



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



La vaccinazione antinfluenzale

Stefania Maggi
Dirigente di ricerca
CNR-IN Invecchiamento
Padova

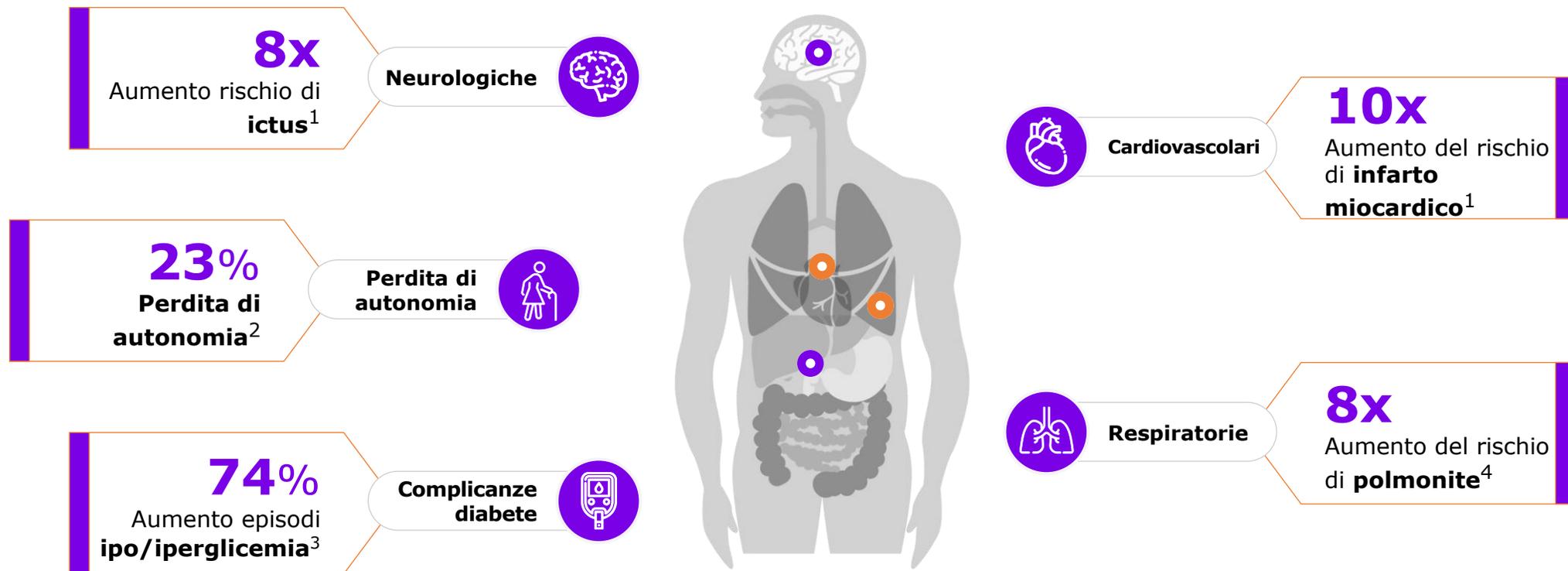


Obiettivi

- **Burden della patologia: oltre le complicanze respiratorie**
- Sfide nella valutazione dei benefici della vaccinazione antinfluenzale
- Disegni di studio e impatto sulla qualità delle evidenze

