KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E



Ministero della Salute

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

Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Indice

Premessa

Cenni generali sull'influenza

Epidemiologia e sorveglianza dell'Influenza
Sorveglianza dell'influenza
La prevenzione dell'influenza
La vaccinazione
I farmaci antivirali
Interventi

Categorie target per la vaccinazione

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione

Vaccini disponibili

Vaccini inattivati (VII)
Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc)
Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa)
Vaccino ad alto dosaggio (VIQhd)
Vaccino vivo attenuato (LAIV)
Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)
Dosaggio, modalità di somministrazione e scelta

Tempistiche della campagna vaccinale e raccomandazioni per la trasmissione dei dati di copertura vaccinale

Attivazione di campagne di informazione/educazione

Raccomandazioni per la rilevazione della copertura vaccinale

Allegati

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Premessa

Durante la stagione influenzale 2020/2021 è stata osservata una drastica riduzione dei casi di sindrome simil-influenzali e, ad oggi, la rete dei laboratori InfluNet non ha identificato nessun caso di influenza. La trasmissione dell'influenza può essere stata condizionata dalle misure di prevenzione attualmente in vigore per COVID-19 o dalla limitata introduzione di virus influenzali nei paesi a causa delle restrizioni di viaggio e chiusura delle frontiere. Tuttavia, le misure di prevenzione e le restrizioni ai viaggi variano da paese a paese, e un loro allentamento potrebbe anche aumentare la trasmissione, portando a una potenziale co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2 e un maggiore impatto sulle popolazioni vulnerabili e sui sistemi sanitari.

Cenni generali sull'influenza

L'influenza rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle complicanze della malattia e l'attuazione delle misure di controllo ed è tra le poche malattie infettive che di fatto ogni individuo sperimenta più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive.

In Europa, l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Casi sporadici possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è trascurabile.

Le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sulla composizione dei vaccini, per l'Emisfero Nord, contro i virus influenzali sono rese disponibili nel mese di febbraio di ogni anno per la stagione successiva. Nel febbraio 2021, l'OMS ha raccomandato la nuova composizione vaccinale per la stagione 2021/2022 elencando i virus da inserire nella formulazione quadrivalente e trivalente (https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22_north/en/).

Le raccomandazioni annuali per l'uso dei vaccini antinfluenzali in Italia sono elaborate dal Ministero della Salute dopo la revisione di una serie di aspetti, tra cui: il carico della malattia influenzale e le popolazioni target per la vaccinazione; sicurezza, immunogenicità ed efficacia dei vaccini antinfluenzali; altri aspetti rilevanti.

Le epidemie influenzali annuali, generalmente, sono associate a elevata morbosità e mortalità.

In Italia, la sorveglianza integrata dell'influenza (InfluNet) prevede la rilevazione stagionale delle sindromi simil influenzali (influenza-like-illness, ILI) attraverso la rete di medici sentinella. I dati forniti dal sistema di rilevazione, attivo dal 1999, hanno permesso di stimare che le ILI interessano ogni anno una percentuale compresa tra il 4 ed il 15% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche dei virus influenzali circolanti. La stagione 2020-2021 è stata caratterizzata da una incidenza di ILI ulteriormente ridotta a causa delle misure di prevenzione adottate per contrastare la diffusione del virus SARS-

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

CoV-2. Dalla stagione pandemica 2009/10, inoltre, è attivo in Italia il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata (introdotto con Circolare del 19 novembre 2009 e successive integrazioni con[1]). Secondo quanto previsto dalla circolare del Ministero della Salute, le Regioni e Province autonome sono tenute a segnalare al Ministero e all'ISS le forme gravi e complicate di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in ECMO.

Epidemiologia dell'Influenza

Descrizione della malattia

L'influenza è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme di diversa gravità che in alcuni casi, possono comportare il ricovero in ospedale e anche la morte. Alcune fasce di popolazione, come i bambini piccoli e gli anziani, possono essere maggiormente a rischio di gravi complicanze influenzali come polmonite virale, polmonite batterica secondaria e peggioramento delle condizioni mediche sottostanti.

Agente infettivo

Esistono due tipi principali di virus dell'influenza: A e B. I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Due sottotipi di HA (H1 e H3) e due sottotipi di NA (N1 e N2) sono riconosciuti tra i virus dell'influenza A come causa di malattia umana diffusa nel corso degli ultimi decenni. L'immunità alle proteine HA e NA riduce la probabilità di infezione e, insieme all'immunità alle proteine virali interne, riduce la gravità della malattia in caso di infezione.

I virus dell'influenza B si sono evoluti in due lineaggi antigenicamente distinti dalla metà degli anni '80, rappresentati dai virus B/Yamagata/16/88 e B/Victoria/2/87-like. I virus di entrambi i ceppi B/Yamagata e B/Victoria contribuiscono variabilmente alla malattia influenzale ogni anno.

Nel corso del tempo, la variazione antigenica (deriva antigenica) dei ceppi si verifica all'interno di un sottotipo di influenza A o di un lineaggio B. La possibilità sempre presente di deriva antigenica, che può verificarsi in uno o più ceppi di virus dell'influenza, richiede che i vaccini antinfluenzali stagionali vengano riformulati ogni anno.

Trasmissione

L'influenza è trasmessa principalmente dalle goccioline diffuse attraverso la tosse o gli starnuti e può anche essere trasmessa attraverso il contatto diretto o indiretto con le secrezioni respiratorie contaminate. Il periodo di incubazione dell'influenza stagionale è

---

1 http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=4246&area=influenza&menu=vuoto

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

solitamente di due giorni, ma può variare da uno a quattro giorni. Gli adulti possono essere in grado di diffondere l'influenza ad altri da un giorno prima dell'inizio dei sintomi a circa cinque giorni dopo l'inizio dei sintomi. I bambini e le persone con un sistema immunitario indebolito possono essere più contagiosi.

Fattori di rischio

Le persone a maggior rischio di complicanze correlate all'influenza sono adulti e bambini con malattie di base (vedi Tabella 1), residenti in strutture socio sanitarie e altre strutture di assistenza cronica, persone di 65 anni e oltre, donne in gravidanza e alcune categorie professionali (operatori sanitari, lavoratori dei servizi essenziali, ecc.).

Stagionalità

L'attività dei virus influenzali in Italia inizia durante l'autunno e raggiunge il picco nei mesi invernali per ridursi poi in primavera e in estate. A seconda dell'anno, il picco può verificarsi in periodi differenti dell'autunno-inverno.

