

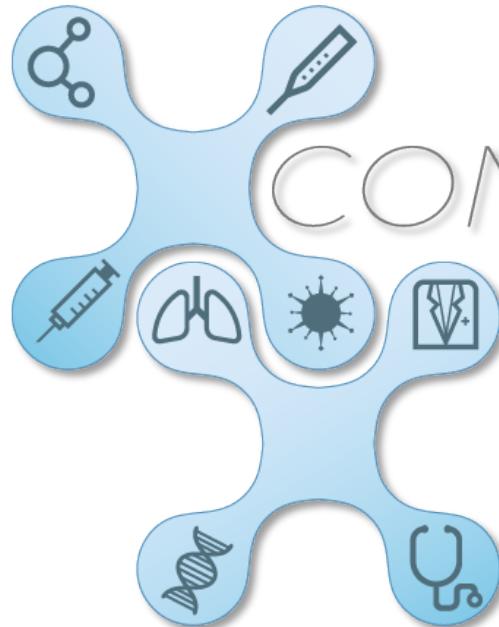


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA

# 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



## CONVEGNO NAZIONALE

# Influenza e Pneumococco

*quali strategie preventive per un futuro di salute*

# Vincenzo Baldo

*Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari  
Sezione di Sanità Pubblica*

# *Proteggere gli anziani contro l'influenza stagionale: sfide attuali e opportunità future*

Io sottoscritto Vincenzo Baldo, in qualità  
di **relatore al presente Convegno**

**DICHIARO**

che nell'ultimo biennio ho avuto rapporti  
di finanziamento con soggetti portatori di  
interessi commerciali in ambito sanitario:

PFIZER VACCINI

GSK VACCINI

SANOFI PASTEUR

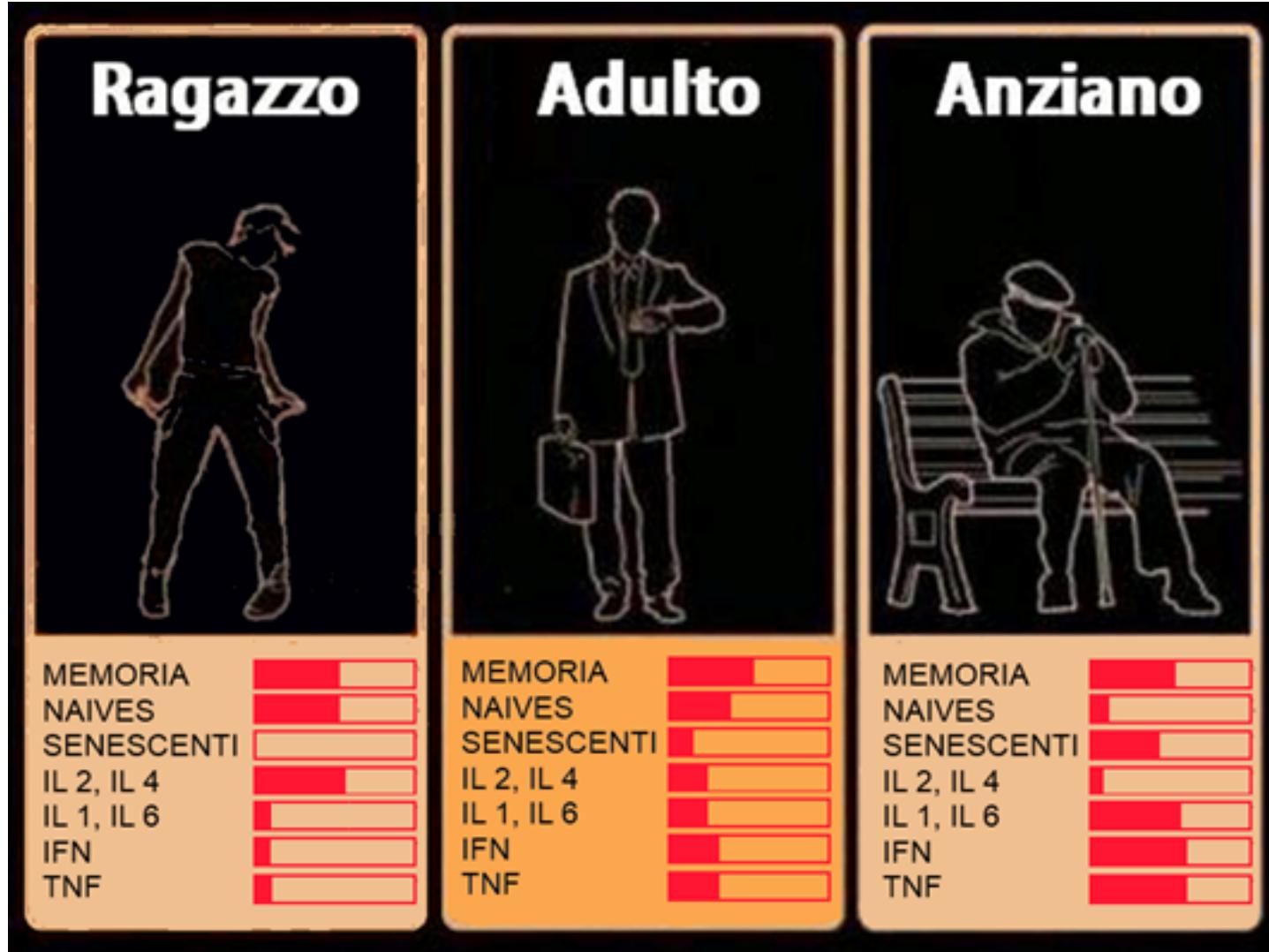
MSD VACCINI

SEQIRUS

**Il sottoscritto garantisce comunque  
che tali rapporti non pregiudicheranno  
la finalità formativa e l'obiettività della  
relazione**

CONFFLICT OF  
INTEREST

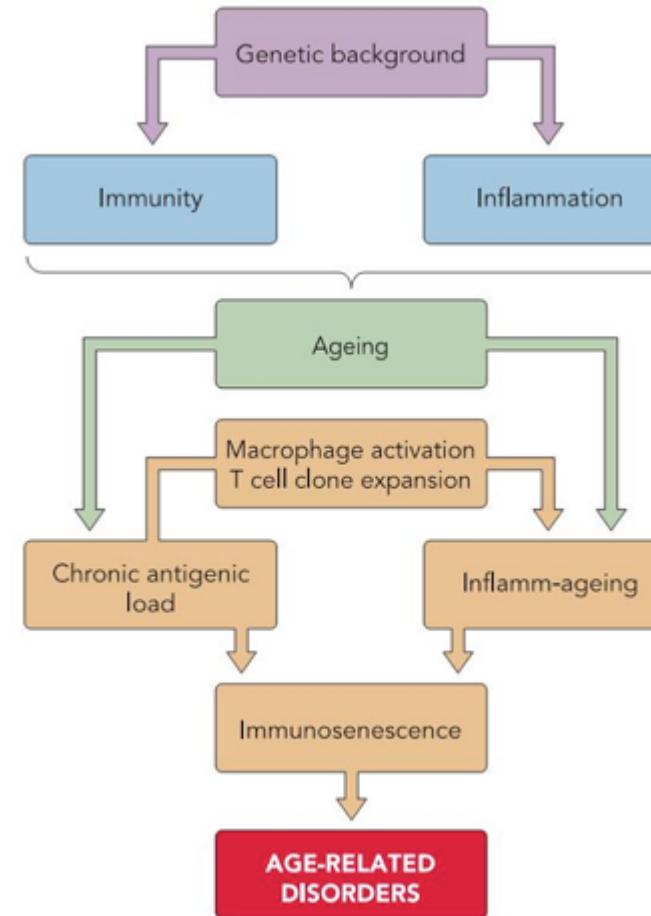




## Ma soprattutto del sistema immunitario

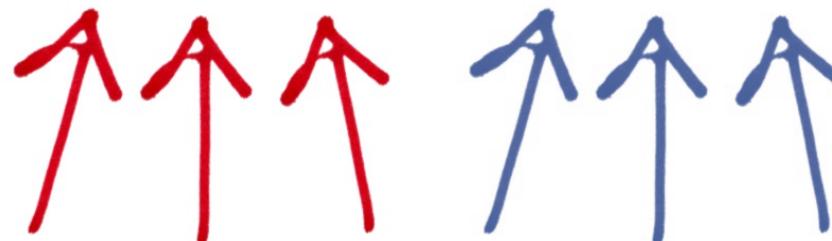
- più suscettibili ad infezioni
- Essere «anziani» è di per se un rischio indipendentemente dalle comorbidità
- a maggiore rischio di co-morbosità

