



ORIGINAL
RESEARCH

Budget Impact Analysis of the Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine in the Elderly in Italy

Vincenzo Baldo¹, Marco Bellone²

¹ Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Padova, Italy

² AdRes, Health Economics and Outcome Research, Torino, Italy

ABSTRACT

BACKGROUND: Vaccination is the most effective way to prevent influenza and its complications. The MF59-adjuvanted quadrivalent (aQIV) and the high-dose quadrivalent (QIV-HD) influenza vaccines have been specifically developed to protect subjects aged ≥ 65 years. The aim of this study was to evaluate the economic consequences associated with the use of aQIV in the elderly population in Italy.

METHODS: An Excel-based budget impact model was developed to estimate the costs of aQIV for the prevention of influenza and its complications in elderly subjects, from the perspective of the Italian National Health Service. In the base-case analysis a current scenario (with aQIV) was compared with a past scenario (without aQIV), in which only the standard quadrivalent influenza vaccine (QIV-STD) was available. In the scenario analysis, a current scenario was compared with a future (hypothetical) scenario, in which the market share of aQIV grows. Efficacy (or effectiveness) data of vaccines, in terms of reduction of influenza-related deaths and hospitalizations for influenza/pneumonia, respiratory, and cardiac complications, were obtained from the scientific literature. Relative effectiveness of aQIV and QIV-HD vs. QIV-STD in preventing laboratory-confirmed influenza cases came from two meta-analysis of real-world studies. Epidemiological data and unit costs are collected from Italian published sources.

RESULTS: In the base-case analysis the introduction of aQIV e QIV-STD was associated with a reduction of influenza and influenza-like illness – ILI (-93,171) cases, hospitalization for influenza, respiratory and cardiovascular complications (-6,823), and deaths (-1,841) and a consequent saving of € 1.9 million and € 24 million related to events and hospital admissions avoided, respectively. In the scenario analysis, the growth of the market shares of aQIV was associated with 13,602 fewer cases of influenza and ILI, 996 fewer hospitalizations, and an overall saving equal to € 3.8 million.

CONCLUSIONS: aQIV reduces the number of cases of influenza and ILI, hospitalizations for influenza and respiratory or cardiac complications, and deaths in the Italian population aged ≥ 65 years.

Keywords

Influenza vaccination; Adjuvanted quadrivalent influenza vaccine; Budget impact; Italy

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia respiratoria acuta di origine virale, che rappresenta un importante problema di sanità pubblica in quanto associata a un rilevante impatto epidemiologico, clinico ed economico [1,2].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che globalmente ogni anno l'epidemia di influenza risulti in circa 3-5 milioni di casi di malattia grave e circa 290.000-650.000 morti per cause respiratorie [3].

In Italia la sorveglianza epidemiologica durante la stagione influenzale prevede la rilevazione delle sindromi simil influenzali (*influenza-like illness*, ILI), definite clinicamente dal rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali: febbre o febbricola; malessere/spossatezza; mal di testa; dolori muscolari; e almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori: tosse; mal di gola; respiro affannoso [4]. La conferma diagnostica di influenza si ottiene mediante un test di laboratorio su secrezioni prelevate dal tratto respiratorio del paziente [3].

In Italia si stima che ogni anno le ILI interessino una percentuale di popolazione che varia dal 4 al 15% [4], mentre vengono mediamente indicati annualmente circa 17.000 decessi in eccesso durante il periodo epidemico influenzale, indotti presumibilmente dalla malattia o dalle sue complicanze [5].

Corresponding author

Marco Bellone
m.bellone@adreshe.com

Received: 24 October 2022
Accepted: 18 November 2022
Published: 30 November 2022

L'impatto dell'influenza e delle sue complicanze è inoltre associata a un notevole aumento dei costi sanitari a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dovuti a ospedalizzazioni, visite mediche e farmaci, e dei costi a carico della società, dovuti a perdita di produttività e assenteismo lavorativo [6].

Complessivamente è stato stimato che, tra il 1999 e il 2008, le epidemie stagionali di influenza in Italia hanno avuto un impatto medio annuo di quasi 1,4 miliardi di Euro [7]. In particolare, lo studio di Dal Negro e colleghi [6] ha stimato un costo medio a carico del SSN per episodio di influenza o di ILI pari a € 38,71, di cui più del 70% dovuto a ospedalizzazioni, visite mediche e accessi al pronto soccorso, e un costo medio a carico delle famiglie per episodio pari a € 140, di cui quasi il 90% causato dalla perdita di giorni di lavoro [6].

L'influenza si manifesta con sintomi come febbre alta, tosse, dolori ossei e muscolari, mal di testa, malessere e mal di gola, che si sviluppano rapidamente e scompaiono senza conseguenze nell'arco di una settimana/10 giorni. La patologia può talora dar luogo a complicanze che sono generalmente correlate al sistema respiratorio, ma possono interessare anche altri apparati o sistemi dell'organismo. Alcune categorie di persone più vulnerabili, tra cui i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni e i soggetti affetti da malattie croniche, presentano un alto rischio di sviluppare complicanze gravi che interessano soprattutto l'apparato respiratorio e quello cardiovascolare. Ulteriore aspetto è l'aggravamento di malattie preesistenti, con un aumento del rischio di andar incontro a ospedalizzazione e, nelle forme più gravi, a decesso [1,3,8-12].

Nei soggetti anziani l'eccesso di mortalità attribuibile all'influenza è stato stimato circa sei volte maggiore, rispetto a quello della popolazione generale, con il 65-96% dei decessi correlati all'influenza si verificano nei soggetti con almeno 65 anni [11], mentre per quanto attiene l'ospedalizzazione il numero di ricoveri causati dall'influenza in questa fascia di età risulta 5-7 volte più elevato, rispetto alla popolazione più giovane [13].

La vaccinazione contro l'influenza rappresenta la forma più efficace di prevenzione della malattia e delle sue complicanze [3,4] e gli adulti over 65enni rappresentano una delle categorie target per le quali nel nostro Paese la vaccinazione rientra nei gruppi con la massima priorità, con una forte raccomandazione e un'offerta di tipo attivo e gratuito [4]. Bisogna tuttavia considerare che nei soggetti anziani, a causa del fenomeno dell'immunosenescenza, la risposta indotta dalla vaccinazione può essere ridotta con una conseguente diminuzione dell'efficacia [14]. Altro aspetto da tenere in considerazione nella valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale è la continua mutazione del virus influenzale con *mismatch* antigenici tra il ceppo virale incluso nel vaccino e i ceppi circolanti nel corso della stagione influenzale che, sommato al fenomeno dell'immunosenescenza, aumenta ulteriormente la vulnerabilità all'infezione nei soggetti anziani, anche se vaccinati [15].

Al fine di migliorare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali la ricerca ha permesso di migliorare l'immunogenicità e conseguentemente l'efficacia. Si è pertanto aumentata la valenza dei vaccini, passando dai trivalenti, che contenevano due sottotipi del virus A e un lineaggio del virus B, ai vaccini quadrivalenti, che contengono due sottotipi A e due lineaggi B (Victoria e Yamagata). Ulteriori metodiche perseguite sono state l'aumento della dose di antigene e l'utilizzo di adiuvanti che hanno portato allo sviluppo e all'autorizzazione di vaccini specificamente disegnati per i soggetti con almeno 65 anni: il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alta dose – QIV-HD (Efluelda®, Sanofi Pasteur), autorizzato in Italia da maggio 2020 [16,17], e il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato – aQIV (Fluad®, Seqirus Netherlands B.V.), autorizzato in Italia da luglio 2020 [18,19].

