



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

CIRI-IT

Centro Interuniversitario Ricerca Influenza e Infezioni Virali



Dipartimento di Scienze della Salute
Università di Genova



Istituto di Virologia
Università di Milano



Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica
Università di Trieste



Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica
Università di Siena



Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali
Università del Salento



SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE
Medicina Preventiva e Sanità Pubblica



CONVEGNO NAZIONALE

Influenza e Pneumococco

quali strategie preventive per un futuro di salute

Filippo Ansaldi

*Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal),
Università degli Studi di Genova
Policlinico Ospedale San Martino
Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.)*

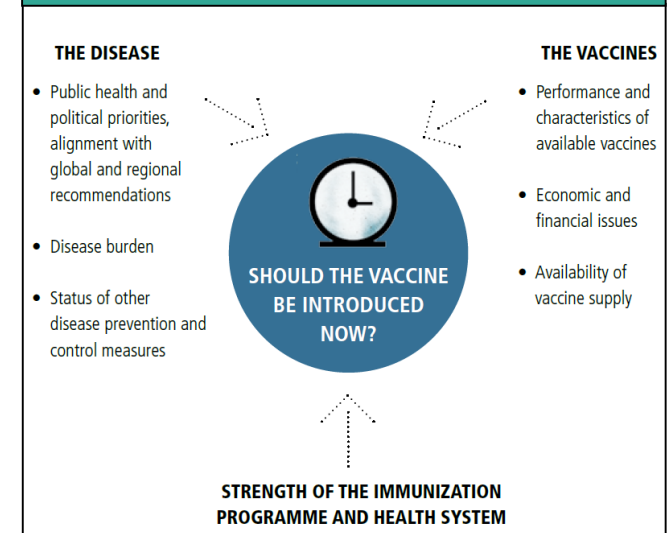
Mismatch tra vaccino e virus circolanti: ruolo dei vaccini quadrivalenti

Agenda

- ◆ Un virus, due *lineage*
- ◆ Impossibilità di prevedere il *lineage* predominante
- ◆ Il *mismatching*: epidemiologia ed impatto sull'efficacia
- ◆ *Cross-protection*?
- ◆ Sicurezza, tollerabilità, immunogenicità del vaccino QIV
- ◆ Benefici attesi ed osservati in Sanità Pubblica

Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING



Comparsa del *lineage* Vict/87 in Europa



Journal of Medical Virology 70:463–469 (2003)

Molecular Characterization of Influenza B Viruses Circulating in Northern Italy During the 2001–2002 Epidemic Season

Filippo Ansaldi,¹ Pierlanfranco D'Agaro,¹ Daniela de Florentiis,¹ Simona Puzelli,² Yi Pu Lin,³ Victoria Gregory,³ Michael Bennett,³ Isabella Donatelli,² Roberto Gasparini,⁴ Pietro Crovari,⁴ Alan Hay,³ and Cesare Campello^{1,*}

RAPID COMMUNICATION

Reappearance and Global Spread of Variants of Influenza B/Victoria/2/87 Lineage Viruses in the 2000–2001 and 2001–2002 Seasons

Michael W. Shaw,[†] Xiyan Xu,^{*} Yan Li,[†] Susan Normand,[†] Robert T. Ueki,[‡] Gail Y. Kunitomo,[‡] Henrietta Hall,^{*} Alexander Klimov,^{*} Nancy J. Cox,^{*} and Kanta Subbarao^{*}

Anni 1990

Circolazione lineage Yamagata

lineage Victoria

1983

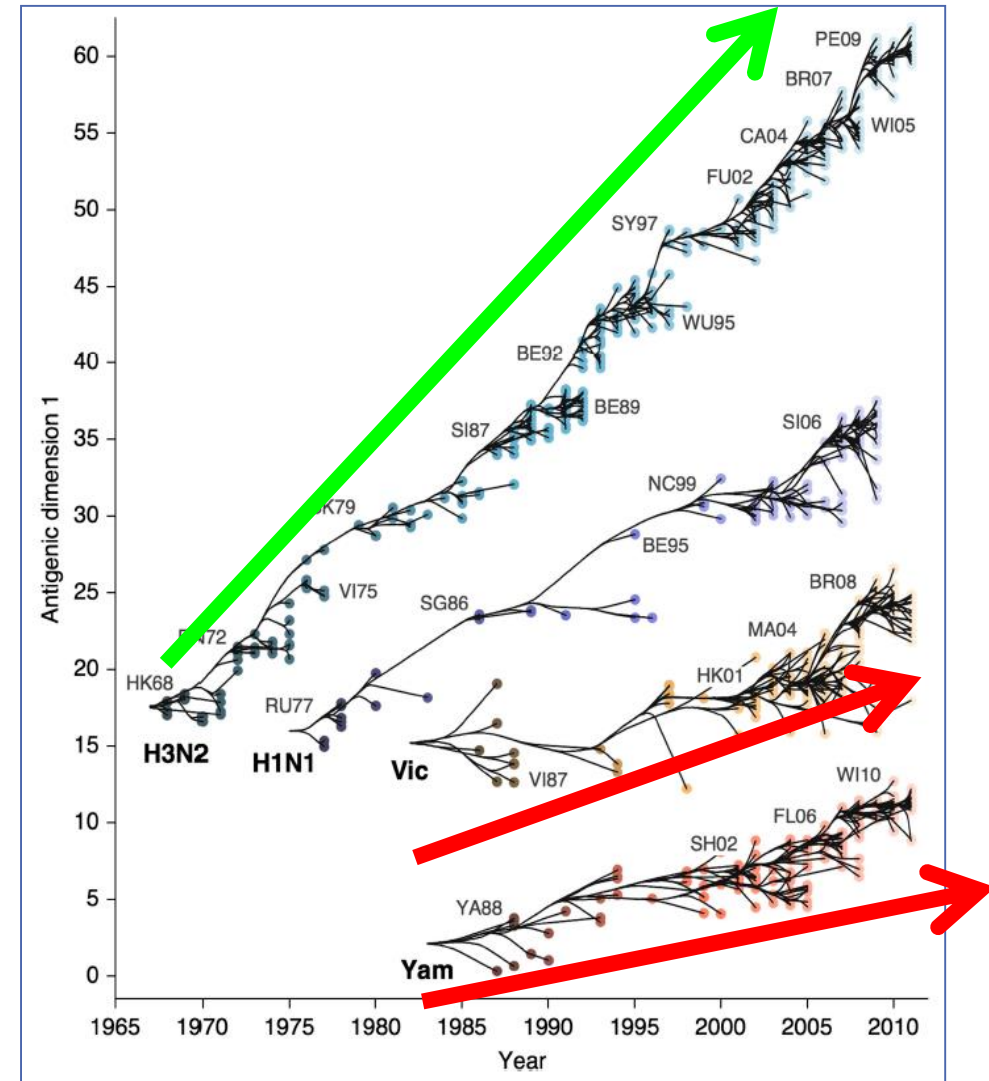
Divergenza dei 2 lineage

1940

Primo isolamento

Escape strategies del Virus B

- ◆ *Drift*
- ◆ Riassortimento di ceppi appartenenti a diversi *lineage* (scambio di materiale genetico che codifica per proteine strutturali, i.e. HA e NA)
- ◆ Co-circolazione di differenti sub-*lineage* e *lineage*



