



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

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

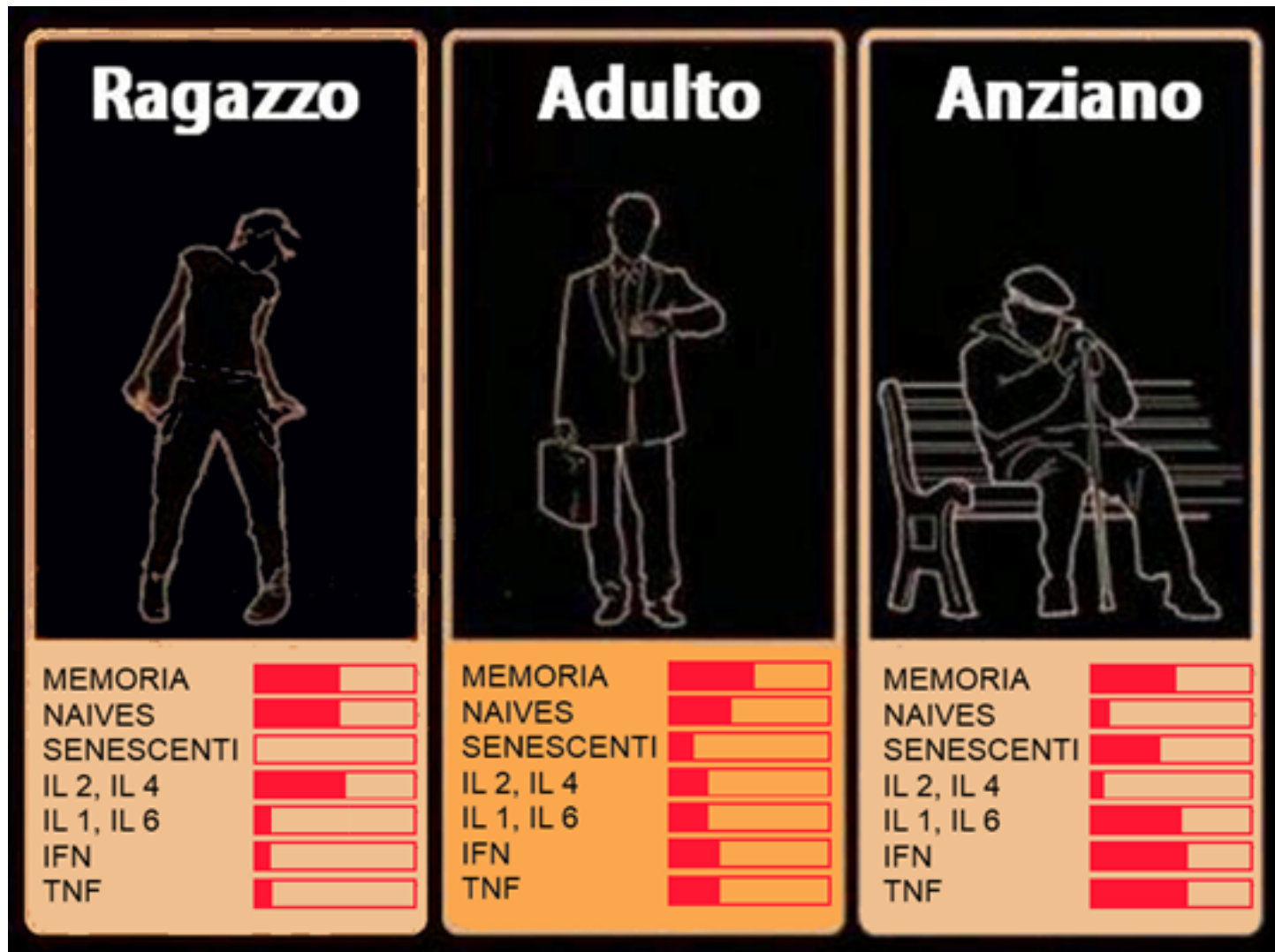
che nell'ultimo biennio ho avuto rapporti
di finanziamento con soggetti portatori di
interessi commerciali in ambito sanitario:

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**

CONFLICT OF
INTEREST





Ma soprattutto del sistema immunitario

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

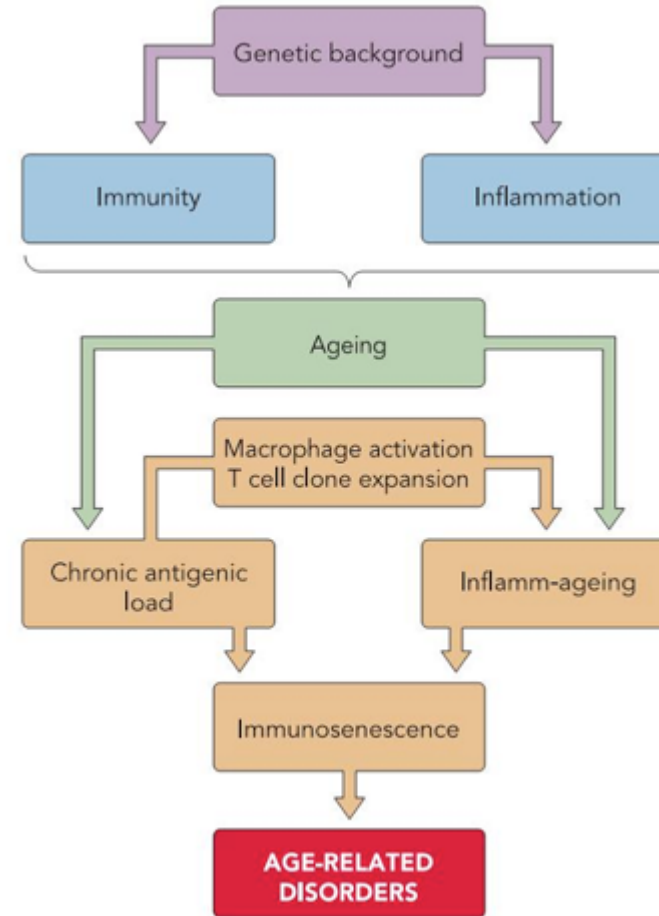
Alterazioni delle difese immunitarie

Immunosenescenza

Table 1. Alterations in Cell Immunity With Aging

Thymus and T-Cell Subsets	
Thymus	Decrease in thymic output
Frequency of naive T cells	Decrease
Frequency of memory T cells	Increase
Cell proliferation in response to PMA	Decrease
Cell proliferation in response to IL-2	Decrease
Frequency of CD4 ⁺ T cells	Decrease
Frequency of CD8 ⁺ T cells	Decrease
Frequency of CD4 ⁺ T cells (anti-CD3 and IL-2)	Decrease
Frequency of CD8 ⁺ T cells (anti-CD3 and IL-2)	Decrease
T-cell receptor expression	Decrease

Note: PMA= phorbol myristate acetate; IL= interleukin; PHA = phytohemagglutinin.

