

POPULAR
SCIENCE

Vaccini



Antinfluenzale quadrivalente

UNA SCELTA DI VALORE A TUTTE LE ETÀ

SOMMARIO



VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE

4

NECESSITÀ DI
UNA DECISA
AZIONE PER
AUMENTARE
LE COPERTURE
VACCINALI: I DATI
DELLA STAGIONE
EPIDEMICA
2017/2018

6

EFFICACIA E
SICUREZZA
CONFERMATE
ANCHE NEI
BAMBINI
PICCOLI E
NEGLI ANZIANI

8

I VANTAGGI
ECONOMICI
RISPETTO
AL VACCINO
TRIVALENTE

10

VACCINARE
I BAMBINI
TRA 6 MESI
E 6 ANNI: UN
INVESTIMENTO
COSTO-
EFFICACE

**POPULAR
SCIENCE**

EDIZIONE SPECIALE - SUPPLEMENTO AL NUMERO 1 DI POPULAR SCIENCE - ANNO 5 - PRIMAVERA 2018

**Direttore
Responsabile**
Francesco Maria Avitto

Popular Science
è un marchio
di Bonnier
Publications A/S
utilizzato sotto
licenza.

© 2014 Bonnier Publications A/S. Tutti i diritti
riservati. La riproduzione, totale o parziale, è
proibita senza il consenso scritto dell'editore.

La riproduzione anche parziale di tutto il materiale
o dei testi pubblicati è espressamente vietata.
Tutti i marchi pubblicati sono di proprietà delle
rispettive case editrici. Ogni materiale, manoscritti,
foto, testi, video ed altro inviato in redazione non
verrà restituito salvo diverso accordo.

© Kekoa Publishing S.r.l.
REGISTRAZIONE TRIBUNALE DI ROMA N. 82/2014
DEL 24/04/2014
Iscritta al Registro degli Operatori di Comunicazione in
data 28/05/2013
con numero 23556.
Via Mantova 44, 00198 ROMA

STAMPA
PressUp Srl
Via Cassia km 36,300
01036 Nepi (Vt)

Necessità di una decisa azione per aumentare le coperture vaccinali: i dati della stagione epidemica 2017/2018

“La stagione influenzale 2017/18 è stata una delle più dure degli ultimi anni. Colpiti in tutto oltre 8,6 milioni di italiani con 764 casi gravi di cui 173 morti, incluse 2 donne incinte”. In questo Speciale di “Vaccini” tutte le ultime evidenze, cliniche e farmaco-economiche a sostegno della necessità di una decisa azione per aumentare le coperture utilizzando il vaccino quadrivalente

IL DATO DI SINTESI è stato sottolineato da Giovanni Rezza Direttore Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità secondo cui “il picco endemico è stato il più elevato degli ultimi 15 anni”. Eppure i vaccini ci sono e sono anche efficaci ma, ad oggi, non sono stati raggiunti né gli obiettivi di copertura minimi (75%), né quelli ottimali (95%). “La fascia maggiormente colpita è stata quella dei bambini che vivono in comunità, amplificando la circolazione del virus. Non sono stati comunque risparmiati adulti e anziani, categoria nella quale l'influenza può generare conseguenze anche gravi”, prosegue Rezza.

Ma da cosa è derivata questa epidemia? I fattori da considerare sono molti e primo fra tutti il fatto che “la stagione appena passata è stata caratterizzata da un'ampia circolazione di un virus di tipo B, e maggiormente il B/Yamagata che, contrariamente alle aspettative, ha generato grandi focolai epidemici”, sottolinea Rezza.

A complicare il quadro di imprevedibilità il fatto che “il virus B/Yamagata non era inserito nel vaccino stagionale trivalente. Da alcuni anni, ormai - prosegue Rezza - si verifica una co-circolazione di due ceppi diversi (Victoria e Yamagata) dello stesso virus B in proporzione variabile; questo ha portato le aziende produttrici di vaccini, dietro indicazione dell'Oms, a sviluppare vaccini quadrivalenti come evoluzione rispetto ai trivalenti. Il virus B/Yamagata ha circo-

lato abbondantemente nell'ultima stagione e ha colpito non solo, come previsto, i bambini, ma inaspettatamente anche adulti e anziani, generando un alto numero di casi gravi nelle persone più anziane e in misura maggiore al virus A H1/N1 che ha co-circolato insieme al B/Yamagata. In totale il virus di tipo B/Yamagata, virus che non era previsto circolasse e infatti non era inserito nei vaccini trivalenti, è stato responsabile di più del 60% di casi di influenza verificatisi quest'anno in Italia - prosegue - La decisione dell'Oms di dare come indicazione prioritaria quella del vaccino tetravalente deriva dal fatto che negli ultimi anni è stato difficile individuare e predire quale ceppo di virus B avrebbe circolato tanto è vero che in molte circostanze abbiamo avuto una co-circolazione di virus di tipo B diversi. Ora, nel caso dei grandi anziani c'è sempre da prendere in considerazione un vaccino adiuvato, però è pur vero che a livello di popolazione, la scelta di un vaccino tetra-

valente può favorire una riduzione della circolazione dei virus quindi ne beneficerebbero non solo le persone di età inferiore ai 65 anni, ma anche quelle di età superiore. Arrestare la circolazione virale dove è più veloce equivale a contenere, in termini generali, l'entità di un fenomeno endemico”, specifica Rezza. Avere dunque una vaccinazione più completa equivale ad avere un'arma troppo preziosa per essere sottovalutata. Ipotizzando di sottoporre a vaccinazione il 40% di tutti i bambini italiani fino a 6 anni con il quadrivalente, si prevenirebbero, ogni anno, circa 131 mila casi di influenza, 69 mila consultazioni mediche, 10 mila accessi al pronto soccorso, 408 ospedalizzazioni e 2 morti. E questo dato si tradurrebbe anche in un risparmio per le tasche dello Stato e dei cittadini.