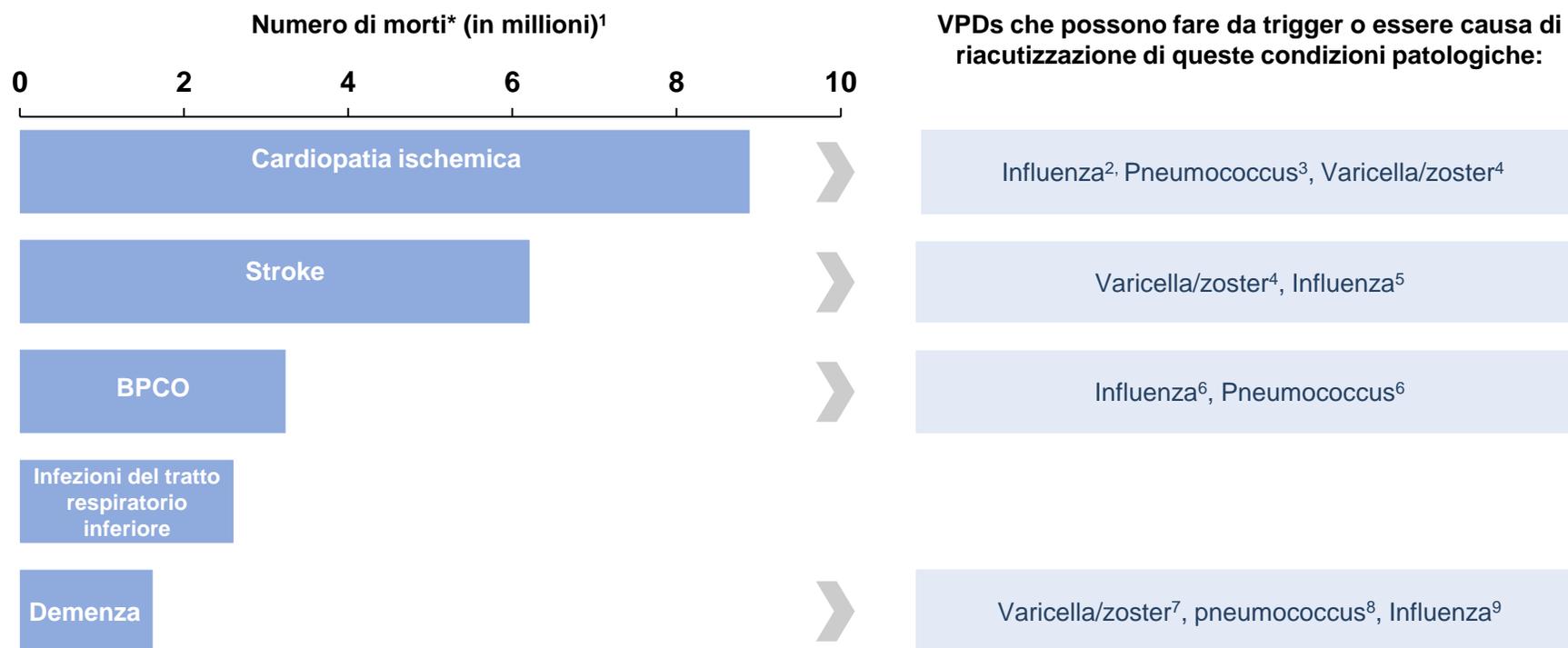
L'influenza è causa silente di complicanze gravi, non solo a carico dell'apparato respiratorio

Un impatto pesante, multidimensionale



1. Warren-Gash C, et al. Eur respir J. 2018
2. Andrew MK, et al. J Am Geriatr Soc. 2021
3. Samson SI, et al. J Diabetes Sci Technol. 2019
4. Kubale J, et al. Clin Inf Dis. 2021

Globalmente, le principali cause di morte sono le malattie croniche non infettive.....ma quelle infettive hanno un ruolo fondamentale



*Statistics for 2019. VPD, vaccine-preventable disease.

1. World Health Organization. The top 10 causes of death, 2019. Accessed 16 September 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>;
2. Fischer 2nd et al. *Glob Heart* 2014;9:325–36; 3. Corrales-Medina et al. *PLoS Med* 2011;8:e1001048; 4. Zhang et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1807–16; 5. Lee et al. *Neuroepidemiology* 2017;48:103–10; 6. Froes et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3457–68. 7. Itzhaki et al. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(2):363-366, 8. Morton JB et al. *Am J Prev Med*. 2017 Jun;52(6):769-777, Veronese et al AR, Vaccines, 2022.



