-up* di 6 mesi.

L'obiettivo dello studio prospettico di Dos Santos et al. [60], è stato quello di stimare la percentuale cumulativa di AE entro 7 giorni dalla somministrazione di QIVe in soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 65 anni nel periodo compreso tra il 1° ottobre 2018 e il 4 gennaio 2019. In questo studio sono stati arruolati 146 soggetti pediatrici in Spagna. Non sono stati riportati esiti/decessi fatali e nessun evento avverso grave ritenuto correlato all'QIVe. Non sono stati inoltre segnalati i seguenti eventi avversi d'interesse predefiniti: convulsioni febbrili, reazione anafilattica, paralisi di Bell o sindrome di Guillain-Barre dopo qualsiasi dose e nessuna segnalazione d'ipersensibilità, cefalea, dolore orofaringeo, brividi, edema facciale, eritema o gonfiore al sito di iniezione, nausea, artropatia o *rash* generalizzato dopo la seconda dose. La proporzione di soggetti che hanno riportato AE indipendentemente dai fattori di rischio per morbilità e mortalità associate all'influenza era simile dopo la prima o la seconda dose: 43,2% (soggetti con fattori di rischio) vs 42,8% (soggetti senza fattori di rischio) dopo la prima dose e 29,2% vs 20,9% dopo la seconda dose. Per la fascia di età 6 mesi-17 anni dopo la prima dose, la percentuale cumulativa di soggetti che hanno riportato eventi avversi è stata del 45,7%.

Nello studio di Chang et al. [37] è stata confrontata la sicurezza di QIVe-HD (high dose) con un QIVe (standard-dose), nella fascia d'età tra 6 mesi e < 18 anni. La reattogenicità (reazioni sollecitate al sito di iniezione e reazioni sistemiche sollecitate) è risultata leggermente superiore per QIVe-HD rispetto a QIVe. Nella coorte statunitense, QIVe è risultato associato ai seguenti AE: qualunque reazione sollecitata entro 7 giorni dalla vaccinazione (62,9%), eventi sollecitati al sito d'iniezione (55,2%), eventi sollecitati sistemici (41,8%), eventi sollecitati di grado 3 (7,3%), eventi sollecitati di grado 3 al sito d'iniezione (4,3%), eventi sollecitati di grado 3 sistemici (3,4%) e qualunque evento non sollecitato (34,2%). Le reazioni più frequenti al sito di iniezione sono state dolorabilità (partecipanti di età compresa tra 6 mesi e < 3 anni) e dolore al sito di iniezione (partecipanti di età compresa tra 3 e < 18 anni). Nei partecipanti di età compresa tra 6 mesi e < 3 anni, le reazioni sistemiche più frequenti sono state pianto anomalo, sonnolenza, perdita di appetito e irritabilità. Nei partecipanti di età compresa tra 3 e < 5 anni e tra 5 e < 9 anni, le reazioni sistemiche più frequenti includevano malessere e mialgia. Nei partecipanti di età compresa tra 9 e < 18 anni, le reazioni sistemiche più frequenti includevano cefalea e mialgia. La maggior parte delle reazioni sollecitate erano di grado lieve o moderato.

Lo scopo dello studio di sorveglianza EPSS di Chabanon et al. [61] è stato valutare la sicurezza di QIVe durante l'immunizzazione di *routine* in Finlandia, nella stagione 2019/2020. Nello studio sono stati coinvolti 1000 individui di età pari o superiore a 6 mesi che avevano ricevuto QIVe entro 4-6 settimane dall'inizio della stagione di vaccinazione antinfluenzale. Il tasso di segnalazione di eventi avversi è stato del 12,46%. In particolare, 38 individui hanno riportato 117 reazioni avverse, ma nessuna segnalazione ha riguardato la fascia pediatrica (6 mesi-18 anni), confermando l'ottimo profilo di sicurezza di QIVe.

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO PRODOTTO SU CELLULA

Nel Report HTA di Calabrò et al. [4], sono stati riportati i dati di sicurezza di uno studio statunitense condotto su 2.333 individui, di età ≥ 4 e < 18 anni vaccinati con QIVc e TIV1c e TIV2c come comparatore. I dati sono stati raccolti utilizzando schede fornite ai soggetti e/o ai loro genitori fino al giorno 29 in soggetti precedentemente vaccinati e fino al giorno 50 per soggetti non vaccinati in precedenza. Tutti i soggetti sono stati osservati per 30 minuti dopo la vaccinazione e sono state loro fornite delle schede diario per registrare AE locali e sistemici. Gli eventi avversi segnalati sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata e limitati a una durata inferiore a 7 giorni. Le percentuali di soggetti che hanno segnalato AEs locali sollecitati sono risultate maggiori nel gruppo QIVc rispetto ai gruppi TIVc in tutte le fasce d'età: 57% (QIVc) vs 56%/51% (TIV1c/TIV2c) nella fascia di età 4-6 anni; 64% vs 67%/62% nella fascia di età 6-9 anni e 65% vs 60%/55% nella fascia di età 9-18 anni. Tuttavia, in tutti i gruppi considerati si è osservata una tendenza generale verso una riduzione della percentuale di soggetti con AEs locali dopo una seconda dose di vaccino nei soggetti nelle fasce 4-6 anni, 6-9 anni: 53% (QIVc) vs 44%/36% (TIV1c/TIV2c) nella fascia di età 4-6 anni e 50% vs 57%/57% nella fascia di età 6-9 anni. Per tutti i vaccini, gli AEs locali più frequentemente segnalati sono stati indolenzimento (≥ 4 a < 6 anni) e dolore nel sito di iniezione (≥ 6 a < 9 anni e ≥ 9 a < 18 anni). Per quanto riguarda gli AEs sistemici sollecitati, i più comuni sono stati sonnolenza (≥ 4 a < 6 anni), stanchezza (≥ 6 a < 9 anni) e mal di testa (≥ 9 a < 18 anni) per tutti i vaccini. La temperatura corporea dopo la vaccinazione è risultata nei *range* di normalità nella maggior parte dei soggetti arruolati. Gli AEs non sollecitati sono stati segnalati dal 24% dei soggetti nei gruppi QIVc e TIV1c e dal 27% nel braccio del TIV2c; le percentuali di AEs giudicati con probabile correlazione al vaccino sono state sovrapponibili nei tre bracci dello studio. AEs gravi sono stati riportati da circa l'1% dei soggetti nei gruppi QIVc e TIV1c e < 1% nel gruppo TIV2c, ma nessun evento avverso grave è stato considerato correlato al vaccino in studio. Una nuova insorgenza di malattie croniche si è verificata in circa il 2% dei soggetti in ciascun gruppo. Nessun decesso è stato segnalato durante lo studio.

In uno studio di fase III/IV, randomizzato, controllato, in singolo cieco (NCT03165617) [38], sono stati riporta-

ti i valori di sicurezza di QIVc somministrato in bambini di età ≥ 2 e < 9 anni. Le percentuali di AE sollecitati sono state: 51,4% vs 48,6% (QIVc vs MenACWY) (tutti gli AE), 36,8% vs 33,6% (AE locali), 31,4% vs 30,5% (AE sistemici) e 8,6% vs 7,3% (altri). Le percentuali di AE non sollecitati erano: 28% vs 27,9% (QIVc vs MenACWY) (tutti gli AE), 24,4% vs 24,6% (AE lievi), 4,8% vs 4,5% (AE moderati), 0,5% vs 0,5% (AE severi) e 4,3% vs 3,9% (correlati al vaccino).

Conclusioni

La presente *overview* fornisce una visione generale e aggiornata sui vaccini disponibili in Italia per la popolazione pediatrica a esclusione del vaccino vivo attenuato (Q/LAIV).

Negli studi clinici controllati i vaccini inattivati prodotti su uova hanno dimostrato la non inferiorità immunogenica nei confronti dei ceppi in comune con i TIVE di confronto e la superiorità rispetto al ceppo B non condiviso nei bambini di età ≥ 6 mesi. Inoltre, un buon livello di efficacia ed *effectiveness* è stato dimostrato negli studi clinici controllati e negli studi osservazionali. Il profilo clinico di sicurezza e reattogenicità dei QIVe è risultato sovrapponibile con quello dei TIVE confermato dalle numerose sorveglianze *post-marketing* condotte in diverse aree geografiche.

Il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare si è dimostrato immunogeno e non inferiore alla formulazione trivalente nei confronti dei ceppi condivisi e superiore verso il ceppo B non condiviso. Inoltre, è stato osservato un buon livello di efficacia di QIVc nel prevenire diversi *outcome* correlati all'influenza. Un soddisfacente livello di sicurezza e tollerabilità è stato dimostrato senza alcuna differenza significativa rispetto ai vaccini prodotti su uova. Occorre considerare il vantaggio aggiuntivo che deriva da un processo produttivo molto più agevole e veloce. Gli studi osservazionali disponibili, inoltre, suggeriscono una possibile maggiore *effectiveness* di QIVc rispetto a QIVe. In sintesi, i vaccini prodotti su coltura cellulare MDCK offrono i seguenti vantaggi: 1) maggior potenziale *effectiveness* per una migliore corrispondenza genetica e antigenica dei virus vaccinali con i ceppi virali circolanti per l'assenza del fenomeno *egg-adaptive* e 2) sistema produttivo più efficiente, più sicuro e altamente controllabile e standardizzabile con possibilità di soddisfare una maggiore richiesta di vaccini in tempi più rapidi (soprattutto in caso di pandemia).

In conclusione, la revisione critica dei dati disponibili in letteratura è di prioritaria importanza nell'ottica dell'ampliamento dell'offerta vaccinale ai bambini/adolescenti sani e della risposta adeguata alle raccomandazioni italiane per la stagione 2021/2022 che inseriscono tra i gruppi prioritari di immunizzazione i bambini di età inferiore ai 5 anni per il loro alto rischio di sviluppare forme gravi di influenza e sottolineano l'importanza di immunizzare i bambini da 6 mesi a 6 anni al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale anche in altri gruppi di popolazione (adulti e anziani).

Bibliografia

- [1] Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Circolare del Ministero della Salute 08/04/2021.
- [2] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A Trippi F, Ferriero AM, Checucci Lisi G. La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA) J Prev Med Hyg 2018;59:E1-86.
- [3] Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zacc D, Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D, Arata L, Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Fiaschi P. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. QJPH 2017;6(9). Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-adiuvato>
- [4] Calabrò GE, Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Ferriero AM, Rizzo C, Trentini F, Merler S, Capri S, Specchia ML, Di Pietro ML, Mancinelli S, Sarnari L, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. QJPH 2019;8(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-flucelvax-tetra>
- [5] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. QJPH 2021;10(1). Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-adiuvato-flud-tetra>
- [6] Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Rev Vaccines 2013;12:1085-94. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.824709>
- [7] Kilbourne ED. Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants. Bull World Health Organ 1969;41:643-5.
- [8] Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong J, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RAM, Smith DJ. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. Vaccine 2008;26(Suppl 4):D31-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.078>
- [9] Kheiraoui F, Chiara Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, Boccalini S, Pellegrino E, Bellini I, Pieri L, Bechini A, Bonanni P, Barbieri M, Castagna S, Lapinet J, Marinello G, Tosatto R, Silvestri R. Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®). QJPH 2015;4(5). Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-flu-qiv-fluarix-tetra>
- [10] Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, Bekkat-Berkani R. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. Hum Vaccin Immunother 2017;13:1640-52. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1313375>
- [11] Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Sabaiduc S, Winter AL, Dickinson JA, Gubbay JB, Drews SJ, Fonseca K, Charest H, Martineau C, Hickman R, Chan T, Jassem A, Petric M, Rose C, Bastien N, Li Y, Krajdin M. Vaccine effectiveness against lineage matched and mismatched influenza B viruses across 8 seasons in Canada, 2010-11 to 2017-18. Clin Infect Dis 2019;68:1754-7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy876>
- [12] Beyer WEP, Palache AM, Bouffich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines:

- A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017;35:4167-76. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.038>
- [13] Orsi A, Colomba GME, Pojero F, Calamusa G, Alicino C, Trucchi C, Canepa P, Ansaldi F, Vitale F, Tramuto F. Trends of influenza B during the 2010-2016 seasons in 2 regions of north and south Italy: The impact of the vaccine mismatch on influenza immunisation strategy. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:523-31. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1342907>
- [14] Trucchi C, Alicino C, Orsi A, Paganino C, Barberis I, Grammatico F, Canepa P, Rappazzo E, Bruzzone B, Sticchi L, Ansaldi F. Fifteen years of epidemiologic, virologic and syndromic influenza surveillance: A focus on type B virus and the effects of vaccine mismatch in Liguria region, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:456-63. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264779>
- [15] Prevenzione e controllo dell'influenza, le raccomandazioni per la stagione 2015-2016. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioNotizieInfluenza.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2218> (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_2218_listaFile_itemName_0_file.pdf).
- [16] Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:476-92. <https://doi.org/10.1128/CMR.00097-12>
- [17] Huber VC. Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:31-42. <https://doi.org/10.1586/14760584.20014.852476>
- [18] Halliley JL, Kyu S, Kobie JJ, Walsh EE, Falsey AR, Randall TD, Treanor J, Feng C, Sanz I, Eun-Hyung Lee F. Peak frequencies of circulating human influenza-specific antibody secreting cells correlate with serum antibody response after immunization. *Vaccine* 2010;28:3582-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.088>
- [19] Hua L, Yao S, Pham D, Jiang L, Wright J, Sawant D, Dent AL, Braciale TJ, Kaplan MH, Sun J. Cytokine-dependent induction of CD4+ T cells with cytotoxic potential during influenza virus infection. *J Virol* 2013;87:11884-93. <https://doi.org/10.1128/JVI.01461-13>
- [20] Moss P. Cellular immune responses to influenza. *Dev Biol (Basel)* 2003;115:31-7.
- [21] Caratteristiche tecniche del prodotto Fluarix Tetra®. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_043132_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (ultimo accesso: 07/06/2021).
- [22] Caratteristiche tecniche del prodotto Vaxigrip Tetra®. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_044898_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (ultimo accesso: 07/06/2021).
- [23] Caratteristiche tecniche del prodotto Influvac® S Tetra. Disponibile su: <https://www.aulss2.veneto.it/documents/6017636/7745924/RCP+Influvac+S+Tetra+Mylan/d9809602-8e7d-48bf-acc0-437742981f9f> (ultimo accesso: 05/08/2021).
- [24] Caratteristiche tecniche del prodotto Flucelvax®. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004980_047475_RCP.pdf&sys=m0b113 (ultimo accesso: 05/08/2021).
- [25] Manini I, Domnich A, Amicizia D, et al. Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:789-804. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1039520>
- [26] Manini I, Trombetta CM, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. *Vaccines (Basel)* 2017;5:18. <https://doi.org/10.3390/vaccines5030018>
- [27] Raymond DD, Stewart SM, Lee J, Ferdman J, Bajic G, Do KT, Ernandes MJ, Suphaphiphat P, Settembre EC, Dormitzer PR, Del Giudice G, Finco O, Kang TH, Ippolito GC, Georgiou G, Kepler TB, Haynes BF, Moody MA, Liao HX, Schmidt AG, Harrison SC. Influenza immunization elicits antibodies specific for an egg-adapted vaccine strain. *Nat Med* 2016;22:1465-69. <https://doi.org/10.1038/nm.4223>
- [28] Mameli C, D'auria E, Erba P, Nannini P, Zuccotti GV. Influenza vaccine response: future perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:1-5. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1391786>
- [29] Galli C, Orsi A, Pariani E, Lai PL, Guarona G, Pellegrinelli L, et al. In-depth phylogenetic analysis of the hemagglutinin gene of influenza A(H3N2) viruses circulating during the 2016-2017 season revealed egg-adaptive mutations of vaccine strains. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(11):115-22. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1709827>
- [30] World Health Organization (WHO). Guidelines for the safe development and production of vaccines to human pandemic influenza viruses and viruses with pandemic potential - 12 November 2018.
- [31] World Health Organization (WHO). Global influenza strategy 2019-2030. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1> (ultimo accesso: 18/06/2021).
- [32] Benoit A, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, McElhaney JE, Oostvogels L, van Essen GA, Gaglani M, Jackson LA, Vesikari T, Legrand C, Tibaldi F, Innis BL, Dewé W. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv067. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv067>
- [33] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-seasonal-inactivated-Vesikari-T-Nauta-J-Lapini-G-Montomoli-E-van-de-Witte-S-Immunogenicity-and-safety-of-quadrivalent-versus-trivalent-inactivated-subunit-influenza-vaccine-in-children-and-adolescents-A-phase-III-randomized-study>. *Int J Infect Dis* 2020;92:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.010>
- [34] Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis* 2020;92:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.010>
- [35] Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurnathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:1380-4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1697595>
- [36] Moehling KK, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jeng Lin C, Martin JM, Alcorn JF, Susick M, Burroughs A, Holiday C, Flannery B, Levine MZ. A randomized controlled trial of antibody response to 2018-19 cell-based vs egg-based quadrivalent inactivated influenza vaccine in children. *Vaccine* 2020;38:5171-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.023>
- [37] Chang LJ, Anderson EJ, Jeanfreau R, He Y, Hicks B, Shrestha A, Pandey A, Landolfi V, DeBruijn I; QHD04 Study Group. Safety and immunogenicity of high doses of quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through < 18 years of age: A randomized controlled phase II dose-finding trial. *Vaccine* 2021;39:1572-82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.014>
- [38] Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of QIVc in Subjects ≥ 2 to < 18 Years of Age (V130_12 study, NCT03165617).
- [39] World Health Organization (WHO). Evaluation of influenza vaccine effectiveness. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255203/9789241512121-eng.pdf;jsessionid=B092B012B861998787BEB21F028387EA?sequence=1>

- [40] Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I; GQM05 Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019;37:1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.074>
- [41] Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019;37:1885-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.059>
- [42] Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, Rivera L, Acosta B, Arroba Basanta ML, Aziz A, Cabanero MA, Chandrashekeran V, Corsaro B, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Friel D, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Malvaux L, Bermudez JM, Martinon-Torres F, Miranda M, Montellano M, Sambola MAP, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Salamanca de la Cueva I, Sokal E, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Jain VK, Innis BL, Flu4VEC Study Group. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:338-49. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30062-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30062-2)
- [43] Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA Jr, Sirivichayakul C, Quiambao BP, Rivera-Medina DM, Kerdpanich P, Ceyhan M, Dinleyici EC, Cravioto A, Yunus M, Chanthavanich P, Limkittikul K, Kurugol Z, Alhan E, Caplanusi A, Durvieux S, Boutet P, Ofori-Anyinam O, Chandrasekaran V, Dbaibo G, Innis BL. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369:2481-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215817>
- [44] Kalligeros M, Shehadeh F, Mylonas EK, Dapaah-Afryie C, van Aalst R, Chit A, Mylonakis E. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38:2893-903. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.049>
- [45] Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalisation due to influenza in children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021 Mar 27:ciab270. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab270>
- [46] Dbaibo G, Amanullah A, Claeys C, Izu A, Jain VK, Kosalaraksa P, Rivera L, Soni J, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Danier J, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martinón-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Szymanski H, Ulied A, Woo W, Schuind A, Innis BL; Flu4VEC Study Group. Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e1-e10. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002504>
- [47] Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, Tseng HF. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018. *Vaccine* 2019;37:5807-11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.024>
- [48] Divino V, Krishnarajah G, Pelton SI, Mould-Quevedo J, Anupindi VR, DeKoven M, Postma MJ. A real-world study evaluating the relative vaccine effectiveness of a cell-based quadrivalent influenza vaccine compared to egg-based quadrivalent influenza vaccine in the US during the 2017-18 influenza season. *Vaccine* 2020;38:6334-43. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.023>
- [49] Constantina Boikos, Gregg C Sylvester, John S Sampalis, James A Mansi, Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-like Illness in 2017-2018, *Clinical Infectious Diseases* 2020;71:e665-71. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa371>
- [50] Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The Influnet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1) pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:1201-9. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1688151>
- [51] Rizzo C, Gesualdo F, Loconsole D, Pandolfi E, Bella A, Orsi A, Guarona G, Panatto D, Icardi G, Napoli C, Orsi GB, Manini I, Montomoli E, Campagna I, Russo L, Alfonsi V, Puzelli S, Reale A, Raucci U, Piccioni L, Concato C, Ciofi Degli Atti ML, Villani A, Chironna M, Tozzi AE. Moderate Vaccine Effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection Caused by A(H1N1) pdm09 Influenza Virus and No Effectiveness against A(H3N2) Influenza Virus in the 2018/2019 Season in Italy. *Vaccines (Basel)* 2020;8:427. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030427>
- [52] Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez-Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M; DRIVE Public Partners. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020;38:6455-63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.063>
- [53] Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, Theodora M, Katerelos P, Kostis E, Gavrili S, Kossyvakis A, Theodoridou M, Mentis A, Drakakis P, Loutradis D, Rodolakis A. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019. *Vaccine* 2020;38:4625-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.060>
- [54] Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Versus Egg-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Related Medical Encounters During the 2018-2019 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2021 Jan 5:ciaa1944. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1944>
- [55] Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA. Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Individuals at High Risk of Influenza Complications in the 2018-2019 US Influenza Season, *Open Forum Infectious Diseases* 2021;ofab167. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab167>
- [56] Krishnarajah G, Divino V, Postma MJ, Pelton SI, Anupindi VR, DeKoven M, Mould-Quevedo J. Clinical and Economic Outcomes Associated with Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine vs Standard-Dose Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines during the 2018-19 Influenza Season in the United States. *Vaccines (Basel)* 2021;9:80. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020080>
- [57] Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, Nohynek H, Rizzo C, Riera-Montes M; DRIVE Public Partners. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021;39:3964-73. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.059>
- [58] Abbott Healthcare. Randomized, Double-Blind and Active-Controlled Study in Children and Adolescents Aged 3-17 Years to Assess the Safety and Immunogenicity of Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine and its Non-Inferiority versus Trivalent Influenza Vaccine. *EudraCT n. 2015-005482-23* (2017).

- [59] Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymen C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2154-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1581538>
- [60] Dos Santos G, Nguyen BY, Damaso S, Godderis L, Martínez-Gómez X, Eckermann T, Loos H, Salamanca de la Cueva I, Shende V, Schmidt AC, Yeakey A. Brand-Specific Enhanced Safety Surveillance of GSK's Quadrivalent Seasonal Influenza Vaccine in Belgium, Germany and Spain for the 2018/2019 Season. *Drug Saf* 2020;43:265-79. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00893-4>
- [61] Chabanon AL, Wague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (QIVE) in Finland during the 2019/20 influenza season. *BMC Public Health* 2021;21:358. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10378>

Immunogenicità, efficacia, *effectiveness* e sicurezza del vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra®

DANIELA AMICIZIA^{1,2}, ELISA CANTOVA¹, FLAVIO PARENTE¹, GIACOMO TRENTO¹, PIERO LUIGI LAI^{1,2},
DONATELLA PANATTO^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova; ² Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova

Introduzione

I primi virus influenzali adattati al freddo sono stati studiati più di 40 anni fa in Russia con l'obiettivo di sviluppare potenziali vaccini vivi attenuati (LAIV). Il processo di sviluppo di questi vaccini consta di due fasi. La prima prevede la creazione del "ceppo principale" o *master donor*, mentre la seconda prevede il trasferimento genetico delle caratteristiche di attenuazione dai "ceppi principali" alle varianti isolate durante le diverse stagioni influenzali al fine di disporre di vaccini costantemente aggiornati e rispondenti alle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Questa fase è costantemente ripetuta in modo riproducibile [1, 2].

Lo sviluppo dei "ceppi principali" vivi attenuati russi è avvenuto con un approccio simile a quello utilizzato per altri vaccini vivi già in uso con l'applicazione di un procedimento che includeva ripetuti passaggi: dal virus capostipite, rappresentante il ceppo *wild-type*, erano selezionati *strain* meno virulenti. I virus *wild-type* isolati venivano inoculati in uova embrionate di pollo a temperature progressivamente inferiori rispetto a quelle normalmente utilizzate per la replicazione in laboratorio. Fino al 1967 l'attenuazione del virus avveniva attraverso un processo graduale di adattamento al freddo, successivamente il processo è stato ottimizzato riducendo bruscamente la temperatura di coltura da 35°C a 25°C per ridurre i tempi di adattamento da circa 6-8 mesi ad alcune settimane [1, 3].

Il razionale alla base dello sviluppo dei vaccini LAIV prevede che i ceppi vaccinali siano creati annualmente incrociando i ceppi dei "donatori adattati al freddo" con i ceppi influenzali *wild-type*. I virus selezionati esprimono i geni dell'emoagglutinina (HA) e della neuraminidasi (NA) del ceppo selvaggio mantenendo le proprietà di attenuazione del ceppo donatore. Tale processo avviene per riassortimento degli otto segmenti genomici di RNA tra i ceppi incrociati. Il risultato finale è un ceppo virale che conserva i 4 segmenti genici che conferiscono adattabilità al freddo, sensibilità alla temperatura e attenuazione e i 2 segmenti genici che codificano per HA e NA del virus influenzale *wild-type* [4] (Fig. 1).

Nella Figura 1 è illustrato il processo di trasferimento degli antigeni di superficie (HA e NA) dal ceppo *wild-type* al virus donatore attenuato; i restanti 6 geni (colorati in nero) derivano dal donatore attenuato.

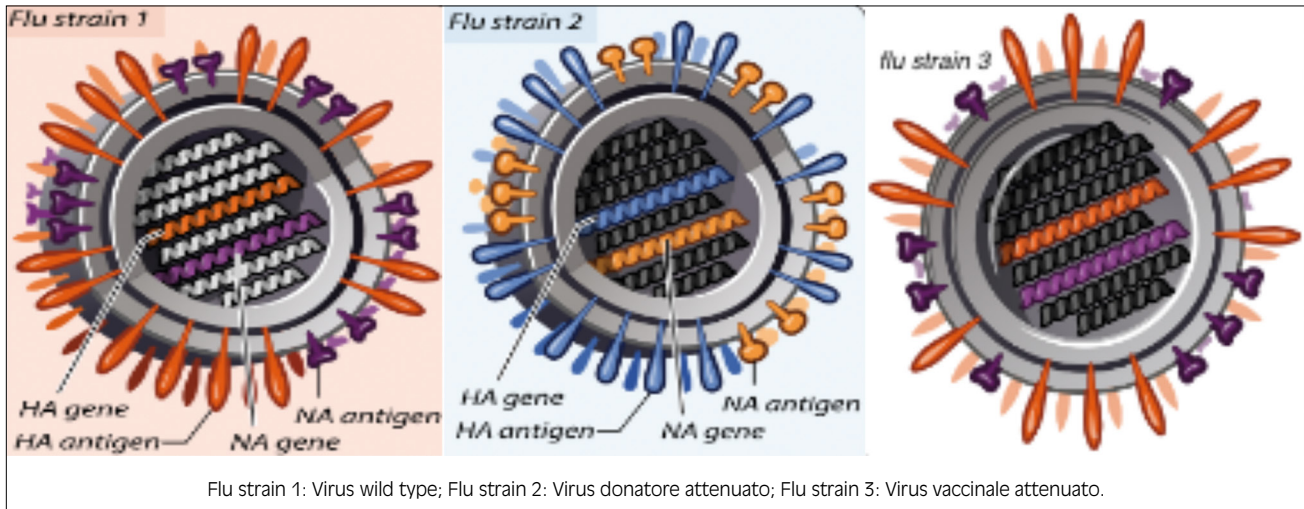
Uno studio statunitense ha dimostrato la fattibilità della preparazione di vaccini vivi adattati al freddo, utilizzando cloni selezionati da infezioni miste (donatore e ceppo selvaggio) e ha scoperto che i ceppi ottenuti contenevano esclusivamente i geni dell'HA e NA del virus *wild-type* e i 6 geni del "progenitore" adattato al freddo (composizione genica '6-2'). I virus mantenevano i geni riassortanti '6-2' con buone proprietà di crescere a 25°C e scarsamente a 39°C [1]. Inoltre, i virus contenuti nel vaccino LAIV sono in grado di replicarsi limitatamente alle temperature più basse presenti nelle alte vie aeree (33°C) (Fig. 2), ma non possono replicarsi nel tratto respiratorio inferiore per la temperatura più alta di tale distretto anatomico (> 33°C).

I primi vaccini LAIV erano monovalenti, contenenti un solo ceppo epidemico A; successivamente sono state sviluppate le formulazioni trivalenti contenenti i ceppi A/H1N1, A/H3N2 e B [1].

Dal 2003, il vaccino antinfluenzale trivalente vivo attenuato adattato al freddo (T/LAIV) è somministrato come spray nasale, ed è approvato negli Stati Uniti per l'immunizzazione di soggetti di età compresa tra 2 e 49 anni. In Europa, il vaccino LAIV è stato autorizzato nel 2011 e, a partire dal 2013, è utilizzato nelle campagne di vaccinazione per la fascia pediatrica nel Regno Unito [5, 6]. Nell'ambito del processo di miglioramento dei vaccini influenzali, i preparati sono stati arricchiti di un ulteriore ceppo B, passando dalla formulazione trivalente a quella quadrivalente per offrire una protezione più ampia anche in caso di *B mismatch*. Ad esempio, tra il 2001 e il 2011 in Europa il *B mismatch* è stato osservato in 5 stagioni [7, 8]. La formulazione quadrivalente è stata autorizzata nel 2012 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli USA e nel 2013 dall'*European Medicine Agency* (EMA) in Europa (utilizzo a partire dalla stagione influenzale 2014/2015) [9, 10]. Nel giugno 2014, in previsione del passaggio dalla formulazione trivalente a quella quadrivalente, il Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione degli Stati Uniti (ACIP) ha raccomandato l'uso preferenziale di LAIV nei bambini sani con età compresa tra 2 e 8 anni [9].

In Italia, la delibera AIFA che ha autorizzato l'uso del vaccino LAIV è del 27/02/2014 [11]. Occorre, però, precisare che solo a partire dalla stagione 2020/2021 il vaccino LAIV quadrivalente (Q/LAIV) è impiegato e la Lombardia lo ha utilizzato nella campagna di vaccinazione stagionale per la popolazione pediatrica [12].

Fig. 1. Processo di trasferimento degli antigeni di superficie (HA e NA) dal ceppo *wild-type* al virus donatore attenuato e creazione del virus vaccinale attenuato.



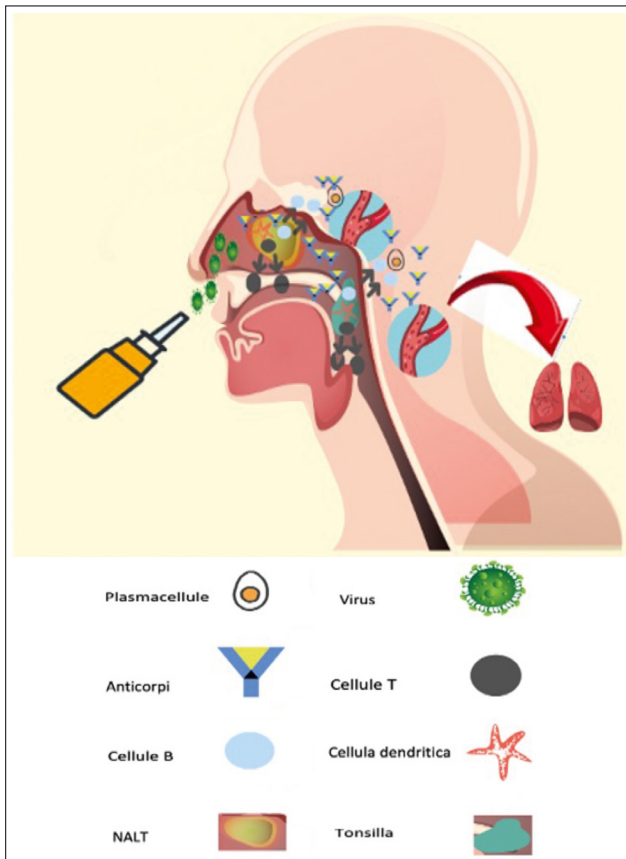
Infezione naturale e meccanismo d'azione del vaccino vivo attenuato

Per comprendere il meccanismo d'azione dei vaccini LAIV occorre fornire alcune informazioni circa la risposta immunitaria all'infezione naturale.

La prima linea di difesa verso l'infezione da virus influenzale è attuata dall'immunità innata, tramite numerosi mediatori fisici, chimici e cellulari. Questi includono cellule epiteliali delle vie aeree, interferoni, macrofagi alveolari e cellule NK [13, 14]. Poiché l'immunità innata non è specifica, spesso non è sufficiente a contrastare l'infezione e, quindi, il braccio adattativo diventa necessario per promuovere risposte specifiche a lungo termine che sono correlate a una protezione reale e alla base del concetto di vaccinazione [1, 13]. L'induzione della risposta immunitaria adattativa inizia quando le cellule dendritiche (DC) delle vie aeree presentano gli antigeni del virus influenzale alle cellule B e T, attivandole nei linfonodi [1, 13, 15]. Le cellule B attivate, sono in grado di produrre anticorpi IgM, IgG e IgA che garantiscono la *clearance* del virus [15, 16]. Da sottolineare che gli anticorpi protettivi sono quelli contro HA e NA [1]. Dopo la prima infezione, le IgA e IgM sono prodotte a livello locale e presenti nelle secrezioni nasali, mentre le IgG sono presenti nel trasudato sierico [1]. Nel complesso, sia gli anticorpi a bassa affinità che gli anticorpi IgG e IgA ad alta affinità possono neutralizzare il virus attraverso vari meccanismi: 1) legame diretto verso HA e NA per limitare l'infezione iniziale o la diffusione dell'infezione ad altre cellule ospiti, 2) legame ai recettori Fc con conseguente attivazione del complemento e 3) citotossicità mediata da cellule anticorpo-dipendenti (ADCC) [1, 13]. Poiché il virus è in grado di mutare, ulteriori risposte immunitarie adattative, come quelle delle cellule T, sono fondamentali per una protezione crociata ottimale [15, 17, 18]. La risposta cellulare T CD4+, mediante i sottotipi T helper 1 è responsabile della produzione di citochine IFN γ , IL-2 e IL-10 [17-19]. La risposta T CD8+ garantisce l'eli-

nazione delle cellule infettate dal virus [15, 20] attraverso i seguenti meccanismi: 1) riconoscimento, attraverso il recettore delle cellule T (TCR) dei complessi MHC-I contenenti i peptidi virali, presenti sulle cellule infette e 2) esocitosi mediata dalla perforina e dal legame dei recettori della famiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF) con i rispettivi ligandi. Questi meccanismi portano alla morte cellulare attraverso la via apoptotica, prevenendo la propagazione dei virioni influenzali e promuovendo ulteriormente la *clearance* virale [15, 16]. Inoltre, è stata osservata una sottopopolazione di cellule T CD4+ dotate di un ruolo citotossico CD4+ (Th CTL) mediato da granzima B e perforina che garantiscono la morte delle cellule bersaglio attraverso l'interazione con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe 2 (MHC-II) [1, 13, 14, 17, 18]. Il ruolo di queste particolari cellule citotossiche T CD4+ sembrerebbe importante per la protezione contro le forme gravi di malattia [17]. L'azione delle cellule T CD4+ e CD8+ si sviluppa in modo coordinato e sinergico. Infatti, in soggetti con una riduzione numerica delle cellule T è compromessa sia l'eliminazione del virus sia la produzione di anticorpi specifici contro il virus influenzale [1, 13, 14, 17]. Dopo la *clearance* del virus, permane un numero esiguo di cellule T e B di memoria specifica che possono conferire una protezione nel tempo poiché dotate della capacità di innescare risposte rapide a seguito di successive infezioni [1, 13, 14, 17, 19]. Le cellule di memoria centrale T (TCM) esprimono sia CD62L+ sia CCR7+ e circolano attraverso il sangue, i tessuti linfoidi secondari e i tessuti non linfoidi [14, 17]. Inoltre, è stata osservata la presenza di una popolazione di cellule della memoria non circolanti, dette cellule T di memoria residenti nei tessuti (TRM) [14]. I TRM sono stati rilevati nel tratto riproduttivo femminile, nell'intestino, nel fegato, nel polmone, nella milza, nella cute e nei linfonodi [14]. Il ruolo di queste cellule è quello di attivarsi più rapidamente rispetto alle cellule T memoria circolanti, producendo citochine e reclutando cellule immunitarie nel sito di infezione [14]. Inoltre, specifiche cellule T CD8+ della memoria ricono-

Fig. 2. Rappresentazione grafica del meccanismo d'azione del vaccino LAIV.



scono singoli epitopi virali; infatti, è stato dimostrato che una frazione di queste cellule T può essere cross-reattiva riconoscendo l'epitopo omologo nel virus eterologo [14]. Di conseguenza, queste cellule T cross-reattive sono importanti per la protezione anche verso ceppi influenzali mutati determinando protezione eterotipica verso ceppi con i quali l'ospite non è mai stato infettato in precedenza [14]. Recenti studi hanno rivelato sottoinsiemi di cellule B di memoria che esprimono recettori per l'*homing* nei tessuti mucosi, compresi i polmoni (BRM). Il ruolo del BRM durante l'infezione sembra essere quello di indurre una più rapida produzione di anticorpi secondari nei polmoni [14].

Al fine di mimare la risposta immunitaria indotta dall'infezione naturale, sono stati sviluppati i vaccini LAIV [1, 4, 13]. L'infezione naturale è il *gold standard* in termini di immunità, poiché può indurre una protezione duratura nel tempo [14, 19]. Tuttavia, a causa della significativa morbilità e mortalità associata al virus, l'infezione naturale non può essere considerata come uno strumento per generare immunità nella popolazione. Il vaccino LAIV induce una risposta immunitaria che mima maggiormente l'immunità naturale rispetto alla risposta elicitata dal vaccino somministrato per via intramuscolare [20].

In particolare, il vaccino LAIV suscita risposte immunitarie sia umorali sia cellulari (Fig. 2) [13, 21, 22] offrendo una risposta immunitaria più varia rispetto a quella stimolata

dal vaccino inattivato, in particolare evocando risposte sia umorali che cellule-mediate nelle vie aeree superiori [22]. Poiché i virus contenuti nei vaccini vivi attenuati non possono replicarsi a temperature elevate, la sensibilizzazione delle cellule immunitarie avviene a livello delle alte vie respiratorie dove la temperatura è di circa 33°C [1, 13] garantendo l'impossibilità del vaccino di provocare infezione a livello polmonare [13]. Una volta somministrato per via intranasale, a seguito della replicazione virale, il vaccino determina una sensibilizzazione del tessuto linfoide della mucosa nasale e tonsillare [13, 23] (Fig. 2). Questi tessuti sono un importante *reservoir* di cellule B e T che, una volta attivate, generano una potente risposta immunitaria sia locale che sistemica [13, 23, 24] (Fig. 2). Le cellule B attivate eseguono lo *switch* isotipico a plasmacellule in grado di produrre anticorpi [13] (Fig. 2).

Le IgA giocano un ruolo fondamentale per la protezione a livello delle mucose delle alte vie respiratorie, avendo la capacità di bloccare il virus nei siti d'ingresso [13, 25-27]. L'induzione della risposta anticorpale IgA mucosale da parte del vaccino LAIV potrebbe essere un indicatore di immunogenicità superiore rispetto agli anticorpi sierici [13, 28]. Questi anticorpi sono rilevabili a livello salivare e nasale già dopo 14 giorni dalla somministrazione del vaccino [13, 29].

Le prime ricerche condotte sugli adulti hanno evidenziato l'induzione rapida e duratura delle IgA secretorie persistenti fino a 6-12 mesi, così come le IgG sieriche [13]. Successivamente, studi effettuati nella popolazione pediatrica hanno osservato aumenti significativi delle IgA salivari influenza-specifiche dopo soli 14 giorni dalla vaccinazione e persistenti fino a 6 mesi [1, 13]. Inoltre, è stato osservato che la presenza di IgA a livello della mucosa nasale è associata a una buona protezione anche nei bambini piccoli (< 3 anni) [13].

Così come i vaccini inattivati, anche il vaccino LAIV elicitava una risposta IgG [1, 13]; nello specifico, le plasmacellule scernono IgG e IgM e gli anticorpi di tali classi hanno un ruolo protettivo anche per le vie aeree inferiori (Fig. 2).

Inoltre, il vaccino LAIV stimola una risposta T cellulare che potrebbe generare benefici in termini di raggiungimento di immunità di gregge, di protezione contro ceppi eterologhi grazie a una azione di cross-protezione anche verso nuove varianti di ceppi simili non contenute nel vaccino, come avvenuto nella pandemia causata dal virus A/H1N1 del 2009 [1, 28]. Infatti, il vaccino LAIV ha mostrato la capacità di generare risposte immunitarie cross-reattive a virus influenzali sia nell'uomo sia negli animali [1, 13].

La risposta anticorpale stimolata dalle cellule B della memoria è rilevabile per un periodo dai 6 ai 12 mesi dalla vaccinazione, così come mostrato in studi su bambini e adulti sieronegativi [13, 14], ed è indifferente nel caso di somministrazione di una o due dosi [13, 21]. La durata della protezione è probabilmente più lunga in popolazioni che sono state esposte a una precedente infezione naturale [14].

Mohn KG et al. hanno osservato una risposta umorale più alta dopo la somministrazione del vaccino LAIV verso i ceppi di influenza B [13, 21]. In particolare, il

vaccino LAIV induce una risposta sia T-mediata sia anticorpale verso il ceppo B, mentre verso i virus A è osservata principalmente una risposta delle cellule T e, in misura minore, anticorpale [13, 25, 26]. Sebbene la ragione del fenomeno non sia chiara, a tal riguardo sono state avanzate alcune ipotesi come la mancanza di preesistenti risposte immunitarie verso il ceppo B, differenze nell'infettività dei ceppi contenuti nel vaccino LAIV e maggiore capacità replicativa nell'uomo del virus B.

Caratteristiche del vaccino vivo attenuato Fluenz® Tetra I5, 29I

Il vaccino LAIV quadrivalente, somministrato mediante spray intranasale, è autorizzato per l'immunizzazione attiva contro l'influenza in individui di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali sono attenuati in modo da non causare influenza, sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, capaci di replicarsi nella mucosa nasale ma non nel tratto respiratorio inferiore.

Dalla stagione 2020/2021 il vaccino Q/LAIV è disponibile in Italia e, nello specifico la Regione Lombardia lo ha utilizzato nella campagna vaccinale della popolazione pediatrica. È stato somministrato ai bambini tra i 2 e i 6 anni e, in seguito, anche ai bambini e adolescenti da 6 a 18 anni [12].

Nella Tabella I sono riportate le principali caratteristiche del vaccino vivo attenuato Fluenz® Tetra desunte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) [5, 30]. Per la stagione 2021/2022, l'OMS ha raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente ottenuto in uova embrionate di pollo per l'emisfero settentrionale [31]:

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus;
- B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria);
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).

Immunogenicità

Nel secolo scorso alcuni studi hanno evidenziato che un numero limitato di persone con titoli anticorpali emoagglutinino-inibenti > b40 poteva sviluppare l'influenza. Grazie a queste acquisizioni, titoli anticorpali rilevati tramite il test di inibizione dell'emoagglutinazione (*HemAgglutination Inhibition*, HAI) $\geq 1:40$ sono ritenuti associati a una riduzione del 50% del tasso di infezione [32, 33]. Il test HAI è considerato il *gold standard* per i vaccini inattivati [32] mentre per il vaccino LAIV non è disponibile un correlato di protezione specifico. Gli studi clinici controllati di efficacia del vaccino vivo attenuato hanno dimostrato che i titoli HI sottostimano la protezione del vaccino. Questo è probabilmente dovuto alla risposta immune molteplice stimolata dal vaccino stesso con l'induzione di risposte IgA locali e cellule T, le quali non sono misurate con il test HAI. Pertanto, i correlati

di protezione usati per i vaccini inattivati potrebbero non correlare con la protezione dopo la vaccinazione con il vaccino LAIV [29].

Relativamente alla formulazione quadrivalente, due sono gli studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato la non inferiorità immunologica di Q/LAIV rispetto alla formulazione trivalente.

Il primo studio è stato condotto in soggetti adulti [34] di età compresa tra i 18 e 49 anni. Lo studio ha coinvolto 1800 soggetti, randomizzati secondo uno schema 4:1:1 suddivisi in: 1200 soggetti vaccinati con una dose di Q/LAIV, 299 immunizzati con una dose di T/LAIV contenente il ceppo B/Yamagata e 301 adulti vaccinati con una dose di T/LAIV contenente il ceppo B/Victoria. L'immunogenicità è stata valutata confrontando i titoli geometrici medi (GMT) di anticorpi determinati tramite il test HAI ceppo-specifici presenti nel siero dopo somministrazione dei vaccini. Il Q/LAIV è risultato non inferiore a entrambi le formulazioni trivalenti.

L'unico studio che ha valutato l'immunogenicità di Q/LAIV in una popolazione pediatrica (2-17 anni) è stato lo studio di Block [35]. L'immunogenicità è stata valutata con lo stesso metodo utilizzato nello studio condotto sugli adulti precedentemente illustrato. Lo studio ha confrontato l'immunogenicità del vaccino Q/LAIV sperimentale rispetto a due diverse formulazioni di vaccino T/LAIV: uno contenente un ceppo B/Yamagata e uno contenente un ceppo B/Victoria. Nello studio sono stati arruolati 2312 soggetti, randomizzati in 3 gruppi con un rapporto 3:1:1. Il primo gruppo ha ricevuto Q/LAIV (n = 1385), il secondo ha ricevuto T/LAIV contenente il ceppo B/Yamagata (n = 464) e l'ultimo è stato vaccinato con T/LAIV contenente il ceppo B/Victoria (n = 463). Nei 3 gruppi di studio, i soggetti tra i 9 e i 17 anni hanno ricevuto 1 dose, mentre i soggetti tra i 2 e gli 8 anni hanno ricevuto 2 dosi a distanza di un mese.

La risposta immunitaria è stata valutata un mese dopo la prima dose (seconda dose per i soggetti di età compresa tra i 2 e gli 8 anni).

La non inferiorità è stata definita come il limite superiore dell'Intervallo di Confidenza (IC) al 95% (IC 95%) per il rapporto GMT degli anticorpi $\leq 1,5$ per ogni ceppo. La sierconversione è stata definita come un aumento di 4 volte del titolo anticorpale HAI rispetto al *baseline* nei soggetti sieronegativi; mentre nei soggetti sieropositivi la sierorisposta è stata definita come un aumento di 4 volte del titolo anticorpale HAI. Un soggetto era definito sieronegativo se aveva un titolo al *baseline* ≤ 4 .

Il rapporto T/LAIV/Q/LAIV di GMT con IC 95% (*endpoint* primario) e il rapporto T/LAIV/Q/LAIV di GMFR (aumento dei GMT rispetto ai valori basali) sono illustrati nella Figura 3. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di Q/LAIV rispetto ai 2 T/LAIV per tutti i ceppi (i limiti superiori di tutti gli IC 95% sono risultati $\leq 1,5$).