A rivelarlo sono le valutazioni di Health Technology Assessment (HTA) condotte in maniera congiunta dall'Università degli Studi di Firenze, dall'Università degli Studi di Genova e dall'Università Tor Vergata di Roma. La vaccinazione antinfluenzale, infatti, è poco diffusa anche nei bambini da 0 a 4 anni, l'età in cui l'incidenza è massima (seguita dalla fascia 5-14 anni). La sorveglianza Influnet evidenzia che i bambini da 0 a 5 anni, infatti, si ammalano d'influenza circa 10 volte di più rispetto all'anziano e circa 5 volte di più rispetto all'adulto. L'influenza è percepita dalla maggior parte della popolazione come una malattia non grave e, pertanto, non è avvertita la necessità di proteggersi attraverso la vaccinazione. Inoltre, non vi è, in particolare nei genitori, consapevolezza che le complicanze dell'influenza possono manifestarsi a carico dei diversi apparati e organi: da quello respiratorio al sistema nervoso centrale, dal cuore ai reni. Queste complicanze possono essere gravi e richiedere l'ospedalizzazione. Una copertura vaccinale più ampia, con l'utilizzo di un vaccino quadrivalente, potrebbe dunque proteggere in maniera efficace e sicura questa categoria così delicata e al contempo



indurre un risparmio economico per il Ssn. “La valutazione HTA della vaccinazione universale in età pediatrica 0-6 anni ha dimostrato rilevanti benefici (sia sanitari che economici) legati all’uso del vaccino Vaxigrip Tetra® rispetto alla non vaccinazione e al vaccino trivalente - afferma Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria Università Tor Vergata di Roma - Il modello di valutazione economica ha stimato un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a € 27.538/QALY per il vaccino anti-influenzale quadrivalente rispetto ad una strategia di vaccinazione trivalente ed un ICER pari a € 21.194/QALY per il vaccino anti-influenzale quadrivalente rispetto all’assenza di vaccinazione anti-influenzale”. Dal report si evince anche che l’immunizzazione universale dei bambini, con il vaccino quadrivalente, risulta la scelta migliore di sanità pubblica per garantire la protezione diretta nei bambini e indiretta di tutta la popolazione, in quanto “prevenire l’influenza nel bambino significa ridurre anche l’incidenza negli adulti/anziani, fascia di età nella

quale le coperture non sono ottimali”, afferma Paolo Bonanni, Professore di Igiene presso l’Università degli Studi di Firenze.

Spostandoci su un’altra fascia d’età, un recente studio condotto dall’Altems dell’Università Cattolica di Roma ha confermato l’impatto economico positivo sul Ssn della vaccinazione antinfluenzale dai 18 ai 64 anni. Per ogni euro investito in vaccini in età adulta se ne recuperano in media 2 in termini di gettito fiscale e 16 in termini di maggiore produttività sul lavoro. Inoltre, ogni euro investito nella vaccinazione ne rende 18 per il sistema economico nazionale. Grazie alla vaccinazione antinfluenzale, tra giornate di lavoro che non vengono perse e minore spesa previdenziale, la vaccinazione impatta per 500 euro a persona nell’arco dell’anno. Se si riuscisse a “convincere” 900.000 adulti in età lavorativa in più a vaccinarsi contro l’influenza (oggi sono circa 2 milioni gli italiani in età adulta che si vaccinano) il sistema economico “guadagnerebbe” ben 450 milioni di euro ogni anno. Focalizzandoci poi sugli over 65 e su-

gli adulti con patologie croniche, per i quali è già prevista una raccomandazione ministeriale alla vaccinazione, l’Università di Roma Tor Vergata ha condotto uno studio sull’introduzione della vaccinazione quadrivalente in Italia, valutando i principali dati in termini di costi evitati e di costo-efficacia. “I dati dello studio che abbiamo condotto - commenta Mennini - evidenziano che la progressiva introduzione e il definitivo passaggio ad una strategia di totale vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente permetterebbe di ridurre ulteriormente il burden della malattia di oltre 16 mila giornate di lavoro perse, di evitare 2.400 casi di influenza (che non ricorreranno a visite) e 3.500 visite dal medico di medicina generale, 446 ricoveri e 133 morti ogni anno. Quantificando, l’introduzione del vaccino quadrivalente potrebbe generare una riduzione di spesa pari a circa € 2 milioni di euro in termini di perdita di produttività e una riduzione di costi pari a circa € 1,6 milioni di euro in termini di ricoveri”.

In ultimo, entrando nello specifico, “i dati di sviluppo clinico del vaccino Vaxigrip Tetra, pubblicati in letteratura, hanno evidenziato un ottimo livello di sicurezza e di protezione (immunogenicità) in tutte le fasce di età a partire dai 6 mesi - commenta Emanuele Montomoli, Professore di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Siena - Il vaccino ha ampiamente superato tutti i criteri standard EMA (European Medicines Agency, ente regolatorio deputato all’approvazione dei medicinali e vaccini), dimostrando un’ottima risposta immunitaria protettiva verso tutti i 4 ceppi, per tutte le fasce di età a partire dai 6 mesi. I dati dimostrano che anche nei soggetti più anziani over 65 anni, che rappresentano la fascia più fragile, il vaccino Vaxigrip Tetra induce una adeguata risposta immunitaria da considerare protettiva, supportando l’utilizzo del vaccino quadrivalente anche in questa fascia di età”.



Efficacia e sicurezza confermate anche nei bambini piccoli e negli anziani

I tassi di sieroconversione e sieroprotezione soddisfano i criteri EMA, che ha approvato il prodotto anche per l'uso in una delle fasce più pesantemente colpite dall'influenza, i bambini tra 6 e 35 mesi

SOSTITUIRE IL VACCINO trivalente con il quadrivalente, che ha un ceppo del gruppo B del virus in più rispetto al precedente, sarebbe una strategia efficace per ridurre morbidità e mortalità associate all'influenza. Un vantaggio che sarebbe particolarmente evidente tra bambini e adolescenti, significativamente più colpiti dal virus di tipo B, e anziani.

