

Nuove evidenze in campo di vaccinazione antinfluenzale pediatrica: l'esperienza con il vaccino LAIV in spray nasale

**Susanna Esposito
Clinica Pediatrica
Università di Parma**

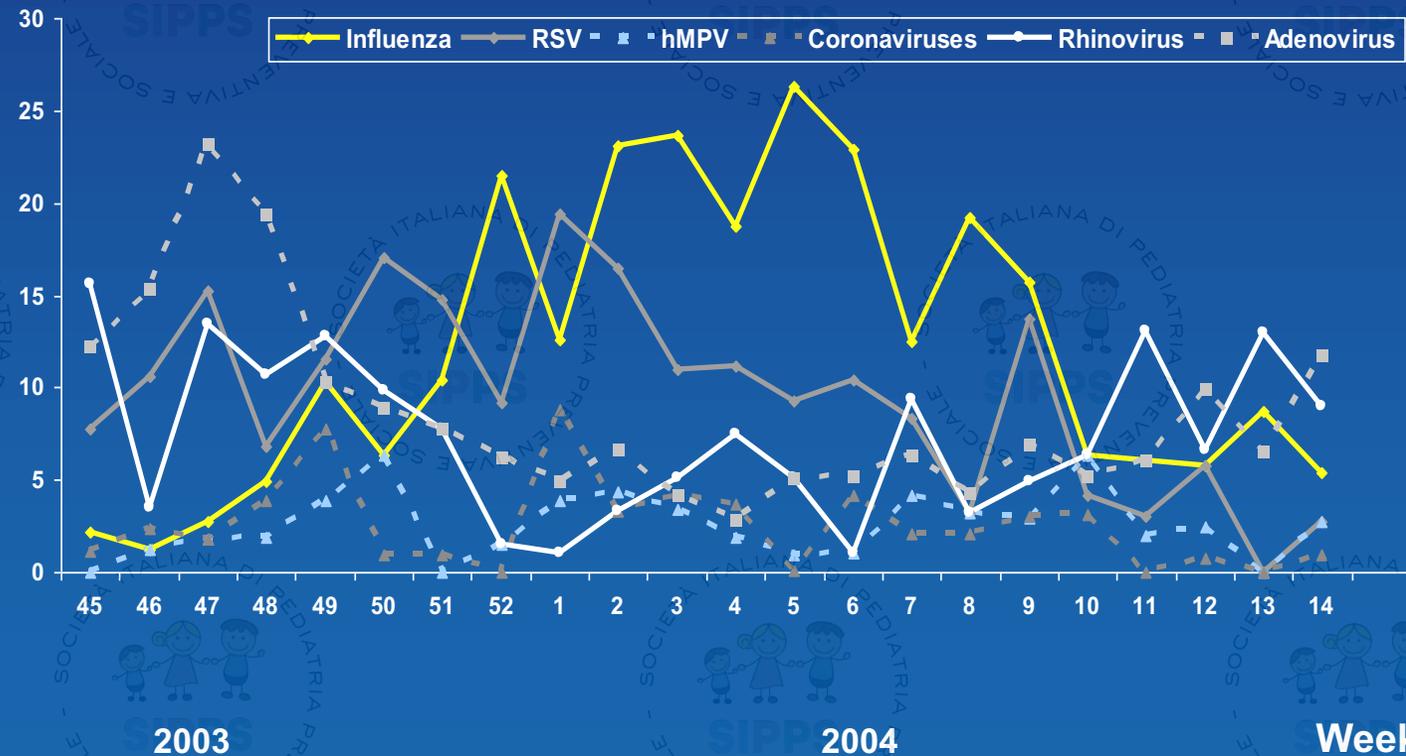
Agenda

- **Considerazioni epidemiologiche**
- **La Circolare ministeriale per la prevenzione dell'influenza 2022-2023**
- **Perché vaccinare anche i bambini sani**
- **Efficacia e sicurezza del qLAIV**
- **Dati real life**

Distribution of Respiratory Viruses during the Winter Season 2003–2004

N=2060 children aged under 15 years

Percentage of cases



Esposito S, et al. *J Med Virol* 2006;78:1609–15 and author's own data.

Impact of Lockdown and Other COVID-19 Measures on Seasonal Virus



Schematic winter distribution (% of positive samples) for Flu A and B viruses, RSV, and rhinoviruses, from 2015–2016 to 2020–2021. The prevalences were reported at Weeks 40, 47, 52, 7, and 14 (except for winter 2020–2021 in which the fourth and last date corresponds to the second week of 2021)

Mansuy JM, et al. *J Med Virol*. 2021;93: 4097-4098. @fedemartinon, GENVIP 2021.

Toulouse, France

Research Paper

The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study

 Helen E. Groves^{1,*}, Pierre-Philippe Piché-Renaud¹, Adriana Peci², Daniel S. Farrar³, Steven Buckrell⁴, Christina Bancej⁴, Claire Sevenhuysen⁴, Aaron Campigotto⁵, Jonathan B. Gubbay^{1,2,6}, Shaun K. Morris^{1,6}

H.E. Groves, P.-P. Piché-Renaud, A. Peci et al.

The Lancet Regional Health - Americas xxx (xxxx) xxx

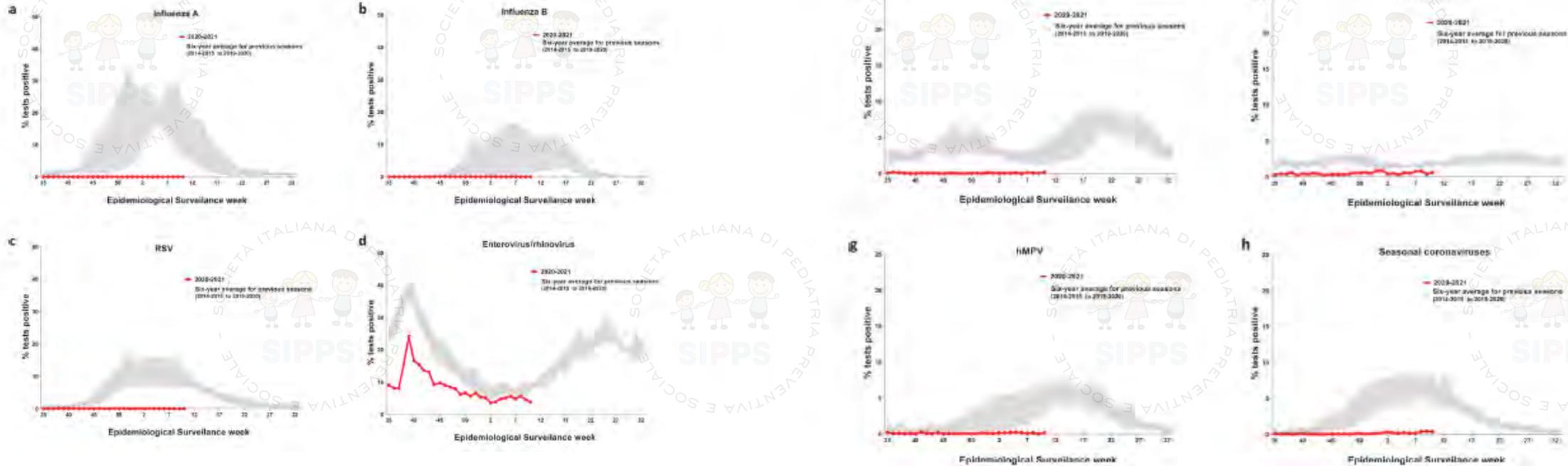
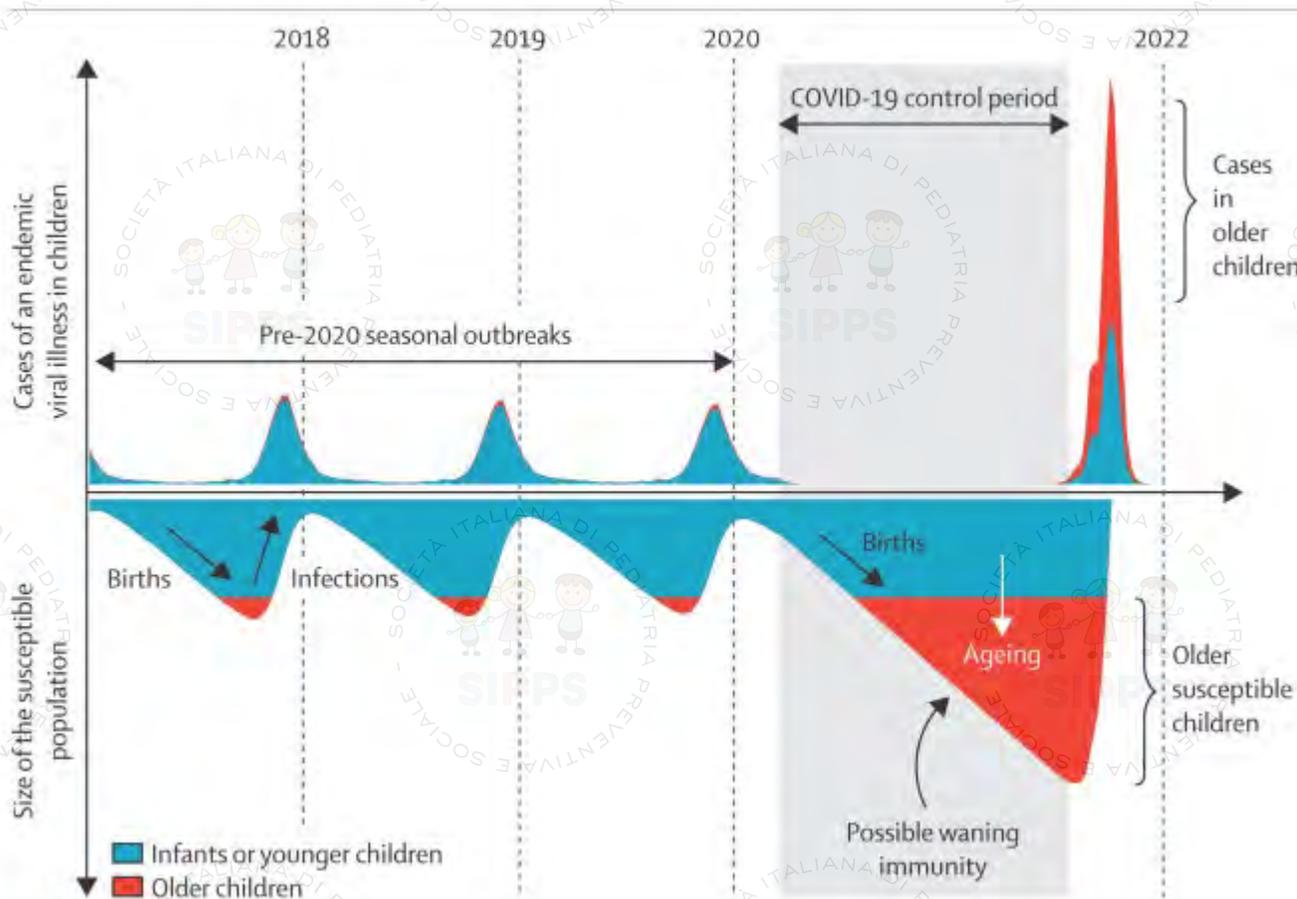


Figure 3. Temporal distribution of non-SARS-CoV-2 respiratory viruses by percentage test positivity in 2020/2021 season compared with pre-pandemic seasons. Data plotted by epidemiological surveillance week. For 2020/2021 season data plotted from week 35 (week ending 29th August 2020) to week 6 (week ending 13th February 2021) 2020). The dotted line is the average percentage test positivity for the baseline seasons (from 2014-2015 to 2019-2020 influenza season). The shaded area represents the maximum and minimum percentage test positivity for the pre-pandemic seasons (from 2014-2015 to 2019-2020 influenza season). RSV respiratory syncytial virus, hMPV human metapneumovirus, PIV parainfluenza viruses (PIV includes numbers of positive tests for type 1,2,3 and 4). Coronavirus excludes human coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2; Includes seasonal human coronaviruses HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1.

Come sarà la stagione influenzale 2022-2023?



Messacar et al 2022 Jul 14;S0140-6736(22)01277-6.