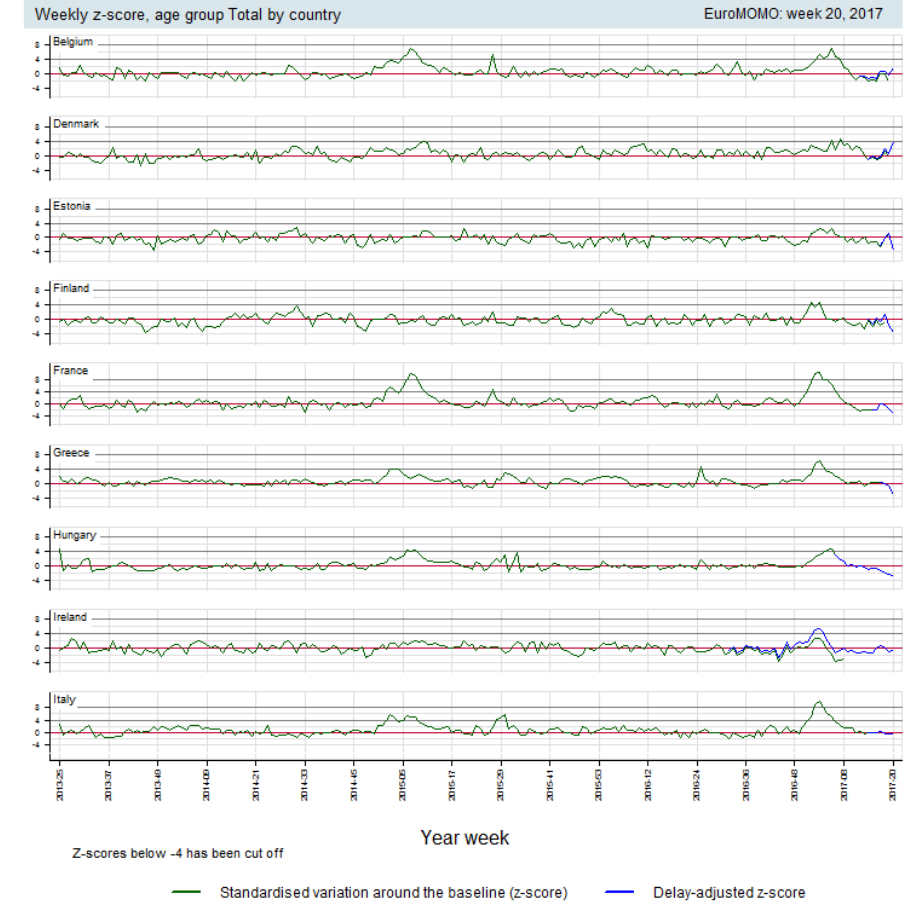
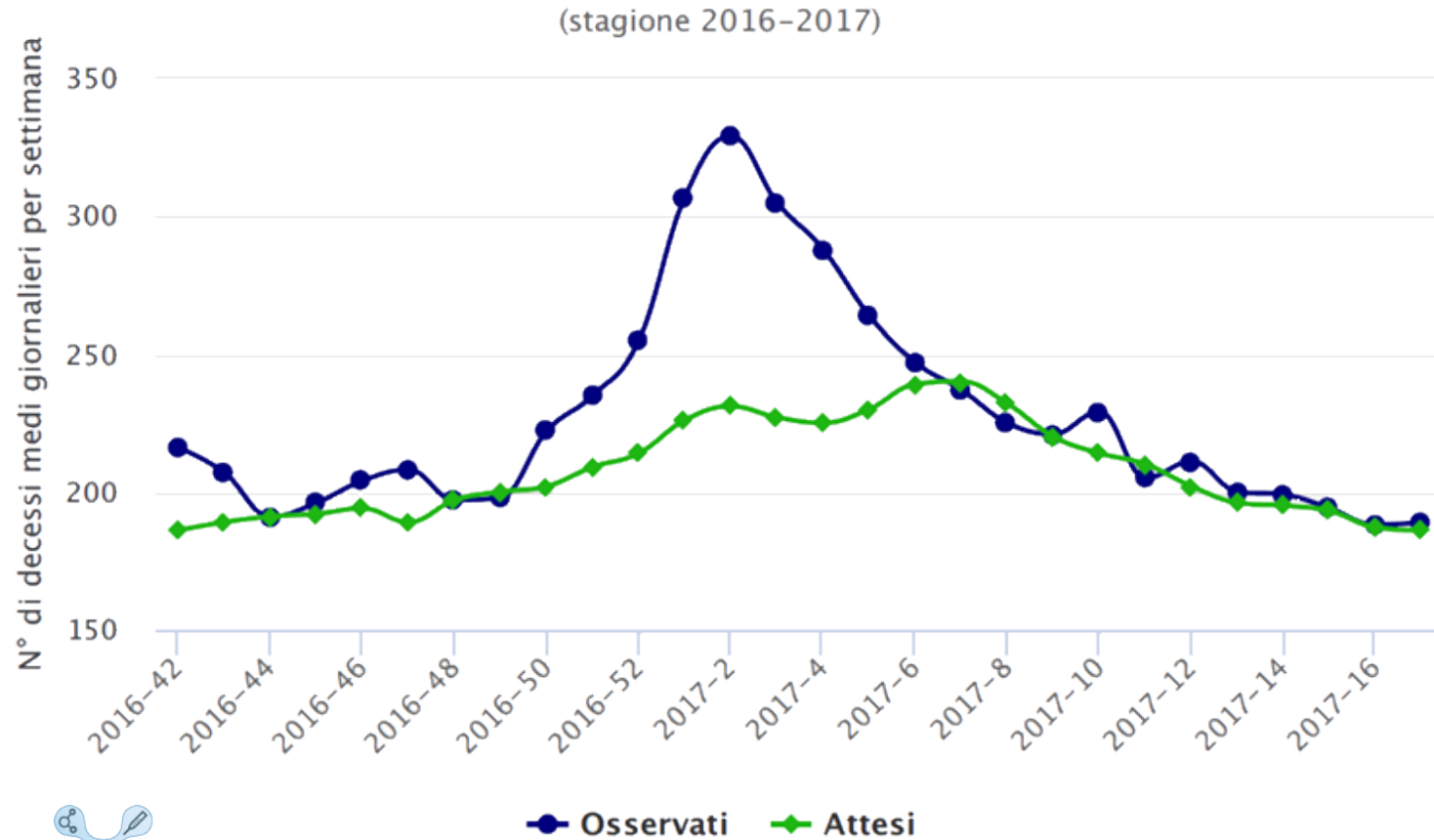


PRINCIPALI INDICATORI DI SALUTE DELLE PERSONE DI 65 ANNI E PIÙ PER CLASSI DI ETÀ E SESSO. Anno 2015

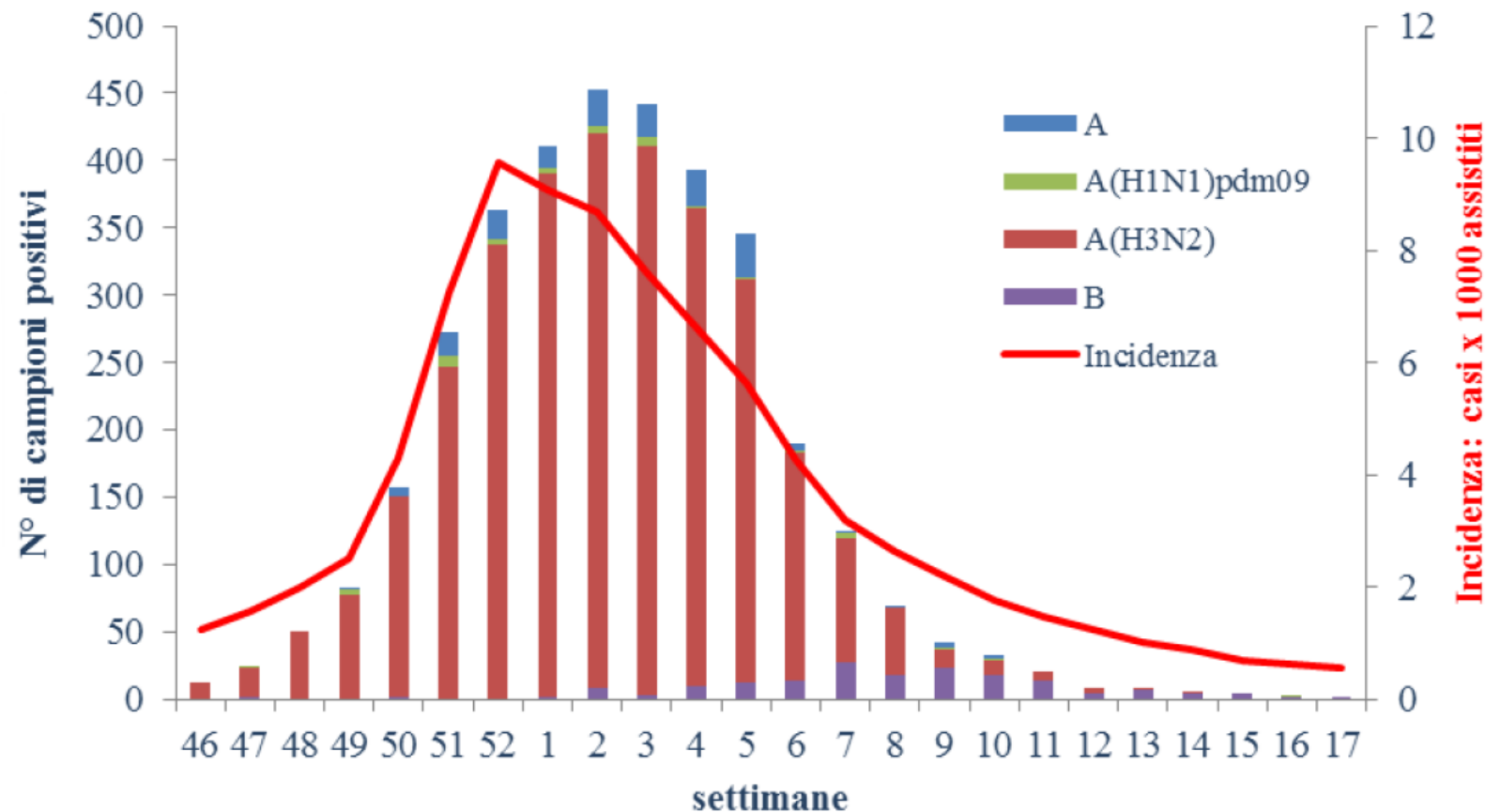
CLASSE DI ETÀ	Almeno una cronica grave			Multicronicità (tre malattie o più)			Gravi limitazioni motorie			Gravi limitazioni sensoriali		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
65-69 anni	33,2	28,7	30,8	31,6	42,9	37,6	5,8	9,3	7,7	5,5	4,7	5,1
70-74 anni	43,7	36,4	39,9	37,3	48,6	43,2	9,1	14,8	12,1	8,2	9,7	9,0
75-79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



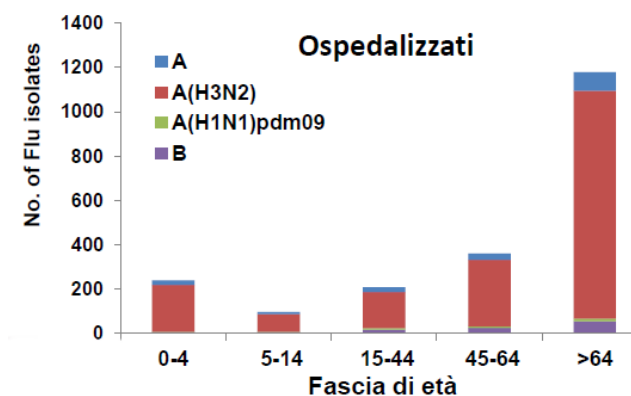
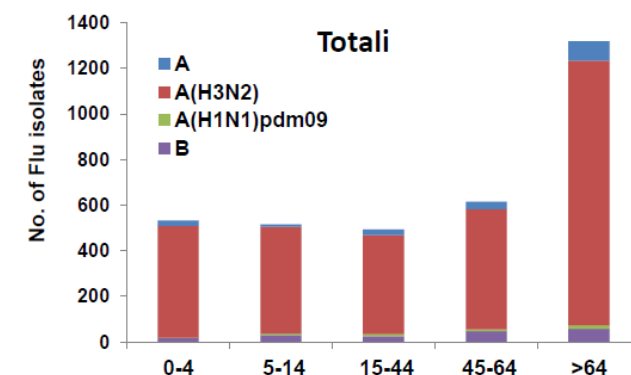
Numero di decessi medi giornalieri osservati ed attesi per settimana nella popolazione di età ≥ 65 anni