Sintomi Clinici

I sintomi dell'influenza includono tipicamente l'insorgenza improvvisa di febbre alta, tosse e dolori muscolari. Altri sintomi comuni includono mal di testa, brividi, perdita di appetito, affaticamento e mal di gola. Possono verificarsi anche nausea, vomito e diarrea, specialmente nei bambini. La maggior parte delle persone guarisce in una settimana o dieci giorni, ma alcuni soggetti (quelli di 65 anni e oltre, bambini piccoli e adulti e bambini con patologie croniche), sono a maggior rischio di complicanze più gravi o peggioramento della loro condizione di base.

Distribuzione della malattia: incidenza

Globale

In tutto il mondo, le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da circa tre a cinque milioni di casi di malattia grave e da circa 250.000 a 500.000 decessi. Per informazioni correnti sull'attività influenzale internazionale consultare il sito Web FluNet dell'OMS (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/).

Europea

Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiono ogni anno di cause associate all'influenza. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base. Per informazioni correnti sull'attività influenzale europea consultare il sito Web FluNews Europe dell'OMS/Europa e del Centro per il controllo delle Malattie Europeo (ECDC) (https://flunewseurope.org/).

Nazionale

L'influenza e la polmonite sono classificate tra le prime 10 principali cause di morte in Italia. La sorveglianza integrata dell'influenza raccoglie dati e informazioni da varie fonti (casi gravi, Sismg, InfluWeb, InfluNet-Epi, InfluNet-Vir) per fornire un quadro nazionale

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

dell'impatto che l'influenza sulla popolazione italiana. Informazioni aggiornate sull'andamento dell'influenza sulla base dei diversi sistemi di sorveglianza sono disponibili sul sito web di FluNews Italia (http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp). Presso il Ministero della Salute è costituito il centro per il ritorno delle informazioni, sull'andamento nazionale dell'influenza, tramite stampa e mezzi informatici, dirette a operatori, utenti e ai sistemi di sorveglianza europei e internazionali (http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=704&area=influenza&menu=vuoto).

Informazioni utili sull'andamento epidemiologico delle sindromi simil-influenzali e sulla sorveglianza virologica dell'influenza sono disponibili rispettivamente sul sito web di InfluNet (https://www.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx).

Si sottolinea che l'incidenza dell'influenza è spesso sottostimata poiché la malattia può essere confusa con altre malattie virali e molte persone con sindrome simil-influenzale non cercano assistenza medica.

Sorveglianza dell'influenza

La sorveglianza dell'influenza in Italia si avvale di diversi sistemi di sorveglianza che fanno capo all'Istituto Superiore di Sanità con il contributo del Ministero della Salute con il supporto delle Regioni e Province Autonome:

1- ***InfluNet Epi***: che grazie ad una rete di medici sentinella, attiva dalla stagione 1999/2000, rileva l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI). Tale sistema si basa su una rete di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza, coordinata dal Reparto di epidemiologia, biostatistica e modelli matematici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di ILI, da parte di un campione di circa mille MMG e PLS nel periodo compreso tra ottobre e aprile.

2- ***Influnet Vir***: che raccoglie dati sulla caratterizzazione di virus influenzali epidemici, coordinata dal Centro Nazionale OMS per l'influenza (National Influenza Centre – NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive) e viene svolta in collaborazione con una rete di laboratori di riferimento regionale (Rete InfluNet), periodicamente riconosciuti dal NIC per le attività di diagnostica e caratterizzazione di virus influenzali. Nell'allegato 3 viene riportato l'elenco dei suddetti laboratori InfluNet. In periodo interpandemico, le attività di monitoraggio virologico sono prioritariamente finalizzate alla caratterizzazione dei virus circolanti nel periodo invernale e alla valutazione del grado di omologia antigenica tra ceppi epidemici e vaccinali, contribuendo così all'aggiornamento annuale della composizione vaccinale. Il NIC e i Laboratori di riferimento InfluNet sono inoltre coinvolti in tutti i casi di infezione zoonotica da virus influenzali che, per il loro potenziale rischio pandemico, devono essere precocemente rilevati e notificati.

   Si raccomanda di rafforzare il sistema di sorveglianza virologica aumentando la partecipazione dei MMG e PLS in tutte le regioni. In tal modo si potrà stimare l'impatto dell'influenza confermata e l'efficacia vaccinale sul campo dei vaccini antinfluenzali, nei soggetti di tutte le età non ospedalizzati.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

3- ***Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata***: dalla stagione pandemica 2009/2010 è attivo in Italia il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale (introdotto con Circolare del 19 novembre 2009 e integrato annualmente). Secondo quanto previsto dalla Circolare del Ministero della Salute, le Regioni e Province autonome sono tenute a segnalare al Ministero e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) i casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).

L'integrazione dei diversi sistemi di sorveglianza, permette, di valutare la diffusione, l'intensità, la severità dei virus influenzali circolanti e l'efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza in Italia.

Inoltre, durante l'attuale fase inter-pandemica (periodo tra le pandemie influenzali), il Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023, prevede, oltre alla normale attività di sorveglianza epidemiologica delle sindromi-simil-influenzali e virologica dell'influenza, anche la fase in cui sviluppare attività di *preparedness* rafforzando le capacità di identificazione, prevenzione e risposta a virus influenzali emergenti a potenziale pandemico.

La prevenzione dell'influenza

Misure di igiene e protezione individuale

La trasmissione interumana del virus dell'influenza si può verificare per via aerea attraverso le gocce di saliva di chi tossisce o starnutisce, ma anche attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie. Per questo, una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie può giocare un ruolo importante nel limitare la diffusione dell'influenza.