NPI modifiche comportamentali non solo diffusione di Sars cov 2 ma anche di **modelli circolazione stagionale prevedibili di malattie virali endemiche nei bambini**



Ridotta esposizione ai virus endemici :
Divario immunitario in individui suscettibili senza immunità specifica per future infezioni

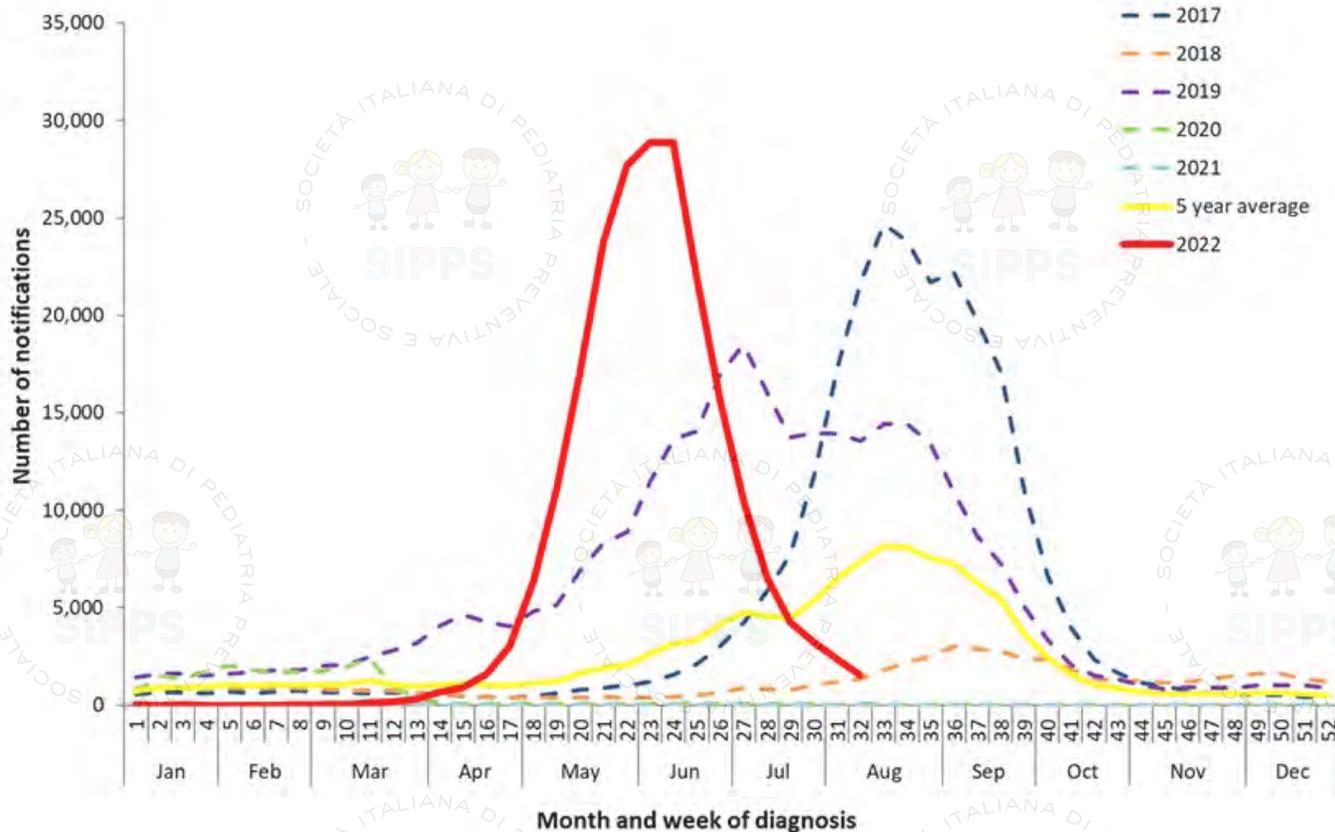


Esposizione simultanea a virus endemici



Popolazione suscettibili di bambini più grandi

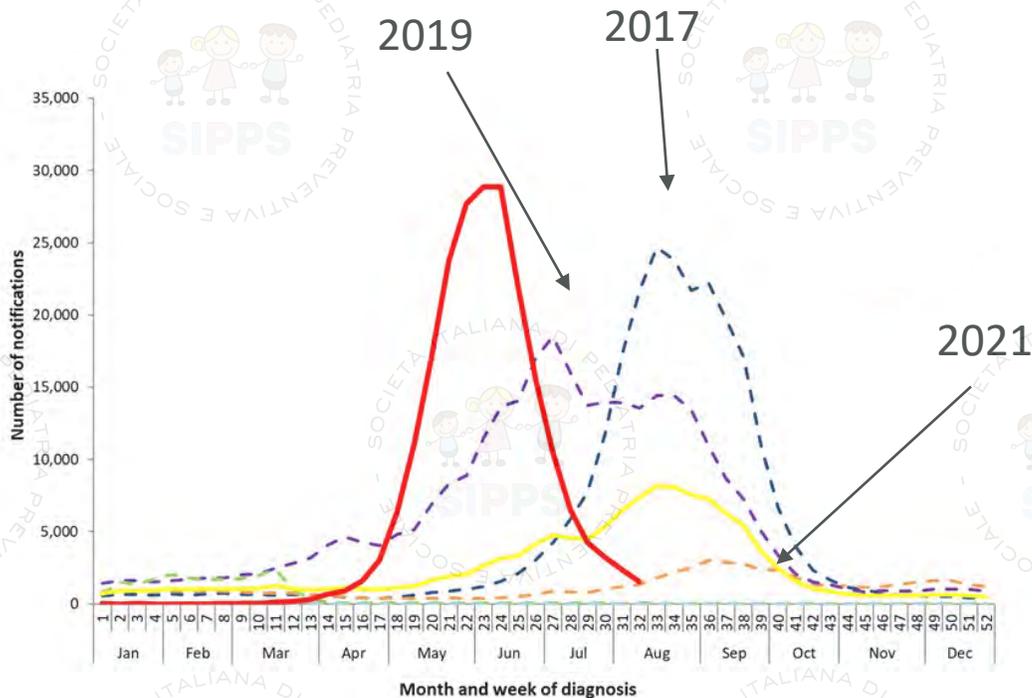
L'aumento dell'incidenza dell'influenza in Australia preannuncia un aumento di incidenza anche in Italia



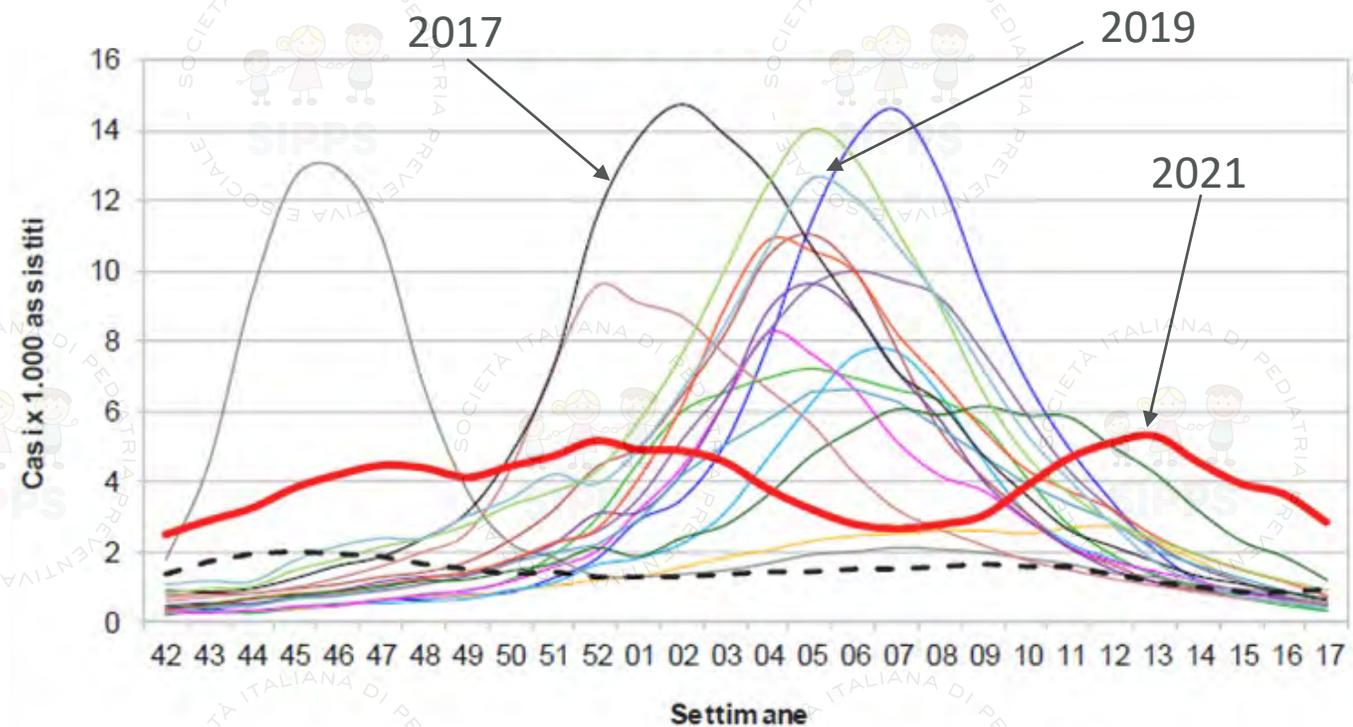
<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm>

Australia-Italia: corrispondenza dell'incidenza delle sindromi influenzali negli anni

Australia



Italia



https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2022_10.pdf <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm>

Influenza stagionale

Virus influenzale “australiano”: identificati i primi casi all’ospedale pediatrico Bambino Gesù



Il primo caso individuato a fine giugno. In Italia la somministrazione del vaccino che prevede la copertura del ceppo H3N2 partirà dal 1 ottobre

cerchi lavoro?



EUROENTERIM
Agenzia per il Lavoro

R

PER GLI ABBONATI

Influenza australiana, identificati i primi casi all'Ospedale Bambino Gesù



Dal 1 ottobre in Italia partirà la

vaccino



Le raccomandazioni antinfluenzali del ministero della salute per il 2022-2023 confermano e rafforzano il valore della vaccinazione pediatrica

✓ "La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata nella fascia di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni, anche per ridurre la circolazione del virus influenzale tra adulti e anziani".

✓ **I bambini, in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni, rimangono un gruppo prioritario a causa del rischio di forme gravi.**

✓ **Diverse Regioni offrono la vaccinazione antinfluenzale gratuita a bambini e adolescenti sani a partire dai 6 mesi di età, in collaborazione con i medici di base e i PLS.**

✓ **I Paesi che dispongono di formulazioni pediatriche specifiche (ad esempio, vaccini influenzali vivi attenuati) dovrebbero continuare a somministrarle.**

I bambini sani nella fascia di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni fanno parte delle altre categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è fortemente raccomandata, offerta attivamente e gratuitamente.

Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immunitaria di altri vaccini inattivati o vivi attenuati.

Co-somministrazione:

- contemporaneamente ad altri vaccini (vedi PNPV attuale), in siti corporei e con siringhe diverse.
- **tutti i vaccini antinfluenzali con i vaccini SARS-CoV-2 / COVID-19**



NEW

Raccomandazioni antinfluenzali del ministero della salute 2022-2023

inizio campagna vaccinale antinfluenzale ottobre

0031738-06/07/2022-DGPRE-DGPRE-F - Allegato Utente 1 (A01)



Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2022-2023

Vista l'attuale situazione epidemiologica relativa alla circolazione di SARS-CoV-2, si **raccomanda di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale a partire dall'inizio di ottobre e offrire la vaccinazione ai soggetti ritardo per la vaccinazione**. Questo può essere particolarmente importante se si tratta di una stagione influenzale tardiva o quando si presentano pazienti a rischio. La decisione di vaccinare dovrebbe tenere conto del livello di incidenza della sindrome simil-influenzale nella comunità, tenendo presente che la risposta immunitaria alla vaccinazione impiega circa due settimane per svilupparsi pienamente.

Raccomandazioni antinfluenzali del ministero della salute 2022-2023: possibilità di co-somministrare vaccini antinfluenzali e vaccini covid

0031738-06/07/2022-DGPRE-DGPRE-F - Allegato Utente 1 (A01)



Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2022-2023

Somministrazione simultanea di più vaccini

Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati.

I soggetti che rientrano nelle categorie indicate possono ricevere, se necessario, il vaccino antinfluenzale contemporaneamente ad altri vaccini (vedi PNPV vigente), in sedi corporee e con siringhe diverse.

Fatte salve specifiche indicazioni d'uso, è possibile altresì, laddove sostenibile, la co-somministrazione di tutti i vaccini antinfluenzali con i vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19^{15 16}.