Sorveglianza virologica



Dato 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 grado¹

Alta prevalenza delle malattie croniche:

- ❖ Circa la metà degli anziani ha almeno una malattia cronica grave²
- ❖ Circa il 90% prende almeno un medicinale³

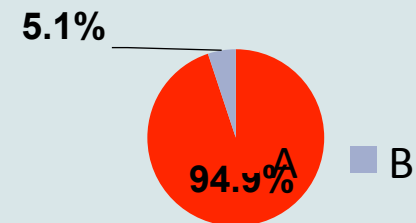
Elevato impatto socio-sanitario dell'influenza:

- ❖ La maggior parte delle ospedalizzazioni e circa il 90% delle morti associate all'influenza si registra tra gli over 65enni^{4,5}

Epidemiologia diversa

- ❖ Rispetto alle classi di età più giovani, la maggior parte degli isolati clinici appartengono ai ceppi A (soprattutto quelli H3N2)^{5,6}

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



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



ELSEVIER

Vaccine

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



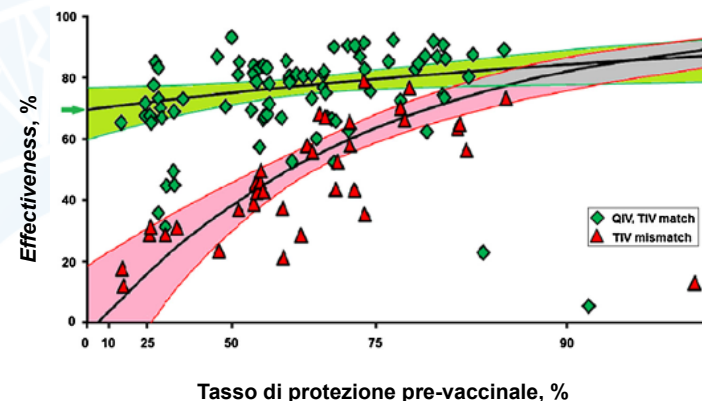
Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials

W.E.P. Beyer ^{a, b}, A.M. Palache ^c, M. Boufich ^d, A.D.M.E. Osterhaus ^{a, e, f, g}

- ❖ Revisione sistematica e *meta-regression*
- ❖ 2 outcome:
 - ❖ *effectiveness* predetta a partire dai titoli anticorpali (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

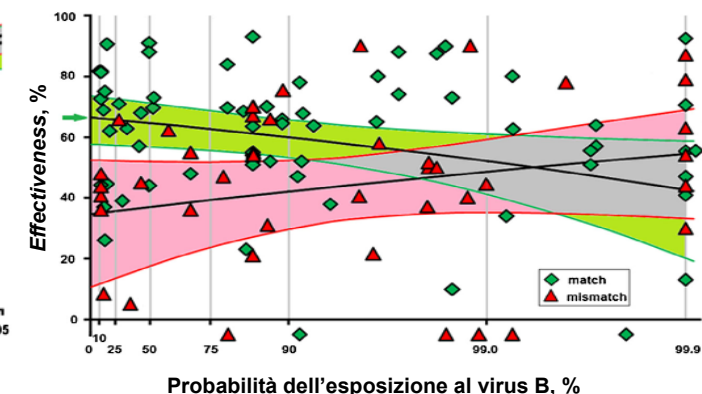
Effectiveness predetta dai titoli anticorpali (meta-regressione di trial clinici randomizzati e controllati)



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

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



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%

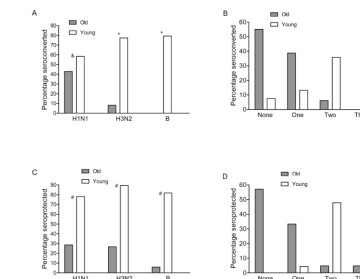
Vaccini «tradizionali» esigenze insoddisfatte

- ❖ 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

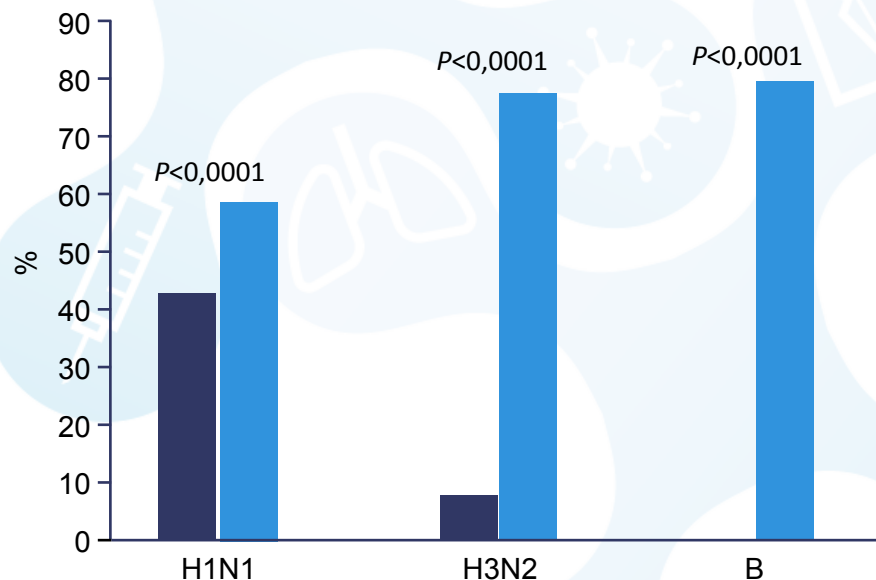
alle uova

Nell'anziano i vaccini convenzionali inducono una risposta anticorpale subottimale

Risposta anticorpale in seguito della vaccinazione negli anziani (≥ 65 anni) e nei giovani adulti (21-30 anni)

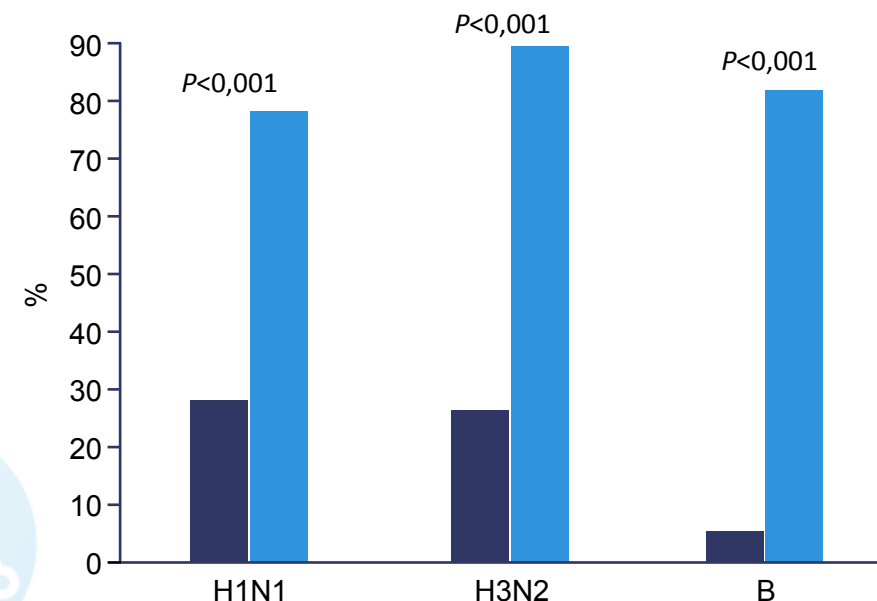


Tasso di sieroconversione



■ ≥ 65 anni ■ 21-30 anni

Tasso di sieroprotezione ($HI \geq 64$)



Age-associated Decrease in Toll-like Receptor Function in Primary Human Dendritic Cells Predicts Influenza Vaccine Response¹