# Alterazioni delle difese immunitarie Immunosenescenza

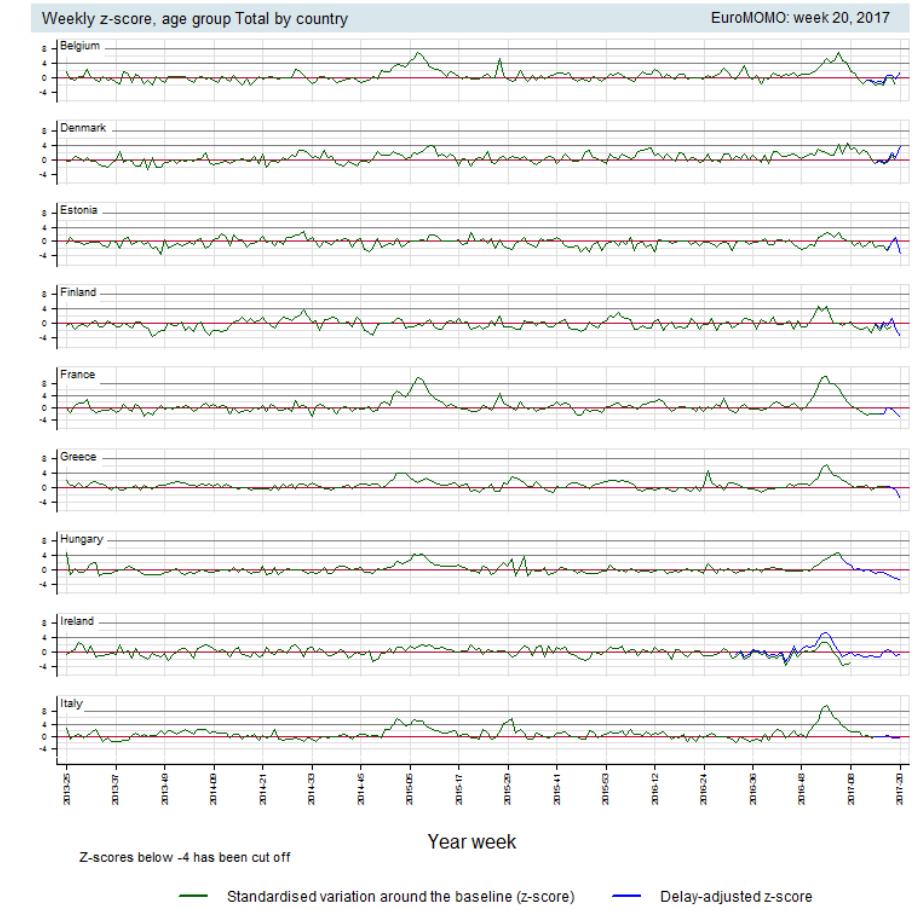
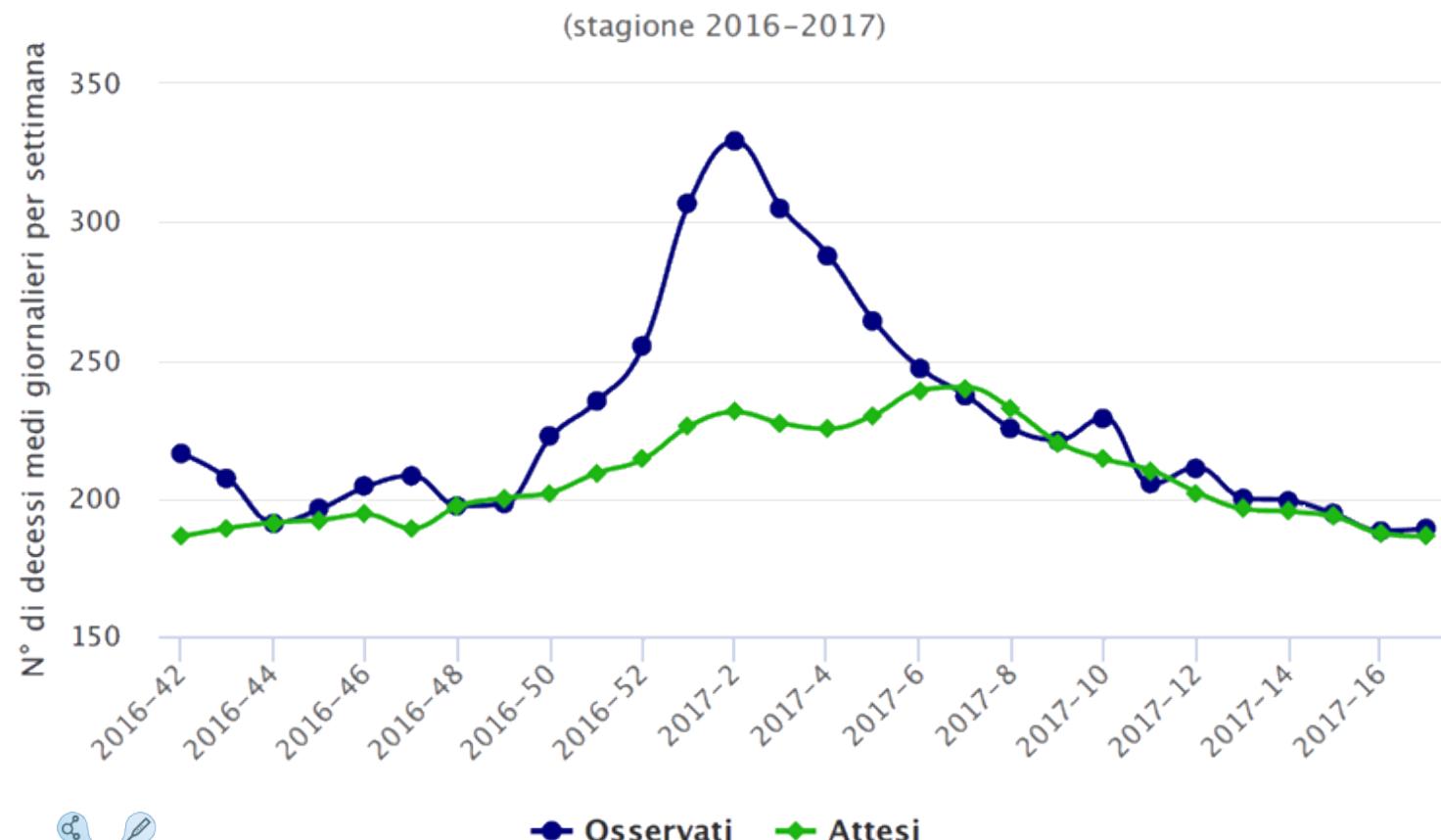


## PRINCIPALI INDICATORI DI SALUTE DELLE PERSONE DI 65 ANNI E PIÙ PER CLASSI DI ETÀ E SESSO. Anno 2015

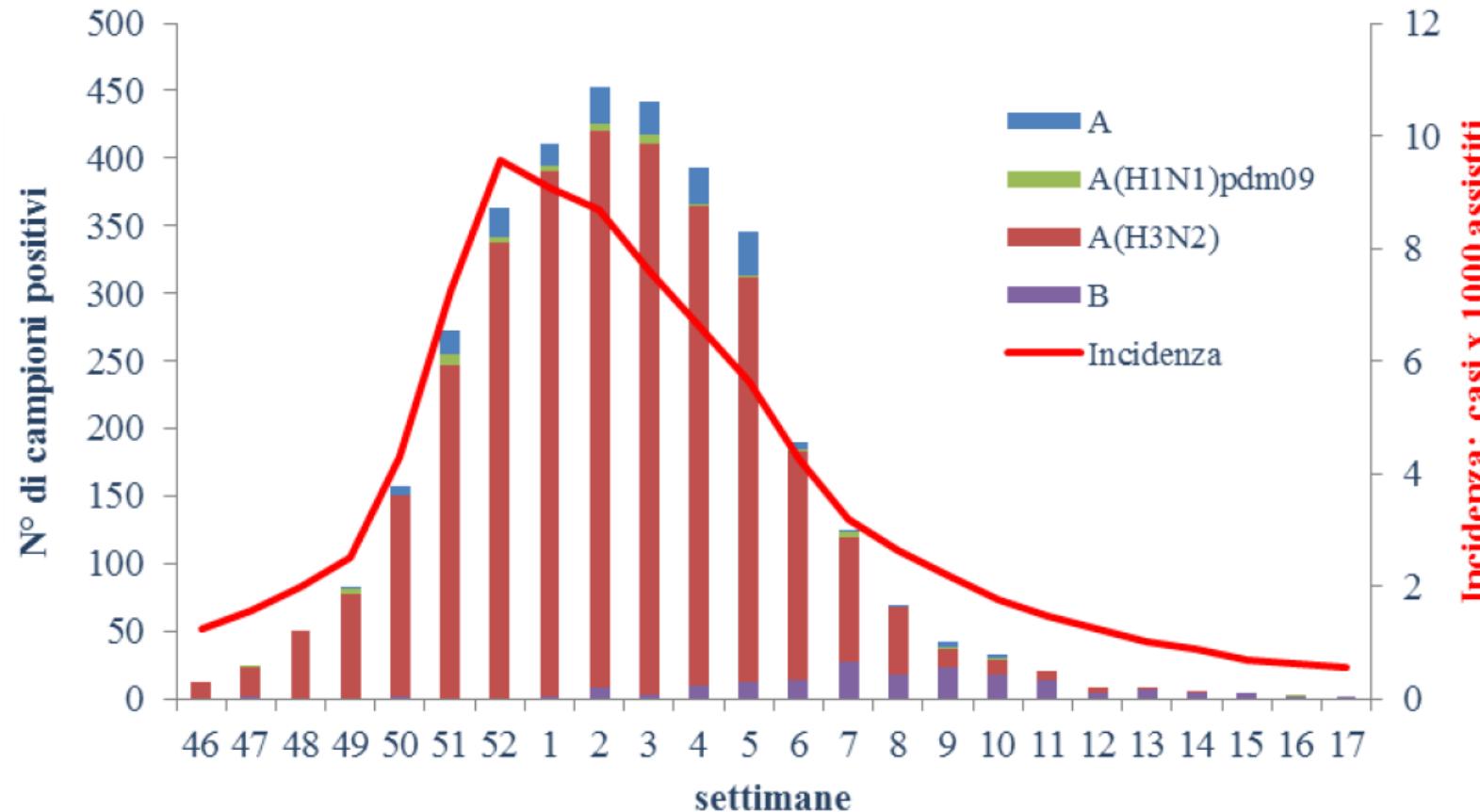
CLASSE DI ETÀ	Almeno una cronica grave			Multicronicità (tre malattie o più)			Gravi limitazioni motorie			Gravi limitazioni sensoriali		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
65-69 anni	33,2	28,7	30,8	31,6	42,9	37,6	5,8	9,3	7,7	5,5	4,7	5,1
70-74 anni	43,7	36,4	39,9	37,3	48,6	43,2	9,1	14,8	12,1	8,2	9,7	9,0
75-79 anni	50,4	45,1	47,4	45,7	55,6	51,4	15,3	24,9	20,8	12,1	15,3	14,0
80 anni e più	60,8	57,9	59,0	56,7	68,5	64,0	33,4	54,3	46,5	25,3	32,0	29,5
<b>Totale 65-74</b>	<b>37,9</b>	<b>32,1</b>	<b>34,8</b>	<b>34,1</b>	<b>45,4</b>	<b>40,1</b>	<b>7,2</b>	<b>11,7</b>	<b>9,6</b>	<b>6,7</b>	<b>6,9</b>	<b>6,8</b>
<b>Totale 75 e più</b>	<b>56,3</b>	<b>53,1</b>	<b>54,3</b>	<b>51,9</b>	<b>63,6</b>	<b>59,0</b>	<b>25,6</b>	<b>43,2</b>	<b>36,2</b>	<b>19,6</b>	<b>25,7</b>	<b>23,3</b>
<b>Totale</b>	<b>46,4</b>	<b>43,4</b>	<b>44,7</b>	<b>42,4</b>	<b>55,2</b>	<b>49,6</b>	<b>15,7</b>	<b>28,7</b>	<b>23,1</b>	<b>12,7</b>	<b>17,0</b>	<b>15,2</b>



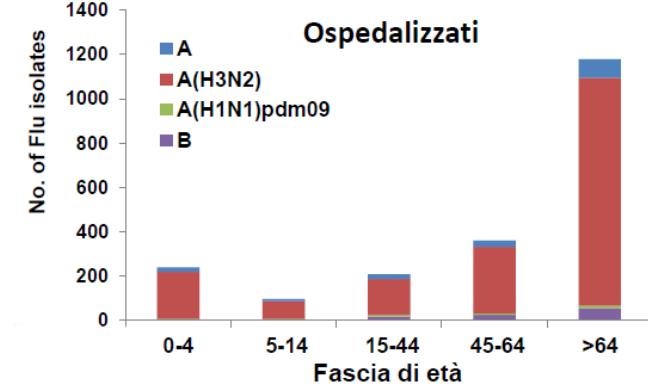
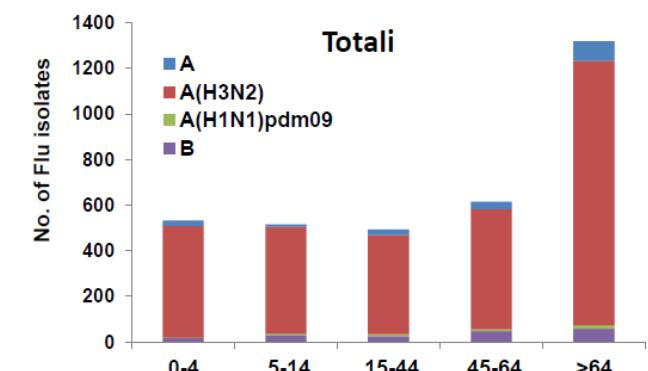
# Numero di decessi medi giornalieri osservati ed attesi per settimana nella popolazione di età $\geq$ 65 anni



# Sorveglianza virologica



Data Europeo		Data Cumulative since October 2, 2016 (Week 40)	
No. of specimens tested		78.425	
No. of positive specimens		38.611	
<i>Positive specimens by type/subtype</i>			
Influenza A	30.989	(80,3%)	
H1N1pdm09	846	(2,7%)	
H3	29.804	(96,2%)	
Subtyping not performed	339	(1,1%)	
Influenza B	7.622	(19,7%)	
Yamagata lineage	4.059	(53,3%)	
Victoria lineage	1.747	(22,9%)	
Lineage not performed	1.816	(23,8%)	