Entrambi i vaccini hanno mostrato un significativo miglioramento dell'efficacia, rispetto al vaccino quadrivalente standard, sia in termini di riduzione del numero di casi di influenza confermata in laboratorio, sia in termini di riduzione delle ospedalizzazioni, delle visite mediche e degli accessi in pronto soccorso [20-22], mentre non sembrerebbero esserci differenze significative di efficacia sul campo (*effectiveness*) tra i due vaccini, come mostrato nella recente revisione sistematica e meta-analisi di Domnich e colleghi in cui sono stati inclusi e analizzati solo studi di confronto diretto tra QIV-HD e aQIV [23]. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (2017-2019) italiano non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino e si limita a raccomandare il raggiungimento della massima protezione possibile [24]. Analogamente, la circolare del Ministero della Salute con le raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2022-2023, si limita a presentare i vaccini antinfluenzali disponibili per fascia d'età, indicando specificatamente aQIV e QIV-HD negli ultra 65enni [4]. Tali raccomandazioni sono in linea con quanto riportato dall'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano che, per la stagione influenzale 2022-2023, considera i vaccini antinfluenzali aQIV e QIV-HD ugualmente raccomandati per i soggetti over 65enni [25].

In assenza di indicazioni specifiche in merito al prodotto da utilizzare, un'appropriatea valutazione dei vaccini antinfluenzali è fondamentale per permettere ai soggetti decisori una migliore allocazione delle risorse necessarie per i programmi di vaccinazione stagionali, in un'ottica di massima appropriatezza per l'utente [26].

L'obiettivo della presente analisi di impatto sul budget è valutare le conseguenze economiche a seguito dell'utilizzo del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato nella popolazione anziana con almeno 65 anni (65+) tra gli strumenti a disposizione per la prevenzione di morbilità e mortalità legate all'influenza in Italia.

MATERIALI E METODI

Un modello di impatto sul budget è stato sviluppato per stimare le conseguenze economiche dell'introduzione del vaccino antinfluenzale aQIV nella prospettiva del SSN italiano. In particolare, sono state condotte due analisi: una di base e una di scenario. L'intento è di valorizzare sia l'impatto sul budget già avvenuto in seguito all'introduzione del vaccino quadrivalente adiuvato tra le alternative a disposizione (analisi di base), sia in seguito a una sua prevalente diffusione (analisi di scenario). L'analisi di base mette a confronto uno scenario presente, nel quale aQIV è sul mercato con un effetto ampiamente sostitutivo rispetto alle alternative attualmente autorizzate, con uno scenario passato, in assenza di aQIV. Inoltre, un'analisi di scenario confronta lo scenario presente, in cui il vaccino adiuvato è sul mercato come alternativa di profilassi dell'influenza, con uno scenario futuro (ipotetico), in cui vi è un incremento prevalente delle quote di aQIV.

Modello

L'effetto dei vaccini antinfluenzali lungo l'orizzonte temporale di una stagione influenzale sull'intera popolazione anziana (65+) italiana è stato simulato per mezzo di un modello statico, definito in Excel e basato sul percorso diagnostico-terapeutico sintetizzato in Figura 1.

L'efficacia vaccinale non è stata valutata sugli esiti di immunogenicità, ampiamente utilizzati durante le fasi di registrazione e autorizzazione per l'immissione in commercio, ma sugli eventi clinici con rilevanza sanitaria, che implicano un consumo di risorse sanitarie per la loro gestione (*overall clinical efficacy/effectiveness*). Tale scelta è funzionale all'obiettivo della presente analisi economica, ovvero quello di valutare l'impatto economico di una diversa scelta vaccinale sulla base del miglior esito clinico, in termini di riduzione di risorse consumate.

L'efficacia (teorica – *efficacy* – o sul campo – *effectiveness* –, utilizzata sulla base della disponibilità del dato) ha incluso sia la riduzione dei casi di influenza confermata in laboratorio, sia le complicanze correlate alla sindrome influenzale, tra cui il ricovero in ospedale per influenza o per polmonite, l'esacerbazione di patologie cardiache o respiratorie sottostanti e, in casi estremi, il decesso [27]. In mancanza di informazioni epidemiologiche o di efficacia clinica sull'influenza confermata in laboratorio, come proxy è stato utilizzato il dato riferito alle ILI.

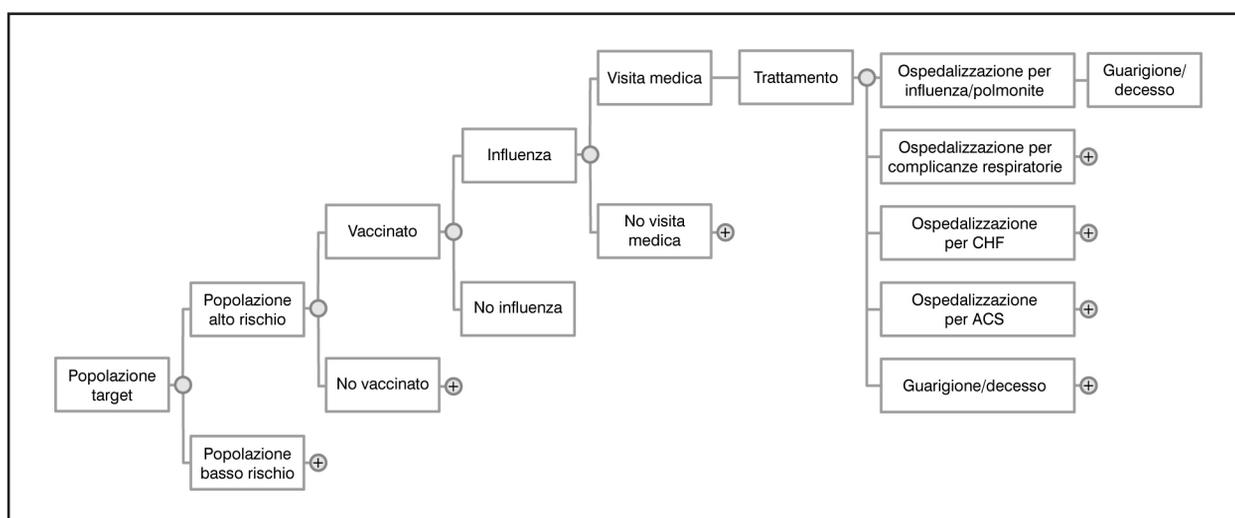


Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico della popolazione target a rischio di influenza.
ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca

I tassi di incidenza della coorte non vaccinata per tutti gli eventi clinici considerati nell'analisi sono direttamente tratti dalla letteratura e si riferiscono a quanto osservato durante stagioni influenzali passate. Per la popolazione vaccinata, invece, i tassi di incidenza sono determinati abbattendo il tasso di evento della popolazione non vaccinata per la misura di effetto specifica per ciascun vaccino, espressa in termini di riduzione relativa (RR). I dati di *efficacy* e/o *effectiveness* dei vaccini sono stati tratti dalla letteratura e fanno riferimento a una prima immunizzazione, permettendo di essere più conservativi trascurando i potenziali effetti protettivi di immunizzazioni pregresse. La quota di soggetti che riceve il vaccino durante la stagione influenzale è determinata dal tasso di copertura vaccinale, osservato in ciascuna Regione italiana durante la stagione influenzale precedente alla presente indagine (stagione 2021-2022).

Popolazione

La popolazione scelta per la presente analisi si basa sulla strategia per la campagna di vaccinazione antinfluenzale del SSN ed è coerente con l'indicazione di aQIV, ossia l'immunizzazione attiva contro l'influenza negli anziani di età pari o superiore a 65 anni, specialmente nei soggetti a maggior rischio di complicazioni [1,19]. Di conseguenza, la popolazione 65+ residente in Italia, ricavata dai dati ISTAT relativi al 1° gennaio 2022, è stata stimata pari a 14.046.359 soggetti [28].