STAGIONE 2022-2023 ALLARGA L'OFFERTA VACCINALE FINO AI 16 ANNI

2022-2023

Rimborsabilità

2-10 anni
(GP, Reception -Year 6)

11-14 anni
(GP, Reception -Year 9)

Fino ai 16 anni
(GP, Reception -Year 11)

22 luglio emendamento ¹:

Ampliamento offerta vaccinale fino ai 14 anni e se avanzano dosi di vaccino fino ai 16 anni (priorità ai più piccoli)

years	Age children
reception	4 years old
Year 1	5-6 years old
Year 2	6-7 years old
Year 3	7-8 years old
Year 4	8-9 years old
Year 5	9-10 years old
Year 6	10-11 years old
Year 7	11-12 years old
Year 8	12-13 years old
Year 9	13-14 years old
Year 10	14-15 years old
Year 11	15-16 years old
Year 12	16-17 years old

1- <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan/statement-of-amendments-to-annual-flu-letter-21-july-2022>

Ruolo chiave dei bambini nella trasmissione dell'influenza

I tassi di attacchi influenzali sono più alti nei bambini
Il tasso medio di attacchi è del 20,3% (7,5–25,8%) nei bambini <5 anni di età¹



I bambini sono la principale via di trasmissione dell'influenza all'interno delle comunità e delle famiglie²

I bambini trasmettono l'influenza più a lungo degli adulti³. I bambini possono essere infettivi per >10 giorni^{3,4}. I bambini piccoli possono diffondere il virus (tipo A) fino a 8 giorni prima della comparsa dei sintomi⁴

Casa e membri della famiglia



Trasmissione del virus influenzale

Scuola



Vaccinare i bambini contro l'influenza: protezione indiretta

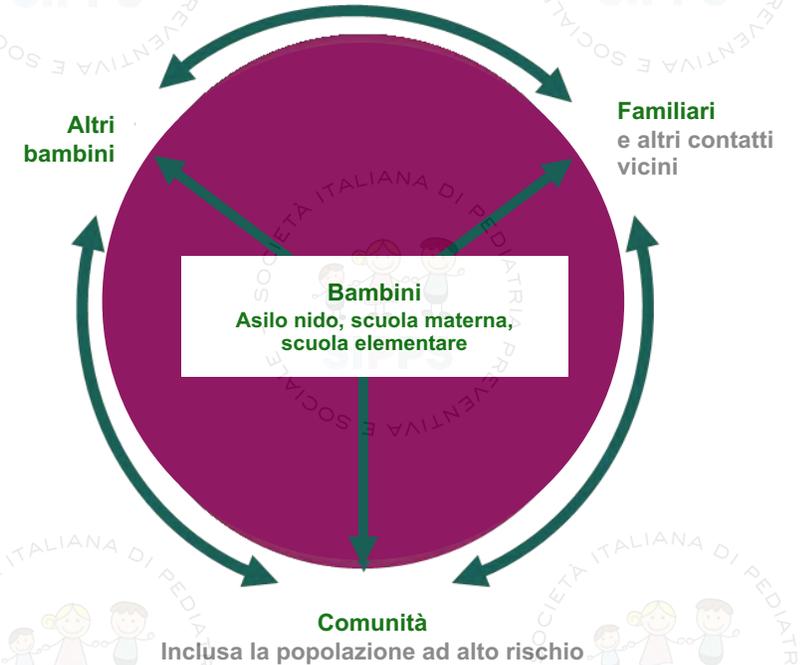


Il motivo principale per vaccinare i bambini è proteggere i bambini stessi dall'infezione influenzale.

Protezione indiretta: immunizzazione di un'alta percentuale della popolazione con conseguente protezione degli individui non vaccinati¹

I bambini sono i principali responsabili dell'introduzione e della diffusione dell'influenza nelle famiglie e nella comunità^{2,3}

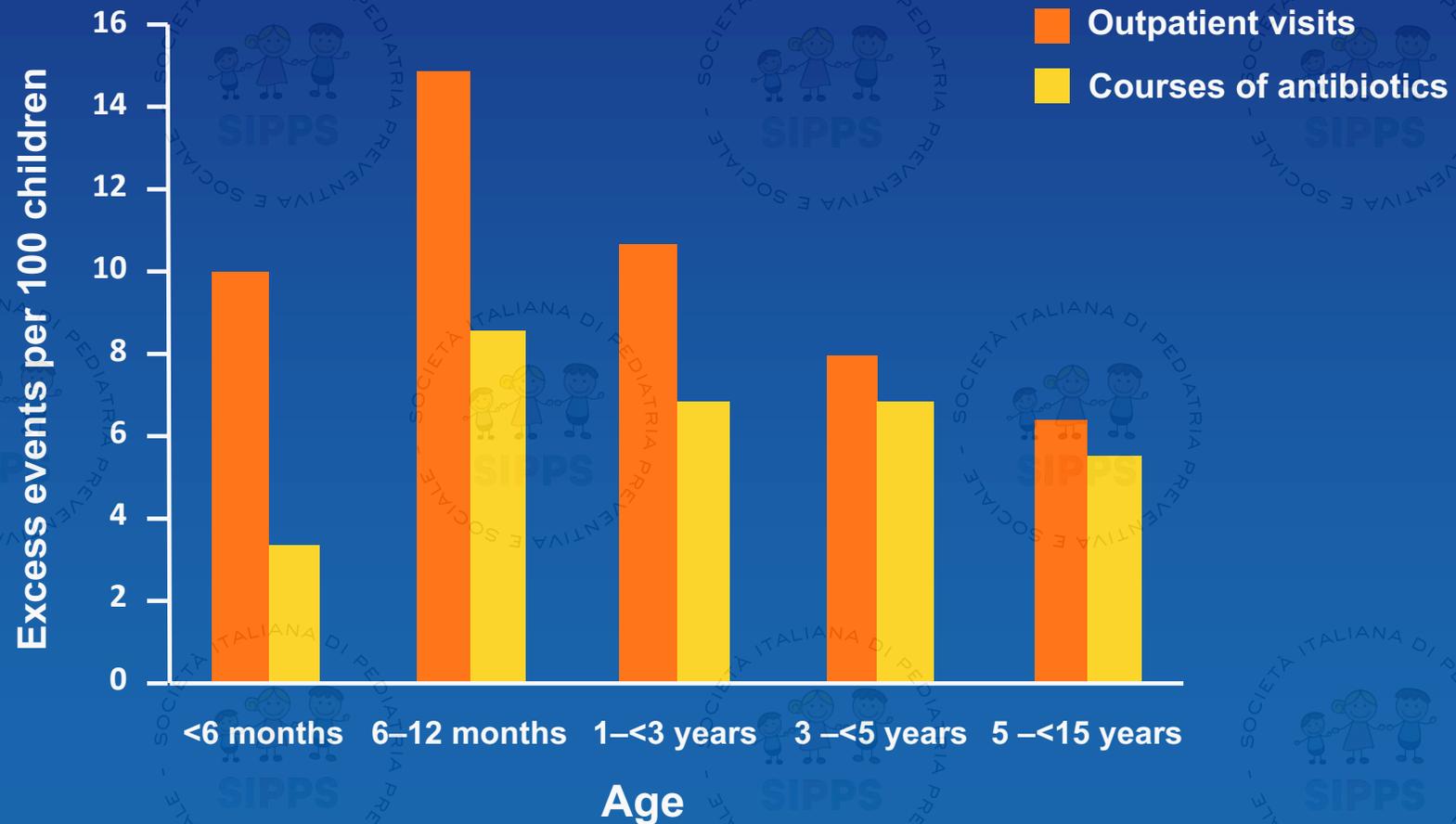
Si stima che sarebbe necessario un tasso di copertura vaccinale del 70% nei bambini per abortire l'epidemia di influenza comunitaria⁴



Vaccinare i bambini può modulare la diffusione dell'influenza nella comunità

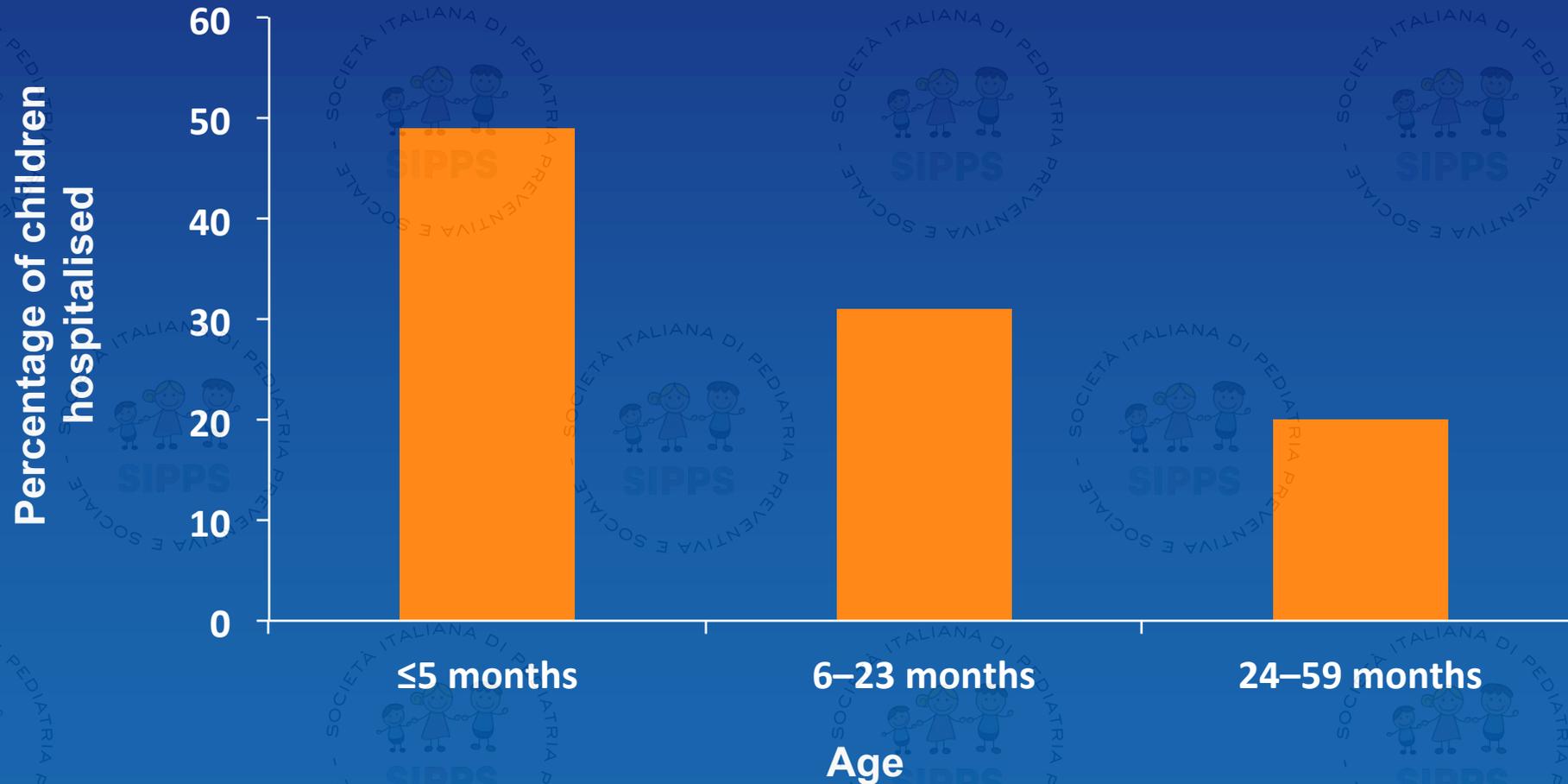
Effect of Age on Healthcare Burden

Excess treatment events in otherwise healthy children under 15 years of age; data over 19 consecutive seasons (US)



Hospitalisation for Influenza in the US over Two Influenza Seasons (2002–2004)

Hospitalisation in children under 5 years



Hospitalisation during Influenza Season according to Age and Presence of Underlying Chronic Disease