È la conclusione cui è arrivata una review scientifica coordinata dal Prof. Emanuele Montomoli, del Dipartimento di Medicina Molecolare e delle Sviluppo, dell'Università di Siena¹. I risultati dell'analisi sono stati pubblicati sulla rivista internazionale *Vaccines*. Ogni anno, tra

250mila e 500mila persone nel mondo muoiono per cause legate all'influenza, con una ricaduta pesante a livello economico sui servizi sanitari. Eppure, l'influenza è una malattia prevenibile con il vaccino e l'immunizzazione costituisce la più efficace strategia di controllo delle infezioni da virus stagionali, per ridurre morbidità e mortalità correlate all'influenza².

Seppure l'influenza colpisca tutte le fasce di età, gli anziani sono la popolazione più vulnerabile a complicanze più serie associate all'influenza, come la polmonite^{3,4}. Insieme a questi, ad alto rischio di sviluppare forme gravi di infezione e sue complicanze, ci sono anche i bambini piccoli, le persone con malattie preesistenti come asma, malattie polmonari croniche, malattie cardiache e disturbi endocrini come il diabete, e le donne in gravidanza.

Tra gli studi riportati nella review, i ricercatori italiani citano due sperimentazioni cliniche proprio sulle fasce più deboli. In particolare, Montomoli e colleghi riportano uno studio multicentrico di fase III che ha messo a confronto sicurezza e immunogenicità del vaccino quadrivalente rispetto al vaccino trivalente contenente un solo lineaggio di tipo B⁵.

Il trial ha coinvolto un totale di 2.225 adulti, 1.114 di età compresa tra 18 e 60 anni, e 1.111 over 60 e ha confermato la non-inferiorità della risposta immunogenica del vaccino quadrivalente rispetto al vaccino trivalente di riferimento e il raggiungimento dei criteri EMA (European Medicine Agency) relativi alla risposta anticorpale in seguito alla vaccinazione.

Per quel che riguarda l'immunogenicità del vaccino nello specifico, poi, dall'analisi dei risultati nella fascia di età 66-80 anni è emerso che i tassi di sieroconversione e la media geometrica dei titoli anticorpali riscontrati nel gruppo vaccinato con il vaccino quadrivalente soddisfano i criteri dell'EMA per tutti e quattro i ceppi valutati, dati che, secondo gli autori, supportano l'uso di questo prodotto anche nelle persone di età compresa tra 60 e 80 anni.

Un altro trial clinico riportato dai ricercatori italiani riguardava una sperimentazione di fase III condotta su bambini piccoli, di età compresa tra 6 e 35 mesi⁶. In questo caso, sono stati presi in considerazione 5.805 bambini mai vaccinati in pre-

cedenza. Gli obiettivi dello studio erano quelli di dimostrare l'efficacia clinica del vaccino quadrivalente rispetto al placebo e di valutare la non-inferiorità immunogenica rispetto del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente. I casi di infezione da virus dell'influenza sono stati confermati in laboratorio con coltura virale e reverse polymerase-PCR. Dai risultati è emerso che la vaccinazione con vaccino quadrivalente ha protetto contro i casi confermati di ILI (influenza-like-illness) verso qualsiasi ceppo circolante, confermando l'efficacia del vaccino quadrivalente in anche in questa popolazione. Inoltre, il vaccino quadrivalente ha protetto contro casi gravi di influenza e ridotto il rischio di otiti e infezioni respiratorie associate. Il vaccino ha portato vantaggi anche rispetto ad altri risultati clinici tra i bambini, come una riduzione delle visite mediche (2,3% nel gruppo trattato con vaccino quadrivalente contro 5,6% nel gruppo trattato con placebo), e una riduzione nell'uso degli antibiotici (1,7% nel gruppo trattato contro 4,2% nel gruppo placebo). Infine, il vaccino quadrivalente ha dimostrato di avere un profilo di sicurezza simile a quello del vaccino trivalente e di essere sicuro e ben tollerato anche nei bambini di età 6-35 mesi

mai vaccinati prima. Nell'uomo, l'influenza è tipicamente causata da due ceppi, virus A e B. Il primo causa il più alto numero di infezioni e oltre all'uomo, anche diversi animali domestici possono essere responsabili del contagio. Il tipo A, inoltre, può andare incontro a fenomeni di riassortimento, soprattutto in casi di co-infezioni. E in questo caso, un virus con nuovi antigeni, se è in grado di replicarsi nell'uomo, potrebbe causare pandemie, che generalmente si verificano a intervalli di 10-40 anni⁷. I due sottotipi più diffusi del ceppo A sono H1N1 e H3N2.

Il tipo B, invece, causa epidemie stagionali ogni 2-4 anni, è caratterizzato, a differenza del precedente, da una lenta capacità di mutare e non si trasmette, generalmente, agli animali domestici⁸. Prima del 1975, a livello globale circolava solo il tipo di virus B detto Yamagata. Successivamente, in Cina, si è sviluppato il secondo sottotipo, Victoria, che è rimasto confinato nello stato asiatico fino al 1985⁹. Da allora si è diffuso in tutto il mondo. Dal 2002 i due sottotipi, chiamati lineaggi, co-circolano in maniera imprevedibile e con diversa prevalenza di uno sull'altro^{10,12}. Recentemente, i virus del tipo B avrebbero causato un significativo numero di casi di influenza, costituendo circa il 23% dei ceppi circo-