Per individuare la quota di soggetti ad alto rischio di complicanze per la patologia influenzale, quindi i pazienti con almeno una patologia cronica, sono stati utilizzati i dati ISTAT [29] del 2005 secondo i quali il 17,4% della popolazione oltre i 64 anni non risultava affetto da alcuna patologia cronica e, di conseguenza, l'82,6% era la quota di anziani ad alto rischio per la patologia influenzale (le patologie croniche considerate nell'indagine erano: infarto del miocardio, diabete, angina pectoris, altre malattie cardiache, ictus, emorragia cerebrale, bronchite cronica, enfisema, cirrosi epatica, tumore maligno, malattia di Parkinson, Alzheimer e demenze senili).

La copertura vaccinale nella popolazione anziana italiana registrata nella stagione 2021-2022 è stata pari al 58,1% [4]. Nella presente analisi il tasso di copertura specifica per gli anziani a rischio e non a rischio è stato stimato sulla base dei dati riportati dal rapporto annuale di Passi d'Argento [30], applicando la proporzionalità osservata nelle ultime quattro stagioni influenzali. Quindi, la protezione nella popolazione ad alto rischio di complicanze è stata stimata pari al 68,8%, contro il 51,8% di quella a basso rischio (Tabella I). In Tabella II viene mostrato il riepilogo di come la popolazione 65+ si distribuisce per rischio di complicanza e adesione vaccinale.

Scenari a confronto e market share

L'analisi di impatto sul budget ha considerato gli attuali vaccini approvati e distribuiti alle Regioni per la profilassi dell'influenza, ossia il vaccino antinfluenzale quadrivalente standard (QIV-SD), il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (QIV-HD) e il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (aQIV). Relativamente al vaccino quadrivalente standard, si fa riferimento ai vaccini prodotti su colture in uova embrionate di pollo. Non è stata analizzata la possibilità di utilizzo di altri vaccini commercializzati in Italia, come per esempio i vaccini antinfluenzale quadrivalenti a dosaggio standard prodotti su coltura cellulare, in quanto questi hanno un minimo impatto sul mercato attuale e attualmente non è possibile ipotizzare l'evoluzione futura del loro utilizzo negli anziani. Di conseguenza, è plausibile fare riferimento al vaccino quadrivalente standard, considerando sotto questo gruppo tutti quelli a dosaggio standard e non adiuvati, contraddistinti, inoltre, da paragonabile efficacia clinica.

	Popolazione		Fonte
	%	N.	
Popolazione 65+	100	14.046.359	[28]
Condizione di salute della popolazione target			[29]
• senza patologia cronica (basso rischio)	17,4	2.444.066	
• con almeno una patologia cronica (alto rischio)	82,6	11.602.293	
Copertura vaccinale per categoria di rischio:			[30]
• Basso rischio	51,82	1.266.559	
• Alto rischio	68,85	7.987.881	

Tabella I. Riepilogo dei dati per il flusso epidemiologico

	Non vaccinati (n.)	Vaccinati (n.)	Totale (n.)
Basso rischio	1.177.507	1.266.559	2.444.066
Alto rischio	3.614.412	7.987.881	11.602.293
Totale	4.791.919	9.254.440	14.046.359

Tabella II. Riepilogo della popolazione simulata sulla base della popolazione residente 65+, della quota di anziani affetti da patologie croniche e del tasso di copertura vaccinale

Nell'analisi di base la distribuzione dei pazienti tra i vaccini nello scenario passato, quindi senza aQIV tra le alternative a disposizione, è stata definita sulla base dei consumi osservati durante la stagione influenzale 2020/2021, escludendo le quote già attribuite ad aQIV e QIV-HD. Nello scenario presente, invece, le quote attribuite ipoteticamente ad aQIV e QIV-HD si sostituiscono a quelle dell'altro vaccino standard. La Tabella III mostra le percentuali di utilizzo dei vaccini a disposizione nello scenario passato e presente.

Nell'analisi di scenario è stato confrontato lo scenario presente, in cui aQIV è già presente tra le alternative a disposizione e le quote sono ugualmente distribuite, con lo scenario futuro, in cui è stato previsto un incremento prevalente delle quote di aQIV, a discapito di QIV-STD, mentre le quote di QIV-HD è stato assunto rimanessero costanti (Tabella III).

Vaccino	Market share (%)			
	Analisi di base		Analisi di scenario	
	Scenario passato	Scenario presente	Scenario presente	Scenario futuro
QIV-STD	100,0	30,0	30,0	20,0
aQIV	0,0	65,0	65,0	75,0
QIV-HD	0,0	5,0	5,0	5,0

Tabella III. Distribuzione annuale dei vaccini negli scenari a confronto nell'analisi di base e nell'analisi di scenario

aQIV = vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato; QIV-HD = vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio; QIV-STD = vaccino antinfluenzale quadrivalente standard

Storia dell'influenza nella popolazione non vaccinata

In assenza di un dato relativo al contesto italiano, il numero di episodi influenzali che si verificano nella popolazione non vaccinata nel corso di una stagione influenzale è stato calcolato applicando il dato di *attack rate* estrapolato dallo studio meta-analitico di Somes e colleghi [31]. La metanalisi ha incluso 32 studi che rispondevano ai criteri di inclusione, tra i quali la raccolta dei casi di influenza confermata in laboratorio; tuttavia, solo tre riportavano dati sulla popolazione anziana. L'*attack rate*, stimato all'interno della popolazione non vaccinata oltre i 64 anni è risultato pari al 7,2% (IC95%: 4,3-12,0%).

Le probabilità di complicanze e morte legate alla sindrome influenzale nella popolazione non vaccinata 65+ (i.e., ospedalizzazione per influenza o polmonite, ospedalizzazione per complicanze respiratorie, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca – CHF) sono state tratte da una precedente valutazione sull'impatto della vaccinazione antinfluenzale in termini di esiti clinici e di costo in 25 Paesi dell'Unione Europea, tra cui l'Italia [32]. Per la frequenza delle ospedalizzazioni per sindromi coronariche acute (ACS) ed eventi cardiovascolari (CVA) sono stati utilizzati i dati presenti in uno studio caso-controllo condotto in Spagna nel corso della stagione influenzale 2004-2005 [33]. Nello specifico, la probabilità per evento di ACS e CVA è stata ottenuta come prodotto dello specifico tasso di evento, stimato dagli Autori sui dati osservati in un periodo compreso durante la stagione influenzale (settimane 7-14 per ACS e 3-10 per CVA), e il tasso di ILI medio, a sua volta ottenuto digitalizzando la curva epidemica nella stessa stagione influenzale, nell'ipotesi di un tasso di eventi (ACS, CVA e ILI) costante nel tempo (Tabella IV).