Inoltre, per il ceppo B/Yamagata, i rapporti di GMT e di GMFR sono risultati di 1,21 (IC 95% 1,07-1,37) e 1,13 (IC 95% 1,01-1,27), rispettivamente; il rapporto GMFR per il ceppo A/H1N1 era 1,07 (IC 95% 1,01-1,13). Questi valori erano significativamente > 1. Gli autori, inol-

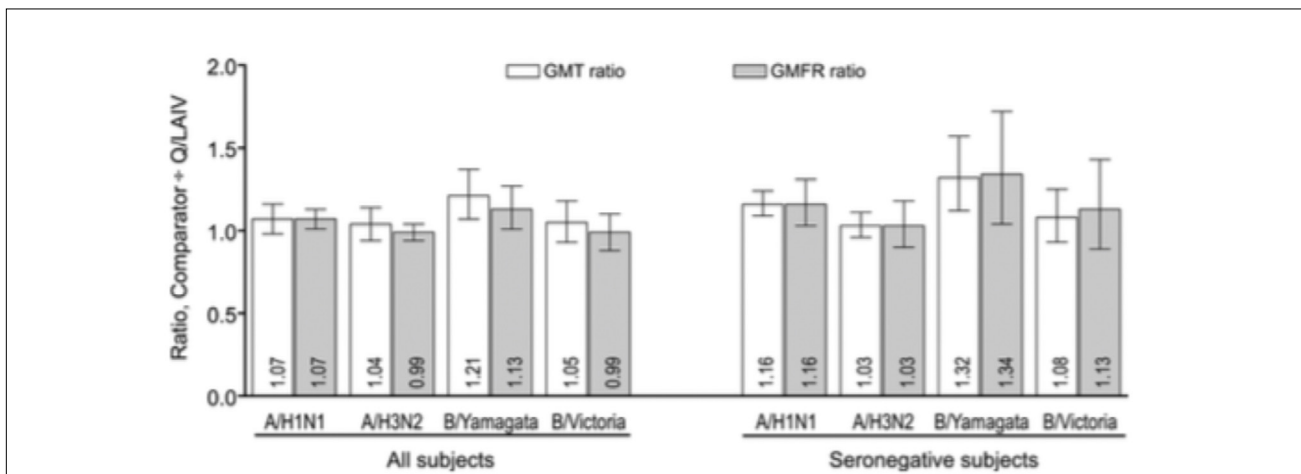
Tab. I. Caratteristiche del vaccino vivo attenuato Fluenz® Tetra I5, 30I.

Denominazione	Virus dell'influenza, propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani, ricombinante (vivo attenuato) di quattro ceppi prodotti in cellule VERO mediante ingegneria genetica inversa.
Indicazione terapeutica	Profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti.
Indicazioni per età	Bambini e adolescenti di età compresa tra 24 mesi e 18 anni.
Composizione antigenica	Il vaccino contiene virus frammentati di quattro ceppi virali appartenenti ai ceppi: <ul style="list-style-type: none"> • A/H1N1; • A/H3N2; • B/Victoria; • B/Yamagata. I ceppi contenuti nel vaccino sono aggiornati annualmente in base alle raccomandazioni dell'OMS per l'emisfero Nord.
Modo di somministrazione e posologia	Somministrazione per via intranasale. Nei bambini e adolescenti di età superiore a 24 mesi è somministrato in singola dose da 0,2 ml suddivisa nelle due narici (0,1 ml somministrati per ogni narice). Nei bambini non precedentemente vaccinati è raccomandata una seconda dose ad almeno 4 settimane di intervallo dalla prima.
Forma farmaceutica	Sospensione incolore o giallo pallido, da limpida a opalescente con un pH approssimativamente di 7,2.
Eccipienti	Saccarosio, fosfato dipotassico, diidrogenofosfato di potassio, gelatina (porcina, di tipo A), arginina cloridrato, glutammato monosodico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.
Avvertenze speciali e precauzioni di impiego	Fluenz® Tetra non deve essere somministrato a bambini e adolescenti affetti da asma severo o da dispnea attiva in quanto questi soggetti non sono stati oggetto di studio in studi clinici controllati. Il soggetto vaccinato deve evitare, ove possibile, il contatto ravvicinato con persone immunocompromesse (ad es. soggetti che abbiano ricevuto un trapianto di midollo osseo) per 1-2 settimane dopo la vaccinazione.
Controindicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Ipsensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti (ad es. gelatina) o alla gentamicina (un possibile residuo in tracce). • Reazione allergica severa (ad es. anafilassi) alle uova o alle proteine delle uova (ad es. ovoalbumina). • Bambini e adolescenti con immunodeficienza clinica a causa di condizioni o terapie immunosoppressive quali: leucemie acute e croniche, linfomi, infezione sintomatica da HIV, carenze immunocellulari e trattamento con corticosteroidi ad alte dosi. Fluenz® Tetra non è controindicato nei soggetti con infezioni da HIV asintomatiche o nei pazienti che assumono corticosteroidi topici/per inalazione o corticosteroidi sistemici a basse dosi o in quelli che assumono corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad es. in caso di insufficienza adrenergica. <ul style="list-style-type: none"> • Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni che assumono una terapia a base di salicilati a causa dell'associazione tra sindrome di Reye, salicilati e infezione da ceppi <i>wild-type</i> del virus influenzale.
Interazioni con altri medicinali	È stata studiata la co-somministrazione di Fluenz® trivalente con i vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia, varicella e poliovirus somministrato per via orale. Non è stata osservata alcuna variazione clinicamente significativa nelle risposte immunitarie ai vaccini contro morbillo, parotite, varicella e poliovirus somministrato per via orale o a Fluenz® trivalente. La risposta immunitaria al vaccino contro la rosolia è risultata significativamente alterata. Questa alterazione, tuttavia, potrebbe non rivestire rilevanza clinica con il programma di immunizzazione in due dosi del vaccino contro la rosolia. Questa osservazione su Fluenz® trivalente è importante per l'uso di Fluenz® Tetra poiché quest'ultimo è identico alla formulazione trivalente a eccezione dell'aggiunta del secondo ceppo di influenza B. La co-somministrazione di Fluenz® Tetra con vaccini inattivati non è stata studiata. L'uso concomitante di Fluenz® Tetra e di farmaci antivirali attivi contro i virus dell'influenza non è stato valutato. Tuttavia, a causa delle possibili interferenze è raccomandata la somministrazione del vaccino dopo almeno 48 ore dalla cessazione della terapia antivirale. La somministrazione di farmaci antivirali contro l'influenza nelle due settimane successive alla vaccinazione può influenzare la risposta al vaccino.
Fertilità, gravidanza e allattamento	I dati relativi all'uso di Fluenz® Tetra in donne in gravidanza sono limitati. Sebbene gli studi sugli animali non indichino effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva, e i dati post-commercializzazione offrano una certa rassicurazione, Fluenz® Tetra non è raccomandato durante la gravidanza. Non è noto se Fluenz® Tetra sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché alcuni virus sono presenti nel latte materno, Fluenz® Tetra non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Limitate evidenze disponibili suggeriscono che Fluenz® trivalente non è escreto nel latte materno. Non sono disponibili dati sui possibili effetti di Fluenz® Tetra sulla fertilità maschile e femminile.

tre, hanno effettuato una analisi anche nel sottogruppo di soggetti sieronegativi ma a causa del numero limitato di soggetti non è stato possibile valutare questo *endpoint*. In conclusione, il Q/LAIV si è dimostrato immunogenico e non inferiore ai vaccini T/LAIV e, pertanto,

è stato possibile trasferire i dati degli studi clinici e osservazionali condotti sulla formulazione trivalente al preparato tetravalente. Tale approccio è definito *immunobridging* ed è utilizzato quando si introducono nuovi ceppi in vaccini già autorizzati, come ad esempio,

Fig. 3. Rapporto (T/LAIV/Q/LAIV, IC 95%) dei GMT post-vaccinazione e GMFR in tutti i soggetti e nei soggetti sieronegativi (adattato da Block [35]).



vaccini influenzali trivalenti vs quadrivalenti, vaccini coniugati pneumococcici eptavalenti vs tredicivalenti, vaccino anti-papilloma virus quadrivalente vs nonavalente.

Dal momento che non è disponibile un correlato di protezione specifico per i vaccini LAIV gli studi si sono focalizzati sulla valutazione dell'efficacia e solo pochi hanno analizzato l'immunogenicità inserendola come obiettivo secondario. In particolare, nello studio di Bracco Neto [36] è stata studiata l'immunogenicità della formulazione T/LAIV verso ogni ceppo influenzale in bambini tra i 6 e i 36 mesi, misurando le differenze nella risposta indotta: dopo due dosi, dopo una dose nell'anno 1 e dopo la rivaccinazione al secondo anno. La coorte all'anno 1 consisteva di 406 soggetti, dei quali 334 (82%) valutabili (gruppo LAIV-LAIV/LAIV, $n = 113$; gruppo LAIV-placebo/LAIV, $n = 112$; gruppo placebo-placebo/placebo, $n = 109$). In questa popolazione, i tassi di sieroconversione GMT, GMFR e i rapporti tra GMFR erano significativamente più alti nei gruppi che avevano ricevuto almeno una dose di LAIV rispetto al gruppo "solo placebo" ($p \leq 0,003$). Inoltre, i tassi di sieroconversione e GMFR dopo due dosi di LAIV erano significativamente più alti rispetto a una dose (LAIV-LAIV vs LAIV-placebo: $p \leq 0,037$ per i tassi di sieroconversione e $p < 0,001$ per i GMFR).

La coorte all'anno 2 consisteva di 861 soggetti dei quali 524 (61%) valutabili. In questa coorte, l'aumento nei tassi di sieroconversione e di GMT è stato osservato per ogni gruppo ricevente il vaccino LAIV. Sia al tempo 1 che all'anno 2, i pazienti sieronegativi al *baseline* avevano un tasso di sieroconversione più alto rispetto agli altri soggetti.

Lo studio Belshe del 1998 ha valutato l'immunogenicità assoluta nella popolazione pediatrica tenendo conto dei livelli dei titoli anticorpali al *baseline* per i diversi ceppi influenzali [37]. Tra i 203 bambini arruolati di età 15-71 mesi, il 67, il 47 e il 67% è risultato sieronegativo rispettivamente per A/H1N1, A/H3N2 e B prima della vaccinazione. Non vi erano differenze significative nel-

la distribuzione dei soggetti sieronegativi tra la coorte vaccinata rispetto al gruppo placebo. La percentuale di sieronegatività è risultata correlata con l'età: nei bambini più piccoli il tasso di sieronegatività era più alto, ad esempio nei bambini 1-2 anni solo il 29% aveva titoli anticorpali contro A/H3N2 rispetto al 70% dei bambini di età ≥ 3 anni.

Nello specifico, è stato osservato che, dopo la prima dose, il vaccino T/LAIV era immunogenico per A/H3N2 e i sottotipi B, al contrario è stato necessario somministrare più di una dose per indurre anticorpi contro A/H1N1, così come rilevato in studi precedenti [38, 39]. Globalmente, dopo due dosi di vaccino, il 61 e il 96% dei bambini sieronegativi aveva anticorpi contro A/H1N1 e contro gli altri ceppi influenzali, rispettivamente.

Successivamente, lo stesso gruppo di ricerca ha condotto altre ricerche dimostrando che gli studi di immunogenicità riferiti al vaccino T/LAIV sono di scarsa rilevanza per l'assenza di un correlato di protezione specifico [39].

Efficacia

L'efficacia teorica è definita come la riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "ideali", come nel caso dei *randomized clinical trials* (RCT). L'efficacia assoluta corrisponde alla riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto a quelli vaccinati con placebo, mentre l'efficacia relativa valuta la riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'influenza nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto ai soggetti immunizzati con altri vaccini influenzali. Negli studi pubblicati sono stati considerati molteplici *outcome* potenzialmente riconducibili all'influenza: influenza confermata in laboratorio causata da sottotipi omologhi; influenza confermata in laboratorio causata da qualsiasi sottotipo di virus influenzale, sindrome simil-influenzale (ILI), infezioni respiratorie acute (ARI), polmonite, bronchite, bronchiolite, ospeda-

lizzazione per patologie respiratorie, ospedalizzazione per influenza e polmonite, otite media acuta e visite mediche. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio causata da sottotipi antigenicamente simili a quelli contenuti nel vaccino" è considerato il *gold standard*. Inoltre, è importante tenere in considerazione il metodo di laboratorio utilizzato per la ricerca del virus influenzale; il metodo molecolare è da ritenersi il migliore per i più alti livelli di sensibilità e specificità.

Attualmente, i dati pubblicati di efficacia del vaccino LAIV si riferiscono alla formulazione trivalente, nessuno studio ha valutato il Q/LAIV.

Al fine di fornire una panoramica esaustiva delle evidenze disponibili sono stati analizzati principalmente i risultati ottenuti dalle revisioni sistematiche e meta-analisi. Inoltre, sono analizzati nel dettaglio gli studi più significativi.

La revisione sistematica e meta-analisi di Rhorer et al. [40] ha analizzato 9 studi multicentrici includendo globalmente 25.000 bambini di età compresa tra 6-71 mesi e 2.000 soggetti di età compresa tra 6-17 anni residenti in diverse aree geografiche (Asia, Europa, Sud America, Medio Est e Stati Uniti). Ogni studio clinico ha osservato un numero considerevole di bambini almeno 1.000, a eccezione di due studi [41, 42] che hanno arruolato soggetti in età pediatrica con storia di infezioni respiratorie ricorrenti o con diagnosi di asma.

EFFICACIA ASSOLUTA

Relativamente al dato sull'efficacia assoluta del vaccino T/LAIV, nella revisione sistematica [40] sono stati inclusi 6 studi per un numero complessivo di circa 14.000 bambini sani di età compresa tra 6 e 71 mesi. Sono state calcolate stime di efficacia dopo una o due dosi considerando come *endopoint* primario la prevenzione dei casi di influenza confermata in laboratorio (con metodo colturale) antigenicamente simili agli *strain* vaccinali. Dai risultati ottenuti è stato evidenziato che, dopo una stagione influenzale, nella popolazione *per-protocol*, l'efficacia assoluta era del 77% (scheda a due dosi di vaccino T/LAIV) ($p < 0,001$) in caso di corrispondenza antigenica con una percentuale di bambini che sviluppavano influenza compresa in un *range* 1-7% nel gruppo dei vaccinati e 6-20% nel gruppo placebo; mentre, l'efficacia assoluta stimata indipendente dalla corrispondenza antigenica era del 72% ($p < 0,001$). Nella popolazione *intention-to-treat* (ITT), l'efficacia di due dosi di T/LAIV rispetto al placebo è risultata del 75% ($p < 0,001$) quando era osservata una corrispondenza antigenica tra i ceppi circolanti e i ceppi vaccinali e del 72% ($p < 0,001$) indipendentemente dalla corrispondenza dei ceppi. La percentuale di bambini che ha sviluppato influenza nella popolazione ITT, è risultata simile a quella *per protocol* in entrambi le situazioni: corrispondenza antigenica o meno.

Gli autori hanno, inoltre, stimato l'efficacia ceppo-specifica. Nello specifico, nella popolazione *per protocol* è stata studiata l'efficacia per ceppo influenzale (A/H1N1, A/H3N2 e B) in tutti i bambini vaccinati con due dosi di T/LAIV nel primo anno di studio. Le stime complessive di efficacia osservate sono state dell'85% per A/H1N1,

76% per A/H3N2 e 73% per B, mentre l'efficacia stimata combinata riferita ai bambini di età inferiore ai 36 mesi è risultata di circa il 74% per i sottotipi antigenicamente simili e del 69% per i ceppi indipendentemente dalla corrispondenza antigenica.

Gli autori, nel loro lavoro, hanno anche valutato l'efficacia di una dose di LAIV in bambini mai vaccinati rispetto al placebo analizzando i dati di 3 studi [36, 37, 43]. In 2 studi [36, 37] i bambini della coorte *per protocol* erano vaccinati con una dose nel primo anno, mentre nel terzo studio i soggetti erano ri-randomizzati nel secondo anno e immunizzati con 1 dose per la prima volta nell'anno 2 [43]. Nello studio di Bracco Neto [36], a causa di un errore nell'assegnazione del vaccino, una coorte appartenente al gruppo placebo nell'anno 1 ricevette una dose di T/LAIV nell'anno 2.

Rhorer et al. nella loro meta-analisi [40] hanno combinato i risultati degli studi considerando i dati riferiti alla coorte *per protocol* all'anno 1 ottenendo un'efficacia combinata stimata del vaccino T/LAIV di circa il 60% per i ceppi antigenicamente simili. Considerando i valori, indipendentemente alla corrispondenza antigenica, l'efficacia combinata è risultata leggermente inferiore (59%, $p < 0,001$). Gli stessi autori [40], al fine di avere a disposizione un dato solido di efficacia assoluta, hanno anche valutato l'efficacia di una dose di T/LAIV in bambini precedentemente vaccinati. Sono stati inclusi 4 studi [36, 43-45] che riportavano dati sull'incidenza di influenza dopo la rivaccinazione nel secondo anno di studio confrontando un gruppo di bambini immunizzati con due dosi di LAIV nell'anno 1 e una dose aggiuntiva nell'anno 2 con quelli ricevuti il placebo nell'intero periodo di studio (2 anni). Nelle popolazioni *per protocol*, la stima combinata di efficacia per l'anno 2 è risultata dell'87% per i sottotipi antigenicamente simili ($p < 0,001$) con il 2% dei vaccinati con T/LAIV e il 13% dei riceventi placebo che avevano sviluppato influenza. A prescindere dalla corrispondenza antigenica, l'efficacia stimata per l'anno 2 è stata del 76% ($p < 0,001$) con il 4% di casi positivi per influenza nei vaccinati con T/LAIV e il 19% nel gruppo placebo. Per le popolazioni ITT, le stime di efficacia combinate per l'anno 2 sono risultate dell'83% per i sottotipi antigenicamente simili e del 67%, indipendentemente dalla corrispondenza antigenica.

Con l'obiettivo di valutare l'efficacia di una singola dose di vaccino LAIV in bambini mai vaccinati Block et al. hanno condotto un'analisi *post hoc* [46] analizzando i dati provenienti da 3 studi randomizzati [36, 37, 43, 44] in bambini di età compresa tra 2 e 6 anni. Gli autori hanno riportato valori di efficacia assoluta di una singola dose pari al 71,5% (IC 95%: 52,9-83,4), 87,3% (IC 95%: 59,2-96,1%) e 59,9% (IC 95%: 31,1-77,4%) rispettivamente per i 3 studi analizzati [46].

EFFICACIA RELATIVA

Rhorer et al. [40], nella loro meta-analisi, hanno anche considerato gli studi che avevano come obiettivo quello di calcolare l'efficacia relativa del vaccino T/LAIV rispetto ai vaccini trivalenti inattivati (TIV). Nello specifico, sono stati analizzati i risultati di 3 studi (numerosità

globale: circa 13.000 bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 17 anni). Due studi hanno calcolato l'efficacia considerando come obiettivo primario la prevenzione dei casi di influenza confermati in laboratorio (metodo colturale) in bambini di età inferiore a 6 anni immunizzati con una o due dosi in base allo stato vaccinale precedente [42, 47] mentre l'altro studio ha valutato l'efficacia di una singola dose in soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni con asma [41]. In tutti gli studi è stato evidenziato un minor rischio di contrarre influenza nei bambini vaccinati con T/LAIV rispetto a quelli immunizzati con TIV per i ceppi antigenicamente simili e per i ceppi indipendentemente dalla somiglianza antigenica. In uno studio, il ceppo dominante era un ceppo A/H3N2 driftato, mentre negli altri due studi, il ceppo dominante era un ceppo B corrispondente a quello contenuto nel preparato vaccinale. La meta-analisi ha dimostrato i benefici del vaccino T/LAIV in entrambe le popolazioni *per protocol* e ITT e i rischi relativi di T/LAIV vs TIV variavano da 0,54 dopo due dosi a 0,65 dopo una dose per i ceppi antigenicamente simili ($p < 0,001$) vale a dire che nei bambini naïve immunizzati con due dosi di T/LAIV è stato osservato il 46 e il 35% in meno di casi di influenza, rispettivamente. Indipendentemente dalla somiglianza antigenica, i rischi relativi di T/LAIV vs TIV in entrambe le popolazioni *per protocol* e ITT variavano da 0,50 dopo due dosi a 0,59 dopo una dose con il 5-6% dei vaccinati con T/LAIV e il 9-10% dei riceventi TIV che sviluppavano l'influenza ($p < 0,001$).

Nello specifico, nello studio di Ashkenazi et al. [47] il vaccino T/LAIV ha dimostrato una protezione superiore contro i ceppi influenzali omologhi rispetto al TIV, con un'efficacia relativa complessiva del 52,7% (IC 95% 21,6-72,2%) e un'efficacia relativa per i singoli ceppi vaccinali del 100% contro virus simili a A/Nuova Caledonia/20/99 (H1N1) e del 68% contro virus simili a B/Hong Kong/330/01. Contrariamente non è stata osservata differenza di efficacia nei confronti di virus simili a A/Panama/2007/99 (A/H3). Quest'ultima osservazione potrebbe essere spiegata dai bassi tassi di attacco di H3N2, che potrebbero aver ridotto la capacità di discriminare le differenze di efficacia tra T/LAIV e TIV. Sebbene lo studio non sia stato programmato per dimostrare l'efficacia relativa in diverse fasce di età, sono stati osservati valori di incidenza di influenza confermata in laboratorio più elevati nei soggetti vaccinati con TIV rispetto ai bambini immunizzati con T/LAIV per 7 delle 11 fasce di età valutate, con la maggiore differenza osservata nei bambini dai 60 ai 66 mesi di età (13,1% vs 1,2%) [50].

Nello studio di Belshe et al. [42] è stata valutata l'efficacia relativa del vaccino T/LAIV vs TIV in bambini di età compresa tra 6 e 59 mesi. I soggetti arruolati sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 e stratificati in base all'età, alla storia di vaccinazione, alla storia di infezioni respiratorie ricorrenti e all'area di residenza. Nei bambini con storia di vaccinazione negativa era prevista la somministrazione di 2 dosi con intervallo temporale di 28-42 giorni. Sono stati arruolati 8.475 bambini di cui 1.880 precedentemente vaccinati. Dei 6.472 mai vaccinati 3.002 sono stati vaccinati con 2 dosi di

T/LAIV e 3.034 con due dosi di TIV. È stata osservata una percentuale inferiore di casi di influenza nel gruppo dei vaccinati con T/LAIV pari al 54,9% rispetto al gruppo immunizzato con TIV. Considerando il sottotipo virale, la vaccinazione con il vaccino T/LAIV ha determinato l'89,2% di casi in meno di influenza A/H1N1 ($p < 0,001$), il 79,2% di casi in meno di influenza A/H3N2 ($p < 0,001$) e il 16,1% di casi in meno per quanto riguarda i casi associati a virus B ($p = 0,19$). In sintesi, il vaccino T/LAIV si è dimostrato più protettivo contro i virus A omologhi o eterologhi. Inoltre, è stato osservato un tasso di attacco di influenza sintomatica pari al 5% nel gruppo dei vaccinati con T/LAIV e al 10% nei soggetti immunizzati con TIV con una riduzione del 50,6% di casi nei soggetti vaccinati con T/LAIV. Una riduzione del tasso di attacco è stata osservata, anche considerando come *outcome* l'otite media acuta e le infezioni del tratto respiratorio inferiore.

Nello studio di Fleming et al. [41], condotto in soggetti di età compresa tra 6-17 anni con asma lieve o moderata, è stata valutata l'efficacia del vaccino T/LAIV vs il vaccino TIV nella stagione influenzale 2002/2003. È stata osservata un'incidenza di influenza del 4,1% nei vaccinati con T/LAIV e del 6,2% in quelli immunizzati con TIV stimando un'efficacia relativa di T/LAIV rispetto al TIV del 35% (IC 95%: 4-56%). Nello specifico, è stata calcolata un'efficacia relativa del vaccino T/LAIV vs TIV del 36% (IC 95%: 0,1-60%) per il ceppo influenzale B (stagione con predominanza di circolazione del virus B) mentre, a causa della bassa circolazione dei virus A, lo studio non ha raggiunto la numerosità sufficiente per dimostrare la differenza di efficacia di T/LAIV vs TIV per i ceppi di tipo A.

Nel 2015 è stata pubblicata una revisione sistematica e meta-analisi da Coelingh et al. [48] con l'obiettivo di valutare l'efficacia e l'*effectiveness* del vaccino T/LAIV nella popolazione in età scolare (periodo dello studio: gennaio 1990-giugno 2014). Per quanto riguarda l'efficacia, poiché la maggior parte degli studi clinici controllati pubblicati nel periodo di osservazione considerava come popolazione di studio bambini di età inferiore a 6 anni, gli autori hanno analizzato nel dettaglio solo due RCT [41, 49].

Lo studio di Klick B et al. [49] ha valutato l'efficacia assoluta di T/LAIV su 703 bambini di età 7-11 anni randomizzati in due gruppi riceventi o il vaccino monovalente H1N1pdm09 LAIV o placebo. Successivamente, dei 703 bambini 685 hanno ricevuto il vaccino T/LAIV stagionale (2009/2010) o placebo dopo 3-10 settimane. Lo studio ha dimostrato un'elevata efficacia assoluta di T/LAIV contro i virus B [96% (IC 95%: 67-99%)] contrariamente, a causa della bassa circolazione e del *mis-matching* dei ceppi A, l'efficacia assoluta contro i virus A non è stata dimostrata [A/H1N1pdm09: 65% (IC 95%: -281-97%); A/H3N2: 31% (IC 95%: -138-80%)].

EFFICACIA DI T/LAIV SULLA RIVACCINAZIONE NELLE STAGIONI INFLUENZALI SUCCESSIVE

Nel 2016 è stata pubblicata una revisione sistematica da Caspard et al. [50] con lo scopo di raccogliere i dati

provenienti da studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti nei bambini, al fine di valutare l'efficacia del vaccino T/LAIV sulla rivaccinazione e analizzare le stime di efficacia consolidate di T/LAIV in una seconda stagione influenzale. Sono stati considerati 4 studi [36, 43-45] tutti di buona qualità con un arruolamento di almeno 1.000 pazienti.

Gli studi di Belshe et al. [44] e Vesikari et al. [45] hanno confrontato bambini rivaccinati con T/LAIV nella stagione 2 rispetto ai bambini che avevano ricevuto placebo in 2 stagioni consecutive. Lo studio di Bracco Neto et al. [36] ha ri-randomizzato i bambini nella stagione 2, al fine di confrontare la vaccinazione con T/LAIV e placebo nella stagione 2 con la vaccinazione con T/LAIV o placebo nella stagione 1. Tuttavia, a causa di un errore di etichettatura nell'assegnazione del trattamento nella stagione 2, alcuni bambini hanno ricevuto T/LAIV nella stagione 1 e placebo nella stagione 2 e altri soggetti placebo nella stagione 1 e T/LAIV nella stagione 2. Infine, nello studio di Tam et al. [43] sono stati confrontati bambini vaccinati con T/LAIV nella stagione 1 e placebo nella stagione 2 con soggetti riceventi placebo nella stagione 1 e T/LAIV nella stagione 2.

Le popolazioni in studio erano bambini sani di età compresa tra 6 e 71 mesi nella stagione 1 e di età 18-83 mesi nella stagione 2. In totale, 6.090 bambini sono stati inclusi nell'analisi. Tutti gli studi hanno contribuito a valutare l'efficacia del vaccino nei bambini ai quali era stato somministrato T/LAIV o placebo per 2 stagioni consecutive ($n = 2497$ e $n = 1648$, rispettivamente). Gli studi [36] e [43] hanno contribuito considerando i bambini ai quali era stato somministrato il vaccino T/LAIV nella stagione 1 e placebo nella stagione 2 ($n = 1.105$) o placebo nella stagione 1 e T/LAIV nella stagione 2 ($n = 840$). Le percentuali di casi di influenza, confermata in laboratorio, variavano tra gli studi in un range tra 1,1 e 29,1% nella stagione 2 per i ceppi di influenza antigenicamente simili e 14,4 e 30,9% per tutti gli *strain wild-type* nei bambini ai quali era stato somministrato placebo durante le 2 stagioni consecutive.

Le stagioni influenzali erano caratterizzate prevalentemente dalla circolazione di ceppi A/H3N2 (199 casi), con minore circolazione di ceppi B e A/H1N1 (86 e 35 casi, rispettivamente).

Sono stati osservati tassi di attacco di influenza nella stagione 2 costantemente più bassi nei bambini vaccinati con T/LAIV rispetto a chi aveva ricevuto placebo nelle 2 stagioni consecutive con una stima di efficacia consolidata dell'86,7% (IC 95%: 76,8-92,4%) per ceppi influenzali antigenicamente simili e 76,6% (IC 95%: 66,3-83,7%) contro tutti i ceppi influenzali.

Tra i vaccinati con T/LAIV nella stagione 1, l'efficacia di una dose di T/LAIV nella stagione 2 è risultata statisticamente significativa: 58,4% (IC 95%: 28,3-75,9%) contro ceppi influenzali antigenicamente simili e 27,6% (0,8-47,2%) contro tutti i tipi di influenza.

È importante sottolineare che i tassi di attacco era significativamente più bassi nella stagione 2 nei soggetti vaccinati con 2 dosi di T/LAIV nella stagione 1 rispetto ai soggetti non vaccinati in due stagioni consecutive.

Le stime consolidate di efficacia contro i ceppi influenzali antigenicamente corrispondenti erano simili per A/H1N1 e A/H3N2 [93,2% (IC 95%: 53,4-99,0%) e 88,6% (IC 95%: 77,3-94,3%), rispettivamente]. Relativamente ai ceppi B le stime di efficacia sono risultate del 41,1% (IC 95%: 0,0-65,2%) contro tutti i ceppi B, con una prevalenza di ceppi B eterologhi identificati nello studio di Bracco Neto et al. [36]. L'efficacia contro l'influenza di tipo B era più alta quando l'analisi era limitata ai ceppi B corrispondenti a quelli vaccinali.

EFFICACIA SUL CAMPO (*EFFECTIVENESS*)

L'efficacia sul campo (*effectiveness*) (VE) è definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'influenza grazie alla vaccinazione in condizioni "del mondo reale" come nel caso di studi osservazionali. Misurare accuratamente l'*effectiveness* è complesso poiché l'*outcome* scelto condiziona il valore osservato. La sindrome clinica più strettamente associata con l'infezione da virus influenzale è la ILI, *outcome* non specifico se non accompagnato da conferma di laboratorio. Occorre precisare che la conferma laboratoristica è eseguita infrequentemente e, quando presente, è importante conoscere la tipologia di test diagnostico utilizzato, infatti i test rapidi sono poco sensibili e specifici. Negli studi pubblicati sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'influenza: influenza confermata in laboratorio; ILI; visite ambulatoriali per influenza e/o polmonite; accesso al pronto soccorso per sindrome simil-influenzale/influenza e/o polmonite; ospedalizzazione per patologie respiratorie; ospedalizzazione per sindrome simil-influenzale/influenza e/o polmonite. L'*outcome* "influenza confermata in laboratorio mediante test molecolare" è considerato il *gold standard*; infatti, è stato dimostrato che quando l'*effectiveness* è valutata considerando sindromi cliniche meno specifiche, i benefici della vaccinazione risultano più bassi. Infine, nel calcolo dell'*effectiveness* altri *bias* devono essere considerati quali l'intensità della stagione influenzale e la similitudine dei ceppi circolanti con quelli vaccinali. Nel seguente paragrafo sono riportanti dati di *effectiveness* diretta (esiti osservati nella popolazione vaccinata) e indiretta (benefici osservati nella popolazione non *target* nel programma di vaccinazione o nella popolazione non vaccinata).

Al fine di fornire una panoramica esaustiva delle evidenze disponibili sono stati analizzati principalmente i risultati ottenuti dalle revisioni sistematiche e meta-analisi. Inoltre, sono stati analizzati nel dettaglio gli studi più significativi di recente pubblicazione riferiti alla formulazione quadrivalente.

EFFECTIVENESS RIFERITA ALLA FORMULAZIONE TRIVALENTE DEL VACCINO LAIV

Stime di *effectiveness* derivanti da studi osservazionali

Nel 2015 è stata pubblicata una revisione sistematica da Coelingh et al. [48] con l'obiettivo di valutare l'*effectiveness* del vaccino T/LAIV utilizzato nella popolazione

in età scolare (periodo di studio: gennaio 1990-giugno 2014). Gli autori hanno suddiviso i dati di *effectiveness* considerando il beneficio sia diretto che indiretto della vaccinazione.

Per quanto riguarda il dato riferito all'*effectiveness* diretta, gli autori hanno analizzato i risultati di 6 studi osservazionali caso-controllo non randomizzati condotti su bambini di età compresa tra 6 mesi e 18 anni [51-56] nelle stagioni influenzali 2009-2010, 2010-2011 e 2011-2012 dominate dalla circolazione di ceppi A/H1N1 e A/H3N2. Sono state riportate 3 stime di *effectiveness* (riferite alla formulazione trivalente): la prima riferita alla prevenzione di casi di influenza confermata in laboratorio (VE: *range* 60-82%), la seconda riferita all'ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio (VE: 100%) e la terza relativa alla VE verso i casi diagnosticati clinicamente ma non confermati in laboratorio (VE: 79% IC 95%: 54-90%). 5 studi hanno anche riportato l'*effectiveness* dei vaccini inattivati osservando stime di *effectiveness* più basse rispetto a quelle riferite al vaccino T/LAIV comprese in un *range* 16-71% [48]. Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale caso-controllo condotto in Germania nella stagione influenzale 2012/2013, progettato con l'obiettivo di stimare l'*effectiveness* dei vaccini influenzali nei bambini/adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni (vaccino T/LAIV e TIV) nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio. Gli autori hanno riportato una stima globale di *effectiveness* aggiustata pari al 38% (IC 95%: 0,8-61%). L'analisi per tipo di vaccino ha evidenziato una migliore VE per il vaccino T/LAIV con una stima dell'84% (IC 95%: 45-95%) rispetto al 37% (IC 95%: -35-70%) stimato per TIV. Inoltre, è stata osservata una più alta *effectiveness* nei bambini di 2-6 anni (VE = 90%, IC 95%: 20-99%) rispetto ai soggetti 7-17 anni (74%, IC 95%: -32-95%) [57].

Nel 2016 Chung et al. [58] hanno pubblicato l'analisi dei dati del *US Influenza Vaccine Effectiveness Network*, investigando i soggetti di età compresa tra 2 e 17 anni durante 4 stagioni (dal 2010-2011 al 2013-2014) per valutare l'*effectiveness* relativa del vaccino LAIV verso i vaccini inattivati nel prevenire la malattia influenzale con conferma di laboratorio. È stato calcolato l'odds ratio aggiustato (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) utilizzando la regressione logistica. Tra i 6.819 partecipanti allo studio, 2.703 erano vaccinati e, nello specifico, 637 con LAIV (23,6%) e 2.066 con vac-

cini inattivati (76,4%). È stato osservato un incremento nel tempo della percentuale di vaccinati con LAIV passando dal 19,6% registrato nel 2010-2011 al 25,9% nel 2013-2014. Nelle prime 3 stagioni i vaccini utilizzati erano trivalenti, mentre nella stagione 2013/2014 i vaccini erano quadrivalenti. La circolazione dei tipi e sottotipi di influenza è variata in base alla stagione. Nello specifico, nel 2010/2011, il ceppo influenzale A/H3N2 è co-circolato con il ceppo A/H1N1pdm09 e il tipo B; nella stagione 2011/2012 è stata osservata una predominanza dei virus influenzali A/H3N2; nel 2012-2013 i virus A/H3N2 hanno co-circolato con entrambi i ceppi di influenza B e, infine, la stagione 2013/2014 è stata caratterizzata dalla predominanza del virus A/H1N1pdm09. Le percentuali di casi positivi per influenza variavano dal 17,0% (2011-2012) al 41,6% (2012-2013). Globalmente, lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative di *effectiveness* del vaccino LAIV rispetto ai vaccini inattivati contro la malattia influenzale causata da virus A/H3N2 o B, mentre è stata osservata una maggiore probabilità di incorrere in malattia influenzale causata da A/H1N1pdm09 nel 2010-2011 e nel 2013-2014 nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto ai bambini/adolescenti immunizzati con i vaccini inattivati [58].

In Tabella II sono sintetizzati i risultati riferiti alla formulazione trivalente del vaccino LAIV ottenuti tramite la conduzione di studi osservazionali.

Stime di *effectiveness* derivanti da studi osservazionali con intervento comunitario

Nella loro revisione sistematica Coelingh et al. [48] hanno anche analizzato dati provenienti da 5 studi osservazionali con intervento comunitario (*observational community intervention study*) con l'obiettivo di sintetizzare i dati di *effectiveness* diretta e indiretta [59-63]. Negli studi analizzati la metodologia di ricerca prevedeva l'utilizzo di banche dati amministrative per estrarre informazioni su vaccinazione, dati demografici e tutte le cause di malattia respiratoria acuta medicalmente assistita (MAARI) che richiedevano consulto medico. Alcuni studi includevano obiettivi più specifici come, ad esempio, la ricerca delle MAARI e ILI confermate in laboratorio e le stime di *effectiveness* variavano, come atteso, in base all'*outcome* considerato con valori superiori in caso di esiti più specifici. In quattro studi [59-61, 63] che hanno utilizzato le MAARI come obiettivo primario di ricerca, le stime di ef-

Tab. II. *Effectiveness* del vaccino T/LAIV valutata tramite la conduzione di studi osservazionali.

Disegno dello studio	Outcome e setting di riferimento	Paese	Stagione influenzale	<i>Effectiveness</i>	Popolazione	Ref
Caso-controllo non randomizzato	Influenza confermata in laboratorio	Vari Paesi	2009-2012	VE <i>range</i> 60-82%	6 mesi-18 anni	48
	Ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio			VE 100%		
	Casi diagnosticati clinicamente ma non confermati in laboratorio			VE 79% (54-90)		
Caso-controllo test-negativo	Influenza confermata in laboratorio	Germania	2012-2013	Tutti i ceppi 84% (45-95)	2-17 anni	57

fectiveness diretta varivano in un range da 0% (IC 95%: da -20 a 10%) al 26% (IC 95%: 11-39%). L'*effectiveness* diretta contro le MAARI è risultata simile nella fascia di età di 18 mesi-18 anni e nei bambini in età scolare 5-18 anni. In 3 studi [60, 61, 63] le stime di *effectiveness* assoluta diretta, ottenute comparando i bambini vaccinati con LAIV vs i non vaccinati, erano superiori quando l'*endpoint* era "influenza confermata in laboratorio" rispetto alle MAARI, con un range compreso tra 37% (p = 0,006) durante una stagione dominata dal ceppo driftato A/H3N2 e il 79% (IC 95%: 51-91%) nelle stagioni con buona corrispondenza del ceppo A/H1N1 e "mismatching" dei ceppi A/H3N2 e B. Inoltre, gli studi di intervento comunitario hanno dimostrato una protezione indiretta di altri gruppi della comunità considerando come *outcome* le MAARI. In uno studio, ad esempio, la vaccinazione con LAIV di circa il 30% di bambini di età 5-18 anni ha determinato una protezione indiretta contro le MAARI del 13% nei bambini di 5-11 anni e del 9% in adulti di età compresa tra 35 e 44 anni in una stagione in cui predominavano ceppi A/H3N2 non corrispondenti ai ceppi contenuti nel vaccino. Contrariamente, non è stata dimostrata alcuna protezione negli adulti di età superiore ai 45 anni [63]. In un altro studio, i risultati ottenuti hanno evidenziato che la vaccinazione di circa il 25% di bambini di età compresa tra 18 mesi e 18 anni determinava una protezione indiretta negli adulti di età > 35 anni contro le MAARI con valori di: 8% (IC 95%: 4-13%), 18% (IC 95%: 14-22%) e 15% (IC 95%: 12-19%) durante le tre stagioni di studio in cui era osservata una buona corrispondenza tra i ceppi vaccinali e quelli circolanti [62]. In sintesi, gli studi interventistici condotti a livello comunitario hanno dimostrato che la vaccinazione dei bambini in età scolare con LAIV determina una protezione diretta contro l'influenza e, in alcuni casi, protegge indirettamente anche gli altri soggetti della comunità.

In Tabella III sono sintetizzati i risultati ottenuti da studi osservazionali con intervento comunitario riferito alla formulazione trivalente.

Stime di *effectiveness* derivanti da studi osservazionali con intervento in ambito scolastico

La revisione sistematica Coelingh et al. [48] ha, inoltre, analizzato i dati provenienti da 15 studi osservazionali

li [6, 64-77] che avevano come obiettivo comune quello di misurare l'*effectiveness* dei programmi di offerta vaccinale con LAIV nelle scuole, ma differivano per tipologia di disegno di studio, fascia d'età, tassi di vaccinazione raggiunti e obiettivi secondari (*effectiveness* diretta o indiretta contro l'influenza o l'assenteismo durante la stagione influenzale). L'*effectiveness* diretta era valutata per fascia di età nei soggetti vaccinati, mentre l'*effectiveness* indiretta era analizzata per gruppi di età o popolazioni non vaccinate. Occorre sottolineare che i tassi di vaccinazione riportati in questi studi si riferiscono ai bambini vaccinati dagli sperimentatori con il vaccino LAIV nelle scuole, sede di intervento.

Stime di *effectiveness* diretta dei programmi di vaccinazione nel contesto scolastico

Numerosi studi hanno riportato i risultati di *effectiveness* diretta dei programmi di vaccinazione in ambito scolastico [6, 65-67, 73, 75].

In Tabella IV sono sintetizzate le stime di *effectiveness* diretta di programmi di vaccinazione condotti nel contesto scolastico considerando come *outcome* i casi di influenza confermati in laboratorio.

Glezen et al. [65] hanno riportato un tasso di vaccinazione complessivo del 48% nelle scuole del Texas dove l'85% dei vaccini somministrati erano LAIV; tale programma di immunizzazione ha determinato una riduzione significativa del tasso di MAARI confermate in laboratorio nei soggetti di 5-11 anni rispetto ai bambini frequentanti le scuole di controllo in cui il tasso di vaccinazione globale era del 25% (e il 4% dei vaccini somministrati era LAIV). Il tasso di malattie respiratorie acute per influenza confermata nei bambini vaccinati nelle scuole sede di programma vaccinale con LAIV è risultato del 12% rispetto al 47% osservato nei bambini non vaccinati frequentanti le scuole di controllo (p = 0,023). Da segnalare che la stagione di studio era caratterizzata dalla circolazione di ceppi A/H1N1, A/H3N2 e B non corrispondenti con i ceppi vaccinali.

Poehling et al. [75] hanno condotto uno studio simile in Tennessee dove il tasso di vaccinazione con T/LAIV nelle scuole della contea di intervento era del 44% rispetto al tasso di vaccinazione del 12% nelle scuole della contea di controllo. Lo studio è stato condotto in una sta-

Tab. III. *Effectiveness* del vaccino T/LAIV valutata tramite la conduzione di studi osservazionali con intervento comunitario.

Disegno dello studio	Outcome e setting di riferimento	Paese	Stagione influenzale	<i>Effectiveness</i> , % (IC 95%)	Popolazione	Ref
Osservazionale di comunità non randomizzato in aperto	MAARI	USA	2000-2001 2003-2004 2007-2008	VE: range 0 (-20-10) - 26 (11-39)	18 mesi-18 anni	59-61, 63
Osservazionale di comunità non randomizzato in aperto	Influenza confermata in laboratorio	USA	2000-2001 2003-2004	VE range 37-79 (51-91)	18 mesi-18 anni	60, 61, 63
Osservazionale di comunità non randomizzato in aperto	Protezione indiretta negli adulti di età > 35 anni contro le MAARI	USA	1998-2001	1998-1999: 8 (4-13) 1999-2000: 18 (14-22) 2000-2001: 15 (12-19)	18 mesi-18 anni	62

Tab. IV. *Effectiveness* diretta di programmi di vaccinazione condotti nel *setting* scolastico.

Disegno dello studio	Outcome e <i>setting</i> di riferimento	Paese	Stagione influenzale	Risultati	Popolazione vaccinata	Ref
Studio pilota	Ospedalizzazioni per influenza confermata in laboratorio Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2013-2014	Incidenza cumulativa • Area pilota (vaccinazione): 3% • Area non pilota (no vaccinazione): 5% • Rapporto: 0,28 (0,13-1,56) Incidenza cumulativa • Area pilota: 9% • Area non pilota: 15% • Rapporto: 0,49 (0,07-3,26)	4-11 anni	6
Osservazionale di comunità non randomizzato in aperto	MAARI confermate in laboratorio	USA	2007-2008	Tasso di malattie respiratorie acute • Vaccinati: 12% • Non vaccinati: 47% (p = 0,023)	5-11 anni	65
Osservazionale di confronto tra contee	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	USA	2005-2007	Stagione 2005-2006: • RR: 0,79 (0,59-1,05) Stagione 2006-2007: • RR: 0,73 (0,60-0,87)	5-17 anni	66
Osservazionale di confronto tra contee	Influenza confermata in laboratorio (accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni)	USA	2005-2007	Stagione 2005-2006: • RR: 0,55 (0,27-0,83) Stagione 2006-2007: • RR: 0,70 (0,56-0,84)	5-17 anni	67
Osservazionale di intervento e confronto tra scuole	Influenza confermata in laboratorio	USA	2010-2011	<i>Effectiveness</i> combinata: 67% (45-80%)	5- 13 anni	74

gione influenzale con buona corrispondenza tra i ceppi vaccinali e i ceppi circolanti e con una co-circolazione di *strain* di tipo A e B. È stata osservata, nella contea di intervento, un'incidenza inferiore di casi di influenza confermati in laboratorio rispetto alla contea di controllo. Grijalva et al. [66, 67] hanno valutato l'*effectiveness* della campagna di immunizzazione scolastica in 2 stagioni consecutive nella contea di Knox rispetto alle contee limitrofe dove non era presente alcun programma di immunizzazione. Circa il 41% dei bambini in età scolare di 5-17 anni erano vaccinati con LAIV nel primo anno e il 48% nel secondo anno. La protezione stimata contro la malattia influenzale confermata in laboratorio è risultata simile in entrambi gli anni (51 e 56%) e le visite al pronto soccorso associate all'influenza sono risultate ridotte del 35% (IC 95%: 16-45%).

Pannaraj et al. [74] hanno effettuato uno studio nel *setting* scolastico in cui il vaccino T/LAIV o il vaccino TIV erano offerti agli studenti di 5-13 anni frequentanti 4 scuole in comparazione con 4 scuole dove non era effettuato alcun programma di vaccinazione. Le coperture vaccinali nelle scuole con programmi attivi di immunizzazione variavano dal 27 al 47% e complessivamente l'83% degli studenti era vaccinato con LAIV e il 17% con un vaccino TIV. Dai risultati dello studio è emerso che i bambini frequentanti le scuole coinvolte nei programmi di intervento vaccinale avevano il 31% in meno di probabilità di incorrere in malattia influenzale confermata in laboratorio rispetto ai bambini delle scuole di controllo. Nello specifico, in tutte le scuole di intervento l'*effectiveness* combinata del vaccino è risultata del 67%

(IC 95%: 45-80%) con riduzioni significative osservate per i ceppi A/H1N1pdm09, A/H3N2 e B.

Infine, lo studio pilota di un programma di vaccinazione condotto in ambiente scolastico in Inghilterra [6] in bambini di età 4-11 anni ha evidenziato una riduzione dei tassi di influenza (9% vs 15%) e di casi di ospedalizzazione per influenza (3% vs 5%) nelle aree coinvolte nel progetto rispetto alle aree geografiche non coinvolte nel programma di vaccinazione.

Sei studi condotti nel *setting* scolastico negli Stati Uniti hanno valutato l'*effectiveness* diretta dei programmi di vaccinazione con LAIV sull'assenteismo scolastico [64, 68, 69, 73, 74, 77]. In tutti gli studi, gli studenti erano vaccinati con LAIV o TIV.