Relazioni antigeniche tra virus B appartenenti ai *lineage* Yamagata e Victoria

Virus	Lineage	HI titre			
		Sheep serum	Post-infection ferret sera		
		Shandong/97	HK/01	Sichuan/99	Guandong/00
Shandong/97	Vict	2560	160	<	<
HK/01	Vict	1280	320	<	<
Sichuan/99	Yama	<	<	320	320
Guandong/00	Yama	80	<	320	640
Genoa/48/02	Yama-Sich/00	80	<	320	320
Trieste/21/02	Yama-Harb/94	<	<	320	320
Genoa/55/02	Vict-HK/01	1280	160	<	<
Genoa/61/02	Vict-HK/01	2560	160	<	<

Lineage Yamagata e Victoria: capacità neutralizzante ed effetti della ricombinazione

Virus	Lineage		NT titre			
	HA	NA	Post-infection chicken sera			
			Shandong/97	HK/01	Sichuan/99	Switz/01
Shandong/97	Vict	Vict	5233	747	4	105
HK/01	Vict	Vict	1023	3099	4	88
Sichuan/99	Yama	Yama	255	388	5455	320
Switz/01	Yama	Yama	5	499	1390	>10240
Genoa/48/02	Yama-Sich/00	Yama	177	198	5099	851
Genoa/55/02	Vict-HK/01	Vict	240	3011	6	106
Genoa/184/03	Vict-Shd/97	Yama	4011	612	8	87

Eterogenea e imprevedibile circolazione del virus B: Europa, 2003-16

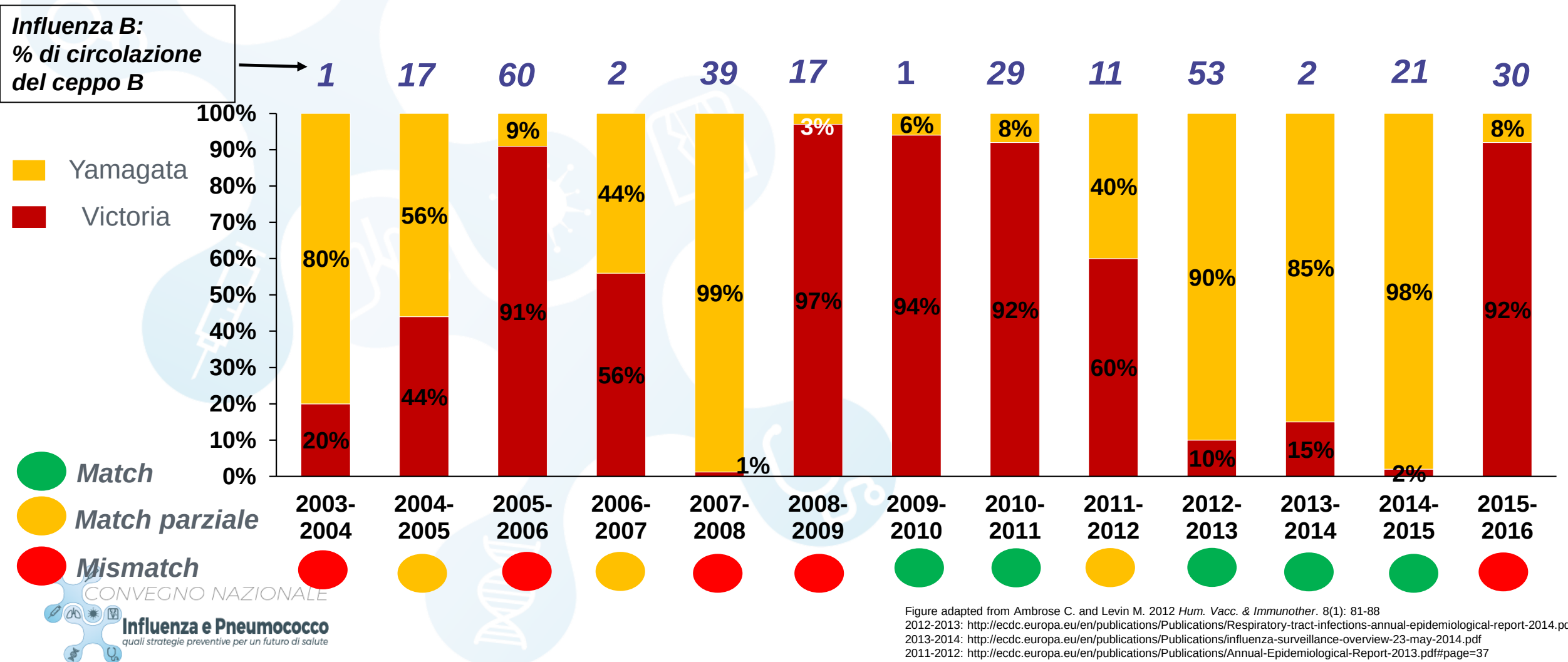


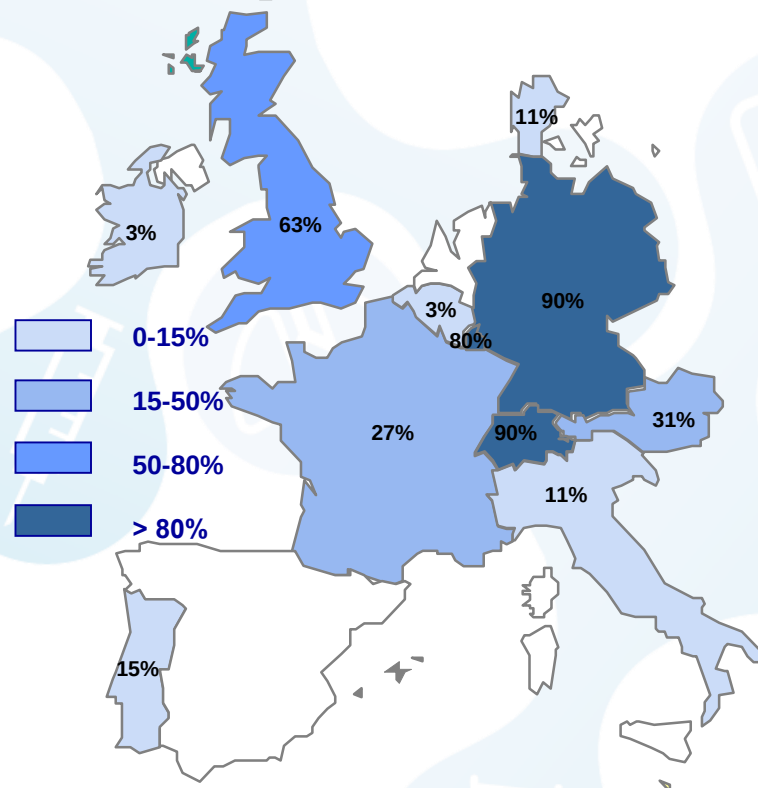
Figure adapted from Ambrose C. and Levin M. 2012 *Hum. Vacc. & Immunother.* 8(1): 81-88
 2012-2013: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf>
 2013-2014: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-surveillance-overview-23-may-2014.pdf>
 2011-2012: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf#page=37>
 2014-2015: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-May-2015.pdf>
 2015-2016: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-july-2016.pdf>