Oltre alle misure farmacologiche, vaccini e farmaci antivirali, l'ECDC raccomanda le seguenti misure di protezione personali (misure non farmacologiche) utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza:

- Lavare regolarmente le mani e asciugarle correttamente. Le mani devono essere lavate accuratamente con acqua e sapone, per almeno 40-60 secondi ogni volta, specialmente dopo aver tossito o starnutito e asciugate. I disinfettanti per le mani a base alcolica riducono la quantità di virus influenzale dalle mani contaminate e possono rappresentare una valida alternativa in assenza di acqua.
- Osservare una buona igiene respiratoria: coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, con fazzoletti monouso da smaltire correttamente e lavarsi le mani.
- Isolarsi volontariamente a casa se si presentano sintomi attribuibili a malattie respiratorie febbrili specie in fase iniziale.
- Evitare il contatto stretto con persone ammalate, ad es. mantenendo un distanziamento fisico di almeno un metro da chi presenta sintomi dell'influenza ed evitare posti affollati. Quando non è possibile mantenere il distanziamento fisico, ridurre il tempo di contatto stretto con persone malate.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

- Evitare di toccarsi occhi, naso o bocca. I virus possono diffondersi quando una persona tocca qualsiasi superficie contaminata da virus e poi si tocca occhi, naso o bocca.

Le mascherine chirurgiche indossate da persone con sintomatologia influenzale possono ridurre le infezioni tra i contatti stretti.

La campagna di comunicazione sulla prevenzione dell'influenza dovrà quindi includere informazioni sulle misure non farmacologiche.

Tra i messaggi da privilegiare vi sono: l'igiene respiratoria (contenimento della diffusione derivante dagli starnuti, dai colpi di tosse, con la protezione del gomito o di un fazzoletto, evitando contatti ravvicinati se ci si sente influenzati); l'evidenza che un gesto semplice ed economico, come il **lavarsi spesso le mani**, in particolare dopo essersi soffiati il naso o aver tossito o starnutito, costituisce un rimedio utile per ridurre la diffusione dei virus influenzali, così come di altri agenti infettivi. Sebbene tale gesto sia sottovalutato, esso rappresenta sicuramente l'intervento preventivo di prima scelta, ed è pratica riconosciuta, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, tra le più efficaci per il controllo della diffusione delle infezioni anche negli ospedali.

La vaccinazione

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio.

Per ciò che concerne l'individuazione dei gruppi a rischio rispetto alle epidemie di influenza stagionale, ai quali la vaccinazione va offerta in via preferenziale, esiste una sostanziale concordanza, in ambito europeo, sul fatto che principali destinatari dell'offerta di vaccino antinfluenzale stagionale debbano essere le persone di età pari o superiore a 65-anni, nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza.

Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono:

- **riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte**
- **riduzione del rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze o ospedalizzazione**
- **riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità**

Conservazione del vaccino, temperatura e stabilità

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato a temperature comprese tra +2°C e + 8°C, e non deve essere congelato.

I vaccini inattivati contro l'influenza, se conservati a una temperatura corretta, tra +2°C e + 8°C, rimangono stabili per almeno un anno.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Per un mantenimento ottimale si raccomanda di assicurarsi che il vaccino permanga il meno possibile fuori dal frigorifero e che non venga interrotta la catena del freddo; deve essere anche evitato il congelamento. Il vaccino deve essere trasportato in busta o contenitore per farmaci/alimenti refrigerati nei quali sia presente un elemento refrigerante, con il quale va evitato accuratamente che il vaccino venga a diretto contatto.

Controindicazioni e precauzioni

Il vaccino antinfluenzale NON deve essere somministrato a:

- Lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in tali fasce d'età).
- Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose o una reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino (da "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" NIV-ISS-Ministero della Salute).
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta.

Un'anamnesi positiva per sindrome di Guillain-Barré insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale costituisce controindicazione alla vaccinazione. Una sindrome di Guillain Barré non correlata a vaccinazione antinfluenzale e insorta da più di un anno è motivo di precauzione; sebbene i dati disponibili siano limitati, i vantaggi della vaccinazione antinfluenzale giustificano la somministrazione del vaccino annuale nei soggetti ad alto rischio di complicanze gravi dalla malattia[2].

Non vi è controindicazione a vaccinare le persone asintomatiche a epidemia già iniziata.

False controindicazioni

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche.
- Malattie acute di lieve entità.
- Gravidanza.
- Allattamento.
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare

[2] Da "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" NIV-ISS-Ministero della Salute disponibile su http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf

una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.

Somministrazione simultanea di più vaccini

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

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

Reazioni indesiderate segnalate dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale

I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto non possono essere responsabili di infezioni da virus influenzali. Le persone vaccinate dovrebbero essere informate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza possono essere provocate da molteplici altri agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.

Gli effetti indesiderati comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche comuni includono malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni.

Sono stati riferiti, in correlazione temporale con la vaccinazione antinfluenzale, eventi rari quali trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. La correlazione causale tra la somministrazione di vaccino antinfluenzale e tali eventi avversi non è stata dimostrata.

Data la necessità di escludere l'associazione tra la vaccinazione e eventi indesiderati, si sottolinea l'importanza della segnalazione tempestiva al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA (www.vigifarmaco.it) di eventuali eventi avversi osservati in soggetti vaccinati.

I farmaci antivirali

Dall'inizio della stagione influenzale 2020/2021, nessun virus influenzale è stato ancora identificato sul territorio nazionale. Pertanto, ad oggi il NIC non ha potuto condurre nessun tipo di analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare, né proseguire le attività di monitoraggio sulla sensibilità virale ai farmaci anti-influenzali, con particolare riferimento agli inibitori della neuraminidasi (IN), oseltamivir/zanamivir.

Per la stagione influenzale 2020/2021, la rete dei laboratori europei (European Surveillance System-TESSy) riporta che i 4 ceppi di virus influenzale (2 ceppi A/H3N2 e 2 ceppi B/Victoria) finora saggiati per la farmaco-suscettibilità risultano tutti sensibili ad entrambi gli IN, oseltamivir e zanamivir. Le analisi di sequenza nucleotidica effettuate sul gene della

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

neuraminidasi non hanno infatti evidenziato la presenza di marcatori noti per essere associati al carattere di resistenza ai farmaci IN.

Interventi

Sorvegliare le sindromi simil-influenzali e i casi di influenza

Le attività di monitoraggio epidemiologico e virologico dell'influenza sono determinanti, non solo ai fini delle decisioni relative alla composizione che dovrà avere il vaccino antinfluenzale nelle successive stagioni epidemiche, ma anche per indirizzare le scelte in materia di programmazione sanitaria e per migliorare le conoscenze sulle complicanze attribuibili all'influenza (quali decessi e ricoveri).

La sorveglianza epidemiologica viene sistematicamente attivata ogni anno, in base a un protocollo inviato a tutte gli Assessorati Regionali alla Sanità che individuano i referenti e i medici sentinella per la sorveglianza. Le Regioni sono, pertanto, invitate a sensibilizzare la partecipazione dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta alla sorveglianza epidemiologica.