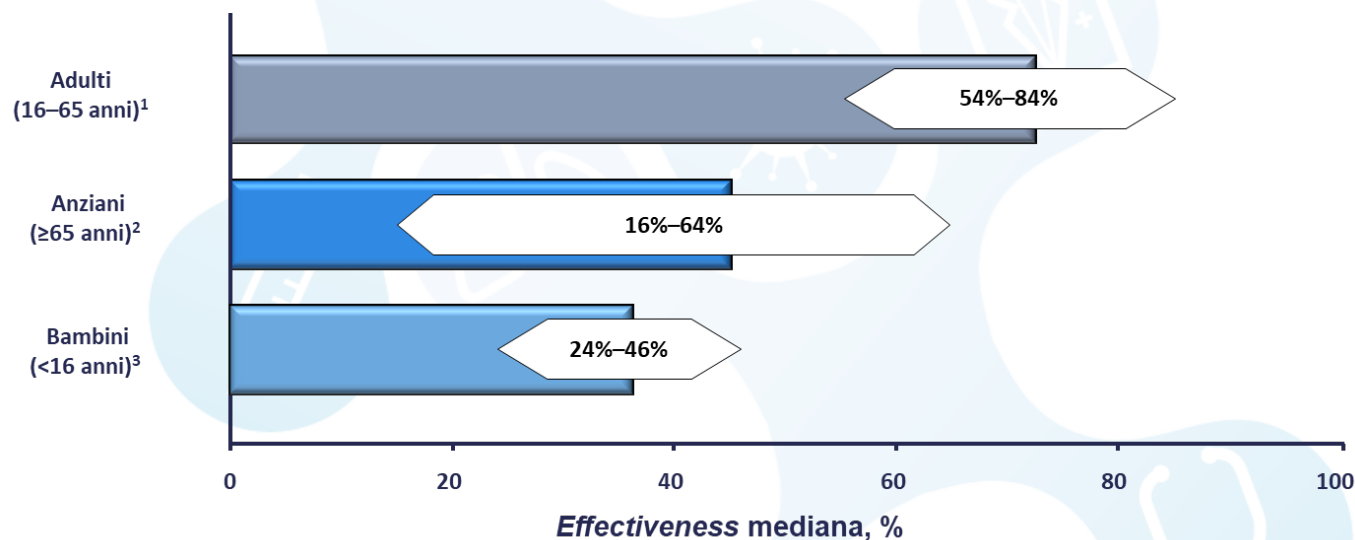
Alexander Panda^{*,3}, Feng Qian^{†,3}, Subhasis Mohanty^{*}, David van Duin^{†,4}, Frances K. Newman[†], Lin Zhang[†], Shu Chen[§], Virginia Towle[§], Robert B. Belshe[†], Erol Fikrig^{†,||}, Heather G. Allore[§], Ruth R. Montgomery^{†,2}, and Albert C. Shaw^{*,2}

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 ⁴

- 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** del vaccini

1. Jefferson T, et al. Cochrane Database System Rev. 2010(7):CD001269;

2. Jefferson T, et al. Cochrane Database System Rev. 2010(2):CD004876;

3. Jefferson T, et al. Cochrane Database System Rev. 2008(2):CD004879

4. Brydak et al, Drug 2000

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)

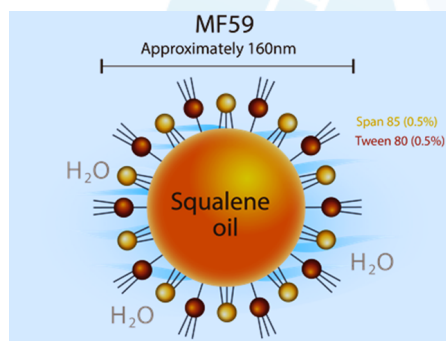
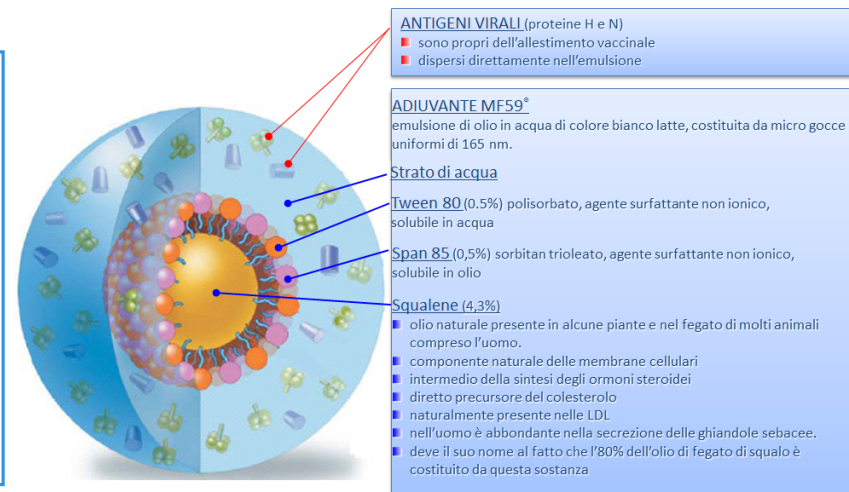
The provisional end of season vaccine effectiveness (VE) estimates showed an adjusted all age VE of 39.8% (table) against influenza laboratory confirmed primary care consultations for influenza. Effectiveness was 40.6% in 18-64 year olds, with no significant effectiveness in ≥65 year olds. VE was 57% 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
- Adjuvanti

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*



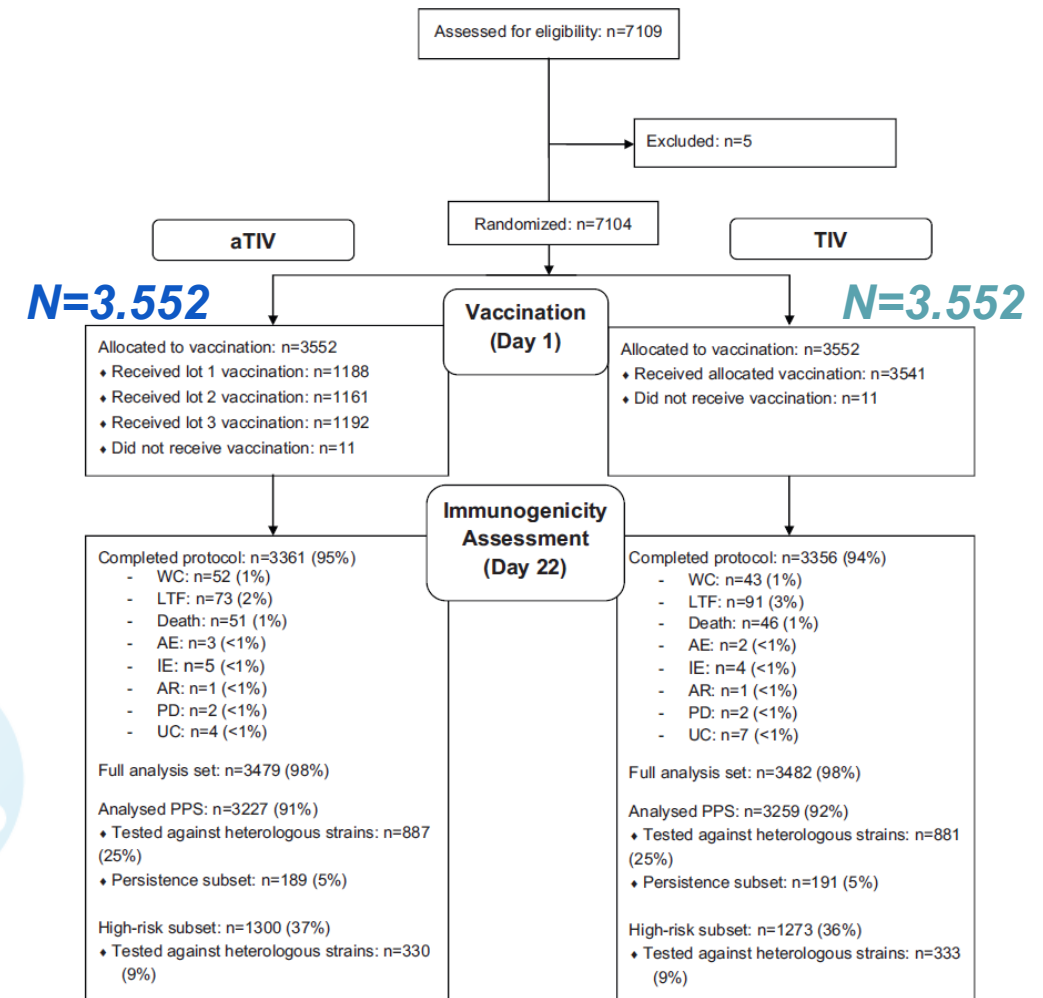
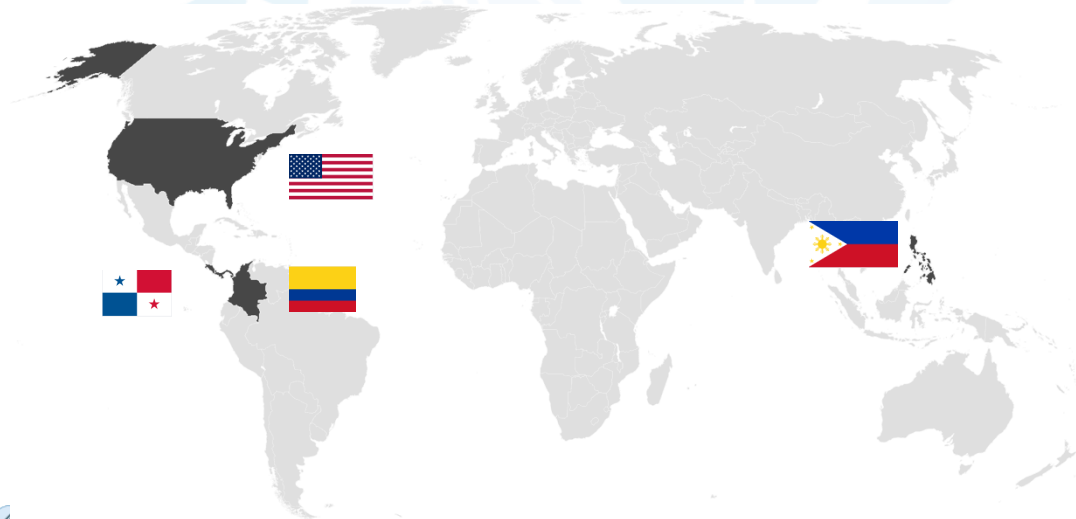
Vaccine