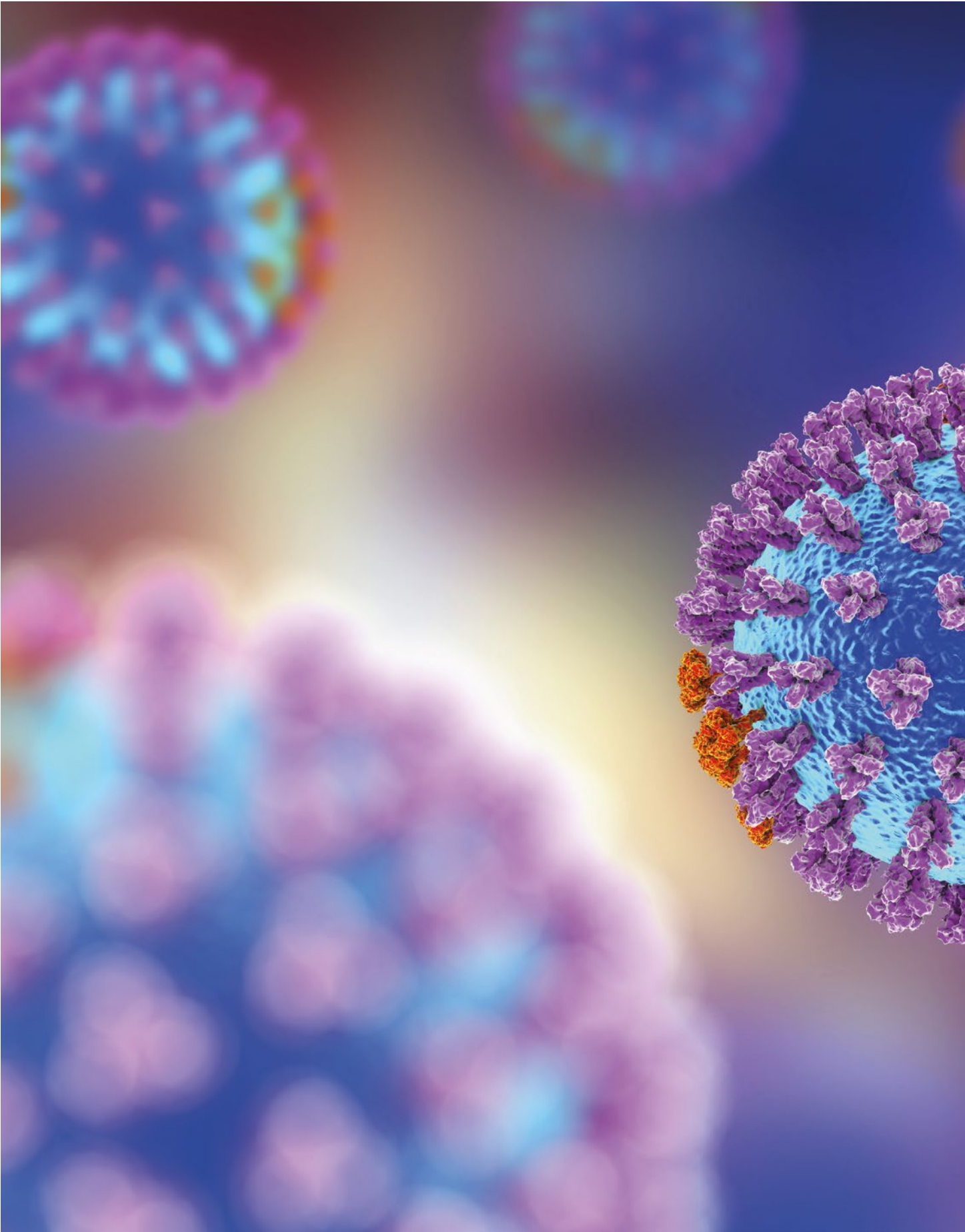
lanti nel mondo e raggiungendo percentuali del 90% di diffusione durante alcune stagioni, contribuendo così in modo significativo alla morbidità dell'infezione¹¹.

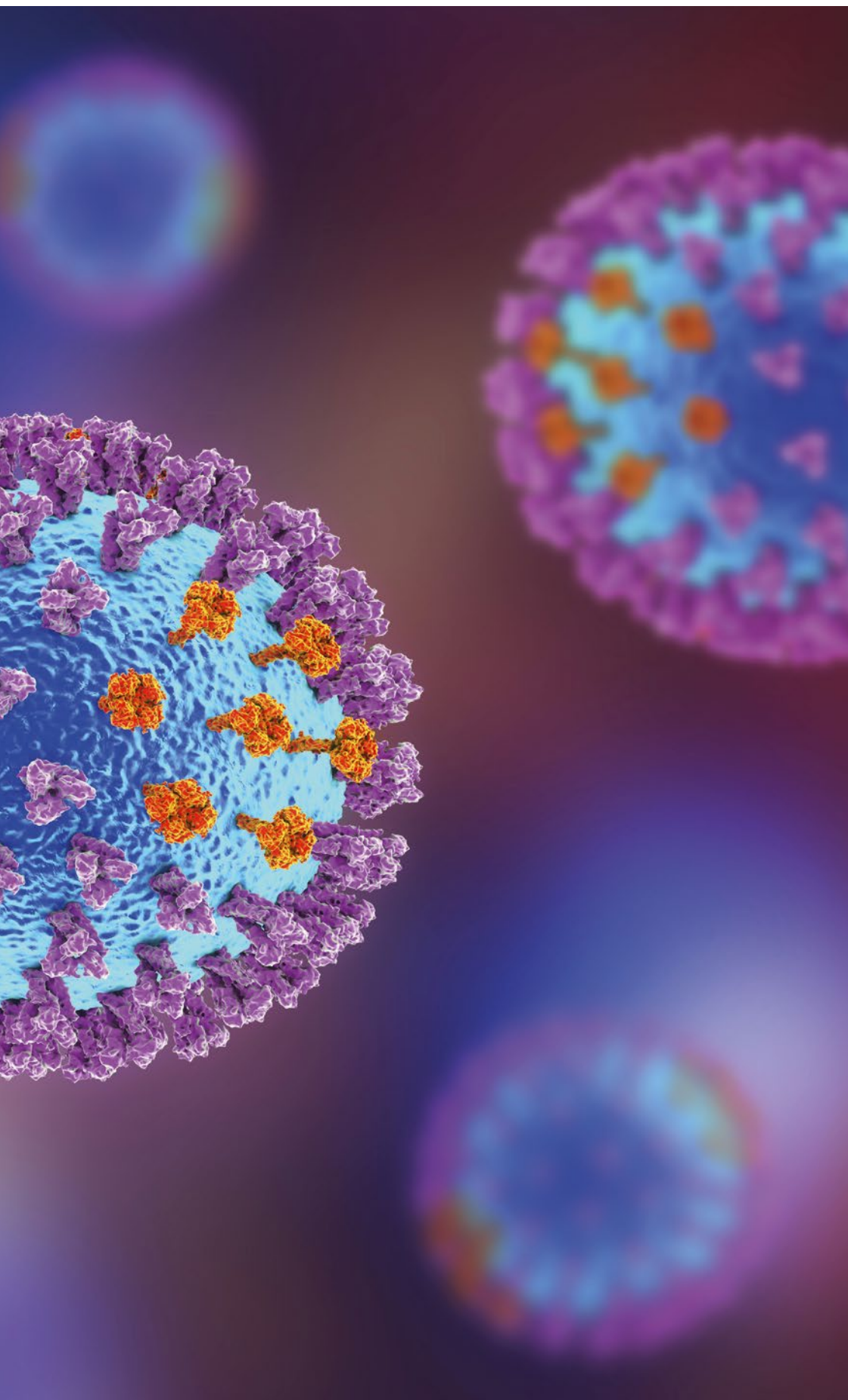
I due ceppi, A e B, del resto, non sono clinicamente distinguibili¹³. Dal 2012 è disponibile, il vaccino quadrivalente, che di fatto consente il superamento del rischio di non avere corrispondenza tra sottotipo B introdotto nel vaccino e quello circolante; fenomeno chiamato B-mismatch.