Le Regioni sono altresì invitate a potenziare la sorveglianza virologica dell'influenza e delle altre virosi respiratorie, identificando e sostenendo adeguatamente i laboratori afferenti alla rete nazionale.

Sorvegliare gli eventi avversi temporalmente correlati alla vaccinazione

Si raccomanda un'attenta sorveglianza delle eventuali reazioni avverse, per la segnalazione delle quali devono essere seguite le disposizioni fornite dal Decreto del Ministro della Salute del 12 dicembre 2003 (cfr. G.U. n. 36 del 13 febbraio 2004 e lettera circolare DGPREV.V/2062 del 30 gennaio 2004).

Categorie target per la vaccinazione

Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, il vaccino antinfluenzale non è sufficientemente immunogenico e pertanto non conferisce una protezione sufficiente[3]. Pertanto, l'immunizzazione con i vaccini influenzali attualmente disponibili non è autorizzata per l'uso o raccomandata per i bambini di età inferiore a 6 mesi.

[3] Moriarty LF, Omer SB. Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2721-8.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di riconsiderare la priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale durante la pandemia COVID-19 per i seguenti motivi[4]:

- Assicurare un controllo ottimale dell'influenza tra i gruppi ad alto rischio di forme gravi di malattia COVID-19 e di influenza. Il ricovero in strutture sanitarie potrebbe aumentare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2 e il successivo sviluppo di forme gravi di COVID-19;
- Diminuire gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri per influenza;
- Ridurre l'assenteismo tra gli operatori sanitari e di altri servizi essenziali per la risposta a COVID-19; e
- Assicurare la gestione e l'uso ottimale dei vaccini contro l'influenza stagionale potenzialmente limitati in tutto il mondo.

Il cambiamento provvisorio nelle priorità relative ai gruppi a maggior rischio proposto dall'OMS ha il solo scopo di assicurare un controllo ottimale dell'influenza durante la pandemia COVID-19 e non dovrebbe avere un impatto negativo sui programmi di vaccinazione antinfluenzale e di copertura dei gruppi target esistenti, che sono basati sulle politiche nazionali e sulla situazione epidemiologica sia per l'influenza che per COVID-19.

Gruppi a rischio con la massima priorità

Operatori sanitari: gli operatori sanitari, compresi gli operatori sanitari ospedalieri e quelli delle strutture di assistenza a lungo termine (ad esempio, case di cura, strutture residenziali sociosanitarie e socioassistenziali, ecc.), sono considerati uno dei gruppi di massima priorità a cui somministrare il vaccino antinfluenzale durante la pandemia COVID-19 per ridurre al minimo: l'assenteismo dovuto all'influenza, la trasmissione dell'influenza a pazienti vulnerabili e l'impatto sul sistema sanitario in generale. Quando le scorte di vaccino lo permettono, la vaccinazione antinfluenzale dovrebbe essere estesa a tutti i lavoratori delle strutture sanitarie, compreso il personale ambulatoriale e il personale di supporto (per esempio, il personale di pulizia e di sicurezza). Se le scorte di vaccino sono insufficienti per tale personale, gli operatori sanitari dovrebbero avere la priorità in base al rischio di infezione tra di loro e tra coloro di cui si prendono cura.

Adulti anziani: Come per l'influenza, la gravità della malattia COVID-19 è fortemente associata all'età avanzata, e gli adulti più anziani sono a maggior rischio di forme gravi di malattia e di decesso rispetto agli adulti più giovani. L'OMS raccomanda di considerare attentamente di dare la priorità agli adulti anziani ricoverati in strutture assistenziali a lungo termine o assistiti a domicilio. Inoltre, si dovrebbe considerare di estendere questo gruppo a rischio includendo gli adulti oltre i 50 anni di età che sono a più alto rischio di COVID-19 grave.

[4] https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf?ua=1

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Ulteriori gruppi a rischio, in nessun ordine particolare

Donne in gravidanza: Le donne in gravidanza appartengono alla popolazione con la massima priorità per l'offerta vaccinale e, se le scorte lo permettono, dovrebbero ricevere il vaccino in via prioritaria. I dati emergenti, ancora molto limitati, sull'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza suggeriscono un potenziale aumentato rischio di forme gravi di malattia.

Persone con patologie di base: le persone con patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza, quali diabete, ipertensione, HIV/AIDS, asma e altre malattie croniche cardiache o polmonari sono probabilmente a più alto rischio di malattia COVID-19 grave. Tali popolazioni dovrebbero continuare ad avere priorità per la vaccinazione antinfluenzale, per proteggerli dall'influenza ma anche per minimizzare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e quindi ridurre i ricoveri ospedalieri per influenza, che potrebbero stressare ulteriormente il sistema sanitario.

Bambini: Anche se i dati attualmente indicano che i bambini, in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni, non sono a maggior rischio di COVID-19 grave, rimangono un gruppo prioritario per l'offerta della vaccinazione antinfluenzale a causa del loro rischio di forme gravi di influenza, in particolare quelli di età compresa tra i 6 mesi e i due anni. I paesi che si sono dotati di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali mirati per l'uso nei bambini (ad esempio, vaccini antinfluenzali vivi attenuati) dovrebbero continuare a somministrarli.

In Italia, in accordo con gli obiettivi della pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento degli obiettivi specifici del programma di immunizzazione contro l'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza. In *Tabella 1* sono riportate tutte le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata ed offerta attivamente e gratuitamente. L'elenco riportato in *Tabella 1* non è esaustivo e gli operatori sanitari dovrebbero applicare il loro giudizio clinico per tenere conto del rischio di influenza che aggrava eventuali malattie di base che un paziente può avere, così come il rischio di gravi malattie derivanti dall'influenza stessa. Il vaccino antinfluenzale dovrebbe essere raccomandato e offerto gratuitamente, in questi casi, anche se l'individuo non appartiene ai gruppi di rischio clinici sopra specificati. Inoltre, dopo aver vaccinato le categorie di popolazione eleggibili, laddove siano presenti scorte eccedenti di vaccino, è possibile offrirlo gratuitamente a chiunque lo richieda.

Allo stato attuale esistono sul territorio nazionale più Regioni che offrono gratuitamente, su richiesta, la vaccinazione a bambini e adolescenti sani a partire dai 6 mesi di età, in collaborazione con i medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS).