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^a, Mari Rose Aplasca-De Los Reyes^b, Humberto Reynales^c, Nancy Nazaire Bernal^d, Uwe Nicolay^d, Vas Narasimhan^d, Eduardo Forleo-Neto^d, Ashwani Kumar Arora^d✉

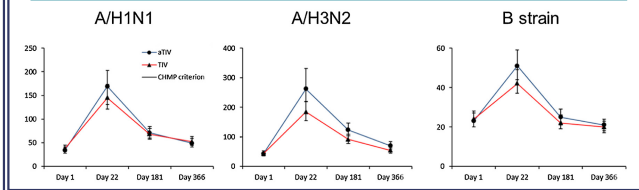


WC = withdrew consent, LTF = lost to follow up, AE = adverse event, IE = inappropriate enrollment, AR = administrative reason, PD = protocol deviation, UC = unable to classify

Studio “pivotal”: i risultati principali

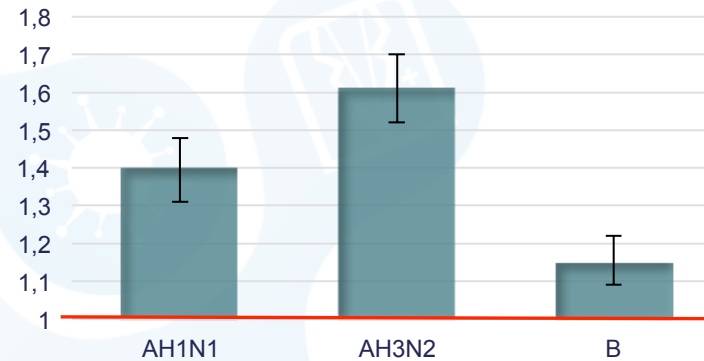
Il vaccino adiuvato è più immunogeno rispetto al vaccino standard sia per i ceppi omologhi che quelli eterologhi

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

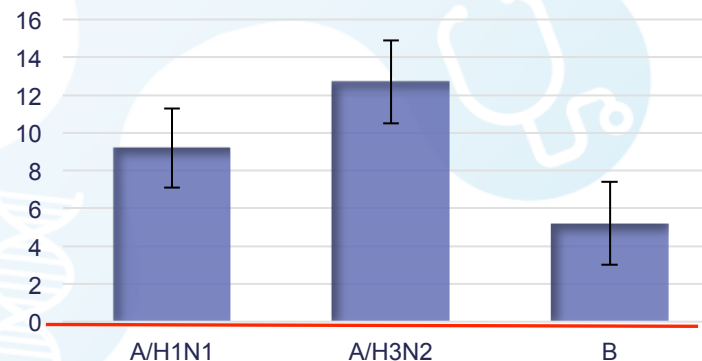


Risposta omologa

Rapporto tra GMT (vaccino adiuvato/vaccino standard)

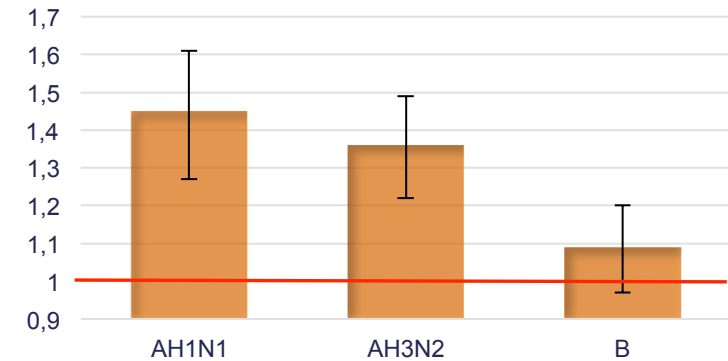


Δ sieroconversione (%) (vaccino adiuvato – vaccino standard)

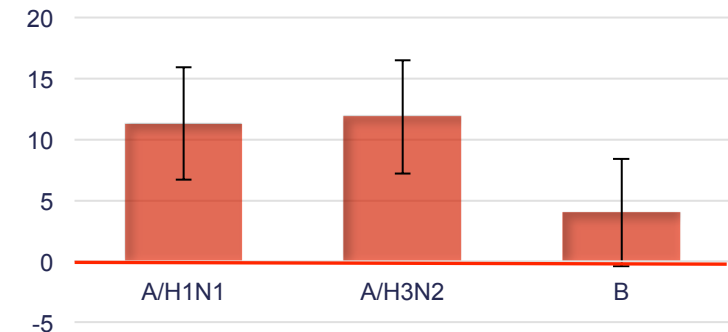


Risposta eterologa

Rapporto tra GMT (vaccino adiuvato/vaccino standard)



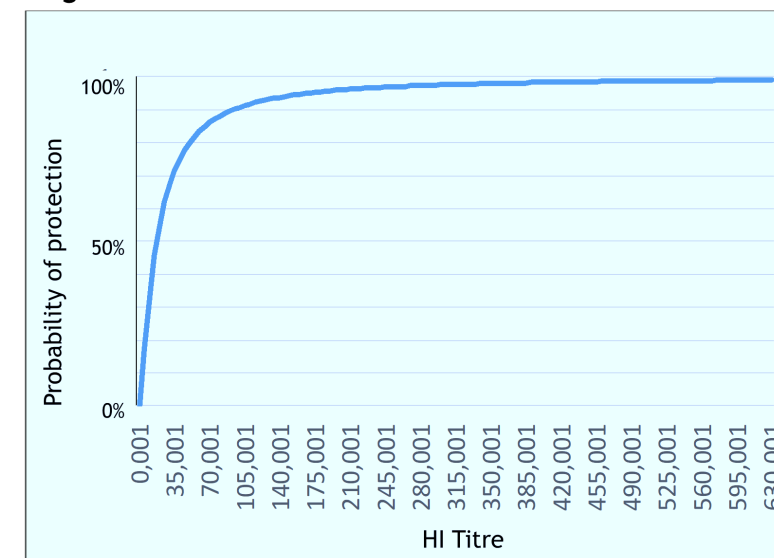
Δ sieroconversione (%) (vaccino adiuvato – vaccino standard)



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*³ 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



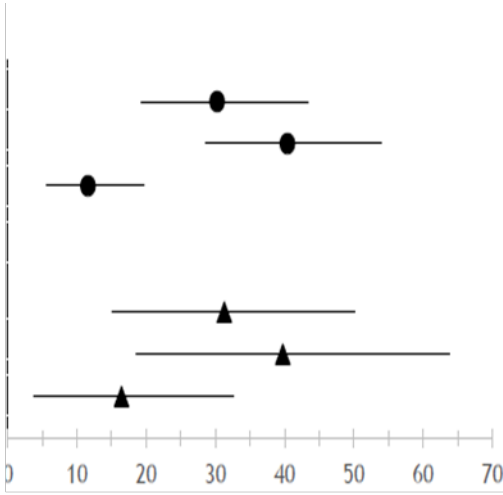
Efficacia vaccino adiuvato e standard

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

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.

		Strain	Predicted rVE
HOMOLOGOUS		H1N1 (California)	30.24%
		H3N2 (Victoria)	40.39%
		B Strain (Brisbane)	11.59%
HETEROLOGOUS		H3N2 (Brisbane)	31.29%
		H3N2 (Wisconsin)	39.74%
		B Strain (Malaysia)	16.45%

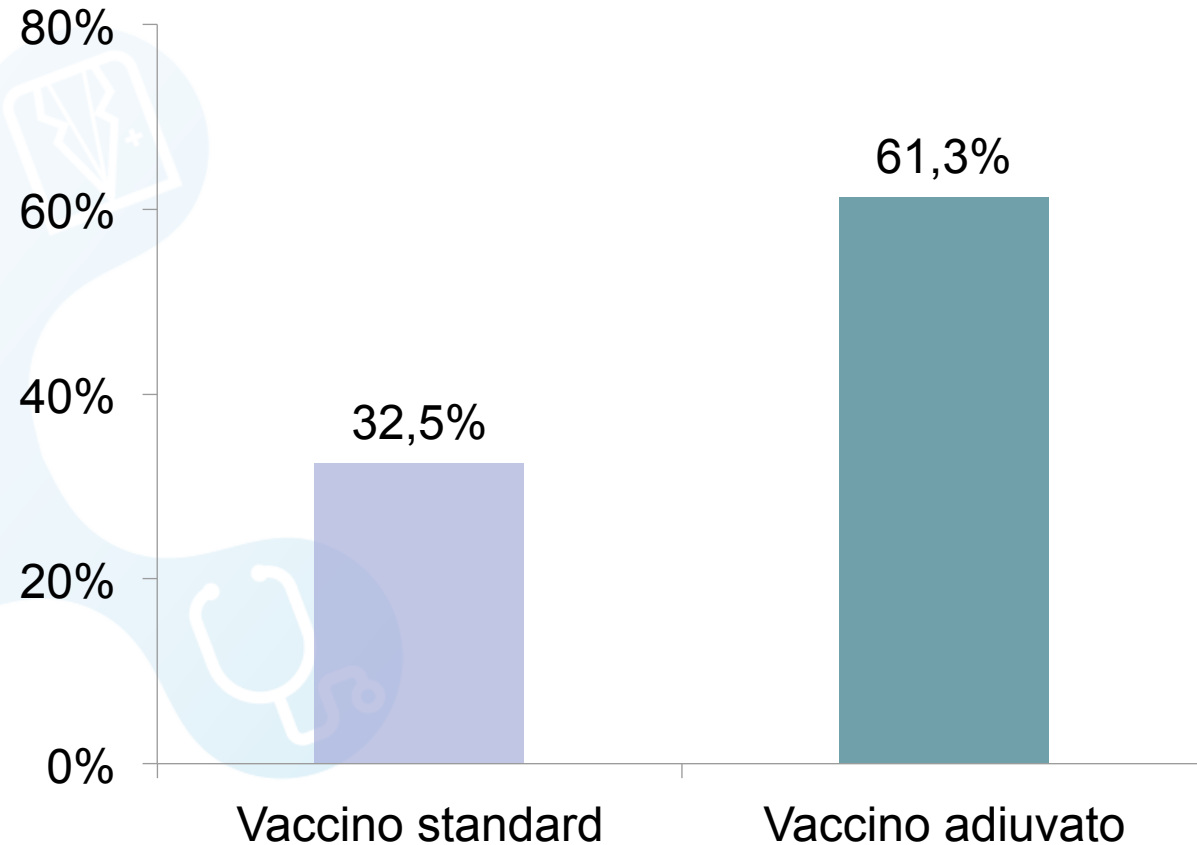


I nuovi dati¹ confermano l'alta efficacia sul campo del vaccino adiuvato



- ❖ **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



Review

Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis

Alexander Domnich ^a, Lucia Arata ^a, Daniela Amicizia ^a, Joan Puig-Barberà ^b, Roberto Gasparini ^a, Donatella Panatto ^a  