In conclusione Montomoli e colleghi riportano la necessità di allargare la protezione usando il vaccino antinfluenzale quadrivalente, come suggerito dall'ECDC (European centre of Disease Control) nel dicembre 2017¹⁵, in modo da avere una riduzione sia dei ricoveri che della mortalità associati all'influenza¹⁴, senza compromettere la protezione verso il ceppo A. Anche se il costo del vaccino quadrivalente è superiore a quello del trivalente, la sostituzione del primo con il secondo avrebbe un vantaggio a livello di costo-efficacia. "gli studi condotti sui bambini a partire dai sei mesi di vita e sugli anziani supportano in maniera forte l'estensione dell'uso del vaccino quadrivalente a questi gruppo ad alto rischio", hanno concluso gli autori.

BIBLIOGRAFIA

1. Montomoli E. et al., Immunogenicity and safety of the new inactivated quadrivalent influenza vaccine Vaxigrip Tetra: preliminary results in children >6 months and older adults. *Vaccines* (2018)
2. Influenza (Seasonal). Available online [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed on 8 December 2017)
3. Heo J. Y. et al., Effects of influenza immunization on pneumonia in the elderly. *Hum. Vaccines Immunother.* (2017)
4. Siriwardena A. N. Increasing evidence that influenza is a trigger for cardiovascular disease. *J. Infect. Dis.* (2012)
5. Sesay S. et al., Safety, immunogenicity and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum. Vaccines Immunother.* (2017)
6. Pepin S. et al., Efficacy, immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children from 6 to 36 months. In *Proceedings of the Sixth ESWI Influenza Conference*, Riga, Latvia, 10-13 September 2017.
7. Reperant L. A. et al., Quantifying the risk of pandemic influenza virus evolution by mutation and re-assortment. *Vaccine* (2015)
8. Nobusawa E. e Sato K., Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J. Virol.* (2006)
9. Chen J. M. et al., Exploration of the emergence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Arch. Virol.* (2007)
10. Centers for the Disease Control and Prevention (CDC). Influenza activity – United States and worldwide, 2007-08 season. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* (2008)
11. Caini S. et al., Epidemiological and virological characteristics of influenza B: Results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir. Viruses* (2015)
12. Ambrose C. S. e Levin M. J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.* (2012)
13. Irving S. A. et al., Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir. Viruses* (2012)
14. Belshe R. B. et al., Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* (2010)
15. Risk Assessment for Seasonal Influenza, EU/EEA, 2017–2018. Available online: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA%20seasonal%20influenza%20EU%20EEA%202017-2018.pdf> (accessed on 9 December 2017).





Nell'uomo, l'influenza è tipicamente causata da due ceppi, virus A e B. Il primo causa il più alto numero di infezioni e oltre all'uomo, anche diversi animali domestici possono essere responsabili del contagio. Il tipo A, inoltre, può andare incontro a fenomeni di ri-assortimento, soprattutto in casi di co-infezioni. E in questo caso, un virus con nuovi antigeni, se è in grado di replicarsi nell'uomo, potrebbe causare pandemie, che generalmente si verificano a intervalli di 10-40 anni. I due sottotipi più diffusi del ceppo A sono H1N1 e H3N2. Il tipo B, invece, causa epidemie stagionali ogni 2-4 anni, è caratterizzato, a differenza del precedente, da una lenta capacità di mutare e non si trasmette, generalmente, agli animali domestici.



I vantaggi economici rispetto al vaccino trivalente

Un recente studio conferma i vantaggi anche a livello economico della sostituzione del vaccino trivalente con il quadrivalente, già evidenziati in analisi precedenti

CON DUE MILIONI DI EURO risparmiati in termini di perdita di produttività e 1,6 milioni di euro recuperati da quelli spesi in ricoveri correlati all'influenza, in Italia, la somministrazione del vaccino antinfluenzale quadrivalente al posto del trivalente nelle persone a rischio, sarebbe vantaggiosa a livello di costi-benefici¹. E questo sarebbe vero soprattutto per le persone dai 65 anni in su. A calcolarlo è stato un gruppo di ricercatori dell'U-

niversità di Roma 'Tor Vergata', guidato da Francesco Mennini. I risultati dell'analisi sono stati pubblicati su *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.