- predominanza del tipo A rispetto al B
- in Italia la sorveglianza di 11 anni evidenzia circa il 5% di virus isolati appartiene al tipo B

# L'influenza: l'anziano è «particolare»?

## **Immunosenescenza**

- ❖ Pauci-rispondenza a nuovi antigeni (inclusi quelli vaccinali)
- ❖ Deficienza della memoria immunologica
- ❖ Persistente stato d'infiammazione di basso grado<sup>1</sup>

## **Alta prevalenza delle malattie croniche:**

- ❖ Circa la metà degli anziani ha almeno una malattia cronica grave<sup>2</sup>
- ❖ Circa il 90% prende almeno un medicinale<sup>3</sup>

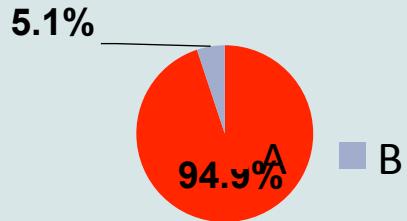
## **Elevato impatto socio-sanitario dell'influenza:**

- ❖ La maggior parte delle ospedalizzazioni e circa il 90% delle morti associate all'influenza si registra tra gli over 65enni<sup>4,5</sup>

## **Epidemiologia diversa**

- ❖ Rispetto alle classi di età più giovani, la maggior parte degli isolati clinici appartengono ai ceppi A (soprattutto quelli H3N2)<sup>5,6</sup>

Distribuzione dei ceppi A e B negli over 65enni italiani (2002-2012)<sup>6</sup>



# L'immunità pre-esistente è il determinante maggiore dell'efficacia vaccinale contro il B



Vaccine  
Volume 35, Issue 33, 24 July 2017, Pages 4167-4176

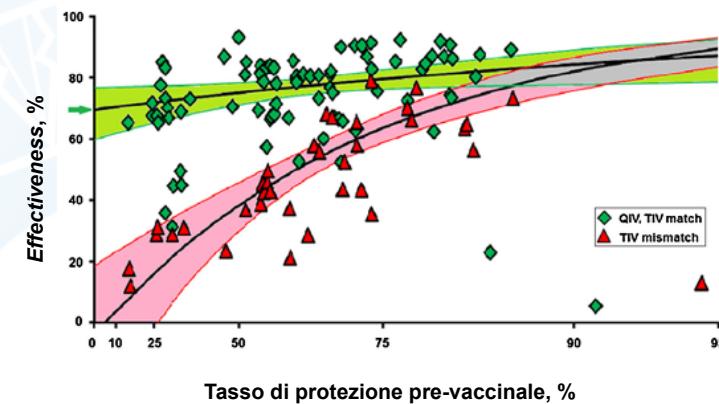


Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials

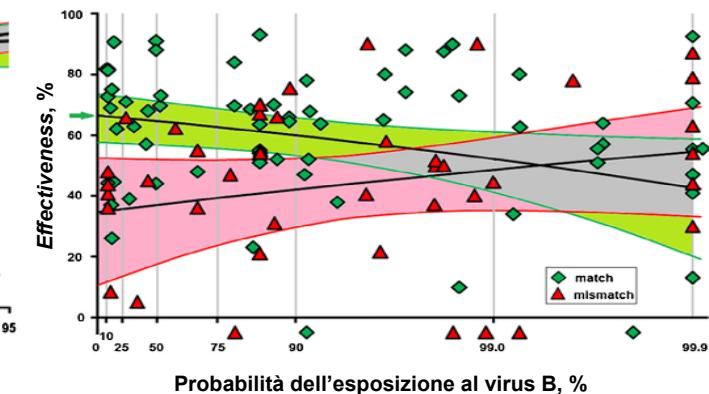
W.E.P. Beyer <sup>a, b</sup>, A.M. Palache <sup>c</sup>, M. Boulfich <sup>d</sup>, A.D.M.E. Osterhaus <sup>a, e, f</sup>

- ❖ Revisione sistematica e *meta-regression*
- ❖ 2 outcome:
  - ❖ *effectiveness* predetta a partire dai titoli anicorpali (RCT)
  - ❖ *effectiveness* osservata (studi caso-controllo a test negativo)
- ❖ L'impatto del *lineage mismatch* sull'efficacia vaccinale è massimo nelle popolazioni non ancora esposte al virus B come i bambini piccoli
- ❖ L'impatto del *lineage mismatch* sull'efficacia vaccinale è marginale nelle popolazioni già esposte al virus B come gli anziani

*Effectiveness predetta dai titoli anticorpali (meta-regressione di trial clinici randomizzati e controllati)*



*Effectiveness osservata (meta-regressione di studi caso-controllo a test negativo)*



Livello di protezione pre-vaccinale	EV: match	EV: mismatch	Impatto del mismatch
0% (bambini)	69,3%	-4,0%	73,3%
90% (anziani)	84,1%	81,7%	2,4%

EV: *Effectiveness* vaccinale

Probabilità di essere esposti al virus B	EV: match	EV: mismatch	Impatto del mismatch
0% (bambini)	66,5%	34,8%	31,8%
99% (anziani)	52,1%	48,6%	3,4%

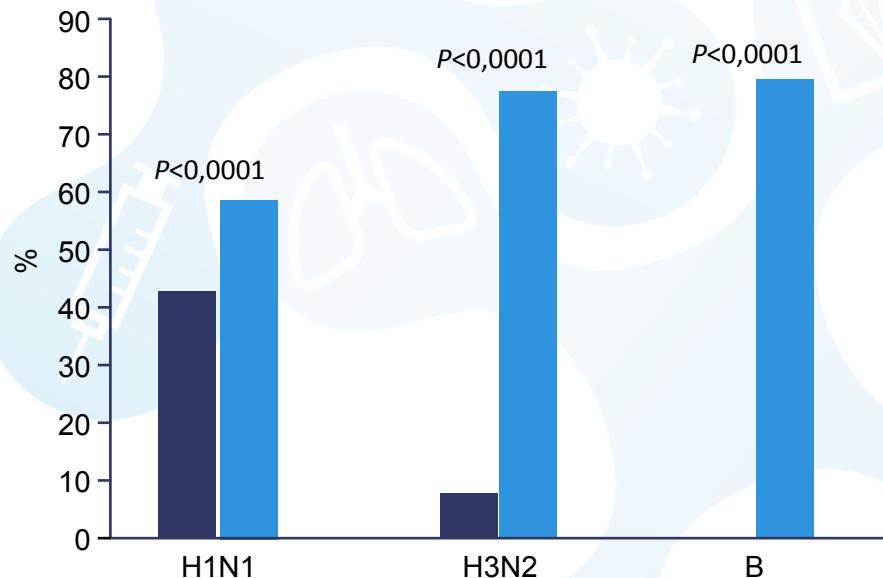
# Vaccini «tradizionali» esigenze insoddisfatte

- ❖ Immunogenicità ed efficacia subottimali in determinati gruppi a rischio (anziani)
- ❖ *Effectiveness* ridotta nel caso di *mismatch*
- ❖ Protezione crociata assente/ridotta verso i ceppi «driftati»
- ❖ Processo di produzione relativamente lungo
- ❖ Vulnerabilità della produzione correlata alla dipendenza alle uova

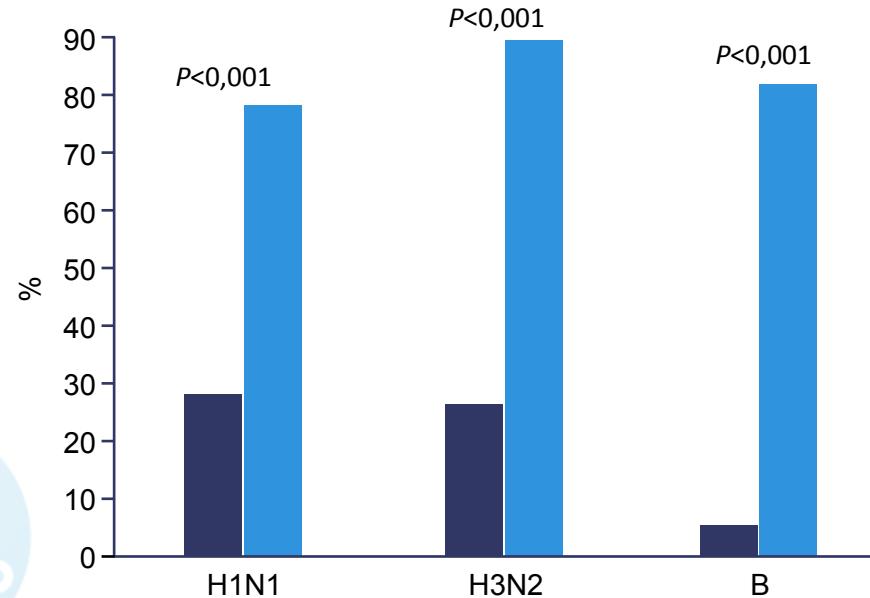
# Nell'anziano i vaccini convenzionali inducono una risposta anticorpale subottimale

*Risposta anticorpale in seguito della vaccinazione negli anziani ( $\geq 65$  anni) e nei giovani adulti (21-30 anni)*

Tasso di sieroconversione

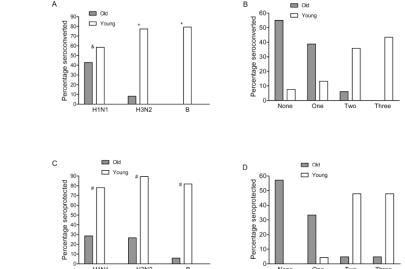


Tasso di sieroprotezione ( $HI \geq 64$ )



≥65 anni

21-30 anni



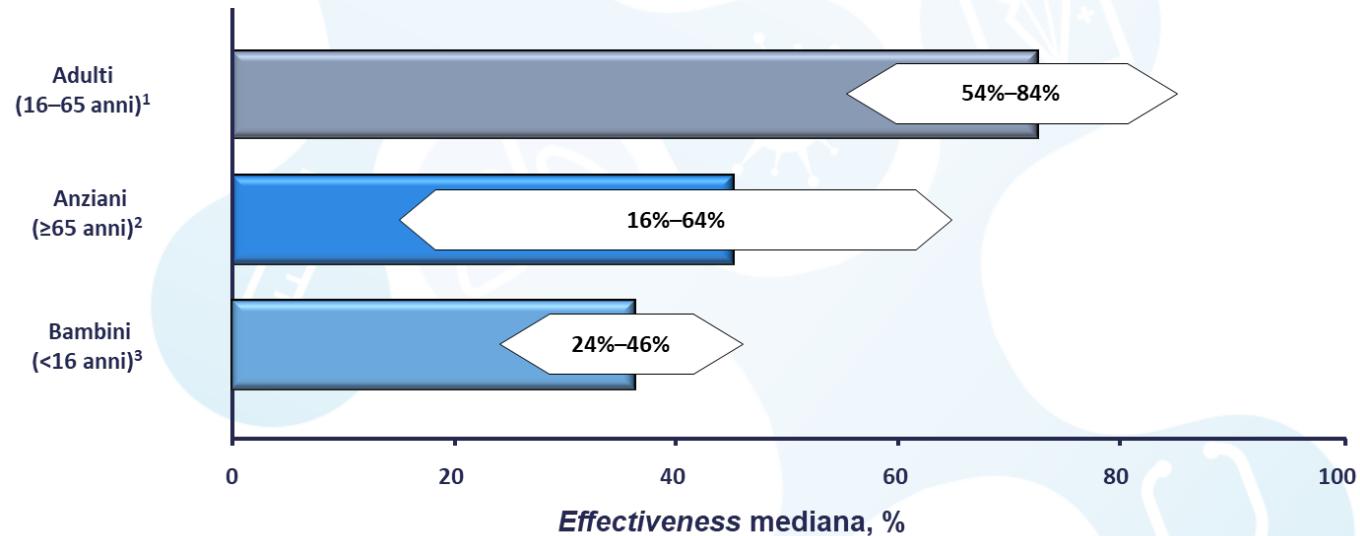
**Age-associated Decrease in Toll-like Receptor Function in Primary Human Dendritic Cells Predicts Influenza Vaccine Response<sup>1</sup>**

Alexander Panda<sup>\*,3</sup>, Feng Qian<sup>†,3</sup>, Subhasis Mohanty<sup>\*</sup>, David van Duin<sup>\*4</sup>, Frances K. Newman<sup>†</sup>, Lin Zhang<sup>†</sup>, Shu Chen<sup>§</sup>, Virginia Towles<sup>§</sup>, Robert B. Belser<sup>†</sup>, Erol Fikrig<sup>\*,†,11</sup>, Heather G. Allore<sup>§</sup>, Ruth R. Montgomery<sup>†,2</sup>, and Albert C. Shaw<sup>\*,2</sup>

Panda et al. J Immunol. 2010;184:2518-27.