I nuovi dati confermano la consistenza delle stime precedenti

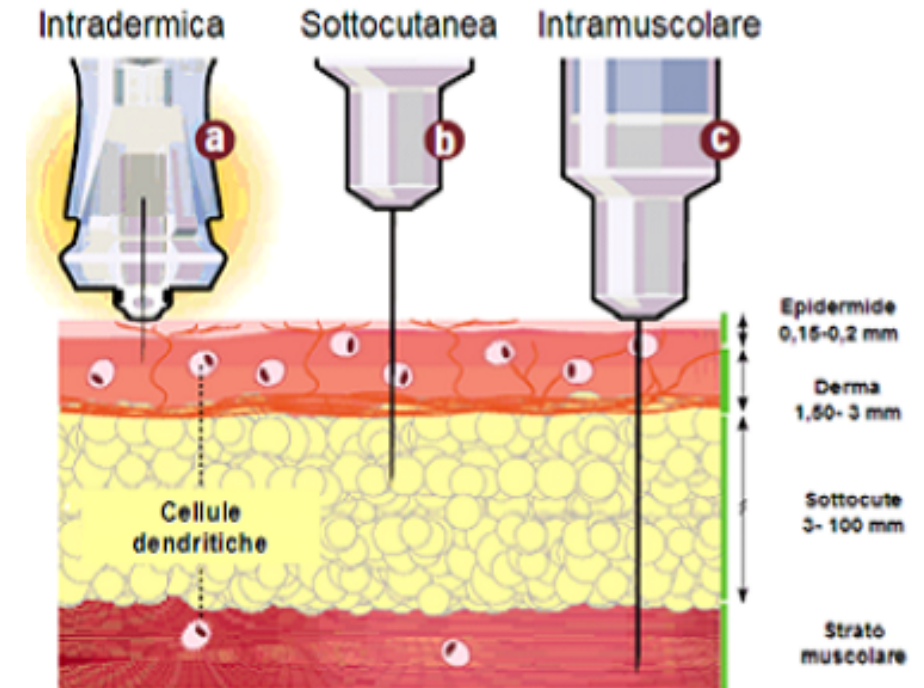
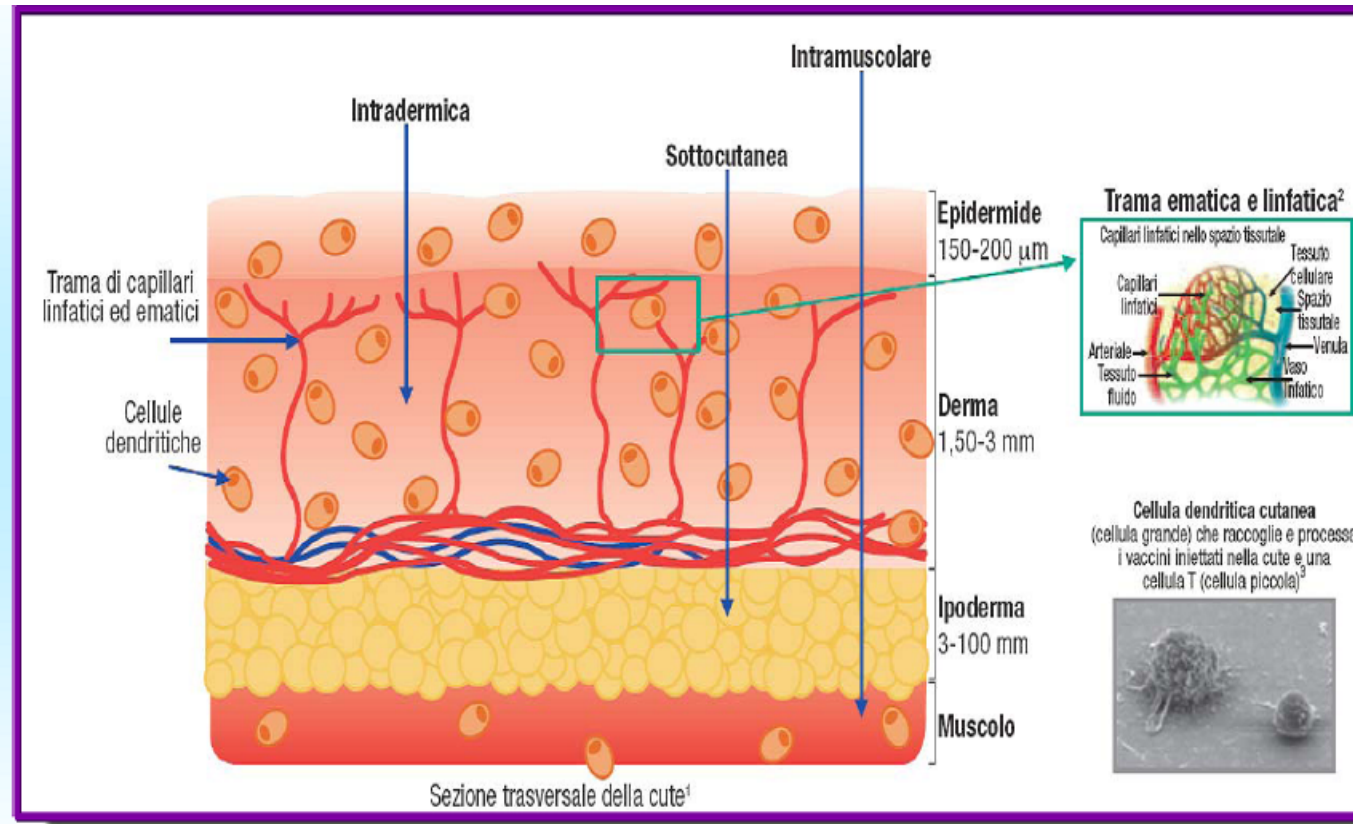
Effectiveness assoluta del vaccino adiuvato (i.e. vs la non vaccinazione)

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

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

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

Vaccino influenzale a somministrazione intradermica



High-Dose influenza vaccine

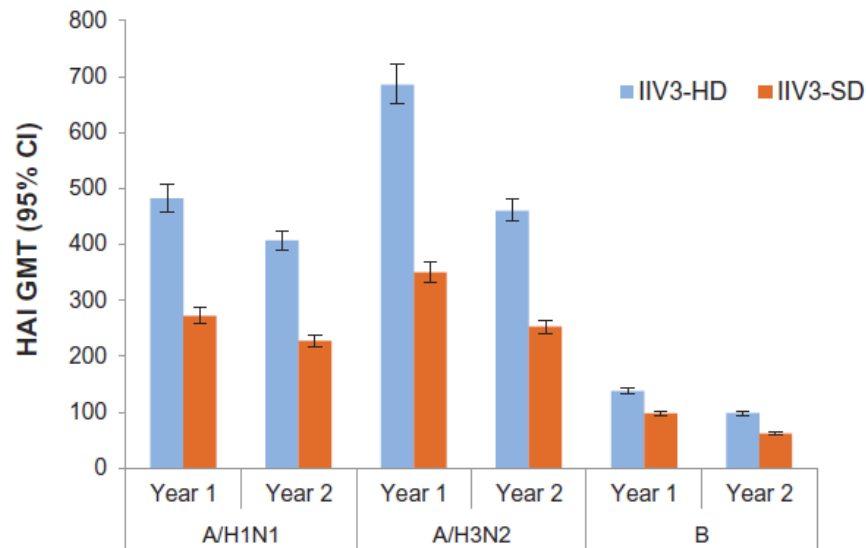


Figure 1. Immunogenicity of IIV3-HD and IIV3-SD in older adults: results from the phase IIIb/IV study.

- ❖ 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.