Eventi	Tassi di base (per 100 persone)	RR					
		QIV-STD		QIV-HD		aQIV	
		Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio
Influenza/ILI	7,20	0,59	0,59	0,45	0,45	0,39	0,39
Ricovero per Influenza e/o polmonite	0,14	0,50	0,74	0,45	0,66	0,43	0,64
Ricovero per complicanze respiratorie	0,46	0,84	0,85	0,78	0,80	0,76	0,78
Ricovero per CHF	0,10	0,79	0,92	0,72	0,89	0,69	0,88
Ricovero per ACS	0,27	0,85	0,85	0,80	0,80	0,77	0,77
Ricovero per CVA	0,43	0,84	0,84	0,78	0,78	0,76	0,76
Mortalità	0,10	0,65	0,39	0,53	0,18	0,48	0,09

Tabella IV. Probabilità di evento nella popolazione 65+ non vaccinata (tassi di base) ed effetto, espresso come risk ratio, dei vaccini (standard, alta dose e adiuvato) per la popolazione 65+ ad alto e a basso rischio di complicanza

ACS = sindrome coronarica acuta; aQIV = vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; Influenza = influenza confermata in laboratorio; ILI = influenza-like illness; QIV-HD = vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio; QIV-STD = vaccino antinfluenzale quadrivalente standard; RR = risk ratio

Efficacia vaccinale

I dati di efficacia del vaccino tradizionale sono stati estrapolati dalla metanalisi di Rivetti e colleghi [34], che ha esaminato studi di confronto (randomizzati, quasi-randomizzati, studi di coorte e caso-controllo) che avevano nell'obiettivo la valutazione dell'efficacia del vaccino nella prevenzione dei casi di ILI, nella riduzione delle ospedalizzazioni per complicanze respiratorie ed eventi di insufficienza cardiaca e la mortalità nella popolazione con almeno 65 anni.

Per quanto riguarda il vaccino quadrivalente adiuvato e quello quadrivalente ad alto dosaggio, il dato di efficacia è stato ricavato dalla letteratura, sebbene i dati di efficacia clinica fossero dimostrati con il vaccino adiuvato e ad alto dosaggio trivalente. Tuttavia, la dimostrazione di non inferiorità delle formulazioni quadrivalenti contro quelle trivalenti consentono, mediante gli studi di *immunobridging*, di trasferire i dati degli studi clinici e osservazionali condotti sul trivalente alla formulazione quadrivalente come alternativa agli studi di efficacia [19,35,36].

Il dato di efficacia relativa del vaccino adiuvato *versus* quello standard contro i casi di influenza confermata in laboratorio è stato ottenuto da una metanalisi che includeva studi di *real-world evidence* in cui l'*effectiveness* relativa per l'influenza risultava pari al 34,6% (IC 95%: 2,0-66,0) [21].

Il dato di efficacia relativa del vaccino ad alto dosaggio *versus* quello standard contro i casi di influenza confermata in laboratorio è stato ottenuto dallo studio di Diaz Granados e colleghi [22], che ha dimostrato una maggiore *efficacy* per la prevenzione dell'influenza nei soggetti 65+ (+24,2%; IC95%: 9,7-36,5).

Da una recente metanalisi condotta da Coleman e colleghi sono stati ricavati i benefici relativi di aQIV *versus* QIV-STD e QIV-HD nel prevenire le visite mediche, ricoveri o visite al pronto soccorso correlate ad influenza. Nello specifico, l'effetto *pooled* stimato è risultato in un aumento del 13,7% (IC95%: 3,1-24,2) e del 3,2% (IC95%: -2,5-8,9) *versus* QIV-STD e QIV-HD, rispettivamente [20].

La riduzione di ospedalizzazioni per ACS e CVA del vaccino adiuvato è stata stimata a partire dai tassi di evento osservati nel periodo di follow-up dello studio di Puig-Barberà e colleghi [33] e proiettati all'intera stagione influenzale, nell'assunzione conservativa che il vaccino sia efficace sugli eventi solo nei periodi di picco influenzale, mentre al di fuori di questi non si determini un differenziale tra il gruppo vaccinato e quello non vaccinato. Le probabilità di evento ACS e CVA sono state calcolate come prodotto del tasso di evento specifico e il tasso di ILI medio, la stessa modalità già adottata per la popolazione non vaccinata.

In mancanza di un dato osservato e riportato in letteratura, nella popolazione vaccinata con uno dei vaccini a disposizione, il tasso di eventi (ospedalizzazione per CHF, ACS, CVA e decessi) è stato stimato mediante interpolazione lineare del numero di eventi (ospedalizzazione o morte) e il numero di ILI osservato tra i vaccinati con uno dei vaccini per cui è disponibile il dato e i non vaccinati. L'equazione della retta ottenuta è quindi stata usata per calcolare il tasso di evento in funzione del numero di ILI (Figura 1S del Materiale Supplementare). In Tabella IV vengono riportati i tassi di evento e i RR ottenuti dalla letteratura o calcolati sulla base dei dati di efficacia relativa o di assunzioni appena descritte.

Costi

I costi sono stati valutati secondo la prospettiva del SSN. Per tale ragione sono state selezionate solo le voci di costo riguardanti i costi sanitari diretti a carico dell'ente nazionale. In particolare, sono stati considerati i costi di acquisizione e somministrazione dei vaccini, le visite presso il medico di medicina generale (MMG), il trattamento farmacologico dell'influenza senza ricovero e le ospedalizzazioni dovute alle complicanze dell'influenza (Tabella V).

I costi dei vaccini sono stati valorizzati attraverso la media dei prezzi di aggiudicazione nelle gare di appalto nell'ultimo anno prima della presente pubblicazione (2021-2022) [37].

I costi di somministrazione sono stati valorizzati sulla base del luogo di somministrazione (ambulatorio del MMG, Centri Vaccinali delle ASL o altre strutture). La quota di somministrazione specifica per struttura è stata ottenuta utilizzando le informazioni dell'indagine conoscitiva svolta da Pontrelli e colleghi nelle ASL italiane [38] in riferimento alla campagna vaccinale 2002-2003. Lo studio ha stimato che il 69,3% delle somministrazioni in Italia avviene presso i MMG. Il costo di somministrazione specifico è stato considerato pari alla somma del costo di una visita ambulatoriale/domiciliare [39], attualizzato al 2022, e dell'incentivo per il MMG previsto, su base locale, per ogni vaccinazione eseguita dal medico, al fine di favorire il raggiungimento della copertura prevista dal Piano Sanitario Nazionale. La quota

Voce di costo	Costo medio (€)	Fonte
aQIV	15,00	Media gare regionali [37]
QIV-STD	6,90	Media gare regionali [37]
QIV-HD	25,00	Media gare regionali [37]
Somministrazione vaccino	20,95	Calcolo ¹
• Costo MMG	19,84	Progetto DYSCO, 2003 [39] attualizzato tramite HICP [45]
• Incentivo MMG	6,16	[48]
• Somministrazione ASL/altro	9,53	Elaborazione da Colombo, 2003 [40] e attualizzato tramite HICP [45]
Costo per visita MMG	19,84	Progetto DYSCO, 2003 [39] attualizzato tramite HICP [45]
Terapia farmacologica (per caso di Influenza/ILI)	8,77	Dal Negro, 2018 [6] attualizzato tramite HICP [45]
Ricovero per influenza o polmonite	3.468,46	Media pesata per SDO [47] di DRG 68, 69, 79, 80, 89, 90, 421 [43]
Ricovero per complicanza respiratoria	3.537,25	Media pesata per SDO [47] di DRG 68, 69, 79, 80, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 101, 102 [43]
Ricovero per CHF	3.052,00	DRG 127 [43]
Ricovero per ACS	3.319,34	Media pesata per SDO [47] di DRG 14, 15 [43]
Ricovero per CVA	3.755,55	Media pesata per SDO [47] di DRG 121, 122, 123, 140, 144, 145 [43]

Tabella V. Costi unitari per risorsa sanitaria

¹ (Costo MMG: € 19,84 + Incentivo MMG: € 6,16)* Adesione campagna per MMG: 69,31% + Costo somministrazione ASL: €9,53* Adesione campagna ASL: 30,69%

² Somministrazione via ASL, include 5 min di medico e infermiere

ACS = sindrome coronarica acuta; aQIV = vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; DRG = *Diagnosis Related Groups*; HICP = *Harmonised Index of Consumer Prices*; Influenza = influenza confermata in laboratorio; ILI = *influenza-like illness*; MMG = medico di medicina generale; QIV-HD = vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio; QIV-STD = vaccino antinfluenzale quadrivalente standard; SDO = schede di dimissione ospedaliera

restante è stata distribuita presso i Centri Vaccinali delle ASL, o presso altre strutture, come ospedali, case circondariali o riposo, aeroporti, e servizi di medicina del lavoro e caserme. Il costo è stato stimato sulla base del valore monetario attribuibile a cinque minuti di prestazione di un infermiere professionale e di un medico specialista, ottenuto dalla pubblicazione di Colombo e colleghi [40] e attualizzato al 2022.