Co-Circolazione del ceppo B

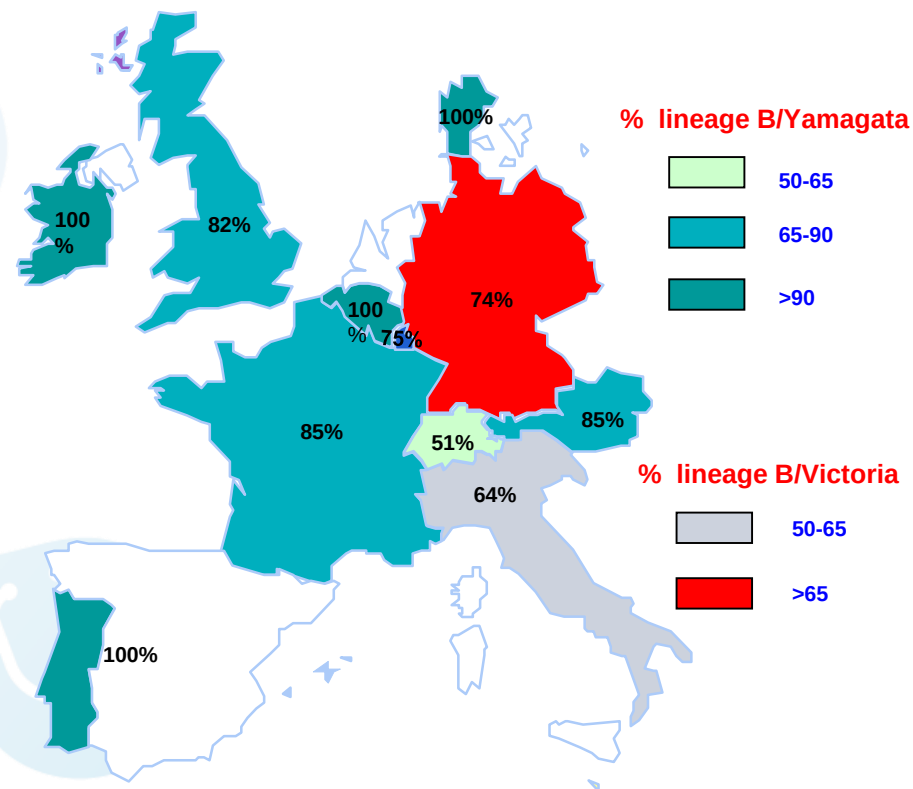
Imprevedibile durante la stessa stagione e tra i diversi paesi

Esempio: stagione Flu 2004-2005 domina il ceppo A (83%) ma il ceppo B è co-circolato, in proporzione variabile