Mediamente, in una stagione influenzale, il modello di costo-efficacia applicato da Mennini e colleghi

avrebbe consentito di calcolare che il passaggio dal vaccino trivalente al quadrivalente nella popolazione a rischio, in Italia, andrebbe a prevenire 2.401 casi di influenza in persone che non si rivolgerebbero al medico, 3.469 casi tra individui che si farebbero visitare dal medico di base, 82 casi di persone che si rivolgerebbero al pronto soccorso, 446 ricoveri e 133 morti.

Allo stesso tempo, la vaccinazione consentirebbe di evitare 16.564 gior-

ni lavorativi persi e di guadagnare 862 cosiddetti Quality Adjusted Life Years (QALY), un parametro che prende in considerazione sia la durata della vita che la qualità della stessa. La gran parte di questi miglioramenti a livello di risultati in termini sanitari sarebbe stata evidenziata in persone con età pari a 65 anni o più, anche se in questa popolazione l'efficacia del vaccino sarebbe ridotta².

Per quel che riguarda il beneficio in termini di costo-efficacia, il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) sarebbe stato di 23,426 euro per QALY dal punto di vista del paziente e di 21,096 euro per QALY guadagnate dal punto di vista del sistema sociale, entrambi più bassi rispetto al valore soglia nazionale di 30 mila euro per QALY. In particolare, l'ICER dal punto di vista del paziente e della società sarebbe stato di 19,170 euro per gli adulti di età uguale o superiore a 65 anni.

Secondo gli stessi autori, però, nonostante l'analisi sia forte del fatto che è stata condotta stratificando le persone sulla base di età e differenze epidemiologiche, protezione incrociata e copertura vaccinale, il metodo applicato avrebbe dei limiti. Prima di tutto, secondo Mennini e colleghi, le stime della copertura vaccinale per la gran parte dei gruppi di età, tranne che per gli over 65, sono state aggiustate per essere adattate al modello. Un fattore che potrebbe aver alterato i risultati, anche se l'effetto dovrebbe essere comunque minimo.

In secondo luogo, i ricercatori hanno sottolineato che, considerando i dati insufficienti a livello nazionale, hanno dovuto usare il tasso di accessi al pronto soccorso per la stagione influenzale 2012-2013, per analizzare tutte le stagioni comprese nello studio. Infine, Mennini e colleghi hanno dato per scontato che l'efficacia del vaccino influenzale fosse la stessa contro i due ceppi A, H1N1 e H3N1, un fattore che non dovrebbe aver comunque alterato il confronto tra

vaccino trivalente e quadrivalente. E il team, usando un modello 'statico' per l'analisi, non avrebbe preso in considerazione il cosiddetto 'effetto gregge', che può essere rilevante soprattutto nelle popolazioni pediatriche.

Nonostante questo, però, gli stessi autori hanno sottolineato che l'effetto sui risultati dello studio sarebbe minimo, dal momento che la parte principale dell'analisi si focalizzava sulle persone anziane. E comunque "il modello 'statico' fornisce risultati più conservativi rispetto a quello 'dinamico'", hanno precisato.

Questi benefici, hanno concluso Mennini e colleghi, "potrebbero anche portare ad avere più fiducia nella vaccinazione contro l'influenza in Italia e aumentare i tassi di copertura, che attualmente sono molto al di sotto del 75% nelle popolazioni a rischio, come fissato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e come promosso dall'Unione Europea e dal Ministero della Salute".

La vaccinazione è il metodo più efficace per la prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze³. In Italia, la vaccinazione stagionale è raccomandata per le popolazioni a rischio, inclusi anziani e soggetti affetti da malattie croniche⁴. E diverse analisi hanno già evidenziato i vantaggi del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente, in termini economici. Il motivo sarebbe dovuto al fatto che il vaccino quadrivalente contiene due ceppi A e due ceppi B del virus dell'influenza, laddove il trivalente contiene un solo ceppo B che varia da stagione a stagione. Fin

dai primi anni del duemila, infatti, i due ceppi B, Victoria e Yamagata, hanno cominciato a circolare insieme, rendendo difficile capire quale dei due si sarebbe diffuso in ciascuna stagione influenzale e portando a frequenti discrepanze, mismatched, tra il vaccino in uso e il virus B in circolazione.

Così, secondo uno studio fatto con un particolare modello predittivo, per esempio, sulla base di un orizzonte di 100 anni per l'intera popolazione italiana, passare dal vaccino trivalente al quadrivalente consentirebbe di evitare ulteriori 1.413.87 casi di influenza, 169.638 casi con complicanze e 20.905 morti correlabili all'influenza⁵.

E nella stagione influenzale 2015-2016, che avrebbe avuto una certa percentuale di mismatching tra il virus B contenuto nel vaccino trivalente e il virus B in circolazione, il passaggio al vaccino quadrivalente nel 9% del mercato avrebbe consentito un risparmio netto di 674mila euro⁶. Un altro studio avrebbe invece evidenziato che, complessivamente, in 10 stagioni influenzali, tra quella del 2002-2003 e quella del 2012-2013, la somministrazione del vaccino quadrivalente al posto del trivalente in Italia avrebbe consentito di evitare 231.133 casi di influenza, 75.640 visite ai medici di base, 95.820 giorni lavorativi persi, 5.344 ricoveri e 1.550 morti, consentendo di risparmiare 1,6 milioni di euro in costi sanitari generali, 16,3 milioni di euro in costi di ricovero e 21 milioni di euro in perdita di produttività⁷. Evidenze che erano già state messe in luce a

dicembre scorso, quando è stato presentato un'ulteriore indagine secondo la quale per ogni euro investito in vaccini in età adulta se ne recuperano in media due in gettito fiscale e 16 in maggiore produttività sul lavoro, dunque 18 euro di risparmio a livello complessivo⁸.