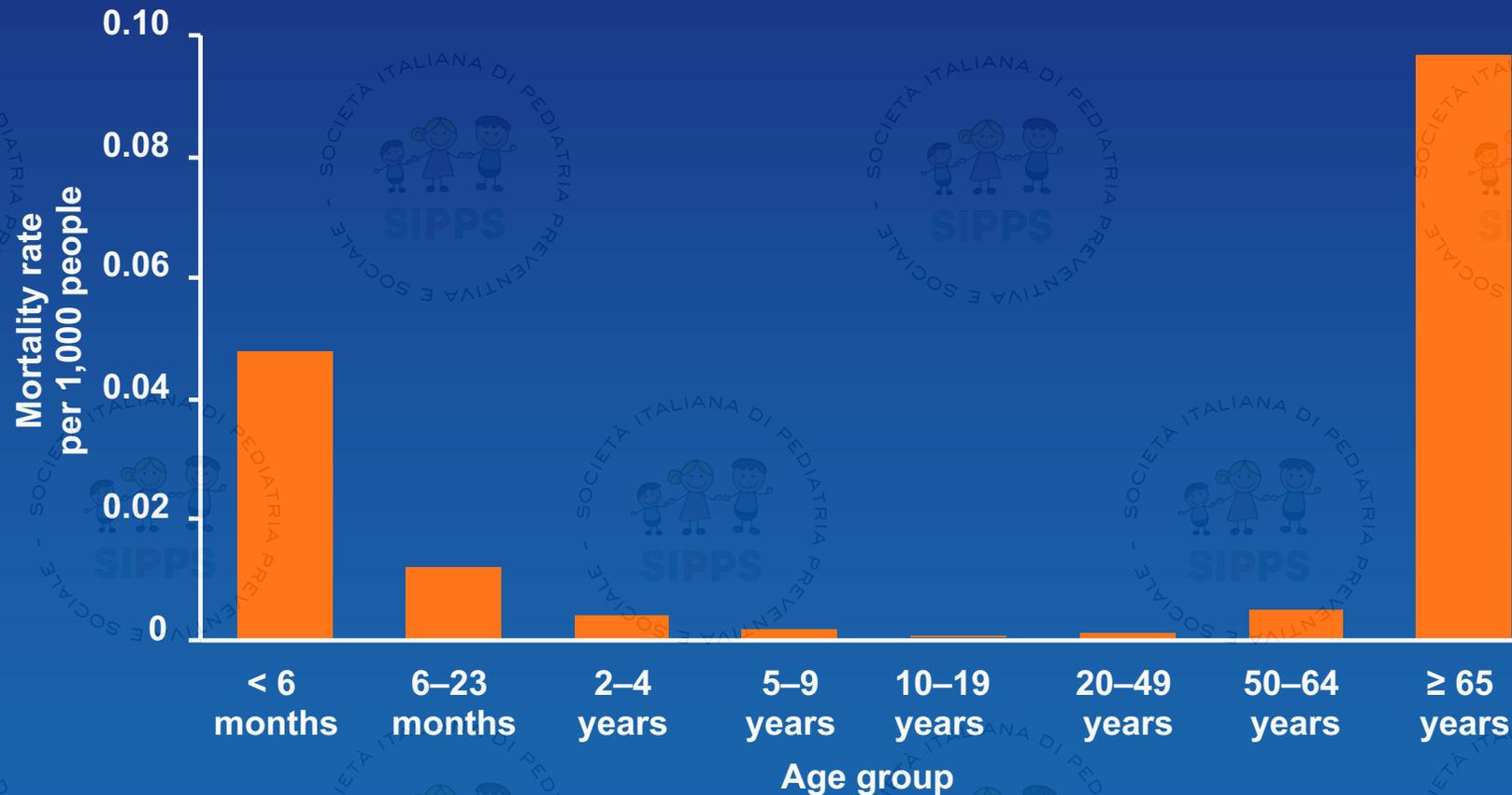
YEARS	AGE	HOSPIT./ 100,000 HR SUBJECTS	HOSPIT./ 100,000 HEALTHY SUBJECTS
1973 – 1993	0 – 11 mos	1900	496 – 1038
	12 – 24 mos	800	186
	3 – 4 yrs	320	86
	5 – 14 yrs	92	41
1992 – 1997	0 – 23 mos	–	144 – 187
	2 – 4 yrs	–	0 – 25
	5 – 17 yrs	–	8 – 12
1968 – 1973	15 – 44 yrs	56 – 110	23 – 25
	45 – 64 yrs	392 – 635	13 – 23
	≥65 yrs	399 – 518	–
1969 – 1995	< 65 yrs	–	20 – 42 (*)
	≥65 yrs	–	125 – 228 (*)

(*) without a separation between high-risk (HR) and healthy subjects.

Izurieta HS, et al. *N Engl J Med* 2000;342:232–9.

Mortality Rates due to Influenza and Pneumonia

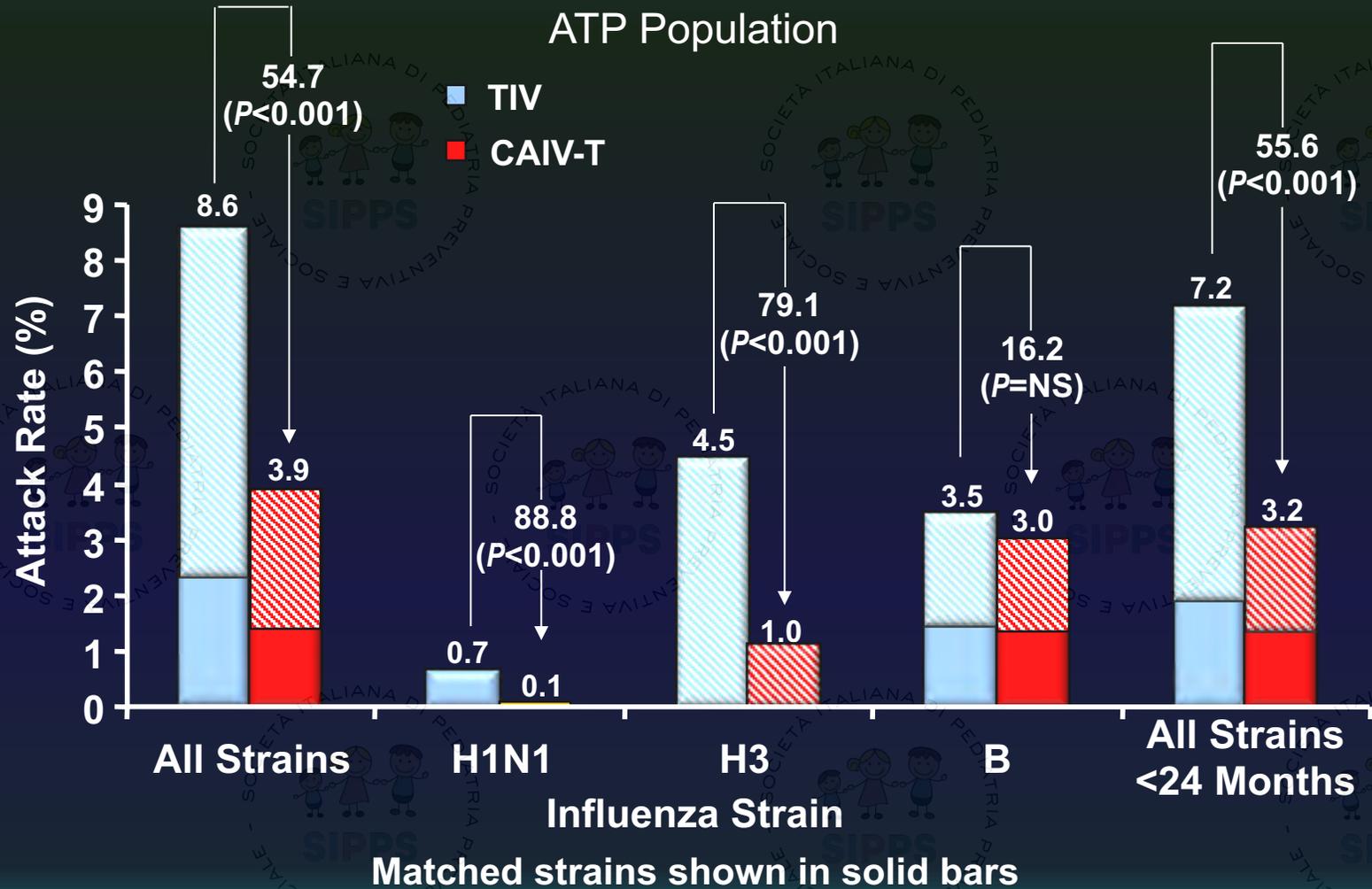
Age-associated rates of influenza-related deaths; data from British Columbia, Canada, 1998–2004 influenza seasons



Provincial and national influenza surveillance reports from the British Columbia Centre for Disease Control, the Public Health Agency of Canada's FluWatch Program, and the Canada Communicable Disease Report (CCDR) were analysed from 1 Sep 1998 to 31 Aug 2004, to determine influenza-related deaths in British Columbia, Canada.

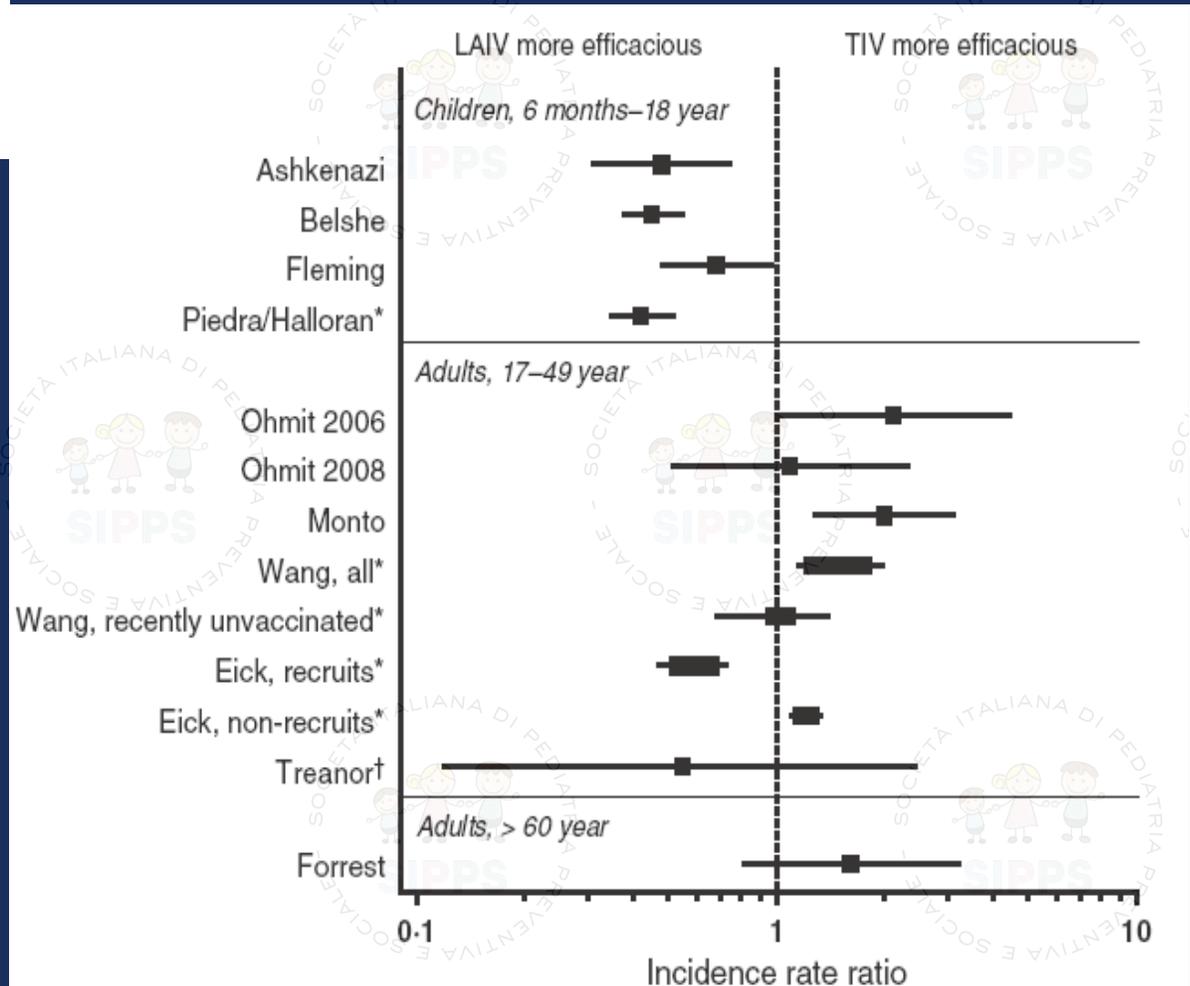
Sebastian R, *et al.* *Vaccine* 2008;26:1397–1403.

Comparative Efficacy Vs. Culture-Confirmed Modified CDC-ILI



Incidence Rate Ratios from Studies Directly Comparing LAIV and TIV in Children and Adults. LAIV, live attenuated influenza vaccine; TIV, trivalent inactivated influenza vaccine. Halloran *et al.*, Wang *et al.*, and Eick *et al.* should be interpreted with caution as the non-randomized LAIV and TIV groups differ in baseline characteristics. For Wang *et al.* and Eick *et al.*, a range across study years and cohorts is displayed for the point estimate; published incidence rate ratios for Wang were inverted to represent LAIV/TIV.