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

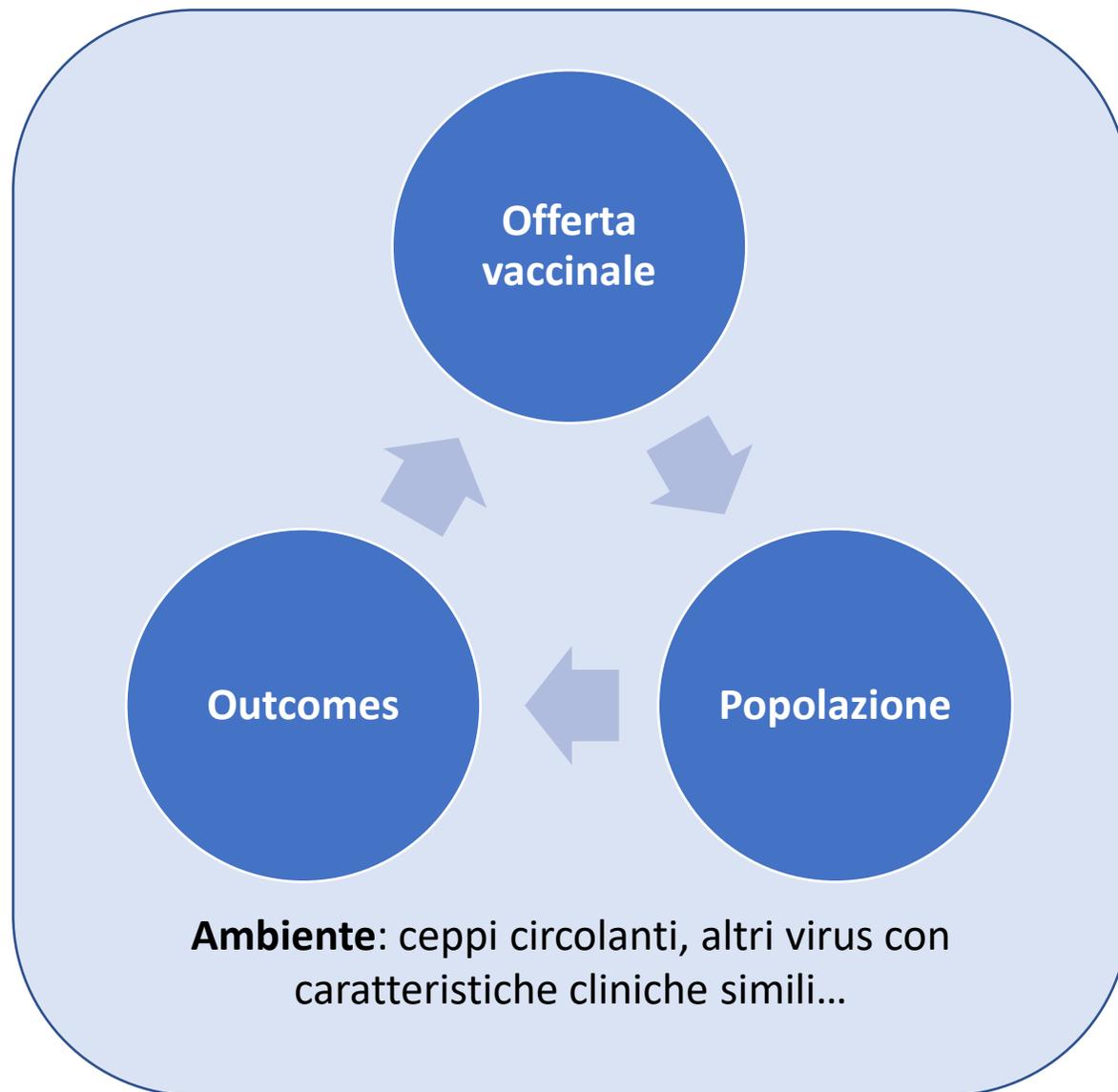
Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



Obiettivi

- Burden della patologia: oltre le complicanze respiratorie
- **Sfide nella valutazione dei benefici della vaccinazione antinfluenzale**
- Disegni di studio e impatto sulla qualità delle evidenze



Sfide nella generazione di evidenze in ambito antinfluenzale

Quantificare il beneficio della vaccinazione antinfluenzale rappresenta una sfida e dovrebbero essere tenuti in considerazione alcuni elementi:

1. Immunogenicità (richiesta per la registrazione), ma anche
2. Valutazione di outcome clinici (Infezione + ospedalizzazione)
3. Studi randomizzati in setting clinico o real-world in confronto allo standard of care
4. Consistenza dei risultati in differenti stagioni e con differenti disegni di studio