Pannaraj et al. [74] hanno riportato che l'assenteismo scolastico per tutte le cause durante la stagione influenzale era significativamente più basso nelle scuole sede di intervento vaccinale (39% dei bambini di età compresa tra 5 e 13 anni era vaccinato e di questi l'83% aveva ricevuto LAIV) rispetto alle scuole di controllo (3,9 vs 4,2 per 100 giorni di scuola, p = 0,020). Inoltre, i bambini vaccinati perdevano meno giorni di scuola rispetto ai bambini non vaccinati (2,8 vs 4,3 giorni per 100 giorni di scuola, p < 0,001). Davis et al. [67] hanno riportato risultati simili, i tassi di assenteismo erano significativamente ridotti durante la stagione influenzale nelle scuole con programma vaccinale rispetto a quelle di controllo dove non era previsto alcun intervento di immunizzazione. Nello specifico, nelle scuole sede di intervento vaccinale il tasso di copertura con il vaccino LAIV era del 44%, e l'aumento della percentuale di assenteismo du-

rante l'epidemia era, comparato al basale, dello 0,61% rispetto all'1,79% nel gruppo di controllo ($p = 0,029$). Anche King et al. [68] hanno dimostrato che una copertura vaccinale del 40% con LAIV nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni riduceva significativamente il tasso medio di giorni di scuola persi per tutte le cause durante la settimana di picco epidemico confrontati con i dati provenienti da scuole non coinvolte nei programmi vaccinali (4,1 giorni/100 bambini frequentanti scuole con intervento vaccinale vs 7,2 e 8,2 nelle scuole prive di intervento; $p = 0,023$).

In uno studio di 3 anni in bambini di 5-11 anni con tassi di copertura vaccinale compresi in un *range* tra 0 e 46%, gli autori hanno evidenziato che a ogni aumento del 20% del tasso di vaccinazione corrispondeva una diminuzione del 4% dei tassi di assenteismo tra gli alunni [71].

Utilizzando un disegno di studio che ha permesso il confronto tra i tassi di frequenza scolastica negli istituti con intervento vaccinale rispetto a quelli senza intervento, Wiggs-Stayner et al. [77] hanno osservato che con una copertura vaccinale del 57% con LAIV i tassi di presenza scolastica erano significativamente aumentati durante la stagione influenzale rispetto all'anno precedente quando non erano attivi programmi di vaccinazione (95,3 vs 96,1 in 1 scuola e 93,9 vs 95,8% in un'altra scuola). Al contrario, non sono stati osservati aumenti dei tassi di presenza nelle due scuole dove non erano previsti interventi (94,6 vs 94,4% in una scuola; 94,6 vs 94% nell'altra scuola).

Mears et al. [73] hanno seguito adolescenti di età 11-17 anni di cui il 24% aveva ricevuto LAIV e l'11% era stato vaccinato con TIV. Il numero medio di giorni di assenza è stato di 5,53 nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto a 7,97 nei controlli non vaccinati e 9,45 nei soggetti immunizzati con TIV; la riduzione di assenteismo scolastico nei soggetti immunizzati con LAIV era statisticamente significativa ($p = 0,027$). In sintesi, i programmi di vaccinazione nelle scuole dove era raggiunta una copertura vaccinale di circa il 50% con il vaccino LAIV hanno dimostrato un'*effectiveness* diretta contro la malattia influenzale.

Stime di *effectiveness* indiretta dei programmi di vaccinazione nel contesto scolastico

Dieci studi hanno investigato l'*effectiveness* indiretta dei programmi di vaccinazione condotti in ambito scolastico nei confronti della malattia influenzale [6, 65, 67-70, 72, 74-76]. In particolare, in 8 studi, con tassi di copertura vaccinale di circa il 40-50%, è stato dimostrato un effetto positivo, evidenziando che vaccinare i soggetti in età scolare con LAIV determina una riduzione della malattia influenzale in altri gruppi di popolazione. Solo 2 studi non hanno dimostrato il beneficio indiretto della vaccinazione con LAIV.

Pannaraj et al. [74] hanno osservato che nelle scuole con tassi di copertura vaccinale con LAIV di circa il 50% in soggetti di 5-13 anni, i casi di influenza confermati in laboratorio erano ridotti del 54% rispetto ai contesti scolastici non coinvolti nel programma di immunizzazione.

Glezen et al. [65] hanno riportato che la vaccinazione con LAIV di circa il 50% dei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni determinava una protezione indiretta della comunità anche in una stagione influenzale caratterizzata dalla circolazione di tre differenti varianti. I tassi di MAARI durante l'epidemia influenzale erano significativamente ridotti del 10% (IC 95%: 8-12%) rispetto agli istituti scolastici di controllo nei quali non erano stati condotti programmi vaccinali. Anche King et al. [69] hanno osservato che la vaccinazione nelle scuole dell'infanzia con un tasso di copertura del 40% con LAIV determinava una riduzione del 45-70% dei casi di infezioni respiratorie febbrili, di ILI, visite mediche e prescrizioni di medicinali nei componenti della famiglia. In un altro studio che ha incluso 11 scuole primarie è stata osservata una riduzione di ILI tra i familiari quando i bambini di età compresa tra 4 e 11 anni erano vaccinati con LAIV. Il numero di episodi di ILI, febbre, tosse o mal di gola, l'uso e la prescrizione di farmaci erano significativamente inferiori ($p < 0,001$) nelle famiglie con bambini vaccinati rispetto alle famiglie con bambini frequentanti le scuole di controllo [70]. Sempre gli stessi autori hanno dimostrato che a ogni aumento del 20% dei tassi di copertura vaccinale con LAIV corrispondeva una diminuzione del 6% (IC 95%: 3-8%) ($p < 0,0001$) delle visite al pronto soccorso per MAARI negli adulti di età compresa tra 19 e 49 anni [73].

McBean et al. [72] hanno valutato la possibile protezione indiretta sugli anziani in tre stagioni consecutive dove le coperture vaccinali con LAIV nei bambini erano del 47, 46 e 40%. I risultati dello studio hanno evidenziato che i tassi di polmonite e ricoveri per influenza tra gli anziani si riducevano del 26,4% ($p = 0,0012$), del 16,7% ($p = 0,0370$) e del 13,9% ($p = 0,917$) nelle tre stagioni di studio confrontati con i dati provenienti da contee di controllo.

Talbot et al. [76] hanno confrontato il tasso di ospedalizzazione associato all'influenza negli adulti (> 50 anni) in due aree geografiche, in una delle quali era previsto un programma scolastico di vaccinazione antinfluenzale. I tassi di ricovero per l'influenza confermata in laboratorio tra gli anziani sono risultati dell'1,28 (IC 95%: 0,59-2,04) per 1000 nella contea con un programma attivo di immunizzazione a livello scolastico e dell'1,53 (IC 95%: 0,71-2,34) per 1000 nella contea senza programma di immunizzazione scolastico. Sebbene questi tassi non fossero significativamente differenti per l'intera popolazione inclusa nello studio, erano significativamente inferiori per il sottogruppo di persone di età compresa tra 50 e 64 anni.

Pebody et al. [6] hanno osservato che la vaccinazione del 53% dei bambini in età scolare (4-11 anni) nel Regno Unito (utilizzo del vaccino LAIV) riduceva i tassi di visite mediche per ILI in tutte le classi età rispetto alle regioni prive di programmi di immunizzazione scolastici (18/100.000 vs 65/100.000), i tassi di positività per influenza in tutte le età (8,5 vs 16,2%) e i ricoveri associati all'influenza in tutte le età (5,5 vs 7,0%), sebbene queste riduzioni non fossero statisticamente significative.

Solo in due studi, non è stato dimostrato il beneficio indiretto dei programmi di vaccinazione in ambito scolastico [67, 75].

Tre studi hanno anche riportato gli effetti indiretti sull'assenteismo scolastico [64, 69, 71]. Davis et al. [64] hanno dimostrato che la vaccinazione del 44% degli alunni della scuola primaria riduceva l'assenteismo tra gli studenti delle scuole medie e superiori. Nello specifico, nelle scuole superiori della contea di intervento, la variazione percentuale di assenza scolastica durante l'epidemia di influenza confrontata con il valore basale è stata dello 0,32% rispetto all'1,80% nelle scuole di controllo ($p = 0,028$). Nelle scuole secondarie di primo grado della contea con programma di intervento la *trend* osservato era simile: 0,61% nella contea con programma di immunizzazione vs 1,84% nelle scuole di controllo ($p = 0,12$).

King et al. [71] in uno studio della durata di 3 anni, condotto in diverse contee del Maryland hanno osservato che per ogni 20% di aumento della copertura vaccinale degli studenti della scuola primaria si verificava una diminuzione del 4% dell'assenteismo tra gli studenti più grandi ($p < 0,05$). Lo stesso gruppo di ricerca [68] ha riportato che una copertura complessiva del 47% con LAIV riduceva l'assenteismo dei familiari degli studenti delle scuole primarie ($p = 0,001$) e degli studenti frequentanti il liceo ($p = 0,03$) misurando il beneficio in giorni di lavoro persi per la cura dei bambini con ILI ($p = 0,04$). In sintesi, 8 dei 10 studi (coperture di circa il 50% e alta percentuale di vaccinati con LAIV) considerati hanno dimostrato una protezione indiretta degli studenti non vaccinati, delle loro famiglie e degli anziani residenti nelle comunità.

In aggiunta agli studi analizzati nella revisione di Coelingh et al. [48] anche lo studio osservazionale condotto da Hull et al. [78] ha valutato, utilizzando i dati estratti dal database del CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), l'*effectiveness* indiretta della vaccinazione pediatrica con il vaccino LAIV nei confronti delle ospedalizzazioni per polmonite e influenza e delle MAARI. Lo studio è stato condotto in alcune contee degli USA (Tennessee e Minnesota) prendendo in esame le stagioni influenzali dal 2000 al 2007. La copertura vaccinale dei bambini in età scolare era compresa tra il 27,4 e il 59,4% in Tennessee e tra il 56,4 e il 65,6% in Minnesota. Nella stagione 2005/2006, caratterizzata da un'intensa attività influenzale, il rischio relativo (RR) (contee di intervento/contee di controllo) per ospedalizzazione da polmonite e influenza è risultato dello 0,74, significativamente più basso rispetto alle 5 stagioni precedenti. Stime statisticamente non significative sono state osservate in stagioni a basse intensità, pertanto, gli autori sono giunti alla conclusione che l'immunizzazione dei bambini determina un beneficio in termini di riduzione di ricoveri in ospedale correlati all'influenza tra gli anziani nelle stagioni in cui si registra un'alta circolazione del virus influenzale.

In Tabella V sono riportati i risultati di *effectiveness* indiretta derivanti da studi condotti in scuole con programmi di vaccinazione in ambito scolastico.

Effectiveness riferita alla formulazione quadrivalente del vaccino LAIV

Per quanto riguarda i dati di *effectiveness* del vaccino Q/LAIV essi provengono essenzialmente da studi osservazionali condotti in Inghilterra dalla stagione 2014/2015 poiché, nel 2012, la commissione sulle vaccinazioni del Regno Unito ha raccomandato l'implementazione di un programma nazionale di vaccinazione per l'influenza includendo i bambini sani e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 17 anni e offrendo loro il vaccino LAIV. L'estensione del programma del Regno Unito è iniziata a partire dalla stagione 2013/2014 con una prima offerta ai bambini di età compresa tra 2-3 anni nell'ambito delle cure primarie in Inghilterra, Scozia, Galles e Irlanda del Nord. Successivamente, l'offerta è stata ampliata per includere i restanti gruppi di età pediatrica. In Gran Bretagna, generalmente, i bambini sono vaccinati in ambiente scolastico.

In Tabella VI sono riportate le caratteristiche degli studi di *effectiveness* riferiti al vaccino Q/LAIV condotti in Europa.

Pebody et al. nel 2015 [79] hanno pubblicato i dati di *effectiveness* del vaccino LAIV riferiti alla stagione 2014/2015 caratterizzata da un'intensità moderata, dalla predominante circolazione di A/H3N2 e dalla comparsa del virus B nel febbraio 2015. La sorveglianza virologica nella stagione 2014/2015 ha evidenziato nel Regno Unito, come in molti altri Paesi dell'emisfero nord, la circolazione di virus A/H3N2 e B antigenicamente differenti da quelli vaccinali. Gli obiettivi primari dello studio osservazionale caso-controllo con disegno test negativo erano valutare l'*effectiveness* della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio che richiedevano prestazioni mediche utilizzando una rete di medici sentinella sul territorio nazionale ed esaminare il potenziale effetto protettivo della vaccinazione dei soggetti di età < 18 anni con il vaccino LAIV comparato con i vaccini inattivati. A causa della circolazione nella popolazione di ceppi influenzali antigenicamente differenti da quelli contenuti nei vaccini, l'*effectiveness* della vaccinazione influenzale è risultata moderata. Considerando solo i dati riferiti al vaccino Q/LAIV, lo studio ha riportato valori di *effectiveness* pari al 31,2 (IC 95%: -29,5-63,4) per influenza A; 35,0 (IC 95%: -29,9-67,5) per A/H3N2 e 100 (IC 95%: 17-100) per influenza B, senza però raggiungere la significatività statistica. Nonostante i limiti dello studio legati principalmente alla esigua numerosità del campione, gli autori hanno evidenziato nei soggetti di età < 18 anni una buona *performance* del vaccino nei confronti del virus B. Nella stessa stagione (2014/2015) lo stesso gruppo di ricerca ha condotto uno studio con l'obiettivo di valutare i benefici dell'estensione del programma nazionale di vaccinazione con Q/LAIV a tutti i bambini sani dai 2 ai 4 e ai bambini di età compresa tra 4 e 11 anni in alcune aree del Paese in termini sia di aumento delle coperture vaccinali sia di impatto globale diretto e indiretto [80]. Lo studio ha riportato livelli di adesione alla vaccinazione del 56,8% nella scuola primaria e del 49,8% nella scuola secondaria. Nelle aree dove è stato attivato il programma pilota di vaccinazione nella scuola prima-

Tab. V. *Effectiveness* indiretta dei programmi di vaccinazione in ambito scolastico.

Disegno dello studio	Outcome e <i>setting</i> di riferimento	Paese	Stagione influenzale	Risultati	Popolazione vaccinata	Ref
Studio pilota	Tassi di visite mediche per ILI in tutte le classi età rispetto alle regioni prive di programmi scolastici Tassi di positività per influenza in tutte le età Ricoveri associati all'influenza in tutte le età	Inghilterra	2013-2014	Incidenza cumulativa <ul style="list-style-type: none"> • 18/100.000 in aree con programma vaccinale scolastico • 65/100.000 in aree prive di intervento di immunizzazione scolastico • Rapporto 0,34 (0,07-1,72) Incidenza cumulativa <ul style="list-style-type: none"> • 8,5% in aree con programma vaccinale scolastico • 16,2% in aree prive di intervento di immunizzazione scolastico • Rapporto 0,53 (IC 95%: 0,28-1,01) Incidenza cumulativa <ul style="list-style-type: none"> • 5,5% in aree con programma vaccinale scolastico • 7,0% in aree prive di intervento di immunizzazione scolastico • Rapporto 0,76 (IC 95%: 0,33-1,75) 	4-11 anni	6
Osservazionale di comunità non randomizzato in aperto e confronto tra scuole	Riduzione delle MAARI confermate in laboratorio nella comunità	USA	2007-2008	RR: 0,90 (IC 95%: 0,88-0,92)	5-11 anni	65
Osservazionale di comunità controllato in aperto	Eventi correlati a febbre e malattie respiratorie <ul style="list-style-type: none"> • Tasso medio di visite mediche negli adulti • Tasso medio di visite mediche nei bambini • Tasso medio di visite al pronto soccorso negli adulti • Tasso medio di visite al pronto soccorso nei bambini • Acquisto di medicinali da banco per la famiglia • Acquisto di prodotti erboristici/naturali per la famiglia • Acquisto di medicinali soggetti a prescrizione medica • Acquisto di apparecchiature per aerosol-terapia • Tasso medio di giorni lavorativi retribuiti persi • Tasso medio di giorni di scuola persi 	USA	2003-2004	Riduzione del 45–70% dei diversi <i>outcome</i> . Differenze statisticamente significative sono state osservate per: <ul style="list-style-type: none"> • Tasso medio di visite mediche nei bambini [5,6/100 (scuola <i>target</i>) vs 15,3/100 e 18,3/100 (scuole di controllo)] • Acquisto di medicinali da banco per la famiglia [25,9/100 (scuola <i>target</i>) vs 51,2/100 e 44,5/100 (scuole di controllo)] • Acquisto di medicinali soggetti a prescrizione medica [4,0/100 (scuola <i>target</i>) vs 15,0/100 e 10,0/100 (scuole di controllo)] • Tasso medio di giorni lavorativi retribuiti persi [1,3/100 (scuola <i>target</i>) vs 7,0/100 e 5,7/100 (scuole di controllo)] • Tasso medio di giorni di scuola persi [4,1/100 (scuola <i>target</i>) vs 7,2/100 e 8,2/100 (scuole di controllo)] 	≥ 5 anni	68

(continua)

ria è stata osservata una riduzione dell'accesso alle cure primarie, dei consulti medici per ILI, dell'accesso al pronto soccorso per problemi respiratori, della positività dei tamponi e delle ospedalizzazioni nei gruppi *target* di vaccinazione e non, rispetto alle aree non coinvolte nel programma pilota, sebbene il beneficio fosse meno evidente negli adulti e per le forme più gravi di malattia. Un impatto minore è stato osservato nelle aree coinvolte nel programma pilota di vaccinazione rivolto agli studenti

delle scuole secondarie. In conclusione, la vaccinazione con LAIV rivolta ai bambini sani frequentanti la scuola primaria ha mostrato un rilevante impatto a livello di popolazione nonostante la circolazione di ceppi influenzali A e B antigenicamente differenti da quelli vaccinali. Sempre nel Regno Unito, nella stagione influenzale successiva (2015/2016) e terza stagione di implementazione della vaccinazione pediatrica universale con LAIV, Pebody et al. [81] hanno proseguito lo studio osserva-

Tab. V. (segue).

Osservazionale di intervento e confronto tra scuole	Eventi influenza-correlati nei conviventi dei bambini in età scolare arruolati nello studio	USA	2004-2005	<p>Incidenza di febbre o ILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulti: 10,8% (IC 95%: 8,0-13,6) • Bambini: 10,9% (IC 95%: 8,4-13,3) <p>Accessi alle cure primarie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulti: 1,12 (IC 95%: -0,04-4,62) • Bambini: 3,39 (IC 95%: 2,16-4,62) <p>Accesso in Pronto Soccorso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulti: -0,21 (IC 95%: -0,66-0,24) • Bambini: 0,24 (IC 95%: -0,22-0,70) <p>Ospedalizzazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulti: -0,13 (IC 95%: -0,27-0,00) • Bambini: -0,13 (IC 95%: -0,25 - -0,01) 	5-14 anni	69
Osservazionale di confronto tra contee	Riduzione delle ospedalizzazioni per influenza e polmonite in soggetti ≥ 65 anni	USA	2005-2006 2006-2007 2007-2008	26,4% (p = 0,0012) 16,7% (p = 0,0370) 13,9% (p = 0,917)	Bambini in età scolare	72
Osservazionale di intervento e confronto tra scuole	Influenza confermata in laboratorio in soggetti 5-13 anni non vaccinati	USA	2010-2011	Riduzione del 54% rispetto a soggetti della stessa età non vaccinati	5-13 anni	74
Osservazionale di confronto tra contee	Tasso di ospedalizzazione associato all'influenza negli adulti (> 50 anni)	USA	2005-2006	1,28‰ (0,59-2,04) a Knox (contea con programma di immunizzazione scolastico); 1,53‰ (0,71-2,34) a Davidson (contea senza programma di immunizzazione scolastico)	Bambini in età scolare	76

zionale per valutare l'*effectiveness* della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio che richiedevano consultazione medica. La stagione 2015/2016 è stata caratterizzata da una predominante circolazione iniziale di A/H1N1pdm09 e successivamente del ceppo B/Victoria non contenuto nella formulazione trivalente del vaccino inattivato. Nei bambini di età compresa tra i 2 e i 17 anni è stata osservata un'*effectiveness* aggiustata del 57,6 (IC 95%: 25,1-76,0) contro ogni tipo di virus influenzale e, nello specifico: 81,4 (IC 95%: 39,6-94,3) per il ceppo B e 41,5 (IC 95%: -8,5-68,5) per A/H1N1pdm09. Queste stime hanno dimostrato un buon livello di protezione nei bambini con la migliore *performance* verso il ceppo B.

Nella stessa stagione (2015/2016), Nohynek et al. [82] hanno condotto in Finlandia uno studio di coorte retrospettivo basato su registri per valutare l'*effectiveness* della vaccinazione antinfluenzale in bambini di 2 anni (coorte di nascita 2013) immunizzati nel programma di vaccinazione nazionale. L'*outcome* di riferimento era il caso di influenza con conferma di laboratorio. Nonostante una copertura vaccinale bassa corrispondente al 22%, è stata osservata un'*effectiveness* per il vaccino LAIV pari a 50,7 (IC 95%: 28,4-66,1) contro tutti i ceppi virali, al 47,9 (IC 95%: 21,6-65,4) per i virus A e al 57,2 (IC 95%: -0,0-81,7) per i virus B.

Pebody et al. [83] hanno proseguito con lo studio osservazionale in Gran Bretagna anche nella stagione 2016/2017. La stagione è stata caratterizzata, come in molti altri Paesi dell'emisfero settentrionale, dalla circolazione precoce di virus A/H3N2 raggiungendo il picco epidemico durante il periodo di Natale/Capodanno. Alla fine della stagione, la stima di *effectiveness* verso tutti i ceppi influenzali nella popolazione pediatrica (2-17 anni) è risultata del 65,8% (IC 95%: 30,3-83,2). Consi-

derando le stime suddivise per ceppo virale, il vaccino LAIV ha mostrato una VE di 63,3 (IC 95%: 22,0-82,7) per i virus A, 57,0 (IC 95%: 7,7-80,0) per A/H3N2 e 78,6 (IC 95%: -86,0-97,5) per i virus B. In sintesi, gli autori hanno concluso che il vaccino LAIV ha dimostrato di essere efficace nel proteggere verso i virus A, mentre non è stato possibile effettuare una stima accurata per i virus B a causa del numero esiguo di campioni raccolti. Stime di *effectiveness* della vaccinazione pediatrica con LAIV nel Regno Unito sono state calcolate anche nella stagione 2017/2018 sempre dallo stesso gruppo di ricerca e con lo stesso disegno di studio [84]. La stagione 2017/2018 nel Regno Unito è stata caratterizzata dalla co-circolazione di A/H3N2 e virus B (*lineage* Yamagata). Le stime di *effectiveness* osservate sono state: 26,9 (IC 95%: -32,6-59,7) verso tutti i ceppi influenzali; -75,5 (IC 95%: -289,6-21,0) per A/H3N2, 60,8 per i virus B (IC 95%: 8,2-83,3) e 90,3% (IC 95%: 16,4-98,9) per A(H1N1)pdm09. Il vaccino LAIV si è dimostrato efficace per A(H1N1)pdm09 e per i virus B.

Lo studio di Pebody et al. riferito alla stagione 2018/2019 [85] ha considerato le stime di *effectiveness* del vaccino LAIV nel prevenire le ospedalizzazioni per influenza confermata in laboratorio. La stagione è stata caratterizzata dalla co-circolazione di A/H1N1pdm09 e di A/H3N2 e la popolazione dello studio comprendeva bambini/adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni. A fine stagione l'*effectiveness* aggiustata è risultata di 49,1% (IC 95%: 25,9-65,0) per qualsiasi tipo di influenza e 70,7% (IC 95%: 41,8-85,3) per A(H1N1)pdm09. Lo studio ha dimostrato una migliore *performance* del vaccino per A/H1N1pdm09. Per la stessa stagione, sono disponibili anche i dati provenienti dal sistema di sorveglianza nazionale inglese che considera come *outcome* i casi di influenza confermati in laboratorio che richiedono pre-

Tab. VI. Studi di *effectiveness* riferiti al vaccino Q/LAIV condotti in Europa nel contesto delle cure primarie.

Disegno dello studio	Outcome e setting di riferimento	Paese	Stagione influenzale	<i>Effectiveness</i> corretta, % (IC 95%)	Popolazione	Ref
Caso-controllo test negativo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2014-2015	Ogni influenza A 52,5 (-54,3-85,4) 31,2 (-29,5-63,4) Influenza H3N2 65,7 (-50,1-92,1) 35,0 (-29,9-67,5) Influenza B 100 (-112,8-100) 100 (17-100)	2-4 anni < 18 anni 2-4 anni < 18 anni 2-4 anni < 18 anni	79
Caso-controllo test negativo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2015-2016	Tutti i ceppi 57,6 (25,1-76) Influenza A/(H1N1)pdm09 41,5 (-8,5-68,5) Influenza B 81,4 (39,7-94,3)	2-17 anni	81
Studio di coorte retrospettivo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Finlandia	2015-2016	Tutti i ceppi 50,7 (28,4-66,1) Influenza A 47,9 (21,6-65,4) Influenza B 57,2 (-0,0-81,7)	2 anni	82
Caso-controllo test-negativo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2016-17	Tutti i ceppi 65,8 (30,3-83,2) Influenza A(H3N2) 57,0 (7,7-80,0) Influenza B 78,6 (-86,0-97,5)	2-17 anni	83
Caso-controllo test-negativo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2017-18	Tutti i ceppi 26,9 (-32,6-59,7) Influenza A(H3N2): -75,5 (-289,6-21,0) Influenza A (H1N1)pdm09: 90,3 (16,4-98,9) Influenza B 60,8 (8,2-83,3)	2-17 anni	84
Caso-controllo test-negativo	Influenza confermata in laboratorio (cure primarie)	Inghilterra	2018-19	Tutti i ceppi 49,1 (25,9- 65,0) Influenza A (H1N1) 70,7 (41,8-85,3) Influenza B: dato non disponibile	2-17 anni	86

stazioni sanitarie alle cure primarie. La VE per il vaccino LAIV è risultata del 48,6 (IC 95%: -4,4-74,7) contro tutti i tipi di virus influenzali, 49,9 (IC 95%: -14,3-78,0) per A/H1N1pdm09 e 27,1 (IC 95%: -130,5-77) per A/H3N2 [86].

Per quanto riguarda la stagione 2018/2019, sono disponibili anche i dati finlandesi raccolti nel contesto del pro-

getto DRIVE [87]. Lo studio è stato condotto seguendo lo stesso disegno di studio utilizzato per la stagione 2015/2016 [81] e considerando una coorte di bambini di età compresa tra 2 e 6 anni. La VE del vaccino LAIV è risultata pari a 36% (IC 95%: 24-45) e l'outcome di riferimento era il caso di influenza confermato in laboratorio.

Per quanto riguarda l'esperienza inglese, Kassianos et al. [88] hanno esaminato le prime 6 stagioni influenzali ovvero dal 2013/14 al 2018/19 al fine di fare una valutazione globale del programma di vaccinazione rivolto ai bambini sani. È stato osservato un aumento considerevole della copertura vaccinale passando dal 30,0 all'80,5% rispettivamente nel 2013/14 e nel 2018/19. Le stime di *effectiveness* osservate contro l'influenza confermata in laboratorio sono risultate variabili a causa dei molti fattori che influenzano il parametro oscillando tra il 27 e il 66%. È stato, anche, dimostrato un effetto protettivo nei confronti delle ospedalizzazioni causate da influenza confermate in laboratorio durante la stagione 2015/2016, con una VE del 55% (IC 95%: 32-68) in Inghilterra e 63% (IC 95%: 50-72) in Scozia. Inoltre, La vaccinazione con LAIV ha determinato un impatto favorevole nel ridurre i tassi di prescrizione di antibiotici con una stima di VE nel prevenire la prescrizione di amoxicillina del 13% (IC 95%: 7-18) nel 2013/14 e del 15% (IC 95%: 10-19) nel 2014/15 [89]. Nella stagione 2014/2015 la vaccinazione dei bambini più piccoli ha determinato una protezione nei soggetti di età compresa tra 5 e 10 anni, con riduzioni significative delle consulenze pediatriche per ILI (94% di riduzione; $p = 0,018$), degli accessi al pronto soccorso per problematiche di tipo respiratorio (74% di riduzione; $p = 0,035$) e ospedalizzazione per l'influenza confermata (riduzione del 93%; $p = 0,012$) [88]. Inoltre, è stata osservata una protezione indiretta in altri gruppi di età. Infatti, i dati raccolti dalla rete di medici sentinella sul territorio nazionale hanno mostrato tassi cumulativi di consultazione per ILI negli individui di età compresa tra 50 e 70 anni inferiori nelle aree pilota (vaccinazione con LAIV dei bambini/adolescenti) a confronto con le altre aree (tasso di consultazione: rispettivamente del 3,4 per 100.000 vs 17,4 per 100.000). L'impatto positivo del programma di vaccinazione è stato osservato anche nei soggetti di 17 anni con una riduzione del 59% ($p = 0,018$) dei consulti medici per ILI.

Infine, in Irlanda del Nord, sono state osservate riduzioni significative di richieste di consulti medici con chiamate in orario o fuori orario sia globalmente (in orario RR 0,61 IC 95% 0,38-0,98 $p = 0,040$; fuori orario RR 0,51 IC 95% 0,27-0,97 $p = 0,041$) sia nei bambini di età < 14 anni (in orario RR 0,38 IC 95% 0,19-0,75 $p = 0,006$; fuori orario RR 0,39, IC 95% 0,19-0,83 $p = 0,014$) nelle stagioni con piena implementazione del programma (dal 2014/15 al 2016/17) rispetto al periodo precedente all'offerta vaccinale (dal 2010/11 al 2012/13) [88].

La stima più recente di *effectiveness* si riferisce alla stagione 2019/2020 [90] (settima stagione del programma di vaccinazione universale con vaccino LAIV) che ha visto l'introduzione di un nuovo vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare (QIVc) e la comparsa nello scenario epidemiologico di SARS-CoV-2. L'emergenza pandemica ha condizionato l'ultima parte della stagione caratterizzata nella prima parte dalla predominanza di A/H3N2. Come nelle stagioni precedenti, la VE è stata misurata attraverso la conduzione di uno studio caso-controllo test negativo condotto tramite 5 reti sentinella di

sorveglianza delle cure primarie. Complessivamente l'*effectiveness* di LAIV corretta per i principali fattori confondenti è risultata del 45,4% (IC 95%: 12,6-65,9).

Sicurezza e tollerabilità

STUDI CLINICI CONTROLLATI

La sicurezza e tollerabilità del vaccino LAIV è stata ampiamente valutata in tutti gli studi clinici controllati riferiti sia alla formulazione trivalente sia a quella quadrivalente. Gli eventi avversi (AE) sollecitati sono stati raccolti tramite la compilazione di un diario, considerando un arco temporale compreso tra 0 e 10 o 15 giorni post-vaccinazione a seconda del disegno dello studio e hanno compreso qualsiasi evento clinicamente significativo richiedente o meno una prescrizione medica dopo la somministrazione di una qualsiasi dose di vaccino. Gli AE non sollecitati comprendevano qualsiasi evento richiedente o meno visita o consulenza di un operatore sanitario entro 28 giorni dalla vaccinazione.

Gli AE severi (SAE) hanno incluso eventi: 1) causa di morte, 2) pericolosi per la vita, 3) che hanno portato al ricovero in ospedale o al prolungamento di un ricovero in atto e 4) che hanno determinato disabilità o incapacità persistenti o significative.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEL VACCINO LAIV TRIVALENTE

Gli studi clinici randomizzati [36, 37, 39, 41-45] e gli studi osservazionali *post-marketing* hanno valutato la sicurezza di T/LAIV nei bambini di età compresa tra 2 e 17 anni [91, 92] e negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni [93].

Per quanto riguarda gli studi clinici controllati tutti hanno evidenziato un profilo di sicurezza e tollerabilità soddisfacente sia in bambini sani sia in soggetti con diagnosi clinica di asma e infezioni respiratorie ricorrenti. Ad esempio, nello studio di Fleming et al. [41], l'obiettivo era confrontare la sicurezza di una singola dose di T/LAIV con il vaccino TIV durante una singola stagione influenzale (2002/2003) in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con diagnosi clinica di asma. L'*endpoint* primario di sicurezza era l'incidenza dell'esacerbazione dell'asma, definita come malattia acuta di respiro sibilante associata a ospedalizzazione, qualsiasi visita clinica non programmata o qualsiasi nuova prescrizione (compresi i farmaci salva vita). Gli *endpoint* secondari di sicurezza erano: 1) episodi ricorrenti di dispnea acuta associata a ospedalizzazione durante il periodo di sorveglianza, visita clinica non programmata o uso aumentato o nuovo di farmaci per l'asma; 2) il primo episodio di esacerbazione dell'asma entro 42 giorni; 3) punteggi PEFR (picco di flusso espiratorio); 4) risvegli notturni (o punteggi del sonno); e 5) punteggi dei sintomi dell'asma. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi vaccinati con T/LAIV (31,2%) e con TIV (29,6%) nell'incidenza delle esacerbazioni dell'asma dopo la vaccinazione. Nella maggior parte dei sog-

getti non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento nei risultati medi del PEFR, nei punteggi dei sintomi dell'asma e nei punteggi del risveglio notturno. L'84,2% dei riceventi T/LAIV e il 78,9% dei vaccinati con TIV hanno riportato almeno 1 evento di reattogenicità entro 15 giorni dalla vaccinazione non evidenziando differenze, a eccezione della rinorrea/congestione nasale (66,2% nel gruppo T/LAIV vs 52,5% nel gruppo TIV) e respiro sibilante (19,5% nel gruppo T/LAIV vs 23,8% nei soggetti vaccinati con TIV). Circa il 70% dei riceventi TIV ha riportato reazioni nel sito di iniezione. La differenza tra i gruppi di trattamento per l'incidenza di AE tra 15 e 28 giorni dopo la vaccinazione è stata inferiore a 1 punto percentuale, a eccezione di rinite e cefalea. Entrambi gli eventi hanno avuto un'incidenza maggiore tra i vaccinati con T/LAIV rispetto ai riceventi TIV (7,4% vs 3,9% per rinite; 6,5% vs 4,2% per cefalea) nei 15 giorni dopo la vaccinazione, con tendenze simili osservate per entrambi gli eventi 28 giorni dopo la vaccinazione. L'incidenza di eventi avversi del sistema nervoso centrale diversi dalla cefalea è risultata bassa (< 0,3% in entrambi i gruppi) sia dopo 15 che 28 giorni. Solo l'1,8% dei vaccinati con T/LAIV e l'1,7% degli immunizzati con TIV hanno avuto SAE. I SAE più comuni sono stati a livello respiratorio, con un'incidenza dello 0,9% in entrambi i gruppi di trattamento.

Lo studio clinico controllato randomizzato di fase III di Ashkenazi et al. [47] ha confrontato la sicurezza di T/LAIV con il vaccino TIV durante la stagione influenzale 2002/2003 in bambini di età compresa tra 6 e 71 mesi con una storia di infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (2.187 soggetti randomizzati 1:1). Negli 11 giorni successivi alla dose 1, la percentuale di soggetti che hanno manifestato almeno 1 evento di reattogenicità era maggiore nel gruppo T/LAIV (87,2%) rispetto al gruppo TIV (83,7%), principalmente a causa di una maggiore incidenza di rinorrea/congestione nasale tra i riceventi T/LAIV (68,3% vs 55,1%). Negli 11 giorni successivi alla dose 2, non era evidenziata alcuna differenza significativa tra i gruppi nell'incidenza complessiva di eventi di reattogenicità, sebbene i riceventi T/LAIV avessero tassi significativamente più alti di rinorrea/congestione nasale (52,1% vs 44,4%) e diminuzione dell'appetito (23,9% vs 19,8%) rispetto ai vaccinati con TIV. Il 31,6% dei bambini immunizzati con TIV ha segnalato reazione locale nel sito di iniezione dopo la prima dose e il 28,9% ha manifestato reazioni locali dopo la seconda dose. Per quanto riguarda gli episodi di respiro sibilante è stato segnalato dal 12,5% dei riceventi T/LAIV e dal 13,2% dei riceventi TIV durante i 42 giorni successivi alla prima dose di vaccino e dal 13,8% dei vaccinati con T/LAIV e dal 12,3% dei riceventi TIV nei 42 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati decessi durante lo studio. I risultati di questo studio indicano che T/LAIV ha un profilo di sicurezza e tollerabilità paragonabile a TIV nei bambini piccoli con una storia di malattia respiratoria ricorrente.

Lo studio di Block et al. [46] del 2009 ha riportato i risultati di un'analisi *post hoc* di tre studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati che hanno valutato

la sicurezza di una o due dosi di T/LAIV vs placebo in bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi precedentemente non vaccinati. Tutti gli studi hanno arruolato bambini che non avevano condizioni mediche di base ad alto rischio. Gli eventi di reattogenicità sono stati valutati per 3.924 bambini nei 3 studi (2.527 riceventi LAIV e 1.397 riceventi placebo). Gli eventi maggiormente segnalati dopo la prima dose di T/LAIV erano: rinorrea/congestione nasale (60,7% vs 54,2%), dolori muscolari (6,1% vs 2,8%), attività ridotta (14,5% vs 11,4%) e febbre (15,7% vs 11,8%). I tassi di eventi di reattogenicità dopo la seconda dose di T/LAIV erano significativamente inferiori rispetto a quelli riferiti dopo la prima dose, a eccezione del vomito e della diminuzione dell'attività rimasti invariati. La tosse è stato l'unico effetto avverso registrato più frequentemente dopo la seconda dose passando dal 35,4 al 37,6%, ma senza alcuna differenza significativa.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEL VACCINO LAIV QUADRIVALENTE

Per quanto riguarda lo studio pivotale del vaccino Q/LAIV condotto nella popolazione pediatrica [35] non sono stati segnalati morti o eventi avversi potenzialmente letali. Gli AE sollecitati sono stati raccolti quotidianamente dal giorno 0 al giorno 14 dopo ogni dose ma, al fine di renderli confrontabili con i dati di studi precedenti, sono stati analizzati nel dettaglio i sintomi raccolti nell'intervallo temporale 0-10 giorni. Gli AE non sollecitati sono stati raccolti considerando come arco temporale 0-28 giorni dopo ogni dose e codificati secondo la definizione nel *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (www.meddrmsso.com). Gli SAE e le malattie croniche di nuova insorgenza sono stati raccolti dal giorno 0 al giorno 180 dopo la seconda dose. Il profilo di sicurezza del vaccino Q/LAIV è risultato comparabile alle formulazioni trivalenti a eccezione della febbre più comunemente riferita dopo la prima dose di Q/LAIV rispetto alle formulazioni trivalenti (5,1% vs 3,1%). La febbre alta $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ è stata riportata infrequentemente. In Tabella VII sono riportate le percentuali di eventi avversi sollecitati segnalati dopo la prima dose in un sottogruppo di soggetti di età compresa tra 2 e 8 anni. Relativamente agli AE non sollecitati (0-28 giorni) differenze statisticamente significative sono state osservate solo per iperpiressia (1,7% vs 0,7%, $p = 0,04$), mal di testa (0,9% vs 0,2%, $p = 0,04$) e dolore orofaringeo (0,6% vs 0%, $p = 0,03$) tra coloro che hanno ricevuto Q/LAIV rispetto ai soggetti immunizzati con T/LAIV. L'evento avverso più comunemente riferito è stato il vomito (2,6% nei vaccinati con Q/LAIV e 2,2% nei soggetti immunizzati con T/LAIV).

La frequenza degli eventi avversi è risultata inferiore dopo la seconda dose rispetto alla prima (Q/LAIV 1° = 20% e 2° = 13%; T/LAIV 1° = 23% e 2° = 17%). Nel gruppo che ha ricevuto 2 dosi, i vaccinati con T/LAIV hanno riferito diarrea più frequentemente rispetto al gruppo immunizzato con Q/LAIV ($p = 0,02$). Relativamente agli AE gravi sono stati segnalati 6 (0,4%) e 5 (0,5%) casi nel gruppo dei vaccinati con Q/LAIV e nel

Tab. VII. Proporzioni di soggetti (età: 2-8 anni) che dopo la prima dose di vaccino Q/LAIV o T/LAIV hanno segnalato eventi avversi sollecitati nell'intervallo temporale compreso tra 0 e 10 giorni dopo la vaccinazione [35].

Eventi avversi	Q/LAIV (%)	T/LAIV (%)
Rinorrea	31,6	28,1
Mal di gola	7,2	6,6
Tosse	15,2	15,5
Cefalea	8,4	8,9
Dolori Muscolari	3,7	3,9
Astenia	8,5	7,8
Perdita dell'appetito	5,3	5,9
Febbre	5,1	3,1
Qualsiasi evento	44,9	43,3

gruppo degli immunizzati con T/LAIV, rispettivamente ma nessuno correlato con la vaccinazione [35].

SIUREZZA E TOLLERABILITÀ IN STUDI DI POST-MARKETING

Il profilo di sicurezza di T/LAIV negli Stati Uniti è stato valutato mediante revisioni periodiche delle segnalazioni spontanee degli eventi avversi a seguito della distribuzione di oltre 60 milioni di dosi e presentate alle autorità regolatorie come relazioni periodiche di aggiornamento della sicurezza.

Uno studio *post-marketing* [91] pubblicato nel 2012 ha valutato l'incidenza di eventi avversi nei bambini tra 5 e 17 anni vaccinati con T/LAIV tra il 2003 e il 2008 (complessivamente 131.854 bambini), confrontati con tre gruppi di controllo: un gruppo di controllo interno (in cui la probabilità di comparsa dell'*outcome* di interesse nel periodo di esposizione era confrontata con la probabilità osservata in un periodo di non esposizione), un gruppo di controllo composto da bambini non vaccinati e il terzo gruppo comprendente i vaccinati con TIV. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti con condizioni cliniche ad alto rischio e tutte le condizioni per le quali il vaccino LAIV non è raccomandato. I gruppi vaccinati con LAIV o con TIV erano accoppiati anche per quanto riguarda il numero di dosi ricevute (una o due nei bambini tra 5 e 8 anni). Sono stati considerati tutti gli eventi medicalmente assistiti e le SAE nei 42 giorni post-vaccinazione, oltre alle morti nei 6 mesi successivi. I risultati hanno mostrato come l'incidenza di eventi medicalmente assistiti, in particolare asma e respiro sibilante, non fosse significativamente più alta nei riceventi T/LAIV. Non sono state osservate reazioni anafilattiche entro i 3 giorni post-vaccinazione. L'incidenza di reazioni avverse gravi è stata simile tra i riceventi T/LAIV e i gruppi di controllo.

Utilizzando i dati presenti nelle banche dati del piano sanitario Kaiser Permanente in California settentrionale, è stato condotto uno studio osservazionale prospettico *post-marketing* [92] per valutare la sicurezza di T/LAIV in una coorte di bambini di età compresa tra 24 e 59 mesi nel periodo ottobre 2007-marzo 2010. I soggetti con co-morbidità ad alto rischio come cancro, trapianto

di organi, diabete, disturbi del sangue, disturbi renali e disturbi cardiopolmonari (per i quali LAIV non è raccomandato) sono stati identificati tramite database sanitari ed esclusi da tutte le coorti di analisi. La sicurezza di T/LAIV è stata valutata confrontando i dati con tre gruppi di controllo: controllo interno alla coorte, controllo non vaccinato e controllo vaccinato con un vaccino influenzale inattivato. Un totale di 28.226 soggetti, di cui 8.126 soggetti di età compresa tra 24 e 35 mesi, sono stati vaccinati con 33.443 dosi di T/LAIV durante le 3 stagioni di studio; 27.937 immunizzati con TIV e 25.981 soggetti non vaccinati. Intervalli 0-3 e 0-21 giorni post-vaccinazione sono stati confrontati con intervalli di riferimento da 4 a 42 giorni dopo la vaccinazione e 22-42 giorni post-vaccinazione, rispettivamente al fine di analizzare la sicurezza del vaccino. Gli *outcome* considerati sono stati: MAE (*medically attended events*) = tutte le diagnosi mediche associate a una visita medica (visite in clinica, visite al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri). Non si sono verificati eventi di anafilassi entro 3 giorni dalla vaccinazione nel gruppo T/LAIV o in qualsiasi gruppo di controllo. Le SAE sono state osservate per un periodo 0-42 giorni dopo la vaccinazione e segnalate indipendentemente dalla potenziale associazione con T/LAIV. Trenta SAE entro 42 giorni dalla vaccinazione si sono verificate a un tasso di incidenza rispettivamente di 0,91; 1,14 e 0,62 ogni 1000 persone-mese nei vaccinati con T/LAIV, negli immunizzati con TIV e in quelli non vaccinati. Nessuna differenza significativa è stata evidenziata. Non sono stati evidenziati profili di sicurezza differenti nei bambini vaccinati con T/LAIV rispetto ai bambini immunizzati con TIV. In sintesi, in questo studio su oltre 28.000 bambini vaccinati con T/LAIV, le SAE e i ricoveri dopo la vaccinazione con LAIV non sono stati comuni e nessun tipo di MAE, comprese le MAE relative all'asma o al respiro sibilante, suggerisce un segnale di scarsa sicurezza del vaccino vivo attenuato.

Nello studio di Daley et al. [94] è stata valutata la sicurezza di T/LAIV in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni tra il 1/9/2003 e il 31/3/2013. Sono stati esaminati diciotto gruppi di potenziali eventi avversi (convulsioni, sincope, Sindrome di Guillain Barre, tromboembolia venosa, edema angioneurotico e altre reazioni allergiche non anafilattiche, sindrome di Stevens-Johnson, asma, infezioni del tratto respiratorio inferiore, infezioni del tratto respiratorio superiore specificate, linfadenite e linfadenopatia, dolore addominale, meningite, encefalite e mielite, evento avverso non specificato successivo all'immunizzazione, trombocitopenia) per ognuno dei quali è stato identificato un periodo di rischio (i giorni successivi alla vaccinazione durante i quali un individuo è stato considerato a rischio per un particolare evento avverso). Per ogni evento avverso è stato calcolato l'incremento del rischio relativo (*Incident Rate Ratio*, IRR). Per gli eventi avversi con un aumento statisticamente significativo del rischio o un IRR > 2.0 indipendentemente dalla significatività statistica, è stata eseguita una revisione manuale della cartella clinica per confermare lo stato del caso. Durante le stagioni influenzali dal

2003/2004 fino alla stagione 2012/2013, 396.173 bambini e adolescenti hanno ricevuto un totale di 590.018 dosi di T/LAIV. Per i 13 gruppi di eventi avversi, non è stato evidenziato un aumento significativo del rischio di eventi avversi dopo la vaccinazione con T/LAIV. In particolare, dopo somministrazione del vaccino LAIV si è verificato solo un caso confermato di anafilassi, con un rischio assoluto di 1,7 per milione di dosi e 5 casi confermati di sincope con un rischio assoluto di 8,5 per milione di dosi. In conclusione, questi dati evidenziano un buon profilo di sicurezza del vaccino.