% di virus B sul totale dei virus circolanti

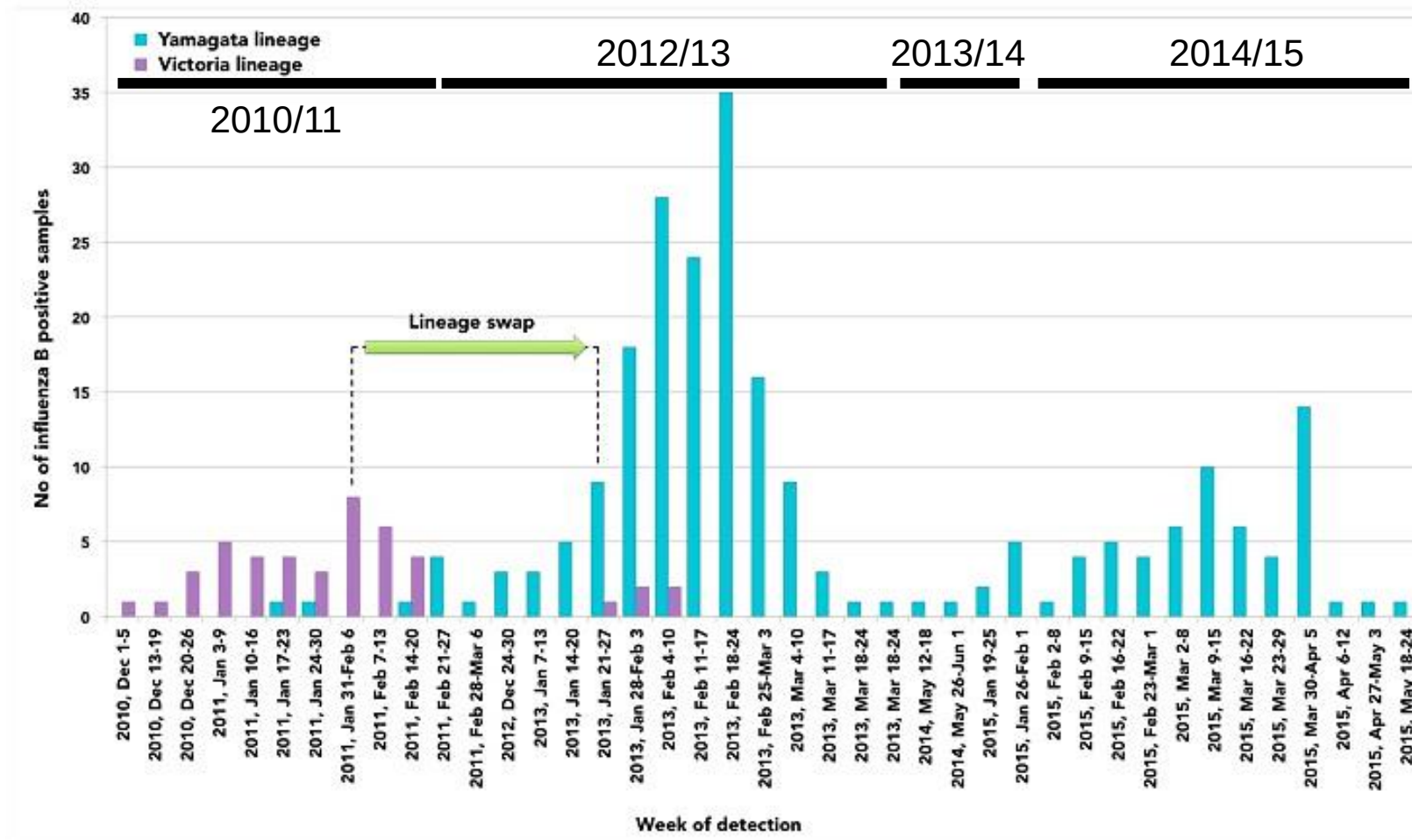


% di B/Yamagata e B/Victoria tra i virus B circolanti



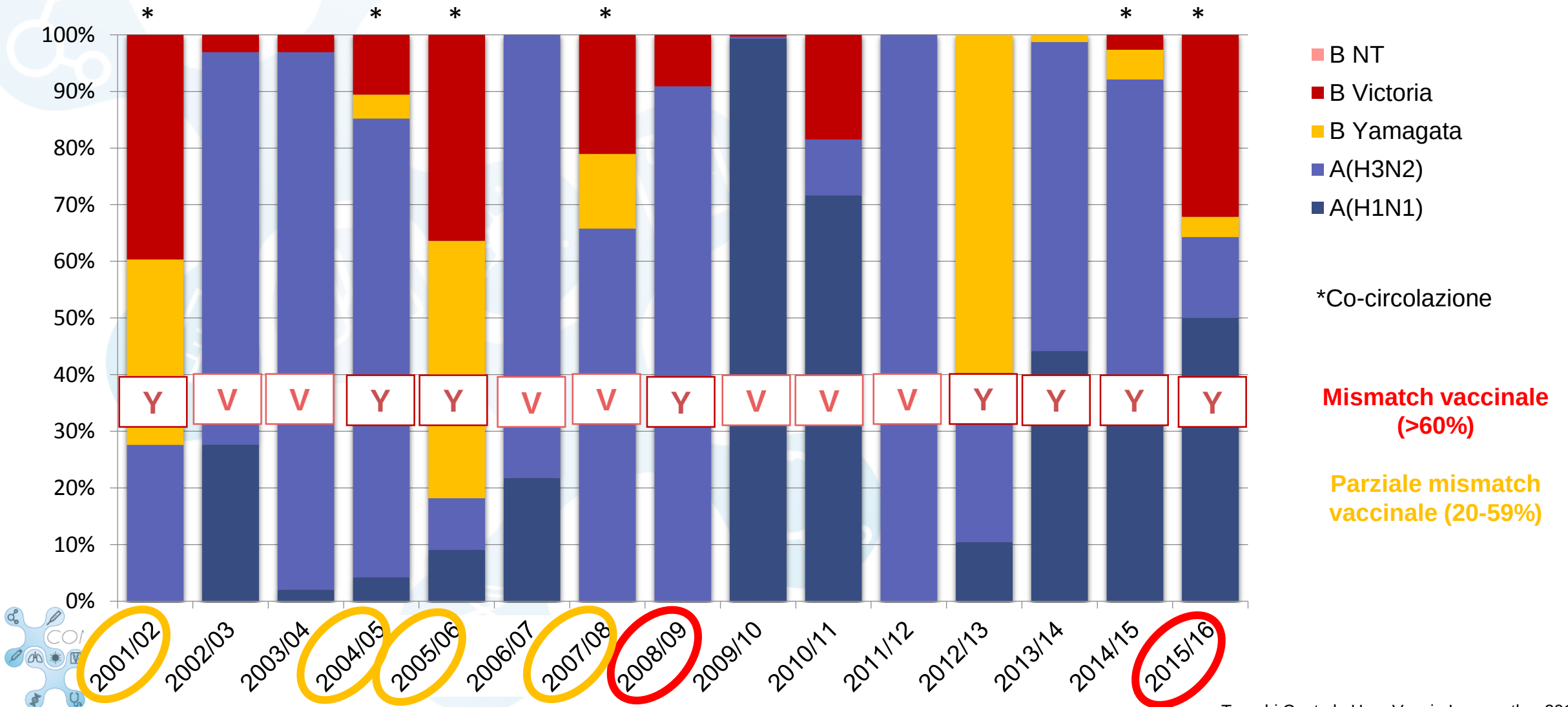
Il vaccino trivalente includeva un ceppo Yamagata
Mismatch importante in Germania e Italia

Lineage «swap» dei virus B osservato in Italia, anni 2010-2015



Virus circolanti e *mismatching*, Liguria, 2001-16

235 virus influenzali di tipo B/1850 campioni positivi [12,7%]

