

Report Osservatorio GIMBE 3/2021

La vaccinazione antinfluenzale in Italia



AUTORI

Nino Cartabellotta, Elena Cottafava, Renata Gili, Roberto Luceri, Marco Mosti

CITAZIONE

Report Osservatorio GIMBE n. 3/2021. La vaccinazione antinfluenzale in Italia. Fondazione GIMBE: Bologna, novembre 2021. Disponibile a: www.gimbe.org/vaccinazione-antinfluenzale. Ultimo accesso: giorno mese anno.

FONTI DI FINANZIAMENTO

Il Report Osservatorio GIMBE n. 3/2021. “La vaccinazione antinfluenzale in Italia” è stato realizzato grazie a un contributo non condizionante di Sanofi Srl.

DISCLOSURE

La Fondazione GIMBE è una organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nel report.

DISCLAIMER

La Fondazione GIMBE declina ogni responsabilità per danni nei confronti di terzi derivanti da un utilizzo autonomo e/o improprio dei dati e delle informazioni contenuti nel presente report.

© Fondazione GIMBE, novembre 2021.

Questo è un documento open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale

Sommario

1. Introduzione.....	3
1.1. Epidemiologia e impatto clinico dell'influenza stagionale in Italia.....	3
1.1.1. Impatto clinico per categorie di rischio	5
1.1.2. Mortalità.....	8
1.2. Impatto economico.....	9
2. Il sistema di sorveglianza dell'influenza stagionale in Italia	12
3. I vaccini antinfluenzali.....	14
3.1. Tipologie.....	14
3.1. Profilo di efficacia	17
3.2. Profilo di sicurezza.....	18
4. La stagione influenzale 2020/2021	22
5. La campagna vaccinale antinfluenzale in Italia.....	27
5.1. Struttura e organizzazione.....	27
5.1.1. Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza"	27
5.1.2. Circolari regionali di recepimento delle raccomandazioni ministeriali	30
5.1.3. Consegna e distribuzione dei vaccini	30
5.1.4. Somministrazione del vaccino	30
5.1.5. Monitoraggio delle coperture e report epidemiologico	31
5.2. Forniture vaccinali antinfluenzali	31
5.2.1. Metodi	32
5.2.2. Risultati stagione 2020/2021	32
5.2.3. Risultati stagione 2021/2022	39
6. Considerazioni e proposte di miglioramento	47
7. Conclusioni.....	48

1. Introduzione

L'influenza è una malattia respiratoria acuta causata dai virus influenzali – appartenenti alla famiglia *Orthomyxoviridae* – di tipo A, di tipo B e, molto raramente, di tipo C, che generalmente co-circolano ogni anno in proporzioni variabili a seconda della stagione. È associata a epidemie stagionali che, nei Paesi a clima temperato, si verificano nei mesi invernali. A intervalli temporali non prevedibili si possono verificare pandemie influenzali, caratterizzate da un tasso di contagio molto elevato e da un quadro clinico più severo. Le pandemie influenzali sono, infatti, associate all'emergenza di nuovi virus di tipo A che, sulla loro superficie, presentano antigeni (emoagglutinina e neuraminidasi) che non avevano mai circolato prima nella popolazione umana, che risulta quindi particolarmente suscettibile all'infezione.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha ben evidenziato l'importanza e il potenziale impatto sulla salute individuale e pubblica dei virus respiratori. Sebbene nel linguaggio quotidiano venga spesso chiamata "comune influenza", attribuendo al termine un significato di scarsa gravità, questa malattia – largamente prevenibile grazie alla vaccinazione e all'uso delle mascherine – è al contrario responsabile di un considerevole impatto clinico ed economico e generalmente costituisce una delle principali cause di eccesso di mortalità, di ospedalizzazione e di aumento della spesa sanitaria in tutti i Paesi¹. Per quanto, infatti, nella maggior parte dei casi la sintomatologia sia lieve e auto-limitante in 5-7 giorni (ma pur sempre rilevante in termini di accessi ambulatoriali e perdita di giornate lavorative), l'influenza stagionale non è una malattia innocua e, a differenza di molte altre infezioni respiratorie virali (es. comune raffreddore), può generare quadri clinici severi e complicanze pericolose per la vita, specialmente in alcune categorie come anziani, bambini piccoli, donne in gravidanza e soggetti affetti da alcune malattie croniche. Tuttavia, a dispetto di un'attiva promozione della vaccinazione antinfluenzale verso queste fasce di popolazione, le coperture vaccinali in Italia rimangono ampiamente al di sotto dei target raccomandati (minimo 75%, ottimale 95%).