Per quanto riguarda la formulazione quadrivalente uno studio di coorte osservazionale prospettico non randomizzato [95] ha utilizzato i dati raccolti dal piano *Kaiser Permanente Northern California* (un sistema integrato di assistenza medica) e ha valutato la sicurezza del Q/LAIV nei bambini e negli adulti di età compresa tra 2 e 49 anni durante la stagione influenzale 2013/2014. Tutti i soggetti immunizzati con Q/LAIV sono stati identificati e valutati per l'eleggibilità allo studio. Di questi, 62.040 sono risultati idonei a partecipare allo studio. La maggior parte dei soggetti (88%) aveva un'età compresa tra i 2 e i 17 anni, di cui 29.992 bambini di età compresa tra i 2 e gli 8 anni. La sicurezza dei vaccini è stata valutata utilizzando i codici ICD-9 registrati da un operatore sanitario durante le visite ambulatoriali, le visite al pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri. Gli eventi valutati *post-vaccinazione* comprendevano qualsiasi ricovero ospedaliero, ricovero per infezione delle vie respiratorie inferiori, ipersensibilità, convulsioni, respiro sibilante, sindrome di Guillain-Barré, paralisi di Bell, encefalite, neurite, vasculite e narcolessia/cataplessia. I tassi di incidenza degli eventi richiedenti assistenza medica e dei ricoveri ospedalieri verificatisi nel periodo considerato a rischio (0-3 giorni e 1-42 giorni) dopo la vaccinazione con Q/LAIV sono stati confrontati con i tassi di incidenza durante i periodi di riferimento nel *follow-up* (7-9 giorni e 43-84 giorni) e con i tassi riferiti al gruppo immunizzato con vaccini influenzali inattivati e al gruppo di controllo (soggetti non vaccinati). Il confronto non ha evidenziato alcun rischio significativamente più elevato di ricoveri o eventi a seguito della somministrazione di Q/LAIV rispetto ai due gruppi di riferimento. Gli eventi più frequentemente riportati entro 42 giorni dalla vaccinazione con Q/LAIV erano le infezioni delle vie respiratorie inferiori (157 casi) e respiro sibilante (121 casi). Nello stesso periodo, 41 pazienti vaccinati con Q/LAIV sono stati ricoverati in ospedale, tra cui tre ricoveri per malattie respiratorie. In 14 soggetti che hanno ricevuto Q/LAIV è stata diagnosticata un'ipersensibilità durante l'intervallo di rischio 0-3 giorni (bambini che abitualmente avevano accessi a cliniche mediche); nello stesso periodo non è stata osservata alcuna diagnosi di convulsioni. I confronti tra i tassi di incidenza dei ricoveri ospedalieri e degli eventi richiedenti assistenza medica non hanno mostrato alcun aumento significativo durante l'intervallo di rischio successivo alla somministrazione di Q/LAIV rispetto al periodo di *follow-up*. Non vi è stato un rischio significativamente maggiore di eventi che hanno richiesto assistenza medica tra vaccinati con Q/

LAIV rispetto ai controlli non vaccinati. I confronti per fascia d'età hanno individuato un rischio più elevato di respiro sibilante tra i beneficiari di Q/LAIV di età 2-4 anni (66 casi) rispetto ai controlli non vaccinati (44 casi). Il confronto tra i soggetti vaccinati con Q/LAIV e quelli immunizzati con vaccini inattivati di tutte le età non ha mostrato un aumento del rischio di richiesta di assistenza medica tra i vaccinati con Q/LAIV rispetto agli immunizzati con un vaccino inattivato. Non sono stati identificati casi di narcolessia/cataplessia durante i sei mesi di *follow-up*. Un'analisi complementare condotta in bambini con una storia di respiro sibilante o asma ha mostrato che il rischio di respiro sibilante dopo l'immunizzazione in questo sottogruppo non era più elevato tra i vaccinati con Q/LAIV rispetto agli immunizzati con vaccino inattivato o ai bambini non vaccinati. In conclusione, in questo ampio studio, non sono stati osservati eventi che suggeriscono un aumento del rischio dopo la somministrazione di Q/LAIV.

Uno studio di coorte [96] non interventistico *post-marketing* è stato condotto in Inghilterra, nella stagione influenzale 2014/2015 per valutare la sicurezza di Q/LAIV tramite compilazione di un questionario. Nello studio è stata seguita una coorte di 385 partecipanti con età mediana 4 anni (*range* di età 2-17 anni). Nessun evento avverso grave è stato segnalato. L'evento avverso più frequentemente segnalato è stato la congestione nasale (n = 167; 43,4%), seguito dal malessere (n = 87; 22,6%) e tosse (n = 80; 20,8%). Meno del 5% dei vaccinati ha riferito respiro sibilante (n = 9; 2,3%), epistassi (n = 9; 2,3%), eruzione cutanea (n = 8; 2,1%) e reazioni di ipersensibilità (n = 5; 1,3%). Se consideriamo la coorte suddivisa per gruppi di età si evidenzia che nella fascia di età 2-4 anni sono stati segnalati con maggiore frequenza congestione nasale e perdita di appetito mentre nella fascia di età 11-17, nausea e vomito sono stati gli AE più comuni. Inoltre, sempre in quest'ultimo gruppo sono stati segnalati tassi di incidenza più alti per malessere, dolori alla bocca e alla gola e respiro sibilante. I risultati sono stati, inoltre, stratificati in base alla presenza di asma nell'anamnesi dei partecipanti in quanto il 22% (n = 85) della coorte valutabile presentava tale condizione. Il tasso di incidenza riferito al respiro sibilante è stato circa 30 volte superiore nel gruppo asmatico rispetto ai soggetti senza asma. Inoltre, non è stata rilevata alcuna relazione tra l'incidenza degli eventi avversi e specifici lotti. Alla luce dei dati raccolti nel presente studio, non è stato rilevato alcun cambiamento significativo nella sicurezza del vaccino.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ IN SOGGETTI CON ASMA

Poiché alcuni studi hanno riportato un rischio maggiore di eventi avversi dopo vaccinazione in soggetti con asma e, nella scheda tecnica del prodotto, è riportato che Fluenz® Tetra non deve essere somministrato a bambini e adolescenti affetti da asma severo o da dispnea attiva in quanto questi soggetti non sono stati valutati in specifici studi clinici controllati, alcuni gruppi di ricerca hanno

progettato e condotto studi su questa categoria di soggetti per acquisire nuove evidenze scientifiche.

Nel 2021 è stata pubblicata una revisione sistematica da Bandell et al. [97] con l'obiettivo di valutare e sintetizzare i dati disponibili sulla sicurezza del vaccino LAIV in persone di età compresa tra 2 e 49 anni con diagnosi di asma o respiro sibilante ricorrente. 14 studi di diversa natura (randomizzati, non randomizzati, osservazionali retrospettivi e prospettici) sono stati inseriti nella revisione coprendo un intervallo temporale di 20 stagioni influenzali dal 1997/1998 al 2016/2017. Il numero di soggetti con asma o respiro sibilante ricorrente negli studi variava da 48 a 166.174. La maggior parte degli studi (12: 86%) ha valutato la sicurezza del vaccino LAIV nei bambini e negli adolescenti (età compresa tra 2 e 18 anni), mentre solo due studi hanno valutato adulti di età compresa tra 18 e 49 anni. In sintesi, questa revisione ha fornito evidenze sul buon profilo di sicurezza del vaccino LAIV in individui con una diagnosi di asma o respiro sibilante ricorrente. Nello specifico, non è stato evidenziato nessun rischio maggiore nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto ai controlli non vaccinati per eventi del tratto delle basse vie respiratorie, per respiro sibilante ed esacerbazioni acute dell'asma. Inoltre, nel gruppo vaccinato con LAIV rispetto al gruppo immunizzato con vaccini inattivati non è stato osservato nessun aumento del rischio per accessi al pronto soccorso e visite mediche, mentre, è stata evidenziata una maggiore incidenza di congestione nasale e rinorrea nei soggetti vaccinati con LAIV. Infine, non sono stati osservati cambiamenti nel controllo della malattia rispetto al periodo pre-vaccinazione.

Conclusioni

Negli ultimi anni la ricerca in ambito di prevenzione dell'influenza ha portato allo sviluppo di numerosi preparati vaccinali con l'obiettivo di avere a disposizione prodotti sempre più sicuri ed efficaci e appositamente studiati per le diverse fasce di età con l'obiettivo di massimizzare i risultati in termini di salute, di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

La presente *overview* fornisce una visione generale e aggiornata sul vaccino Fluenz® Tetra disponibile in Italia per la popolazione pediatrica (2-18 anni). La revisione critica dei dati disponibili in letteratura è di prioritaria importanza nell'ottica dell'ampliamento dell'offerta vaccinale ai bambini/adolescenti sani e per rispondere adeguatamente alle raccomandazioni italiane per la stagione 2021/2022 che inseriscono tra i gruppi prioritari di immunizzazione i bambini di età inferiore ai 5 anni per il loro alto rischio di sviluppare forme gravi di influenza e sottolineano l'importanza di immunizzare i bambini da 6 mesi a 6 anni al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani.

In sintesi, il vaccino Q/LAIV:

- stimola risposte immunitarie capaci di mimare l'infezione naturale offrendo una risposta immunitaria più

ampia rispetto a quella stimolata dai vaccini inattivati, in particolare evocando risposte sia umorali che cellulo-mediate nelle vie aeree superiori;

- induce risposte immunitarie protettive sia verso virus influenzali omologhi che eterologhi (antigenicamente differenti da quelli contenuti nella formulazione vaccinale);
- induce risposte immunitarie durature nel tempo capaci di proteggere per l'intera stagione influenzale.

Il vaccino Q/LAIV si è dimostrato:

- immunogeno nei bambini e negli adolescenti e non inferiore alla formulazione trivalente per i ceppi in comune e superiore per il ceppo B non condiviso indipendentemente dal *lineage* considerato. Tale dimostrazione ha reso possibile il trasferimento dei dati degli studi clinici e osservazionali condotti sulla formulazione trivalente al preparato tetravalente;
- efficace nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio in bambini e adolescenti. I dati di efficacia assoluta e relativa attualmente disponibili si riferiscono alla formulazione trivalente e in tutti gli studi è stato evidenziato un minor rischio di contrarre influenza nei bambini vaccinati con T/LAIV rispetto a quelli immunizzati con TIV per i ceppi antigenicamente simili e per i ceppi indipendentemente dalla somiglianza antigenica.
- Inoltre, numerosi studi di *effectiveness* sono stati condotti con l'obiettivo di valutare il beneficio diretto e indiretto della vaccinazione pediatrica con il vaccino vivo attenuato.

È stato osservato che:

- la vaccinazione pediatrica determina benefici diretti sulla popolazione vaccinata in termini di riduzione di: casi di influenza confermati in laboratorio, casi di influenza richiedenti visite mediche ambulatoriali, accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni, utilizzo di farmaci e assenteismo scolastico;
- la vaccinazione di almeno il 40-50% di bambini/adolescenti in età scolare determina un impatto positivo anche in altri gruppi di età riducendo i casi di influenza confermata, gli accessi al pronto soccorso, l'ospedalizzazione, l'assenteismo scolastico e lavorativo.

Relativamente al profilo di sicurezza e tollerabilità, considerando i dati relativi alla formulazione quadrivalente su 2.231 bambini e adolescenti (2-17 anni) partecipanti agli studi clinici controllati, agli oltre 29.000 soggetti partecipanti agli studi clinici controllati su T/LAIV e i dati derivanti alle numerose sorveglianze post-marketing, è possibile affermare che Q/LAIV è:

- sicuro e ben tollerato nei bambini sani. Il livello di sicurezza di Q/LAIV è risultato comparabile con il profilo di sicurezza del vaccino trivalente a eccezione della febbre più comunemente riferita dopo la prima dose di Q/LAIV rispetto alle formulazioni trivalenti (5,1% vs 3,1%). La febbre alta $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ è stata riportata infrequentemente;
- le reazioni avverse più frequentemente riportate sono: rinorrea, tosse e mal di gola, riferite con maggiore frequenza dopo la prima dose rispetto alla seconda;

- sicuro anche nei soggetti con asma e infezioni respiratorie ricorrenti.

Al fine di ottenere il massimo beneficio in termini di salute ed economici dalla campagna di vaccinazione antinfluenzale stagionale nella popolazione pediatrica, occorre considerare tali evidenze scientifiche per la stesura di raccomandazioni specifiche per fasce d'età e considerare la possibilità di somministrare una singola dose in bambini mai vaccinati in linea con quando già attivo in alcuni Paesi (Regno Unito) [98] e messo in atto nella stagione 2020/2021 in Lombardia. Tale strategia consentirebbe di avere a disposizione un numero maggiore di dosi e raggiungere coperture vaccinali più elevate con conseguenze beneficio sull'intera collettività.

Bibliografia

- [1] Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Live attenuated influenza vaccine--a review. *J Prev Med Hyg* 2011;52:95-101.
- [2] Kendal AP. Cold-adapted live attenuated influenza vaccines developed in Russia: can they contribute to meeting the needs for influenza control in other countries? *Eur J Epidemiol* 1997;13:591-609. <https://doi.org/10.1023/a:1007327505862>
- [3] Maassab HF, Francis T Jr, Davenport FM, Hennessy AV, Minuse E, Anderson G. Laboratory and clinical characteristics of attenuated strains of influenza virus. *Bull World Health Organ* 1969;41:589-94.
- [4] Treanor J. History of live, attenuated influenza vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(Suppl 1):S3-9. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz086>
- [5] Fluenz. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [6] Pebody RG, Green HK, Andrews N, Zhao H, Boddington N, Bawa Z, Durnall H, Singh N, Sunderland A, Letley L, Ellis J, Elliot AJ, Donati M, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill* 2014;19:20823. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.22.20823>
- [7] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Influenza Vaccines. Non-clinical and Clinical Module -2016. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211324.pdf (ultimo accesso: 15 giugno 2021).
- [8] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Fluad Tetra. *QIIPH* 2021;10(1). Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-adiuvato-fluad-tetra> (ultimo accesso: 3/09/2021).
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-43.
- [10] European Medicines Agency. Date of issue of marketing authorization valid throughout the European Union: 24/12/2013. Disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra#authorisation-details-section> (ultimo accesso: 31/7/2021).
- [11] https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=0&art.flagTipoArticolo=0&art.codiceRedazionale=14A02080&art.idArticolo=1&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=2014-03-18&art.progressivo=0 (ultimo accesso: 31/7/2021).
- [12] Regione Lombardia. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020- 2021: indicazioni in merito alla campagna antinfluenzale in Regione Lombardia <https://www.sicupp.org/images/stories/sicupp/2020/sapere-fare/regione-lombardia-vaccino-anti-influenzale-8-ottobre-2020.pdf> (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [13] Mohn KG, Smith I, Sjursen H, Cox RJ. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:571-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1377376>
- [14] Lopez CE, Legge KL. Influenza A Virus Vaccination: Immunity, Protection, and Recent Advances Toward A Universal Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2020;8:434. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030434>
- [15] Lam JH, Baumgarth N. The Multifaceted B Cell Response to Influenza Virus *J Immunol* 2019;202:351-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801208>
- [16] Sun W, Kang DS, Zheng A, Liu STH, Broecker F, Simon V, Krammer F, Palese P. Antibody Responses toward the Major Antigenic Sites of Influenza B Virus Hemagglutinin in Mice, Ferrets, and Humans. *J Virol* 2019;93:e01673-18.
- [17] Hornick EE, Zacharias ZR, Legge KL. Kinetics and phenotype of the CD4 T cell response to influenza virus infections. *Front Immunol* 2019;10:2351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02351>
- [18] Russell JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2002;20:323-70. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100201.131730>
- [19] Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.37.100183.002525>
- [20] Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med.* 2005 Apr;11(4 Suppl):S45-53. <https://doi.org/10.1038/nm1213>
- [21] Mohn KG, Bredholt G, Brokstad KA, Pathirana RD, Aarstad HJ, Tøndel C, Cox RJ. Longevity of B-cell and T-cell responses after live attenuated influenza vaccination in children. *J Infect Dis* 2015;211:1541-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu654>
- [22] Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-Cell responses in young children. *J Infect Dis* 2011;204:845-53. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir436>
- [23] Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(Suppl 1):S69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.08.018>
- [24] Quiding-Jarbrink M, Granstrom G, Nordstrom I, Holmgren J, Czerkinsky C. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immun* 1995;63:853-7. <https://doi.org/10.1128/iai.63.3.853-857.1995>
- [25] Ambrose CS, Wu X, Jones T, Mallory RM. The role of nasal IgA in children vaccinated with live attenuated influenza vaccine. *Vaccine* 2012;30:6794-801. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.018>
- [26] Mohn KG, Brokstad KA, Pathirana RD, Bredholt G, Jul-Larsen Å, Trieu MC, Lartey SL, Montomoli E, Tøndel C, Aarstad HJ, Cox RJ. Live Attenuated Influenza Vaccine In Children Induces B-cell responses in tonsils. *J Infect Dis* 2016;214:722-31. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw230>. Erratum in: *J Infect Dis* 2016 Oct 3.
- [27] Ambrose CS, Yi T, Walker RE, Connor EM. Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:744-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318174e0f8>

- [28] Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza vaccination strategies: Comparing inactivated and live attenuated influenza vaccines. *Vaccines (Basel)* 2015;3:373-89. <https://doi.org/10.3390/vaccines3020373>.
- [29] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:1133-7. <https://doi.org/10.1086/315323>.
- [30] AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Fluenz Tetra. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_043173_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [31] Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [32] Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, De Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QJPH* 2019;8(5).
- [33] Benoit A, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, McElhaney JE, Oostvogels L, van Essen GA, Gaglani M, Jackson LA, Vesikari T, Legrand C, Tibaldi F, Innis BL, Dewé W. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv067. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv067>
- [34] Block SL, Yi T, Sheldon E, Dubovsky F, Falloon J. A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2011;29:9391-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.109>
- [35] Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:745-51. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825687b0>
- [36] Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnagli MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:365-71. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819219b8>. PMID: 19395948
- [37] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805143382002>
- [38] Swierkosz EM, Newman FK, Anderson EL, Nugent SL, Mills GB, Belshe RB. Multidose, live attenuated, cold-recombinant, trivalent influenza vaccine in infants and young children. *J Infect Dis* 1994;169:1121-4.
- [39] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805143382002>
- [40] Rorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27:1101-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.093>
- [41] Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Øymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heining U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B; CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:860-9. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf>
- [42] Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065368>. Erratum in: *N Engl J Med* 2007 Mar 22;356:1283.
- [43] Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanam KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD; Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:619-28. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31806166f8>
- [44] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-75. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(00\)70097-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(00)70097-7)
- [45] Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006;118:2298-312. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0725>
- [46] Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009;31:2140-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.09.014>
- [47] Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühn J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:870-9. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000237829.66310.85>
- [48] Coelingh K, Olajide IR, MacDonald P, Yogev R. Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:1331-46. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1078732>
- [49] Klick B, Durrani S, Chan KH, Ip DK, Chou ES, Kwok HK, Ng S, Chiu SS, Peiris JS, Leung GM, Cowling BJ. Live attenuated seasonal and pandemic influenza vaccine in school-age children: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2013;31:1937-43. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.017>
- [50] Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, Ambrose CS. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1721-7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1115164>
- [51] Griffin MR, Monto AS, Belongia EA, Treanor JJ, Chen Q, Chen J, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Lofthus G, Petrie JG, Meece JK, Hall CB, Williams JV, Gargiullo P, Berman L, Shay DK; U.S. Flu-VE Network. Effectiveness of non-adjuvanted pandemic influenza A vaccines for preventing pandemic influenza acute respiratory illness visits in 4 U.S. communities. *PLoS One* 2011;6:e23085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023085>

- [52] Hadler JL, Baker TN, Papadouka V, France AM, Zimmerman C, Livingston KA, Zucker JR. Effectiveness of 1 dose of 2009 influenza A (H1N1) vaccine at preventing hospitalization with pandemic H1N1 influenza in children aged 7 months-9 years. *J Infect Dis* 2012;206:49-55. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis306>
- [53] Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, Thaker SN, Jackson ML, Belongia EA, Zimmerman RK, Gaglani M, Lamerato L, Spencer SM, Jackson L, Meece JK, Nowalk MP, Song J, Zervos M, Cheng PY, Rinaldo CR, Clipper L, Shay DK, Piedra P, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis* 2014;58:319-27. <https://doi.org/10.1093/cid/cit736>
- [54] Rose MA, Stoeremann J, Bittner-Brewer J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany: a case-control-study. *Trials in Vaccinology* 2013;2:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2013.09.003>
- [55] Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012;55:951-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cis574>
- [56] Uzicanin A, Thompson M, Smith P, Chaves SS, Foster L, Dube N, Graitcer S, Jackson R, Ferdinands J, Gargiullo P, Mills D, Monto AS, Shay DK; Maine 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine Effectiveness Evaluation Group. Effectiveness of 1 dose of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in preventing reverse-transcription polymerase chain reaction-confirmed H1N1 infection among school-aged children in maine. *J Infect Dis* 2012;206:1059-68. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis441>
- [57] Helmeke C, Gräfe L, Irmscher H-M, Gottschalk C, Karagiannis I, Oppermann H. Effectiveness of the 2012/13 Trivalent Live and Inactivated Influenza Vaccines in Children and Adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a Test-Negative Case-Control Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0122910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122910>
- [58] Chung JR, Flannery B, Thompson MG, Gaglani M, Jackson ML, Monto AS, Nowalk MP, Talbot HK, Treanor JJ, Belongia EA, Murthy K, Jackson LA, Petrie JG, Zimmerman RK, Griffin MR, McLean HQ, Fry AM. Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine. *Pediatrics* 2016;137:e20153279. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3279>
- [59] Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM Jr, Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:65-73. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.1.65>
- [60] Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, Glezen WP. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol* 2003;158:305-11. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg163>
- [61] Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, et al. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine* 2007;25:4038-45. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.060>
- [62] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23:1540-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.025>
- [63] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, Zimmerman N, Glezen WP. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* 2007;120:e553-64. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2836>
- [64] Davis MM, King JC Jr, Moag L, Cummings G, Magder LS. Countywide school-based influenza immunization: direct and indirect impact on student absenteeism. *Pediatrics* 2008;122:e260-5. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2963>
- [65] Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis* 2010;202:1626-33. <https://doi.org/10.1086/657089>
- [66] Grijalva CG, Zhu Y, Griffin MR. Evidence of effectiveness from a large county-wide school-based influenza immunization campaign. *Vaccine* 2009;27:2633-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.039>
- [67] Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchel E., Griffin MR. The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS ONE* 2010;5:e15097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015097>
- [68] King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, Hoffmaster M, Rubin J, Tsai T, Ruff E; SchoolMist Study Group. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics* 2005;116:e868-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1301>
- [69] King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2523-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055414>
- [70] King JC Jr, Lichenstein R, Cummings GE, Magder LS. Impact of influenza vaccination of schoolchildren on medical outcomes among all residents of Maryland. *Vaccine* 2010;28:7737-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.064>
- [71] King JC Jr, Beckett D, Snyder J, Cummings GE, King BS, Magder LS. Direct and indirect impact of influenza vaccination of young children on school absenteeism. *Vaccine* 2012;30:289-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.097>
- [72] Mcbean M, Hull HF, O'connor H. Possible herd immunity in the elderly following the vaccination of school children with live, attenuated trivalent influenza vaccine: a person-level analysis. *Procedia in Vaccinology* 2011;4:59-70. <https://doi.org/10.1016/j.provac.2011.07.009>
- [73] Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health* 2009;45:91-4. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.12.010>
- [74] Pannaraj PS, Wang HL, Rivas H, Wiryawan H, Smit M, Green N, Aldrovandi GM, El Amin AN, Mascola L. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clin Infect Dis* 2014;59:325-32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu340>
- [75] Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu Y, Lott J, Patterson L, Edwards KM, Griffin MR. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine* 2009;27:2695-700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.043>
- [76] Talbot HK, Poehling KA, Williams JV, Zhu Y, Chen Q, McNabb P, Edwards KM, Griffin MR. Influenza in older adults: impact of vaccination of school children. *Vaccine* 2009;27:1923-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.108>
- [77] Wiggs-Stayner KS, Purdy TR, Go GN, McLaughlin NC, Tryzynka PS, Sines JR, Hlaing T. The impact of mass school immunization on school attendance. *J Sch Nurs* 2006;22:219-22. <https://doi.org/10.1177/10598405050220040601>
- [78] Hull H, McBean A, Caldwell D, O'Connor, H. Assessing herd immunity in the elderly following the vaccination of school children with Live Attenuated Trivalent Influenza Vaccine

- (LAIV): a county-level analysis. *Procedia in Vaccinology* 2010;2:92-100. <https://doi.org/10.1016/j.provac.2010.03.017>
- [79] Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015;20:pii=30013. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30013>
- [80] Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Yonova I, Ellis J, Steinberger S, Donati M, Elliot AJ, Hughes HE, Pathirannehelage S, Mullett D, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill* 2015;20(39). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029>
- [81] Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016;21:pii=30348. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.38.30348>
- [82] Nohynek H, Baum U, Syrjänen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016;21:pii=30346. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.38.30346>
- [83] Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017;22:17-00306. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00306>
- [84] Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, Reynolds AJ, Gunson R, Galiano M, Hoschler K, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M, Sinnathamby M, Panagiotopoulos N, Yonova I, Webb R, Moore C, Donati M, Sartaj M, Shepherd SJ, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Euro Surveill* 2019;24:1800488. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.31.1800488>
- [85] Pebody RG, Zhao H, Whitaker HJ, Ellis J, Donati M, Zambon M, Andrews N. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020;38:158-164. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.035>
- [86] Public Health England. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK: Winter 2018 to 2019; 2019. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/807472/Surveillance_of_influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2018_to_2019-FINAL.pdf. (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [87] Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M; DRIVE Public Partners. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020;38:6455-63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.063>
- [88] Kassianos G, MacDonald P, Aloysius I, Reynolds A. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine*. 2020;38:5747-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.065>
- [89] Hardelid P, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:779-86.
- [90] Public Health England. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK Winter 2019 to 2020. Disponibile su: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895233/Surveillance_Influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2019_to_2020_FINAL.pdf (ultimo accesso: 15/6/2021).
- [91] Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, et al. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine* 2012;30:2989-98. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.039>
- [92] Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, et al. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine* 2013;31:1812-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.055>
- [93] Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, et al. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in adults 18-49 years of age. *Vaccine* 2012;30:3053-60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.080>
- [94] Daley MF, Clarke CL, Glanz JM, Xu S, Hambidge SJ, Donahue JG, Nordin JD, Klein NP, Jacobsen SJ, Naleway AL, Jackson ML, Lee G, Duffy J, Weintraub E. The safety of live attenuated influenza vaccine in children and adolescents 2 through 17 years of age: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:59-68. <https://doi.org/10.1002/pds.4349>
- [95] Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2-49 years. *Vaccine* 2017;35:1254-1258. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.062>. Erratum in: *Vaccine* 2017;35:3152.
- [96] McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016;39:323-33. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0384-7>
- [97] Bandell A, Ambrose CS, Maniaci J, Wojtczak H. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adults with asthma: a systematic literature review and narrative synthesis. *Expert Rev Vaccines* 2021;20:717-28. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1925113>.
- [98] Public Health England. The National Childhood Flu Immunisation Programme 2019/20. Information for healthcare practitioners. Disponibile su: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/815744/Childhood_flu_programme_information_for_healthcare_practitioners_2019_2020.pdf (ultimo accesso: 15/6/2021).

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale vivo attenuato (Fluenz Tetra®) nella popolazione giovanile italiana (2-6 anni)

CATERINA RIZZO¹, SARA SOTTILE², ANDREA PUGLIESE²

¹ Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia;

² Università degli Studi di Trento, Trento, Italia

Introduzione

Molti Paesi europei, compresa l'Italia, hanno programmi di vaccinazione antinfluenzale rivolti agli anziani e alle persone con determinate condizioni di salute [1]. Questi programmi mirano a offrire una protezione diretta a coloro che sono a più alto rischio di complicanze. Alcuni Paesi europei, tra cui Regno Unito e Finlandia [2, 3], hanno esteso i loro programmi di vaccinazione antinfluenzale a bambini sani. Dalla stagione 2020/2021 con la pandemia COVID-19 il Ministero della Salute ha raccomandato la vaccinazione antinfluenzale nei bambini sani nella fascia di età 6 mesi-6 anni, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale tra gli adulti con condizione di rischio e gli anziani [4].

L'offerta di vaccini antinfluenzali nell'età pediatrica (a partire dai 6 mesi di età) è limitata a oggi all'uso di due vaccini: il vaccino quadrivalente prodotto su uova a dosaggio standard (*egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine*, QIVe) e il vaccino quadrivalente prodotto su coltura cellulare a dosaggio standard (*cell culture-derived Quadrivalent Influenza Vaccine*, QIVc). In Italia è anche autorizzato il vaccino quadrivalente vivo attenuato (*Live attenuated influenza vaccine quadrivalent*, LAIVq) ma fino alla stagione 2020/2021 non era stato mai commercializzato. Il vaccino LAIVq viene somministrato con spray intranasale con uno spruzzo per narice ed è autorizzato per l'uso in Italia in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. Imitando l'infezione naturale, ma senza causare malattie o trasmissione successiva, LAIVq provoca una risposta immune sia di tipo umorale che di tipo cellulare [5].

Considerando l'attuale pandemia da COVID-19 e le problematiche legate all'approvvigionamento di vaccini antinfluenzali, LAIVq è stato distribuito e utilizzato in alcune regioni italiane nella stagione 2020/2021, allo scopo di fronteggiare la richiesta regionale aumentata. È stato somministrato ai bambini tra 2 e 6 anni e, in seguito, anche ai bambini e adolescenti da 6 anni compiuti fino ai 18 anni [6].

Inoltre, in analogia a quanto già in atto in alcuni Paesi [7] che hanno considerato adeguata la protezione fornita già dalla prima dose di vaccino LAIVq, anche in Italia durante la stagione 2020/2021 è stata somministrata una singola dose in bambini mai vaccinati contro l'influenza al di sotto dei 9 anni di età [8]. Questa scelta è stata compiuta considerando gli studi disponibili in letteratura [9, 10] e

per permettere di ottimizzare l'offerta vaccinale alla luce della carenza di vaccini antinfluenzali registrata durante la stagione 2020/2021.

In Italia, i dati relativi all'epidemiologia delle diverse stagioni influenzali ci dicono che la curva epidemica generalmente raggiunge il picco all'inizio del mese di febbraio, colpendo soprattutto la popolazione in età pediatrica (0-4 e 5-14 anni), con un'incidenza che decresce all'aumentare dell'età [11]. Il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) stima che, in media, circa 40 mila persone muoiono prematuramente ogni anno a causa dell'influenza nell'Unione Europea. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli che soffrono di condizioni cliniche croniche e l'Italia non fa eccezione in questo senso [12]. Anche se nelle stagioni 2014/2015 e 2016/2017, anche nei bambini di età inferiore a 5 anni si è osservato un tasso di mortalità in eccesso attribuibile all'influenza di rispettivamente 1,05/100.000 e 1,54/100.000 [13].

Tra i bambini sani, l'influenza è generalmente una malattia auto-limitante e non complicata. Tuttavia, può essere associata a grave morbosità e mortalità nei bambini sani e in alcuni gruppi di bambini e adulti che sono a maggior rischio di malattie influenzali gravi o complicate. L'influenza causa un carico di malattia apprezzabile (ad es. assenza da scuola e dal lavoro, aumento della frequenza delle visite mediche ambulatoriali) e i bambini sono vettori importanti per la diffusione della malattia.

Per valutare se i benefici del vaccino LAIVq giustificano i costi aggiuntivi, le valutazioni economiche, come le analisi di costo-efficacia (CEA), sono essenziali per supportare le decisioni sull'allocazione delle risorse disponibili dell'assistenza sanitaria.

Le valutazioni di costo-efficacia degli interventi sanitari sono basate su modelli. Tali valutazioni svolgono un ruolo importante nell'allocare le scarse risorse sanitarie [14] e la scelta di un modello appropriato è cruciale per arrivare a risultati validi di costo-efficacia [15, 16]. I modelli più utilizzati sono i modelli ad albero decisionale e i modelli di Markov [17-19]. Questi modelli assumono che la probabilità di esposizione alla malattia non sia influenzata da un intervento contro di essa, e quindi la probabilità di esposizione alla malattia non cambi nel tempo. Questa presunta probabili-

Tab. I. Caratteristiche dei principali parametri usati per il modello di trasmissione dinamica.

Parametri	Valore				Note
Numero di classi di età	86				Popolazione dallo 0 ai 99+ anni; tutti gli 85+ sono considerati nello stesso gruppo.
Popolazione	2018				Popolazione ISTAT al 01/01/2019.
Matrice di contatto	-				Matrice 86x86 con i rate di contatto tra ciascuna classe di età.
Copertura vaccinale nel programma corrente	Classe di età	Percentuale			Nella strategia alternativa, la copertura vaccinale nei gruppi 2-4 anni e 5-8 anni viene alzata al 40%.
	6-23 m	1,70%			
	2-4 aa	3,10%			
	5-8 aa	2,50%			
	9-14 aa	1,80%			
	15-17 aa	2,20%			
	18-44 aa	2,60%			
	45-64 aa	8,90%			
	65+ aa	54,60%			
Efficacia	Classe di età	H1N1	H3N2	B	Nella strategia alternativa, l'efficacia vaccinale nel gruppo 2-6 anni sale all'80% per tutte e tre le varianti.
	0.5-1 aa	69%	43%	67%	
	2-6 aa	69%	43%	67%	
	7-17 aa	73%	35%	77%	
	18-64 aa	73%	35%	77%	
	65+ aa	62%	24%	52%	

tà costante di esposizione è realistica per malattie non trasmissibili e può essere modellata con i cosiddetti modelli statici. Per le malattie infettive trasmissibili l'indipendenza tra l'esposizione alla malattia e gli interventi non è realistica ed è necessaria un'altra classe di modelli. Gli interventi contro le malattie trasmissibili non solo riducono la probabilità che l'individuo trattato sviluppi la malattia, ma riducono anche l'esposizione dell'infezione agli altri. Sono quindi preferibili modelli che tengano conto di questi effetti di trasmissione non lineare nel tempo come i modelli dinamici. La non linearità sorge perché la probabilità di infezione nei suscettibili dipende dal numero di individui infetti. Il modello dinamico più noto per la diffusione dell'infezione è il modello SEIR (*Susceptible-Exposed-Infectious-Removed*) [20, 21].

Per questo motivo abbiamo eseguito un'analisi di costo-efficacia della vaccinazione contro l'influenza in età pediatrica utilizzando un modello di trasmissione dinamica di tipo SEIR per valutare la costo-efficacia dell'introduzione del vaccino LAIVq in Italia nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo generale è di stimare il profilo economico dell'introduzione in Italia del vaccino LAIVq nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni attraverso un'analisi di costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Analysis*, CEA) adottando le linee guida per il reporting di valutazioni economiche CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement*) [22].

Metodi

MODELLO DI TRASMISSIONE

La trasmissione dell'influenza è stata simulata utilizzando un modello deterministico SEIR, già sviluppato per precedenti valutazioni di costo-efficacia [23, 24], per calcolare i tassi di attacco di infezione confermata da influenza stagionale per fascia di età e sottotipo virale nelle stagioni considerate.

La suscettibilità e l'immunità della popolazione italiana all'infezione sono state definite rispetto ai ceppi circolanti negli ultimi 10 anni per i virus A/H3N2 e B e a partire da indagini di sieroepidemiologia condotte prima e dopo la comparsa del sottotipo A/H1N1pdm09 [25].

Il modello permette di sviluppare ogni stagione un'epidemia di influenza ed è stato calibrato sui dati dei casi di influenza confermati in laboratorio in Italia [26] e sul numero di sindromi simil influenzali riportate al Sistema di Sorveglianza sentinella delle sindromi simil influenzali (InfluNet) dai medici sentinella (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) partecipanti alla sorveglianza per 10 stagioni (2010/2011-2019/2020, escludendo la stagione pandemica 2009/2010) [27].

Inoltre, l'efficacia del vaccino antinfluenzale sia LAIV che eQIV è stata tratta dalla letteratura scientifica internazionale e attraverso le indicazioni provenienti dai Capitoli 4 e 5 del presente documento.

Il modello dinamico sviluppato ha permesso di simulare una stagione influenzale media sulla base dei dati storici di dieci stagioni influenzali precedenti ed è stato utilizzato per studiare il numero di infezioni, gli esiti clinici e il rapporto costo-efficacia della strategia vaccinale esistente rispetto a una strategia dove nei bambini sani di età com-

presa tra 2-6 anni si raggiunga una copertura vaccinale del 40% utilizzando il vaccino vivo attenuato qLAIV.

Abbiamo considerato che la programmazione per la campagna vaccinale antinfluenzale, sia al livello nazionale che regionale, viene effettuata annualmente e pertanto abbiamo adottato un orizzonte temporale di una stagione influenzale.

Gli esiti simulati sulle infezioni (sintomatiche e non) sono stati convertiti in visite mediche, ricoveri e decessi utilizzando probabilità di esito specifiche per età. Successivamente, i risultati clinici sono serviti come *input* per l'analisi economica che stima i costi e la perdita di anni di vita aggiustati per la qualità (QALY).

Come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [28] e dalle linee guida CHEERS [22] l'analisi è stata condotta sia nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (costi diretti) che nella prospettiva più ampia della società (costi diretti e indiretti). I costi e i QALY sono stati attualizzati al valore della stagione del 2020 utilizzando un tasso di sconto del 3% [29].

L'intervento è stato considerato costo-efficace per un valore di ICER < € 30.000/QALY [23, 24, 30, 31] in entrambe le prospettive considerate.

SCENARI VALUTATI

L'attuale programma di vaccinazione antinfluenzale offre la vaccinazione gratuita a tutte le persone di età ≥ 65 anni e alle persone di età < 65 anni con determinate condizioni di salute utilizzando diverse tipologie di vaccino [4]. Dalla stagione 2020/2021, con la pandemia COVID-19, il Ministero della Salute ha raccomandato la vaccinazione antinfluenzale nei bambini sani nella fascia di età 6 mesi-6 anni, raccomandando l'uso del vaccino eQIV (dai 6 mesi), cQIV (dai due anni) e vaccino LAIVq (2-17 anni). I dati relativi alle coperture vaccinali per fascia di età nelle diverse stagioni in studio sono stati tratti dal Ministero della Salute [32].

Nello scenario base abbiamo considerato la vaccinazione della popolazione con il vaccino eQIV in tutte le fasce di età, mentre nello scenario alternativo abbiamo considerato l'introduzione del vaccino qLAIV, somministrato per via intranasale, nei bambini sani di età compresa tra 2 e 6 anni.

La copertura vaccinale nei bambini sani tra 2 e 6 anni, nello scenario alternativo è stata ipotizzata al 40% considerando che tale copertura in questa fascia di età sarebbe facilmente raggiungibile al livello nazionale e regionale.

Dati del modello

MODELLO DI TRASMISSIONE

I dati utilizzati per il modello di trasmissione dinamica sono disponibili in Tabella I e in [23-25].

In breve, il modello di trasmissione di tipo deterministico è stato costruito con i dati demografici per fascia di età [33] e sesso e le strutture di contatto sociale per età e sesso [34] della popolazione italiana. Il modello, così costruito, sulla base dei dati provenienti dal siste-

ma di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'Influenza in Italia (InfluNet) (nel periodo post-pandemico, dalla stagione 2010/2011 alla stagione 2019/2020) [27] e da studi italiani di sieropidemiologia sul virus A/H1N1pdm09 prima e dopo la stagione pandemica [25], permette di stimare il numero di casi di influenza confermata in laboratorio, stagione per stagione.

Le stime di efficacia sul campo del vaccino eQIV considerate, sia per età che per sottotipo virale, sono state tratte dai dati pubblicati su recenti revisioni sistematiche e meta-analisi [35-37]. Recenti studi sull'efficacia sul campo che confrontano l'efficacia tra qLAIV e il vaccino eQIV hanno trovato risultati equivoci [38-40], mentre uno studio clinico randomizzato non ha riscontrato differenze tra LAIV e il vaccino antinfluenzale inattivato a livello di comunità [41]. Pertanto, abbiamo ipotizzato un'efficacia simile di qLAIV e eQIV.

PROBABILITÀ DI ESITO

La probabilità di infezione sintomatica data l'infezione e la successiva visita del medico di base o al pronto soccorso per fascia di età sono state ottenute dalla letteratura scientifica [42-44]. I tassi di ospedalizzazione per fascia di età a causa dell'influenza sono stati raccolti dagli stessi studi [43-44]. La mortalità correlata all'influenza è stata stimata utilizzando la frazione di decessi per tutte le cause associati all'influenza [13]. Tutte le stime sopra citate sono state tratte da dati nazionali. Tutte le probabilità relative alla storia naturale della malattia influenzale sono state tratte dalla letteratura scientifica internazionale [23-24].

COSTI DIRETTI E INDIRETTI

Tutti i costi medi degli anni precedenti sono stati ponderati al 2020 utilizzando l'indice dei prezzi al consumo italiano [45]. Il costo totale per dose somministrata è di € 12,31 per il eQIV, incluso il costo del vaccino pari a € 5,70, sulla base della media delle ultime gare regionali disponibili, e un costo per la somministrazione pari a € 6,61 [46]. Per il qLAIV il costo totale per dose somministrata di vaccino è stato fissato a € 27,61 corrispondente a € 20,40 di costi per il vaccino e € 6,61 di costi di somministrazione. Per il vaccino eQIV è stato considerato che i bambini di età 6 mesi < 9 anni debbano ricevere 2 dosi, mentre per il vaccino qLAIV si è ipotizzata la somministrazione di una singola dose in quella fascia di età, in accordo da quanto raccomandato in UK [7].

I costi relativi alle malattie influenzali e alle relative complicanze sono stati stimati utilizzando i dati della letteratura e altre fonti nazionali [23, 24]. I costi sanitari diretti dell'influenza comprendono i costi relativi alle visite del medico di base, che includono anche i farmaci prescritti e il rinvio allo specialista, e i costi di accesso al pronto soccorso e ospedalizzazione. Sono stati presi in considerazione anche i costi sanitari indiretti (cioè i costi sanitari non correlati all'influenza negli anni di vita guadagnati). Questi costi sono stati stimati utilizzando l'aspettativa di vita residua all'età della morte e il costo sanitario annuale specifico per età non correlato all'influenza o alla polmonite. Le perdite di produttività includono i costi dovuti

Tab. II. Casi di influenza confermata, casi complicati, ospedalizzazioni e decessi nella popolazione *target* e nella popolazione generale per scenario considerato. I dati stimano ciò che potrebbe verificarsi in una prossima ipotetica stagione influenzale.

	Casi di influenza confermata		Casi complicati		Ospedalizzazioni		Decessi	
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%
Nella popolazione generale								
Scenario base	4.955.026	4.954.263-4.955.788	1.984.083	1.190.450-2.777.716	45.167	27.100-63.234	1.576	946-2.206
Scenario alternativo	1.708.786	1.708.325-1.709.248	945.747	567.448-1.324.046	20.537	12.322-28.752	912	547-1277
Riduzione	3.246.240	3.656.530-6.253.522	1.038.336	623.002-1.453.670	24.630	14.778-34.482	664	398-930
Nei soggetti 2-6 anni								
Scenario base	844.355	843.652-845.057	127413	76.448-178.378	3.478	2.087-4.869	26	16-36
Scenario alternativo	212.735	213.754-211.717	38.998	23.399-54.597	1.064	638-1.490	8	5-11
Riduzione	631.619	378.972-884.267	88.415	53.049-123.781	2.414	1.448-3.380	18	11-25

all'assenza dal lavoro retribuito degli stessi malati (15-69 anni) o di chi si prende cura di un bambino malato (< 15 anni). Le perdite di produttività delle morti premature sono state valutate utilizzando il metodo dell'attrito [47], assumendo che l'assenza dal lavoro fosse limitata a un periodo di attrito di 85 giorni [48].

ANNI DI VITA PONDERATI PER LA QUALITÀ

Le perdite di QALY dovute a malattie influenzali si basano sulla letteratura scientifica internazionale [49]. Le perdite di QALY dovute a morte prematura associata all'influenza sono state stimate utilizzando l'aspettativa di vita all'età della morte e la qualità della vita in relazione allo stato di salute della popolazione italiana per fascia di età [50, 51].

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Il modello di trasmissione stocastica ha generato 1000 serie simulate di 10 stagioni consecutive. Per ogni simulazione, è stato utilizzato un insieme di parametri economico-sanitari. Successivamente, è stata effettuata la media delle simulazioni dei costi scontati e le perdite di QALY nel periodo analizzato di 10 anni. Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è stato calcolato dividendo la differenza di costi tra due strategie per la differenza di QALY. Il programma di vaccinazione considerato incrementando la quota di vaccinazione pediatrica è stato considerato conveniente quando l'ICER era inferiore a € 30.000 per QALY guadagnato.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

La sostituzione di QIVe con qLAIV (nella fascia di età 2-6 anni) è stata sottoposta a un'analisi di sensibilità sia deterministica (univariata; DSA, *Deterministic Sensitivity Analysis*) che probabilistica (multivariata; PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*). È stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità deterministica e probabilistica al variare del prezzo di vendita del vaccino qLAIV fino a € 18,00 prezzo indicato nelle più recenti gare regionali aggiudicate.

Risultati

La Tabella II mostra il numero medio di casi di influenza e complicanze in una stagione influenzale, per scenario ipotizzato.

Nell'ambito dell'attuale programma di vaccinazione, abbiamo stimato in 1000 simulazioni una media di 4.955.026 (IC 95% 4.954.263-4.955.788) casi confermati; 1.984.083 (IC 95% 1.190.450-2.777.716) visite mediche e accessi in Pronto Soccorso (PS); 45.167 (IC 95% 27.100-63.234) ricoveri; e 1576 (IC 95% 946-2.206) decessi all'anno. L'introduzione del vaccino qLAIV nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni al 40% di copertura vaccinale eviterebbe 3.246.240 (IC 95% 3.656.530-6.253.522) casi sintomatici; 1.038.060 (IC 95% 623.002-1.453.670) visite mediche e accessi in PS; 24.630 (IC 95% 14.778-34.482) ricoveri; e 664 (IC 95% 398-930) decessi all'anno. Quando sono stati considerati solo gli esiti tra i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, la riduzione media è stata stimata in 631.619 (IC 95% 378.972-884.267) casi sintomatici; 88.415 (IC 95% 53.049-123.781) visite mediche e accessi in PS; 2.414 (IC 95% 1.448-3.380) ricoveri; e 18 (IC 95% 11-25) decessi all'anno. Quindi, rispettivamente, il 22 e il 48% dei casi sintomatici è stato evitato nel gruppo *target* e nei soggetti di età > 18 anni, mentre il 40% dei decessi è stato evitato nei soggetti di età > 65 anni.

ANALISI DI COSTO EFFICACIA

La Tabella III mostra l'impatto economico e il rapporto costo-efficacia dell'introduzione del vaccino qLAIV nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni con una copertura vaccinale del 40% in Italia.

L'introduzione del vaccino qLAIV ha prodotto un guadagno medio di 22.219 QALY, di cui il 93% dovuto a riduzione dei casi complicati e il 5,5% alla prevenzione della mortalità in tutte le fasce di età considerate a fronte di una riduzione dei costi totali di circa € 327 milioni. Dividendo il costo netto medio per il numero medio di QALY risparmiati si ottiene un ICER di € 11.189 per QALY guadagnato per la prospettiva dell'SSN e di

Tab. III. Stima dei QALY persi, dei costi e dell'ICER per la popolazione generale e nella fascia di età 2-6 anni per scenario considerato.

	Popolazione generale			Bambini 2-6 anni		
	Scenario base	Scenario alternativo	Differenza	Scenario base	Scenario alternativo	Differenza
QALY persi						
per la malattia	31.333	10.783	20.550	4.986	1.256	3.730
per la mortalità	2.498	829	1.669	71	18	53
QALY tot persi	33.831	11.612	22.219	5.057	1.274	3.783
Costi						
Vaccinazione						
Costi diretti	600.593.126	351.991.729	248.601.397	40.101.309	29.883.793	10.217.516
Perdita di produttività per morte prematura	35.748.135	11.526.246	24.221.889	1.261.763	317.901	943.862
Costi indiretti	80.318.948	26.116.764	54.202.184	n.a.	n.a.	n.a.
Costi totali	716.660.209	389.634.739	327.025.470	41.363.072	30.201.695	11.161.377
Costo efficacia						
ICER SSN (€/QALY guadagnato)			11.189			2.701
ICER società (€/QALY guadagnato)			14.718			2.951

14.718 € per QALY guadagnato per la prospettiva della società.