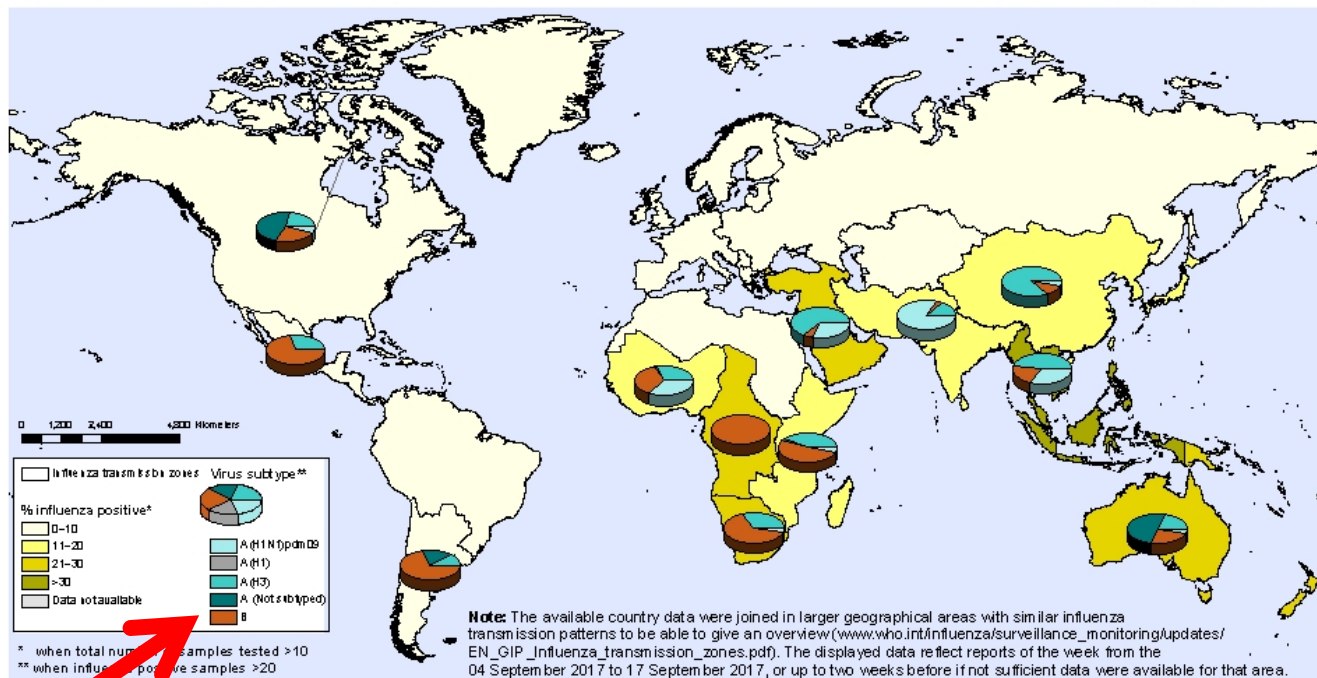


WHO Influenza Update N° 299

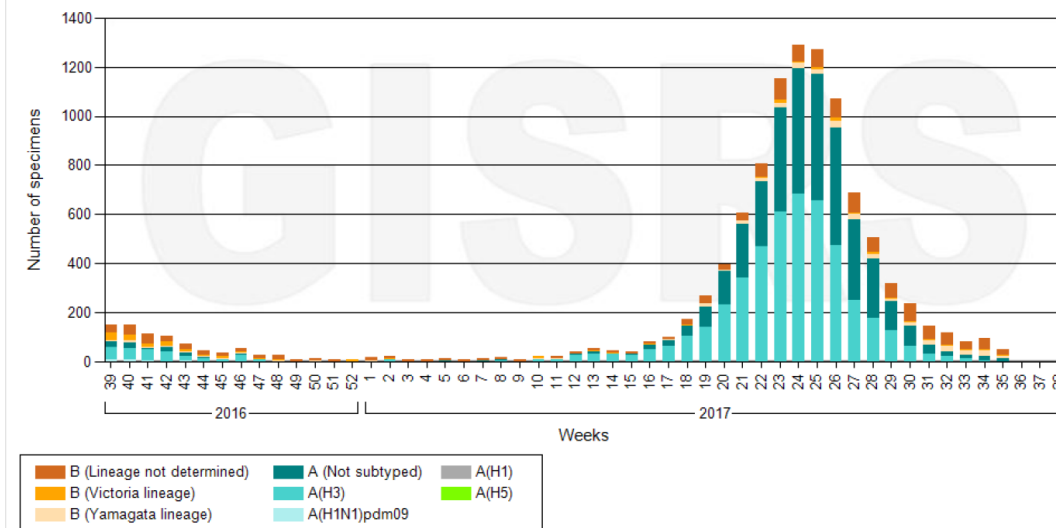
02 October 2017, based on data up to 17 September 2017

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza By influenza transmission zone

Status as of 29 September 2017



Number of specimens positive for influenza by subtype in Temperate South America



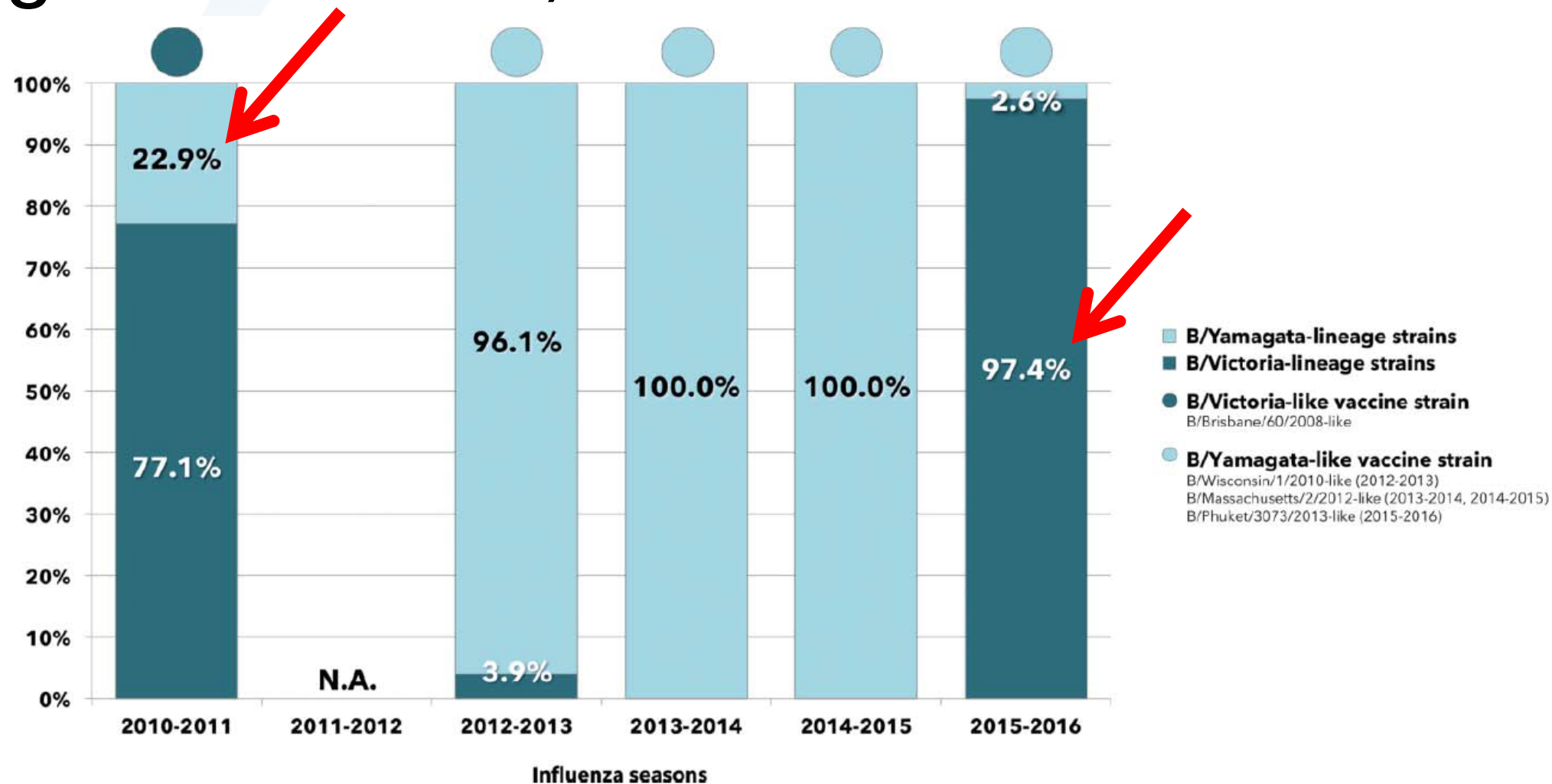
- ◆ 4839 (82.6%) influenza A: 11.1% A(H1N1)pdm09 e 88.9% A(H3N2)
- ◆ Ceppo vaccinale 2017 per l'emisfero Sud: B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria lineage)
- ◆ 1017 (17.4%) influenza B:
 - 181 (65.3%) B-Yamagata lineage
 - 96 (34.7%) B-Victoria lineage.