From Ambrose CS *et al.*
Influenza Other Resp
Vir 2010



REACTOGENICITY OF LAIV AND TO PLACEBO IN THE FIRST 11 DAYS AFTER VACCINATION IN CHILDREN 6-36 MONTHS

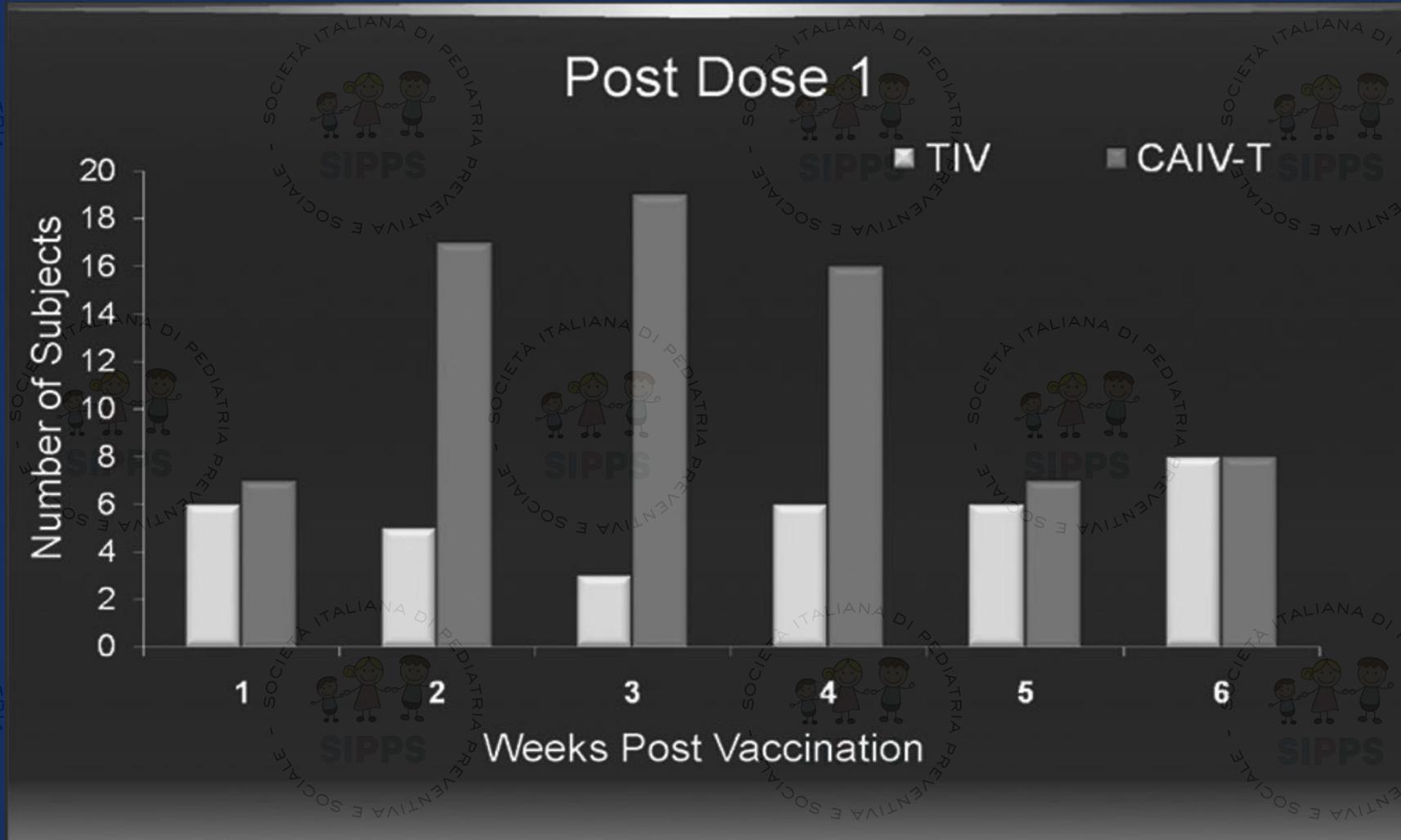
(From Vesikari T et al., Pediatrics 2006)

	Dose 1			Dose 2		
	No. (%)		<i>p</i> ^b	No. (%)		<i>p</i> ^b
	CAIV-T (n = 222-1021) ^a	Placebo (n = 163-682)		CAIV-T (n = 242-905)	Placebo (n = 162-608)	
Fever of $\geq 37.5^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	294 (32.0)	167 (27.8)	.098	257 (31.2)	180 (32.5)	.637
Fever of $\geq 38.6^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	65 (7.3)	42 (7.3)	1.000	89 (11.0)	58 (10.8)	.929
Fever of $\geq 40.0^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	8 (0.9)	2 (0.4)	.332	4 (0.5)	3 (0.6)	1.000
Runny nose or nasal discharge	840 (82.3)	514 (75.4)	.001	659 (72.8)	428 (70.4)	.322
Sore throat ^d	98 (11.2)	72 (11.8)	.741	92 (11.4)	65 (11.9)	.796
Cough	541 (56.1)	373 (56.9)	.759	498 (56.7)	334 (55.9)	.789
Vomiting	153 (16.6)	109 (17.2)	.731	112 (13.6)	77 (13.6)	1.000
Decreased activity	224 (24.1)	132 (20.6)	.111	202 (24.0)	140 (24.6)	.849
Decreased appetite	358 (37.7)	234 (36.4)	.598	293 (34.2)	196 (33.7)	.865
Irritability	371 (40.1)	242 (38.1)	.460	266 (31.5)	178 (31.5)	1.000
Headache ^d	36 (15.0)	15 (8.9)	.070	28 (11.2)	20 (11.9)	.876
Chills	16 (7.0)	19 (11.2)	.155	23 (9.3)	15 (8.9)	1.000
Muscle pain	22 (9.9)	12 (7.4)	.468	19 (7.9)	11 (6.8)	.847
Prophylactic antipyretic therapy	146 (17.8)	105 (18.4)	.832	138 (17.6)	99 (19.1)	.509
Antipyretic treatment	224 (26.7)	134 (23.5)	.191	213 (26.8)	147 (28.5)	.486
Any event ^e	933 (97.1)	596 (96.8)	.764	764 (95.5)	504 (95.3)	.894

Incidence of respiratory problems, including wheezing, during influenza season was marginal and not different between groups

INCIDENCE OF WHEEZING IN UNPRIMED CHILDREN <24 MONTHS AFTER INFLUENZA VACCINATION

(From Belshe RB et al., *N Engl J Med* 2007)



Relative Efficacy CAIV-T vs. TIV in Children

Young children with recurrent RTI¹

35 %

Children and adolescents with asthma²

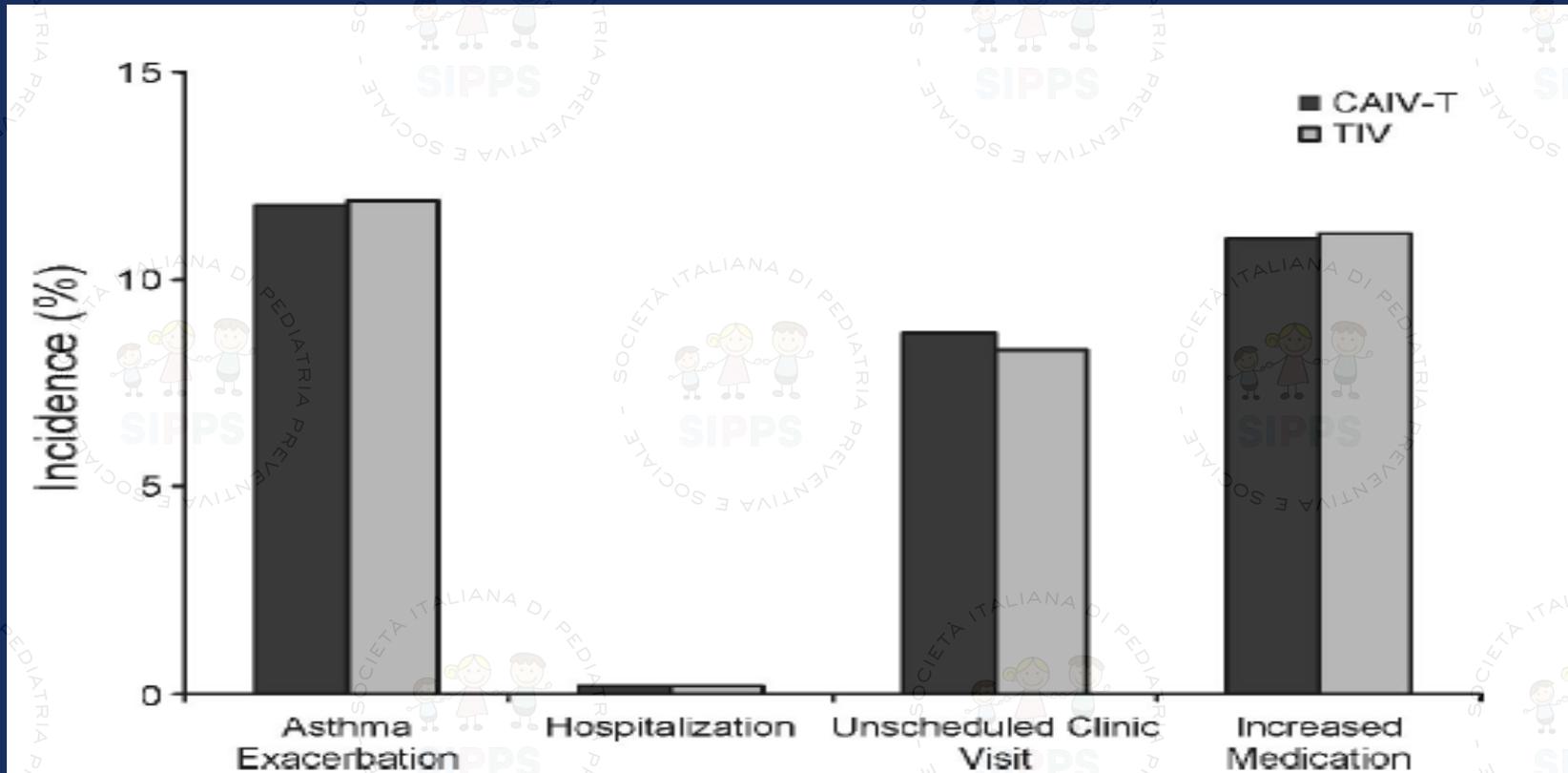
53 %

1. Ashkenazi et al, PIDJ 2006;25:870–79

2. Fleming et al, PIDJ 2006;25:860–69

ASTHMA EXACERBATIONS OCCURRING WITHIN 42 DAYS OF VACCINATION IN ASTHMATIC CHILDREN 6 TO 17 YEARS OF AGE

(From Fleming DS et al., Pediatr Infect Dis J 2006)



INFLUENZA-SPECIFIC MUCOSAL IGA DOSES OF LAIV

(From Boyce TG et al., Vaccine 2000)

FOLLOWING 2

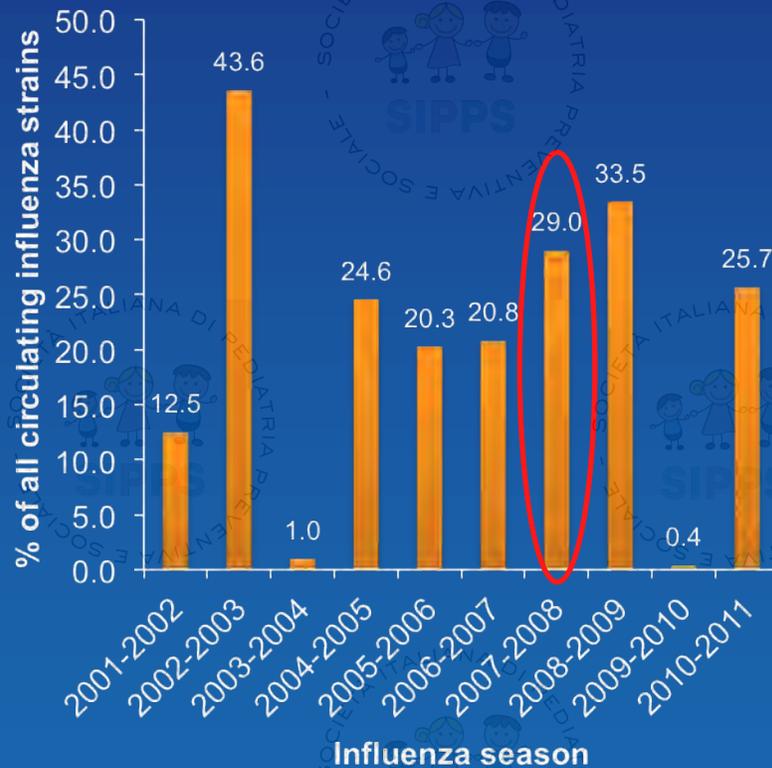
	Corrected value ^a		Fold rise ^b		No. Mucosal response ^c (%)
	mean	median	mean	median	
Vaccine (n = 13)^e					
A/H1N1	1.1	0.1	10.4	2.7	8 (62)
A/H3N2	2.2	1.1	38.7	6.3	9 (69)
B	21.4	8.6	244.0	36.1	11 (85)
Placebo (n = 6)					
A/H1N1	0.03	0	4.0	1.15	2 (33)
A/H3N2	0	0	1.16	1.15	0 (0)
B	0.01	0	1.18	1.15	1 (17)

TRANSMISSION OF LAIV VIRUS

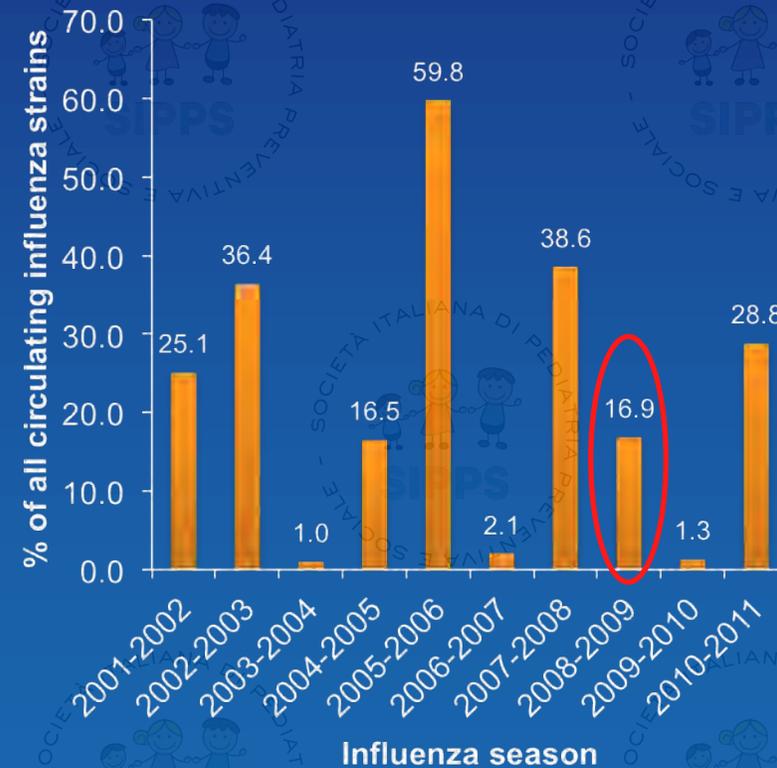
- LAIV replicates in the NP mucosa
- Mean shedding of virus 7.6 days - longer in children
- One instance of transmission of vaccine virus documented in a day care setting
- Transmitted virus retained attenuated, cold adapted, temperature sensitive characteristics
- Transmitted attenuated vaccine virus unlikely to cause typical influenza symptoms

Influenza B Virus Circulation from 2001 to 2011 Influenza Seasons in the USA and Europe

USA



Europe



Il vaccino quadrivalente Fluenz Tetra®

La vaccinazione è il metodo più efficace per prevenire l'influenza. La vaccinazione annuale punta a fornire protezione durante l'intera stagione influenzale.