# Efficacia dei vaccini «tradizionali»

## Riduzione dei casi di influenza in seguito alla somministrazione dei vaccini convenzionali (revisione/meta-analisi Cochrane)



Esistono in letteratura discrepanze nei risultati sull'immunogenicità dei vaccini influenzali  
Le differenze potrebbero essere spiegate<sup>4</sup>

- dalla **diversità delle caratteristiche dei soggetti** reclutati (malattie concomitanti)
- dai **trattamenti effettuati** dai soggetti
- **dall'età dei pazienti**
- dalle **precedenti vaccinazioni antinfluenzali**
- dai **titoli vaccinali pre-vaccinali**
- dalla **composizione** dei vaccini

# Stagione 2016/17 (Regno Unito): l'effectiveness dei vaccini standard nell'anziano molto bassa

Effectiveness nel prevenire influenza confermata in laboratorio, per classe di età e ceppo\*:

Classe di età, anni	A/H3N2	B	A+B
2-17**	57,0 (7,7; 80,0)	78,6 (-86,0; 97,5)	65,8 (30,3; 83,2)
18-64	36,6 (10,4; 55,1)	52,1 (-20,0; 80,9)	40,6 (19,0; 56,3)
65+	-68,4 (-248,9; 18,7)	17,2 (-249,7; 80,4)	-6,3 (-94,5; 42,0)

\*I risultati sono riportati come efficacia vaccinale corretta statisticamente % (IC al 95%);

\*\*Vaccino vivo attenuato (Nota: non disponibile in Italia)

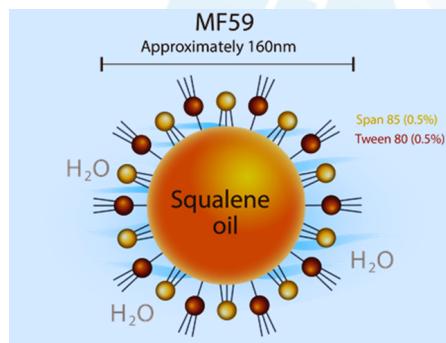
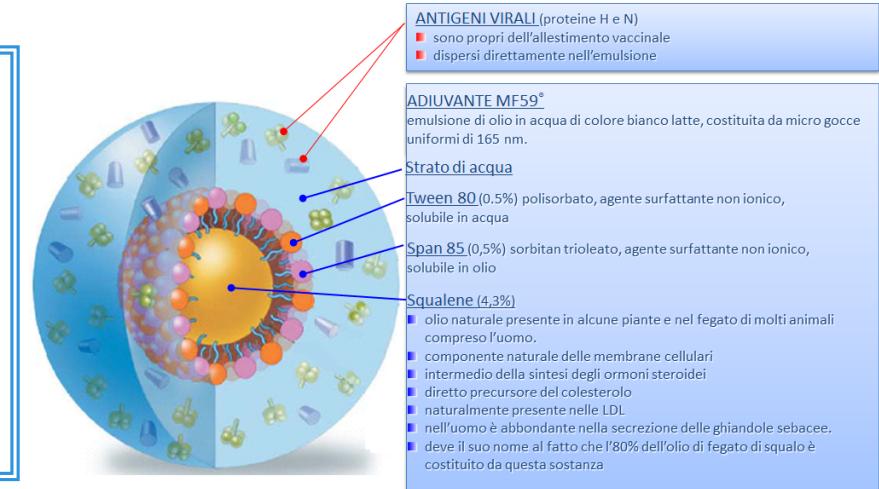
The provisional end of season vaccine effectiveness (VE) estimates showed an adjusted all age VE of 39.8% (table) against influenza laboratory confirmed primary care consultations for influenza. Effectiveness was 40.6% in 18-64 year olds, with no significant effectiveness in ≥65 year olds. VE was 57% for A(H3N2) for 2-17 year olds receiving quadrivalent live attenuated influenza vaccine and 78.6% for influenza B. The findings support the on-going roll-out of the paediatric vaccine programme and highlight the importance of effective interventions to protect the elderly.

# Strategie per implementare la risposta immunitaria

- Vaccini vivi attenuati
- Aumento della quantità antigenica
- Incremento degli shot
- Vie di somministrazione alternative
  - intranasale
  - intradermica
- Vaccini a DNA
- Vaccini ricombinanti
- Adiuvanti

# Il vaccino adiuvato con MF59: riassunto

- ❖ MF59 è stato il primo adiuvato dopo alluminio ad essere autorizzato per l'uso umano
- ❖ Vaccino adiuvato è stato autorizzato in Italia nel 1997
- ❖ Attualmente è autorizzato in circa 30 Paesi del mondo
- ❖ In totale, **sono stati somministrati circa 100 milioni di dosi**
- ❖ MF59 è stato utilizzato su larga scala durante l'ultima pandemia
- ❖ **La formulazione pediatrica è autorizzata in Canada**



## PROFILO CLINICO:

- ❖ Altamente immunogeno: nel 100% dei trial clinici (>30) ha soddisfatto almeno un criterio europeo sull'immunogenicità dei vaccini antinfluenzali (criteri CHMP)
- ❖ Diverse meta-analisi hanno dimostrato che il vaccino adiuvato è più immunogeno rispetto ai vaccini standard
- ❖ Altamente efficace sul campo: **rispetto al vaccino standard può ridurre il numero dei casi di influenza confermata del 63%**
- ❖ Ottimo profilo di sicurezza
- ❖ **La strategia più costo-efficace negli over 65enni italiani**

# Il vaccino adiuvato è più immunogeno rispetto ai vaccini standard: studio *pivotal*



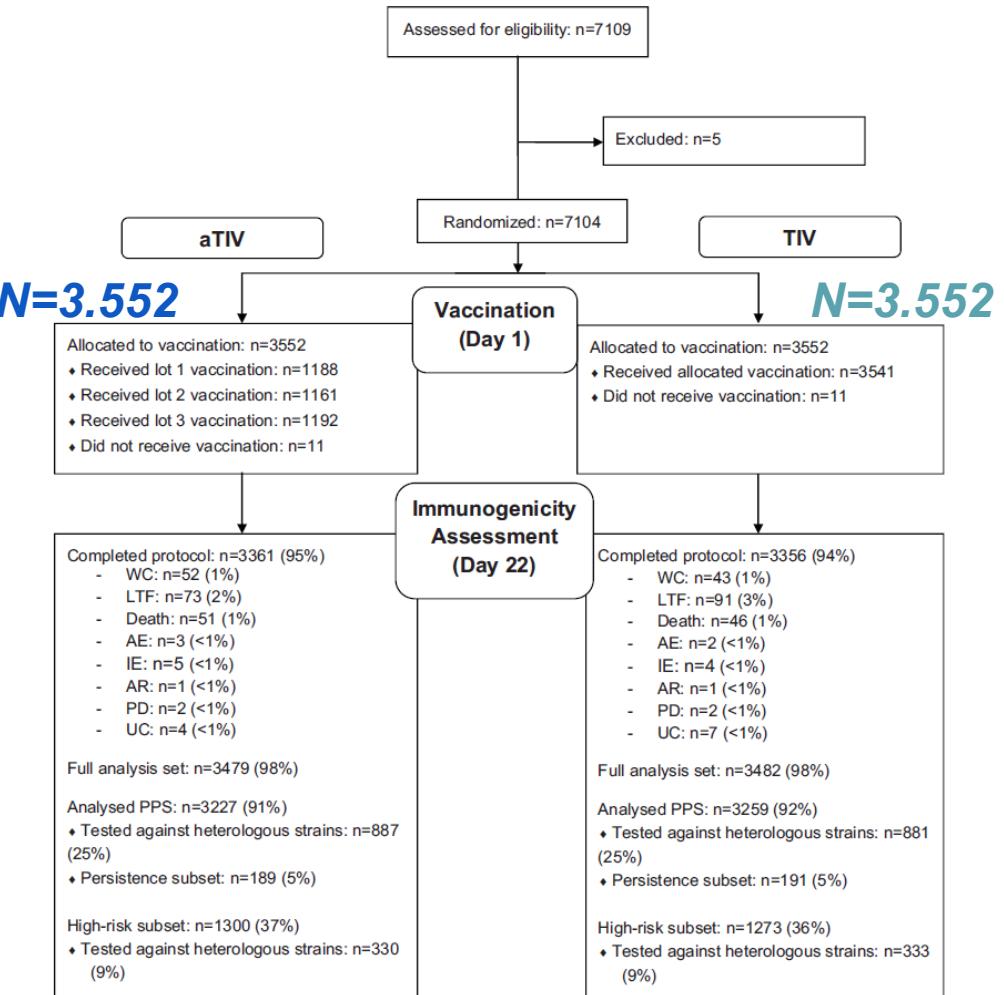
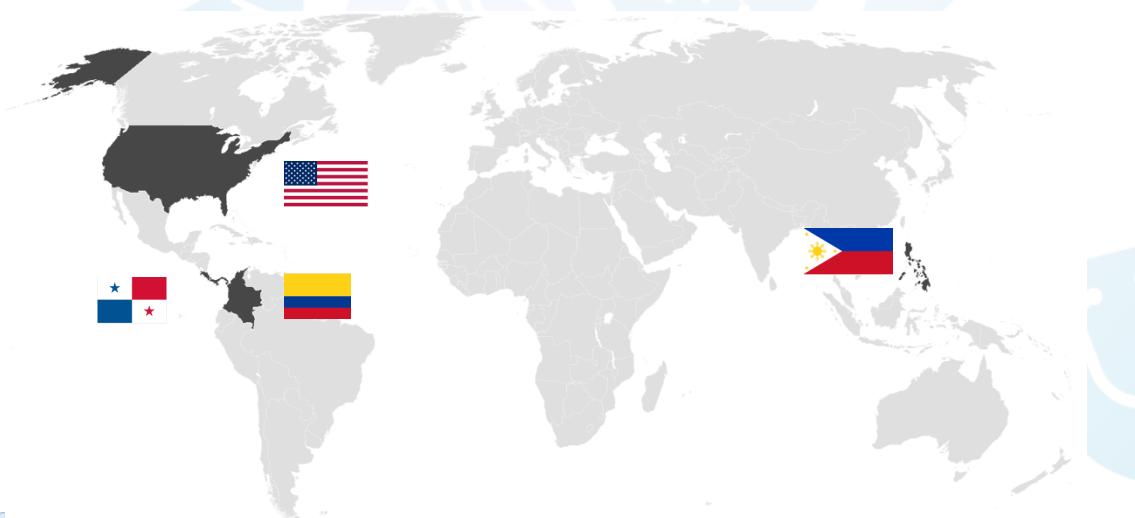
Vaccine