La ricerca 'Adulti Vaccinati', che adottava l'approccio dell'impatto fiscale, è stata presentata a dicembre scorso nell'ambito di un workshop organizzato presso il Ministero della Salute. Coordinata da Americo Cicchetti, direttore all'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, l'analisi evidenziava proprio il fatto che la vaccinazione, oltre ad essere uno strumento fondamentale di prevenzione delle malattie infettive, produce importanti risultati anche per l'impatto economico che possono essere dettagliatamente valutati. Secondo gli autori, infatti, solo per la vaccinazione antinfluenzale, tra giornate di lavoro che non vengono perse e minore spesa previdenziale, la vaccinazione impatterebbe per 500 euro a persona nell'arco dell'anno. Dunque, se si riuscisse a 'convincere' 900mila adulti in età lavorativa in più a vaccinarsi, rispetto ai due milioni di italiani che attualmente si vaccinano, il sistema economico generale guadagnerebbe ben 450 milioni di euro ogni anno. Gli autori concludono che per ogni euro investito nella vaccinazione antinfluenzale si ha un ritorno economico di circa 13 euro di cui 11 recuperati dalla previdenza e 2 dalla fiscalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Mennini F. et al., Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccine Immunother* (2018)
2. Haq K. e McElhaney J. E. Immunosenescence: influenza vaccination and the elderly. *Curr. Opin. Immunol.* (2014)
3. Grohskopf L. A. et al., Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep* (2016)
4. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017 (2016) <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null>
5. Barbieri M. et al., Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-influenzale in Italia. *Ital J Publ Health* (2015)
6. Pitrelli A. Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg* (2016)
7. Uhart M. et al., Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccine Immunother* (2016)
8. 'Adulti vaccinati'. Workshop Ministero della Salute 21 dicembre 2017, Roma (2017)



Vaccinare i bambini tra 6 mesi e 6 anni: un investimento costo-efficace

L'utilizzo di un programma di vaccinazione anti-influenzale con vaccino quadrivalente nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni può tradursi in un aumento della qualità della vita e in un investimento costo-efficace per il Servizio Sanitario Nazionale

SE DA UNA PARTE l'adozione di un programma di questo tipo presuppone un impegno economico (anche se i vaccini anti-influenzali non sono particolarmente costosi) e organizzativo, dall'altra permetterebbe di ridurre notevolmente i costi associati alla malattia stessa e alle sue complica-

ze. È quanto emerge dallo studio di Health Technology Assessment (Hta) effettuata dall'Università degli Studi di Firenze, dall'Università Tor Vergata di Roma e dall'Università degli Studi di Genova.

Nello specifico, al fine di valutare a livello nazionale l'impatto in termini di costo-efficacia della vaccinazione anti-influenzale con vaccino quadrivalente

sulla popolazione pediatrica (6 mesi-6 anni) rispetto ad una strategia di vaccinazione anti-influenzale con vaccino trivalente (TIV) e rispetto all'assenza di vaccinazione, è stato sviluppato un modello statico di costo-utilità considerando come misura di outcome principale gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qua-

lità della vita (Quality Adjusted Life Years - QALYs). Una strategia anti-influenzale con vaccino quadrivalente rispetto al trivalente nei bambini in questa fascia di età con l'attuale copertura vaccinale (91.787 pazienti vaccinati in Italia) permetterebbe di evitare ulteriori 850 casi di influenza, 530 consultazioni mediche, 65 accessi al Pronto Soccorso e 3 ospedalizzazioni. Inoltre, una strategia di questo tipo, rispetto all'assenza di vaccinazione, permetterebbe di evitare 7.057 casi di influenza, 4.367 consultazioni mediche, 573 accessi al Pronto Soccorso e 26 ospedalizzazioni. (Tab. 1) Rispettivamente, il tutto si tradurrebbe in un guadagno pari a 15,1 QALYs e pari a 126 QALYs. A livello economico, poi, l'uso del quadrivalente potrebbe generare una riduzione di spesa in termini di accessi al Pronto Soccorso pari a € 19.306 rispetto al vaccino trivalente e pari a € 169.666 rispetto all'assenza di vaccinazione anti-influenzale, mentre in termini di consultazioni mediche potrebbe generare una riduzione di spesa pari, rispettivamente, a € 10.874 e € 89.589. (Tab. 2) Combinando dunque costi ed efficacia, il modello di valutazione economica ha stimato un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a € 27.538/QALY per il vaccino anti-influenzale quadrivalente, rispetto ad una strategia di vaccinazione con il vaccino trivalente ed un ICER pari a € 21.194/QALY per il vaccino anti-influenzale quadrivalente rispetto all'assenza di vaccinazione. (Tab. 3-4) Facendo un esempio pratico, ipotizzando di sottoporre a vaccinazione il 40% di tutti i bambini italiani fino a 6 anni con il quadrivalente, si prevenirebbero, ogni anno, circa 111 mila casi di influenza, circa 69 mila consultazioni mediche, 9 mila accessi al Pronto Soccorso, 408 ospedalizzazioni e 2 morti, rispetto a nessuna vaccinazione. Confrontando la strategia ad una copertura vaccinale con trivalente, si potrebbero evitare 13 mila casi di influenza, 8 mila consultazioni mediche, 1.024 accessi al pronto soccorso e 53 ospedalizzazioni. Alla base dell'analisi stan-

no alcuni semplici concetti che non vanno però sottovalutati. Da alcuni anni si verifica una co-circolazione dei due ceppi diversi (Victoria e Yamagata) del virus B e quindi disporre di un'arma più accurata rappresenta un vantaggio per i motivi che abbiamo visto. Inoltre, la popolazione infantile, insieme con quella anziana e con i soggetti a rischio, rappresenta quella più colpita e i bambini sono i principali driver di malattia. Intervenire in questa fascia di età equivale a bloccare il diffondersi del virus. Per questo negli ultimi anni, a livello scientifico, si è molto dibattuta la possibilità di adottare un programma di vaccinazione universale anti-influenzale anche per i bambini, e non solo per gli anziani e le persone a rischio. Alcuni Paesi, come Regno Unito, USA, Giappone, Austria, Finlandia, Lituania, Malta, Polonia, Slovenia e Slovacchia, hanno già adottato questa strategia di prevenzione, con evidenze dell'impatto clinico del programma vaccinale non solo nei bambini, ma anche nei soggetti anziani. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 5 anni hanno un elevato