Poiché permane una situazione pandemica COVID-19, si rappresenta l'opportunità di raccomandare la vaccinazione antinfluenzale nella fascia di età 6 mesi - 6 anni, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani.

Si ribadisce l'importanza di rafforzare la sorveglianza virologica da parte dei MMG e PLS di tutte le regioni. In tal modo si potrà stimare l'impatto dell'influenza confermata e l'efficacia vaccinale sul campo dei vaccini antinfluenzali, nei soggetti di tutte le età non ospedalizzati.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Tabella 1. **Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente.**

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:
- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "postpartum". - Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza: *a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);* *b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;* *c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30);* *d) insufficienza renale/surrenale cronica;* *e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;* *f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico;* *g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;* *h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;* *i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;* *j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);* *k) epatopatie croniche.* - **Soggetti di età pari o superiore a 65 anni. **** - Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale. - Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti. - Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:
- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali. - Forze di polizia - Vigili del fuoco - Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. - Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:
- Allevatori - Addetti all'attività di allevamento - Addetti al trasporto di animali vivi - Macellatori e vaccinatori - Veterinari pubblici e libero-professionisti
Altre categorie
- Donatori di sangue

****Anche per la stagione 2021-2022, a causa del permanere dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è fortemente raccomandata e può essere offerta gratuitamente nella fascia d'età 60-64 anni.**

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Per quanto riguarda gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione

Per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze, nonché la mortalità, è necessario raggiungere coperture elevate nei gruppi di popolazione target della vaccinazione, **in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età**.
I dati definitivi di copertura vaccinale del vaccino antinfluenzale inviati dalle Regioni e Province Autonome vengono pubblicati regolarmente sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo
http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto

Gli obiettivi di copertura, per tutti i gruppi target, sono i seguenti:

- **il 75% come obiettivo minimo perseguibile**
- **il 95% come obiettivo ottimale.**

È quindi necessario, raggiungere gli obiettivi di copertura già stabiliti dalla pianificazione nazionale (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) e individuare tutte le modalità necessarie per il raggiungimento di tali obiettivi, soprattutto quelle utili per il raggiungimento dei gruppi a rischio.

Le Regioni, per assicurare che la copertura vaccinale sia la più alta possibile, con il coinvolgimento dei MMG e PLS, attiveranno, nei confronti delle persone idonee alla vaccinazione, azioni di offerta attiva di provata efficacia.
È richiesta, inoltre, la realizzazione di iniziative volte a promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, in tutte le occasioni possibili.
I benefici del vaccino tra tutti i gruppi raccomandati dovrebbero essere comunicati e la vaccinazione resa accessibile il più facilmente possibile.

Al fine di identificare le persone idonee alla vaccinazione si suggeriscono le seguenti modalità:

1. creare una lista di soggetti idonei estratti sulla base degli elenchi di esenzione per patologia, presenti a livello di ASL/Regione. Nel caso in cui le liste ottenute dagli elenchi di esenzione non siano esaustive, richiedere ai Medici di medicina generale e ai Pediatri di libera scelta l'elenco dei soggetti inclusi fra i loro assistiti che presentino condizioni di rischio per cui la vaccinazione è raccomandata. In tale modo sarà possibile sia effettuare una chiamata attiva di tali soggetti, sia costruire il denominatore necessario per il calcolo della copertura vaccinale nei soggetti a rischio e sia individuare i contatti/conviventi cui offrire la vaccinazione antinfluenzale per i soggetti a rischio che non possono essere vaccinati. A tale riguardo, è importante rafforzare il coinvolgimento dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri e le Associazioni dei malati sull'importanza della

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

vaccinazione antinfluenzale nei pazienti a rischio. Sarebbe auspicabile avere una maggiore attenzione sui dati di copertura vaccinale per l'influenza dei bambini con patologia croniche.

2. aumentare il coinvolgimento dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta e sensibilizzare anche i Medici specialisti ospedalieri, le Associazioni dei malati, le Associazioni dei cittadini e le associazioni per gli anziani sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti a rischio anche, per incrementare la *compliance* vaccinale.
3. ricordare che gli operatori sanitari, direttamente e indirettamente coinvolti nella cura e gestione del paziente, sono a maggior rischio di acquisire l'infezione rispetto alla popolazione generale; inoltre, il fatto di essere costantemente a contatto con un gran numero di persone (pazienti, familiari e altri operatori sanitari), li rende anche potenziali vettori dell'infezione. Numerosi focolai nosocomiali, infatti, sono stati descritti e hanno mostrano un danno diretto per pazienti e operatori sanitari, in termini di aumento di morbosità e mortalità, costi sociali e danni indiretti legati all'interruzione dell'attività lavorativa e all'assenteismo con conseguente mal funzionamento dei servizi assistenziali essenziali[5]. Si raccomanda, pertanto, di promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, con particolare riguardo a quelli che prestano assistenza diretta nei reparti a più elevato rischio di acquisizione/trasmissione dell'infezione, quali Pronto soccorso, terapie intensive, oncologie, ematologie, cardiologie, chirurgie, ostetricia, nido, pediatria, residenze sanitarie assistenziali, e l'accurato monitoraggio da parte delle Aziende sanitarie delle relative coperture vaccinali raggiunte.
4. sensibilizzare sia i medici di medicina generale che i ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle donne in gravidanza ricordando che la vaccinazione è offerta gratuitamente e che l'OMS nel suo *position paper* più recente sull'influenza ritiene le gravide come il più importante dei gruppi a rischio per loro stesse e per il feto (Weekly Epidemiological Record, N. 47, 23 November 2012).

Vaccini disponibili

Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). Tuttavia, non tutti i vaccini autorizzati per l'uso sono necessariamente disponibili sul mercato. Sono le ditte produttrici dei vaccini che definiscono se mettere a disposizione uno o tutti i loro prodotti in un determinato mercato.

[5] Materiale informativo per operatori sanitari è disponibile su **http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/HProimmune2014.asp**

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Le Regioni decidono annualmente, tramite delle gare per la fornitura di vaccini, tra i prodotti disponibili in commercio, quelli che saranno utilizzati durante le campagne vaccinali.
Le caratteristiche antigeniche dei ceppi virali influenzali che hanno circolato nell'ultima stagione influenzale forniscono la base per selezionare i ceppi da includere nel vaccino dell'anno successivo e l'OMS emana le raccomandazioni sulla composizione vaccinale generalmente nel mese di febbraio per consentire alle aziende di produrre la quantità di vaccino richiesta.

