

I vaccini potenziati contro l'influenza al vaglio dell'ECDC e della più recente letteratura scientifica

Pier Luigi Lopalco¹

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università del Salento, Lecce

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) è un'agenzia indipendente dell'Unione europea che ha un ruolo tecnico di supporto e consulenza per la Commissione Europea ed i paesi membri nell'ambito della prevenzione e controllo delle malattie infettive [1]. Con tali finalità, l'ECDC pubblica periodicamente report di sorveglianza e monitoraggio delle malattie infettive. Inoltre, nell'ambito della sua attività di consulenza scientifica, produce documenti a supporto delle politiche di prevenzione degli Stati Membri comprendenti anche le strategie vaccinali.

IL REPORT DEL 2020

A ottobre 2020 è stata pubblicata una revisione sistematica e successiva metanalisi che aveva valutato *efficacy*, *effectiveness* e sicurezza dei vaccini antinfluenzali più recenti e/o potenziati nella prevenzione dei casi di influenza confermati in laboratorio nei soggetti ≥ 18 anni [2]. L'analisi aveva preso in esame la letteratura pubblicata fino al 7 febbraio 2020 e aveva incluso 48 studi che riportavano i dati di almeno uno dei seguenti vaccini:

- vaccino inattivato trivalente o quadrivalente adiuvato con MF59;
- vaccino inattivato trivalente o quadrivalente ad alto dosaggio;
- vaccino inattivato trivalente o quadrivalente su colture cellulari;
- vaccino trivalente o quadrivalente a DNA ricombinante.

I risultati dell'analisi, che era stata completata anche con un approccio di valutazione secondo la metodica GRADE [3], avevano evidenziato una carenza di evidenze relative a *efficacy/effectiveness* dei nuovi vaccini e l'assenza di studi di confronto diretto tra i nuovi vaccini. Era stata comunque osservata una maggiore protezione dei nuovi vaccini rispetto alla non vaccinazione, mentre la carenza di dati e l'eterogeneità clinica e statistica delle evidenze analizzate non avevano permesso di valutarne con certezza l'effetto rispetto ai vaccini tradizionali.

L'UPDATE DEL 2024: NUOVI STUDI E METODOLOGIE

A marzo 2024 è stato pubblicato un update dell'analisi del 2020, condotta con lo scopo di rivalutare le evidenze di *efficacy/effectiveness* e di sicurezza dei vaccini antinfluenzali più recenti e/o potenziati aggiornando la ricerca della letteratura e restringendo il focus della domanda di ricerca al confronto con i vaccini standard o al confronto diretto tra i vaccini potenziati, tenendo conto delle nuove tecnologie, con l'inclusione del vaccino quadrivalente a mRNA (attualmente non disponibile in Italia)[4].

La ricerca del 2024 ha portato all'identificazione di 17 nuovi studi – di cui 7 con dati di *efficacy/effectiveness* – che, aggiunti ai 42 identificati nel 2020 ed eleggibili per l'inclusione nell'analisi aggiornata, hanno permesso di analizzare un totale di 59 studi (17 relativi a *efficacy/effectiveness* e 42 relativi alla sicurezza), offrendo un quadro più esaustivo e approfondito delle evidenze disponibili. Per ciascuno studio incluso è stato valutato il rischio di *bias*, fondamentale per garantire l'integrità e l'affidabilità dei risultati: per gli studi clinici randomizzati (RCT) è stato utilizzato il tool RoB 2 (*Risk of Bias 2*), mentre per gli studi non

Corresponding author
Pier Luigi Lopalco
plopalco@gmail.com

Received 10 September 2024
Accepted 17 October 2024
Published 22 October 2024

randomizzati (*Non-Randomised Study of the effects of Interventions – NRSI*) è stato utilizzato il tool ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions*). Inoltre, anche in questo secondo report l'approccio GRADE è stato applicato per stabilire la qualità (o certezza) delle evidenze, un passaggio cruciale per la validazione delle conclusioni tratte. Infine, è stata valutata l'eterogeneità tra gli studi analizzati e, dove appropriato, sono state condotte delle metanalisi per ciascun vaccino e per tipo di studio (RCT e NRSI).