disease burden associato all'influenza e per questo motivo dovrebbero essere presi in considerazione per la vaccinazione anti-influenzale. In particolare, i bambini sotto i 2 anni sono da considerarsi un target prioritario per la vaccinazione perché ad elevato rischio di sviluppare un'influenza severa. Ciò comporta, di conseguenza, maggiori complicanze e ospedalizzazioni. Nello specifico, l'influenza risulta essere associata al 10% dei ricoveri per cause respiratorie in bambini e giovani di età inferiore ai 18 anni. Inoltre, il ricovero ospedaliero risulta essere più frequente nei bambini con condizioni pre-esistenti, quali asma, prematurità e ritardo nello sviluppo. Quello delle ospedalizzazioni è dunque un capitolo che, a livello di spesa economica per il Servizio Sanitario Nazionale, non deve essere sottovalutato. Naturalmente per la buona riuscita di una strategia vaccinale è necessaria anche una corretta informazione. La percezione del rischio di malattia è uno dei fattori fondamentali per l'accettazione di un programma di immunizzazione e sotto questo aspetto la vaccinazione anti-influenzale risulta particolarmente vulne-

rabile: l'influenza, infatti, è percepita dalla popolazione come una malattia non grave e, pertanto, non viene avvertita la necessità di utilizzarla come mezzo di protezione. In realtà, l'influenza può causare complicanze a carico dell'apparato respiratorio, del sistema nervoso, del cuore e dei reni. Ruolo degli operatori sanitari è dunque quello di fornire la corretta informazione per permettere ai genitori/tutori di affrontare in modo autonomo e consapevole la scelta vaccinale, contrastando la crescente diffusione di informazioni non corrette sulle vaccinazioni provenienti da internet e in particolare dai social network. Negli studi registrativi il vaccino anti-influenzale quadrivalente Vaxigrip Tetra® ha dimostrato la non inferiorità immunogenica nei confronti dei ceppi in comune con il vaccino trivalente di confronto e la superiorità rispetto al ceppo B aggiuntivo nelle popolazioni >3 anni. Nella popolazione pediatrica di 6-35 mesi, ha poi dimostrato di essere efficace nella prevenzione delle sindromi influenzali confermate in laboratorio. Per concludere, quindi, la revisione dei dati di letteratura scientifica disponibili a livello nazionale e internazionale sull'epidemiologia dell'influenza, sul disease burden, sull'efficacia e sicurezza dei vaccini oggi disponibili in Italia quali vaccini trivalenti inattivati a subunità o split (TIV e vaccini quadrivalenti split), sulla valutazione delle possibili modalità di offerta della vaccinazione nei bambini, sugli aspetti etici e organizzativi, e la valutazione economica della vaccinazione universale in età pediatrica, hanno rilevato i benefici, sia sanitari che economici, legati all'utilizzo del vaccino anti-influenzale Vaxigrip Tetra® per la vaccinazione universale rispetto alla non vaccinazione e alla vaccinazione con i vaccini trivalenti. Pertanto, l'immunizzazione universale dei bambini, con il vaccino quadrivalente, risulta la scelta migliore per garantire la protezione diretta dei bambini e indiretta di tutta la popolazione.



Tab. 1

Eventi evitati con una vaccinazione anti-influenzale quadrivalente nei bambini con età 6 mesi-6 anni

QIV vs TIV	Nessuna consultazione medica	Consultazioni mediche	Accessi al pronto soccorso	Casi di influenza	Ospedalizzazioni	Morti	Life years gained	QALYs gained
6 mesi – 6 anni	255	530	65	850	3	0	0,5	12,8
QIV vs no-vaccinazione	Nessuna consultazione medica	Consultazioni mediche	Accessi al pronto soccorso	Casi di influenza	Ospedalizzazioni	Morti	Life years gained	QALYs gained
6 mesi – 6 anni	2.117	4.367	573	7.057	26	0	4,2	107,0

Tab. 2

Costi evitati con una vaccinazione anti-influenzale quadrivalente nei bambini con età 6 mesi-6 anni

QIV vs TIV	Consultazioni mediche	Accessi al pronto soccorso	Ospedalizzazioni	Prescrizione farmaci
6 mesi – 6 anni	€ 10.874	€ 19.306	€ 10.381	€ 948
QIV vs no-vaccinazione	Consultazioni mediche	Accessi al pronto soccorso	Ospedalizzazioni	Prescrizione farmaci
6 mesi – 6 anni	€ 89.589	€ 169.666	€ 79.320	€ 7.814

Tab. 3

Risultati di costo-efficacia QIV vs TIV

6 mesi - 6 anni	Costo vaccino	Altri costi diretti	QALYs lost	Costi incrementali	QALYs incrementali	ICER
TIV	€ 2.218.375	€ 22.088.558	6.821,1			
QIV	€ 2.613.574	€ 22.047.049	6.808,3	€ 353.689	12,8	€ 27.538

Tab.4

Risultati di costo-efficacia QIV vs no-vaccinazione

6 mesi - 6 anni	Costo vaccino	Altri costi diretti	QALYs lost	Costi incrementali	QALYs incrementali	ICER
No vacc.	€ 0	€ 22.393.438	6.915,3			
QIV	€ 2.613.574	€ 22.047.049	6.808,3	€ 2.267.185	107,0	€ 21.194

BIBLIOGRAFIA

¹ La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA)

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze (Sara Boccalini, Angela Bechini, Maddalena Innocenti, Gino Sartor, Federico Manzi, Paolo Bonanni)

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova (Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Francesca Zangrillo, Emanuela Rizzitelli, Mariasilvia Iovine, Daniela Amicizia)

Economic Evaluation and HTA (CEIS- EEHTA) – Facoltà di Economia, Università Tor Vergata (Chiara Bini, Andrea Marcellusi, Francesco Saverio Mennini)

Sanofi Pasteur, Italia

Alessandro Rinaldi, Francesca Trippi, Anna Maria Ferriero, Giovanni Checcucci Lisi

**POPULAR
SCIENCE**