Nella riunione annuale, svoltasi il 26 febbraio 2021, l'OMS ha pertanto raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2021/2022:

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo

- **A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09**-like virus
- **A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)**-like virus
- **B/Washington/02/2019**-like virus **(lineaggio B/Victoria);** e
- **B/Phuket/3073/2013**-like virus **(lineaggio B/Yamagata)**

Nel caso dei **vaccini trivalenti,** l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati.

Vaccini ottenuti su colture cellulari

- **A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09**-like virus
- **A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)**-like virus
- **B/Washington/02/2019**-like virus **(lineaggio B/Victoria)**; e
- **B/Phuket/3073/2013**-like virus **(lineaggio B/Yamagata)**

Nel caso dei **vaccini trivalenti,** l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati.

Il nuovo vaccino conterrà, dunque, **nuove varianti antigeniche di tipo A**: quelle di sottotipo H1N1 (**A/Victoria/2570/2019** e **A/Wisconsin/588/2019**) sostituiranno rispettivamente i ceppi A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 e A/Hawaii/70/2019, nei vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo ed in quelli ottenuti su colture cellulari, mentre quella di sottotipo H3N2 (**A/Cambodia/e0826360/2020**) sostituirà i ceppi A/Hong Kong/2671/2019 e A/Hong Kong/45/2019, sia nei vaccini ottenuti in uova sia in quelli ottenuti su colture cellulari.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Un riassunto delle caratteristiche dei vaccini antinfluenzali disponibili in Italia è riportato sul sito dell'AIFA (**http://www.agenziafarmaco.gov.it/**). Per informazioni complete sulle indicazioni è possibile consultare il foglio illustrativo o le informazioni contenute nelle schede tecniche dei prodotti autorizzati disponibili nel database dei prodotti farmaceutici dell'AIFA.

Inoltre, sul sito dell'AIFA è disponibile la sintesi di un approfondimento dei vaccini antinfluenzali sulla **presenza di lattice/latex/gomma naturale** nel confezionamento primario. Tale informazione risulta di estrema importanza per i soggetti allergici al lattice che necessitano della copertura vaccinale, i quali, in caso di presenza di lattice anche in tracce, nelle diverse componenti delle siringhe pre-riempite (es. cappuccio, pistone, tappo), sarebbero esposti al rischio di reazioni allergiche.

Per poter tempestivamente identificare eventuali reazioni avverse dovute a diverse formulazioni vaccinali, è necessario che per ciascuna persona vaccinata sia sempre possibile avere l'informazione sulla tipologia e il lotto del vaccino somministrato da parte del servizio vaccinale, del medico di medicina generale e del pediatra di libera scelta.

Vaccini inattivati (VII)

I vaccini antinfluenzali inattivati attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono un mix di vaccini a virus split e subunità. Nei vaccini split, il virus è stato reso non patogeno attraverso il trattamento con un detergente. Nei vaccini a subunità, gli antigeni emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) sono stati ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali.

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Set di dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, le raccomandazioni delle autorità sanitarie internazionali (ECDC, OMS) indicano la vaccinazione delle donne in gravidanza a prescindere dal trimestre.

Attualmente in Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali quadrivalenti (VIQ) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B.

Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc)

Il vaccino VIQCC è un vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari, ed autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni.[6]

Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa)[7]

Uno dei prodotti quadrivalenti contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata

[6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flucelvax-tetra-epar-product-information_it.pdf

[7] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluad-tetra

risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante.

Vaccino ad alto dosaggio (VIQhd)

Il vaccino ad alto dosaggio è un vaccino split quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B contenente 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia, indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni[8].

Vaccino vivo attenuato (LAIV)

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

Nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 il vaccino è stato introdotto per la prima volta in Italia. È stato somministrato ai bambini tra 2 e 6 anni e, in seguito anche ai bambini ed adolescenti da 6 anni compiuti fino ai 18 anni.

Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)[9]

Il vaccino quadrivalente è prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante che si basa sulla produzione di una proteina di un agente infettivo senza utilizzare il microrganismo selvaggio, mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione "in vitro". È indicato dai 18 anni di età.

Dosaggio, modalità di somministrazione e scelta

Ferme restando le indicazioni riportate su RCP di ciascun vaccino registrato, la *Tabella 2* riporta le indicazioni su dosaggio, modalità di somministrazione e riassume le raccomandazioni attuali per età e gruppi di rischio specifici per la scelta (o le opzioni) di vaccino antinfluenzale attualmente disponibile per l'uso in Italia.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.

Per la fascia d'età 6 mesi - 6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali mirati.

[8] Determina AIFA: AAM/AIC N46/2020

[9] Determina AIFA n. 17/2021 pubblicata su G. U. n. 37 del 13-2-2021

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Il vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari ha caratteristiche simili al vaccino quadrivalente coltivato su cellule embrionate di pollo, ed è indicato per i soggetti con condizioni di rischio a partire dai 2 anni di età e negli ultrasessantacinquenni.

I vaccini VIQa e VIQhd sono specificatamente indicati negli ultra 65enni.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Tabella. 2 - **Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini**

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV)	- **2** dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - **1** dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Per la fascia d'età 6 mesi - 6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche per l'età pediatrica.
2 anni-9 anni	- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- **2** dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - **1** dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti - **2** dosi (0,2 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - **1** dose (0,2 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	
10-17 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - Vaccino vivo attenuato (LAIV)	- **1** dose (0,50 ml) - **1** dose (0,50 ml) - **1** dose (0,2 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQcc) - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)	- **1** dose (0,50 ml)	QIV, VIQr e VIQcc sono i prodotti utilizzabili
≥ 65 anni	- sub-unità, split quadrivalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - quadrivalente (VIQa) adiuvato con MF59 - quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml)	QIV, VIQr, VIQcc, VIQa e VIQhd sono i prodotti utilizzabili per gli adulti di età ≥ 65 anni. VIQa e VIQhd sono specificatamente indicati nella popolazione ultra 65enne

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, **mai vaccinati in precedenza**, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane (come esplicitato in tabella). Il vaccino antinfluenzale va somministrato per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel muscolo deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 2 anni; nei bambini fino ai 2 anni e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia.
Il vaccino LAIV va somministrato sotto forma di dose suddivisa nelle due narici. Dopo aver somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà nell'altra narice immediatamente o poco tempo dopo. Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare. Ai bambini che non sono stati vaccinati precedentemente contro l'influenza stagionale, deve essere somministrata una seconda dose ad almeno 4 settimane di intervallo dalla prima.