Fluenz Tetra® è un **vaccino vivo attenuato quadrivalente**, spray nasale, per la prevenzione dell'influenza, indicato per bambini e adolescenti di età compresa tra **24 mesi e 18 anni** contenente antigeni di quattro ceppi: un ceppo A/(H1N1), un ceppo A/(H3N2) e due ceppi B¹.

I sierotipi inseriti vengono modificati ogni anno come da indicazione dell'OMS².

Sottotipo	Ceppi dell'emisfero settentrionale raccomandati dall'OMS per i vaccini <u>a base di uova</u>	Ceppi dell'emisfero settentrionale raccomandati dall'OMS per vaccini basati <u>su cellule o ricombinanti</u>
A/H1N1pdm09	A/Victoria/2570/2019-like virus	A/Wisconsin/588/2019-like virus
A/H3N2	A/Cambodia/e0826360/2020-like virus	A/Cambodia/e0826360/2020-like virus
B/Victoria	B/Washington/02/2019-like virus	B/Washington/02/2019-like virus
B/Yamagata	B/Phuket/3073/2013-like virus	B/Phuket/3073/2013-like virus

1. EMA. RCP Fluenz Tetra. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_it.pdf

2. WHO, World Health Organization. Recommended composition of the influenza virus vaccines for use in the 2021–2022 northern hemisphere influenza season.

https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/202102_recommendation.pdf?ua=1

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Caratteristiche generali

Utilizzato per la prevenzione dell'influenza

- **Attenuato:** provoca una risposta immunitaria simile al virus wilde type ma non causa malattia^{1,2}
- **Adattato al freddo:** i ceppi virali si replicano in modo efficiente nelle aree più fredde della faringe nasale, a 25°C¹⁻⁵
- **Sensibile alla temperatura:** i ceppi virali non si replicano efficientemente nel corpo dove la temperatura supera i 25°C^{2,3,5}
- **Somministrato per via intranasale (0,2 mL)¹**
- 10⁷ UF di ogni ceppo per dose¹
- **Conservazione:** 2–8°C (frigorifero)¹
- Senza conservanti o adiuvanti¹
- Formulazione **quadrivalente (LAIV4)¹**: è nato come formulazione trivalente (2ceppi A + 1 ceppo B) ed è poi passato alla formulazione quadrivalente (2 ceppi A e 2 ceppi B)
- **Eccipienti:** saccarosio, fosfato dipotassico, diidrogenofosfato di potassio, gelatina (porcina, di tipo A), arginina cloridrato, glutammato monosodico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili ¹



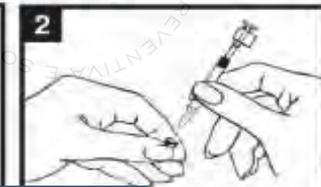
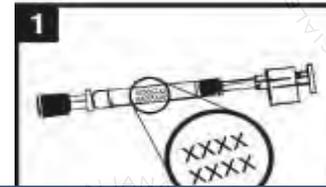
Image source: AstraZeneca

UF=Unità Fluorescenti; LAIV=live attenuated influenza vaccine.

1. EMA. RCP Fluenz Tetra. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_it.pdf;

2. Mohn KG et al. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14:571–578; 3. Beyer WE et al. *Vaccine.* 2002;20:1340–1353; 4. Maassab HF. *Vaccine.* 1985;3:355–369; 5. Pritish K. et al. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(1):77-84

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Modalità di somministrazione



1. Rimuovere l'applicatore dalla protezione dalla punta. Muovere la clip per la divisione delle dosi dalla estremità dell'erogatore.

2. **Posizionare l'applicatore**
Con il paziente in posizione verticale, inserire la punta appena all'interno della narice per assicurare l'erogazione di Fluenz Tetra nel naso.



3. Muovere la clip per la divisione delle dosi.

4. **Spruzzare nell'altra narice**
Inserire la punta appena all'interno dell'altra narice e con un solo movimento premere lo stantuffo il più rapidamente possibile per erogare il vaccino rimanente.

5. premere lo stantuffo il più rapidamente possibile finché la clip per la divisione delle dosi non impedisce di andare oltre.

6. Per la somministrazione nell'altra narice, stringere e rimuovere la clip per la divisione delle dosi dallo stantuffo.

- Somministrazione (0,1mL per ogni dose)
- Dopo aver somministrato la prima dose (0,1mL), somministrare immediatamente la seconda dose
- Assorbimento (somministrare la seconda dose a metà della dose se il pz starnutisce, si soffia il naso o gocciola il naso dopo la somministrazione)
- Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare

- Ridotta invasività → aumento compliance paziente
- No aghi e no sterilità
- Possibilità auto-somministrazione e risparmio costi immunizzazione
- Riduzione tempi di somministrazione

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Controindicazioni



- **Soggetti < 24 mesi**
- **Reazione allergica severa** (anafilassi) alle uova o alle **proteine dell'uovo** (ad es. ovoalbumina).
- **Ipersensibilità ai principi attivi**, ad uno qualsiasi degli **eccipienti*** o alla **gentamicina** (possibile residuo in tracce)
- **Immunodeficienza clinica** a causa di condizioni o terapie immunosoppressive (leucemie acute e croniche, linfomi, infezione sintomatica da HIV, carenze immunocellulari e trattamento con corticosteroidi ad alte dosi)
- **Contatti stretti/caregivers** di chi severamente immunocompromesso (prime 2 settimane dal vaccino)
- **Gravidanza e allattamento**
- **Wheezing** in atto e/o fino a 72 ore precedenti
- **Asma severo**

Trial clinici: maggiori tassi di ospedalizzazione tra 6-11 mesi e aumentata incidenza di wheezing tra 6-23 mesi rispetto all'iniettivo

NON è controindicato in soggetti con infezione da HIV asintomatiche o assunzione di corticosteroidi topici/per inalazione o sistemici a basse dosi o come terapia sostitutiva (es. in caso di insufficienza adrenergica)

«viral shedding» e trasmissione

Quota che può essere diffusa meno efficace e carica virale solitamente inferiore a soglia per contagio interumano. Rischio improbabile, ma teorico soprattutto nei primi 5-7 gg.

CAUTELA! Bambini 2-4 anni con asma o storia di asma nei 12 mesi precedenti

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Interazioni con altri medicinali

 Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni che assumono una **terapia a base di salicilati** (sindrome di Reye)

 Uso di **farmaci antivirali** contro influenza nelle 48 ore precedenti

 Co-somministrazione di Fluenz Trivalente con i vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, varicella e poliovirus.

 Co-somministrazione di Fluenz trivalente con vaccino vivo attenuato rosolia

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.

 American Accademy Pediatrics: possibilità di somministrare vaccini vivi attenuati con intervallo di 4 settimane ¹.

Questa osservazione su Fluenz trivalente è importante per l'uso di Fluenz Tetra perché Fluenz Tetra (vaccino antinfluenzale vivo attenuato, nasale) è identico a Fluenz trivalente, con l'unica differenza che in Fluenz Tetra è stato aggiunto un quarto ceppo (un secondo ceppo B).

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Sicurezza



Eventi avversi (AE)

- *Molto comuni ($\geq 1/10$):* rinorrea/congestione nasale, malessere generale, riduzione dell'appetito
- *Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$):* febbre, mialgia e cefalea
- *Non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$):* epistassi, eruzioni cutanee e reazioni di ipersensibilità (edema facciale, orticaria e reazioni anafilattiche)
- Sicuro e ben tollerato nei bambini sani

Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023

Ministero della Salute

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

Nelle raccomandazioni ministeriali per la prevenzione ed il controllo dell'influenza (stagione 2021-2022) per il primo anno si rappresenta l'opportunità di **raccomandare la vaccinazione antinfluenzale nella fascia di età 6 mesi - 6 anni**, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani.

Tra i vaccini disponibili:

Vaccino vivo attenuato (LAIV):

Il vaccino LAIV quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali contenuti nel quadrivalente sono attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

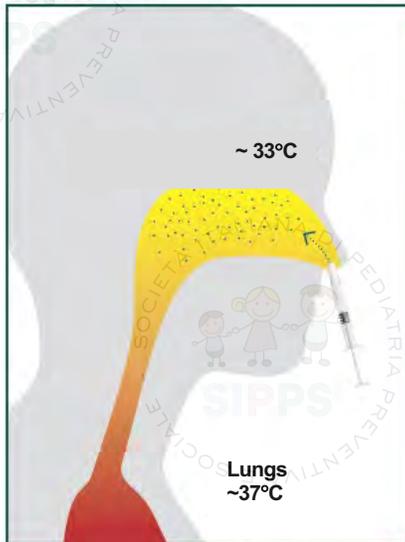
Tabella. 2 - Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	
2 anni-9 anni	- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti - 2 dosi (0,2 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,2 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Per la fascia d'età 6 mesi - 6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche per l'età pediatrica.
10-17 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,2 ml)	

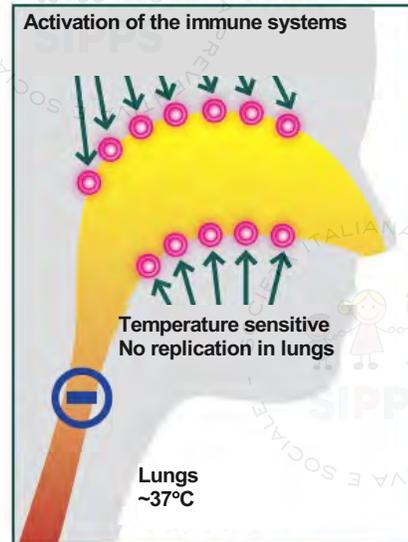
La replicazione nella cavità nasale avvia la risposta immunitaria¹⁻²

- La somministrazione intranasale imita la via naturale di infezione dell'influenza
 - LAIV si deposita nella cavità nasale dopo la vaccinazione dove si replica
 - Il risultato è una risposta immunitaria localizzata della mucosa

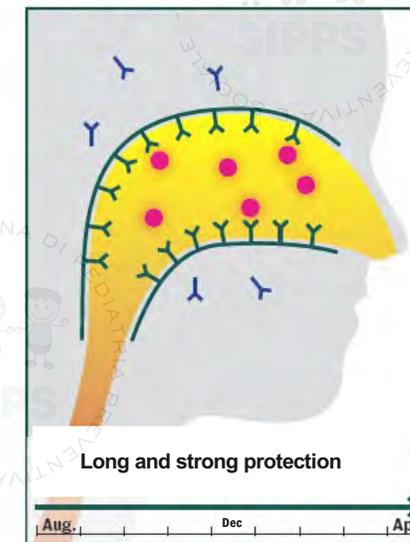
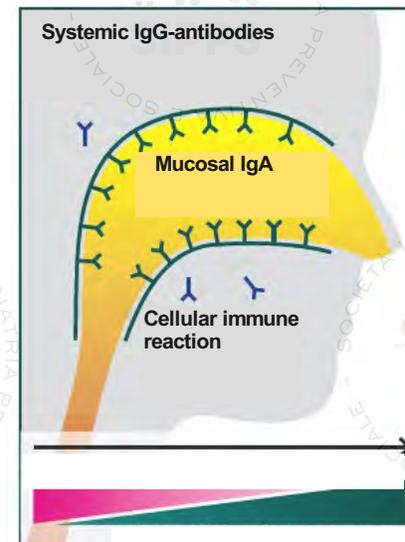
Spray nasale



Replicazione nella mucosa



Immune Status dopo 10-14 giorni



LAIV=live attenuated influenza vaccine.