Immunogenicità: la misura di una risposta immunitaria dopo la vaccinazione. Non ci indica se un individuo sarà o meno protetto dopo l'esposizione al virus^{1,2}. *La risposta varia a seconda dell'età, della precedente esposizione agli antigeni, della presenza di comorbidità, ecc..*

Efficacia: indica se un vaccino è in grado di fornire protezione contro l'infezione o la patologia^{1,2}

OUTCOMES CLINICI

Dati sulle infezioni – casi di influenza confermati in laboratorio



Dati sulle ospedalizzazioni per mostrare l'impatto sulle complicanze gravi



METODOLOGIA ROBUSTA

Studi randomizzati in setting clinici e real life



Standard dose come comparatore minimo



Risultati coerenti in più stagioni e differenti disegni di studio





68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



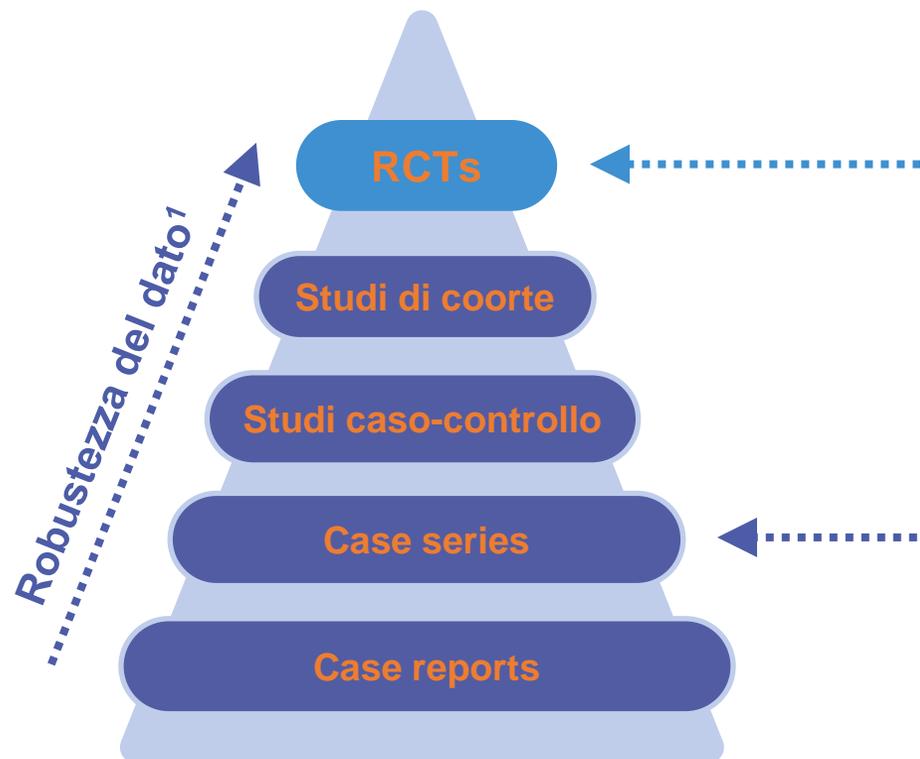
Obiettivi

- Burden della patologia: oltre le complicanze respiratorie
- Sfide nella valutazione dei benefici della vaccinazione antinfluenzale
- **Disegni di studio e impatto sulla qualità delle evidenze**



Livello delle evidenze scientifiche^{1,2}

World Health Organization³



Gli studi clinici randomizzati sono tradizionalmente considerati il **gold standard** per la valutazione dell'efficacia di un intervento

Gli studi osservazionali sono non-randomizzati, pertanto il vaccino in studio non viene assegnato randomicamente. In assenza di randomizzazione, gli studi osservazionali sono soggetti a fattori di confondimento; pertanto, la qualità dei risultati sarà sempre percepita come **inferiore** rispetto a quella degli studi randomizzati

1: P. Burns et al. Plast Reconstr Surg. 2011 Jul; 128(1): 305–310. 2. Collins R et al. N Engl J Med 2020; 382:674-678 3. WHO [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-\(4th-consultation\)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-(4th-consultation)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf)