Volume 32, Issue 39, 3 September 2014, Pages 5027-5034



Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects

Sharon E. Frey <sup>a</sup>, Mari Rose Aplasca-De Los Reyes <sup>b</sup>, Humberto Reynales <sup>c</sup>, Nancy Nazaire Bermal <sup>d</sup>, Uwe Nicolay <sup>d</sup>, Vas Narasimhan <sup>d</sup>, Eduardo Forleo-Neto <sup>d</sup>, Ashwani Kumar Arora <sup>d</sup>

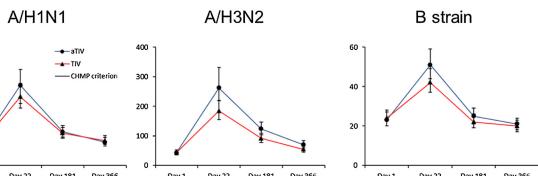


WC = withdrew consent, LTF = lost to follow up, AE = adverse event, IE = inappropriate enrollment, AR = administrative reason, PD = protocol deviation, UC = unable to classify

# Studio “pivotale”: i risultati principali

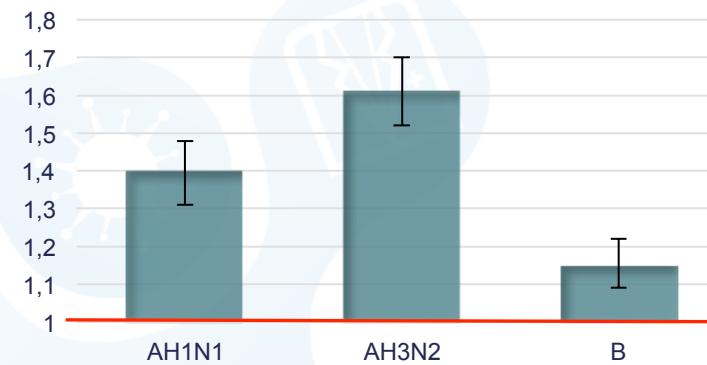
**Il vaccino adiuvato è più immunogeno rispetto al vaccino standard sia per i ceppi omologhi che quelli eterologhi**

**Inoltre, il vaccino adiuvato potrebbe garantire una più alta persistenza degli anticorpi**

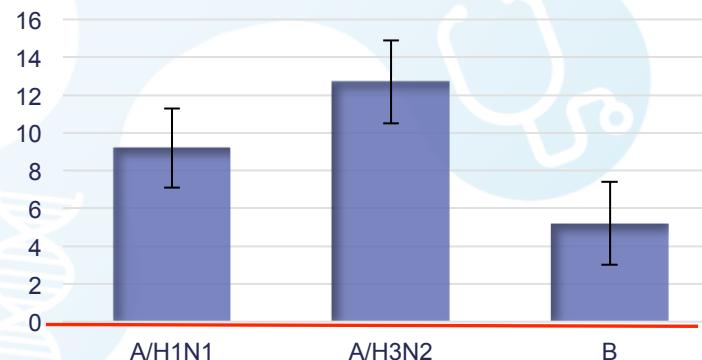


## *Risposta omologa*

Rapporto tra GMT (vaccino adiuvato/vaccino standard)



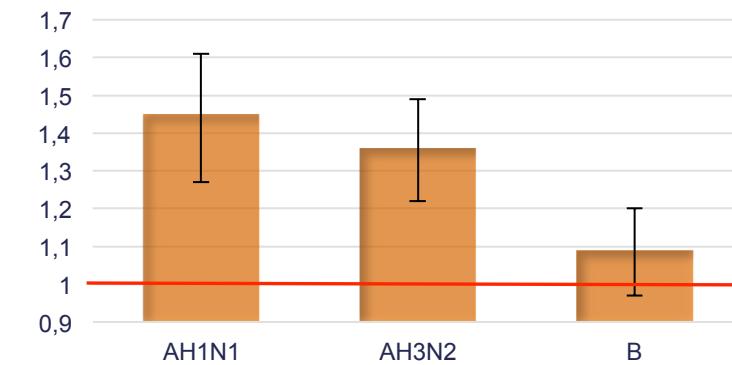
$\Delta$  sieroconversione (%) (vaccino adiuvato – vaccino standard)



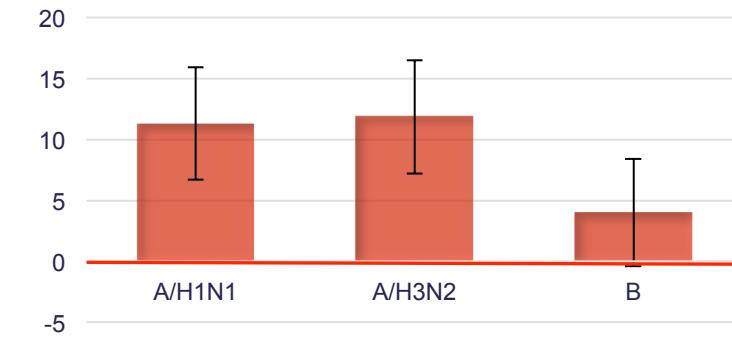
— Soglia di significatività statistica

## *Risposta eterologa*

Rapporto tra GMT (vaccino adiuvato/vaccino standard)



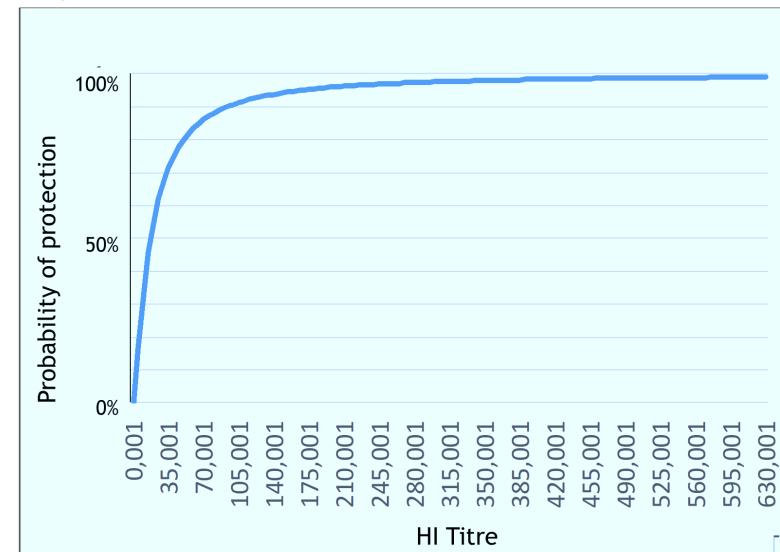
$\Delta$  sieroconversione (%) (vaccino adiuvato – vaccino standard)



# Modellizzazione: titoli anticorpali e efficacia

- ❖ Difficoltà di misura diretta dell'efficacy assoluta dei vaccini antinfluenzali nell'anziano (non etico il gruppo di placebo)
- ❖ I titoli anticorpali misurati tramite HI sono misura proxy di efficacia dei vaccini nell'anziano
- ❖ Modello bayesiano che utilizza i titoli anticorpali proveniente dallo studio *pivotal*<sup>3</sup> di Frey
- ❖ Il modello ha permesso di:
  - Creare una curva di protezione contro il virus influenzale, collegando i titoli anticorpali con il livello di protezione «reale»
  - Il modello permette la stima dell'efficacia di ciascun vaccino

Figure 1: HI Protection Curve

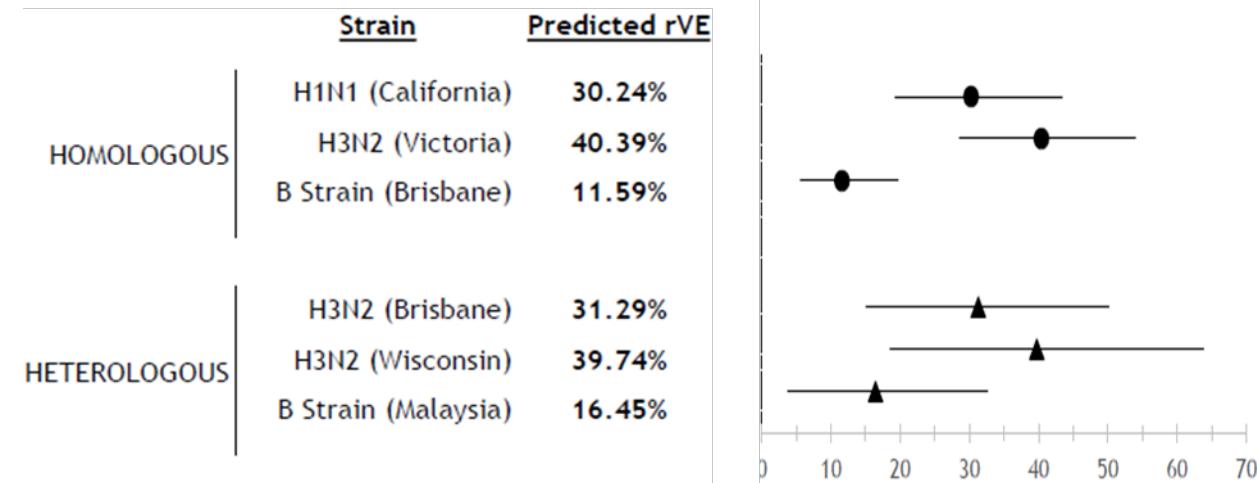


# Efficacia vaccino adiuvato e standard

Ceppo	Efficacia predetta assoluta, % (IC 95%)		Vantaggio del vaccino adiuvato, % (IC 95%)	
	Vaccino adiuvato	Vaccino standard		
Omologhi	H1N1 (California)	75,7 (61,7; 85,5)	65,0 (51,5; 75,8)	<b>16,3 (10,5; 23,1)</b>
	H3N2 (Victoria)	81,6 (68,0; 90,5)	68,8 (54,4; 80,3)	<b>18,3 (11,4; 27,3)</b>
	B (Brisbane)	41,1 (27,6; 54,2)	33,2 (22,5; 44,3)	<b>23,6 (13,2; 34,8)</b>
Eterologhi	H3N2 (Brisbane)	68,6 (54,7; 80,7)	53,8 (40,2; 67,4)	<b>27,3 (10,1; 49,1)</b>
	H3N2 (Wisconsin)	79,8 (64,7; 90,6)	65,8 (51,0; 79,5)	<b>20,7 (7,6; 38,0)</b>
	B (Malaysia)	54,0 (38,5; 68,9)	44,7 (31,3; 58,8)	<b>20,8 (4,2; 40,9)</b>

*Applicando l'efficacia relativa stimata del vaccino adiuvato (con un tasso di attacco di influenza del 5%) si evidenzia una riduzione importante dei casi*

Relative vaccine efficacy (rVE) estimates, based on the number of influenza cases prevented, & corresponding 95% CIs.