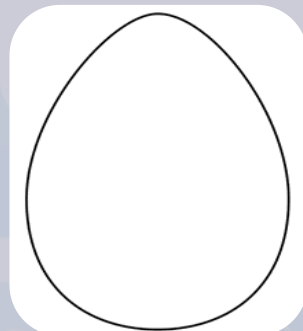
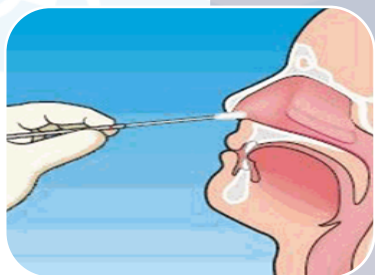
Prelievo del campione; il virus è isolato in cellule per la caratterizzazione antigenica

I ceppi selezionati vengono isolati nelle uova

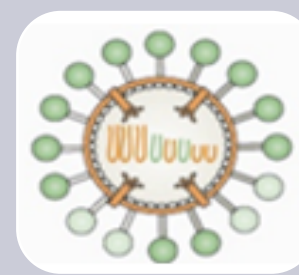
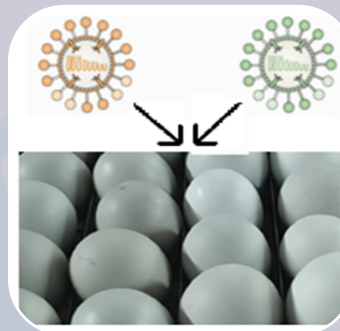
Riassortimento nelle uova

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

Standardizzazione dei *seed virus*

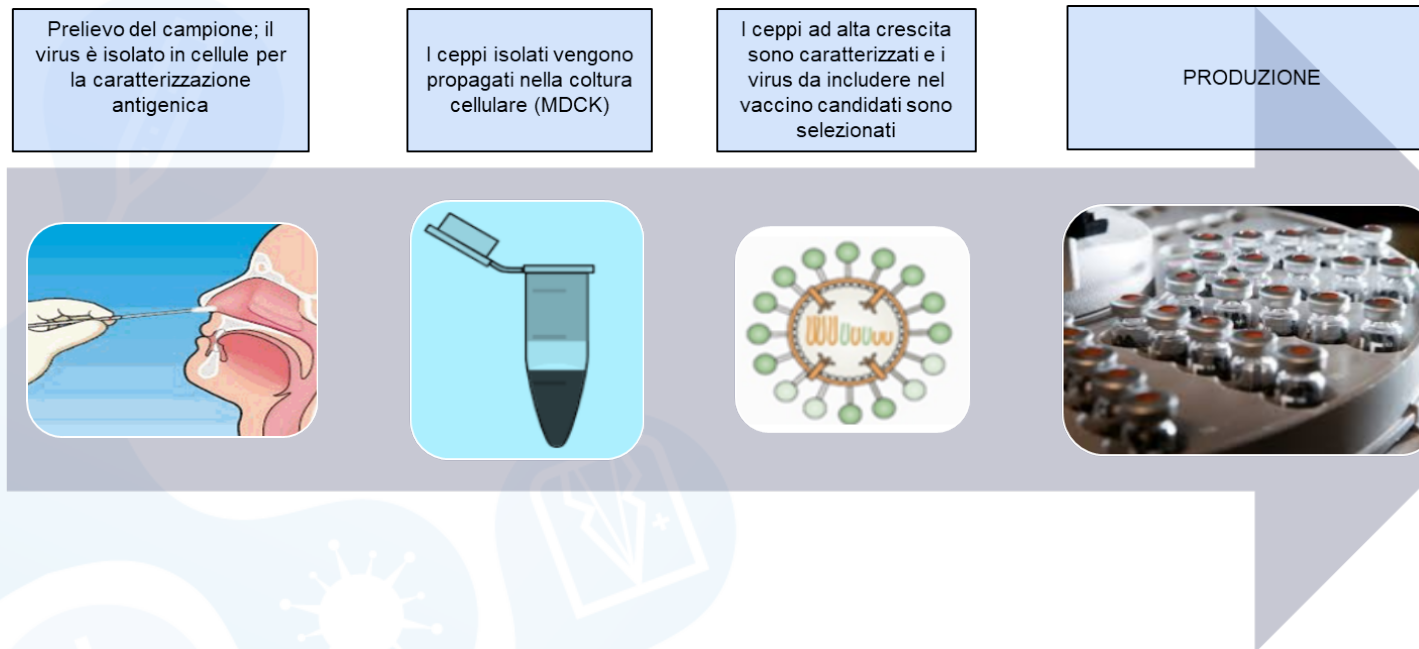


Ceppo donatore Ceppo circolante



Alta vulnerabilità del processo di produzione

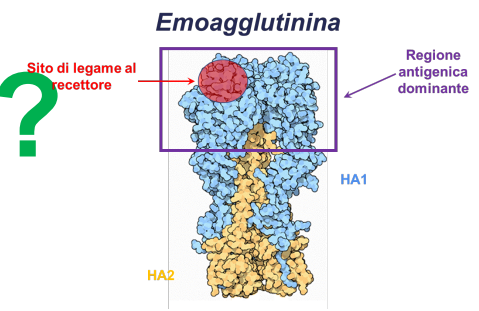
- ❖ Diversi ceppi (soprattutto quelli appartenenti a H3N2) crescono male/non crescono nelle uova
- ❖ Il processo di «adattamento» all'uovo richiede il tempo
- ❖ Mutazioni *egg-adaptive* sono frequenti, il che potenzialmente riduce i livelli di *matching*
- ❖ In determinate situazioni le uova embrionate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



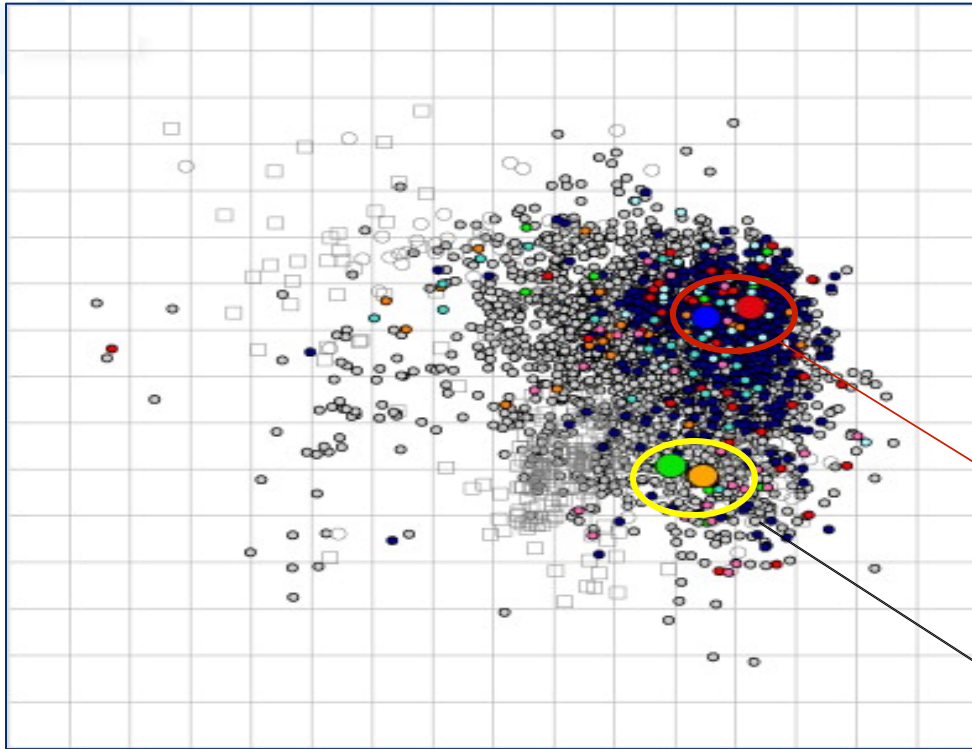
La produzione dei vaccini su colture cellulari permette

- ❖ 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)



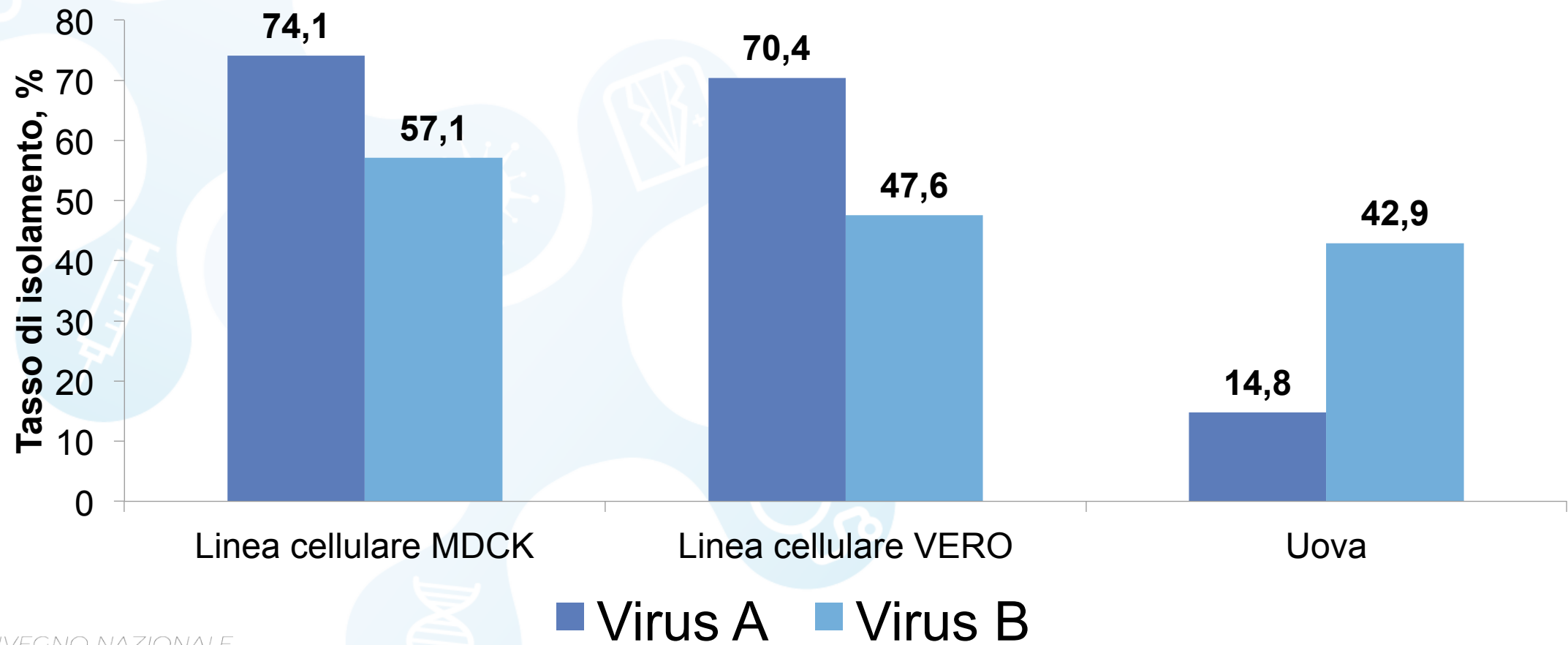
A causa delle mutazioni **egg-adaptive** i ceppi selezionati annualmente dall'OMS potrebbero differire sostanzialmente da quelli in circolazione