Caratteristiche degli studi randomizzati vs studi osservazionali

Studi Randomizzati

Studi Osservazionali

Obiettivo primario

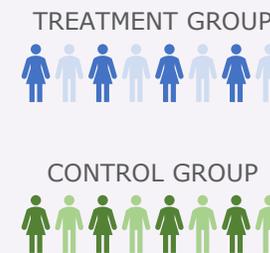
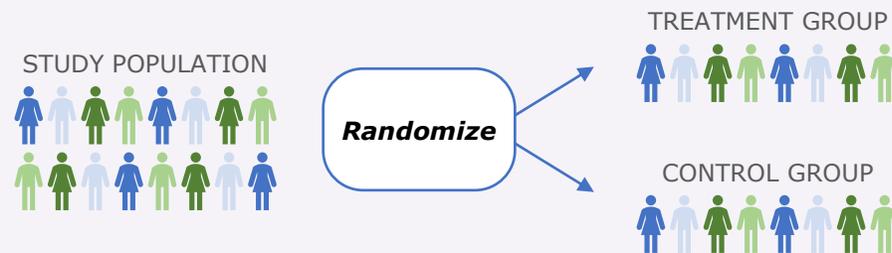
Stabilire una relazione causale

Generare ipotesi e confermare il beneficio clinico nel setting real world

Comparabilità dei gruppi

Gruppi perfettamente comparabili grazie alla randomizzazione

Tentativo di creare gruppi comparabili mai perfettamente raggiunto a causa delle possibili variabili confondenti



Benefits & drawbacks

- ✘ Gruppi ben bilanciati e confrontabili
- ⚠ Criteri di inclusione stringenti

- ✘ Popolazione più ampia, in più Stagioni e setting differenti
- ⚠ Necessari aggiustamenti statistici complessi per bilanciare gruppi
- ✓ Rischio di bias e fattori di confondimento



La randomizzazione è fondamentale e può essere eseguita in diversi contesti¹

*Studi interventistici,
randomizzati*

*Studi interventistici,
non randomizzati*

*Studi non interventistici,
non randomizzati*

Studio randomizzato tradizionale che utilizza la RWD nella pianificazione

RWD utilizzati per valutare i criteri di arruolamento e la fattibilità dello studio

RWD utilizzati per supportare la selezione dei centri di studio

Studio in contesti di pratica clinica, con elementi pragmatici

Outcomes selezionati identificati utilizzando, ad esempio, i dati delle cartelle cliniche, i dati delle richieste di rimborso o i dati delle tecnologie sanitarie digitali.

RCT condotto utilizzando, ad esempio, moduli elettronici con i dati delle cartelle cliniche o i dati delle richieste di rimborso.

Studio con gruppo di controllo esterno

Studio a gruppo singolo con gruppo di controllo esterno derivato da RWD

Studio osservazionale

Studio di coorte

Studio caso-controllo

Studi trasversali

**Generazione di
RWE**

Aumento di dipendenza da RWD



Randomizzazione in setting real world

Randomizzazione



Studi
randomizzati
real-world

Real-world
setting

- Randomizzazione per dimostrare la relazione causale
- Popolazione più ampia con valutazioni di differenti outcomes in molteplici Stagioni e settings

▶ Impatto su obiettivi di sanità pubblica

QHD27 ²	QHD32 ³
	
Impact of HD vs SD on P&I and other hospitalizations	
12k subjects	208K subjects

Risultati dello studio DANFLU1



12477 partecipanti (età media: 71.7 anni; 5877 [47.1%] donne) con 99.9% di dati di follow-up completi

Outcome	Eventi QIV-HD (n=6245) n, (%)	Eventi QIV-SD (n=6232) n, (%)	rVE (95% CI)
Ospedalizzazioni per influenza o polmonite	10 (0.2)	28 (0.4)	64.4 (24.4 to 84.6)
Ospedalizzazioni per patologie respiratorie	24 (0.4)	40 (0.6)	40.1 (-1.8 to 65.5)
Ospedalizzazioni per patologie cardiorespiratorie	103 (1.6)	117 (1.9)	12.1 (-15.5 to 33.3)
Ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari	82 (1.3)	81 (1.3)	-1.0 (-39.1 to 26.6)
Ospedalizzazioni per COVID-19	15 (0.2)	12 (0.2)	-24.7 (-191.9 to 45.5)
Ospedalizzazioni per tutte le cause	513 (8.2)	550 (8.8)	6.9 (-5.2 to 17.6)
Mortalità per tutte le cause	21 (0.3)	41 (0.7)	48.9 (11.5 to 71.3)