La risposta immunitaria indotta da LAIV mima l'immunità naturale dell'influenza

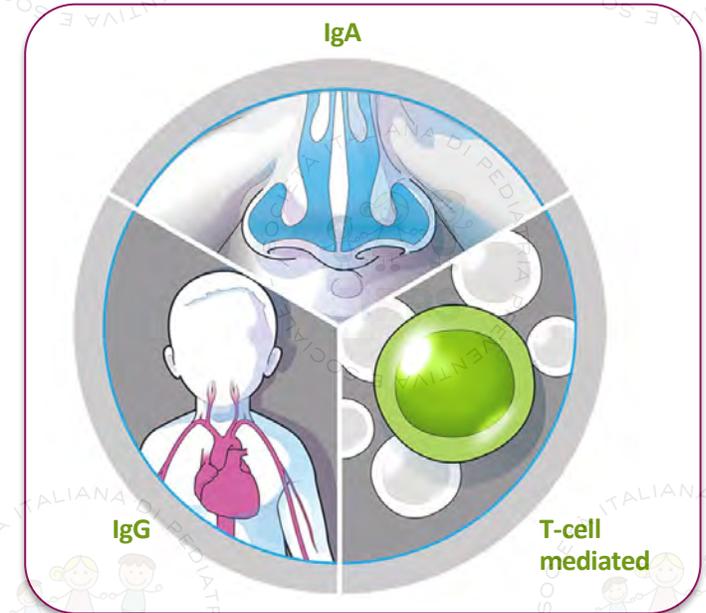


La risposta immunitaria indotta da LAIV mima l'immunità naturale dell'influenza^{1,2}

LAIV induce immunità attraverso^{1,2}:

- IgA
- IgG
- Risposta mediate da cellule T

LAIV induce differenti risposte T nei bambini³ e ha mostrato di suscitare risposte delle cellule B e T che sono mantenute almeno per un anno nei bambini⁴



A causa dell'espressione di più antigeni di superficie, LAIV induce un'ampia risposta immunitaria che ricorda l'immunità naturale indotta dal virus dell'influenza wilde-type

IgA=immunoglobulin A; IgG=immunoglobulin G; LAIV=live attenuated influenza vaccine.

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Risposta immunitaria

- Mima infezione naturale → risposta immunitaria nel **sito di infezione**
- Risposta immunitaria mista (**umorale e cellulo-mediata**)
- Risposta **più ampia e duratura** rispetto a vaccino inattivato (IIV).

Induzione di:

- IgA mucosali e IgG sieriche: fino a **6-12 mesi**
- Risposta T cellulare: **cross-protezione** (protezione anche verso sottotipi non contenuti nel vaccino)
- Cellule B memoria: fino a **6-12 mesi**

Immune response	Natural infection	IIV	LAIV
Serum Ab response (HI)	++	+++	+
Antibody secreting cells	++	++	+
Memory B cells	++	+	+++
Nasal IgA	++	-/+	+++
CD4 T-cells	++	++	+++
CD8 T-cells	++	-	+
Cross protective immunity	+++	-/+	++

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Efficacia assoluta e relativa

Efficacia assoluta: «riduzione eventi potenzialmente riconducibili all'influenza» nei vaccinati con LAIV rispetto al placebo. Il gold standard sono i casi di influenza confermata in laboratorio causata da sottotipi antigenicamente simili a quelli contenuti nel vaccino (*ceppi accoppiati*)

Efficacia assoluta¹

- 2 dosi nei bambini precedentemente non vaccinati:
 - 77%: ceppi accoppiati
 - 72%: indipendentemente dal ceppo
 - 85% H1N1, 76% H3N2, 73% B
- 1 dose nei bambini non precedentemente vaccinati:
 - 60% ceppi accoppiati
 - 59%: indipendentemente dal ceppo

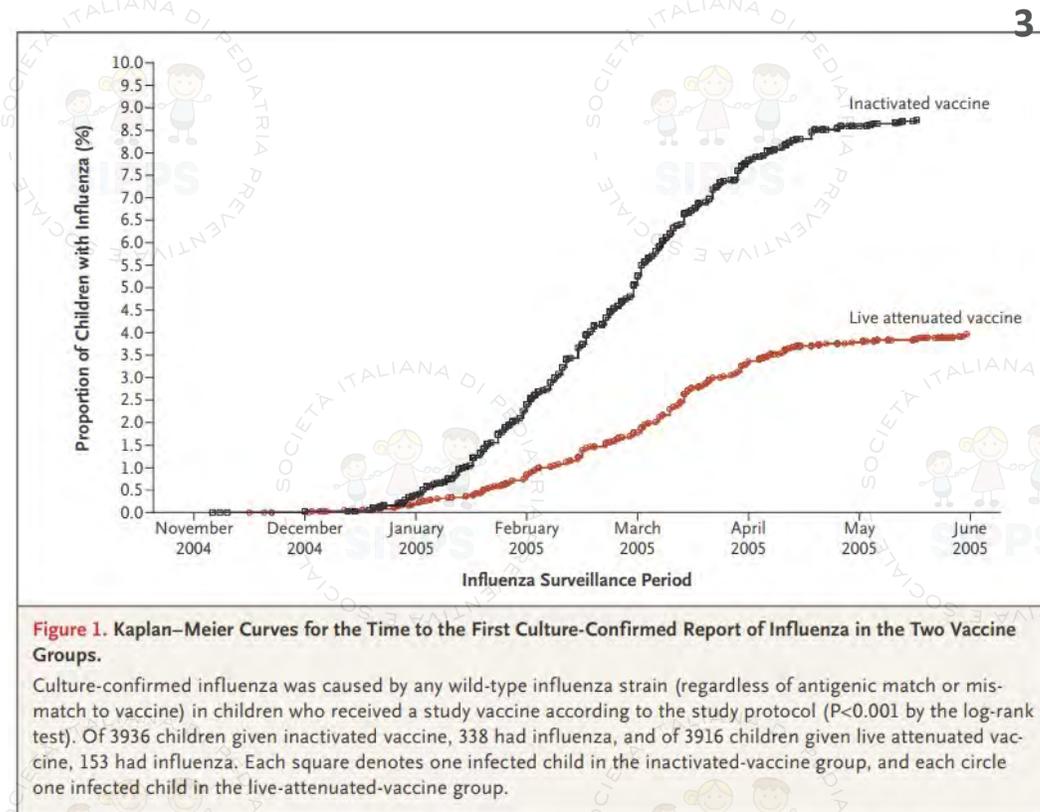
Una singola dose, anche se ha una efficacia inferiore rispetto alla duplice, conferisce comunque protezione clinicamente significativa dalla malattia influenzale

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Efficacia relativa

Efficacia relativa: «riduzione eventi potenzialmente riconducibili all'influenza» nei vaccinati con LAIV rispetto ad altri vaccini, di solito vaccino inattivato (IIV). Il gold standard sono i casi di influenza confermata in laboratorio causata da sottotipi antigenicamente simili a quelli contenuti nel vaccino (*ceppi accoppiati*)

Efficacia relativa (LAIV vs IIV)

- Maggiore efficacia in età pediatrica del LAIV vs IIV indipendentemente dallo strain match e per i singoli ceppi^{1,2}
- LAIV: 54.9% casi confermati in laboratorio in meno³



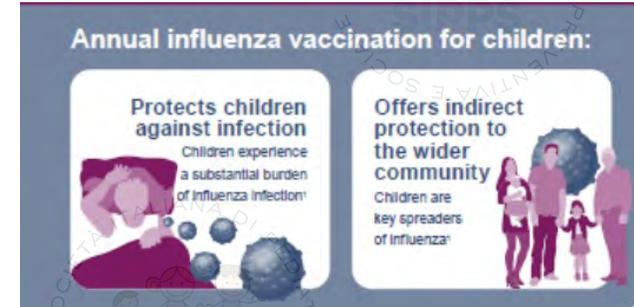
VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Vantaggi rispetto al vaccino inattivato

- Modalità di somministrazione
- Vantaggi immunologici
- Maggiore efficacia nell'età pediatrica



Campagna di vaccinazione antinfluenzale: esperienza UK

- Nel 2012, il Comitato per la Vaccinazione e l'Immunizzazione del Regno Unito ha raccomandato la vaccinazione annuale dei bambini di età compresa tra 2 e <17 anni con Fluenz 1;
- Nel 2013, il Regno Unito ha lanciato un programma nazionale di vaccinazione che si è gradualmente trasformato in un incremento dei gruppi di età 2;



Dall'inizio del programma nel Regno Unito del 2013, la diffusione del vaccino antinfluenzale nei bambini ha avuto successo ed è rimasta stabile

Stagione 2019-2020, tasso di vaccinazione nel Regno Unito



Età prescolare
(2-3 anni)

44-53%

Generalmente vaccinati dai fornitori di cure primarie



Età scolare
(4-11 anni)

60-75%

Vaccinati a scuola

In Inghilterra, più di 3 milioni di bambini in età prescolare e scolare sono stati vaccinati nella stagione 2019/2020



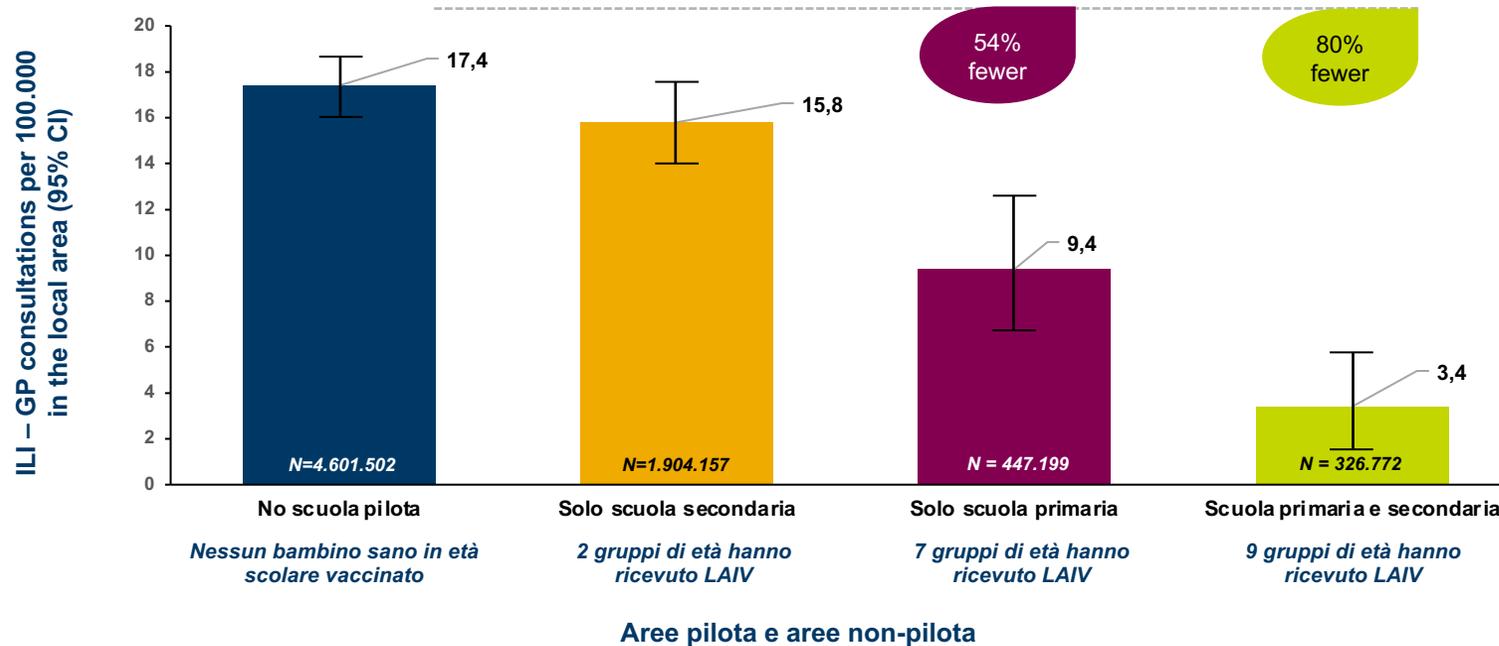
1. Joint Committee on Vaccinations and Immunisation. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224775/JCVI-statement-on-the-annual-influenza-vaccinationprogramme-25-July-2012.pdf

2. England, Northern Ireland, Scotland, Wales**C children aged 2–12 years in Scotland.

La vaccinazione antinfluenzale pediatrica: esperienza inglese

Impatto indiretto del programma di vaccinazione infantile sui casi di influenza nella popolazione 50-70 anni.