Quando sono stati considerati solo gli esiti tra i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, il programma di vaccinazione infantile ha determinato un guadagno medio di 3.783 QALY, di cui il 20% dovuto alla prevenzione della mortalità generale. I costi totali medi sono stati stimati in aumento di € 11 milioni, con la maggior parte dei risparmi sui costi dovuti a perdite di produttività evitate.

In entrambe le prospettive la strategia con qLAIV risulta costo-efficace in tutta la popolazione considerata, in particolare, nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni risulta particolarmente costo-efficace (ICER SSN: €

2.701/QALY) e gli effetti indiretti della strategia alternativa sulla popolazione non trattata direttamente sono addirittura dominanti.

Analisi di sensibilità

ANALISI DI SENSIBILITÀ DETERMINISTICA

La DSA riportata nella Figura 1 dimostra che i *driver* principali dell'ICER osservato (indipendentemente dalla prospettiva dello studio) sono: il numero totale di infezioni (e quindi l'efficacia dei vaccini), la probabilità di complicanze, le ospedalizzazioni e visite mediche.

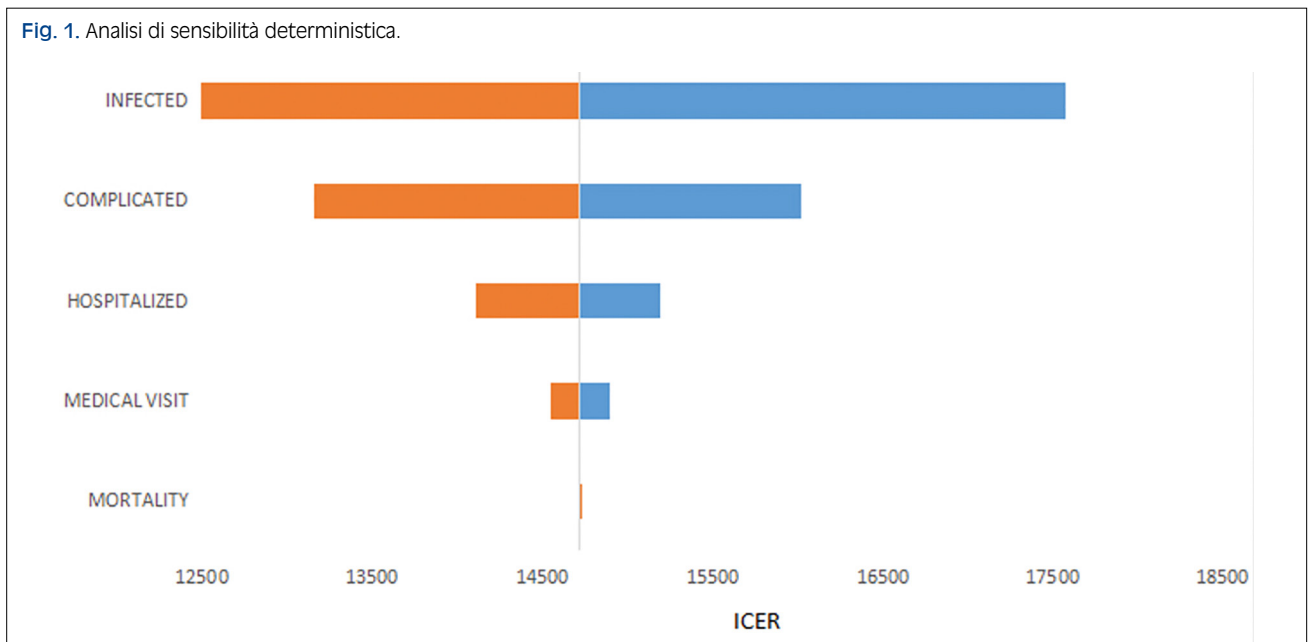


Fig. 2. Analisi di sensibilità probabilistica nella prospettiva della società, scenario alternativo verso lo scenario base (il punto rosso rappresenta il valore di ICER medio).

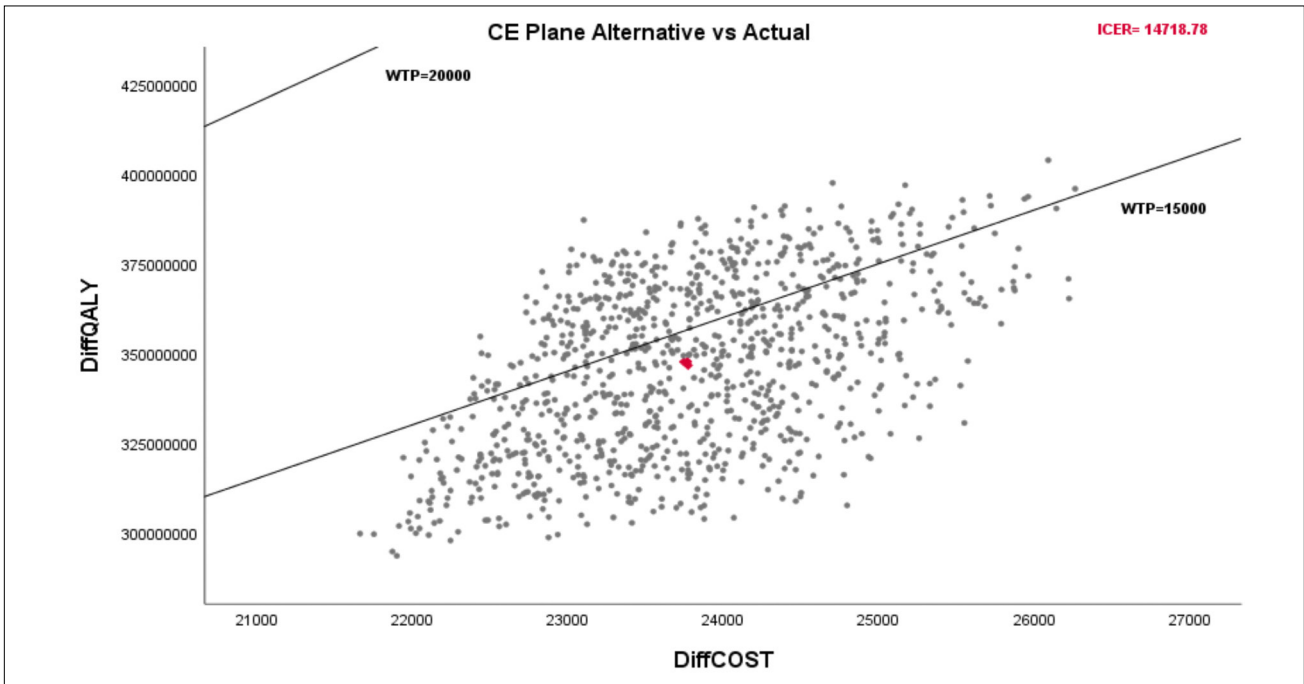
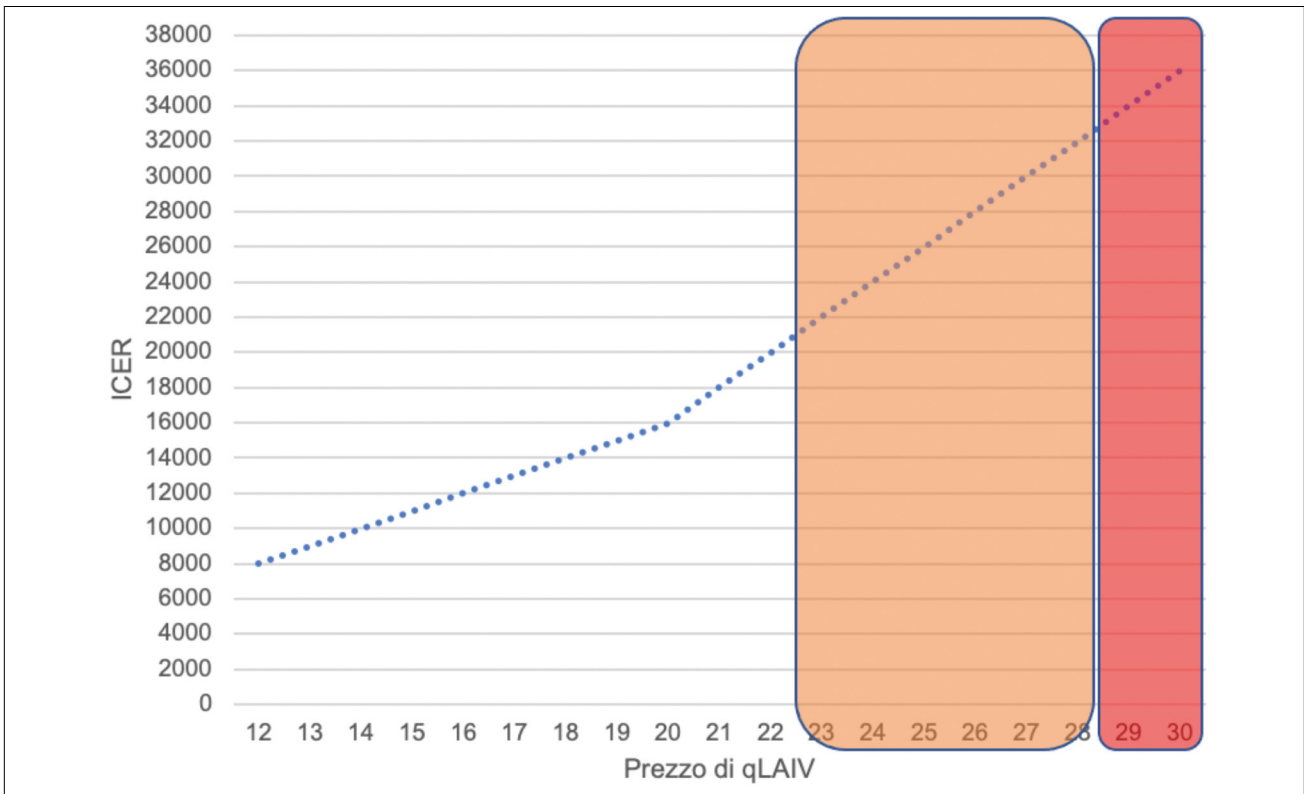


Fig. 3. Analisi di sensibilità di *break-even* al variare del prezzo di acquisto del qLAIV.



Dal diagramma a tornado si evince che il rischio di infezione determina la maggiore variabilità dell'ICER (da un limite inferiore di 12.252 € per QALY a un limite superiore di 17.566 € per QALY), seguito dalla probabilità di

complicanze (da un limite inferiore di 13.154 € per QALY a un limite superiore di 16.013 € per QALY) e la probabilità di ricovero (da un limite inferiore di 14.102 € per QALY a un limite superiore di 15.194 € per QALY).

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA

La Figura 2 mostra i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica utilizzando 1000 simulazioni.

L'analisi di costo-efficacia indica che l'impatto economico del programma di vaccinazione con qLAIV è sostanziale anche nella prospettiva della società. La vaccinazione con qLAIV nel 40% dei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni è risultata essere costo efficace nel 100% delle simulazioni. Sebbene il costo della vaccinazione sia più alto nella strategia alternativa (€ 215.331.326) rispetto alla strategia attuale (€ 196.624.666), considerando l'economicità complessiva su 1000 simulazioni, la strategia alternativa è l'opzione conveniente con un costo medio inferiore e una maggiore efficacia per una disponibilità a pagare di € 30.000/QALY in tutte le simulazioni.

Facendo, invece, oscillare il prezzo di qLAIV fra € 12 e € 30, le soglie dell'ICER (prospettiva del SSN) di € 30.000/QALY vengono raggiunte, rispettivamente, con un prezzo di € 22,5 e € 28,0 (Fig. 3).

Discussione

I risultati principali di questo studio di modellizzazione indicano che l'introduzione della vaccinazione antinfluenzale con qLAIV al 40% di copertura vaccinale nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni in Italia è conveniente per la soglia convenzionale di € 30.000 per QALY sia nella prospettiva del SSN che in quella della società. La robustezza del caso base è stata ampiamente confermata dalle analisi di sensibilità: qLAIV rimane costo-efficace (al valore di WTP < € 30.000/QALY) nel 100% delle simulazioni. Sebbene la commercializzazione di qLAIV possa richiedere un certo investimento iniziale, dal punto di vista della sanità pubblica il suo impatto in termini di eventi correlati all'influenza è notevole soprattutto nelle fasce di età che non vengono interessate dalla strategia alternativa.

Inoltre, considerando che il prezzo medio di aggiudicazione delle gare regionali è stato di € 18, abbiamo condotto una analisi di sensibilità aggiuntiva per dimostrare che fino a un costo di € 22,5 l'uso del vaccino qLAIV rappresenta una strategia costo efficace in Italia.

Per la stima della costo-efficacia abbiamo utilizzato un modello di trasmissione dell'influenza che cattura le dinamiche dell'infezione, nonché la variabilità stagionale delle dimensioni dell'epidemia e l'efficacia del vaccino. Tenere conto di questi aspetti è essenziale per stimare gli effetti dei programmi di vaccinazione antinfluenzale [52]. Il modello di trasmissione è stato calibrato sul numero di visite effettuate dai medici sentinella della rete di sorveglianza InFluNet a pazienti con malattia simil-influenzale in Italia nell'arco di 10 stagioni (dal 2010/2011 al 2019/2020) [27]. Il risultato è stato sottoposto a un'ampia analisi di sensibilità, che ha consentito di rilevare i principali *driver* del programma di vaccinazione alternativo considerato. In questo studio, abbiamo misurato la protezione contro tipi specifici di virus influenzali A e B e sottotipi A/H1N1pdm09 e

A/H3N2. Questo approccio è stato utilizzato in analisi di costo-efficacia condotte su altri tipi di vaccinazioni applicando scenari diversi che non consideravano così ampiamente fasce di età pediatrica [23, 24]. L'effetto dell'inclusione di diversi tipi e sottotipi di influenza è semplice quando si assume l'indipendenza tra di loro. Abbiamo ipotizzato che non ci siano prove significative che un tipo di vaccino sia più efficace di un altro e abbiamo considerato una sostanziale efficacia dopo una singola dose nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni precedentemente non vaccinati, anche alla luce di studi pubblicati in letteratura [9-10] e di quanto deciso in UK [7] e in Italia [8] durante la scorsa stagione influenzale.

Dall'altro lato alcuni potenziali benefici di qLAIV non sono stati considerati, come una maggiore adesione alla vaccinazione pediatrica dovuta principalmente alla somministrazione senza ago di qLAIV.

Diverse limitazioni vanno descritte per questo studio. Prima di tutto abbiamo considerato un'efficacia vaccinale costante attraverso le diverse stagioni influenzali e questo potrebbe influenzare i risultati specialmente nelle stagioni influenzali per le quali c'è una discrepanza tra i ceppi circolanti e la composizione del vaccino (*mis-match*). Tuttavia, noi abbiamo stimato la costo-efficacia in una stagione standard senza considerare la potenziale presenza di ceppi di virus influenzali circolanti diversi da quelli contenuti nel vaccino. Inoltre, non abbiamo considerato alcuni possibili effetti a lungo termine dell'influenza, come la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che può causare disabilità per tutta la vita. Tuttavia, questa complicità è rara e la sua esclusione riflette un approccio conservativo.

I nostri risultati mettono in evidenza che la vaccinazione contro l'influenza con il vaccino qLAIV nei soggetti di età compresa fra 2 e 6 anni è coerente con quanto pubblicato in letteratura in studi condotti in Inghilterra e Galles e in Germania, con un approccio molto simile a quello utilizzato per il presente studio, che hanno dimostrato i benefici dell'introduzione di un programma di vaccinazione estensiva in età pediatrica [53-56].

I risultati di questo studio sono di diretto interesse per chi si occupa delle politiche di salute pubblica. Ci aspettiamo che un programma di vaccinazione antinfluenzale infantile con il vaccino qLAIV prevenga un carico significativo di malattia in tutte le fasce di età e sia conveniente per l'intera popolazione.

Una decisione sull'introduzione del vaccino qLAIV richiede più di una singola analisi di costo-efficacia come la considerazione dell'accettabilità della vaccinazione [57]. La maggior parte del carico di malattia prevenuto dalla vaccinazione in età pediatrica non è tra quelli vaccinati ma tra gli anziani attraverso la protezione indiretta. Infatti, la maggior parte del carico di malattia prevenuto grazie all'uso del qLAIV nella popolazione pediatrica di 2-6 anni con una copertura vaccinale del 40% si è osservato soprattutto nelle altre fasce di età adulte e anziane attraverso la protezione indiretta garantita dalla strategia vaccinale.

Conclusioni

L'introduzione di qLAIV in Italia risulta altamente costo-efficace e può costituire una valida alternativa per la prevenzione dell'influenza stagionale nella popolazione pediatrica di età compresa fra 2 e 6 anni. Il raggiungimento di coperture vaccinali del 40% nella fascia di età considerata potrebbe portare a un decremento della morbosità e mortalità dell'influenza anche in soggetti adulti e anziani grazie all'effetto legato al fenomeno della immunità di comunità (*herd-immunity*). In particolare, il vaccino qLAIV rappresenta un'importante novità nel panorama dei vaccini da somministrare in età pediatrica anche per la sua facilità di utilizzo negli studi medici dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta e per le opportunità che potrebbe offrire attraverso la somministrazione di una singola dose con un netto risparmio sia in termini logistici che organizzativi.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022". Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 6 agosto 2021).
- [2] Rizzo C, Rezza G, Ricciardi W. Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:693-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1367463>
- [3] MacDonald P. Extension of influenza immunization program to children in England - Future plans. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2707-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1218099>
- [4] Ministero della Salute. Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021". Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 6 agosto 2021).
- [5] Mohn KG, Smith I, Sjursen H, Cox RJ. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:571-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1377376>
- [6] Ministero della Salute. FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale. Disponibile al sito: https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=103#:~:text=Vaccino%20vivo%20attenuato&text=I%20ceppi%20influenzali%20contenuti%20nel,che%20nel%20tratto%20respiratorio%20inferiore (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [7] Public Health England. The national childhood flu immunisation programme 2020 to 2021. Disponibile al sito: <https://www.gov.uk/government/publications/childhood-flu-programme-qa-for-healthcare-professionals> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [8] Ministero della Salute. Trasmissione nota AIFA alla Regione Lombardia: chiarimenti sull'utilizzo del vaccino Fluenz Tetra nella campagna vaccinale 2020/21. Protocollo 0038627-26/11/2020-DGPRE-MDS-P.
- [9] Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009;31:2140-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.09.014>. PMID: 19922885
- [10] Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnagli MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:365-71. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819219b8>
- [11] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=685&area=influenza&menu=vuoto> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [12] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694-9. <https://doi.org/10.3201/eid1305.061309>
- [13] Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, Ricciardi W, Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>
- [14] Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR; ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003;6:9-17. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x>
- [15] Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006;15:1295-310. <https://doi.org/10.1002/hec.1148>
- [16] Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008;26:191-215. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826030-00004>
- [17] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409>
- [18] Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409. <https://doi.org/10.2165/00019053-199813040-00003>
- [19] Bala MV, Mayskopf JA. Optimal assignment of treatments to health states using a Markov decision model: an introduction to basic concepts. *Pharmacoeconomics* 2006;24:345-54. <https://doi.org/10.2165/00019053-200624040-00005>
- [20] Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond)* 1983;90:259-325. <https://doi.org/10.1017/s002217240002893x>.
- [21] Keeling MJ, Ross JV. On methods for studying stochastic disease dynamics. *J R Soc Interface* 2008;5:171-81. <https://doi.org/10.1098/rsif.2007.1106>
- [22] Huseraue D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mayskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health* 2013;16:e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>
- [23] Calabrò GE, Boccacini S, Bonanni P, Bechini A, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Rizzo C, Ajelli M, Trentini F, Merler S, Di Pietro ML, Primieri C, Giacchetta I, Violi S, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Flud Tetra. *QIJP* 2021;10(1). Disponibile al sito: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-adiuvato-flud-tetra> (ultimo accesso: 6 agosto 2021).
- [24] Calabrò GE, Boccacini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Amicizia D, Ferriero AM, Rizzo C, Trentini F, Merler S, Capri S, Specchia ML, Di Pietro ML, Mancinelli S, Sarnari L, de Waure C. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. *QIJP* 2019;8(5). Disponibile al sito: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-antinfluenzale-quadrivalente-flucelvax-tetra> (ultimo accesso: 6 agosto 2021).

- [25] Merler S, Ajelli M, Camilloni B, Puzelli S, Bella A, Rota MC, Tozzi AE, Muraca M, Meledandri M, Iorio AM, Donatelli I, Rizzo C. Pandemic influenza A/H1N1pdm in Italy: age, risk and population susceptibility. *PLoS One* 2013;8:e74785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074785>
- [26] Istituto Superiore di Sanità. FluNews Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Disponibile al sito: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [27] Istituto Superiore di Sanità. Sistema di Sorveglianza Integrata dell'Influenza. Disponibile al sito: <https://w3.iss.it/site/RMI/influnet/Default.aspx?ReturnUrl=%2fsite%2fRMI%2finflunet%2f> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [28] World Health Organization (WHO). Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. Disponibile al sito: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf?sequence=1> (ultimo accesso: 6 agosto 2021).
- [29] ISTAT. Rapporto Annuale 2021 Disponibile al sito: <https://www.istat.it/it/archivio/259418> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [30] Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1331-41. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438792>
- [31] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A, Trippi F, Ferriero AM, Lisi GC. La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA). *J Prev Med Hyg* 2018;59(1 Suppl 1):E1-E86.
- [32] Ministero della Salute. Influenza, coperture vaccinali stagione 2019-2020. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal ministero&id=5048 (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [33] ISTAT. Demografia in cifre. Disponibile al sito: <http://demo.istat.it> (ultimo accesso: 2 agosto 2021).
- [34] Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002673. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002673>
- [35] Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00129-8)
- [36] Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017;35:4167-76. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.038>
- [37] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:153. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-153>
- [38] Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child* 2018;103:101-5. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312165>
- [39] Buchan SA, Booth S, Scott AN, Simmonds KA, Svenson LW, Drews SJ, Russell ML, Crowcroft NS, Loeb M, Warshawsky BF, Kwong JC. Effectiveness of live attenuated vs inactivated influenza vaccines in children during the 2012-2013 through 2015-2016 influenza seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr* 2018;172:e181514. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1514>
- [40] Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx111. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx111>
- [41] Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn DJ, Horsman G, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Schwartz L, Neupane B, Singh P, Walter SD, Pullenayegum E. Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: A Cluster Randomized Blinded Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:617-24. <https://doi.org/10.7326/M16-0513>
- [42] Perrotta D, Bella A, Rizzo C, Paolotti D. Participatory Online Surveillance as a Supplementary Tool to Sentinel Doctors for Influenza-Like Illness Surveillance in Italy. *PLoS One* 2017;12:e0169801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169801>
- [43] Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, Pelucchi C, Giaquinto C, Principi N. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect* 2011;62:379-87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.015>
- [44] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract* 2001;18:629-34. <https://doi.org/10.1093/fampra/18.6.629>
- [45] ISTAT. Prezzi al consumo. Dati definitivi; maggio 2021. Disponibile al sito: https://www.istat.it/it/files/2021/06/CS_Prezzi-al-consumo_Def_Maggio2021.pdf (ultimo accesso: 30 maggio 2021).
- [46] Struttura Interregionale Sanitari Convenzionati. Accordo collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale. Disponibile al sito: http://www.sisac.info/aree/www.sisac.info/resources/MEDICINA_GENERALE/ACN_testo_integrato.pdf (ultimo accesso: 6 agosto 2021).
- [47] Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 1995;14:171-89. [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(94\)00044-5](https://doi.org/10.1016/0167-6296(94)00044-5)
- [48] National Health Care Institute. Guideline for economic evaluations in healthcare 2016. Disponibile al sito: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare> (ultimo accesso: 1 luglio 2021).
- [49] Bilcke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-like-illness and clinically diagnosed flu: disease burden, costs and quality of life for patients seeking ambulatory care or no professional care at all. *PLoS One* 2014;9:e102634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102634>
- [50] Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: Results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostatistics Public Health* 2015;12:e11457.
- [51] Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1867-73. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1469368>
- [52] Woolthuis RG, Wallinga J, van Boven M. Variation in loss of immunity shapes influenza epidemics and the impact of vaccination. *BMC Infect Dis* 2017;17:632. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2716-y>
- [53] Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med* 2015;13:236. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0452-y>
- [54] Thorrington D, Jit M, Eames K. Targeted vaccination in healthy

school children - Can primary school vaccination alone control influenza? *Vaccine* 2015;33:5415-24. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.031>

[55] Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine* 2013;31:927-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.010>

[56] Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese

JG, Krüger H, Greiner W. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *Eur J Health Econ* 2015;16:471-88. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0586-4>

[57] Houweling H, Verweij M, Ruitenberg EJ; National Immunisation Programme Review Committee of the Health Council of the Netherlands. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 2010;28:2924-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.021>

La vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile: attuali strategie e raccomandazioni in Italia e nel mondo

SARA BOCCALINI, MASSIMILIANO ALBERTO BIAMONTE, DUCCIO GIORGETTI,
MARCO MENICACCI, ANGELA BECHINI, PAOLO BONANNI
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Introduzione

Per poter valutare completamente l'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione pediatrica e adolescenziale italiana con il vaccino Fluenz Tetra® è necessario analizzare anche le attuali raccomandazioni per questa fascia di età a livello nazionale e internazionale. Inoltre, è opportuno indagare anche le eventuali indicazioni ufficiali e opzioni di uso preferenziale delle diverse formulazioni vaccinali antinfluenzali disponibili per tale fascia di popolazione. Infine, è di fondamentale importanza esaminare l'impatto della vaccinazione pediatrica in quei paesi che hanno già adottato tale strategia, con particolare attenzione alle nazioni che hanno scelto di utilizzare il vaccino antinfluenzale vivo attenuato.

Materiali e metodi

Le informazioni relative alle raccomandazioni nazionali e i dati a supporto sono state ottenute dall'ultima edizione del Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV), dalla consultazione delle ultime circolari ministeriali annuali e dalla versione del Calendario per la Vita 2019. I dati di letteratura internazionale riguardo alle strategie di vaccinazione antinfluenzale pediatrica e adolescenziale dei diversi paesi analizzati sono stati ricavati dai siti dei più importanti enti governativi e da fonti internazionali. Per la valutazione dell'impatto delle strategie di vaccinazione è stata effettuata una revisione della letteratura scientifica internazionale relativa alla tematica in esame.

Le raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale in Italia

PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019

Il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (attualmente in vigore) è il documento di programmazione sanitaria che stabilisce come obiettivo di Sanità Pubblica la prevenzione e la riduzione dell'incidenza delle malattie infettive tramite adeguate strategie vaccinali da implementare sul territorio nazionale. Il PNPV 2017-2019, e il relativo calendario vaccinale

in esso incluso, hanno lo scopo primario di armonizzare le strategie vaccinali regionali al fine di massimizzare l'efficacia della vaccinazione come mezzo di protezione e prevenzione sia per il singolo che per la collettività, garantendone l'equità, la qualità e la disponibilità [1]. Nel PNPV 2017-2019 viene raccomandata la vaccinazione antinfluenzale ai soggetti di età superiore ai 6 mesi di età appartenenti alle categorie a maggiore rischio per condizione patologica. In questo gruppo rientrano le persone con le seguenti patologie: le malattie croniche dell'apparato respiratorio incluse l'asma di grado severo, le displasie polmonari, la fibrosi cistica e la BPCO; le malattie dell'apparato cardio-circolatorio incluse le cardiopatie congenite e acquisite; le malattie metaboliche quali diabete mellito o obesità con BMI > 30 e gravi patologie associate; le patologie neoplastiche; l'insufficienza renale/surrenalica cronica; le malattie epatiche croniche; le malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale; le malattie ematologiche ed emoglobinopatie; le immunodeficienze congenite o acquisite compresa l'infezione da HIV e le forme di immunodepressione iatrogena da farmaci; le patologie per le quali sono programmati interventi di chirurgia maggiore; le patologie associate a un incrementato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie quali le malattie neuromuscolari; l'asplenia; la terapia a lungo termine con acido acetilsalicilico a rischio di sviluppare sindrome di Reye in caso di sopraggiunta infezione influenzale; i soggetti residenti in strutture socio-sanitarie (e.g. disabili), familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato). Per questi individui l'obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale è la prevenzione delle forme complicate di influenza [1].

A partire dai 65 anni di età la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata ogni anno a tutti i soggetti, indipendentemente dalla sussistenza di particolari situazioni di rischio. Nei soggetti ultrasessantacinquenni la vaccinazione antinfluenzale ha l'obiettivo di ridurre le complicanze, le ospedalizzazioni e i decessi dovuti a tale infezione maggiormente frequenti in questa fascia di popolazione [1].

Per i soggetti ultrasessantacinquenni e per i gruppi a rischio l'obiettivo minimo perseguibile previsto è rappresentato dal raggiungimento di coperture vaccinali del

75%, mentre l'obiettivo ottimale è il raggiungimento di coperture vaccinali del 95% [1].

Nel PNPV 2017-2019 viene anche sottolineata l'importanza di estendere la raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale anche a tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni vista l'ampia letteratura che ne dimostra i numerosi benefici. La vaccinazione antinfluenzale è inoltre raccomandata alle donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre di gestazione, poiché l'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione, interruzione di gravidanza, prematurità e basso peso del nascituro [1]. Con la Circolare del Ministero della Salute del 12 novembre 2019 tale raccomandazione per la vaccinazione antinfluenzale per le donne in gravidanza è stata estesa a qualsiasi trimestre della gravidanza [2].

Infine, nel PNPV 2017-2019 vengono individuate come *target* della vaccinazione antinfluenzale anche particolari categorie di lavoratori quali: operatori sanitari, soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo, lavoratori a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani [1].

Nel PNPV 2017-2019 non viene invece raccomandata la vaccinazione antinfluenzale per i bambini non a rischio per patologia.

LE CIRCOLARI MINISTERIALI ANNUALI PER LA PREVENZIONE E CONTROLLO DELL'INFLUENZA

Ogni anno il Ministero della Salute predispone e pubblica una Circolare contenente le indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione successiva. Tale documento riporta i dati della sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza per la stagione precedente e fornisce indicazioni sulla composizione virale dei vaccini che saranno disponibili nella stagione successiva, le indicazioni di somministrazione e le categorie *target* per le quali è raccomandata la vaccinazione. Nella Circolare ministeriale per la stagione influenzale 2017-2018, come anche in quelle degli anni precedenti [3-5], viene riportato che la vaccinazione contro l'influenza stagionale dei bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 24 mesi (o fino a 5 anni) è un argomento molto discusso da parte della comunità scientifica internazionale a causa della non esaustiva disponibilità di studi clinici controllati sull'efficacia di tale intervento di immunizzazione. Tuttavia, viene anche riportato che alcune nazioni, come gli Stati Uniti, il Canada e pochi paesi della Comunità Europea (Gran Bretagna, Finlandia, Belgio, Ungheria e Malta), raccomandano tale vaccinazione. I dati disponibili riferiti a tali realtà mostrano che, con livelli di copertura vaccinale intorno al 50% in soggetti di età compresa fra 11 e 17 anni, è stata rilevata una riduzione complessiva del 54% dei casi di *influenza-like illness* (ILI). Questi dati, tuttavia, sono considerati non conclusivi e nella Circolare viene evidenziata la necessità di ulteriori studi per valutare adeguatamente l'impatto di tale intervento immunitario a livello di comunità. Per questo motivo in Italia non veniva ritenuto necessario promuovere programmi di offerta attiva gratuita del vac-

cino influenzale stagionale ai bambini che non presentassero fattori individuali di rischio.

Nelle Circolari per le stagioni influenzali 2018-2019 e 2019-2020, diversamente da quelle precedenti, non viene riportato nessun riferimento a una eventuale raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale per la fascia pediatrica [6, 7].

Nella Circolare ministeriale per la stagione influenzale 2020-2021 viene nuovamente evidenziata l'intensa discussione sulla vaccinazione antinfluenzale pediatrica a livello di comunità scientifica internazionale. In questo documento vengono anche riportati gli esempi di impatto di questa strategia vaccinale in alcuni paesi (Stati Uniti, Canada e Regno Unito) e viene riportata la bibliografia disponibile sulla protezione di comunità e sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica. Inoltre, viene preso atto che ci sono Regioni italiane che offrono già gratuitamente, su richiesta, la vaccinazione ai bambini e adolescenti sani a partire dai 6 mesi di età, in collaborazione con i medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS). Infine, viene specificato che, poiché la situazione pandemica causata dal SARS-CoV-2 nel 2020 non rendeva possibile condurre uno studio pilota per valutare la fattibilità e l'efficacia in pratica della vaccinazione influenzale nei soggetti fra i 6 mesi e i 6 anni, e visti i suddetti dati, viene considerato opportuno raccomandare la vaccinazione in questa fascia di età. L'obiettivo è ridurre la circolazione del virus influenzale anche nella popolazione adulta e anziana nel contesto pandemico. Per la fascia pediatrica (6 mesi-9 anni) è raccomandata la somministrazione di vaccini inattivati a sub-unità o split, trivalente o quadrivalente, con indicazione di utilizzo preferenziale per la formulazione quadrivalente [8]. Tuttavia, in questo contesto, la Regione Lombardia ha offerto gratuitamente ai bambini da 2 a 6 anni il vaccino quadrivalente vivo attenuato per via intranasale, inizialmente con una scheda a due dosi. Con una circolare regionale successiva, l'offerta della vaccinazione con vaccino vivo attenuato intranasale è stata allargata inizialmente ai bambini fino ai 10 anni di età, ma poi estesa ulteriormente a tutti i ragazzi entro i 18 anni di età fino all'esaurimento delle scorte. Il motivo di tale decisione regionale è dovuto al fatto che il Ministero della Salute (con nota 0038627-26/11/2020-DGPRES-MDS-P) ha preso atto che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha considerato adeguata la protezione fornita già dalla somministrazione della prima dose di vaccino, ritenendo quindi sufficiente somministrare una singola dose in bambini (non cronici) mai vaccinati contro l'influenza. A seguito di tale indicazione e considerato che l'approvvigionamento di vaccini per i bambini era già stato programmato considerando una scheda a due dosi, le coorti giovanili a cui somministrare la vaccinazione sono state ampliate fino ai 18 anni [9].

Nella Circolare ministeriale per la stagione influenzale 2021-2022 viene riportata per la prossima stagione influenzale la raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di riconsiderare, a causa della pandemia di COVID-19, la priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale in modo da as-

sicurare un controllo ottimale dell'influenza nei pazienti a rischio di forme gravi di COVID-19, ridurre gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri per influenza, diminuire l'assenteismo degli operatori sanitari nelle strutture assistenziali e nei servizi essenziali, e, infine, garantire una gestione ottimale delle scorte limitate dei vaccini contro l'influenza. Tali modifiche non dovrebbero avere alcun impatto negativo sui programmi di vaccinazione antinfluenzale e di copertura dei gruppi *target* già esistenti nei vari paesi. Secondo le nuove indicazioni dell'OMS, si definiscono gruppi a rischio con massima priorità per la vaccinazione gli operatori sanitari e, comunque, tutti coloro che lavorano nelle strutture sanitarie, e gli adulti anziani (con possibile estensione anche a tutti gli adulti oltre i 50 anni di età). Inoltre, ulteriori gruppi a rischio senza ordine particolare di priorità, secondo l'OMS, sono le donne in gravidanza, le persone con patologie di base (ipertensione, diabete, malattie cardiache o polmonari croniche, asma, HIV/AIDS) e i bambini. In particolare, anche se dalle evidenze scientifiche i bambini di età inferiore ai 5 anni non risultano a maggior rischio di COVID-19 grave, essi sono un gruppo prioritario per l'offerta della vaccinazione antinfluenzale poiché più suscettibili a forme gravi di influenza (in particolare quelli di età compresa tra i 6 mesi e i due anni). Inoltre, l'OMS sottolinea che quei Paesi che si sono dotati di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali per l'uso nei bambini (come, ad esempio, vaccini antinfluenzali vivi attenuati) dovrebbero continuare a somministrarli [10, 11].

Seguendo quindi le indicazioni di priorità fornite dall'OMS, nella Circolare ministeriale per la stagione influenzale 2021-2022, permanendo la situazione pandemica di COVID-19 e considerando che già più regioni italiane offrono gratuitamente l'immunizzazione alla fascia pediatrica, viene raccomandata la vaccinazione antinfluenzale per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età fino ai 6 anni. Il fine del programma di vaccinazione contro l'influenza per la fascia pediatrica è anche di ridurre la circolazione del virus influenzale tra gli adulti e gli anziani. Ai bambini di 6 mesi-9 anni è possibile somministrare i vaccini inattivati a sub-unità, split quadrivalenti; ai bambini di 2-9 anni il vaccino quadrivalente inattivato su coltura cellulare oppure il vaccino vivo attenuato; infine, ai soggetti di 10-17 anni i vaccini sub-unità, split quadrivalenti, il vaccino quadrivalente su coltura cellulare o il vaccino vivo attenuato. Nelle opzioni per la scelta del vaccino viene riportato che per la fascia d'età 6 mesi-6 anni l'OMS raccomanda di utilizzare le formulazioni specifiche per l'età pediatrica [10].

Calendario Vaccinale per la Vita 2019

Il Calendario Vaccinale per la Vita è il documento che raccoglie le proposte di Calendario Vaccinale *Ideale* sulla base delle evidenze scientifiche disponibili ed è frutto della collaborazione degli esperti delle principali società scientifiche italiane che si occupano di vaccinazioni e di cure primarie del bambino e dell'adulto. A occuparsi

della sua realizzazione sono la Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG).

Nell'attuale quarta edizione, pubblicata nel 2019, come nella versione precedente, viene proposto di considerare l'influenza un problema di Sanità Pubblica, invece che una patologia pericolosa solo per alcune categorie a maggior rischio di sviluppare complicanze e per gli anziani [12].

In particolare, il *Board* di esperti del Calendario per la Vita propone come strategia ideale di immunizzazione antinfluenzale la vaccinazione delle categorie a rischio già presenti nella Circolare Ministeriale annuale, con particolare attenzione all'incremento delle coperture vaccinali per i soggetti con patologie croniche, le donne in gravidanza e gli operatori sanitari. Inoltre, il *Board* raccomanda di moltiplicazione gli sforzi per incrementare le coperture vaccinali nei soggetti coinvolti per fascia di età. In particolare, sostiene fortemente l'allargamento delle raccomandazioni vaccinali per includere progressivamente all'inizio i soggetti di età > 60 anni, poi la popolazione > 50 anni, e i bambini di età 6 mesi-6 anni [12].

La possibilità di considerare la fascia pediatrica come prioritaria per raggiungere un reale positivo cambiamento nella lotta all'influenza deriva anche dalla disponibilità di un *report* italiano di *Health Technology Assessment* del 2018 [13]. Infatti, secondo l'analisi di costo-utilità, un programma di vaccinazione con vaccino quadrivalente nella fascia di età tra 6 mesi e 6 anni potrebbe generare un investimento costo-efficace per il Servizio Sanitario Nazionale, nonché un miglioramento della qualità di vita [13].

Se da una parte è vero che i soggetti tra 5 e i 18 anni di età hanno un rischio di complicanze per influenza analogo a quello della popolazione generale (anche se hanno il più alto tasso di incidenza di influenza), dall'altra i bambini di età inferiore ai 5 anni presentano invece un rischio maggiore di complicanze associate all'influenza. In particolare, i bambini risultano avere un notevole impatto associato all'influenza, con tassi più alti di visite mediche, ospedalizzazioni e decessi rispetto agli adulti non anziani. In particolare, il *target* prioritario per la vaccinazione, secondo il *Board* del Calendario della Vita, dovrebbero essere i bambini con età inferiore ai 2 anni per l'elevato rischio di sviluppare un'influenza severa (con maggiori complicanze e ospedalizzazioni). Tuttavia, i bambini con meno di 6 mesi di età non possono essere vaccinati, pur rappresentando una classe a rischio per l'influenza, e possono essere protetti solo attraverso l'immunizzazione materna durante la gravidanza e la vaccinazione dei contatti stretti [12].

Anche nel Calendario Vaccinale della Vita 2019 vengono indicati i paesi nei quali è stata introdotta una vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica e del relativo impatto di tale strategia: la vaccinazione antinfluenzale è offerta attivamente e gratuitamente a tutti i bambini e adolescenti sani negli Stati Uniti e in Canada e in al-

cuni Paesi della Comunità Europea (Austria, Finlandia, Lettonia, Slovacchia, Gran Bretagna e altri Paesi europei (Malta, Polonia, Slovenia).

Il *Board* del Calendario Vaccinale della Vita 2019 suggerisce anche una serie di motivazioni per le quali considerare la popolazione pediatrica, anche sana, come possibile *target* di vaccinazione antinfluenzale:

- *il bambino da 0 a 4 anni si ammala di influenza circa 10 volte più di frequente dell'anziano e circa 5 volte più dell'adulto;*
- *il bambino da 5 a 14 anni si ammala di influenza circa 8 volte più di frequente dell'anziano e circa 4 volte più dell'adulto;*
- *i bambini rappresentano i principali soggetti responsabili della trasmissione dell'influenza nella popolazione;*
- *l'ospedalizzazione per influenza del bambino sotto i 2 anni avviene con le stesse proporzioni del paziente anziano;*
- *la vaccinazione in età scolare in Giappone ha ridotto la extra-mortalità dell'anziano per cause respiratorie durante la stagione influenzale;*
- *la vaccinazione in età scolare con vaccino LAIV nel Regno Unito ha determinato una riduzione significativa di visite mediche e chiamate fuori orario di servizio per influenza/ILI in tutte le fasce d'età dall'avvio del programma [12].*

In termini di appropriatezza d'uso, la quarta edizione del Calendario Vaccinale per la Vita 2019 identifica come vaccino di scelta per la popolazione dai 6 mesi ai 70 anni di età (quindi anche l'intera fascia pediatrica) quello quadrivalente inattivato [12]. Il vaccino vivo attenuato somministrato per via intranasale (LAIV) non era ancora disponibile in Italia al momento della stesura della quarta edizione del Calendario della Vita 2019 e, pertanto, il suo utilizzo non è stato valutato in tale documento.

Le strategie di vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile nel mondo

L'OMS raccomanda la vaccinazione antinfluenzale per le donne in gravidanza, i bambini con età compresa tra i

6 mesi e i 5 anni, gli adulti con età maggiore di 65 anni, gli individui con patologie croniche (patologie respiratorie croniche, malattie cardiache, obesità patologica e stato immunitario compromesso), le persone istituzionalizzate e disabili e, infine, i soggetti a elevato rischio di esposizione o contatti di soggetti a elevato rischio di sviluppare complicanze, ovvero gli operatori sanitari [14]. Inoltre, l'OMS, a partire dalla stagione influenzale 2013-2014 dell'emisfero settentrionale, ha raccomandato l'utilizzo dei vaccini antinfluenzali nella formulazione quadrivalente per fornire una protezione più ampia contro le infezioni da virus dell'influenza B [15].

EUROPA

In Europa, Austria, Finlandia, Irlanda, Lettonia, Slovacchia hanno già introdotto nel corso degli ultimi anni la vaccinazione universale antinfluenzale nei primi anni di vita del bambino, con offerta gratuita alle categorie stabilite. In particolare, la Lettonia ha incluso la vaccinazione antinfluenzale per i bambini tra i 6 mesi e i 2 anni di età tra le immunizzazioni obbligatorie. Polonia e Slovenia, invece, raccomandano la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione pediatrica ma non la offrono in modo gratuito. Le strategie vaccinali per la fascia pediatrica seguite dai suddetti paesi risultano pertanto diverse (Tab. I) [16].

I vaccini raccomandati per la fascia pediatrica/giovanile sono sia i vaccini trivalenti o tetravalenti inattivati che il vaccino vivo attenuato. In particolare, il vaccino vivo attenuato è raccomandato ai soggetti di 2-15 anni in Austria, 2-6 anni in Finlandia e 2-12 anni in Irlanda [16].

REGNO UNITO

Nel Regno Unito alla fine degli anni '60 la vaccinazione antinfluenzale veniva raccomandata esclusivamente per proteggere direttamente i soggetti caratterizzati da un rischio clinico maggiore di sviluppo di complicanze, morbosità e mortalità associate all'influenza. Queste raccomandazioni hanno continuato a essere utilizzate per più di trent'anni fino a quando nel 2000, sulla base delle nuove conoscenze scientifiche, è stata estesa la raccomandazione per la vaccinazione antinfluenzale a tutta la fascia di popolazione di età pari o superiore ai 65 anni. Negli anni

Tab. I. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale per la fascia pediatrica/giovanile in Europa [16].

Paese europeo	Fascia di età a cui è raccomandata la vaccinazione	Formulazione vaccinale
Austria	7 mesi-23 mesi 2-15 anni	IIV IIV/LAIV
Finlandia	6 mesi-2 anni 2 anni-6 anni	IIV IIV/LAIV
Irlanda	2 anni-17 anni	IIV4/LAIV ¹
Lettonia	6 mesi-2 anni ²	IIV3
Polonia	6 mesi-18 anni ³	IIV3
Slovacchia	6 mesi-12 anni	IIV3
Slovenia	6 mesi-2 anni ⁴	IIV4

IIV: vaccino antinfluenzale inattivato (non specificato se tri o tetra valente); IIV3: vaccino antinfluenzale inattivato trivalente; IIV4: vaccino antinfluenzale inattivato quadrivalente; LAIV: vaccino antinfluenzale vivo attenuato.

¹ La formulazione LAIV è raccomandata nei bambini tra i 2 anni e 12 anni. ² La vaccinazione antinfluenzale nella categoria indicata è obbligatoria. ³⁻⁴ La vaccinazione antinfluenzale nella categoria indicata è raccomandata ma non gratuita.

seguenti progressivamente la vaccinazione antinfluenzale è stata raccomandata a nuove categorie. Ad esempio, a partire dal 2010 le donne in gravidanza sono state considerate *target* a rischio clinico al quale raccomandare la vaccinazione antinfluenzale. Successivamente, seguendo le raccomandazioni del *Joint Committee of Vaccination and Immunisation* (JCVI) del 2012, il Dipartimento della Salute (*Department of Health*), in collaborazione con il *Public Health England* (PHE) e il *National Health Service England* (NHS), ha introdotto gradualmente nel programma nazionale di immunizzazione antinfluenzale la vaccinazione in età pediatrica con il fine di arrivare gradualmente alla copertura di tutti i bambini dai due ai sedici anni compresi. In particolare, nel 2013 la vaccinazione antinfluenzale è stata offerta a tutti i bambini di 2 e 3 anni e sono iniziati sette progetti pilota di offerta del vaccino vivo attenuato intranasale somministrato ai bambini della scuola primaria (4-10 anni). Nella stagione 2014-2015, l'offerta nazionale è stata estesa anche ai bambini di quattro anni e i progetti pilota sono stati estesi anche agli studenti della scuola secondaria. Nella stagione 2015-2016, oltre alla vaccinazione di bambini di 2, 3 e 4 anni, il programma di offerta vaccinale è stato allargato a livello nazionale ai bambini delle scuole primarie, con una offerta graduale che iniziava con i bambini in età scolare più piccoli, frequentanti la prima e la seconda classe (5 e 6 anni di età). La vaccinazione è stata effettuata prevalentemente a livello scolastico anche se in alcune zone il vaccino è stato effettuato dal medico di base. Dal 2016 al 2019 l'introduzione graduale del programma di vaccinazione antinfluenzale infantile è proseguita con la progressiva estensione di anno in anno della vaccinazione a fasce di età crescenti arrivando nella stagione 2020-2021 alla raccomandazione per la vaccinazione universale con il vaccino vivo attenuato quadrivalente nella popolazione tra i 2 anni e i 11 anni di età [17].