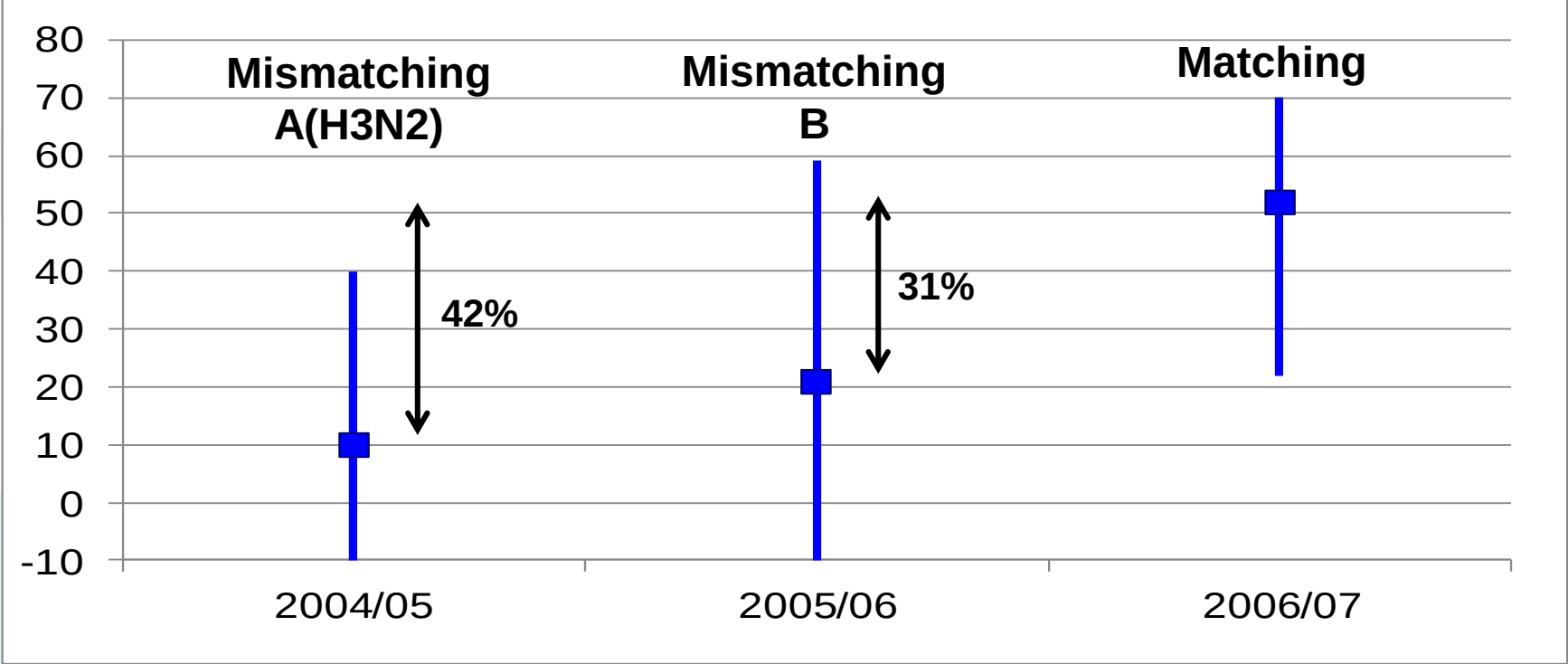
Matching antigenico: 20 anni di successi?

Stagione	Ceppi vaccinali, emisfero Nord			Virus circolanti in Europa e USA		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
1996/97	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93
1997/98	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Syd/97	Harbin/94
1998/99	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	Bay/95+Beij/95	Syd/97	Beijing/93
1999/00	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	NewCal/99	Syd/97	Beijing/93
2000/01	NewCal/99	Pan/99	Yaman/98	Bay/95+NC/99	Syd/97	Sichuan/99
2001/02	NewCal/99	Pan/99	Sich/99 (Y)	NewCal/99	Pan/99	Sic/99+HK01
2002/03	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02(Pan/99)	Sic/99+HK01
2003/04	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02	Jiangs/03
2004/05	NewCal/99	Wyom/03	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Calif/04	J/03+Mal/04
2005/06	NewCal/99	Calif/04	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Cal/04+Wis/05	J/03+Mal/04
2006/07	NewCal/99	Wiscons/05	Malays/04 (V)	NC/99+Sal/06	Wisc/05	J/03+Mal/04
2007/08	Salom Is/06	Wiscons/05	Malays/04 (V)	Sal/06+Bris/07	Wisc/05+Bri/07	Bri/07+Mal/04
2008/09	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)	Bris/07	Bris/07	Florida/06+Brisb/08
2009/10	Bris/07	Bris/07	Bris/08 (V)	-	Bris/07	Bris/08 (V)
2009/10	Calif/09			Calif/09		
2010/11	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2011/12	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Vict/11+Brisb/11	Bris/08+Wisc/10
2012/13	Calif/09	Vict/11	Wiscons/10 (Y)	Calif/09	Vict/11+Texas/12	Bris/08 (V)+Mass/12 (Y)
2013/14	Calif/09	Vict/11	Mass/12 (Y)	Calif/09	Texas/12	Bris/08 (V)+Mass/12 (Y)
2014/15	Calif/09	Texas/12	Mass/12 (Y)	Calif/09	Switzerl/13 +Texas/12	Phuk/13(Y)+Mass/12(Y)
2015/16	Calif/09	Switzerl/13	Phuk/13(Y)	Calif/09	Switzerl/13	Bris/08 (V)
2016/17	Calif/09	HK/14	Bris/08 (V); QIV: +Phuk/13 (Y)	Calif/09	HK/14 + Bolzano/16 (5,3% correlati al sottogruppo 3C.3a)	Bris/08 (V)+Phuk/13(Y)

Mismatch virus circolanti-virus vaccinali: Liguria e Sicilia, anni 2010-2016



Mismatch antigenico ed efficacia vaccinale



Stagione	2004/05	2005/06	2006/07
Ceppo vaccinale	A/New Cal/99(H1N1) A/Wyo/03(H3N2) B/Jangsu/03[Y]	A/New Cal/99(H1N1) A/Cal/04(H3N2) B/Jangsu/03[Y]	A/New Cal/99(H1N1) A/Wisc/05(H3N2) B/Malaysia/04[V]
Virus circolanti non vaccinali	A/Cal/04(H3N2) 95% B/Jangsu/03[Y] 5%	A/Wisc/05(H3N2) 33% B/Malaysia/04[V] 62%	A/Solomon Island/06 (H1N1) 3% B/Florida/04 [Y] 5%
Mismatching (%)	95%	95%	8%