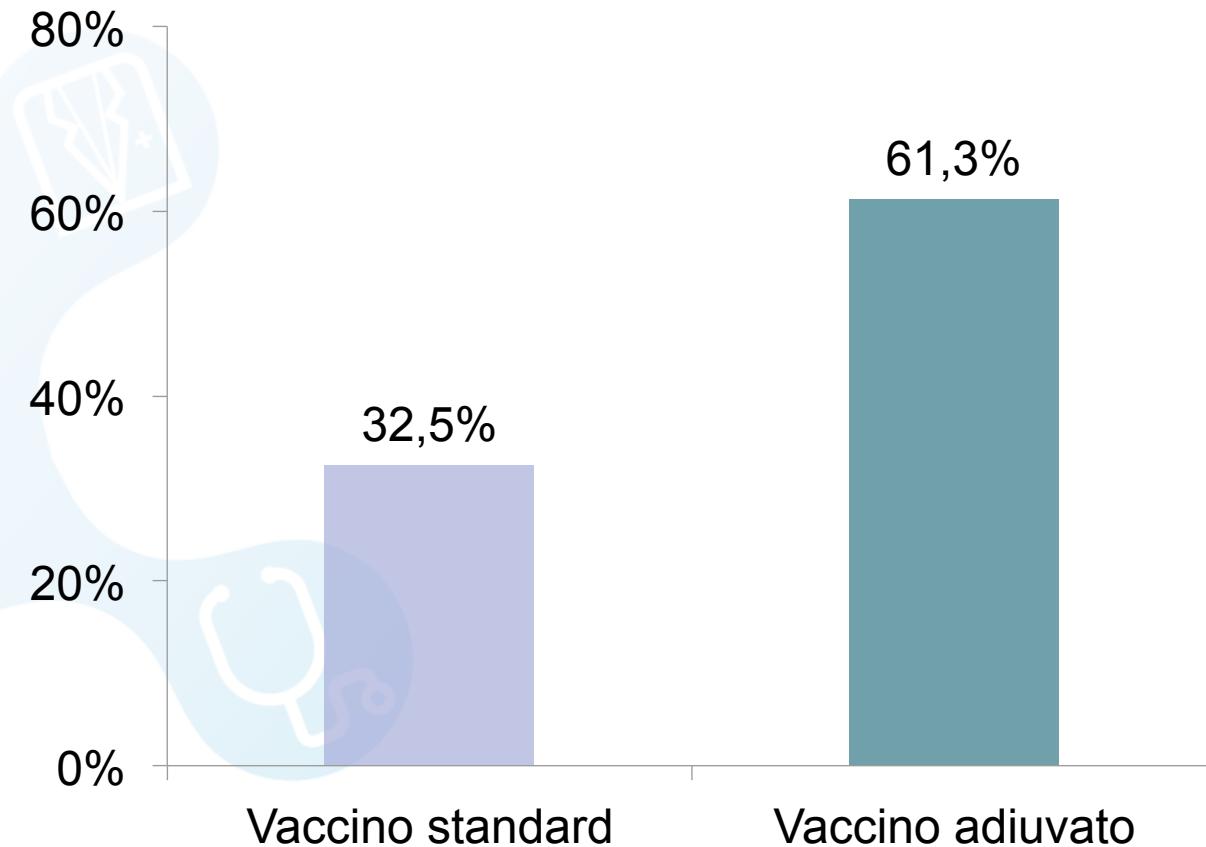


# I nuovi dati<sup>1</sup> confermano l'alta efficacia sul campo del vaccino adiuvato



- ❖ **Obiettivo:** confrontare il vaccino adiuvato e il vaccino standard in termini di riduzione delle ospedalizzazioni dovute all'influenza confermata in laboratorio
- ❖ **Disegno:** caso-controllo a test negativo
- ❖ **Periodo:** 2011-2014

**Effectiveness assoluta**



# I nuovi dati confermano la consistenza delle stime precedenti



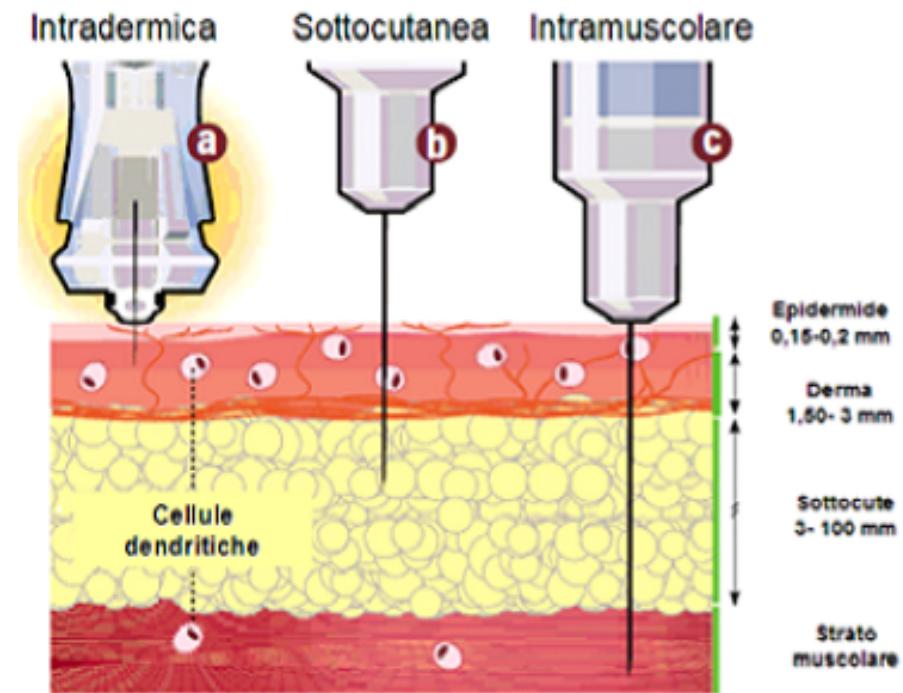
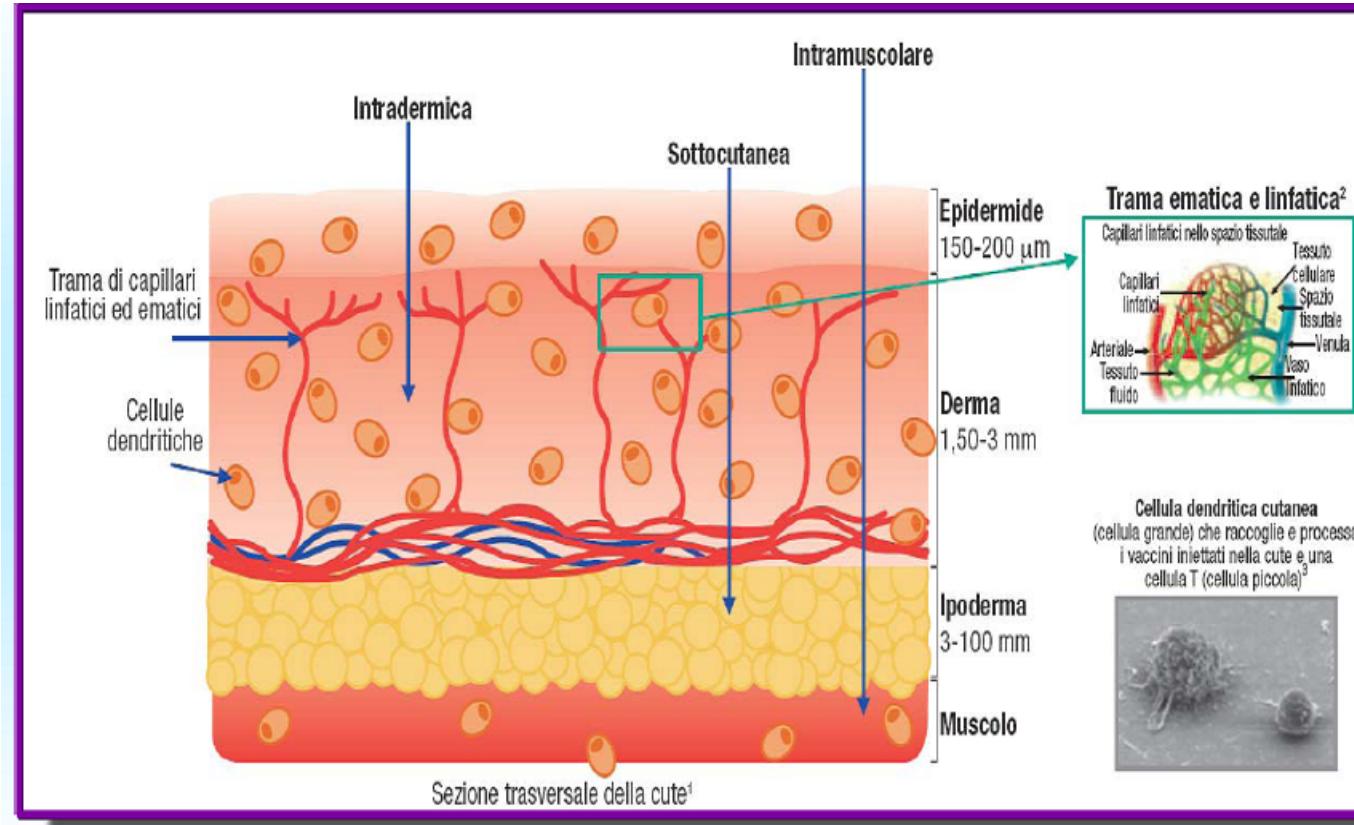
## Effectiveness assoluta del vaccino adiuвато (i.e. vs la non vaccinazione)

Outcome	Effectiveness, %	P
Sindrome simil-influenzale (ILI)	<b>94</b>	<0,05
Influenza confermata in laboratorio	<b>60</b>	0,05
Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	<b>51</b>	<0,05
Ospedalizzazione per eventi cardiovascolari acuti	<b>87</b>	<0,05
Ospedalizzazione per eventi cerebrovascolari acuti	<b>93</b>	<0,05

## Effectiveness relativa del vaccino adiuвато (i.e. vs il vaccino convenzionale)

Outcome	Riduzione del rischio rispetto al vaccino standard, %	P
Sindrome simil-influenzale (ILI)	<b>34</b>	<0,05
Ospedalizzazione per influenza e/o polmonite	<b>25</b>	<0,05
Influenza confermata in laboratorio	<b>63</b>	<0,05

# Vaccino influenzale a somministrazione intradermica





# High-Dose influenza vaccine

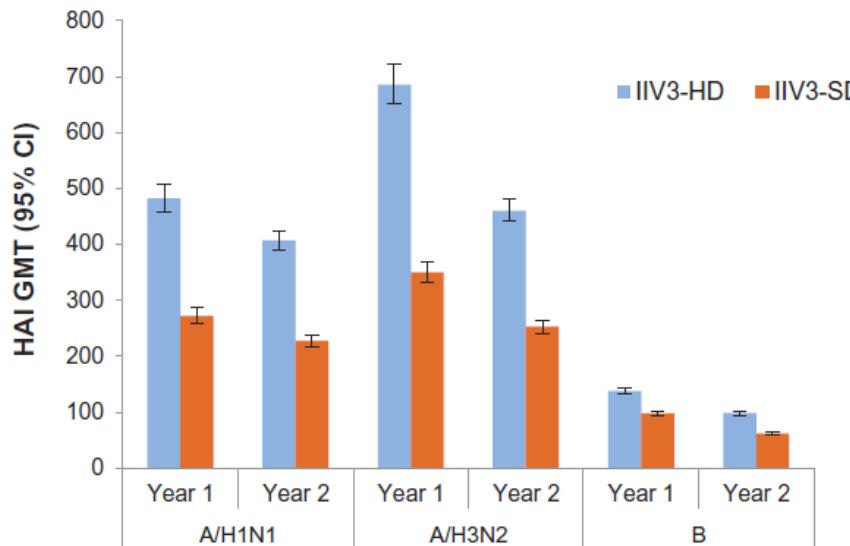


Figure 1. Immunogenicity of IIV3-HD and IIV3-SD in older adults: results from the phase IIIb/IV study.