La vaccinazione con vaccino vivo attenuato per via intranasale ha previsto normalmente la somministrazione di una dose singola, anche nei bambini che non hanno mai ricevuto nessuna vaccinazione antinfluenzale. Unica eccezione è rappresentata dai bambini di età inferiore a 9 anni appartenenti a categorie di rischio che non hanno ricevuto un precedente vaccino antinfluenzale, ai quali è stata raccomandata la somministrazione di una seconda dose di vaccino intranasale. Infatti, sebbene nella sintesi delle caratteristiche del prodotto viene indicato di somministrare due dosi di vaccino ai bambini di età inferiore ai 9 anni senza storia di precedente somministrazione, il JCVI ha suggerito di non offrire la seconda dose di vaccino ai bambini tra i 2 e i 9 anni, indipendentemente dalla storia vaccinale, se non appartenenti alla categoria dei gruppi a rischio. La motivazione di tale indicazione si basa sull'alta efficacia registrata anche a seguito della somministrazione di una singola dose di vaccino [17, 18]. Per i bambini con controindicazioni all'impiego di LAIV (soggetti con precedente reazione grave a una dose di vaccino o a una componente) è raccomandato il vaccino inattivato sviluppato su cellule di uova embrionate (QIVe) o su colture cellulari (QIVc) [17, 19].

STATI UNITI

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) statunitense raccomanda da diversi anni la vaccinazione annuale antinfluenzale per tutte le persone di età superiore ai 6 mesi che non abbiano controindicazioni alla vaccinazione. Tuttavia, nella raccomandazione annuale viene anche sottolineato che la vaccinazione è particolarmente importante per le persone che sono a maggior rischio di complicazioni gravi e a elevato impatto sanitario. In questa categoria viene inclusa anche la popolazione pediatrica di età compresa tra i 6 e i 59 mesi. In particolare, per la stagione influenzale 2020-2021, è raccomandata a partire dai 6 mesi di età la somministrazione di vaccini quadrivalenti inattivati con dosaggio ridotto per la fascia di età fino ai 35 mesi e aumentato dai 36 mesi fino agli 8 anni. In alternativa i bambini a partire dai 2 anni di età possono ricevere la vaccinazione con il vaccino vivo attenuato quadrivalente [20]. Tali raccomandazioni, però, non includono indicazioni di un utilizzo preferenziale tra i vaccini disponibili per la fascia pediatrica.

CANADA

In Canada il *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) raccomanda la vaccinazione antinfluenzale per tutti i soggetti di età superiore ai 6 mesi che non abbiano controindicazioni alla vaccinazione. I bambini tra i 6 e i 59 mesi di vita sono considerati tra i gruppi a maggior rischio di complicanze e ospedalizzazioni correlate all'influenza e perciò per loro è particolarmente raccomandata la vaccinazione antinfluenzale. Per i bambini tra i 6 mesi e i 23 mesi sono autorizzati i vaccini trivalenti e quadrivalenti inattivati, sebbene venga considerata preferibile la formulazione quadrivalente. Per i bambini e gli adolescenti tra i 2 e i 17 anni possono essere utilizzati indifferentemente il vaccino vivo attenuato quadrivalente e i vaccini inattivati trivalenti o quadrivalenti. Il vaccino inattivato dovrebbe essere utilizzato per quei bambini per i quali il vaccino vivo attenuato è controindicato [21].

AUSTRALIA

In Australia il vaccino contro l'influenza è raccomandato annualmente a tutte le persone di età uguale o superiore ai 6 mesi. In particolare, per i soggetti tra i 6 mesi e i 5 anni di età la vaccinazione antinfluenzale è fortemente raccomandata e offerta gratuitamente per il più alto rischio di ospedalizzazione e maggiore morbosità dopo l'influenza.

Per la stagione influenzale 2021 sono disponibili per la popolazione pediatrica solo vaccini quadrivalenti inattivati. Il vaccino antinfluenzale vivo attenuato non è al momento disponibile in Australia [22, 23].

Impatto della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione pediatrica

Nella Circolare ministeriale per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2020-2021 [10] sono

stati citati alcuni articoli scientifici a sostegno dei benefici della vaccinazione antinfluenzale pediatrica allo scopo di definire quale fosse lo stato dell'arte riguardo alle evidenze sull'efficacia e i vantaggi di questa strategia di Sanità Pubblica.

Lo studio di Halloran et al. ha posto già nel 1991 l'enfasi sull'importanza degli effetti preventivi diretti e indiretti della vaccinazione [24]. In particolare, nella revisione sistematica di Mertz et al. sugli effetti della immunità di gregge derivante dalla vaccinazione antinfluenzale pediatrica sono stati identificati un totale di quattro studi osservazionali e nove studi randomizzati. La meta-analisi degli studi osservazionali ha mostrato una significativa riduzione della malattia influenzale nei contatti dei soggetti vaccinati. Negli studi randomizzati, sei hanno fornito dati per l'analisi primaria che confrontava la malattia simil-influenzale nei contatti di persone vaccinate e non vaccinate ma non è stato trovato alcun effetto di gregge statisticamente significativo. Nel complesso è stata rilevata una debole evidenza a supporto della vaccinazione antinfluenzale per ottenere l'immunità di gregge [25]. Tuttavia, nella revisione sistematica di Yin et al. sulla protezione indiretta verso l'influenza stagionale offerta dalla vaccinazione dei bambini sono stati inclusi 30 studi e 20 di questi hanno riportato un'efficacia della protezione indiretta statisticamente significativa con stime puntuali che vanno dal 4 al 66% [26].

Lo studio di Osterholm et al., invece, ha selezionato 31 studi che hanno valutato la riduzione del rischio relativo di infezione di tutti i virus influenzali circolanti durante le singole stagioni dopo la vaccinazione (17 studi randomizzati controllati e 14 studi osservazionali). L'efficacia del vaccino trivalente inattivato è stata dimostrata in otto (67%) delle 12 stagioni analizzate in dieci studi randomizzati controllati (efficacia del 59% negli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni). L'efficacia di LAIV è stata dimostrata in nove (75%) delle 12 stagioni analizzate in dieci studi randomizzati controllati (efficacia aggregata 83%) in bambini di età compresa tra 6 mesi e 7 anni. L'efficacia sul campo del vaccino è stata variabile per l'influenza stagionale: sei (35%) su 17 analisi in nove studi hanno mostrato una protezione significativa contro l'influenza assistita da un medico in ambito ambulatoriale o ospedaliero. L'efficacia mediana del vaccino pandemico H1N1 monovalente in cinque studi osservazionali è stata del 69%. È stato dimostrato, quindi, che i vaccini antinfluenzali forniscono una protezione moderata contro l'influenza confermata in laboratorio ma tale protezione è notevolmente ridotta o assente in alcune stagioni. Il LAIV ha mostrato costantemente la massima efficacia nei bambini piccoli (di età compresa tra 6 mesi e 7 anni) [27].

Vengono di seguito riportate le evidenze di impatto della vaccinazione antinfluenzale pediatrica raccolte in alcuni paesi.

GIAPPONE

Il Giappone rappresenta il primo Paese ad aver implementato un programma di vaccinazione universale pediatrica qualche decennio fa, a seguito della ampia epi-

demia di influenza asiatica del 1957. Allora la strategia messa in atto fu la vaccinazione scolastica dei bambini, invece di una campagna di vaccinazione rivolta alle persone anziane. Il rationale di queste indicazioni era fondato sul principio secondo cui il controllo delle epidemie di influenza in comunità potesse avvenire attraverso la vaccinazione dei bambini in età scolare, individuati come i principali diffusori del virus influenzale. Per questo motivo, il Giappone introdusse nel 1962 un programma di vaccinazione antinfluenzale di massa per i bambini in età scolare (con vaccino inattivato) e questa vaccinazione diventò obbligatoria per legge dal 1977. In quegli anni sono state così raggiunte coperture vaccinali variabili tra il 50 e l'85%. Nel 1994, dopo alcuni anni in cui veniva permesso ai genitori di rifiutare la vaccinazione, il programma di immunizzazione dei bambini è stato interrotto a causa dei dubbi relativi all'efficacia della vaccinazione pediatrica nel limitare la diffusione del virus a livello di comunità. A seguito di ciò, le coperture vaccinali della popolazione in età scolare sono passate dal 66% per il periodo 1987-1994, al 2% per il periodo 1995-1999 [28].

Successivamente, quando il programma di vaccinazione universale antinfluenzale pediatrica era ormai stato interrotto, fu dimostrata una riduzione dell'eccesso di mortalità durante il periodo di vaccinazione scolastica. Ciò è quanto è stato evidenziato da uno studio del 2001 [29] che ha analizzato i tassi di mortalità per tutte le cause e quelli attribuiti a polmonite e influenza in Giappone e negli Stati Uniti dal 1949 al 1998, calcolando per ogni inverno il numero di morti in eccesso rispetto al tasso medio di mortalità a novembre. Anche se l'eccesso di mortalità per polmonite e influenza e l'eccesso di mortalità per tutte le cause erano risultati fortemente correlati in entrambe le nazioni, in Giappone, con l'inizio del programma di vaccinazione antinfluenzale nei bambini in età scolare, l'eccesso di mortalità si era ridotto da valori inizialmente superiori di 3-4 volte rispetto a quelli degli Stati Uniti a valori simili a quelli americani. Nello stesso periodo, invece, i tassi negli Stati Uniti erano rimasti costanti nel tempo. Il beneficio della vaccinazione antinfluenzale scolastica in Giappone è stato quantificato con una riduzione dai 37.000 ai 49.000 decessi all'anno tra i bambini vaccinati, ovvero circa un decesso ogni 420 individui. Quando il programma di vaccinazione antinfluenzale scolastica è stato interrotto, l'eccesso di mortalità in Giappone è tornato ad aumentare [29].

La vaccinazione contro l'influenza della popolazione pediatrica ha portato anche a effetti positivi indiretti sulle persone più anziane. Infatti, lo studio di Charu et al. [30] ha messo a confronto i tassi di eccesso di mortalità associata all'influenza età-specifici negli anziani giapponesi (età superiore ai 65 anni) durante il programma di vaccinazione scolastica (1978-1994) e dopo l'interruzione del programma (1995-2006), con i dati americani. In Giappone, grazie al programma di vaccinazione scolastica dei bambini, si sarebbe ottenuta anche una riduzione della mortalità aggiustata del 36% tra gli anziani giapponesi (IC 95%: 17-51%), corrispondente a circa 1.000 decessi evitati tra gli anziani grazie alla vaccinazione annuale

(IC 95%: 400-1.800). Tra gli anziani statunitensi, invece, nello stesso periodo di tempo, la mortalità correlata a influenza non risultava cambiata nonostante fosse avvenuto un aumento della copertura vaccinale in tale fascia della popolazione [30].

Lo studio di Sugaya et al. [31] ha poi esaminato le variazioni nella mortalità associata all'influenza nei bambini tra 1 e 4 anni di età prima e dopo la sospensione del programma di vaccinazione scolare di massa. Per questa particolare popolazione di riferimento sono stati calcolati i tassi di mortalità mensile per tutte le cause nel periodo 1972-2003 e i tassi di mortalità per polmonite e influenza nel periodo 1972-1999. Analizzando i tassi mensili di mortalità per tutte le cause tra 1 e 4 anni di età è risultato evidente che i picchi invernali di mortalità si erano verificati negli anni novanta in concomitanza con i picchi invernali di mortalità per polmonite e influenza in tale gruppo di popolazione. Questi tassi erano simili ai picchi invernali osservati tra le persone anziane. Le morti in eccesso tra i bambini piccoli sono state stimate essere pari a 783 nelle 11 stagioni invernali dal 1990 al 2000, mentre non si sono osservati picchi invernali nel numero di morti dopo il 2000. Molto probabilmente l'interruzione del programma di vaccinazione di massa degli scolari è stato responsabile dell'aumento dei decessi associati all'influenza tra i bambini di 1-4 anni negli anni novanta [31].

Infine, il programma di vaccinazione scolastica dei bambini è risultato essere efficace nel ridurre anche il numero di giorni di sospensione dalle attività scolastiche delle classi (che avviene per un periodo di tre giorni, quando più del 20% degli studenti sono assenti) e l'assenteismo a scuola, come dimostrato da Kawai et al. [32]. In particolare, escludendo dall'analisi le piccole epidemie, è emersa una correlazione inversamente significativa tra i tassi di copertura del vaccino antinfluenzale e il numero di giorni di annullamento della classe e i tassi di assenteismo.

STATI UNITI

Già nel 2005, con un modello di simulazione stocastica della trasmissione dell'influenza, negli Stati Uniti è stato stimato che con una copertura vaccinale del 20% dei soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni è possibile ottenere una riduzione del 49% dei casi di influenza in questa stessa fascia di età e del 43% negli adulti, con una riduzione complessiva del 46% dei casi considerando l'intera popolazione. Raggiungendo una copertura vaccinale dell'80%, invece, è stata stimata una riduzione del numero totale dei casi pari al 91%. Nel modello sono stati riportati anche dati di previsione favorevoli per quanto riguarda la mortalità (una copertura tra i bambini del 20% ridurrebbe la mortalità tra gli anziani del 42%, una copertura dell'80% la ridurrebbe dell'81%) e il risparmio dei costi (\$35-\$89 di risparmi diretti per ogni vaccinato) [33].

Da studi sul campo, invece, è stato osservato come, con una copertura vaccinale del 20-25% dei bambini tra 2 e 18 anni, è possibile ottenere una riduzione dell'8-18% delle patologie respiratorie acute che necessitano di con-

sultazione medica in adulti di età ≥ 35 anni e nessuna riduzione apprezzabile delle patologie respiratorie acute nei soggetti più giovani [34].

In uno studio di Pannaraj et al. è stato esaminato l'impatto della vaccinazione antinfluenzale effettuata in ambito scolastico. È stata osservata una riduzione del 30,8% (IC 95%, 10,1-46,8%) della probabilità di influenza nei bambini frequentanti le scuole in cui veniva adottata questa strategia, rispetto ai bambini delle scuole di controllo. Inoltre, nelle scuole in cui è stata raggiunta una copertura vaccinale del 50% è stata osservata una protezione indiretta anche nei confronti dei bambini non vaccinati rispetto alle scuole di controllo (27,1 vs 60,0 per 1.000 bambini, $p = 0,023$). Nei bambini vaccinati è stata osservata una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) dei giorni di scuola persi rispetto ai non vaccinati. Nel complesso, dunque, la vaccinazione di almeno il 25% dei bambini in ambito scolastico ha portato a una riduzione dei casi di influenza e del tasso di assenteismo scolastico, incidendo anche indirettamente sui non vaccinati per effetto dell'immunità di gregge [35].

Infine, in uno studio del 2017, è stato evidenziato come il fornire l'opportunità di scegliere tra LAIV e vaccino inattivato iniettivo abbia portato a un incremento delle vaccinazioni del 6,5%. Inoltre, basandosi sui diversi tipi di vaccino disponibili (vaccino antinfluenzale inattivato somministrato per via intramuscolare, vaccino vivo attenuato in spray nasale e vaccino a somministrazione intradermica), è stato calcolato l'impatto di salute pubblica e il rapporto costo-efficacia di quattro strategie vaccinali antinfluenzali: la strategia di nessuna scelta del vaccino da somministrare, scelta solo per la popolazione pediatrica, scelta solo per gli adulti o scelta per entrambi i gruppi di età. Il numero di casi evitati è stato il più alto per la coorte in cui la scelta del vaccino era presente per entrambi i gruppi di età e, quindi, nonostante i costi di approvvigionamento di più formulazioni, in un'analisi di costo-efficacia, la strategia da preferire è risultata quella di fornire la possibilità di scegliere tra più opzioni vaccinali [36].

CANADA

Un *trial* clinico realizzato in Canada, nelle province dell'Alberta, del Saskatchewan e Manitoba, su una popolazione di bambini tra i 36 mesi e i 15 anni di età prevedeva la somministrazione del vaccino antinfluenzale inattivato trivalente al gruppo sperimentale e del vaccino dell'epatite A al gruppo di controllo per la stagione influenzale 2008-2009. I risultati, pubblicati nel 2010, hanno evidenziato una diminuzione di più di metà della percentuale di casi di influenza tra i soggetti che avevano ricevuto il vaccino antinfluenzale rispetto al gruppo di controllo vaccinato per l'epatite A (3,1% vs 7,6%). Complessivamente nella fascia di età 36 mesi-15 anni è stata ottenuta una copertura vaccinale media dell'83%, con un'efficacia vaccinale pari al 61% su campioni influenzali confermati in laboratorio con PCR (IC 95%: 8-83%, $p = 0,03$) [37]. Risultati simili, con un'efficacia vaccinale del 63% verso l'influenza, confermata in laboratorio (IC 95% 6-83%, $p = 0,04$) sono emersi dal *follow*

up del medesimo *trial* clinico, che ha incluso i dati relativi alla stagione influenzale 2008-2009 e alla stagione 2010-2011. La stagione 2009-2010 è stata esclusa dal *follow up* poiché tutti i casi di influenza confermati in laboratorio erano casi di H1N1 pandemica [38].

Uno studio pubblicato nel 2016 e realizzato su 52 colonie Hutterite delle province di Alberta e Saskatchewan ha messo a confronto l'efficacia vaccinale del vaccino trivalente inattivato e del vaccino trivalente vivo attenuato somministrato per via intranasale. Sia analizzando il primo *outcome* (numero di infezioni totali da virus influenzale A e B) che il secondo (assenteismo scolastico, tasso di ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso, decessi) è stato evidenziato un vantaggio nell'utilizzo del vaccino vivo attenuato, anche se non sono emerse differenze statisticamente significative tra le due formulazioni vaccinali [39].

REGNO UNITO

Il Regno Unito è il primo paese del continente europeo ad aver raccomandato su larga scala la vaccinazione antinfluenzale pediatrica con il vaccino vivo attenuato. Le evidenze oggi disponibili dimostrano che il programma di vaccinazione universale infantile, introdotto a partire dal 2013, ha avuto un impatto positivo sulle fasce pediatriche direttamente vaccinate ma anche un effetto protettivo indiretto nei confronti della popolazione adulta, più vulnerabile, per la quale i bambini rappresentano la principale fonte di trasmissione del virus influenza.

In particolare, tali benefici sono stati raggiunti con una copertura vaccinale che è passata dal 30 all'85,5% nel corso delle stagioni dal 2013-2014 al 2018-2019. L'immunizzazione realizzata nel contesto delle strutture scolastiche ha generalmente raggiunto livelli di copertura vaccinale maggiori rispetto a quella ottenuta grazie all'attività dei medici di medicina generale e pediatri [18].

La vaccinazione con il LAIV ha dimostrato un'efficacia aggiustata sul campo nei confronti di casi pediatrici di influenza confermati in laboratorio variabile da un 27 a un 66% tra le stagioni 2014-2015/2018-2019 [18] (Tab. II). Per la stagione 2019-2020 l'efficacia sul campo del vaccino aggiustata per i bambini da 2 a 17 anni che avevano ricevuto il LAIV è risultata essere complessivamente del 45,4 e del 30,5% contro l'influenza A (H3N2) (non calcolabile per l'influenza A (H1N1) pmd09) [40]. Dai risultati di due diversi studi è stata dimostrata l'efficacia protettiva del LAIV contro le ospedalizzazioni

pediatriche dovute a casi confermati di influenza di qualsiasi ceppo nella stagione 2015-2016, con un'efficacia sul campo aggiustata del 55% (IC 95% 32-68%) in Inghilterra [41] e del 63% (IC 95% 50-72%) in Scozia [42]. Inoltre, è stata dimostrata un'efficacia del LAIV del 13% (IC 95% 7-18%) nella stagione 2013-2014 e del 15% (IC 95% 10-19%) nella stagione 2014-2015 nel ridurre il tasso di prescrizione di amoxicillina tra i bambini [43].

Analizzando la popolazione pediatrica, lo studio condotto da Pebody et al. nella stagione influenzale 2014-2015 ha evidenziato l'effetto complessivo e indiretto della vaccinazione antinfluenzale dei bambini in età scolare, confrontando l'impatto della malattia nelle aree pilota, in cui la vaccinazione veniva proposta fino ai 13 anni, rispetto alle aree non pilota. I risultati sono stati ottenuti analizzando un *range* di indicatori di sorveglianza. Tra questi è emerso che nei bambini di età scolare nelle aree pilota rispetto alle aree non pilota le visite mediche per *influenza-like illness* hanno avuto una riduzione del 94% ($p = 0,018$), gli accessi al Pronto Soccorso per disturbi respiratori del 74%, ($p = 0,035$), le positività dei tamponi respiratori del 75%, ($p = 0,271$) e le ospedalizzazioni del 93% ($p = 0,012$). Lo stesso studio suggeriva come nelle aree pilota l'eccesso di mortalità per cause respiratorie nella popolazione di età scolare fosse inferiore rispetto a quella registrata nelle aree non pilota [44].

Inoltre, le evidenze disponibili hanno dimostrato che il beneficio della vaccinazione con LAIV nei bambini non era solo di protezione diretta per coloro che erano stati vaccinati, ma anche di protezione indiretta dei membri più vulnerabili delle loro famiglie e della comunità. Infatti, le visite mediche per *influenza-like illness* nella popolazione adulta appartenente alle aree pilota risultavano ridotte del 59% rispetto alle aree non pilota [44].

A conferma di tali evidenze sono stati analizzati i dati ricavati tramite il *network* del *Royal College of General Practitioners*: i tassi di consulenza medica per casi di *influenza-like illness* nei soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 anni sono risultati più bassi nelle aree pilota dove erano stati vaccinati i bambini della scuola primaria (dai 4 agli 11 anni) e secondaria (dagli 11 ai 13 anni) rispetto alle aree non pilota. Nello specifico sono stati registrati tassi di consulenza per *influenza-like illness* nella popolazione tra i 50 e i 70 anni di 3,4 visite per ogni 100.000 abitanti nelle aree pilota contro 17,4 visite per ogni 100.000 abitanti nelle aree non pilota. Dato simile

Tab. II. Efficacia vaccinale aggiustata per LAIV contro casi di influenza confermati in laboratorio nella popolazione dai 2 ai 17 anni nelle stagioni dal 2014-2015 al 2019-2020 in UK [18, 40].

Anno	EV aggiustata-A(H3N2) (IC 95%)	EV aggiustata-A(H1N1) (IC 95%)	EV aggiustata-B (IC 95%)	EV aggiustate-TOT (IC 95%)
2014-2015	35,0 (-29,9- 67,5)	-	100,0 (17,0- 100,0)	-
2015-2016	-	41,5 (-8,5-68,5)	81,4 (39,6- 94,3)	57,6 (25,1-76,0)
2016-2017	57,0 (7,7-80,0)	-	78,6 (-86,0- 97,5)	65,8 (30,3- 83,2)
2017-2018	-75,5 (-289,6- 21,0)	90,3 (16,4-98,9)	60,8 (8,2-83,3)	26,9 (-32,6-59,7)
2018-2019	27,1 (-130,5- 77,0)	49,9 (-14,3-78,0)	-	48,6 (-4,4- 74,7)
2019-2020	30,5 (-18,5- 59,2)	-	-	45,4 (12,6-65,9)

è stato inoltre evidenziato osservando i tassi di positività al tampone orofaringeo (percentuale di positivi pari al 7,7% nelle aree pilota e di 29,7% nelle aree non pilota) [45].

Anche per la stagione influenzale 2015-2016, confrontando le aree pilota con le aree non pilota, è stata evidenziata un'efficacia diretta della vaccinazione nei bambini in età di scuola primaria (4-11 anni) nel ridurre il numero di visite mediche per *influenza-like illness* e il tasso di positività del tampone orofaringeo nella popolazione in analisi e nei bambini con meno di 5 anni. Inoltre, la vaccinazione rivolta alla popolazione pediatrica scolastica ha portato benefici in termini di protezione indiretta nei confronti della popolazione generale. Nello specifico, è stata osservata, confrontando i soggetti di 17 anni delle aree pilota rispetto a quelli delle aree non pilota, una riduzione statisticamente significativa degli indicatori complessivi relativi alle *influenza-like illness* nel contesto delle cure primarie (riduzione stimata del RR del 63%; $p = 0,029$) e della positività del tampone orofaringeo (riduzione stimata del RR del 48%; $p = 0,008$) [46].

Uno studio condotto in Irlanda del Nord ha esaminato l'impatto sulle cure primarie (in termini di consultazioni durante l'orario del medico e le chiamate fuori orario per influenza e ILI) del programma di vaccinazione antinfluenzale nei bambini sani per le stagioni 2010-2011/2016-2017 (stagioni pre-programma 2010-2011/2012/-2013), stagione pilota 2013/-2014, e stagioni post-programma (2014-2015/2016-2017). Sono emerse riduzioni statisticamente significative nelle consultazioni durante l'orario e nelle chiamate fuori orario nelle stagioni post-programma rispetto alle stagioni pre-programma, sia nel complesso (nell'orario RR: 0,61, IC 95%: 0,38-0,98, $p = 0,040$; fuori orario RR: 0,51, IC 95%: 0,27-0,97, $p = 0,041$) sia nel gruppo di soggetti di età < 14 anni (nell'orario RR: 0,38, IC 95%: 0,19-0,75, $p = 0,006$, fuori orario RR: 0,39, IC 95%: 0,19-0,83, $p = 0,014$). Questi dati dimostrano che, grazie all'introduzione della vaccinazione contro l'influenza dei bambini sani, sono state registrate riduzioni dell'impatto dell'influenza sull'assistenza primaria sia in generale sia nei bambini di età inferiore ai 14 anni [47].

Infine, nello studio di Wagner et al. sono stati utilizzati i contenuti presenti sui *social media* per valutare in modo complementare l'impatto del programma di vaccinazione antinfluenzale. I risultati ottenuti hanno confermato i dati di sorveglianza tradizionali, fornendo prove del valore del contenuto dei *social media* come strumento di sorveglianza sindromica aggiuntivo. In particolare, è stata riscontrata una riduzione dei tassi di *influenza-like illness* del 14% (1-25%) e del 17% (2-30%) in tutte le età nelle aree in cui il vaccino veniva proposto ai bambini della scuola primaria per le stagioni influenzali 2013-2014 e 2014-2015, rispettivamente. Non è stato registrato, invece, un impatto significativo nelle aree in cui la vaccinazione veniva estesa agli studenti delle scuole secondarie [48].

Conclusioni

I dati disponibili nella letteratura internazionale sulla raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione pediatrica mostrano i rilevanti benefici diretti e indiretti (sulla popolazione non *target*) associati a tale strategia. In particolare, l'esperienza del Regno Unito dimostra come l'impatto positivo diretto e indiretto dell'immunizzazione antinfluenzale possa essere ottenuto con l'impiego del vaccino vivo attenuato. Questi dati supportano le recenti raccomandazioni della Circolare ministeriale per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2021-2022 della vaccinazione influenzale pediatrica (con l'utilizzo anche del vaccino vivo attenuato).

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (ultimo accesso: 13.05.2021).
- [2] Ministero della Salute. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza Aggiornamento novembre 2019. Disponibile al sito: <https://www.google.com/url?q=https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno%3D2019%26codLeg%3D71540%26parte%3D1%2520%26serie%3Dnull&sa=D&source=editors&ust=1624269388244000&usg=AOvVaw14p9tX8zaQIEFU8bY9L2qB> (ultimo accesso: 21.06.2021).
- [3] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018. Disponibile al sito: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionid=JCEbZYZ6VGHbhyATnouzg__sgc4-prdsal?anno=2017&codLeg=60180&parte=1%20&serie=null (ultimo accesso: 14.06.14).
- [4] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [5] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2015-2016. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=52703&parte=1%20&serie=> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [6] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [7] Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70621&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [8] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [9] Regione Lombardia. Indicazioni campagna vaccinale - Vaccino spray Fluenz Tetra. Protocollo G1.2020.0040451 del 26/11/2020.
- [10] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).

- [11] World Health Organization (WHO). WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance 21 September 2020. Disponibile al sito: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf?ua=1 (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [12] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Calendario per la vita. Terza edizione 2016. Disponibile al sito: http://www.apel-pediatri.org/attachments/794_Calendario_vaccini_16.pdf (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [13] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A, Trippi F, Ferriero AM, Lisi GC. La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA) [The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra® in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2018;59(1 Suppl 1):E1-E86.
- [14] World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Weekly Epidemiological Record (WER)* 2012;87:461-76. Disponibile al sito: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> (ultimo accesso: 15.06.2021).
- [15] World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season. Disponibile al sito: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf?ua=1 (ultimo accesso: 30.06.2021).
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine schedules in all countries of the European Union. Influenza: Recommended vaccinations. Disponibile al sito: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=-1> (ultimo accesso: 30.06.2021).
- [17] GOV.UK. Annual flu programme. Disponibile al sito: <https://www.gov.uk/government/collections/annual-flu-programme#2021-to-2022-flu-season> (ultimo accesso: 30.06.2021).
- [18] Kassianos G, MacDonald P, Aloysius I, Reynolds A. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine* 2020;38:5747-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.065>
- [19] Public Health England. Flu vaccine 2020-2021 season poster. Disponibile al sito: <https://www.healthpublications.gov.uk/ViewArticle.html?sp=Sfluvaccinesforthe2020to2021seasonposter> (ultimo accesso: 30.06.2021).
- [20] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, Atmar RL. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-24. <https://doi.org/10.15585/mmwr.nr6908a1>
- [21] An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020-2021. Disponibile al sito: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-fractional-influenza-vaccine-dosing/naci-flu-dose-sparing-2020-eng.pdf> (ultimo accesso: 2021.06.16).
- [22] Australian Government, department of Health. Influenza (flu). Information about influenza (flu) disease, vaccines and recommendations for vaccination from the Australian Immunisation Handbook. Disponibile al sito: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu> (ultimo accesso: 16.06.2021).
- [23] Australian Government, department of Health. STATEMENT ON THE ADMINISTRATION OF SEASONAL INFLUENZA VACCINES IN 2021. Disponibile al sito: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/03/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2021.pdf> (ultimo accesso: 16.06.2021).
- [24] Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991;133:323-31. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115884>
- [25] Mertz D, Fadel SA, Lam PP, Tran D, Strigley JA, Asner SA, Science M, Kuster SP, Nemeth J, Johnstone J, Ortiz JR, Loeb M. Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Euro Surveill* 2016;21:30378. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.42.30378>
- [26] Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, Macartney KK. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. *Clin Infect Dis* 2017;65:719-28. <https://doi.org/10.1093/cid/cix420>
- [27] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70295-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70295-X). Epub 2011 Oct 25. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2012;12:655.
- [28] Sugaya N. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1563-70. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.951036>
- [29] Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344:889-96. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441204>
- [30] Charu V, Viboud C, Simonsen L, Sturm-Ramirez K, Shinjoh M, Chowell G, Miller M, Sugaya N. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One* 2011;6:e26282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026282>
- [31] Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis* 2005;41:939-47. <https://doi.org/10.1086/432938>
- [32] Kawai S, Nanri S, Ban E, Inokuchi M, Tanaka T, Tokumura M, Kimura K, Sugaya N. Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis* 2011;53:130-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cir336>
- [33] Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005;23:1284-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.08.044>
- [34] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewless C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23:1540-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.025>
- [35] Pannaraj PS, Wang HL, Rivas H, Wiryawan H, Smit M, Green N, Aldrovandi GM, El Amin AN, Mascola L. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clin Infect Dis* 2014;59:325-32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu340>
- [36] DePasse JV, Nowalk MP, Smith KJ, Raviotta JM, Shim E, Zimmerman RK, Brown ST. Does cost-effectiveness of influenza vaccine choice vary across the U.S.? An agent-based modeling study. *Vaccine* 2017;35:3974-81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.093>
- [37] Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, Aoki F, Horsman G, Van Caesele P, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Webby R, Walter SD. Effect of influenza vaccination of children on

- infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:943-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.250>
- [38] Wang B, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Earn DJ, Aoki F, Horsman G, Caesele PV, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Webby R, Walter SD, Loeb M. Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rate in Hutterite Communities: Follow-Up Study of a Randomized Trial. *PLoS One* 2016;11:e0167281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167281>
- [39] Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn DJ, Horsman G, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Schwartz L, Neupane B, Singh P, Walter SD, Pullenayegum E. Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: A Cluster Randomized Blinded Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:617-624. <https://doi.org/10.7326/M16-0513>
- [40] Public Health England. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK Winter 2019 to 2020. Disponibile al sito: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895233/Surveillance_Influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2019_to_2020_FINAL.pdf (ultimo accesso: 01.07.2021).
- [41] Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill* 2017;22:30450. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30450>
- [42] Health Protection Scotland. Flu vaccine effectiveness in Scottish primary school age children from the 2015/16 season. Last reviewed 2016. Disponibile al sito: <https://www.hps.scot.nhs.uk/resourcedocument.aspx?id=5529> (ultimo accesso: 01.07.2020).
- [43] Hardelid P, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:779-86. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx463>
- [44] Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Yonova I, Ellis J, Steinberger S, Donati M, Elliot AJ, Hughes HE, Pathirannehelage S, Mullett D, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill* 2015;20(39). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029>
- [45] Department of Health. Annual report of the Chief Medical Officer 2015, on the state of the public's health, baby boomers: Fit for the future; 2016. Disponibile al sito: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/654806/CMO_baby_boomers_annual_report_2015.pdf (ultimo accesso: 01.07.2021).
- [46] Pebody RG, Sinnathamby MA, Warburton F, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Yonova I, Ellis J, Tessier E, Donati M, Elliot AJ, Hughes HE, Pathirannehelage S, Byford R, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16. *Euro Surveill* 2018;23:1700496. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.25.1700496>
- [47] Gallagher N, Jessop L, Sartaj M, Johnston J. Impact of live attenuated influenza vaccination programme for healthy children in Northern Ireland: A comparison of seven influenza seasons, 2010/11-2016/17. *Vaccine* 2018;36:521-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.003>
- [48] Wagner M, Lamos V, Yom-Tov E, Pebody R, Cox JJ. Estimating the Population Impact of a New Pediatric Influenza Vaccination Program in England Using Social Media Content. *J Med Internet Res* 2017;19:e416. <https://doi.org/10.2196/jmir.8184>

Impatto organizzativo della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione giovanile (2-18 anni)

EMANUELE AMODIO, ANTONIO D'ANNA, CLAUDIA AMMOSCATO, FRANCESCO VITALE, ALESSANDRA CASUCCIO
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro",
Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia

Introduzione

L'influenza è una patologia respiratoria virale acuta causata da virus a RNA che appartengono alla famiglia degli *Orthomyxoviridae*. La trasmissione di questi virus avviene principalmente attraverso quella che viene definita una via semi-diretta mediante aerosol e *droplets* generati da tosse e starnuti di persone infette. I virus influenzali sono responsabili di epidemie stagionali che, a cadenza annuale e con un picco durante l'inverno (mesi di dicembre-febbraio nell'emisfero boreale e giugno-agosto in quello australe), determinano incrementi di ospedalizzazione e mortalità [1]. La popolazione anziana in tal senso è uno dei gruppi *target* più vulnerabili alle gravi complicanze dell'influenza, come la polmonite [2]. Oltre agli anziani, un maggiore rischio di sviluppare quadri severi di influenza e complicanze è stato osservato in persone con comorbidità preesistenti, nelle donne in gravidanza e nell'età pediatrica [3]. Quest'ultimo gruppo risulta essere di particolare interesse anche in una logica di catena contagionistica del virus.

In tal senso, il Sistema di sorveglianza nazionale Influenza ha permesso di stimare che la fascia di età 0-14 anni (equivalente al 12,8% circa della popolazione italiana), nelle stagioni dal 2007/2008 al 2016/2017 ha costituito il 41,5% della casistica di sindromi influenzali [4]. Nello specifico, l'incidenza maggiore si è registrata nella fascia di età 0-4 anni (23,4 casi per 100 residenti per anno) e 5-14 anni (17 casi per 100 residenti per anno) mentre nella popolazione generale tale incidenza si è attestata su livelli decisamente più bassi (9 casi per 100 residenti per anno) [4].

Tali dati sono fondamentalmente riconducibili al fatto che la popolazione pediatrica risulta essere *naïve* rispetto al virus influenzale non avendo avuto precedenti esposizioni al virus né conseguente immunità [5]. I bambini devono pertanto essere considerati di interesse per la Sanità Pubblica non soltanto in una logica individuale di prevenzione dei rischi di complicanze (polmoniti, disidratazioni, problematiche neurologiche, sinusiti etc.) [6] ma anche in un'ottica di contenimento della circolazione del virus e conseguente *herd immunity*. La vaccinazione antinfluenzale rappresenta oggi la strategia preventiva chiaramente più efficace e costo-efficace nel raggiungimento degli *outcomes* precedentemente elencati [7]. Pertanto, l'utilizzo di risorse volte a ottimizzare e potenziare la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione più giovane deve essere considerato prioritario

in una logica sanitaria ma anche economica e sociale [8]. Purtroppo, queste evidenze si scontrano con una ridotta *compliance* vaccinale e la copertura vaccinale contro l'influenza nella popolazione italiana in età 0-14 anni è piuttosto limitata, con una media nazionale che nel 2016-2017 si è attestata all'8,3% [4]. Tuttavia tali coperture presentano una notevole variabilità regionale e in alcune regioni, come la Puglia, sono state raggiunte coperture vaccinali ben più elevate rispetto alla media regionale anche in relazione al maggiore coinvolgimento dei pediatri di famiglia.

Obiettivi

L'introduzione di un vaccino antinfluenzale vivo attenuato quadrivalente (QLAIV) somministrato per via intranasale potrebbe rappresentare un elemento strategico nel miglioramento delle coperture vaccinali nella popolazione italiana in età 2-18 anni.

Obiettivo del presente capitolo è quello di valutare, tramite analisi SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), il possibile impatto sia dell'introduzione del vaccino che dei differenti possibili scenari predisposti per l'organizzazione di campagne di vaccinazione dei più giovani.

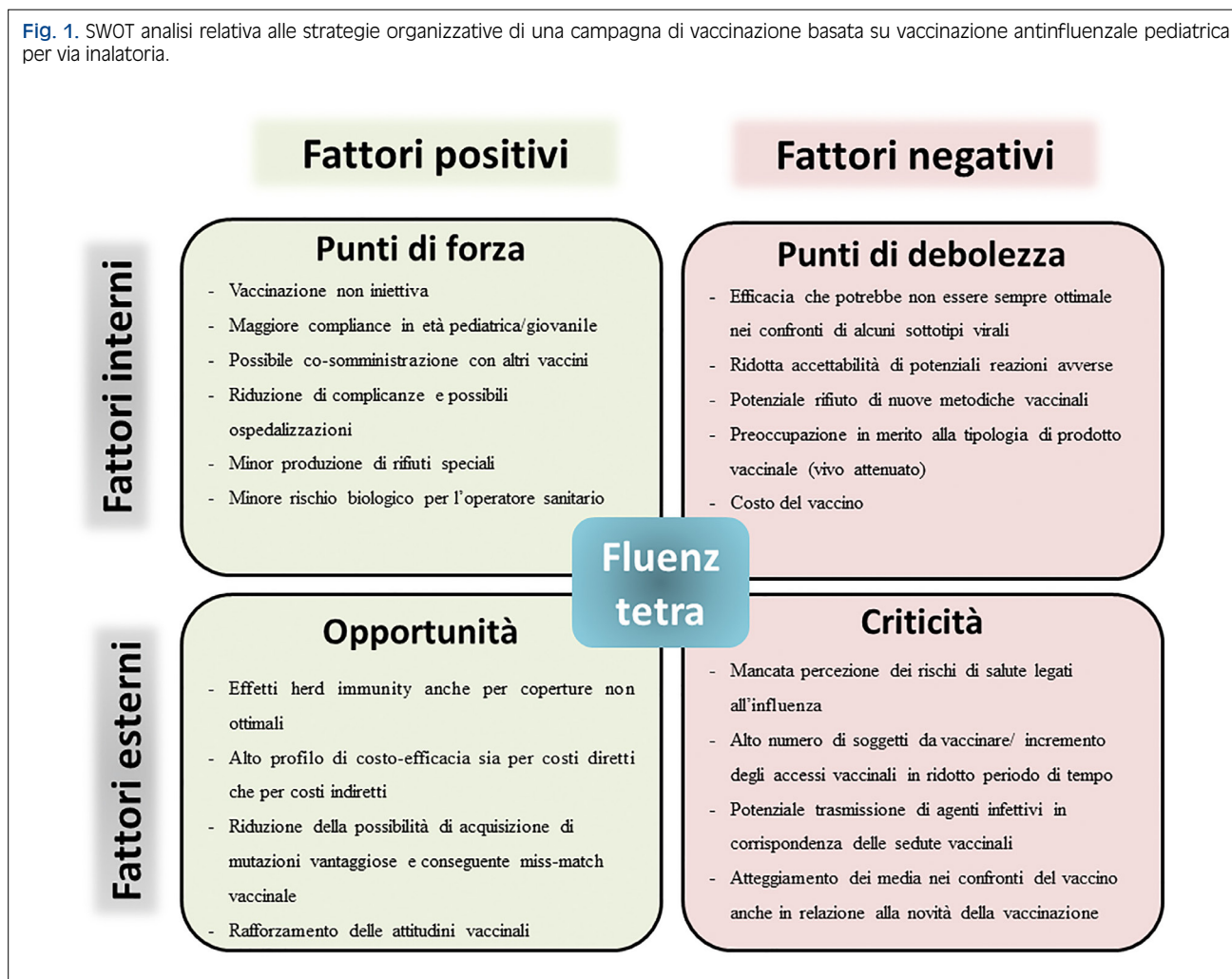
Introduzione di un vaccino intranasale per la popolazione pediatrica: criticità, opportunità e prospettive

Fluenz Tetra® è un vaccino vivo attenuato tetravalente somministrato tramite sospensione nasale e indicato per la profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti di età compresa tra 24 mesi e 18 anni [9]. Chiaramente, nell'organizzazione di una campagna di vaccinazione antinfluenzale targettizzata alla popolazione pediatrica, tale tipo di somministrazione potrebbe avere vantaggi non trascurabili.

In Figura 1 viene riportata sinteticamente la SWOT analisi relativa alle strategie organizzative di una campagna di vaccinazione pediatrica basata su questo tipo di vaccino.

Senza dubbio, uno fra i più importanti punti di forza è rappresentato dalla possibilità di somministrare il vaccino senza l'utilizzo di aghi, generalmente mal tollerati dalla popolazione più giovane e considerato responsabi-

Fig. 1. SWOT analisi relativa alle strategie organizzative di una campagna di vaccinazione basata su vaccinazione antinfluenzale pediatrica per via inalatoria.



le fino all'8% dei rifiuti vaccinali [10]. È pertanto ipotizzabile che una somministrazione che escluda la via iniettiva possa essere meglio tollerata sia dai genitori che dai bambini con un possibile incremento della *compliance* vaccinale. Questa ipotesi viene confermata dal fatto che la vaccinazione intranasale ha comportato un incremento delle coperture vaccinali nei contesti ove è stata implementata [11], così come si è osservato che circa il 10% dei genitori avrebbe rifiutato la vaccinazione in assenza della via intranasale [12].

Tra le altre cose, l'assenza di aghi garantirebbe anche un minor rischio biologico per l'operatore sanitario addetto alla vaccinazione e, non trascurabile, una minor produzione di rifiuti speciali.

D'altro canto, risulta opportuno tenere a mente alcune possibili debolezze e criticità organizzative.

La prima e più impegnativa è forse legata alla numerosità delle coorti di potenziale di interesse. Calcolando che in Italia ogni coorte di nascita, tra i 2 e i 18 anni, oscilla tra i 450.000 e i 570.000 soggetti, vaccinare questa enorme mole di utenti con una dose significherebbe prevedere la somministrazione di oltre 8 milioni di dosi, per altro concentrate in una ristretta finestra temporale di non più di 3 mesi [13]. In Tabella I viene riportata

una modellizzazione del numero di accessi attesi ogni 10.000 residenti, stratificando il dato per ogni coorte di nascita e per copertura vaccinale ipotizzata (solo 1 dose). Appare evidente come, ad esempio, a fronte di una popolazione di 100.000 residenti e attendendo una copertura del 20% nella fascia di età 2-18 anni, si dovranno programmare circa 3.000 accessi che, chiaramente, andrebbero a concentrarsi nella ridotta finestra temporale dei 2-3 mesi pre-influenzali.

Come secondo punto di interesse non si può escludere che la nuova modalità vaccinale erediti le basse coperture antinfluenzali già registrate dall'età pediatrica. Infatti, è anche possibile che il vaccino per via inalatoria, rappresentando una novità per la popolazione generale, possa suscitare una certa diffidenza e risulta ancora da valutare quale sia il livello di accettazione nella popolazione vaccinata delle eventuali reazioni avverse al farmaco. Inoltre, il fatto che la composizione vaccinale sia caratterizzata da virus vivo attenuato potrebbe alimentare la convinzione di un alto rischio di trasmissibilità o acquisizione di patogenicità, manifestando una certa quota di *vaccine hesitancy* [14]. Tuttavia, le evidenze a oggi disponibili non sembrerebbero supportare uno scet-

Tab. I. Numero di accessi attesi ogni anno e ogni 10.000 residenti per singola coorte di nascita al crescere delle coperture vaccinali (modellizzazione effettuata su demografia della popolazione italiana anno 2020 - Demolstat).

Coorte di nascita con età	Copertura 5%	Copertura 10%	Copertura 20%	Copertura 30%	Copertura 40%	Copertura 50%
2 anni	4	8	15	23	30	38
3 anni	4	8	16	24	31	39
4 anni	4	8	16	24	32	40
5 anni	4	8	17	25	33	42
6 anni	4	8	17	25	34	42
7 anni	4	9	18	26	35	44
8 anni	4	9	18	27	36	45
9 anni	5	9	18	28	37	46
10 anni	5	9	19	28	38	47
11 anni	5	9	19	28	38	47
12 anni	5	9	19	28	38	47
13 anni	5	9	19	28	38	47
14 anni	5	9	19	28	38	47
15 anni	5	10	19	29	38	48
16 anni	5	9	19	28	38	47
17 anni	5	9	19	28	38	47
18 anni	5	10	19	29	38	48
Totale 2-18 anni	76	153	305	458	610	763

ticismo nei confronti dei vaccini antinfluenzali vivi-atenuati [15].

Infine, bisogna tenere in considerazione che, limitatamente a una annualità e a un sottotipo virale (rispettivamente 2013-2014 e H1N1), l'efficacia sul campo di questa vaccinazione sembrerebbe essere stata inferiore all'atteso [16]. Tale ultima osservazione tuttavia sembra essere riconducibile a una maggiore labilità al calore del ceppo utilizzato in quel preciso formulato vaccinale e ha comunque avviato un processo di ottimizzazione di scelta e selezione dei ceppi vaccinali da inserire in formulazione che lascia presumere si sia trattato di un evento occasionale destinato a non ripetersi e dunque non di una reale criticità.

A fronte di tutto ciò, la vaccinazione antinfluenzale della popolazione italiana in età 2-18 anni con un vaccino vivo attenuato a somministrazione nasale offre l'innegabile opportunità di incrementare notevolmente la copertura vaccinale nella popolazione generale portandola a quel livello soglia che, in accordo con il relativamente basso rapporto di riproduzione basale dell'influenza, potrebbe permettere il controllo della patologia e la sua ridotta circolazione sull'intero territorio nazionale.

Se l'assunto è la possibilità di incremento della *compliance* vaccinale, va da sé che l'importante effetto di *herd immunity* determinerebbe una significativa riduzione di costi diretti (visite, terapie, ospedalizzazioni, ecc) e indiretti (assenze dal lavoro dei genitori o familiari, assenze da scuola) dovuti alla stessa sindrome influenzale e alle sue complicanze [17]. Tali benefici risultano essere di particolare rilievo soprattutto per le fasce di età più avanzata, per le quali una ridotta circolazione virale si traduce in una notevole contrazione dei quadri di gravità delle patologie e delle conseguenti ospedalizzazione e decessi.