1.1. Epidemiologia e impatto clinico dell'influenza stagionale in Italia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ogni anno nel mondo l'influenza stagionale causa da 3 a 5 milioni di casi severi e da 290.000 a 650.000 morti dovuti a patologie respiratorie. Il dato sottostima il reale numero di decessi legati all'influenza in quanto non tiene conto di altre patologie, come quelle cardiovascolari, che possono essere conseguenti all'infezione da virus influenzali². Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)³, l'incidenza dell'influenza in Italia, pur variando da stagione a stagione, si attesta mediamente intorno al 9% della popolazione generale (range 4-15%): la fascia d'età più colpita è quella pediatrica (0-14 anni) con un'incidenza media del 26% (range 12-40%).

¹ Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):699-705.

² World Health Organization. Influenza. Burden of disease. Disponibile a: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease>. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

³ Istituto Superiore di Sanità. Influenza. Aspetti epidemiologici. Disponibile a: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia>. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

In generale, l'importanza del variabile impatto clinico di una stagione influenzale dipende sia dal grado di diversità dei ceppi virali circolanti rispetto alla stagione precedente che dal sottotipo virale dominante⁴.

Uno studio italiano sull'impatto dell'influenza stagionale nel periodo 1999-2008 ha stimato circa 34 milioni di casi registrati, con il raggiungimento del picco generalmente nei mesi di gennaio e febbraio⁵. In particolare, il picco più alto (febbraio 2005) ha raggiunto i 12,6 casi per 1.000 abitanti, mentre il picco più basso (marzo 2006) ha registrato 2,3 casi per 1.000 abitanti. Riguardo alla distribuzione delle sindromi simil-influenzali (*Influenza Like Illness* – ILI) per classi d'età, a conferma di quanto registrato dall'ISS, la fascia più colpita – dal punto di vista dell'incidenza – è quella pediatrica (0-14 anni, e in particolare 0-4 anni), mentre negli adulti e negli anziani, che subiscono le conseguenze cliniche più pesanti e contribuiscono maggiormente all'impatto economico dell'influenza, si registra un numero generalmente inferiore di casi. Tale fascia anagrafica, però, conta per il 90% di tutti i decessi e le ospedalizzazioni causati dall'influenza⁶.

Se sono i soggetti anziani e quelli che presentano comorbidità croniche ad essere più colpiti dall'influenza, l'impatto della malattia può essere rilevante anche in età pediatrica: uno studio europeo ha analizzato il *burden* clinico dell'influenza in tale fascia anagrafica⁷: le infezioni da virus influenzali che hanno richiesto una visita medica sono state fra lo 0,3% e il 9,8% nei bambini di età compresa fra gli 0 e i 14 anni in Inghilterra, Olanda, Italia e Spagna, con una prevalenza maggiore nella fascia d'età 0-4 anni. Il modello di analisi si è focalizzato su sei stagioni, arrivando ad attribuire ai virus influenzali dal 47% all'83% del *burden* delle ILI in età pediatrica in ambito di assistenza primaria.

L'incidenza dell'influenza varia di anno in anno: in Italia nella stagione influenzale 2017/2018 è risultata particolarmente elevata, con più di 8,5 milioni di casi⁸. Il periodo influenzale iniziò, infatti, prima del solito e il picco (stimato in 14,73 casi per 1.000 abitanti) venne osservato nella seconda settimana del 2018. Durante questa stagione uno studio si è posto l'obiettivo di analizzare l'epidemiologia dell'influenza stagionale nella Regione Puglia⁹, evidenziando che in questo territorio sono state 50 le persone affette da influenza ricoverate in terapia intensiva solo a causa di una sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome* – ARDS), di cui 23 (46%) decessi, senza contare quelle affette da altre complicanze dell'influenza. Il gruppo anagrafico con la più alta proporzione di accessi in terapia intensiva per ARDS è stato quello degli over 64 anni.