- ❖ IIV3-HD is an inactivated, split-virus influenza vaccine containing **60 µg HA of each influenza strain**, which is four times the HA content of standard-dose influenza vaccines
- ❖ IIV3-HD was licensed for use in older adults by the **US FDA in December 2009 and by Health Canada in February 2016**
- ❖ In older adults, IIV3-HD is safe, **more immunogenic**, and more effective at preventing influenza than IIV3-SD
- ❖ The improved immunogenicity and efficacy of IIV3-HD is not substantially affected by the previous year's vaccination or by baseline vaccine age, comorbidity, or frailty
- ❖ In the US, IIV3-HD represented approximately half of influenza vaccinations in older adults during the 2015–2016 influenza season, and uptake is expected to continue to increase over the next 5 years.

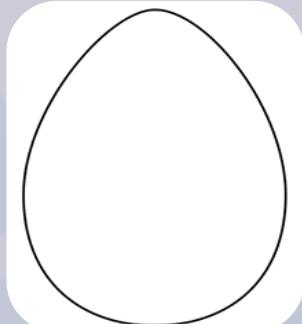
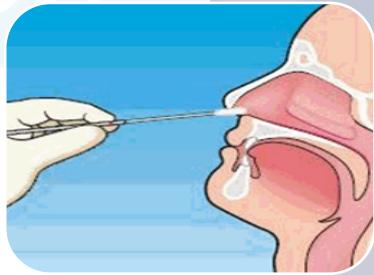
Prelievo del campione; il virus è isolato in cellule per la caratterizzazione antigenica

I ceppi selezionati vengono isolati nelle uova

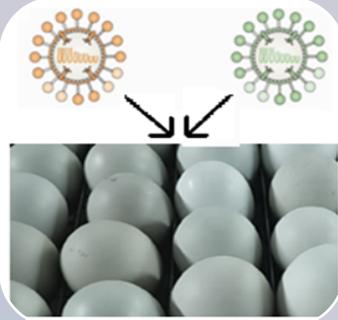
Riassortimento nelle uova

Ceppi riassortanti ad alta crescita vengono caratterizzati e quindi i ceppi candidati da includere nel vaccino sono selezionati

Standardizzazione dei seed virus



Ceppo donatore Ceppo circolante



## *Alta vulnerabilità del processo di produzione*

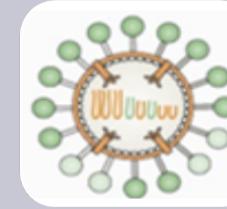
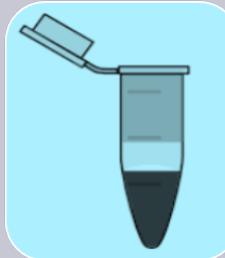
- ❖ Diversi ceppi (soprattutto quelli appartenenti a H3N2) crescono male/non crescono nelle uova
- ❖ Il processo di «adattamento» all'uovo richiede il tempo
- ❖ Mutazioni egg-adaptive sono frequenti, il che potenzialmente riduce il livelli di matching
- ❖ In determinate situazioni le uova embrionate di pollo rappresentano una risorsa limitata (e.g. epidemia di influenza aviaria)

Prelievo del campione; il virus è isolato in cellule per la caratterizzazione antigenica

I ceppi isolati vengono propagati nella coltura cellulare (MDCK)

I ceppi ad alta crescita sono caratterizzati e i virus da includere nel vaccino candidati sono selezionati

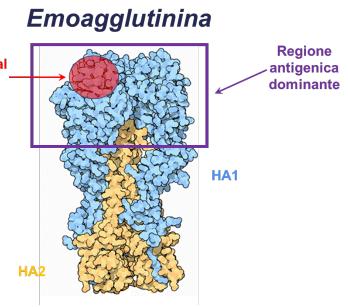
PRODUZIONE



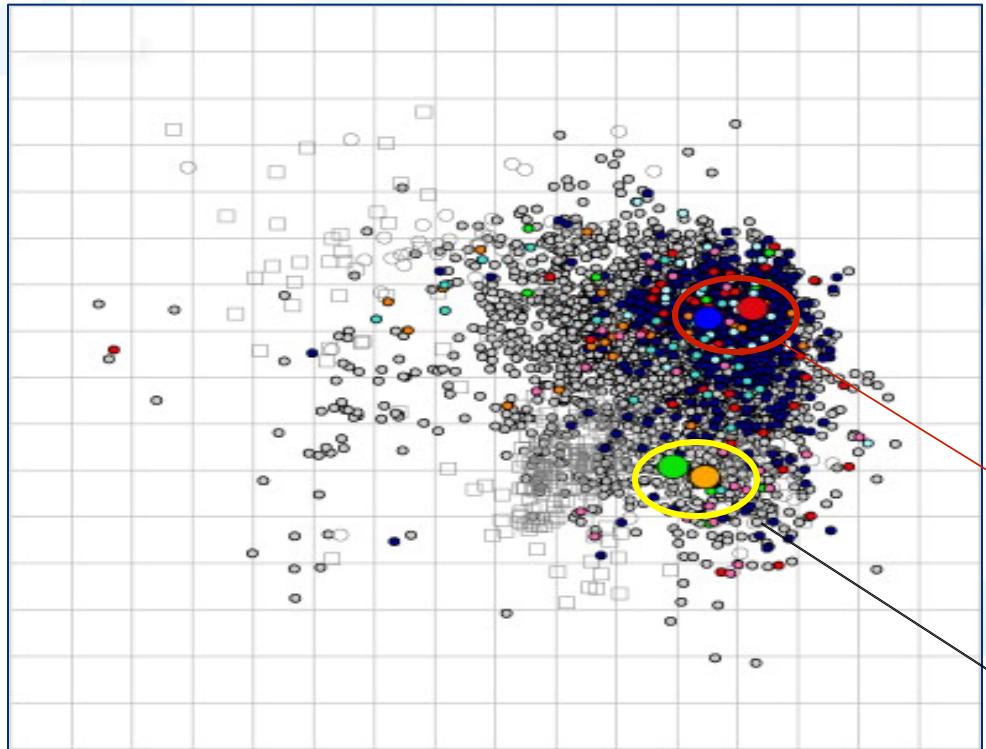
La produzione dei vaccini su colture cellulari permette

- ❖ un maggior controllo
- ❖ accelerare il processo produttivo
- ❖ vantaggi in termini di efficacia

# E cosa ci dice la ricerca sul campo?



Analisi antigenica dei virus H3N2 circolanti (stagione 2012-13)



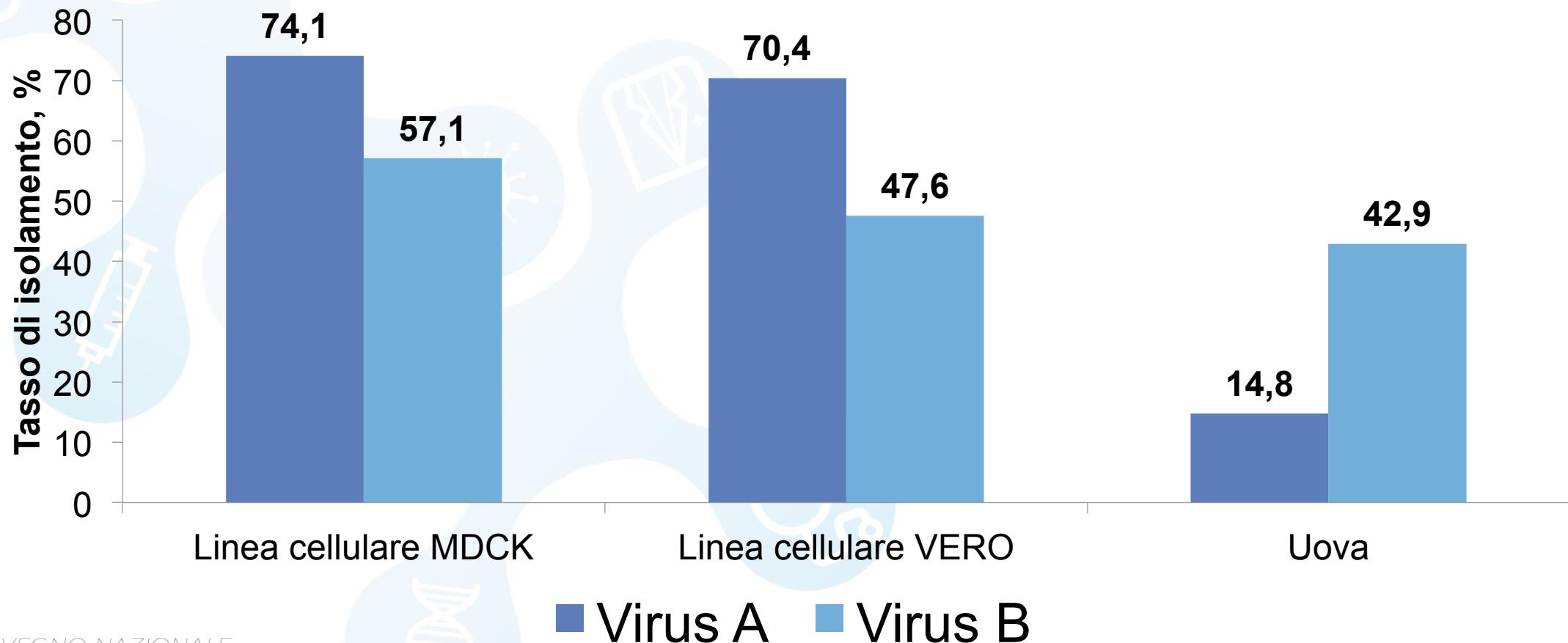
A causa delle mutazioni **egg-adaptive** i ceppi selezionati annualmente dall'OMS potrebbero differire sostanzialmente da quelli in circolazione

- Ceppi H3N2 (Texas) vaccinali propagati nella coltura cellulare
- Ceppi H3N2 (Victoria) vaccinali propagati nella coltura cellulare
- Ceppi H3N2 (Texas) vaccinali propagati nelle uova
- Ceppi H3N2 (Victoria) vaccinali propagati nelle uova

I ceppi propagati nella coltura cellulare risultano molto simili ai ceppi circolanti (al centro del cluster): *mismatch* meno probabile

I ceppi propagati nella uova antigenicamente distano molto da quelli circolanti per via delle mutazioni egg-adaptive: il *mismatch* più probabile

# Maggior «produttività»



# Vaccino quadrivalente inattivato prodotto in colture cellulari (QIVc)

- ❖ Vaccino a subunità preparato dai virus propagati nella linea cellulare continua MDCK
- ❖ La linea MDCK:
  - assicura la crescita di una molteplicità degli isolati
  - agisce da un «filtro» efficace contro i virus aviari
  - permette di avere una maggiore resa ( $\uparrow$  tasso di isolamento)
  - Riduce significativamente il rischio di contaminazione (ciclo di produzione nei bioreattori a sistema chiuso)
- ❖ QIVc:
  - NON contiene antibiotici né conservanti
  - ottimo profilo di sicurezza: paragonabile ai vaccini standard
  - l'immunogenicità di QIVc è non inferiore rispetto ai ceppi inclusi nella formulazione trivalente ed è superiore verso il ceppo B non incluso in TIV nei bambini, adulti e anziani
  - autorizzato negli Stati Uniti nei soggetti di età  $\geq 4$  anni