- 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 (↑ 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 ≥ 4 anni

Vaccini «tradizionali» esigenze insoddisfatte

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

Abbiamo le tecnologie per migliorare i vaccini antinfluenzali

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, µg/0.5 mL)	Latex	Route
Inactivated Influenza vaccines, quadrivalent (IIV4s), standard-dose†						
Afluria Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	≥18 years ≥18 years (by needle/syringe) 18 through 64 years (by jet injector)	NR 24.5	No No	IM [§] IM
Fluarix Quadrivalent	GlaxoSmithKline	0.5 mL prefilled syringe	≥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	≥6 months ≥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 ≥3 years ≥3 years ≥6 months	NR NR NR 25	No No No No	IM IM IM IM
Inactivated Influenza vaccine, quadrivalent (ccIIV4), standard-dose,† cell culture-based						
Flucelvax Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	≥4 years ≥4 years	NR 25	No No	IM IM
Inactivated Influenza vaccine, quadrivalent (IIV4), standard-dose, intradermal¶						
Fluzone Intradermal Quadrivalent	Sanofi Pasteur	0.1 mL single-dose prefilled microinjection system	18 through 64 years	NR	No	ID**
Inactivated Influenza Vaccines, trivalent (IIV3s), standard-dose†						
Afluria	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	≥5 years ≥5 years (by needle/syringe) 18 through 64 years (by jet injector)	NR 24.5	No No	IM IM
Fluvirin	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe 5.0 mL multidose vial	≥4 years ≥4 years	≤1 25	Yes†† No	IM IM
Adjuvanted Inactivated Influenza vaccine, trivalent (aIIV3),† standard-dose						
Fluad	Seqirus	0.5 mL prefilled syringe	≥65 years	NR	Yes††	IM
Inactivated Influenza Vaccine, trivalent (IIV3), high-dose§§						
Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	0.5 mL prefilled syringe	≥65 years	NR	No	IM
Recombinant Influenza Vaccine, quadrivalent (RIV4)¶¶						
Flublok Quadrivalent	Protein Sciences	0.5 mL prefilled syringe	≥18 years	NR	No	IM
Recombinant Influenza Vaccine, trivalent (RIV3)¶¶						
Flublok	Protein Sciences	0.5 mL single-dose vial	≥18 years	NR	No	IM
Live Attenuated Influenza Vaccine, quadrivalent (LAIV4)*** (not recommended for use during the 2017–18 season)						
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.

† Standard dose intramuscular IIVs contain 15 µg of each vaccine HA antigen (45 µg total for trivalents and 60 µg total for quadrivalents) per 0.5 mL dose.

§ 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>.

¶ Quadrivalent inactivated influenza vaccine, intradermal: a 0.1-mL dose contains 9 µg of each vaccine HA antigen (36 µg total).

** 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.

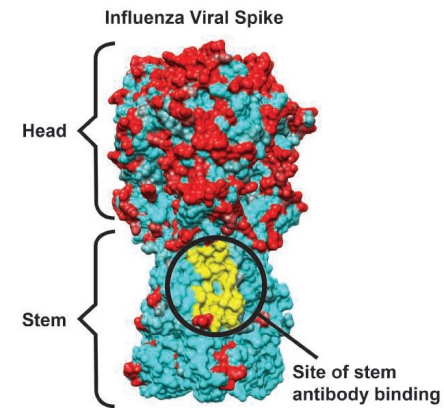
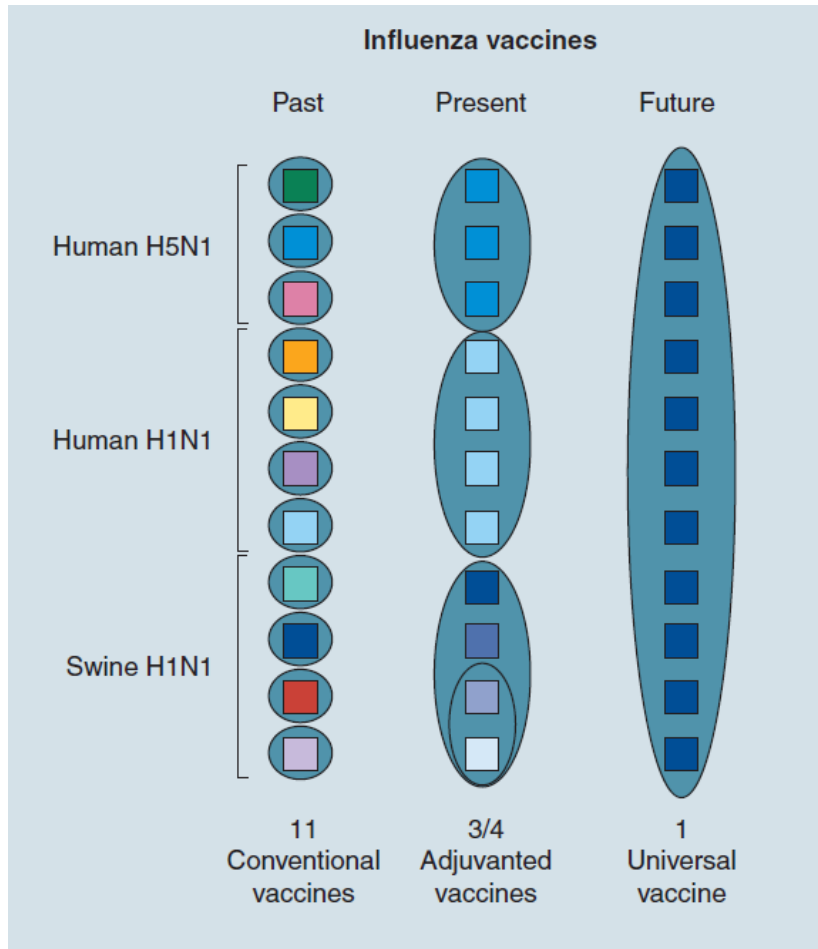
†† Syringe tip cap might contain natural rubber latex.

§§ High-dose IIV3 contains 60 µg of each vaccine antigen (180 µg total) per 0.5 mL dose.

¶¶ RIV contains 45 µg of each vaccine HA antigen (135 µg total for trivalent 180 µg total for quadrivalent) per 0.5 mL dose.

*** 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

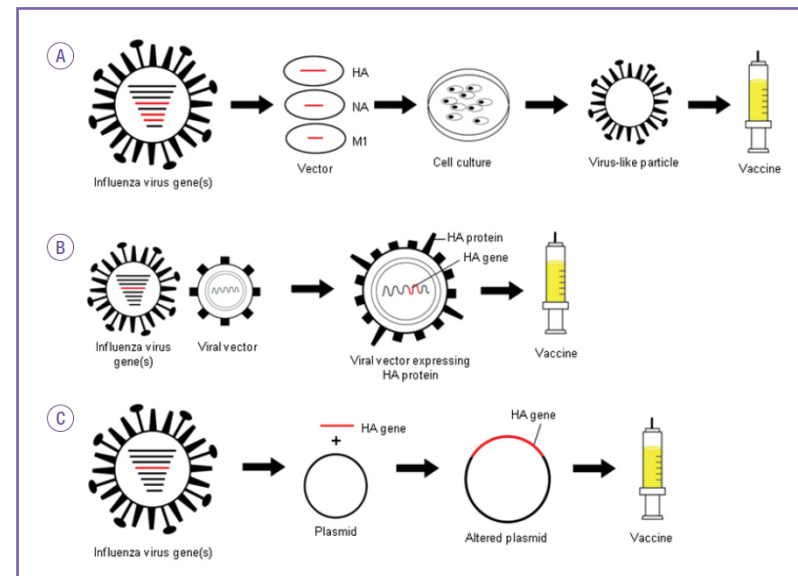


Figure 3. Novel approaches to the development of new influenza vaccines. Brief diagrams for the process to produce virus-like particle influenza vaccines (A), viral-vectored influenza vaccines (B), and DNA-based influenza vaccines (C) are presented. HA, Hemagglutinin; NA, neuraminidase; M1, matrix 1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

- 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

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.



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