Oltre che attraverso un aumento degli accessi al pronto soccorso o all'ambulatorio del proprio medico di medicina generale, il grande impatto clinico dell'influenza stagionale si evidenzia dal cospicuo incremento dell'occupazione dei posti letto ospedalieri. Uno studio del 2006 condotto nella Regione Lazio¹⁰ ha rilevato che l'occupazione relativa all'influenza dei posti letto ospedalieri passa da 525 pazienti/die a 770 pazienti/die durante la stagione influenzale. In particolare, l'occupazione giornaliera dei posti letto legata all'influenza durante la stagione influenzale rappresenta il 2,8% dell'occupazione del totale e il 7% dei posti letto di area medica, con un aumento in quest'ultimo caso

⁴ Treanor JJ. Influenza Vaccination. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1261-8.

⁵ Lai PL, Panatto D, Ansaldo F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: Comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Human Vaccines*, 2011; 7 Suppl. 1: 217-225

⁶ Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis*. 2020;93:375-387.

⁷ Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, et al. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):997-1008.

⁸ Istituto Superiore di Sanità. Rapporto epidemiologico Influnet. Stagione influenzale 2017-2018.

Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2018_17.pdf. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁹ Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Casulli D, Mallamaci R, Baldacci S, et al. High Public-Health Impact in an Influenza-B-Mismatch Season in Southern Italy, 2017-2018. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4643260.

¹⁰ Fusco D, Saitto C, Arcà M, Perucci CA. Influenza outbreaks and hospital bed occupancy in Rome (Italy): current management does not accommodate for seasonal variations in demand. *Health Serv Manage Res*. 2006;19(1):36-43.

del 51% rispetto al resto dell'anno. L'impatto clinico sul sistema ospedaliero della stagione influenzale nei Paesi europei è stato anche calcolato sulla base di dati americani¹¹ e in Italia, ogni anno, si stimano 38.000 ospedalizzazioni in eccesso attribuibili all'influenza.

1.1.1. Impatto clinico per categorie di rischio

Età pediatrica (6 mesi – 5 anni). Una revisione sistematica della letteratura e metanalisi del 2011¹² ha stimato, a livello globale, l'incidenza e la mortalità associata a infezioni acute del tratto respiratorio inferiore causate dall'influenza nei bambini di età <5 anni. Partendo dai dati di 43 studi condotti su un totale di 8 milioni di bambini si è stimato che nel 2008 i nuovi casi di influenza sono stati 90 milioni, con 1 milione di infezioni acute del tratto respiratorio inferiore e un numero di decessi attribuibili a queste complicanze compreso fra i 28.000 e gli 111.500. Nonostante le complicanze siano più frequenti nei bambini che presentano fattori di rischio, possono svilupparsi anche nei bambini sani: dall'otite media acuta fino a patologie gravi che includono insufficienza respiratoria e morte^{13,14}. Le infezioni batteriche secondarie sono frequenti e spesso dovute a una sovra-infezione da *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*¹⁵. In uno studio condotto su 241 bambini di età media di 27,4 mesi¹⁶, nel 35,3% si sono sviluppate complicanze severe, per lo più rappresentate da polmonite (26,1%). Fattori di rischio erano presenti nel 53,5% dei soggetti, e il rischio di complicanze severe è risultato aumentato nei bambini affetti da patologie neuromuscolari o neurologiche (RR 4,0 IC95% 1,9-8,2). Una revisione sistematica e metanalisi del 2015¹⁷ ha identificato i fattori di rischio per complicanze dell'influenza: prematurità, patologie neurologiche, anemia falciforme, immunosoppressione, diabete, età <2 anni. La presenza di almeno due fattori di rischio si è tradotta in un aumento della probabilità di ospedalizzazione dal 52% al 74%.