EFFICACY/EFFECTIVENESS

A differenza della revisione del 2020, l'aggiornamento del 2024, al fine di evitare potenziali *bias* nella valutazione degli outcome derivanti da studi osservazionali, ha valutato solo outcome di *effectiveness* relativi a casi di influenza confermata in laboratorio e a ospedalizzazioni correlate a influenza confermata in laboratorio.

Anche nell'analisi del 2024 erano disponibili dati di confronto diretto tra i vaccini potenziati e i vaccini standard, mentre non sono stati identificati studi di confronto diretto tra i vaccini potenziati. Per nessuno dei vaccini valutati erano disponibili dati relativi a *efficacy/effectiveness* del vaccino nei confronti della mortalità correlata a influenza, mentre è stato possibile valutare l'*effectiveness* associata alla prevenzione delle ospedalizzazioni correlate all'influenza confermata in laboratorio.

In generale, i risultati dell'update del 2024 hanno confermato quelli osservati nella revisione del 2020, rafforzando comunque la robustezza delle osservazioni raccolte in precedenza. Per quanto riguarda il vaccino inattivato ad alto dosaggio le evidenze emerse nell'RCT di Diaz-Granados et al. del 2014 [5], che avevano descritto un'efficacia relativa di circa il 24% maggiore rispetto al vaccino standard nel corso di due stagioni consecutive (2011-2013), non sono state confermate dal più recente studio caso-controllo a test negativo di Balasubramani et al. del 2020 [6], uno studio di campo non randomizzato che aveva esaminato gli esiti di 2.993 pazienti ≥ 65 anni. Per quanto riguarda l'efficacia nei confronti della prevenzione delle ospedalizzazioni correlate a influenza confermata in laboratorio, il report 2024 ha incluso un unico studio osservazionale [7]. L'efficacia relativa del vaccino inattivato ad alto dosaggio rispetto al vaccino standard nel corso di due stagioni consecutive contro influenza A, B e tutti i ceppi era compresa tra il 22 e il 44%, ma nessuna di queste stime era statisticamente significativa.

Analogamente a quanto riportato per il vaccino ad alto dosaggio, l'RCT di Dunkle et al. del 2017 [8] aveva mostrato un'efficacia relativa del vaccino quadrivalente a DNA ricombinante, rispetto al vaccino quadrivalente standard, nella prevenzione dei casi di influenza confermata in laboratorio in 9.003 pazienti ≥ 50 anni del 30% (IC 95%: 10–47) nel corso della stagione influenzale 2014-2015, mentre lo studio caso-controllo a test negativo di Zimmerman et al. del 2023 [9], condotto su 1.553 pazienti ≥ 18 anni ad alto rischio, non ha evidenziato nessun effetto significativo nel corso di due stagioni influenzali consecutive.

Le evidenze aggiornate hanno invece prodotto delle nuove prove dell'efficacia relativa del vaccino adiuvato con MF59, rispetto al vaccino standard, nei confronti della prevenzione dei casi di ospedalizzazione correlata a influenza confermata in laboratorio nel corso di due stagioni influenzali consecutive (2018-2020). Nello specifico, lo studio caso-controllo a test-negativo di Domnich et al. del 2022 [10] ha fornito una stima dell'*effectiveness* relativa pari al 59,2% (IC 95%: 14,6–80,5) e 63,7% (IC 95%: 22,8–82,9)

Nessuno dei vaccini in studio è stato associato a un aumento del rischio di eventi avversi severi rispetto ai vaccini standard.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'aggiornamento del rapporto tecnico ECDC del 2024 rappresenta un ulteriore avanzamento nella valutazione dei vaccini antinfluenzali potenziati. L'importanza di questo rapporto risiede non solo nelle nuove evidenze fornite, ma anche nella metodologia rigorosa e nell'approccio critico basato, come il precedente rapporto del 2020, sulla metodica GRADE. Tuttavia, nonostante i progressi fatti, è evidente che sono necessari ulteriori dati per una comprensione più approfondita e completa di *efficacy/effectiveness* dei nuovi vaccini. Le nuove evidenze emerse nell'analisi del 2024 mostrano infatti come singoli studi possano modificare la valutazione complessiva di questo gruppo di vaccini. Una valutazione che risulta comunque complessa essendo fortemente condizionata dal tipo di *outcome* che si prende in considerazione, dalla metodologia di studio, dalla presenza o meno di randomizzazione e, non ultimo, dalla numerosità di stagioni influenzali che si includono nell'analisi. Sebbene di qualità che