Tempistiche della campagna vaccinale e raccomandazioni per la trasmissione dei dati di copertura vaccinale

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

Al fine di ridurre l'impatto di una probabile co-circolazione di SARS-CoV-2 e virus influenzali nel prossimo autunno, è cruciale che le Regioni e Province Autonome avviino le gare per l'approvvigionamento dei vaccini anti-influenzali al più presto basandole su stime effettuate sulla popolazione eleggibile e non sulle coperture delle stagioni precedenti.

Attivazione di campagne di informazione/educazione

Si raccomanda l'attivazione di campagne di informazione/educazione della popolazione e degli operatori sanitari coinvolti nella attuazione delle strategie vaccinali.
In particolare:

- un tempestivo avvio di campagne di comunicazione (fondate su solidi modelli teorici di riferimento) che includano il più ampio spettro di destinatari (tutto il personale sanitario, con particolare attenzione agli operatori impegnati in contesti assistenziali a lungo termine; soggetti anziani; nuovi gruppi individuati nella campagna 2020/2021, tutti i gruppi a più elevato rischio di complicanze conseguenti

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

a contagio influenzale) prevedendo messaggi rivolti alla popolazione generale e altri, più specifici, per gruppi omogenei;

- che la campagna affronti prioritariamente i pregiudizi sulla vaccinazione, evidenziandone i benefici e i vantaggi che una copertura vaccinale ottimale può ottenere nella attuale emergenza da coronavirus;
- il monitoraggio della efficacia della campagna di comunicazione (target raggiunto e modificazioni di attitudini e comportamenti), diversificando il messaggio in relazione ai destinatari;
- specifica attenzione al superamento delle disuguaglianze di accesso legate a fattori culturali, linguistici, socio-economici e logistici. A tal fine dovranno essere adottate modalità di condivisione e partnership con organizzazioni/associazioni di utenti e stakeholders, coinvolgendo testimonials e *opinion makers* noti ai diversi gruppi target;
- particolare attenzione alla scelta degli strumenti di comunicazione utilizzati in funzione del target (social media per adolescenti/giovani; consultori/servizi maternità per donne in puerperio, ecc.).

Raccomandazioni per la rilevazione della copertura vaccinale

Fino ad oggi i dati delle dosi di vaccino antiinfluenzale somministrate alla popolazione target sono stati gestiti attraverso il sistema informatizzato di registrazione predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'istituzione dell'anagrafe vaccinale nazionale (AVN)[10] del Ministero della Salute permetterà nella stagione 2021-2022 di raccogliere i dati dei soggetti vaccinati anche per i vaccini antinfluenzali. A tale scopo è attualmente in corso un confronto tra i dati raccolti dai due sistemi per valutarne la coerenza e completezza. Se l'esito di tale valutazione sarà positivo, per la stagione 2021-2020 sarà operativa l'AVN anche per i vaccini antinfluenzali. In alternativa si continuerà ad utilizzare il consueto portale dell'ISS.

Per ottenere dati di copertura, per fascia di età, categoria target e tipo di vaccino somministrato, in maniera tempestiva, viene richiesto alle Regioni, in attesa che venga implementata sul territorio nazionale l'anagrafe vaccinale, di:

- inviare i dati relativi alle dosi del vaccino antinfluenzale somministrate nella popolazione target al sistema informatizzato di registrazione predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I dati della campagna vaccinale stagionale devono comprendere anche quelli sull'uso del vaccino antinfluenzale al di fuori delle strutture delle ASL (Medici di medicina generale e Pediatri di libera scelta);

[10] Istituita con Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2018.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

- inviare i dati relativi alla popolazione suddivisa per fascia di età e per singola categoria di rischio eleggibile per la vaccinazione (denominatori), come da *Tabella 1*.

Per la registrazione delle dosi di vaccino antinfluenzale e per i rispettivi denominatori sono disponibili due schede on-line ad hoc (la cui scheda cartacea è disponibile in Allegato 1 e 2), il cui indirizzo web per la compilazione è **https://www.iss.it/site/FLUFF100/login.aspx**. Essendo il sistema di inserimento dei dati informatizzato, le singole regioni potranno aggiornare la rilevazione delle categorie eleggibili di popolazione per la vaccinazione stagionale man mano che avranno a disposizione dati più precisi.

I dati informatizzati saranno inseriti nella piattaforma web dalle Regioni, **in via provvisoria, entro e non oltre il 31 gennaio 2022** e **in via definitiva entro e non oltre il 15 aprile 2022.**

Si sottolinea l'importanza di raccogliere e di registrare sull'apposita scheda on-line sia il dato delle dosi di vaccino (per nome commerciale) effettuate sia la popolazione eleggibile alla vaccinazione.

Si raccomanda l'inserimento dei denominatori relativi alle categorie sopra menzionate per permettere il calcolo delle coperture per categorie di rischio, facendo particolare attenzione alla coerenza del dato (ad es. denominatori inferiori o uguali ai numeratori) che inficiano il corretto calcolo della copertura vaccinale non permettendo la pubblicazione del dato.

Si fa presente che, per la pubblicazione dei dati sul sito del Ministero della Salute, la copertura vaccinale per fascia di età viene calcolata utilizzando come denominatore la popolazione ISTAT più aggiornata, ossia quella al 1 gennaio 2022, se disponibile al momento del calcolo della copertura.