Conclusioni

Questo studio ha dimostrato:

- **La fattibilità di questo disegno di studio**
- **Minore incidenza di ricoveri ospedalieri per influenza o polmonite e mortalità per qualsiasi causa nel gruppo QIV-HD rispetto al gruppo QIV-SD**
- Trend positivo di **rVE** a supporto dell'efficacia del vaccino QIV-HD, che sarà approfondito nello studio DANFLU-2

CI: confidence interval; QIV-HD: high-dose quadrivalent influenza vaccine; QIV-SD: standard-dose quadrivalent influenza vaccine; rVE: relative vaccine effectiveness.

Reference: Johansen ND, et al. *NEJM Evid* 2023;2. doi: 10.1056/EVIDoa2200206.



OUTCOMES CLINICI

DATI SULL'INFLUENZA CONFERMATA¹

Studi clinici randomizzati

Vs. standard dose (SD)

32k soggetti 65+, 2 stagioni

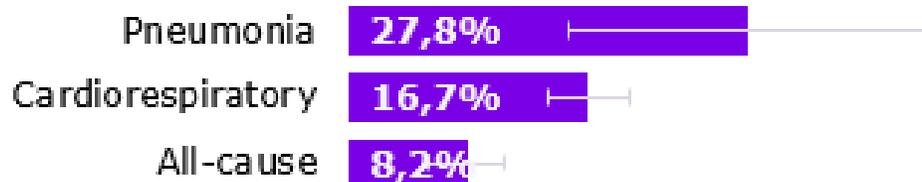
Lab-confirmed influenza

+24.2%
(95% CI: 9.7-36.5)
Efficacia relativa



DATI SULLE OSPEDALIZZAZIONI²

Riduzione delle ospedalizzazioni vs. SD



METODOLOGIA

STUDI RANDOMIZZATI



Clinical settings



Real-world settings



VS. STANDARD DOSE



Confronto con il vaccino standard dose

RISULTATI CONSISTENTI



12
Stagioni consecutive²

45M
soggetti²



Studio randomizzato in setting real world

Stagione 2021-22

QIV HD associato a

64.4%
(95% CI: 24.4–84.6)

In meno di ospedalizzazioni per influenza e polmonite vs QIV SD³

1. DiazGranados CA, et al. N Engl J Med. 2014

2. : J.K.H. Lee, G.K.L. Lam, J. Kevin Yin, M.M. Loiacono, S.I. Samson, High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: systematic review and meta-analysis update, Vaccine: X (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100327>

3. Net, et al. Vaccine. 2021



Commenti

- Gli RCTs sono il disegno ottimale di uno studio per comprendere le relazioni causali in tutte le aree della ricerca medica
- Gli RCTs si stanno evolvendo per diventare meno complessi, meno costosi e più generalizzabili grazie all'integrazione in contesti reali.
- Gli studi randomizzati nel mondo reale possono sfruttare la potenza dei dati del mondo reale, preservando al contempo la capacità della randomizzazione di garantire che possa essere valutato il vero effetto di un intervento.
- In assenza di randomizzazione, le analisi della maggior parte dei dati osservazionali del mondo reale, indipendentemente dalla loro sofisticatezza, possono normalmente essere considerati utili per generare ipotesi, confermare i risultati di RT, identificare rari effetti avversi che non possono essere evidenziati in RT.



Conclusioni

- ✓ L'Influenza e le complicanze ad essa associate hanno un impatto pesante, in particolare nella popolazione anziana
- ✓ Quantificare i benefici della vaccinazione antinfluenzale è una sfida. La valutazione dovrebbe includere questi seguenti elementi:
 - ✓ Valutazione degli outcomes clinici (Infezione + ospedalizzazione)
 - ✓ Randomizzazione in contesto clinico e real-world
 - ✓ Confronto con lo standard of care
 - ✓ Consistenza dei risultati in differenti stagioni e con disegni di studio differenti
- ✓ Il vaccino HD ha dimostrato una buona efficacia/effectiveness nella popolazione anziana