Stagione 2014–15
(A/H3N2 & B strains)



N=numero totale di individui di età compresa tra 50 e 70 anni in ciascuna area dell'ente locale con o senza pilota di vaccinazione scolastica LAIV

CI=confidence interval; ILI=influenza-like illness; LAIV=live attenuated influenza vaccine; PHE=Public Health England; GP=General Practitioners; RCGP=Royal College of General Practitioners; CMO=Chief Medical Officer

"Questa evidenza supporta un'ulteriore introduzione graduale del programma nazionale LAIV nei bambini"¹

- Nell'anno 2014-15, le visite di assistenza primaria per malattie simil-influenzali nei pazienti di età compresa tra 50 e 70 anni sono state inferiori dell'80% nelle aree in cui sono stati vaccinati i bambini in età scolare
- Se ora guardiamo alle visite di assistenza primaria per la malattia simil-influenzale, erano 17,4 per 100.000 nelle aree in cui non è stata effettuata la vaccinazione scolastica
- Sono scese a 9,4 per 100.000 nelle aree in cui la vaccinazione antinfluenzale nella scuola primaria ha avuto luogo nei bambini di età compresa tra 4 e 10 anni e ulteriormente a 3,4 per 100.000 nelle aree in cui è stato offerto il vaccino ai bambini delle scuole primarie e secondarie: nella scuola secondaria, solo due coorti, di età compresa tra 11 e 13 anni

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Sicurezza



- Dati di sicurezza ottenuti da studi clinici controllati e sorveglianze post-marketing su trivalente e quadrivalente in un gran numero di soggetti
- Eventi avversi (AE) prevalentemente locali ad esordio 2-3 gg dopo la vaccinazione e di breve durata
- Sicuro e ben tollerato nei bambini sani
- qLAIV vs LAIV3: profilo di sicurezza comparabile, tranne la febbre non elevata (5,1% qLAIV vs 3,1% LAIV3). Febbre alta (> 39.5°C) infrequente²

L'esperienza inglese: impatto ottenuto



Esperienza inglese

- In UK è stato dimostrato che l'estensione della vaccinazione oltre la scuola primaria per coprire anche le prime due coorti della scuola secondaria riduce i tassi di consultazione del MMG nella fascia 50-70 anni da 17,4 a 3,4 per 100.000¹



Costo efficacia

- La vaccinazione antinfluenzale dei bambini nella fascia d'età 2-17 anni si è dimostrata altamente costo efficace¹



Continuità di protezione

- La continuità della vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione del 64,8% rispetto alla vaccinazione in una sola stagione²
- Se una delle due stagioni è stata persa, i livelli di protezione scendono fino all'11%²

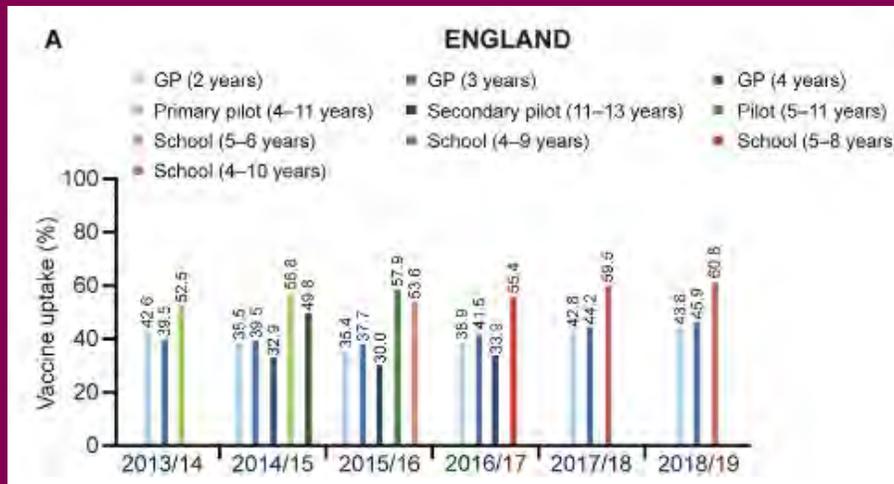
1. Annual Report Chief Medical Officer 2015. On the State of the Public's Health. Baby Boomers: Fit for the Future. Accessed July 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/cmo-annual-report-2015-health-of-the-baby-boomer-generation>

2. Pebody et al. Vaccine 38 (2020); 158-164

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Vaccine effectiveness (VE)

- Studi osservazionali e interventistici in ambito scolastico (USA e UK)
- Principali dati di VE del qLAIV da UK

Results of UK National Vaccination Programme (NVP) for children (2-17 years)



↑ Copertura vaccinale in età pediatrica dal 30% al 80.5%

↓ VE (ospedalizzazioni) 55%

↓ Prescrizione amoxicillina 15%

↓ VE (casi confermati in laboratorio) 27-66%

Maggiore uptake nelle scuole

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)

VACCINO VIVO ATTENUATO qLAIV: Vaccine effectiveness (VE)



- Studi osservazionali e interventistici in ambito scolastico (USA e UK)
- Benefici diretti e, se coperture di circa il 50% nelle scuole, benefici indiretti in altri gruppi di popolazione
- Principali dati di VE del qLAIV da UK^{1,2}

^{1,2} Stagione 2014-15 (scolari 5-10 anni)

EFFETTI DIRETTI



↓ 94% consulenze pediatriche per ILI



↓ 74% accessi in PS per cause respiratorie



↓ 93% ospedalizzazioni per influenza

EFFETTI INDIRETTI



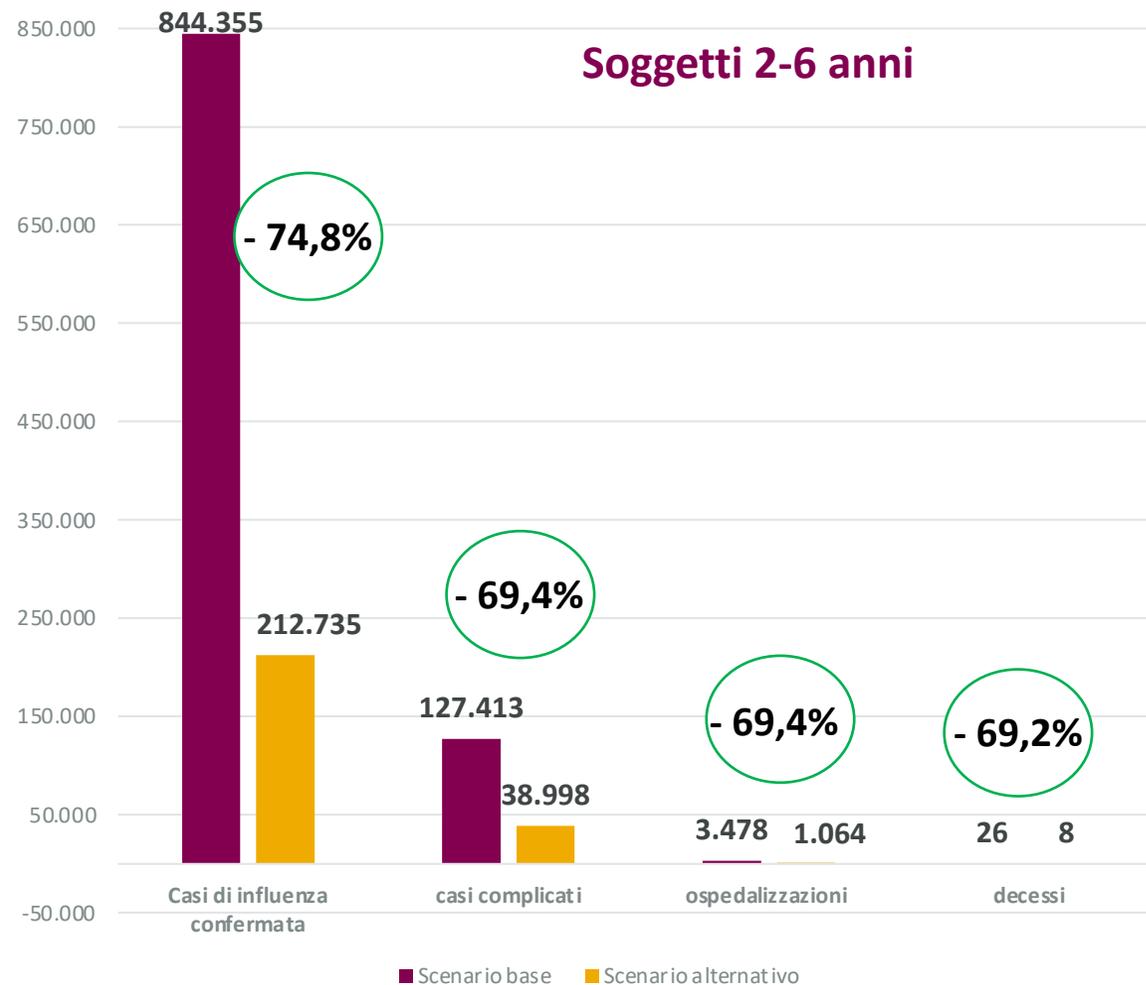
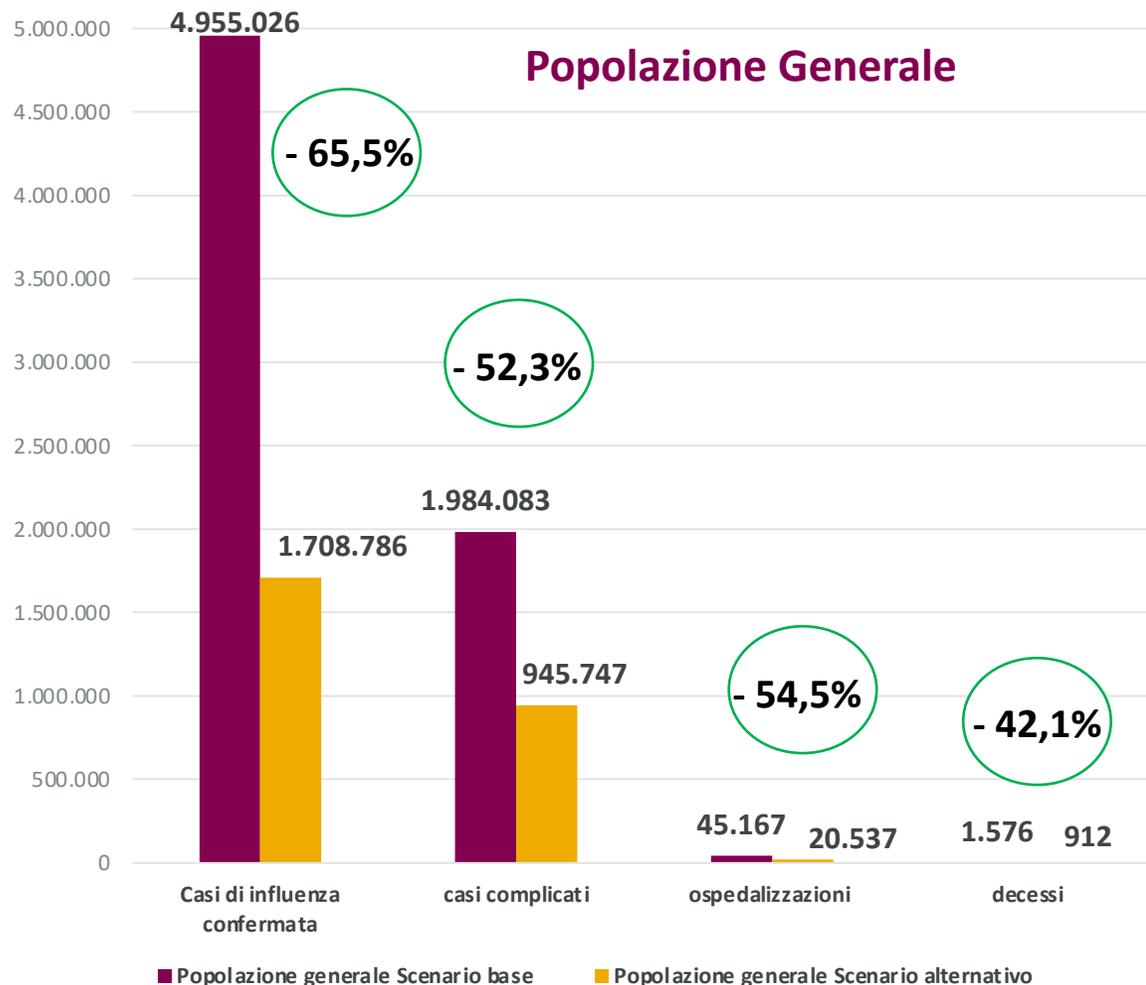
↓ 59% consulenze mediche per ILI ≥ 17 anni

¹ Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. Kassianos et Al. Vaccine, 2020

² 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, Pebody et Al.

6. VALUTAZIONE ECONOMICA: analisi di Costo-Efficacia Impatto clinico

Stima dei **casi di influenza confermata, casi complicati, ospedalizzazioni e decessi** nella popolazione 2-6 anni e nella popolazione generale per ciascuno scenario considerato: **Scenario Base** vs **Scenario Alternativo**.



Take-Home Messages

- The burden of the disease caused by influenza in children is high
- Influenza is very common in paediatric age during epidemics and can cause serious disease
- Children represent the major pathway of influenza transmission in the community and households
- Influenza vaccination represents the best strategy to reduce the burden of influenza in children and the community
- **qLAIV is an effective and safe vaccine for the universal vaccination of the pediatric population**