Il costo per la gestione dell'influenza senza complicazioni ha preso in considerazione la percentuale di pazienti con sindrome influenzale che si rivolge al MMG che risulta essere del 60%: di questi il 66% riceve una visita domiciliare e il restante 34% una visita ambulatoriale [41,42]. La valorizzazione è avvenuta sulla base della durata media di una visita e del costo orario per il SSN [43].

Per il trattamento farmacologico dell'influenza/ILI sono stati valorizzati i costi relativi al consumo di antibiotici nella terapia profilattica per le sovra-infezioni, corticosteroidi e farmaci per aerosol, escludendo i farmaci utilizzati per la terapia sintomatica dell'influenza di fascia C (paracetamolo, FANS, prodotti antitosse) e quindi non rimborsati dal SSN. Non sono stati considerati i farmaci antivirali, in quanto il loro uso di routine nella terapia delle sindromi influenzali non è raccomandato dalle linee guida italiane [44].

I costi relativi al trattamento farmacologico delle complicanze sono stati stimati nel lavoro di Dal Negro e colleghi [6] e sono stati attualizzati al 2022.

Le attualizzazioni hanno utilizzato gli indici armonizzati dei prezzi di consumo (*Harmonised Index of Consumer Prices*, HICP) [45].

I costi a carico del SSN, determinati dalle ospedalizzazioni causate dall'influenza, sono stati calcolati sulla base *Diagnosis Related Groups* (DRG, Raggruppamenti omogenei di diagnosi) [43]. I codici DRG utilizzati sono stati selezionati sulla base dei codici di dimissione ospedaliera ICD-CM riportati nella letteratura da cui è stata tratta la frequenza basale degli eventi di ospedalizzazione [27,33,46]. Dal momento che ciascuna categoria di ospedalizzazioni considerata fa riferimento a più di un DRG, questi sono stati pesati in base alla frequenza relativa registrata nelle schede di dimissione ospedaliera della popolazione 65+ [47].

Analisi di sensibilità

Le incertezze dei parametri di input e il loro effetto sui risultati sono stati esplorati tramite un'analisi di sensibilità deterministica (DSA). Tali parametri sono stati fatti variare uno per

volta entro un range di un valore pari al $\pm 20\%$ dell'analisi di base o utilizzando gli estremi dell'intervallo di confidenza al 95% del dato, quando disponibile, mentre tutti gli altri sono stati mantenuti stabili.

Con la DSA vengono così valutati gli effetti prodotti da variazioni di input clinici, come i tassi di efficacia dei vaccini sul numero di eventi di influenza e ricoveri, epidemiologici, come la numerosità della popolazione e la copertura vaccinale, ed economici, come il prezzo del vaccino o il costo di un ricovero come conseguenza di complicanza dovuta all'influenza, sul risultato del budget impact.

RISULTATI

Nello scenario presente dell'analisi di base, si stima che circa 6 milioni di italiani 65+ abbiano ricevuto aQIV, di cui quasi 5,2 milioni ad alto rischio di complicanze, mentre 463 mila hanno ricevuto QIV-HD (Tabella VI).

Il costo della vaccinazione antinfluenzale con aQIV è stimabile in circa € 216,2 milioni (Tabella IS del Materiale Supplementare), mentre quello stimato per QIV-HD è di € 21,3 milioni. Il budget assoluto complessivo a 1 anno dello scenario presente è quan-

Popolazione (n.)	Analisi di base		Analisi di scenario	
	Scenario passato	Scenario presente	Scenario presente	Scenario futuro
Non vaccinata				
Basso rischio	1.177.507	1.177.507	1.177.507	1.177.507
Alto rischio	3.614.412	3.614.412	3.614.412	3.614.412
QIV-STD				
Basso rischio	1.266.559	379.968	379.968	253.312
Alto rischio	7.987.881	2.396.364	2.396.364	1.597.576
aQIV				
Basso rischio	-	823.263	823.263	949.919
Alto rischio	-	5.192.123	5.192.123	5.990.911
QIV-HD				
Basso rischio	-	63.328	63.328	63.328
Alto rischio	-	399.394	399.394	399.394

Tabella VI. Distribuzione della popolazione simulata sulla base della popolazione residente 65+, della quota di anziani affetti da patologie croniche, del tasso di copertura vaccinale e della quota di mercato dei vaccini negli scenari a confronto nell'analisi di base e nell'analisi di scenario

aQIV = vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato; QIV-HD = vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio; QIV-STD = vaccino antinfluenzale quadrivalente standard

	Analisi di base			
	Scenario passato – A (€)	Scenario presente – B (€)	Differenza – B-A (€)	Differenza relativa – B-A (%)
Vaccinazione	257.691.177	314.791.072	57.099.895	22,16
Trattamento influenza/ILI	15.260.446	13.334.219	-1.926.227	-12,62
Ospedalizzazioni	616.343.952	592.229.951	-24.114.001	-3,91
Totale	889.295.576	920.355.242	31.059.666	3,49
	Analisi di scenario			
	Scenario presente – C (€)	Scenario futuro – D (€)	Differenza – D-C (€)	Differenza relativa – D-C (%)
Vaccinazione	314.791.072	322.287.168	7.496.096	2,38
Trattamento influenza/ILI	13.334.219	13.053.006	-281.213	-2,11
Ospedalizzazioni	592.229.951	588.712.585	-3.517.366	-0,59
Totale	920.355.242	924.052.759	3.697.517	0,40

Tabella VII. Risultati del budget impact

Influenza = influenza confermata in laboratorio; ILI = influenza-like illness

Analisi di base				
	Scenario passato – A (n.)	Scenario presente – B (n.)	Differenza – B-A (n.)	Differenza relativa – B-A (%)
Influenza/ILI	738.147	644.975	-93.171	-12,6
Ricoveri per Influenza e/o polmonite	15.508	14.662	-846	-5,5
Ricoveri per complicanze respiratorie	58.726	56.507	-2.219	-3,8
Ricoveri per CHF	13.057	12.751	-307	-2,3
Ricoveri per ACS	34.343	33.054	-1.289	-3,8
Ricoveri per CVA	53.516	51.354	-2.162	-4,0
Morti	8.863	7.023	-1.841	-20,8
Analisi di scenario				
	Scenario presente – C (€)	Scenario futuro – D (€)	Differenza – D-C (€)	Differenza relativa – D-C (%)
Influenza/ILI	644.975	631.373	-13.602	-2,1
Ricoveri per Influenza e/o polmonite	14.662	14.539	-123	-0,8
Ricoveri per complicanze respiratorie	56.507	56.183	-324	-0,6
Ricoveri per CHF	12.751	12.706	-45	-0,4
Ricoveri per ACS	33.054	32.866	-188	-0,6
Ricoveri per CVA	51.354	51.039	-316	-0,6
Morti	7.023	6.754	-269	-3,8

Tabella VIII. Eventi totali ed evitati nella popolazione simulata nell'analisi di base e nell'analisi di scenario

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; Influenza = influenza confermata in laboratorio; ILI = influenza-like illness

tificato in € 920,4 milioni, di cui € 314,8 milioni dovuti alla vaccinazione antinfluenzale (Tabella VII).