viene definita di livello “basso-moderato”, il rapporto conclude che sia il vaccino adiuvato con MF59 che il vaccino ad alto dosaggio presentano una efficacia relativa maggiore rispetto ai vaccini tradizionali sia nei confronti dell’infezione che dell’ospedalizzazione causata da influenza confermata in laboratorio. Del resto, tali evidenze sono state fino ad oggi alla base delle decisioni delle maggiori istituzioni internazionali, compreso il nostro Ministero della Salute, che raccomandano in via preferenziale i vaccini potenziati nelle popolazioni più fragili come gli adulti ≥ 65 anni, senza tuttavia suggerire l’utilizzo di uno dei due vaccini rispetto all’altro [11–13]. Come infatti riportato anche dal recente studio caso-controllo a test-negativo di McGovern et al. [14], che ha valutato l’efficacia relativa del vaccino adiuvato con MF59, rispetto al vaccino ad alto dosaggio, per la prevenzione delle visite al pronto soccorso e/o dei ricoveri ospedalieri per influenza confermata in laboratorio nelle stagioni influenzali 2017-2020. Le analisi aggregate sulle tre stagioni considerate non hanno rilevato differenze significative di efficacia tra i due vaccini, supportandone l’equivalenza. I risultati dello studio di McGovern sono inoltre in linea con le conclusioni di una revisione sistematica e network meta-analisi pubblicata dal Centers for Disease Control and Prevention [15] che ha incluso 32 studi randomizzati e osservazionali per un totale di 71 milioni di individui vaccinati e 16 stagioni influenzali e ha confermato la maggiore protezione dei vaccini adiuvato e ad alto dosaggio, rispetto allo standard, nei confronti delle ospedalizzazioni per influenza senza tuttavia osservare differenze significative di efficacia tra i due vaccini. Alla luce di quanto riportato non è possibile trarre raccomandazioni conclusive sulla preferenza di un vaccino rispetto a un altro e resta pertanto forte la necessità di ulteriori studi per permettere di formulare raccomandazioni più solide e in grado di informare e supportare le future politiche vaccinali.

Funding

Questo editoriale è stato finanziato incondizionatamente da Seqirus Srl.

Conflitti d’interesse

L’autore ha ricevuto negli ultimi 5 anni compensi e/o supporto logistico per attività di consulenza e partecipazione a Convegni e Congressi da parte di: GSK, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Sanofi, Seqirus.

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en>. Accessed July 21, 2024
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over*. LU: Publications Office; 2020
3. GRADE. <https://www.gradeworkinggroup.org/>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. *Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over*. LU: Publications Office; 2024
5. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371: 635-45; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
6. Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, et al. Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19. *Vaccine* 2020; 38: 6562-69; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.011>
7. Doyle JD, Beacham L, Martin ET, et al. Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 995-1003; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa160>
8. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017; 376: 2427-36; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608862>

9. Zimmerman RK, Patricia Nowalk M, Dauer K, et al. Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against influenza related hospitalization using a retrospective test-negative design. *Vaccine* 2023; 41: 5134-40; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.056>
10. Domnich A, Panatto D, Pariani E, et al. Relative effectiveness of the adjuvanted vs non-adjuvanted seasonal influenza vaccines against severe laboratory-confirmed influenza among hospitalized Italian older adults. *Int J Infect Dis* 2022; 125: 164-69; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.041>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2024-25
12. gov.uk. JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026. <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026>. Accessed September 10, 2024
13. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025
14. McGovern I, Chastek B, Bancroft T, et al. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis* 2024; 146: 107160; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>
15. Ferdinands JM, Blanton LH, Alyanak E, et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J American Geriatrics Society* 2024: jgs.19176; <https://doi.org/10.1111/jgs.19176>