# Vaccini «tradizionali» esigenze insoddisfatte

- ❖ Immunogenicità ed efficacia subottimali in determinati gruppi a rischio (anziani)
- ❖ *Effectiveness ridotta* in presenza di mismatch
- ❖ Protezione *cross-reactive* assente/ridotta verso i ceppi «driftati»
- ❖ **Abbiamo le tecnologie per migliorare i vaccini antinfluenzali**  
Processo di produzione relativamente lungo
- ❖ Vulnerabilità della produzione correlata alla dipendenza

alle uova

# Vaccini disponibili negli Stati Uniti

TABLE 1. Influenza vaccines — United States, 2017–18 influenza season\*

Trade name	Manufacturer	Presentation	Age indication	Mercury (from thimerosal, $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ )	Latex	Route
<b>Inactivated Influenza vaccines, quadrivalent (IIV4s), standard-dose<sup>†</sup></b>						
Afluria Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	$\geq 18$ years $\geq 18$ years 18 through 64 years (by needle/syringe) (by jet injector)	NR 24.5	No No	IM <sup>§</sup> IM
Fluarix Quadrivalent	GlaxoSmithKline	0.5 mL prefilled syringe	$\geq 3$ years	NR	No	IM
FluLaval Quadrivalent	ID Biomedical Corp. of Quebec (distributed by GlaxoSmithKline)	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	$\geq 6$ months $\geq 6$ months	NR <25	No No	IM IM
Fluzone Quadrivalent	Sanofi Pasteur	0.25 mL prefilled syringe 0.5 mL prefilled syringe 0.5 mL single-dose vial 5.0 mL multidose vial	6 through 35 months $\geq 3$ years $\geq 3$ years $\geq 6$ months	NR NR NR 25	No No No	IM IM IM
<b>Inactivated Influenza vaccine, quadrivalent (cIIV4), standard-dose,<sup>†</sup> cell culture-based</b>						
Flucelvax Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	$\geq 4$ years $\geq 4$ years	NR 25	No No	IM IM
<b>Inactivated Influenza vaccine, quadrivalent (IIV4), standard-dose, intradermal<sup>¶</sup></b>						
Fluzone Intradermal Quadrivalent	Sanofi Pasteur	0.1 mL single-dose prefilled microinjection system	18 through 64 years	NR	No	ID <sup>**</sup>
<b>Inactivated Influenza Vaccines, trivalent (IIV3s), standard-dose<sup>†</sup></b>						
Afluria	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	$\geq 5$ years $\geq 5$ years 18 through 64 years (by needle/syringe) (by jet injector)	NR 24.5	No No	IM IM
Fluvirin	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	$\geq 4$ years $\geq 4$ years	$\leq 1$ 25	Yes <sup>††</sup> No	IM IM
<b>Adjuvanted Inactivated Influenza vaccine, trivalent (aIIV3),<sup>†</sup> standard-dose</b>						
Fluad	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe	$\geq 65$ years	NR	Yes <sup>††</sup>	IM
<b>Inactivated Influenza Vaccine, trivalent (IIV3), high-dose<sup>§§</sup></b>						
Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	0.5 mL prefilled syringe	$\geq 65$ years	NR	No	IM
<b>Recombinant Influenza Vaccine, quadrivalent (RIV4)<sup>¶¶</sup></b>						
Flublok Quadrivalent	Protein Sciences	0.5 mL prefilled syringe	$\geq 18$ years	NR	No	IM
<b>Recombinant Influenza Vaccine, trivalent (RIV3)<sup>¶¶</sup></b>						
Flublok	Protein Sciences	0.5 mL single-dose vial	$\geq 18$ years	NR	No	IM
<b>Live Attenuated Influenza Vaccine, quadrivalent (LAIV4)<sup>***</sup> (not recommended for use during the 2017–18 season)</b>						
FluMist Quadrivalent	MedImmune	0.2 mL single-dose prefilled intranasal sprayer	2 through 49 years	NR	No	NAS

Abbreviations: ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices; ID = intradermal; IM = intramuscular; NAS = intranasal; NR = not relevant (does not contain thimerosal).

\* Immunization providers should check Food and Drug Administration-approved prescribing information for 2017–18 influenza vaccines for the most complete and updated information, including (but not limited to) indications, contraindications, warnings, and precautions. Package inserts for U.S.-licensed vaccines are available at <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>. Availability of specific products and presentations might change and differ from what is described in this table and in the text of this report.

<sup>†</sup> Standard dose intramuscular IIVs contain 15  $\mu\text{g}$  of each vaccine HA antigen (45  $\mu\text{g}$  total for trivalents and 60  $\mu\text{g}$  total for quadrivalents) per 0.5 mL dose.

<sup>‡</sup> For adults and older children, the recommended site for intramuscular influenza vaccination is the deltoid muscle. The preferred site for infants and young children is the anterolateral aspect of the thigh. Specific guidance regarding site and needle length for intramuscular administration is available in the ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization, available at <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.

<sup>¶</sup> Quadrivalent inactivated influenza vaccine, intradermal: a 0.1-mL dose contains 9  $\mu\text{g}$  of each vaccine HA antigen (36  $\mu\text{g}$  total).

<sup>\*\*</sup> The preferred injection site is over the deltoid muscle. Fluzone Intradermal Quadrivalent is administered per manufacturer's instructions using the delivery system included with the vaccine.

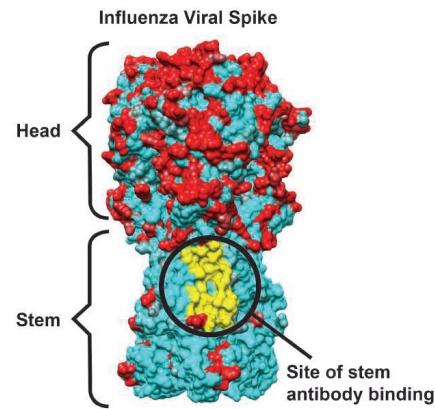
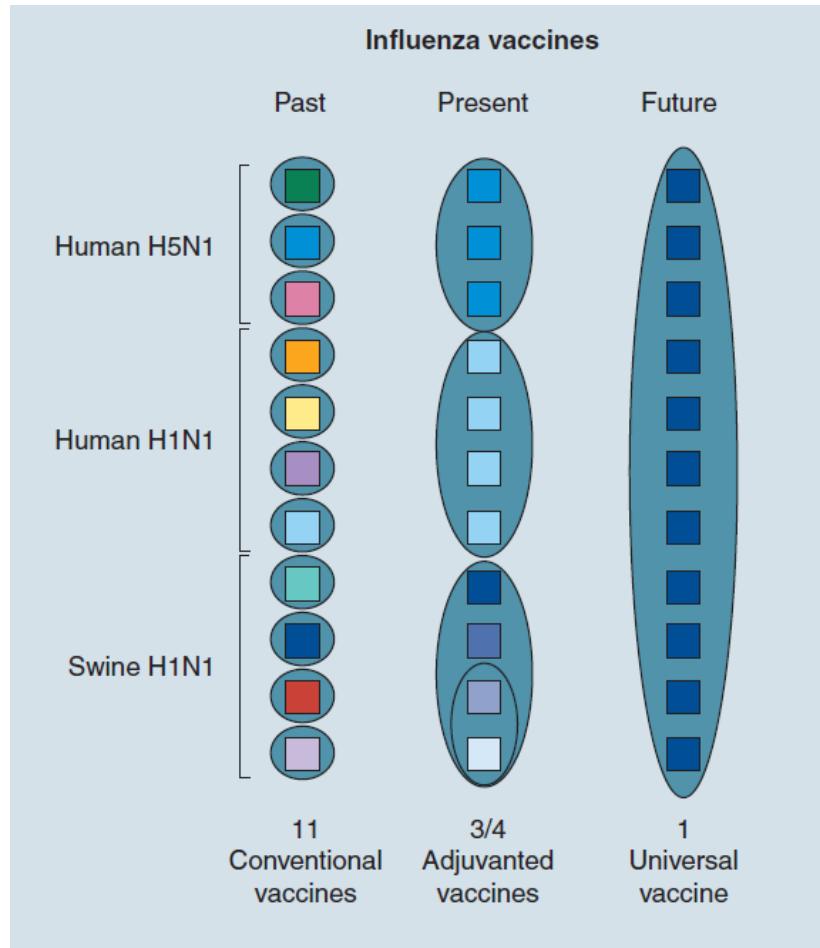
<sup>††</sup> Syringe tip cap might contain natural rubber latex.

<sup>§§</sup> High-dose IIV3 contains 60  $\mu\text{g}$  of each vaccine antigen (180  $\mu\text{g}$  total) per 0.5 mL dose.

<sup>¶¶</sup> RIV contains 45  $\mu\text{g}$  of each vaccine HA antigen (135  $\mu\text{g}$  total for trivalent 180  $\mu\text{g}$  total for quadrivalent) per 0.5 mL dose.

<sup>\*\*\*</sup> ACIP recommends that FluMist Quadrivalent (LAIV4) not be used during the 2017–18 season.

# Futuro?



Conservative thinking. Unlike the head, the stem of the influenza viral spike tolerates little change and is the target of several bNAbs

*Science, 13 september 2013*

- Nuovo approccio, basato sull'analisi dei genomi dei virus, simulazioni al computer e sull'uso di nuove 'istruzioni' per le difese immunitarie.
- Il risultato è un vaccino capace di difendere contro l'88% dei ceppi influenzali
- Capire la fattibilità di sviluppo del vaccino

Qamar M. Sheikh et al.  
Bioinformatics, 2016: 1-7

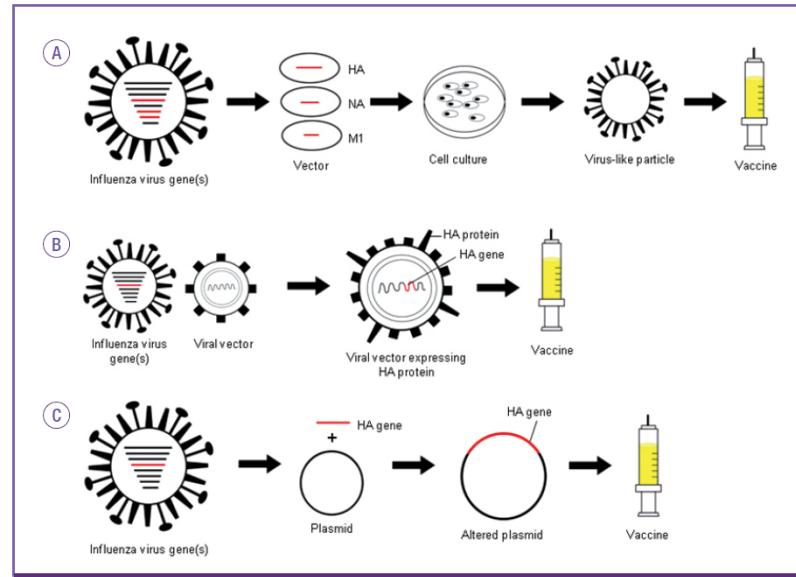


Figure 3. Novel approaches to the development of new influenza vaccines. Brief diagrams for the process to produce virus-like particle influenza vaccines (A), viral-vectorized influenza vaccines (B), and DNA-based influenza vaccines (C) are presented.  
HA, Hemagglutinin; NA, neuramidinase; M1, matrix 1 protein.

# Vaccino ideale?

- Differenti composizioni
- Differenti dosaggi
- Diverse vie di somministrazioni
- Diverse modalità di produzione
- ....

*Policy decisions regarding influenza rest on judgments about the behavior of the virus, the impact of the disease and our ability to interdict its course.*

*But the virus is capricious, the disease elusive, and our remedies imperfect.*

Fort Dix, 1976



DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE  
TORACICHE E VASCOLARI  
SEZIONE DI SANITA PUBBLICA  
Unità di Igiene e Sanità Pubblica



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Grazie per l'attenzione!  
Vincenzo



PS: #iomivaccino