Il Direttore Generale
***f.to Dott. Giovanni Rezza**

Il Direttore dell'Ufficio 5:
Dr. Francesco Maraglino

Referente ufficio 1:
Dr.ssa Anna Caraglia
a.caraglia@sanita.it - 0659943925

* firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

RILEVAZIONE DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE ALLA VACCINAZIONE REGIONE: _____

Categorie	Fasce di età									
	6–23 mesi	2-4 anni	5-6 anni	7-8 anni	9-14 anni	15-17 anni	18-44 anni	45-59 anni	60-64 anni	> 65 anni
Soggetti di età pari o superiore a 60 anni										
Soggetti di età compresa fra 6 mesi e 59 anni con condizioni di rischio (vedi Tabella 1)										
Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico										
Donne in gravidanza										
Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti										
Medici e personale sanitario di assistenza										
Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio										
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori										
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani.										
Popolazione generale (escluse le categorie di cui sopra)										
Donatori di sangue										
Totale										

Le celle grigie non vanno considerate

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

RILEVAZIONE DEL NUMERO DI VACCINAZIONI ANTINFLUENZALI STAGIONALI

REGIONE: _____

TIPOLOGIA DI VACCINO (PER OGNI TIPOLOGIA DI VACCINO COMPILARE UNA TABELLA DIVERSA):

- ☐ Influvac S (Mylan)
- ☐ Vaxigrip tetra (SP)
- ☐ FlucelVax (Seqirus)
- ☐ Efluelda (Sanofi)
- ☐ Fluarix tetra (GSK)
- ☐ Fluad tetra (Seqirus)
- ☐ Fluenz tetra (Astra Zeneca)

Categorie	**Fasce di età**									
	6–23 mesi (2 dosi)	**2-4 anni (2 dosi)**	**5-6 anni (2 dosi)**	**7-8 anni (2 dosi)**	**9-14 anni**	**15-17 anni**	**18-44 anni**	**45-59 anni**	**60-64 anni**	**≥ 65 anni**
Soggetti di età pari o superiore a 60 anni										
Soggetti di età compresa fra 6 mesi e 59 anni con condizioni di rischio (vedi paragrafo 3.2.2)										
Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico										
Donne in gravidanza										
Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti										
Medici e personale sanitario di assistenza										
Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio										
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori										
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani.										
Popolazione generale (escluse le categorie di cui sopra)										

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

Donatori di sangue										
Totale										

LEGENDA: le celle grigie non vanno considerate;

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E

ALLEGATO 3

LABORATORI DELLA RETE NAZIONALE INFLUNET RICONOSCIUTI DAL NIC-ISS

REGIONE	LABORATORI
ALTO ADIGE	• AS Alto Adige, Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia/Comprensorio sanitario di Bolzano, Via Amba Alagi, 5 – 39100 **Bolzano** *(E. Pagani)**
PIEMONTE	• Ospedale Amedeo di Savoia, Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Corso Svizzera, 164 – 10149 **Torino** *(V. Ghisetti)**
LOMBARDIA	• Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Via Pascal, 36 - 20133 **Milano** *(E. Pariani)** • Virologia molecolare, Struttura complessa virologia/microbiologia, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Via Taramelli, 5 - 27100 **Pavia** *(F. Baldanti)**
VENETO	• Laboratorio di Virologia, Dipartimento Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova, Via Gabelli, 63 - 35121 **Padova** *(A. Crisanti)**
FRIULI VENEZIA GIULIA	• Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, U.C.O. di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Trieste, Via dell'Istria, 65/1 – 34137 **Trieste** *(P. D'Agaro)**
LIGURIA	• Laboratorio UO Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Via Pastore, 1 – 16132 Genova (*F. Ansaldi*)*
EMILIA ROMAGNA	• Unità Operativa Microbiologia, CRREM, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Via Massarenti, 9 – 40138 **Bologna** *(M.C. Re*)** • Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Laboratorio di Igiene e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Parma, Via Volturno, 39 - 43125 **Parma** *(P. Affanni)**
TOSCANA	• Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Laboratorio di Virologia, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni, 48 – 50134 **Firenze** (*G.M.. Rossolini*)* • UO Virologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Paradisa, 2 - 56124 **Pisa** (*M.L. Vatteroni*)**
MARCHE	• Laboratorio Virologia – Dip. Scienze Biomediche e Sanità Pubblica Università Politecnica delle Marche Via Tronto, 10 60020 Torrette di Ancona - **Ancona** (*P. Bagnarelli*)**
UMBRIA	• Dipartimento di Medicina, Sezione Microbiologia Medica, Università degli Studi di Perugia, Piazza L. Severi S. Andrea delle Fratte - 06132 **Perugia** *(B. Camilloni)**
ABRUZZO	• Laboratorio di Analisi Chimico cliniche e microbiologia, PO "Spirito Santo", Via Fonte Romana 8 - 66124 **Pescara** (*P. Fazii*)**
LAZIO	• Servizio di Analisi II, Istituto di Microbiologia, Università Cattolica S. Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Largo Agostino Gemelli, 8 – 00168 **Roma** *(M. Sanguinetti)** • UOC Laboratorio Virologia, Dipartimento diagnostico, di servizi e di ricerca clinica INMI "L. Spallanzani" IRCCS, Via Portuense, 292- 00149 **Roma** *(M. Capobianchi)***

CAMPANIA	• U.O.C. Microbiologia e Virologia, laboratorio Biologia Molecolare e Virologia, AO dei Colli Monaldi-Cotugno, Via Leonardo Bianchi – 80131 **Napoli** (*L. Atripaldi*)*
PUGLIA	• Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, sezione di Igiene, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari- P.zza G. Cesare, 11-70124 **Bari** *(M. Chironna)**
CALABRIA	• U.O.C. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "Annunziata", Via Zara – 87100 **Cosenza** (F. Greco)**
SARDEGNA	• Dipartimento Scienze Biomediche, Sez. Microbiologia Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Sassari, Viale S. Pietro, 43/B - 07100 **Sassari** *(C. Serra)**
SICILIA	• Università degli Studi di Palermo - AOUP "P. Giaccone " Via del Vespro, 133 - 90127 **Palermo** *(F. Vitale)**

* laboratori che partecipano sia alla sorveglianza sentinella in periodo interpandemico, sia alla gestione delle forme gravi e/o pandemiche.

** laboratori coinvolti nella gestione delle forme gravi e/o pandemiche

Centro di Riferimento Nazionale (NIC) per l'OMS

Il NIC (presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità) fa parte, su designazione del Ministero della Salute, della Rete mondiale dei laboratori coordinati dall'OMS, per lo svolgimento delle attività di sorveglianza del Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).

Tutti i NIC del Network OMS vengono periodicamente riconosciuti, attraverso lo svolgimento di *External Quality Assessment Projects* (WHO-EQAP). Essi sono notificati e registrati presso il Centro Europeo di Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma.

KRIC804008 - REGISTRO PROTOCOLLO - 0002559 - 23/04/2021 - A13 - Sicurezza - E