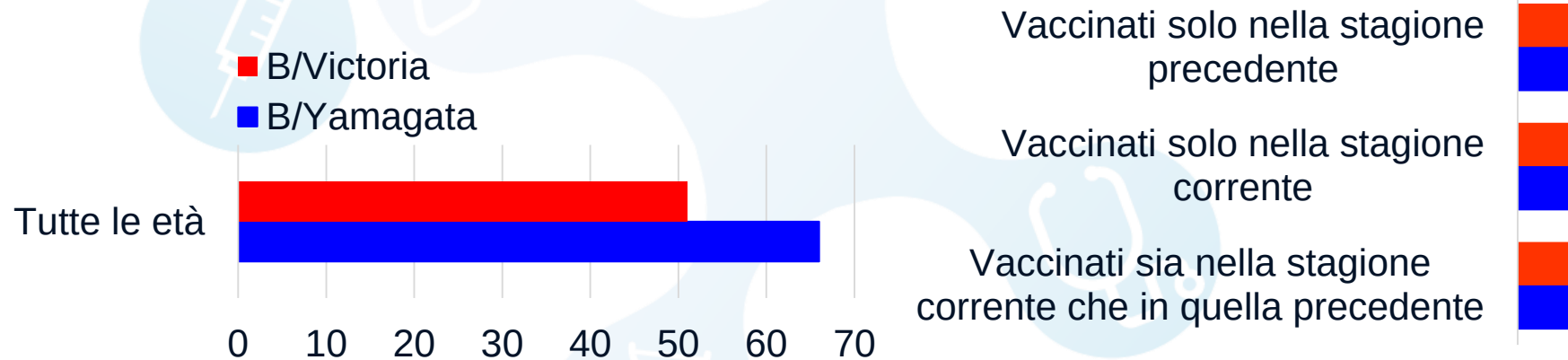
Influenza B: protezione *cross-lineage*

- ◆ È difficile misurare la protezione crociata
 - ◆ Importanza dei fattori di confondimento: precedente immunizzazione, storia di esposizione all'infezione
 - ◆ Importanza dei fattori epidemiologici: distanza antigenica tra i ceppi di virus B circolanti e quelli vaccinali, co-circolazione di *lineage* e *sub-lineage* differenti
 - ◆ Le meta-analisi disponibili suggeriscono una protezione sub-ottimale
- [Tricco AC, et al. BMC Med 2013; DiazGranados CA, et al. Vaccine 2012]
- ◆ Quantificazione del fenomeno...

Effectiveness del vaccino anti-influenzale *lineage* B-specifica*: la protezione *cross-lineage*

Stagione	Ceppi vaccinali	Ceppi vaccinali circolanti
2011/12	A/Cal/09(H1N1) Perth/09(H3N2) B/Brisb/08[V]	
2012/13	A/Cal/09(H1N1) Vict/11(H3N2) B/Wisconsin/10[Y]	A/Vict/11and A/Brisb/11(H3N2) 56% B/Wisconsin/10[Y] 25% B/Brisbane/08 [V] 13%

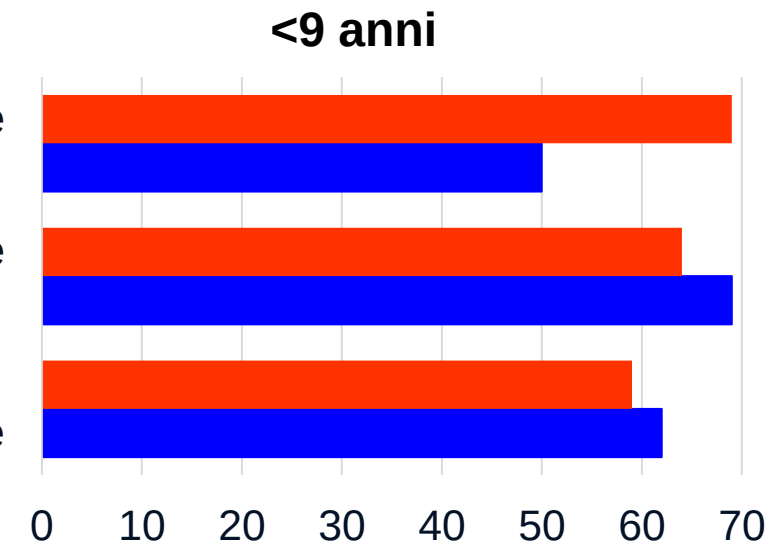
cross-lineage ed effetti residui determinati da vaccinazioni precedenti ?



Vaccinati solo nella stagione precedente

Vaccinati solo nella stagione corrente

Vaccinati sia nella stagione corrente che in quella precedente



*Dato aggiustato per centro, età in mesi di ciascun soggetto, presenza di condizioni di salute ad alto rischio e schedula vaccinale (intervalli di due settimane tra le dosi)

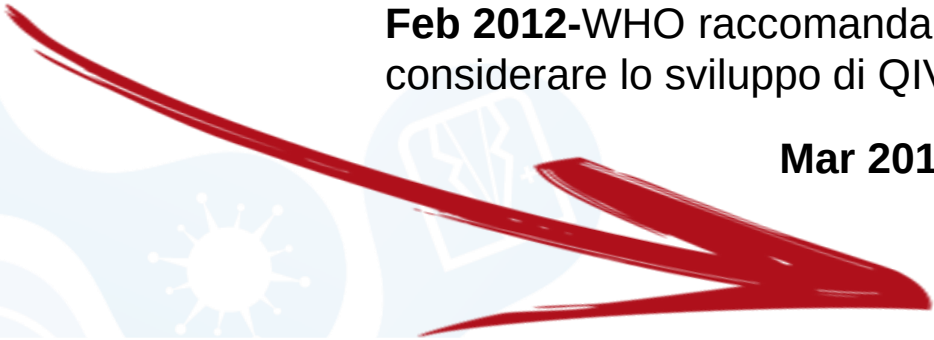
Allineamento globale per risolvere il *lineage-mismatching* e QIV autorizzati

Feb 2009-FDA discute la possibilità di includere un secondo ceppo B nei vaccini antinfluenzali

Feb 2012-WHO raccomanda alle aziende produttrici di considerare lo sviluppo di QIV