L'incremento di budget annuale atteso per costi sanitari risulta di € 31,0 milioni (+3,49%), rispetto allo scenario passato. Inoltre, dai risultati dell'analisi di budget impact emerge che l'incremento di costo dovuto alla vaccinazione (€ 57,1 milioni) è parzialmente compensato da una riduzione della spesa per la gestione delle complicanze della malattia influenzale, pari a € 26,0 milioni (Tabella VII). Infatti, si stima che la vaccinazione con la formulazione quadrivalente adiuvata contribuisca, insieme all'utilizzo della formulazione ad alto dosaggio, a evitare 93.171 eventi di influenza/ILI, 6.822 ospedalizzazioni e 1.841 morti correlabili ad influenza (Tabella VIII). L'impatto dovuto alla sola formulazione aQIV è quantificabile in un costo per la vaccinazione di € 48,8 milioni, ma con un risparmio di costi per visite e ricoveri di € 24,7 milioni.

Nell'analisi di scenario un costo incrementale dovuto alla vaccinazione stimato in € 7,5 milioni (+2,38%) (Tabella VII) è associato allo scenario futuro. Tuttavia, tale costo addizionale è in parte compensato da un risparmio di risorse sanitarie dovuto agli eventi evitati di infezione per influenza/ILI (-13.602), di complicanze che obbligano il ricovero ospedaliero per la loro gestione (-995) e di morti (-269), rispetto allo scenario presente in cui il 30% dei residenti 65+ riceve il vaccino standard (Tabella VIII). Complessivamente il nuovo impatto sul budget è stimato in € 3,7 milioni (+0,40%) (Tabella VII).

Analisi di sensibilità

I risultati ottenuti da ogni simulazione sono presentati usando un diagramma a tornado: le variabili sono ordinate verticalmente, in modo che le barre più lunghe compaiano in cima al grafico. Le barre più ampie rappresentano gli argomenti che maggiormente contribuiscono alla variabilità degli esiti (Figura 2).

Il prezzo del vaccino antinfluenzale aQIV è la variabile che influenza maggiormente il risultato finale in negativo, con conseguente incremento del differenziale di costo tra i due scenari, sia nell'analisi di base sia nell'analisi di scenario – è un costo ricorrente attribuito alla maggior porzione di pazienti. Invece, l'effetto di riduzione delle infezioni del vaccino standard – quando il RR è più vicino a 1 – e l'incremento del tasso di influenza sono le variabili che maggiormente riducono l'impatto sul budget (effetto positivo) – il trend è comune in entrambe le analisi, di base e di scenario.

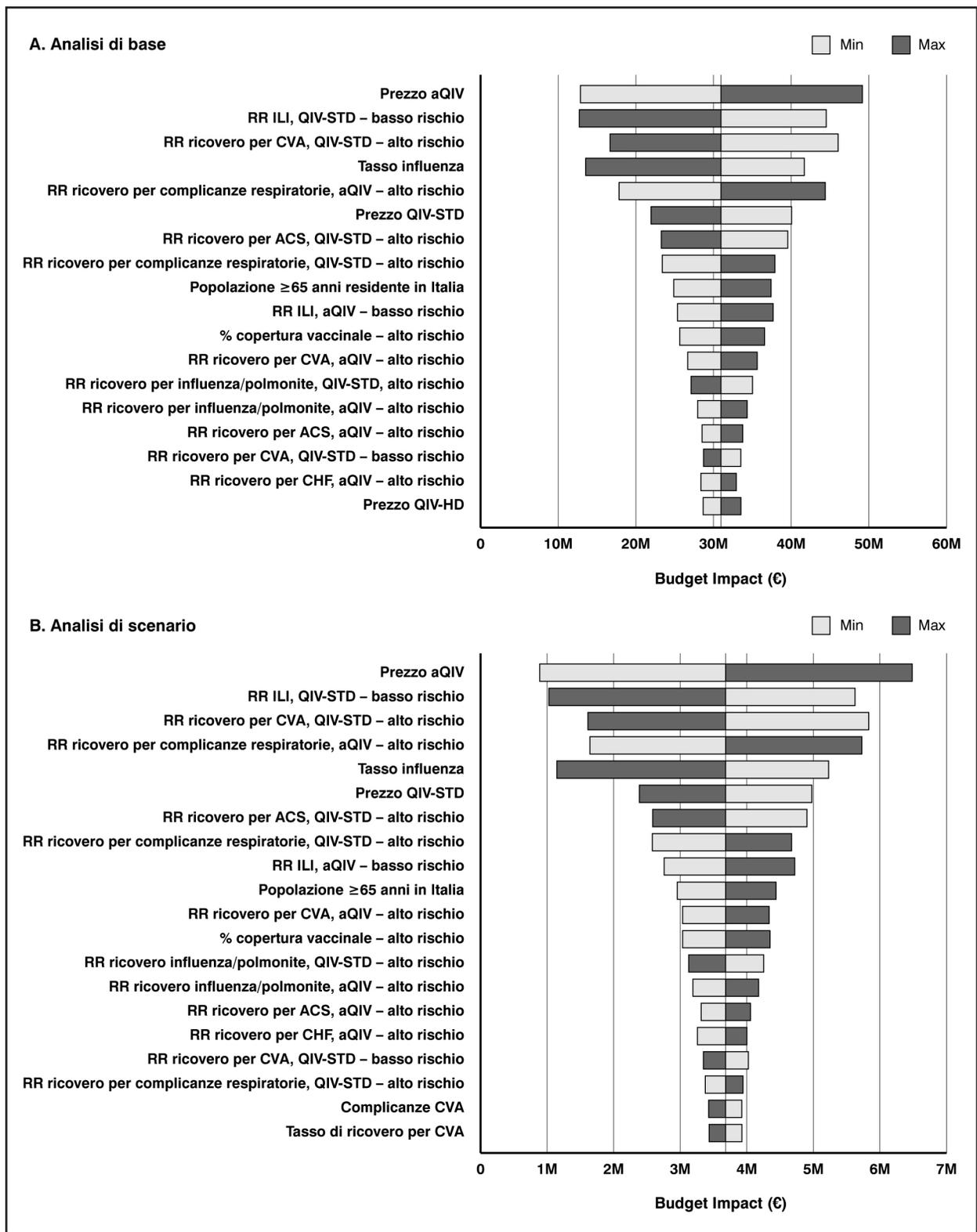


Figura 2. Diagramma a tornado: analisi di sensibilità deterministica A) analisi di base B) analisi di scenario
 ACS = sindrome coronarica acuta; aQIV = vaccino quadrivalente adiuvato; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari;
 Influenza = influenza confermata in laboratorio; ILI = influenza-like illness; QIV-HD = vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio; QIV-STD =
 vaccino antinfluenzale quadrivalente standard; RR = risk ratio

DISCUSSIONE

La vaccinazione influenzale rappresenta lo strumento più efficace per evitare complicanze, ospedalizzazioni e decessi associati alla malattia. Bisogna ricordare come per appropriatezza si intende la misura di quanto un intervento sia adeguato rispetto sia alle caratteristiche del paziente, sia al contesto sanitario e pertanto si debbano considerare molteplici aspetti, tra cui quelli clinici ed economici. Pertanto, la disponibilità di diversi tipi di vaccini, con outcome di

efficacia e immunogenicità diversi nelle diverse fasce d'età e popolazioni a rischio, impone un'attenta valutazione al fine di offrire il vaccino più adeguato.