In tal senso, Hill et al. hanno recentemente sottolineato che vaccinare contro l'influenza la popolazione italiana in età 2-18 anni, per quanto gruppo non ad alto rischio di complicanze, presenti un notevole profilo di costo efficacia [18, 19].

Sempre in una logica di Sanità Pubblica, una massiva e tempestiva copertura vaccinale potrebbe inoltre impattare sulla catena di trasmissione del virus e portare a un precoce raggiungimento della soglia di *herd immunity*, riducendo l'emersione di nuovi ceppi influenzali durante la stagione ed evitando episodi di *miss-match* vaccinale. Diversi studi hanno inoltre evidenziato che incrementare la *compliance* vaccinale agendo sulle attitudini vaccinali possa poi associarsi a un mantenimento positivo della pratica vaccinale nelle decadi successive [20] determinando, come possibile conseguenza, anche un effetto di lungo periodo.

La vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni nei centri di vaccinazione

I centri di vaccinazione di aziende sanitarie territoriali e ospedaliere potrebbero rappresentare uno dei *setting* elettivi per la vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni (Fig. 2). Tra i principali punti di forza riconducibili a tale ambiente vi è la fiducia da parte dei genitori e la percezione di maggiore sicurezza riconducibile all'ambiente sanitario in sé. È altresì evidente che, per quanto ciò non sia sempre vero per tutti i centri vaccinali, solitamente gli ambienti sono strutturati funzionalmente per ottimizzare le diverse fasi delle sedute vaccinali e si presentano effettivamente più attrezzati alla gestione di eventuali reazioni avverse ai farmaci gravi e gravissime [21]. I centri vaccinali, rispetto all'ambiente

scolastico, permettono inoltre una maggiore flessibilità nella gestione degli appuntamenti.

Tra le opportunità si deve evidenziare la possibilità di una migliore interazione con i genitori e la possibilità di un *counselling* vaccinale più approfondito anche in relazione alle pratiche di raccolta di consenso informato. Infine, non è trascurabile il possibile uso della seduta vaccinale per la promozione di recuperi di altri vaccini (*catch up*) con incremento delle coperture complessive. Relativamente alle debolezze e criticità, è importante sottolineare che gli ambienti medicalizzati potrebbero ridurre la *compliance* da parte dei giovani vaccinandosi inducendo abbandoni/assenze nella sessione vaccinale con inefficientamento del sistema e conseguenti costi. Questi ultimi sarebbero anche alimentati dalla necessità di incrementare le piante organiche dei servizi vaccinali conseguenti all'incremento dei volumi di attività complessivi. Oltretutto, il fatto che la vaccinazione antinfluenzale si concentri in pochi mesi dell'anno, interessando ogni anno potenzialmente milioni di soggetti appartenenti alle coorti di 2-18 anni, rischierebbe di determinare dei prolungati disservizi dell'offerta vaccinale rivolta ad altre vaccinazioni con conseguente impatto negativo sulle coperture vaccinali complessive.

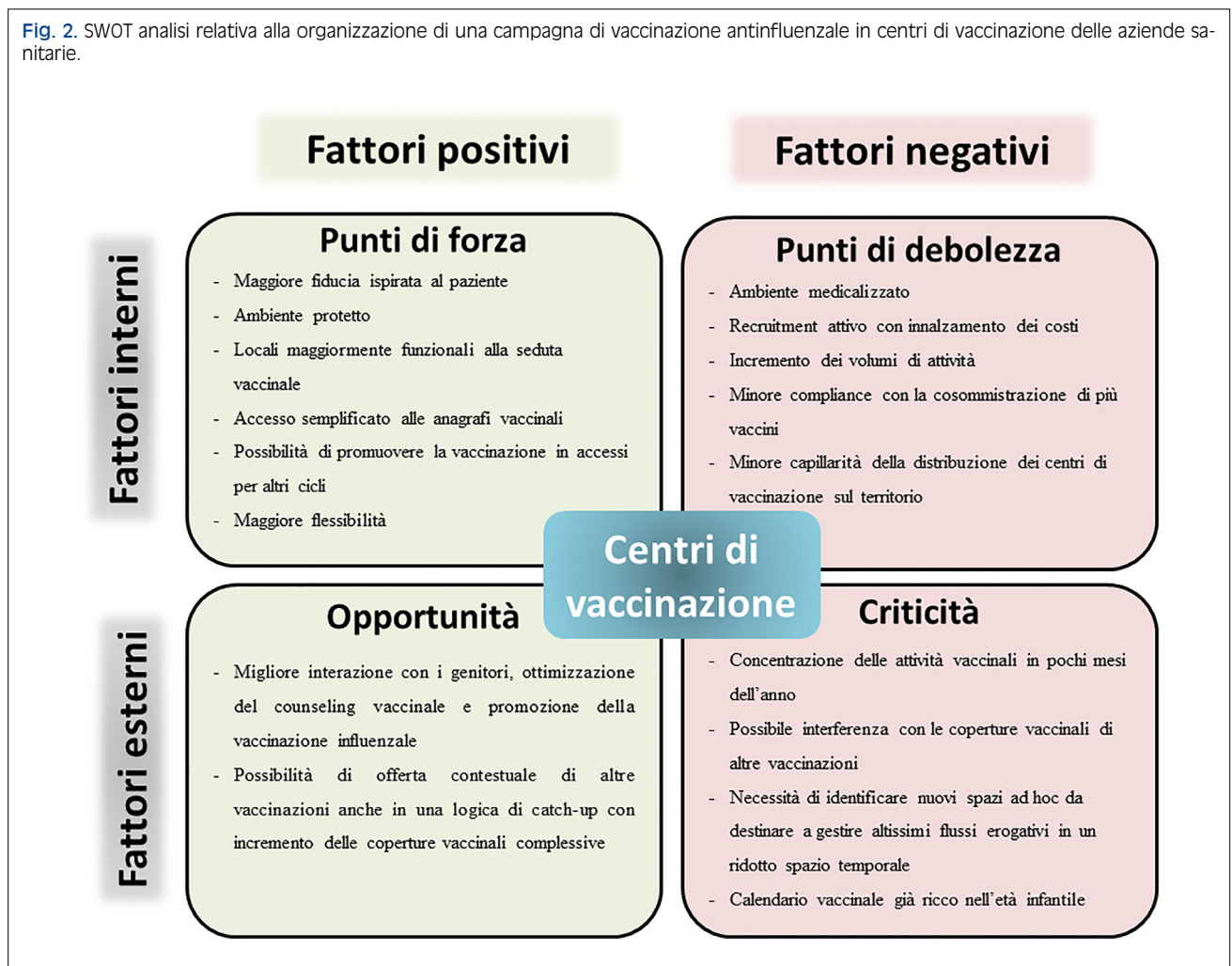
La vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni: il *setting* scolastico

La scuola rappresenta uno dei possibili *settings* in cui implementare la vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni. In Figura 3 vengono sinteticamente riportati i punti di forza, di debolezza, le criticità e le opportunità (SWOT analisi) legate a una vaccinazione in ambiente scolastico.

Numerosi studi hanno evidenziato i vantaggi legati a tale tipo di approccio e vi sono diverse nazioni in cui si sono stabilmente adottati programmi vaccinali *school-based* come in Inghilterra, Irlanda, Scozia, Galles e Giappone [22-24]. Anche in Italia il Calendario Vaccinale per la Vita 2019 evidenzia che "*Meritano, inoltre, attenzione le esperienze di immunizzazione degli adolescenti attuate in ambito scolastico in alcune realtà locali, per valutarne l'esportabilità ad altre realtà regionali*" [25].

Tra i diversi punti di forza riconducibili all'ambiente scolastico si deve sicuramente indicare l'aspetto logistico-organizzativo. La popolazione studentesca, soprattutto dai 5 anni in su, oggi include praticamente la totalità della popolazione *target* ed è quindi estremamente facile gestire inviti, raccolta dei consensi in-

Fig. 2. SWOT analisi relativa alla organizzazione di una campagna di vaccinazione antinfluenzale in centri di vaccinazione delle aziende sanitarie.



formati e monitoraggio delle coperture e dei determinanti di *hesitancy* vaccinale. Inoltre, in una prospettiva costo-benefici, diversi studi hanno dimostrato un netto vantaggio della vaccinazione scolastica sia in termini infrastrutturali che economici [23]. Ad esempio alcuni studi hanno mostrato una riduzione notevole dei tempi vaccinali, addirittura mediamente intorno ai 2 minuti a bambino [26].

Tali punti di forza vengono ulteriormente rafforzati considerando che la vaccinazione scolastica sembrerebbe incrementare le coperture vaccinali [27] e in più, tramite il coinvolgimento di personale docente e genitori, potrebbe incentivare, con un effetto di trascinamento, la pratica vaccinale anche in altri gruppi di età.

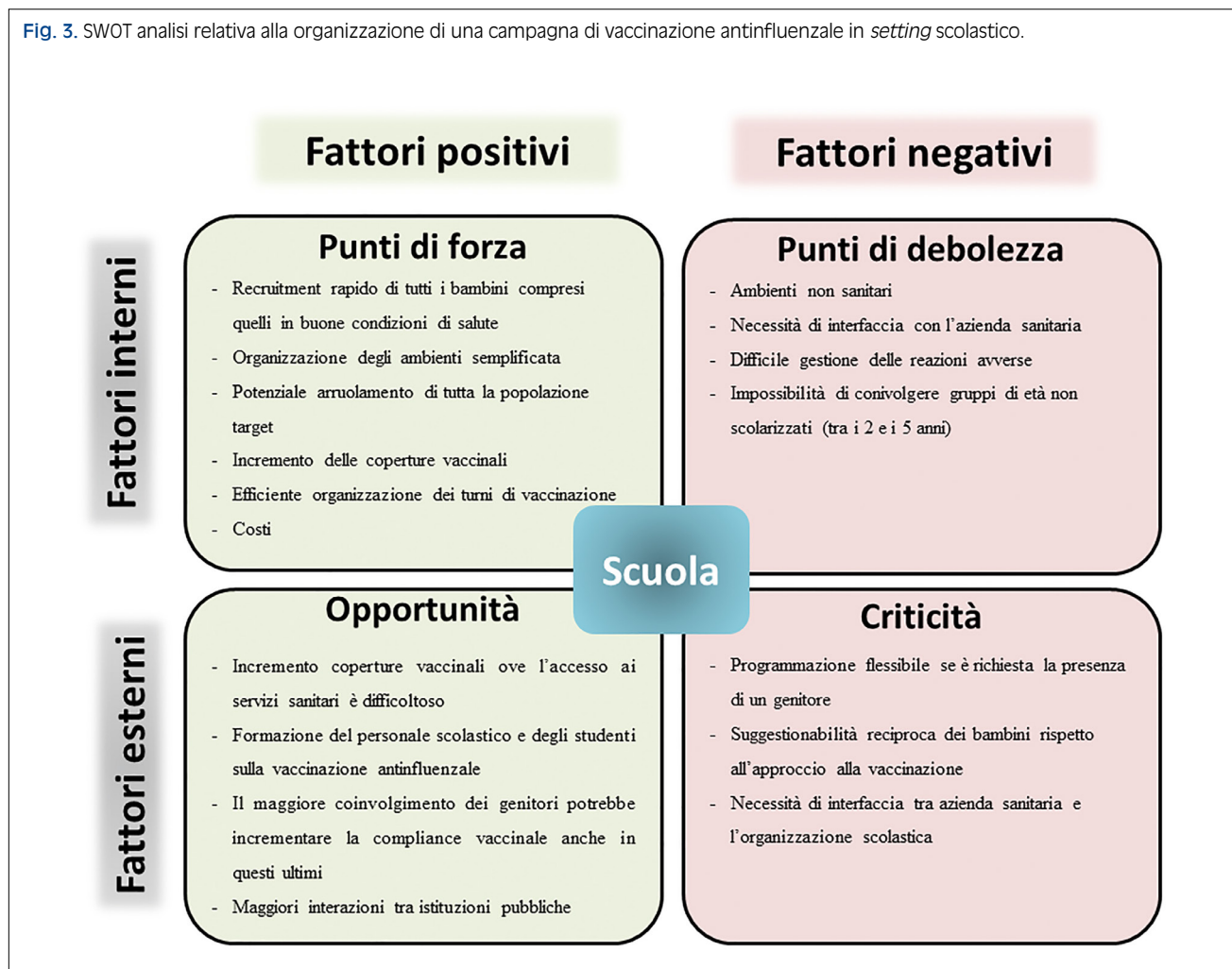
Ad esempio, ove la pratica vaccinale è stata introdotta in ambito scolastico, si è assistito a una riduzione delle ospedalizzazioni in tutte le fasce di età [28] e, addirittura, ove la copertura scolastica abbia superato il 50%, si è evidenziato un significativo impatto in termini di *herd immunity* con riduzione dei giorni di assenza da scuola per malattia (29). Queste opportunità risultano particolarmente evidenti nelle aree metropolitane e ove vi siano problemi di accessibilità ai servizi sanitari [30].

Di converso, il contesto scolastico presenta delle possibili criticità riconducibili alla necessità di interfacciarsi con organizzazioni non sempre lineari, e le difficoltà organizzative legate alle interazioni con gli uffici scolastici, in ambienti non predisposti per attività sanitarie e pertanto con possibili maggiori difficoltà ad affrontare potenziali reazioni avverse gravi [31].

Inoltre la eventuale necessità della presenza di un genitore, soprattutto per la fascia di età infantile, potrebbe rendere l'organizzazione delle sessioni vaccinali meno efficiente e pertanto ridurre i vantaggi legati a questo *setting* vaccinale. Infine le coperture vaccinali potrebbero risentire dell'età dei bambini non raggiungendo facilmente il *target* di bambini in età 2-5 anni non ancora scolarizzati.

Da non trascurare tuttavia le importanti opportunità legate a una somministrazione vaccinale in ambito scolastico. Si pensi ad esempio alle zone in cui l'accesso ai servizi vaccinali è difficoltoso ma anche alla possibilità di far precedere la sessione vaccinale da momenti formativi e informativi rivolti a studenti e docenti. Infine, da non trascurare, il maggiore *engagement* delle istituzioni scolastiche nelle attività di prevenzione primaria e promozione della salute anche in ambito non vaccinale.

Fig. 3. SWOT analisi relativa alla organizzazione di una campagna di vaccinazione antinfluenzale in *setting* scolastico.



La vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni presso i pediatri di famiglia e medici di medicina generale

La somministrazione di vaccini presso gli ambulatori di cure primarie è una pratica notevolmente diffusa a livello nazionale e internazionale [32]. Nello specifico esistono anche in Italia diverse esperienze regionali (Toscana e Puglia) in cui le cure primarie pediatriche sono state interessate nella vaccinazione delle classi di età più giovani [4].

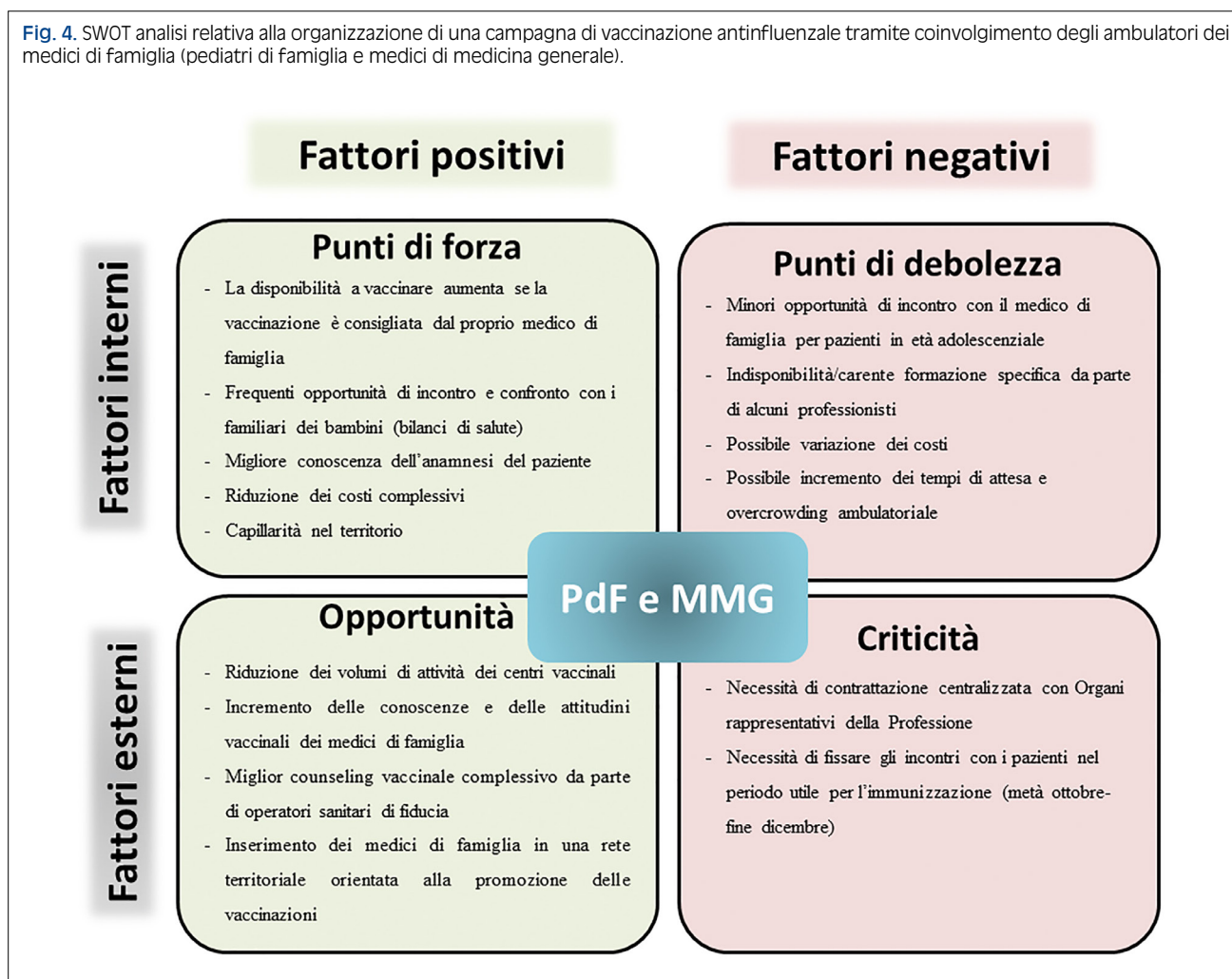
Tra le altre cose non bisogna dimenticare che il Calendario Vaccinale per la Vita 2019, proprio in tal senso, raccomanda che *“Il coinvolgimento di pediatri di famiglia e medici di medicina generale, oltre che nelle attività di promozione vaccinale e condivisione degli obiettivi, dovrebbe attivarsi anche in quelle di effettuazione delle vaccinazioni nei propri studi, in rete e corresponsabilità con il Dipartimento di Prevenzione, in quanto doveroso per fare fronte alle molteplici sfide e in considerazione dei positivi risultati delle esperienze già attuate in tal senso. Appare che la somministrazione dei vaccini sia effettuata anche nell’ambito del rapporto fiduciario con gli assistiti e le loro le famiglie, per il raggiungimento*

degli obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale” [25].

Tale tipo di *setting* presenta degli indubbi vantaggi che di seguito riproponiamo (Fig. 4). Il primo punto di forza è legato al fatto che, in un’epoca dominata dall’informazione mediatica, i medici di famiglia vengono ancora considerati tra le fonti di informazione più attendibili [33]. In tal senso, si è stimato che i genitori che ricevono informazioni e consigli vaccinali dai pediatri e medici di medicina generale (medici di famiglia) hanno generalmente meno dubbi rispetto a quelli che ricevono informazioni da parenti, amici o internet [34]. Il medico di famiglia è inoltre la persona che conosce in modo più approfondito l’anamnesi del suo assistito e può pertanto incrementare efficacia ed efficienza dell’anamnesi pre-vaccinale [35].

È inoltre possibile che la somministrazione della vaccinazione antinfluenzale in tale *setting* abbia un profilo di costi più basso rispetto al corrispettivo nei centri di vaccinazione e nei *setting* scolastici, per quanto tale tipo di valutazione potrebbe dipendere dagli accordi integrativi regionali/nazionali e dunque non essere stabile nel tempo. I *counselling* prevaccinali presso i medici di famiglia potrebbero inoltre rappresentare momenti importanti per la promozione della salute in generale e di altre vaccina-

Fig. 4. SWOT analisi relativa alla organizzazione di una campagna di vaccinazione antinfluenzale tramite coinvolgimento degli ambulatori dei medici di famiglia (pediatri di famiglia e medici di medicina generale).



zioni non considerate prioritarie e quindi trascurate dalla popolazione, incrementando pertanto le complessive coperture vaccinali.

Tra le debolezze e le criticità bisogna invece considerare che generalmente i medici di famiglia vedono diminuire le opportunità di interazione con la popolazione giovane all'aumento dell'età della stessa, diventando tali occasioni relativamente rare nel periodo adolescenziale. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato che non tutti i medici di famiglia presentano una disponibilità a effettuare le pratiche vaccinali anche per via di una ridotta formazione specifica in tema di vaccinazioni [36].

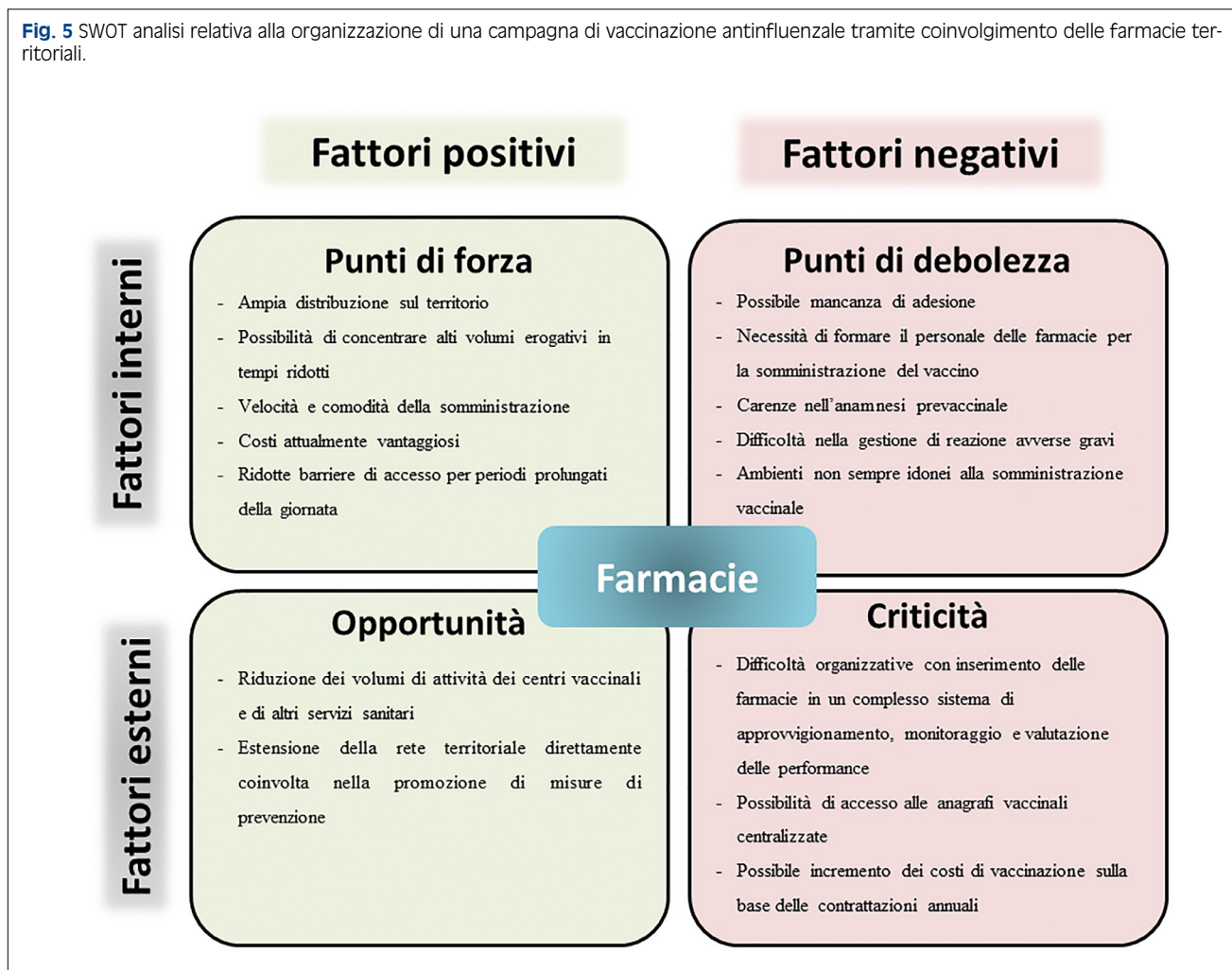
Bisogna anche segnalare che gli accessi vaccinali andrebbero a concentrarsi in un periodo ridotto di tempo rischiando di determinare casi di *overcrowding* degli ambulatori con incremento dei tempi di attesa per i pazienti e dei volumi di attività complessiva per i medici.

La vaccinazione antinfluenzale italiana in età 2-18 anni presso le farmacie territoriali

L'emergenza COVID-19 e la necessità di raggiungere elevatissimi volumi di somministrazioni vaccinali in

tempi brevi ha riproposto l'importanza di un possibile coinvolgimento delle farmacie territoriali nella pratica vaccinale [37]. In una logica più ampia, le vaccinazioni in farmacia sono già effettuate da diversi anni in molti paesi del mondo, tra cui Francia, Portogallo, UK, Svizzera, Danimarca e Grecia [38, 39] e rappresentano dunque una esperienza ben corroborata. Il principale vantaggio di una campagna vaccinale effettuata tramite il coinvolgimento delle farmacie territoriali è senza dubbio quello legato agli incredibili volumi erogativi che potrebbero garantire in un ristretto periodo temporale (Fig. 5). Per la somministrazione dei vaccini anti-COVID-19 si è stimato che in Italia circa 11.000 farmacie, che hanno dato la disponibilità, potrebbero garantire fino a 500.000 somministrazioni quotidiane [37]. Chiaramente questi punti di forza si associano anche a una migliore accessibilità per i pazienti in considerazione della diffusione capillare sul territorio, dei prolungati orari di apertura spesso protratti anche nei giorni festivi, dei ridotti tempi di attesa complessivi e dei costi sicuramente inferiori rispetto agli altri *setting* precedentemente considerati. Si aggiungono significative opportunità legate alla riduzione dei carichi di lavoro per gli altri servizi sanitari con miglioramento quindi della qualità complessiva dell'assistenza erogata, così come un maggior coinvolgimento delle farmacie

Fig. 5 SWOT analisi relativa alla organizzazione di una campagna di vaccinazione antinfluenzale tramite coinvolgimento delle farmacie territoriali.



nel tessuto del Servizio Sanitario Nazionale in merito a tematiche di prevenzione primaria. Queste motivazioni spiegano il perché, in altri contesti, campagne vaccinali sviluppate tramite farmacie territoriali abbiano determinato significativi incrementi delle coperture complessive [40]. È tuttavia evidente che esistono anche dei punti di debolezza e delle criticità da prendere in considerazione. La prima è la possibilità che l'adesione da parte delle farmacie non sia ottimale e quindi rimangano dei territori in cui questo tipo di servizio non sia offerto. Bisogna inoltre considerare la necessità di una formazione specifica del personale operante nelle farmacie e, nonostante ciò, rimane da valutare la generale efficacia dell'anamnesi pre-vaccinale e degli interventi in caso di eventuali reazioni avverse, soprattutto se gravi. Inoltre, da valutare la possibilità che per alcune farmacie non vi siano gli standard strutturali in grado di garantire sicurezza e qualità durante l'attesa, la somministrazione della vaccinazione e la successiva osservazione del soggetto vaccinato. Non si possono infine escludere alcune criticità riconducibili all'inserimento delle farmacie nei circuiti di approvvigionamento dei vaccini e registrazione delle vaccinazioni eseguite sulle piattaforme anagrafiche locali.

Altri setting vaccinali

I 4 *setting* precedentemente indicati non possono e non devono essere considerati un elenco esaustivo delle diverse possibilità logistiche di offerta vaccinale antinfluenzale per la popolazione giovane. Sono diverse infatti le esperienze maturate, anche in Italia, con altri *setting* non considerati in questa SWOT analisi ma di possibile interesse in una logica di incremento delle coperture vaccinali. In tal senso, ad esempio, la campagna vaccinale antinfluenzale 2020-2021 in Lombardia ha visto l'uso innovativo di ambienti non usuali, come ad esempio alcuni locali della metropolitana di Milano o il polo museale della Fabbrica del Vapore di Milano, in cui

l'accesso è sembrato evitare efficacemente l'assembramento, garantendo notevolissimi volumi di attività. Non si può nemmeno non considerare la possibilità di usare grandi centri commerciali in cui la vaccinazione nel weekend potrebbe rappresentare per le famiglie un momento di accesso facilitato al momento vaccinale. Esistono infine anche esperienze, sicuramente interessanti, di implementazione di strategie in autosomministrazione vaccinale in ambiente scolastico sotto sorveglianza medica.

Conclusioni

L'introduzione di un vaccino antinfluenzale intranasale per la popolazione italiana in età 2-18 anni rappresenta una chiara opportunità per incrementare significativamente le coperture vaccinali ottenendo profondi vantaggi sanitari, economici e sociali. Tuttavia, l'incremento delle coperture vaccinali potrebbe dover passare attraverso la somministrazione annuale di milioni di dosi di vaccino in una ristretta finestra temporale di pochi mesi ed è pertanto fondamentale programmare delle campagne vaccinali che considerino tali necessità ed eventualità. Il presente contributo ha analizzato, anche alla luce della letteratura nazionale e internazionale disponibile, i quattro principali *setting* da considerare nell'organizzazione di una siffatta campagna vaccinale, evidenziando come ciascun *setting* presenti importanti punti di forza e opportunità ma contemporaneamente debolezze e criticità (Tab. II).

È inoltre da considerare che alcuni *setting* potrebbero essere preferenziali in alcune regioni/aree rispetto ad altre, anche in relazione a peculiari reti di offerta territoriale o a particolari necessità ma anche in relazione agli obiettivi da perseguire e alle criticità esistenti.

È tra le altre cose da tener presente che, probabilmente, solo una integrazione dei diversi contesti vaccinali possa davvero permettere il raggiungimento di coperture vac-

Tab. II. Schema sinottico relativo a punti di forza/opportunità (F) e debolezze/criticità (C) dei diversi *setting* di vaccinazione presi in considerazione.

	Centro vaccinale	Scuola	Medici di famiglia	Farmacie
Età 2-5 anni	FFF	C	FFF	F/C
Età 6-10 anni	FF	FFF	FF	F
Età 11-14 anni	C	FFF	FF	FF
Età 14-18 anni	CC	FF	F	FFF
Costi	C	F/C	F	FF
Difficoltà organizzative	CC	CC	C	C
Credibilità del contesto	FF	C	FFF	FF
Alti volumi erogativi	C	FFF	F	FF
Gestione delle emergenze	FFF	F	FF	CCC
Organizzazione seduta vaccinale	FFF	FF	C	C
Locali adibiti alla vaccinazione	FFF	CC	F	CC
Anamnesi prevaccinale	FF	FF	FFF	CC
Competenze specifiche in ambito vaccinale	FFF	FFF	F	C
Flessibilità organizzativa alle esigenze dell'utenza	C	CCC	C	FFF
Capillarità territoriale	C	F	FF	FF

cinali elevate che, ribadiamo, necessiterebbero di decine di migliaia di vaccinazioni al giorno.

Infine, si deve considerare che i diversi *target* di età potrebbero beneficiare di differenti *setting* erogativi. Così, ad esempio, il pediatra di famiglia e i centri vaccinali potrebbero avere migliori *performances* nei confronti della popolazione infantile in età 2-5 anni, mentre tra i 6 e i 10 anni probabilmente tale *setting* potrebbe spostarsi su pediatri di famiglia e scuole e poi tra gli 11 e i 18 anni su scuole e farmacie.

Bibliografia

- [1] CDC. Available at <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html#:~:text=CDC%20estimates%20that%20influenza%20has,61%2C000%20deaths%20annually%20since%202010>
- [2] Heo JY, Song JY, Noh JY, Choi MJ, Yoon JG, Lee SN, Cheong HJ, Kim W.I.J. Effects of influenza immunization on pneumonia in the elderly. *Hum. Vaccines Immunother* 2017;1:1-6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1405200>
- [3] Esposito S, Molteni CG, Daleno C, et al. Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC Infect Dis* 2011;11:271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-271>
- [4] Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, et al. The universal influenza vaccination in children with Vaxigrip Tetra® in Italy: an evaluation of Health Technology Assessment. *J Prev Med Hyg* 2018;59(1 Suppl 1):E1-E86.
- [5] Munoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:72-8. <https://doi.org/10.1053/spid.2002.122992>
- [6] CDC. Disponibile presso <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/children.htm>
- [7] Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21:1769-75. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00070-7)
- [8] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.025>
- [9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_it.pdf
- [10] Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, Sovran J, Stephens D, Katz J. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine* 2012;30:4807-12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.011>
- [11] Gallagher N, Jessop L, Sartaj M, Johnston J. Impact of live attenuated influenza vaccination programme for healthy children in Northern Ireland: A comparison of seven influenza seasons, 2010/11-2016/17. *Vaccine* 2018;36:521-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.003>
- [12] Jhaveri R, Allyn K. A Feasibility Trial of Home Administration of Intranasal Vaccine by Parents to Eligible Children. *Clin Ther* 2017;39:204-211.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.018>
- [13] DemoIstat. <http://demo.istat.it>
- [14] Ryan KA, Filipp SL, Gurka MJ, Zirulnik A, Thompson LA. Understanding influenza vaccine perspectives and hesitancy in university students to promote increased vaccine uptake. *Heliyon* 2019;5:e02604. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02604>
- [15] Santibanez TA, Kahn KE, Bridges CB. Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? *Vaccine* 2018;36:7300-5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.042>
- [16] Jhaveri R. Live Attenuated Influenza Vaccine: Is Past Performance a Guarantee of Future Results? *Clin Ther*. 2018;40:1246-54. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.003>
- [17] Eichner M, Schwehm M, Eichner L, Gerlier L. Direct and indirect effects of influenza vaccination. *BMC Infect Dis* 2017;17:308. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2399-4>
- [18] Hill EM, Petrou S, Forster H, de Lusignan S, Yonova I, Keeling MJ. Optimising age coverage of seasonal influenza vaccination in England: A mathematical and health economic evaluation. *PLoS Comput Biol* 2020;16:e1008278. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008278>
- [19] Boccalini S, Bechini A, Moscadelli A, Paoli S, Schirripa A, Bonanni P. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in Europe: results from a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021 Apr 30. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1925110>
- [20] Amodio E, Tramuto F, Maringhini G et al. Are medical residents a “core group” for future improvement of influenza vaccination coverage in health-care workers? A study among medical residents at the University Hospital of Palermo (Sicily). *Vaccine* 2011;29:8113-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.033>
- [21] Restivo V, Orsi A, Ciampini S, Messano GA, Trucchi C, Ventura G, Casuccio A, Vitale F. How should vaccination services be planned, organized, and managed? Results from a survey on the Italian vaccination services. *Ann Ig* 2019;31(2 Suppl 1):45-53. <https://doi.org/10.7416/ai.2019.2276>
- [22] JCVI statement on the annual influenza vaccination programme - Extension of the programme to children 25 July 2012. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224775/JCVI-statement-on-the-annual-influenzavaccination-programme-25-July-2012.pdf
- [23] Bamberg B, Douglas T, Selgelid MJ, Maslen H, Giubilini A, Pollard AJ, Savulescu J. Influenza Vaccination Strategies Should Target Children. *Public Health Ethics* 2017;11:221-34. <https://doi.org/10.1093/phe/phx021>
- [24] Yoo BK, Schaffer SJ, Humiston SG, Rand CM, Goldstein NPN, Albertin CS, Concannon C, Szilagyi PG. Cost effectiveness of school-located influenza vaccination programs for elementary and secondary school children. *BMC Health Serv Res* 2019;19:407. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4228-5>
- [25] Calendario vaccinale per la vita. 4ª edizione 2019. Disponibile su <http://www.igienistionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>
- [26] Kassianos G, MacDonald P, Aloysius I, Reynolds A. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine* 2020;38:5747-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.065>
- [27] Kansagra SM, Papadouka V, Geevarughese A, Hansen MA, Konty KJ, Zucker JR. Reaching children never previously vaccinated for influenza through a school-located vaccination program. *Am J Public Health* 2014;104:e45-9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301671>
- [28] Benjamin-Chung J, Arnold BF, Kennedy CJ, Mishra K, Pokpongkiat N, Nguyen A, Jilek W, Holbrook K, Pan E, Kirley PD, Libby T, Hubbard AE, Reingold A, Colford JM Jr. . Evaluation of a city-wide school-located influenza vaccination program in Oakland, California, with respect to vaccination coverage, school absences, and laboratory-confirmed influenza: A matched cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003238. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003238>
- [29] Panaraj PS, Wang HL, Rivas H, Wiryawan H, Smit M, Green N, Aldrovandi GM, El Amin AN, Mascola L. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clin Infect Dis* 2014;59:325-32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu340>
- [30] Kim N, Mountain TP. Role of non-traditional locations for seasonal flu vaccination: Empirical evidence and evaluation. *Vaccine* 2017;35:2943-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.023>

- [31] Limper HM, Burns JL, Lloyd LM, Atilano J, Alexander KA, Caskey RN. Challenges to school-located vaccination: lessons learned. *Pediatrics* 2014;134:803-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1339>
- [32] Shukla, V.V., Shah, R.C. Vaccinations in Primary Care. *Indian J Pediatr* 2018;85:1118-27. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2555-2>
- [33] Shen SC, Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents. *Can Fam Physician* 2019;65:175-181.
- [34] Wheeler M, Bутtenheim AM. Parental vaccine concerns, information source, and choice of alternative immunization schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1782-9. <https://doi.org/10.4161/hv.25959>
- [35] R. Biezen, B. Brijnath, D. Grando, D. Mazza Management of respiratory tract infections in young children—a qualitative study of primary care providers’ perspectives. *Prim CareRespir Med* 2017;27(1). <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0018-x>
- [36] Biezen R, Grando D, Mazza D, Brijnath B. Why do we not want to recommend influenza vaccination to young children? A qualitative study of Australian parents and primary care providers. *Vaccine* 2018;36:859-65. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0018-x>
- [37] Accordo quadro tra governo, regioni, Federfarma e Assofarm per la somministrazione da parte dei farmacisti dei vaccini anti SARS-CoV-2 - 29 marzo 2021.
- [38] Czech M, Balcerzak M, Antczak A, Byliniak M, Piotrowska-Rutkowska E, Drozd M, Juszczak G, Religioni U, Vaillancourt R, Merks P. Flu Vaccinations in Pharmacies-A Review of Pharmacists Fighting Pandemics and Infectious Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7945. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217945>
- [39] Rosado H., Bates I. An Overview of Current Pharmacy Impact on Immunisation. A Global Report. Międzynarodowa Federacja Farmaceutyczna; Haga, Sweden, 2016.
- [40] Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, Bowles SK. Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016;34:5708-23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.085>

Valutazione etica dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana con il vaccino Fluenz Tetra®

MARIA LUISA DI PIETRO, EMANUELE LA GATTA
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Introduzione

L'influenza stagionale è un'infezione respiratoria acuta, causata da virus influenzali [1]. Tutti i gruppi di età possono essere colpiti, in proporzioni diverse di anno in anno, a seconda dei virus dominanti e del livello di immunità della popolazione [1, 2]. L'infezione influenzale può causare malattie di entità da lieve a grave, fino all'ospedalizzazione e/o alla morte: può causare infatti gravi complicanze, quali la polmonite batterica secondaria e le esacerbazioni di patologie croniche sottostanti, in particolare tra i gruppi ad alto rischio. Gli anziani appartengono a questa categoria: nei Paesi industrializzati la maggior parte dei decessi associati all'influenza si verifica tra le persone di età pari o superiore a 65 anni [1, 3, 4].

Si stima che l'impatto annuale globale delle epidemie influenzali provochi 3-5 milioni di casi di malattie gravi e circa 290.000-650.000 decessi per causa respiratoria [1]. A livello europeo i casi sintomatici annuali possono arrivare a 50 milioni, mentre il numero di decessi associati all'influenza è pari a 7.000-15.000 [2].

Negli Stati Uniti il 3-11% della popolazione si ammala di influenza ogni anno, a seconda della stagione.

Da uno studio riportato nel capitolo 3 emerge che, oltre ai soggetti ultrasessantacinquenni, anche i bambini con età pari a 5 anni presentano un tasso di ospedalizzazione aumentato rispetto alla popolazione adulta; inoltre, i pazienti di età inferiore a 2 anni presentano anche un'aumentata letalità.

A livello epidemiologico, i bambini hanno un ruolo fondamentale nella trasmissione dei virus influenzali, sia all'interno del nucleo familiare sia in ambiente scolastico, tanto da esserne considerati i principali propagatori [5-7]. Studiando le ultime dieci stagioni influenzali in Italia (capitolo 2), si evince che in ciascuna di esse le fasce pediatriche (0-4 e 5-14 anni) risultano essere significativamente più colpite da ILI (*Influenza-Like Illness*). Secondo i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americani i bambini hanno probabilità doppie di sviluppare un'infezione influenzale sintomatica rispetto agli adulti ultrasessantacinquenni: negli Stati Uniti, infatti, il tasso di attacco stratificato per fascia di età è stato pari al 9,3% per i bambini di 0-17 anni, all'8,8% per gli adulti di 18-64 anni e al 3,9% per gli adulti ultrasessantacinquenni [3]. In Italia, nelle dieci stagioni analizzate, il tasso di attacco stagionale è variato dal 14,2 al 43,6% nei bambini di 0-4 anni e dal 7,7 a 21% in

quelli di 5-14 anni. A livello virologico, il rischio maggiore di infezione da virus influenzali è stato osservato nei bambini di 6-10 anni (60,7%), seguiti da quelli di 11-18 anni (56,1%) e da quelli di 2-5 anni (50,7%). Il rischio di infezione nei bambini più piccoli (< 2 anni) è stato pari al 29% (capitolo 2). Visto il loro ruolo cruciale nella trasmissione dell'influenza, un ridimensionamento dell'influenza tra i bambini ridurrebbe fortemente la circolazione del virus all'interno dei nuclei familiari, degli ambienti frequentati da bambini e, di conseguenza, tra tutti i membri di una comunità.

Oltre a causare infezioni sintomatiche, malattie gravi e morti, le epidemie influenzali hanno anche un notevole impatto economico e produttivo sulla società a causa di: assenteismo scolastico o lavorativo, pressioni e costi sui servizi sanitari e sociali durante i periodi di massima diffusione della malattia [1, 2, 4, 6].

I virus influenzali sono virus a RNA, appartenenti alla famiglia *Orthomyxoviridae*, diffusi a livello globale [2]. Esistono 4 tipi di virus dell'influenza stagionale: A, B, C e D [1]. I virus A, che sono gli unici in grado di causare pandemie, sono ulteriormente classificati in sottotipi in base alle combinazioni delle glicoproteine di superficie emoagglutinina (da H1 a H18) e neuraminidasi (da N1 a N11). I sottotipi A attualmente circolanti nell'uomo sono A(H1N1) e A(H3N2). L'A(H1N1) viene anche indicato come A(H1N1)pdm09, in quanto ha causato la pandemia nel 2009 e ha successivamente sostituito totalmente il virus A(H1N1) che ha circolato fino al 2009. I virus B, che causano malattie più lievi e meno complicazioni rispetto ad alcuni virus A, non sono classificati in sottotipi, ma possono essere suddivisi in *lineages* antigenicamente distinti [1, 2]. I virus B attualmente circolanti appartengono ai ceppi B/Yamagata e B/Victoria. Il virus dell'influenza C viene rilevato meno frequentemente e, di solito, causa infezioni lievi: non ha, pertanto, grande rilevanza in termini di salute pubblica. I virus dell'influenza D colpiscono principalmente i bovini e non sono note infezioni a carico di esseri umani [1].

Dall'analisi delle ultime tre stagioni influenzali in Italia è emerso che esse sono state quelle a maggior incidenza di ILI e che sono state caratterizzate dalla co-circolazione di almeno due tipi/sottotipi virali: B/Yamagata e A(H1N1)pdm09 nella stagione 2017/2018, entrambi i sottotipi A nella stagione 2018/2019 e B/Victoria, insieme ai due sottotipi A, nella stagione 2019/2020 (capitolo 2).

La strategia più efficace per prevenire la malattia e le complicanze a essa correlate è la vaccinazione antinfluenzale [1, 2, 5]. Da più di 60 anni sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci. L'immunità derivante dalla vaccinazione diminuisce però nel tempo: si raccomanda pertanto che l'immunizzazione venga praticata annualmente [1, 3]. I vaccini antinfluenzali più comunemente usati nel mondo sono gli inattivati iniettabili [1, 2]. Nel 2011 è stato approvato nell'UE un vaccino antinfluenzale vivo attenuato per bambini e adolescenti [2]. Il vaccino antinfluenzale vivo attenuato è disponibile come spray nasale [1].

La maggior parte dei vaccini antinfluenzali sono progettati per colpire le proteine/antigeni di superficie HA di un virus influenzale. Il vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV) con formulazione di spray nasale ha come bersagli sia l'HA che l'NA di un virus influenzale [3]. Il vaccino antinfluenzale è più efficace quando c'è una buona corrispondenza tra gli antigeni dei virus circolanti e quelli contenuti nei vaccini: per questo motivo il GISA (Global Influenza Surveillance and Response System) monitora continuamente i virus influenzali circolanti nell'uomo e aggiorna la composizione dei vaccini contro l'influenza due volte l'anno [1].

Per la composizione del vaccino trivalente, vengono individuati i tre tipi di virus più rappresentativi in circolazione (due sottotipi di virus A e un virus B); a partire dalla stagione influenzale dell'emisfero settentrionale 2013-2014 si raccomanda anche un quarto componente. I vaccini quadrivalenti includono un secondo virus dell'influenza B, oltre ai virus contenuti nei vaccini trivalenti, e si prevede che forniscano una maggiore protezione contro le infezioni da virus dell'influenza B [1].

I primi vaccini antinfluenzali vivi attenuati trivalenti furono autorizzati in Russia negli anni '70 sulla base del ceppo A/Leningrad/134/47/57 (H2N2) adattato al freddo e continuarono a essere impiegati negli anni '80 [8]. I LAIV adattati al freddo sono stati autorizzati all'uso in bambini e adulti negli Stati Uniti dal 2003. I LAIV autorizzati negli Stati Uniti erano inizialmente raccomandati per individui di età compresa tra 5 e 49 anni e, successivamente, tra i 2 e i 49 anni [9]. Nel 2003 è stato introdotto negli USA FluMist®, un vaccino vivo attenuato somministrato per via nasale e prevalentemente rivolto ai bambini [8]. Il vaccino influenzale vivo attenuato trivalente (LAIV3), prodotto da AstraZeneca/MedImmune, è stato autorizzato in Europa dal 2010, commercializzato col nome di Fluenz® e rivolto a bambini di età compresa tra 2 e 18 anni [9]. Come specificato nel capitolo 5, il vaccino LAIV tetravalente (Q/LAIV), contenente due virus influenzali ricombinanti A e due virus ricombinanti B, è stato approvato dalla FDA nel 2012 e nel 2013 FluMist®, il vaccino LAIV3 già commercializzato negli Stati Uniti, è stato aggiornato e trasformato in Q/LAIV [8]. In Europa l'EMA ha approvato il Q/LAIV nel 2013 e l'utilizzo è cominciato dalla stagione influenzale 2014-2015.