Mar 2012-EMA raccomanda i 4 ceppi

Feb 2013-WHO emana linee guida per l'inserimento del II ceppo B



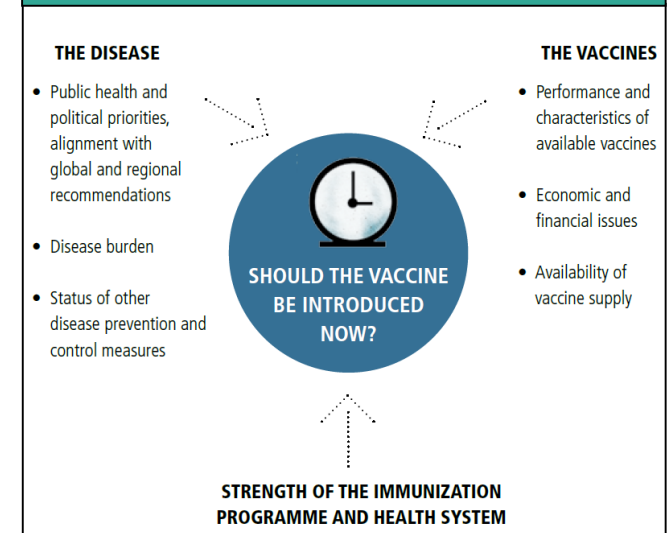
Nome Commerciale	Ente regolatorio	Indicazione	Formulazione
Fluenz Tetra (AstraZeneca)	EMA	2-18 anni	Spray nasale
Vaxigrip Tetra (Sanofi Pasteur MSD)	EMA	≥ 3 anni	IM
Fluarix Tetra/Quadrivalent (GSK)	EMA/FDA	≥ 3 anni	IM
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur MSD) Fluzone Intradermal Quadrivalent	FDA	>6 mesi 18- 64 anni	IM ID
Flucelvax Quadrivalent (Seqiris)	FDA	>4 anni	IM
FluLaval (Quadrivalent ID Biomedical Corporation of Quebec)	FDA	≥ 6 mesi	IM
AFLURIA Quadrivalent (Seqirus)	FDA	≥ 18 anni	IM
Flublok Quadrivalent (Protein Sciences Corp.)	FDA	≥ 18 anni	IM
FluMist Quadrivalent (MedImmune)	FDA	2-49 anni	Spray nasale

Agenda

- ◆ Un virus, due *lineage*
- ◆ Impossibilità di prevedere il *lineage* predominante
- ◆ Il *mismatching*: epidemiologia ed impatto sull'efficacia
- ◆ *Cross-protection*?
- ◆ **Sicurezza, tollerabilità, immunogenicità del vaccino QIV**
- ◆ Benefici attesi ed osservati in Sanità Pubblica

Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING





Effetti dell'introduzione del QIV (I)

Modello:

- ◆ Dinamico
- ◆ Basato sulla suscettibilità individuale
- ◆ Network di contatto età-dipendente
- ✓ Protezione materna dei nuovi nati
- ✓ *Boosting*
- ✓ Diminuzione dei titoli anticorpali
- ✓ Cross-immunizzazione
- ✓ Cross-protezione

Table 1 List of parameters and baseline values

Parameter	Baseline
Basic reproduction number R_0	1.575
Maximum seasonal transmission factor	1.43
Day of maximum seasonal transmission	Dec. 21st
Duration of the latent period	2 days
External infection probability	0.0003/year
Duration of the infectious period	
- children (age 0–17 years)	4 days
- adults (age 18 years and above)	2 days
Duration of maternal protection	2 - 4 months
Immunity loss rate after infection (irrespective of influenza subtype or lineage)	1/(9.13 years)
Average circulation time per drift variant	
- A(H1N1), B/Vic, B/Yam	7.0 years
- A(H3N2)	3.5 years
Vaccination coverage	
- no risk group, 0.5–2 years of age	19.2%
- no risk group, 3–6 years of age	22.4%
- no risk group, 7–10 years of age	23.6%
- no risk group, 11–15 years of age	11.0%
- no risk group, 16–59 years of age	16.9%
- no risk group, 60 years of age or older	48.8%
- risk group, 0.5–59 years of age	33.0%
- risk group, 60 years of age or older	64.9%
Revaccination preference factor	1
Probability of mismatched vaccine design when a new drift variant occurs	40%
Vaccine efficacy (well-matched vaccine; irrespective of influenza subtype or lineage)	
- 0–1 year of age	45%
- 2–5 years of age	39%
- 6–15 years of age	69%
- 16–64 years of age	73%
- 65 years of age or older	58%



Effetti dell'introduzione del QIV (III)

Table 2 Average annual results (with 95% confidence intervals) obtained for the 20 year evaluation period (calculated from 2,000 simulations using the baseline parameter values) in a simulated population of about 80,000 individuals

Age group	Annual mean number of infections using TIV	Annual mean number of infections using QIV	Annual mean number of prevented infections	Percentage prevented
0-15	2152 (2140–2164)	2073 (2061–2085)	79 (75–83)	3.6 (3.4–3.8)
16-60	5470 (5433–5506)	5247 (5211–5282)	223 (212–235)	4.0 (3.8–4.2)
61+	1321 (1311–1331)	1228 (1219–1237)	93 (90–97)	6.9 (6.7–7.2)
all	8943 (8885–9001)	8548 (8491–8604)	395 (376–414)	4.3 (4.1–4.5)

Considerando:

- **Cross-protection 60%**

L'introduzione del QIV permetterebbe di prevenire 395.000 infezioni/anno [11,2% delle infezioni da virus B]

- **Cross-protection 30%**

L'introduzione del QIV permetterebbe di prevenire 853.000 infezioni/anno

ITALIA: impatto del QIV rispetto al TIV

		Carico e costo evitati (10 anni)
	Casi	231133
	Ospedalizzazioni	5344
	Visite MMG	75640
	Decessi evitati	1550
		38 milioni di euro tra consultazioni mediche, ricoveri e giorni di persi

Key Points: Razionale del QIV

Quadro epidemiologico

- ◆ Burden significativo dei virus B
- ◆ Co-circolazione di due *lineage* antigenicamente distinti e impossibilità a predire il lineage dominante
- ◆ Limitata *cross-protection*
- ◆ Significativo effetto sull'effectiveness del vaccino
- ◆ Quali altre opzioni?

QIV riflette l'epidemiologia dei ceppi B circolanti

Performance del QIV

- ◆ Buon profilo di sicurezza, tollerabilità, accettabilità e immunogenicità atteso
- ◆ Nessun campanello di allarme sulla sicurezza
- ◆ Nessuna interferenza immunologica

Benefici attesi

- ◆ Riduzione del numero di infezioni per influenza e di complicanze correlate

Compagni di viaggio

Università di Genova

P. Crovari
G. Icardi
R. Gasparini

D. Amicizia
S. Bacilieri
F. Banfi
P. Canepa
D. de Florentiis
A. Orsi
V. Parodi
C. Trucchi
L. Valle
M. Zancolli

Università di Trieste

C. Campello
P. D'Agaro

M. Comar
G. Dalmolin

Università di Palermo

F. Vitale
F. Tramuto
C. Costantino
C.M. Maida

WHO Centro di Riferimento per l'influenza, Londra

A. Hay
Y.P. Lin
V. Gregory
M. Bennett

Istituto Superiore di Sanità

I. Donatelli
D. Puzelli
L. Campitelli
F. Frezza