I soggetti con età 65+ rappresentano una delle categorie più a rischio di sviluppare complicanze dell'influenza e per le quali la vaccinazione è fortemente raccomandata. Ciononostante, in questa fascia di popolazione il tasso di copertura vaccinale si attesta rispettivamente al 70% e al 50% negli anziani con e senza patologie croniche [30]. Entrambe le percentuali sono ampiamente al di sotto del 95%, che rappresenta l'obiettivo di copertura ottimale individuato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale per gli over 65enni [24]. In quest'ottica, e con l'obiettivo di aumentare i tassi di vaccinazione nella popolazione anziana, è importante individuare il vaccino più appropriato che permette di ottimizzare i benefici in termini di salute, ridurre i costi a carico del SSN e migliorare la qualità dei servizi sanitari, preservandone la sostenibilità [49].

A tal proposito è importante sottolineare che per la stagione influenzale 2022/2023, analogamente a quanto emanato dal Ministero della Salute [4] e dal comitato americano dell'ACIP [25], anche il *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (UK) [50] e l'*Australian Technical Advisory Group On Immunisation* [51] sottolineano la maggior efficacia, nella fascia d'età 65+ anni, delle formulazioni di vaccini antinfluenzali potenziati (aQIV e QIV-HD), rispetto al vaccino standard, ma non raccomandano l'utilizzo di un vaccino rispetto a un altro [4,25,50,51].

Le analisi di impatto sul budget rappresentano una parte essenziale delle valutazioni economiche degli interventi sanitari [52]. I risultati della presente analisi di impatto sul budget forniscono importanti evidenze sull'introduzione del vaccino antinfluenzale aQIV nella popolazione anziana in Italia, in quanto evidenziano come i maggiori costi di acquisizione e somministrazione associati alle formulazioni potenziate, rispetto a QIV-STD, siano in parte compensati da una riduzione degli episodi di influenza e ILI (-93.171 casi), dei ricoveri per influenza e per complicanze respiratorie o cardiache (-6.823 ospedalizzazioni) e dei decessi (-1.841 morti), e ad un conseguente risparmio economico. Rispetto a uno scenario passato, in cui era disponibile solo il vaccino antinfluenzale QIV-STD, infatti, l'introduzione di aQIV (65% delle quote di mercato), e di una piccola quota di QIV-HD (5%), ha permesso di risparmiare € 1,9 milioni associati al trattamento degli episodi di influenza e ILI e € 24 milioni associati alle ospedalizzazioni.

Il reale impatto del vaccino adiuvato è stato valutato nell'analisi di scenario, in cui nello scenario futuro è stata ipotizzata l'acquisizione da parte di aQIV di ulteriori quote di mercato di QIV-STD, mentre le quote di QIV-HD sono rimaste costanti. Tale simulazione stima una riduzione di 13.602 casi di influenza e ILI e 996 ospedalizzazioni in meno, con un risparmio complessivo dovuto all'utilizzo di aQIV pari a € 3,8 milioni.

Questi risultati sono in linea con quelli ottenuti in precedenti valutazioni economiche, che hanno associato l'utilizzo della formulazione adiuvata (sia trivalente che quadrivalente) negli anziani a un profilo economico e di costo-efficacia favorevole, rispetto alla non vaccinazione, e ai vaccini QIV-STD e QIV-HD [12,53-55].

La presente analisi presenta alcuni limiti, innanzitutto, è stata condotta solo nella prospettiva del SSN e non tiene conto di tutti i costi sanitari a carico del cittadino, sia diretti, come per esempio la spesa per le visite private o per l'acquisto di farmaci di fascia C per la terapia sintomatica dell'influenza, che indiretti, come la perdita di produttività. L'esclusione di questi costi dall'analisi determina una sottostima dell'impatto della vaccinazione che, riducendo gli eventi e le complicanze dell'influenza, permetterebbe un notevole risparmio della spesa a carico dei cittadini e della società.

Un altro limite riguarda le diverse fonti dei dati di efficacia di aQIV e QIV-HD *versus* QIV-STD. Infatti, mentre per QIV-HD è disponibile uno studio clinico randomizzato (RCT) [22], l'efficacia della formulazione adiuvata deriva da una metanalisi che comprendeva solo studi *real-world* [21]. Nella valutazione dell'efficacia dei vaccini antinfluenzali, i risultati degli studi *real-world* forniscono un contributo importante generando evidenze in condizioni reali, applicate a diverse stagioni influenzali e in diversi contesti assistenziali. Tali studi infatti riflettono la reale misura con i cui i vaccini riducono nel tempo il *burden* di malattia e forniscono dati relativi alla possibile *cross-protection* contro ceppi virali circolanti *non-matching*.

Inoltre, a differenza degli RCT, che prevedono criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti che spesso non permettono l'arruolamento delle categorie più a rischio, valutano l'efficacia del vaccino su una popolazione ampia che presenta diversi livelli di rischio di infezioni e differenti outcome di malattia. Pertanto, mentre l'utilizzo di RCT è importante, soprattutto in fase pre-autorizzativa, per stimare il profilo di efficacia e sicurezza dei vaccini, la ricchezza e il dettaglio dei dati *real-world* forniscono un supporto strategico nell'attuazione di politiche vaccinali più appropriate [26].

Altri limiti dell'analisi riguardano l'assenza di dati puntuali relativi alla riduzione di eventi nella popolazione vaccinata *versus* non vaccinata specifica per vaccino e che ha portato a stimare i rischi relativi per assunzione, mentre in mancanza di stime relative alla realtà italiana, il tasso di infezione nella popolazione non vaccinata è stato tratto dalla metanalisi di Simes [31] che comprendeva 32 studi condotti a livello internazionale.

Considerati i limiti della presente analisi è importante sottolinearne anche i punti di forza. Innanzitutto, la solidità e l'affidabilità dei dati di input utilizzati, in quanto le stime di efficacia dei vaccini considerate comprendono solo i casi di influenza confermata in laboratorio e provengono da RCT, studi di coorte o revisioni e metanalisi pubblicate in letteratura. Inoltre, il confronto tra aQIV e QIV-STD, sebbene limitatamente ai casi di infezione e ospedalizzazioni per influenza, è stato condotto utilizzando dati di *effectiveness* che, come illustrato in precedenza, forniscono evidenze più complete e più aderenti alla realtà, rispetto ai risultati degli RCT. Di conseguenza, il presente lavoro può risultare un valido strumento di previsione economica e coerente con il suo obiettivo primario, ossia di valutazione dell'impatto del vaccino aQIV, secondo la prospettiva del SSN. Infatti, nell'analisi di base si osserva una riduzione dei casi di influenza, e dei ricoveri a essa associati, per effetto della sostituzione del vaccino antinfluenzale QIV-STD con aQIV e QIV-HD. Viceversa, nell'analisi di scenario le differenze di costi sono attribuibili solo ad aQIV e permettono di stimare l'impatto sul SSN associato a un ulteriore aumento della sua diffusione sul mercato, in quanto le quote di pazienti che ricevono QIV-HD restano costanti nei due scenari a confronto.

CONCLUSIONI

L'utilizzo del vaccino antinfluenzale aQIV nella popolazione italiana 65+ è associato a una riduzione degli episodi di influenza e ILI, dei ricoveri per influenza e per complicanze respiratorie o cardiache e dei decessi. I maggiori costi di acquisizione e somministrazione sono pertanto in parte compensati dal miglioramento degli outcome clinici e dal conseguente risparmio di risorse sanitarie. Nell'ottica di aumentare i tassi di copertura vaccinale, aQIV rappresenta una valida alternativa per la prevenzione di morbilità e mortalità legate all'influenza nella popolazione anziana, in virtù sia della sua formulazione, specificamente disegnata per migliorare l'immunogenicità e l'efficacia nei soggetti anziani, sia dell'impatto sostenibile sulle risorse del SSN.