Come riportato nel capitolo 5, nel giugno 2014, il Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione degli Stati Uniti (ACIP) ha raccomandato l'uso preferenziale di LAIV nei bambini sani con età compresa tra 2 e 8 anni

[10]. L'AIFA ha autorizzato l'utilizzo del vaccino LAIV con la delibera del 27/02/2014 [11]. Il vaccino LAIV quadrivalente (Q/LAIV) viene impiegato in Italia solo dalla stagione 2020/2021 e la Regione Lombardia lo ha utilizzato nella campagna vaccinale della popolazione pediatrica [12].

La domanda etica

Obiettivo dei programmi di HTA è valutare se introdurre una nuova tecnologia nel sistema sanitario o rivalutare – nel tempo – tecnologie sanitarie già esistenti alla luce di nuove evidenze. Accanto ai dati di efficacia, sicurezza, impatto economico e organizzativo, il processo di valutazione deve valutare anche l'impatto che una tecnologia sanitaria può avere sulla vita, salute e qualità di vita del paziente, sulla sua libertà di scelta e sulla possibilità di usufruirne [13]. Problematiche queste che sono proprie della riflessione etica e che – nel caso specifico della valutazione di Fluenz Tetra® – comprendono anche l'etica della prevenzione vaccinale.

Disporre di un vaccino immunogenico, efficace e sicuro, consente – infatti – di migliorare le condizioni di salute e la qualità della vita, di ridurre i costi diretti (assistenza sanitaria, trattamenti farmacologici, eventuale ricovero ospedaliero) e indiretti (perdita di giornate di lavoro/scuola in caso di insorgenza della patologia) e di tutelare le persone più vulnerabili anche attraverso il meccanismo di *herd immunity*. Perché, allora, una domanda etica sul ricorso a un vaccino? Non solo per la necessità di immettere sul mercato un prodotto immunogenico, efficace, sicuro, tollerato, risultato di un'adeguata sperimentazione clinica sulla popolazione *target*, ma anche per richiamare l'attenzione sull'importanza e sulla doverosità della prevenzione vaccinale come esercizio di una duplice responsabilità verso sé stessi e verso gli altri [14, 15].

Per questa valutazione etica in HTA, si fa riferimento a un approccio normativo [16] e a un modello di analisi che prevede tre passaggi (fasi):

- la raccolta e l'analisi dei dati di efficacia (immunogenicità, *efficacy*, *effectiveness*), sicurezza e tollerabilità della tecnologia sanitaria (*fase conoscitiva*);
- la valutazione dell'impatto della tecnologia sanitaria sulla vita, salute, qualità della vita, rispetto dell'autonomia e ricerca del bene comune (*fase valutativa*);
- l'elaborazione di un parere etico conclusivo. Le eventuali problematiche etiche andranno, poi, prese in considerazione nel momento in cui si dovrà valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia sanitaria in studio (*fase prescrittiva*) [17].

A. FASE CONOSCITIVA: LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO

Fluenz Tetra® è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato costituito da quattro ceppi, due di tipo A e due di tipo B, e le cui caratteristiche sono descritte nel capitolo 5. I ceppi influenzali sono attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla tem-

peratura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

Per la stagione 2021/2022, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente ottenuto in uova embrionate di pollo per l'emisfero settentrionale [18]:

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) -like virus;
- B/Washington/02/2019-like virus (lineage B/Victoria);
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineage B/Yamagata).

Il vaccino LAIV quadrivalente (Q/LAIV), somministrato con spray intranasale, è autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. Dalla stagione 2020-2021 il vaccino Q/LAIV è disponibile in Italia e, come già detto, la Regione Lombardia lo ha utilizzato nella campagna vaccinale della popolazione pediatrica. È stato somministrato ai bambini tra 2 e 6 anni e, in seguito, anche ai bambini e adolescenti da 6 a 18 anni.

I vantaggi ricercati con il ricorso a Fluenz Tetra® sono:

- una maggiore protezione contro i virus dell'influenza, grazie all'aggiunta di un secondo ceppo di virus B, rispetto al vaccino trivalente;
- una maggiore copertura vaccinale, grazie alla facilità di somministrazione consentita dalla formulazione spray che è meglio tollerata dalla popolazione pediatrica.

B. FASE VALUTATIVA

Nella fase valutativa, verranno analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a Fluenz Tetra®, i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita a seguito della vaccinazione antinfluenzale; le condizioni per favorire una scelta libera e responsabile da parte del soggetto interessato alla vaccinazione o di chi lo rappresenta legalmente in caso di minore; la possibilità di assicurare l'accesso alla vaccinazione a tutta la popolazione *target*.

B.1. Il rapporto rischi/benefici

Efficacia

Per essere scientificamente ed eticamente accettabile, una tecnologia sanitaria deve essere – innanzitutto – utile e presentare una *ratio* rischi prevedibili (sicurezza)/benefici ricercati (efficacia) favorevole. La protezione offerta dal vaccino viene valutata in base all'immunogenicità, all'efficacia teorica (*efficacy*) e all'efficacia "reale" (*effectiveness*) [19]. L'immunogenicità è la capacità dei vaccini di stimolare la risposta immune, mentre *efficacy* ed *effectiveness* fanno riferimento alla riduzione proporzionale dei casi di malattia rispettivamente nelle condizioni ideali (i.e., sperimentazione clinica randomizzata controllata) e nelle condizioni di "vita reale". Ciascuno di questi parametri può essere, inoltre, quantificato su scala assoluta (i.e. confronto con la non vaccinazione o con il placebo) o relativa (i.e., confronto con un altro vaccino).

Relativamente all'immunogenicità, come riportato nel capitolo 5, sono stati effettuati due studi che valutavano la non inferiorità immunologica del vaccino LAIV quadrivalente rispetto al trivalente, uno in soggetti adulti e

uno in soggetti pediatrici. Dai dati emersi da questi due studi, il LAIV quadrivalente si è dimostrato immunogenico e non inferiore ai vaccini trivalenti.

Per quanto concerne la *efficacy* del vaccino LAIV, al momento i dati pubblicati si riferiscono alla formulazione trivalente, in quanto ancora nessuno studio ha valutato la formulazione quadrivalente (capitolo 5).

Nella metanalisi prodotta nel 2008 da Rhorer et al., in cui si studiava la *efficacy* del vaccino LAIV nei bambini mai vaccinati prima contro l'influenza, emergeva che due dosi di LAIV avevano una *efficacy* in caso di corrispondenza antigenica pari al 77% nella popolazione *per-protocol* e al 75% nella popolazione *intention-to-treat*; la *efficacy* indipendentemente dalla corrispondenza antigenica era, invece, pari al 72% sia nella popolazione *per-protocol* sia nella popolazione *intention-to-treat*. Esaminando la situazione in bambini mai vaccinati prima e che avevano ricevuto una sola dose, la *efficacy* era pari a circa il 60% nella popolazione *per-protocol* e al 58% nella popolazione *intention-to-treat* in caso di corrispondenza antigenica, mentre pari al 59% nella popolazione *per-protocol* e al 56% nella popolazione *intention-to-treat* indipendentemente dalla corrispondenza antigenica. La *efficacy* in bambini precedentemente vaccinati era pari invece a 87% nella popolazione *per-protocol* e all'83% nella popolazione *intention-to-treat* in caso di corrispondenza antigenica, mentre i valori scendevano al 76% nella popolazione *per-protocol* e al 67% nella popolazione *intention-to-treat* indipendentemente dalla corrispondenza antigenica. Esaminando la *efficacy* ceppo-specifica in bambini vaccinati con due dosi, essa è risultata pari, in caso di corrispondenza antigenica, all'85% nei confronti di A/H1N1 (quindi pre-pandemia del 2009), al 76% contro A/H3N2 e al 73% contro il ceppo B. Indipendentemente dalla corrispondenza antigenica, invece, la *efficacy* era pari all'86% contro il ceppo A/H1N1, al 75% contro A/H3N2 e al 62% contro B. Studiando la *efficacy* nel gruppo dei bambini di età inferiore ai 36 mesi di vita, essa era pari al 74% in caso di corrispondenza antigenica e al 69% indipendentemente dalla corrispondenza antigenica [20]. Confrontando il vaccino LAIV con quello TIVe (*egg-grown Trivalent Influenza Vaccine*), Rhorer et al. hanno evidenziato un minor rischio di contrarre influenza nei bambini vaccinati con LAIV rispetto a quelli immunizzati con TIVe sia in caso di corrispondenza antigenica sia in modo indipendente dalla stessa (capitolo 5). Secondo lo studio del 2012 di Osterholm et al., la *efficacy* del LAIV in bambini di età compresa tra 6 mesi e 7 anni, analizzando 10 studi randomizzati controllati e prendendo in considerazione 12 stagioni influenzali, è stata pari all'83% (capitolo 5). La revisione sistematica di Caspard et al. del 2016, mirata a valutare la *efficacy* del LAIV sulla rivaccinazione, ha evidenziato che i tassi di attacco di influenza in bambini vaccinati con LAIV erano costantemente più bassi rispetto a chi aveva ricevuto placebo nelle due precedenti stagioni, con una stima di *efficacy* pari a circa l'87% per i ceppi influenzali antigenicamente simili e a circa il 77% contro tutti i ceppi influenzali. Le stime consolidate di *efficacy* contro ceppi influenzali antigenicamente

corrispondenti sono state pari circa al 93% per A/H1N1 e all'89% per A/H3N2; nei confronti di tutti i ceppi B l'*efficacy* era pari a circa il 41%, ma si alzava quando l'analisi era limitata ai ceppi B corrispondenti a quelli vaccinali [21] (capitolo 5). Più elevata è invece la *efficacy* nei confronti del ceppo B/Brisbane nella stagione 2015-2016 evidenziata dallo studio di Turner et al., in cui il valore si attesta all'81% [22].

Per quanto concerne la *effectiveness*, nella metanalisi di Pebody et al, del 2018, si riporta che nella stagione 2015-2016 il vaccino antinfluenzale LAIV ha avuto differenti valori di *effectiveness* a seconda dei Paesi e degli studi esaminati. In particolare, diversi studi negli Stati Uniti hanno riportato valori di *effectiveness* nei confronti del ceppo A(H1N1)pdm09, in bambini di età 2-17 anni, che andavano dal 3 al 50%, a seconda dello studio considerato. Studi condotti in Canada, Regno Unito e Germania, che ugualmente analizzavano la stagione influenzale 2015-2016, hanno, invece, fornito una *effectiveness* complessiva del Q/LAIV, nei confronti dei ceppi influenzali A e B e in bambini di età 2-17 anni, pari al 40-50% [9]. Uno studio condotto in Finlandia nella stagione influenzale 2015-2016 ha, invece, fornito evidenze di *effectiveness* da parte del Q/LAIV contro tutti i ceppi di influenza confermata in laboratorio nei bambini di 2 anni di età pari al 51% (capitolo 5). In uno studio del 2021, condotto nel Regno Unito, la vaccinazione con il LAIV ha dimostrato una *effectiveness*, nei confronti di casi pediatrici di influenza confermata in laboratorio, variabile tra il 27 e il 66% nelle stagioni che vanno dalla 2014-2015 alla 2018-2019. Per la stagione 2019-2020 la *effectiveness* in bambini di età 2-17 anni che avevano ricevuto il LAIV è risultata complessivamente del 45% (capitolo 5). Nello studio di Stuurman et al. del 2020, in cui si studiava la *effectiveness* di diversi vaccini nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio nella stagione 2018-2019, si è visto che il vaccino LAIV Fluenz Tetra®, in Finlandia, ha avuto una *effectiveness* pari al 36% per bambini nella fascia di età 2-6 anni. Nella stessa stagione, altri due studi hanno indagato la *effectiveness* di Fluenz Tetra® in Regno Unito e Inghilterra: nel primo studio, su bambini di età 2-17 anni nel *setting* dell'assistenza primaria, essa era pari a circa il 49%; nel secondo, su bambini di età 2-9 anni nel *setting* ospedaliero, era pari a circa il 52% [23]. Per quel che riguarda le ospedalizzazioni pediatriche, uno studio condotto in Inghilterra nel 2017 in bambini di età 2-6 anni ha dimostrato che la *effectiveness* del LAIV nei confronti delle ospedalizzazioni pediatriche dovute a casi confermati di influenza di qualsiasi ceppo, nella stagione 2015-2016, è stata pari al 55%. In un altro studio, condotto in Inghilterra nella stagione 2018-2019, è stato osservato che LAIV forniva protezione a bambini di età 2-17 anni nel prevenire casi di ospedalizzazione da influenza confermata in laboratorio con una *effectiveness* pari al 49% contro tutti i ceppi (capitolo 5). Uno studio condotto nel 2020 in Scozia in bambini di età 4-11 anni, ha dimostrato che la *effectiveness* del LAIV nei confronti delle ospedalizzazioni pediatriche dovute a casi confermati di influenza causata

da qualsiasi ceppo, nella stagione 2015-2016, è stata pari al 63% (capitolo 5).

Sicurezza

Come detto nel capitolo 5, confrontando i vaccini LAIV quadrivalente e trivalente dal punto di vista del profilo di sicurezza, emerge che eventi avversi al vaccino si verificano con frequenza simile.

In uno studio del 2016, condotto in Inghilterra, in cui si indagava la sicurezza del vaccino Fluenz Tetra® in seguito alla sua immissione in commercio, l'evento avverso maggiormente riscontrato è stata la congestione nasale, presente nel 43,4% dei casi. Altri eventi avversi molto comuni sono stati: malessere generale (22,6%), tosse (20,8%), inappetenza (13,3%), piressia, angina faringea. Eventi avversi meno comuni sono stati, invece: cefalea, dolori muscolari o articolari, nausea e vomito, respiro sibilante, epistassi, *rash* cutaneo e reazioni di ipersensibilità. Nei bambini di età compresa tra 2 e 4 anni, in particolare, si sono riscontrati molto comunemente degli aumenti nell'irritabilità (22,8%) e nella frequenza dei pianti (14%) [24].

B.2. La qualità della vita

Premesso che Fluenz Tetra® presenta un rapporto rischi/benefici favorevole, è importante conoscere anche il suo impatto sulla qualità di vita dei soggetti vaccinati. La qualità della vita viene valutata in base alla riduzione del carico di malattia, sofferenza e non autosufficienza, da una parte, e della sospensione/perdita di vita di relazione e di attività lavorativa o scolastica, dall'altra. Anche se non ci sono studi specifici sulla qualità della vita in soggetti sottoposti a vaccinazione con LAIV, la prevedibile riduzione dei casi di influenza e delle sue possibili complicanze dopo la somministrazione del vaccino depone senza dubbio per un suo miglioramento. Nel capitolo 6 si è visto che, confrontando un modello di vaccinazione con eQIV (*egg-grown Quadrivalent Influenza Vaccine*) sottoposto a tutte le fasce di età con uno in cui i bambini vengano invece sottoposti al vaccino LAIV quadrivalente, arrivando a una copertura pari al 40%, il guadagno medio di QALY (*Quality Adjusted Life Years*) sarebbe pari a 22.219, di cui il 93% dovuto a riduzione dei casi complicati e il 5,5% alla prevenzione della mortalità in tutte le fasce di età considerate. Questa analisi conferma che la vaccinazione antinfluenzale è un intervento preventivo a basso costo che produce benefici per la salute in tutti i gruppi di età [4]. Diversi studi hanno dimostrato che vaccinare contro l'influenza è sempre più efficace del non farlo. La vaccinazione produce, infatti, un risparmio sui costi nei bambini e nei pazienti ad alto rischio – in particolare gli anziani – dal punto di vista del *payer*, e nelle donne in gravidanza e nella popolazione generale dal punto di vista della società [6]. La vaccinazione antinfluenzale pediatrica, in particolare, può produrre benefici sia sanitari sia economici durante i periodi epidemici e pandemici: essa, infatti, protegge direttamente i bambini [4].

Nell'analisi effettuata nel capitolo 6, se si considerano solo gli esiti in bambini di età compresa tra 2 e 6 anni,

il programma di vaccinazione infantile con Q/LAIV determinerebbe un guadagno medio di 3.783 QALY, di cui il 20% dovuto alla prevenzione della mortalità generale. La vaccinazione pediatrica riduce anche la trasmissione dell'influenza all'interno della comunità – essendone i bambini stessi i principali diffusori –, andando a proteggere indirettamente i contatti suscettibili; allo stesso tempo, essa influisce sui costi a breve e lungo termine [5-7]. Una parte sostanziale dei benefici economici associati alla vaccinazione dei bambini è dovuta alla riduzione della perdita di lavoro dei genitori, in favore del prendersi cura dei figli malati [4].

L'introduzione del LAIV quadrivalente in Italia risulta fortemente costo-efficace e si prevede che un programma di vaccinazione antinfluenzale infantile con il vaccino LAIV quadrivalente prevenga, in modo significativo, il *burden* dell'influenza in tutte le fasce di età e che sia conveniente non solo per i bambini di età 2-6 anni, ma anche per l'intera popolazione: dal modello esaminato nel capitolo 6, infatti, la maggior parte del carico di malattia prevenuto grazie all'uso del vaccino LAIV quadrivalente si è osservato nelle fasce di età adulte e anziane, tramite protezione indiretta (capitolo 6).

B.3 Informazione e adesione

L'impiego preventivo, diagnostico o terapeutico di una tecnologia sanitaria va sempre subordinato all'adesione libera e responsabile da parte del soggetto interessato. Dopo un'informazione completa e comprensibile, va – infatti – rilevato il consenso o l'assenso in caso di minore in grado di esprimere la propria adesione al trattamento. Un consenso legalmente valido e moralmente accettabile deve essere specifico, libero e consapevole. Il soggetto interessato deve conoscere il trattamento, i benefici ricercati, i rischi prevedibili e le eventuali alternative. Nel caso delle vaccinazioni, le questioni sul consenso informato sono riconducibili a quelle generali di altri trattamenti sanitari, anche se vanno tenuti presenti alcuni elementi specifici. Innanzitutto, la dimensione di massa che accompagna la somministrazione dei vaccini non deve indurre i medici ad acquisire il consenso o l'assenso in modo approssimativo, né a somministrare i vaccini in modo poco attento senza valutare le condizioni fisiche e mentali del soggetto da vaccinare. Per i minori, va tenuta presente anche la possibilità di un loro dissenso alla vaccinazione, che potrebbe anche non coincidere con la volontà espressa dai genitori.

È, pertanto, necessario che la somministrazione di Fluenz Tetra® sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato. In tal senso, come visto nel capitolo 8, non è da sottovalutare l'opportunità offerta dalla vaccinazione all'interno dei centri vaccinali delle aziende sanitarie, dal momento che essi consentirebbero una migliore interazione coi genitori e un *counselling* più approfondito. I medici dovranno spiegare ai genitori e al minore i benefici della vaccinazione rispetto alla possibilità di contrarre la patologia e la responsabilità morale di accedere alla vaccinazione per proteggere sé stessi e i soggetti più vulnerabili [25].

B.4. L'equità nell'accesso alla vaccinazione

Un vaccino con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole deve essere messo a disposizione di tutti coloro che rispondono ai criteri stabiliti in base alle evidenze acquisite con i *trial* clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità potrebbe porre, però, il problema se sia possibile garantire questo trattamento a tutti. Quali sono i criteri etici, che dovrebbero guidare una scelta che sia giusta? Assicurare giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (*principio di equità*), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). Ne consegue che:

- l'unità di misura nella scelta deve essere il soggetto interessato;
- la sua vita/salute è il bene da tutelare;
- la giustizia è lo strumento per tutelare questo bene.

In questa ottica, la valutazione del rapporto rischi/benefici di un trattamento deve sempre precedere la valutazione del rapporto costi/benefici.

Nella valutazione costo/efficacia di un vaccino vanno presi in considerazione – da una parte – i costi della eventuale patologia e – dall'altra – i costi del trattamento per il SSN (Sistema Sanitario Nazionale). Nel caso di un vaccino antinfluenzale, vanno analizzati sia i costi diretti in caso di comparsa della patologia (visite ambulatoriali, ospedalizzazione, procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici, ecc.) e per la campagna vaccinale (acquisto e somministrazione dei vaccini), sia i costi indiretti (perdita di giorni di lavoro per pazienti e *caregivers*) e i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia).

Come emerso nel capitolo 3, il costo medio delle epidemie stagionali influenzali in Italia tra la stagione 1999-2000 e la stagione 2009-2010 si è attestato a 156.555.103€. Guardando invece al costo di ogni infezione influenzale in bambini di età fino a 14 anni nella stagione 2008-2009, esso è ammontato a 131.70€. Suddividendo i bambini in classi di età, si vede che in coloro con meno di 2 anni, il costo medio totale è stato pari a 153.20€; nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni il costo medio totale è stato 148.10€; nei bambini di età tra i 6 e i 14 anni, il costo medio totale è stato pari a 73.90€. La differenza maggiore tra questi valori è data dai costi di ospedalizzazione e, soprattutto, dalle giornate produttive perse da parte dei genitori dei bambini, che diminuiscono al crescere dell'età del paziente infetto: sono quindi i costi indiretti la componente maggioritaria. Da questi dati appare chiaro come in Italia il *burden* economico dovuto all'influenza in età pediatrica sia rilevante e che, pertanto, una copertura vaccinale in tale età sarebbe auspicabile, a maggior ragione nei bambini di età inferiore ai 5 anni.

Considerazioni conclusive

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che Fluenz Tetra® è efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza nella popolazione in età compresa tra

2 e 18 anni, in cui induce una ottima risposta anticorpale 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 morbosità/mortalità sia nella suddetta popolazione sia – per effetto della *herd immunity* – in altre fasce di età dovrebbero spingere a rendere accessibile la vaccinazione in modo gratuito su tutto il territorio nazionale. Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è – quindi – complessivamente positivo. I *decision-makers* dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti: (i) la necessità di predisporre dei colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento; (ii) una particolare attenzione nell'informazione e nella rilevazione dell'assenso dei minori in grado di esprimere la propria volontà; (iii) la verifica di un uguale accesso al vaccino della popolazione; (iv) un'adeguata attenzione ai controlli di farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Influenza (Seasonal). Disponibile al sito: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (ultimo accesso: 30/06/2021).
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Disponibile al sito: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> (ultimo accesso: 30/06/2021).
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Key Facts About Influenza (Flu) . Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm> (ultimo accesso: 30/06/2021).
- [4] Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21:1769-75. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00070-7)
- [5] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23:1540-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.025>
- [6] D'Angiolella LS, Lafranconi A, Cortesi PA, Rota S, Cesana G, Mantovani LG. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita* 2018;54:49-57. https://doi.org/10.4415/ANN_18_01_10
- [7] Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, Macartney KK. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. *Clin Infect Dis* 2017;65:719-728. <https://doi.org/10.1093/cid/cix420>
- [8] Hawkworth A, Lockhart R, Crowe J, Maeso R, Ritter L, Dibben O, Bright H. Replication of live attenuated influenza vaccine viruses in human nasal epithelial cells is associated with H1N1 vaccine effectiveness. *Vaccine* 2020;38:4209-18. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.004>
- [9] Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child* 2018;103:101-5. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312165>
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-43. Erratum in: *MMWR Recomm Rep* 2013;62:906.
- [11] Gazzetta Ufficiale. Delibera del 27 febbraio 2014. Disponibile al sito: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=0&art.flagTipoArticolo=0&art.codiceRedazionale=14A02080&art.idArticolo=1&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo1=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=2014-03-18&art.progressivo=0 (ultimo accesso: 03.08.2021).
- [12] Regione Lombardia. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021: indicazioni in merito alla campagna antinfluenzale in Regione Lombardia. Protocollo G1.2020.0033733 del 08/10/2020. Disponibile al sito: <https://www.sicupp.org/images/stories/sicupp/2020/sapere-fare/regione-lombardia-vaccino-anti-influenzale-8-ottobre-2020.pdf> (ultimo accesso: 03.08.2021).
- [13] ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:71-6. <https://doi.org/10.1017/s0266462304000819>
- [14] Di Pietro ML, Refolo P, González-Melado FJ. Sobre la "responsabilidad" de la Vacunación. *Cuad Bioet* 2012;23:323-36.
- [15] González-Melado FJ, Di Pietro ML. La vacuna frente a la COVID-19 y la confianza institucional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020 Sep 10. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.08.001>
- [16] Sacchini D, Viridis A, Refolo P, Pennacchini M, de Paula IC. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos* 2009;12:453-7. <https://doi.org/10.1007/s11019-009-9206-y>
- [17] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004;23:1-11.
- [18] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Disponibile al sito: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 14.06.2021).
- [19] Banaszekiewicz A, Radzikowski A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity--are not the same in vaccinology. *World J Gastroenterol* 2013;19:7217-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.7217>
- [20] Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27:1101-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.093>
- [21] Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx111. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx111>
- [22] Turner PJ, Abdulla AF, Cole ME, Javan RR, Gould V, O'Driscoll ME, Southern J, Zambon M, Miller E, Andrews NJ, Höschler K, Tregoning JS. Differences in nasal immunoglobulin A responses to influenza vaccine strains after live attenuated influenza vaccine (LAIV) immunization in children. *Clin Exp Immunol*. 2020;199:109-18. <https://doi.org/10.1111/cei.13395>
- [23] Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M; DRIVE Public Partners. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020;38:6455-63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.063>
- [24] McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016;39:323-33. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0384-7>
- [25] Di Pietro ML, Poscia A, Teleman AA, Maged D, Ricciardi W. Vaccine hesitancy: parental, professional and public responsibility. *Ann Ist Super Sanità* 2017;53:157-62. https://doi.org/10.4415/ANN_17_02_13

Punti chiave per il decisore

SARA BOCCALINI¹, ELENA PARIANI^{2,3}, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{4,5}, CHIARA DE WAURE⁶, DONATELLA PANATTO^{3,7}, DANIELA AMICIZIA^{3,7}, PIERO LUIGI LAI^{3,7}, CATERINA RIZZO⁸, EMANUELE AMODIO⁹, FRANCESCO VITALE⁹, ALESSANDRA CASUCCIO⁹, MARIA LUISA DI PIETRO⁴, CRISTINA GALLI², LAURA BUBBA², LAURA PELLEGRINELLI², LEONARDO VILLANI⁴, FLORIANA D'AMBROSIO⁴, MARTA CAMINITI⁶, ELISA LORENZINI⁶, PAOLA FIORETTI⁶, ROSANNA TINDARA MICALE⁷, DAVIDE FRUMENTO⁷, ELISA CANTOVA⁷, FLAVIO PARENTE⁷, GIACOMO TRENTO⁷, SARA SOTTILE¹⁰, ANDREA PUGLIESE¹⁰, MASSIMILIANO ALBERTO BIAMONTE¹, DUCCIO GIORGETTI¹, MARCO MENICACCI¹, ANTONIO D'ANNA⁹, CLAUDIA AMMOSCATO⁹, EMANUELE LA GATTA⁴, ANGELA BECHINI¹, PAOLO BONANNI¹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; ² Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; ³ Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili CIRI-IT, Italia; ⁴ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ⁵ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), spin off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ⁶ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia; ⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia; ⁸ Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia; ⁹ Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia; ¹⁰ Università degli Studi di Trento, Trento, Italia

Il problema di salute: l'epidemiologia dell'influenza in Italia nella popolazione giovanile

- Nell'ultimo decennio, in Italia, in tutte le stagioni invernali, la popolazione più giovane (< 15 anni) è stata quella maggiormente colpita da sindromi influenzali all'interno della comunità.
- Il tasso di attacco stagionale delle sindromi influenzali è stato mediamente del 22% nei bambini più piccoli (< 4 anni) e del 14% nei bambini in età scolare (5-14 anni), con variazioni da stagione a stagione, ma sempre almeno due volte più elevato rispetto alla popolazione adulta.
- Il rischio di infezione da virus influenzali (calcolato come la proporzione di casi di ILI con diagnosi di influenza confermata da laboratorio) è risultato sempre più grande nella fascia d'età 5-14 anni, con un valore medio di 61,4%, mentre nella classe d'età 0-4 anni il rischio di infezione è stato mediamente del 42%.
- Il rischio di infezione da virus influenzali più elevato è stato osservato nei bambini di 6-10 anni (61%), seguiti dalla classe d'età 11-18 anni (56%) e da quella 2-5 anni (51%).
- Il rischio di infezione nei bambini più piccoli (< 2 anni) è risultato pari al 29%, probabilmente perché più agenti patogeni sono coinvolti nell'insorgenza delle sindromi influenzali.
- Complessivamente, i bambini giocano un ruolo fondamentale nella trasmissione dei virus influenzali sia all'interno del nucleo familiare ma anche in ambiente scolastico, costituendo i *driver* delle epidemie stagionali.

L'impatto clinico ed economico (*disease burden*) dell'influenza nella popolazione giovanile

- I bambini nei primi due anni di vita o che hanno patologie preesistenti, in particolare malattie neuromuscolari, disfunzioni renali croniche, malattie respiratorie croniche e malattie cardiache, sono a maggior rischio di complicanze e ospedalizzazioni da influenza.
- Le complicanze respiratorie legate all'influenza possono riguardare tanto il tratto respiratorio inferiore che superiore. La polmonite si registra in una percentuale variabile di casi, da meno dell'1% se consideriamo i pazienti osservati in contesto territoriale, fino a oltre un terzo dei casi tra coloro che sono ospedalizzati. Le complicanze extra-respiratorie possono interessare distretti diversi, ma l'otite media acuta rappresenta la forma più comune essendo registrata in almeno un decimo dei bambini affetti da influenza.
- I tassi di ospedalizzazione per polmonite e influenza in età pediatrica raggiungono valori inferiori solo a quelli della classe degli ultrasessantacinquenni.
- La letalità dell'infezione e i tassi di mortalità per influenza sono bassi ma si registra comunque, anche in età pediatrica, un eccesso di mortalità legato a influenza.
- Il costo medio totale per l'influenza è pari a circa € 130 ma aumenta nei bambini al di sotto dei due anni e tra due e cinque anni in ragione della maggior frequenza di complicanze. Il costo totale è prevalentemente dovuto alle visite pediatriche, alle ospedalizzazioni e, soprattutto, alla perdita di produttività per le giornate di lavoro perse dai genitori.
- La presenza di sintomatologia severa o lo sviluppo di complicanze determinano un aumento di circa tre volte del costo medio per singolo episodio di influenza.

Vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia per la popolazione giovanile

- Attualmente in Italia per l'immunizzazione attiva contro l'influenza degli infanti, dei bambini e degli adolescenti sono disponibili vaccini inattivati quadrivalenti prodotti su uova (QIVe), un vaccino inattivato quadrivalente prodotto su linea cellulare Madin Darby Canine Kidney (MDCK) (QIVc) e un vaccino quadrivalente vivo attenuato (Q/LAIV).
- Tutti i vaccini quadrivalenti contengono gli antigeni di due sottotipi di virus A: A/H1N1 e A/H3N2 ed entrambi i *lineage* B (B/Victoria e B/Yamagata), aggiornati di anno in anno a seconda delle raccomandazioni dell'OMS per l'Emisfero Nord.
- In Italia sono autorizzati 3 vaccini QIVe: Vaxigrip Tetra® e Fluarix Tetra® (vaccini inattivati split contenenti virus frammentati) e Influvac® (vaccino inattivato antigene di superficie).
- Fluarix Tetra® e Vaxigrip Tetra® sono indicati per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 6 mesi di età. Il ciclo vaccinale prevede 1 dose nei soggetti di età ≥ 9 anni e nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 9 anni precedentemente vaccinati. Per bambini di età compresa tra 6 mesi e 9 anni mai vaccinati è prevista una seconda dose a distanza di almeno 4 settimane. I vaccini sono somministrati con iniezione intramuscolare.
- Influvac® è indicato per i soggetti di età > 3 anni ed è somministrato in singola dose con iniezione intramuscolare o sottocutanea profonda.
- Nella popolazione pediatrica, gli studi clinici controllati relativi ai QIVe hanno dimostrato la non inferiorità immunogenica nei confronti dei ceppi in comune con i TIVe di confronto e la superiorità rispetto al ceppo B non condiviso. Il profilo clinico di sicurezza e reattogenicità è risultato sovrapponibile con quello dei TIVe.
- Nei soggetti di età < 9 anni, i QIVe hanno dimostrato di essere efficaci con stime comprese in un *range* 24-100% a seconda dell'*outcome* considerato. L'efficacia è generalmente più alta nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio di media/severa entità clinica rispetto a quella di qualsiasi entità.
- Nella popolazione pediatrica, gli studi clinici controllati su QIVc hanno dimostrato la non inferiorità immunogenica nei confronti dei ceppi in comune con i TIVc di confronto e la superiorità rispetto al ceppo B non condiviso. Il profilo clinico di sicurezza e reattogenicità è risultato sovrapponibile con quello dei TIVc. Inoltre, è stata dimostrata la non inferiorità di TIVc rispetto ai TIVe e di QIVc rispetto a QIVe.
- Gli unici dati di efficacia assoluta di QIVc, riportati in uno studio clinico controllato, riportano stime pari al 54,63% per la fascia di età 2-18 anni e del 54,03% nella fascia di età 3-18 anni relativamente alla prevenzione di casi di influenza confermati in laboratorio.
- Misurare accuratamente l'*effectiveness* è molto complesso a causa delle numerose variabili che condizionano la stima come: l'*outcome* prescelto (ad es. influenza confermata in laboratorio, ILI, ospedalizzazione per influenza/polmonite, ecc.), la metodologia di laboratorio utilizzata per la ricerca del virus influenzale, l'intensità della stagione influenzale e la similitudine dei ceppi circolanti con quelli vaccinali.
- Gli studi di *effectiveness* assoluta riferiti ai QIVe hanno evidenziato stime comprese tra il 30,3 e 83,9% considerando come *outcome* l'influenza confermata in laboratorio.
- Nessuno studio ha valutato l'*effectiveness* assoluta di QIVc nella popolazione pediatrica.
- Generalmente, QIVc ha mostrato valori di *effectiveness* relativa superiori ai QIVe nella popolazione pediatrica.
- I vaccini QIVe si sono dimostrati sicuri e ben tollerati non mostrando alcuna differenza statisticamente significativa in comparazione con le formulazioni trivalenti.
- Il vaccino QIVc ha mostrato un soddisfacente livello di sicurezza e tollerabilità non evidenziando differenze rispetto alla formulazione trivalente e ai vaccini QIVe.
- L'ottimo livello di sicurezza dei vaccini inattivati nella popolazione pediatrica è stato confermato dalle sorveglianze *post-marketing*.

Immunogenicità, efficacia, *effectiveness* e sicurezza del vaccino vivo attenuato Fluenz Tetra®

- Il vaccino vivo attenuato (LAIV) quadrivalente (Q/LAIV) è autorizzato per la profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali sono attenuati in modo da non causare influenza, sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, capaci di replicarsi nella mucosa nasale ma non nel tratto respiratorio inferiore.
- Il vaccino Q/LAIV è somministrato per via intranasale. Nei bambini e adolescenti di età superiore a 24 mesi è somministrato in singola dose da 0,2 ml suddivisa nelle due narici (0,1 ml somministrati per ogni narice). Nei bambini non precedentemente vaccinati è raccomandata una seconda dose ad almeno 4 settimane dalla prima. Occorre considerare anche la strategia messa in atto dal Regno Unito e dalla Lombardia per la stagione 2020/2021 dove si evidenzia la possibilità di somministrare una sola dose anche ai bambini mai vaccinati al fine di avere a disposizione un numero maggiore di dosi per raggiungere coperture vaccinali più elevate con conseguente beneficio sull'intera collettività.
- In Europa, il vaccino LAIV è autorizzato dal 2011 e la formulazione quadrivalente è disponibile dalla stagione influenzale 2014/2015.
- In Italia, nella stagione 2020/2021 il vaccino Q/LAIV è stato utilizzato in Lombardia per la campagna vac-

cinale della popolazione pediatrica e dalla stagione 2021/2022 sarà disponibile sull'intero territorio nazionale.

- Il vaccino LAIV suscita risposte immunitarie sia umorali sia cellulari offrendo una risposta immunitaria più ampia rispetto a quella stimolata dal vaccino inattivato, in particolare evocando risposte sia umorali che cellulose-mediate nelle vie aeree superiori.
- Lo studio clinico controllato pivotale del vaccino Q/LAIV ha dimostrato un buon livello di immunogenicità e la non inferiorità rispetto ai 2 T/LAIV di confronto per tutti i ceppi (i limiti superiori di tutti gli IC 95% sono risultati $\leq 1,5$) condivisi e la superiorità per il ceppo B non condiviso. Tale dimostrazione ha reso possibile il trasferimento dei dati derivanti degli studi clinici e osservazionali condotti sulla formulazione trivalente al preparato tetravalente.
- Dal momento che non è disponibile un correlato di protezione specifico per valutare con precisione il livello di immunogenicità dei vaccini LAIV gli studi clinici controllati si sono focalizzati sulla valutazione dell'efficacia nel prevenire casi di influenza confermata in laboratorio.
- I dati di efficacia assoluta e relativa attualmente disponibili si riferiscono alla formulazione trivalente (T/LAIV). In tutti gli studi è stato evidenziato un minor rischio di contrarre influenza nei bambini vaccinati con T/LAIV rispetto a quelli immunizzati con TIV per i ceppi antigenicamente simili e per i ceppi indipendentemente dalla somiglianza antigenica.
- I dati attualmente disponibili di *effectiveness* si riferiscono fino alla stagione 2013/2014 alla formulazione trivalente, successivamente al vaccino quadrivalente. Misurare accuratamente l'*effectiveness* è molto complesso a causa delle numerose variabili che condizionano la stima come: l'*outcome* prescelto (ad es. influenza confermata in laboratorio, ILI, ospedalizzazione per influenza/polmonite, ecc.), la metodologia di laboratorio utilizzata per la ricerca del virus influenzale, l'intensità della stagione influenzale e la similitudine dei ceppi circolanti con quelli vaccinali.
- Gli studi interventistici condotti a livello comunitario hanno dimostrato che la vaccinazione dei bambini in età scolare con il vaccino LAIV fornisce una protezione diretta contro l'influenza e, in alcuni casi, determina un beneficio indiretto anche in altri gruppi di popolazione.
- I programmi di vaccinazione nelle scuole dove era raggiunta una copertura vaccinale di circa il 50% con il vaccino LAIV hanno dimostrato un'*effectiveness* diretta contro la malattia influenzale.
- Dieci studi hanno investigato l'*effectiveness* indiretta dei programmi di vaccinazione condotti in ambito scolastico nei confronti della malattia influenzale. 8 studi che hanno raggiunto tassi di copertura vaccinale di circa il 40-50%, hanno dimostrato un effetto positivo, evidenziando che vaccinare i soggetti in età scolare con LAIV determina una riduzione della malattia influenzale in altri gruppi di popolazione.

- Per quanto riguarda i dati di *effectiveness* del vaccino Q/LAIV essi provengono essenzialmente da studi osservazionali condotti in Inghilterra dalla stagione 2014/2015 con stime variabili comprese in un range tra 26,9 e 65,8 nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio che richiedevano consulenza medica alle cure primarie.
- Il vaccino Q/LAIV è sicuro e ben tollerato come dimostrato dai risultati ottenuti dagli studi clinici controllati condotti sia con la formulazione trivalente che quadrivalente e dalle sorveglianze *post-marketing*.
- Il livello di sicurezza di Q/LAIV è risultato comparabile con il profilo di sicurezza del vaccino trivalente a eccezione della febbre più comunemente riferita dopo la prima dose di Q/LAIV rispetto alle formulazioni trivalenti (5,1% vs 3,1%). La febbre alta $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ è stata riportata infrequentemente.
- Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono: rinorrea, tosse e mal di gola, riferite con maggiore frequenza dopo la prima dose rispetto alla seconda.
- Il profilo di sicurezza è stato valutato anche in soggetti con asma e infezioni ricorrenti, non evidenziando cambiamenti nel controllo della malattia rispetto al periodo pre-vaccinazione.

Valutazione economica dell'introduzione del vaccino antinfluenzale vivo attenuato (Fluenz Tetra®) nella popolazione giovanile italiana (2-6 anni)

- È stato sviluppato primo modello dinamico italiano per valutare la costo-efficacia delle strategie di Sanità Pubblica nel campo della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione pediatrica.
- L'introduzione del vaccino quadrivalente vivo attenuato (qLAIV) in Italia permetterebbe (in una stagione media) di evitare circa 3.246.240 casi di influenza e 1.038.060 visite mediche e accessi in Pronto Soccorso.
- Il nuovo vaccino è anche associato a una notevole protezione di comunità in tutte le altre fasce di età, soprattutto quelle adulte e anziane.
- Dal punto di vista economico, l'introduzione del vaccino qLAIV in Italia è altamente costo-efficace.
- L'ottimo profilo di costo-efficacia è confermato nell'analisi di sensibilità.
- Il presente modello dimostra che l'introduzione del vaccino qLAIV in Italia può essere associato a una significativa riduzione del *burden* dell'influenza stagionale e ha un ottimo profilo di costo-efficacia e quindi è raccomandabile dal punto di vista di Sanità Pubblica.

La vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile: attuali strategie e raccomandazioni in Italia e nel mondo

- Il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 non raccomanda la vaccinazione antinfluenzale universale pediatrica per i bambini sani.

- Nella Circolare Ministeriale per la stagione influenzale 2021-2022 è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale universale per tutti i soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni. Non sono fornite specifiche indicazioni di utilizzo preferenziale per i vaccini disponibili in base alle indicazioni di età del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Il Calendario Vaccinale per la Vita del 2019 raccomanda l'estensione della vaccinazione antinfluenzale ai bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni con vaccino quadrivalente. Non effettua valutazioni sul vaccino vivo attenuato (non disponibile in Italia al momento della stesura del documento).
- Negli ultimi anni la vaccinazione universale pediatrica contro influenza è stata introdotta in alcuni Paesi europei, nel Regno Unito e in altre nazioni a livello globale con diverse formulazioni vaccinali.
- La letteratura internazionale mostra evidenze di impatto positivo diretto e indiretto della vaccinazione universale pediatrica nei paesi in cui è stata adottata tale strategia.
- Il Regno Unito ha raccomandato la vaccinazione antinfluenzale pediatrica con il vaccino vivo attenuato.
- L'esperienza del Regno Unito dimostra l'efficacia della vaccinazione pediatrica e adolescenziale con il vaccino vivo attenuato in termini di benefici diretti e indiretti sulla popolazione.

Impatto organizzativo della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione giovanile (2-18 anni)

- Incrementare la copertura vaccinale antinfluenzale della popolazione giovane potrebbe portare importanti vantaggi sanitari, sociali ed economici.
- Il raggiungimento delle coperture vaccinali *target* tuttavia necessita di un importante incremento dei volumi di attività vaccinali che espone a dei rischi di sostenibilità.
- Risulta pertanto fondamentale, su base territoriale, identificare i *setting* erogativi e i principali possibili scenari organizzativi in grado di garantire il raggiungimento degli obiettivi delle campagne vaccinali.
- In tal senso, si prospetta il possibile coinvolgimento di 4 principali *setting*: centri di vaccinazione, scuole, medici di famiglia e farmacie.
- Ciascuno dei 4 *setting* presenta punti di forza e opportunità ma anche debolezze e criticità.
- Il possibile coinvolgimento, totalitario o parcellare, di ognuno dei 4 *settings* considerati dovrebbe per-

tanto essere orientato alla luce dei fattori considerati ma anche sulla base di elementi di programmazione e organizzazione loco-regionale.

Valutazione etica dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana con il vaccino Fluenz Tetra®

- Nell'ambito di un programma di HTA, il processo di valutazione deve tenere presente anche l'impatto che una tecnologia sanitaria può avere sulla vita, salute e qualità di vita del paziente, sulla sua libertà di scelta e sulla possibilità di usufruirne.
- La valutazione etica ha fatto riferimento a un approccio normativo e a un modello di analisi che prevede tre passaggi (fasi): conoscitiva; valutativa; prescrittiva.
- Nella fase valutativa, sono stati analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a Fluenz Tetra®, i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita a seguito della vaccinazione; le condizioni per favorire una scelta libera e responsabile da parte del soggetto interessato alla vaccinazione o di chi lo rappresenta legalmente in caso di minore e del minore stesso; la possibilità di assicurare l'accesso alla vaccinazione a tutta la popolazione *target*.
- Dalla valutazione etica è emerso che Fluenz Tetra® è efficace nella protezione contro l'infezione da virus dell'influenza nella popolazione in età compresa tra 2 e 18 anni, in cui induce una ottima risposta anticorpale 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 morbosità/mortalità sia nella suddetta popolazione sia – per effetto della *herd immunity* – in altre fasce di età dovrebbero spingere a rendere accessibile la vaccinazione in modo gratuito su tutto il territorio nazionale. Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è – quindi – complessivamente positivo.
- I *decision-makers* dovranno porre particolare attenzione ai seguenti aspetti: (i) la necessità di predisporre dei colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento; (ii) una particolare attenzione nell'informazione e nella rilevazione dell'assenso dei minori in grado di esprimere la propria volontà; (iii) la verifica di un uguale accesso al vaccino della popolazione; (iv) un'adeguata attenzione ai controlli di farmacovigilanza.

Conclusioni

SARA BOCCALINI, PAOLO BONANNI

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

Le evidenze scientifiche raccolte dall'HTA evidenziano come la popolazione giovanile sia quella che risulta maggiormente colpita da sindromi influenzali all'interno della comunità (con un tasso di attacco stagionale sempre almeno due volte più elevato rispetto alla popolazione adulta). Inoltre, i bambini rappresentano i principali *driver* dell'influenza. Infine, sebbene l'influenza sia una condizione autolimitante nella maggior parte dei soggetti, anche in età pediatrica è associata a un importante impatto sia clinico che economico a causa della sua elevata frequenza e delle sue potenziali complicanze, con notevoli costi diretti e indiretti.

L'influenza nella popolazione giovanile può essere prevenuta con la vaccinazione. In particolare, Fluenz Tetra® risulta essere un vaccino efficace nei giovani di età compresa tra 2 e 18 anni, in cui induce una elevata risposta anticorpale con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Inoltre, Fluenz Tetra® ha dimostrato anche un'elevata efficacia sul campo (ad es. nel Regno Unito).

Dal punto di vista economico la vaccinazione antinfluenzale pediatrica permette di ridurre notevolmente i costi sia diretti che indiretti dell'influenza, sia per la fascia pediatrica ma anche per il resto della popolazio-

ne. In particolare, l'introduzione della vaccinazione con Fluenz Tetra® in Italia risulta essere una strategia altamente costo-efficace e può costituire una valida alternativa per la prevenzione dell'influenza stagionale nella popolazione pediatrica di età compresa fra 2 e 6 anni. Questa strategia è supportata dalla facilità di utilizzo (somministrazione spray intranasale) che può permettere la somministrazione in diversi tipi di *setting* (centri di vaccinazione, scuole, medici di famiglia, farmacie o *setting* non convenzionali).

Infine, dal punto di vista etico, i vantaggi della vaccinazione antinfluenzale pediatrica in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbosità/mortalità sia nella popolazione giovanile sia, per effetto dell'immunità di gregge, su tutta la popolazione (in particolare gli anziani) dovrebbero spingere a rendere accessibile la vaccinazione in modo gratuito su tutto il territorio nazionale.

In conclusione, le evidenze scientifiche raccolte nell'HTA dimostrano i rilevanti possibili benefici della vaccinazione universale antinfluenzale pediatrica, in particolare con il vaccino Fluenz Tetra®.