Conflicts of interest

VB received grants from MSD, GSK, Pfizer, Seqirus, Moderna, Janssen and Sanofi for taking part in advisory boards, expert meetings, for acting as speaker and/or organizer of meetings/congresses. MB is an employee of AdRes, which has received project funding from Seqirus Srl. for the development of this analysis.

Funding

This analysis was unconditionally funded by Seqirus Srl.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Influenza. Disponibile su <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza> (ultimo accesso luglio 2022)
2. Federici C, Cavazza M, Costa F, Jommi C. Health care costs of influenza-related episodes in high income countries: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202787; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202787>
3. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Disponibile su [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (ultimo accesso luglio 2022)
4. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023. Disponibile su https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.js?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5943 (ultimo accesso luglio 2022)
5. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*. 2019;88:127-134; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>

6. Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-LSs) in Italy: Results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general population. *Respir Med.* 2018;141:144-149; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.001>
7. Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin.* 2011;7 Suppl:217-225; <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14607>
8. Gasparini R, Lucioni C, Mazzi S, et al. Valutazione economica del vaccino antinfluenzale adiuvato con i virosomi in Italia nella popolazione anziana. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles.* 2013;15(3):101-10
9. Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ.* 2004;329(7467):660; <https://doi.org/10.1136/bmj.38198.594109.AE>
10. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006;24(8):1159-1169; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>
11. Giacchetta I, Primieri C, Cavalieri R, Domnich A, de Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(2):351-365; <https://doi.org/10.1111/irv.12925>
12. Calabrò GE, Boccalini S, Panatto D, et al. The New Quadrivalent Adjuvanted Influenza Vaccine for the Italian Elderly: A Health Technology Assessment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4166; <https://doi.org/10.3390/ijerph19074166>
13. Puig Barberà J, González Vidal D. MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine: an improved interpandemic influenza vaccine for vulnerable populations. *Expert Rev Vaccines.* 2007;6(5):659-665; <https://doi.org/10.1586/14760584.6.5.659>
14. Bartoszko J, Loeb M. The burden of influenza in older adults: meeting the challenge. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(3):711-717; <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01279-3>
15. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine.* 2007;25(39-40):6852-62; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.07.027>
16. Estratto determina AAM/A.I.C. n. 46 del 12 maggio 2020. Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Efluelda». GU Serie Generale n.125 del 16-05-2020
17. Efluelda® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
18. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 30 luglio 2020. Classificazione, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Fluad Tetra», approvato con procedura centralizzata. GU Serie Generale n.199 del 10-08-2020
19. Fluad® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
20. Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15(6):813-23; <https://doi.org/10.1111/irv.12871>
21. Calabrò GE, Boccalini S, Bonanni P, et al. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del Vaccino Antinfluenzale Quadrivalente Adiuvato: Fluad Tetra. *QJPH* 2021;10:1-168
22. Diaz Granados 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(7):635-45; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
23. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;122:855-63; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048>
24. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale – PNPV 2017-2019. Disponibile su https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (ultimo accesso luglio 2022)

25. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(1):1-28; <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7101a1>
26. Ferrara P, Mantovani LG. The Importance of Real-World Evidence in Understanding Influenza Vaccine Effectiveness. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways.* 2022;23(1):29-32; <https://doi.org/10.7175/fe.v23i1.1522>
27. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk 9. senior citizens. *Arch Intern Med.* 1998;158:1769-76
28. DemoISTAT. Disponibile su <https://demo.istat.it/> (ultimo accesso luglio 2022)
29. Istat. Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari - anno 2005. Italia. Disponibile on line all'in15. dirizzo http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070302_00/ (ultimo accesso luglio 2022)
30. Ministero della Salute. Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio V. Passi d'Argento. Consultabile all'indirizzo <https://www.epicentro.it/passiargento/ARG017/I.B.aspx> (ultimo accesso luglio 2022)
31. Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36(23):3199-3207; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.063>
32. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine.* 2006;24(47-48):6812-6822; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>
33. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine.* 2007;25(42):7313-7321; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.039>
34. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004876; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004876.pub2>
35. Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK; QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2019;37(39):5825-5834; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.016>
36. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine.* 2020;38(2):242-250; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021>
37. Data on file
38. Pontrelli G, Bella A, Salmaso S. Indagine sugli aspetti organizzativi della campagna stagionale di vaccinazione 36. antinfluenzale. *Bollettino Epidemiologico Nazionale - Notiziario ISS* 2004; 17
39. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, Viscarra C, et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici.* 2003;4:109-14; <https://doi.org/10.7175/fe.v4i2.773>
40. Colombo GL, Muzio A, Longhi A. Valutazione economica di Infliximab (Remicade40.®) vs Etanercept (Enbrel®) nel trattamento dell'artrite reumatoide. *Farmeconomia e percorsi terapeutici.* 2003;4:77-86; <https://doi.org/10.7175/fe.v4i2.771>
41. Sessa A, Bettoncelli G, D'Ambrosio G, et al. Lo studio 606: l'influenza ai raggi X. 41. *Rivista SIMG* 2002, n. 2
42. Aballéa S, Chancellor J, Martin M, et al. The cost-effectiveness of influenza vaccination for people aged 50 to 64 years: an international model. *Value Health.* 2007;10(2):98-116; <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00157.x>

43. Ministero della Salute. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Decreto 10/2012 pubblicato in GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013
44. SNLG – Sistema Nazionale per le Linee Guida. LINEA GUIDA: La gestione della sindrome influenzale. Ministero 43. della Salute, Istituto Superiore di Sanità. 2008
45. Banca Centrale Europea. Measuring inflation – the Harmonised Index of Consumer Prices (HICP)– HCPI. Disponibile su https://www.ecb.europa.eu/stats/macroeconomic_and_sectoral/hicp/html/index.it.html (ultimo accesso luglio 2022)
46. Valent F, Schiava F, Gnesutta D, Brianti G, Barbone F; Gruppo regionlae influenza Friuli-Venezia Giulia. Valutazione dell’efficacia della vaccinazione antinfluenzale nell’anziano in Friuli-Venezia Giulia. *Epidemiol Prev.* 2005;29(3-4):195-203
47. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull’attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2019. Disponibile su https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3002_allegato.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
48. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Intesa, ai sensi dell’Accordo Stato-regioni del 5 dicembre 2013, Rep. Atti n. 164/CSR, sull’ipotesi di Accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale, ai sensi dell’art. 8 del decreto legislativo n. 502/1992 e successive modificazioni ed integrazioni - Triennio normativo 2016-2018. (Rep. Atti n. 71/CSR 28 aprile 2022). GU Serie Generale n.114 del 17-05-2022 - Suppl. Ordinario n. 19
49. Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):699-705; <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>
50. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Advice on influenza vaccines for 2022/23. Disponibile su <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/863135232161> (ultimo accesso luglio 2022)
51. Australian Technical Advisory Group On Immunisation (ATAGI). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2022. Disponibile su <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/02/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2022.pdf> (ultimo accesso luglio 2022)
52. AIFA. Valutazioni economiche. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche> (ultimo accesso luglio 2022)
53. Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59--adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg.* 2011;52(1):1-8
54. de Waure C, Boccalini S, Bonanni P, et al. Adjuvanted influenza vaccine for the Italian elderly in the 2018/19 season: an updated health technology assessment. *Eur J Public Health.* 2019;29(5):900-905; <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz041>
55. Loperto I, Simonetti A, Nardone A, Triassi M. Use of adjuvanted trivalent influenza vaccine in older-age adults: a systematic review of economic evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(5):1035-1047; <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578597>
56. Barbieri M, Capri S, Waure C, Boccalini S, Panatto D. Age- and risk-related appropriateness of the use of available influenza vaccines in the Italian elderly population is advantageous: results from a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(4):E279-E287; <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.867>
57. Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1331-1341; <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438792>