Donne in gravidanza. L'influenza è frequente durante la gravidanza e si stima colpisca circa l'11% delle donne gravide. Questa fascia di popolazione presenta un rischio aumentato di sviluppare forme severe di malattia e complicanze, a causa dei cambiamenti immunologici e fisiologici che si verificano durante la gestazione (aumento della frequenza cardiaca e del consumo di ossigeno, riduzione della capacità polmonare con aumentato rischio di ipossia, modifiche del sistema immunitario causato dagli ormoni, etc.)¹⁸. Le complicanze sono state particolarmente evidenti nel 2009, durante l'influenza pandemica: una revisione sistematica della letteratura e metanalisi di 152 studi osservazionali¹⁹ ha concluso che il rischio di ospedalizzazione nelle donne in gravidanza aumentava in maniera netta (OR 2,44 – IC95% 1,22–4,87). Non è stato osservato un significativo aumento della mortalità (OR 1,04 – IC95% 0,81–1,33).

¹¹ Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:21-8.

¹² Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;378(9807):1917-30.

¹³ Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):372-5.

¹⁴ Mistry RD, Fischer JB, Prasad PA, Coffin SE, Alpern ER. Severe complications in influenza-like illnesses. *Pediatrics.* 2014;134(3):e684-90.

¹⁵ Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403.

¹⁶ Mistry RD, Fischer JB, Prasad PA, Coffin SE, Alpern ER. Severe complications in influenza-like illnesses. *Pediatrics.* 2014;134(3):e684-90.

¹⁷ Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, Heneghan C, Roberts NW, Harnden A et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):139-149. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):e3.

¹⁸ Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis.* 2020;93:375-387.

¹⁹ Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine.* 2017;35(4):521-528.

Adulti di età ≥65 anni. Il 90% di tutti i decessi e le ospedalizzazioni causati dall'influenza avvengono in questa fascia anagrafica della popolazione. Una delle più frequenti complicanze è costituita dalle infezioni batteriche secondarie, che sono associate a un'elevata mortalità. Una survey canadese condotta su 5.014 anziani ha rilevato che il 39,3% di coloro che dichiaravano di aver avuto l'influenza hanno impiegato più di due settimane per guarire, il 13,9% è stato ricoverato in ospedale e il 3,1% non è mai guarito del tutto, con un impatto economico e sociale derivante dalla perdita dell'autosufficienza^{20,21}.

Soggetti affetti da patologie respiratorie. I virus influenzali sono responsabili delle esacerbazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in una misura compresa fra il 2,5% e l'11,6%^{22,23}. Durante la pandemia influenzale del 2009, il 32,7% dei pazienti ospedalizzati in terapia intensiva per l'influenza in Australia e Nuova Zelanda erano affetti da asma o BPCO²⁴. L'influenza, inoltre, è responsabile di una parte delle esacerbazioni dell'asma acuto, con stime ampiamente variabili tra gli studi clinici²⁵.

Soggetti affetti da patologie cardiovascolari. L'infezione da virus influenzali può avere un concreto impatto sui soggetti affetti da patologie cardiovascolari croniche. I decessi causati da ictus o infarto miocardico aumentano del 10-15% circa durante i mesi invernali²⁶, quando i virus dell'influenza circolano nell'emisfero settentrionale. Uno studio condotto nel 2018 ha evidenziato che il rischio di infarto miocardico è di 6 volte superiore entro 7 giorni dal contagio da virus influenzale, rispetto all'intervallo temporale di controllo definito come da 1 anno prima a un anno dopo l'infezione²⁷. Il meccanismo attraverso il quale l'influenza aumenta il rischio cardiovascolare non è del tutto chiarito ma include fattori diversi, da meccanismi autoimmuni alla modifica dei processi di coagulazione e infiammazione, alla disfunzione endoteliale e alla tachicardia conseguente all'aumento della temperatura corporea^{28,29}. Il rischio cardiovascolare, peraltro, aumenta notevolmente in tutti i soggetti sani di età ≥40 anni: uno studio del 2018³⁰ ha analizzato i dati relativi ai ricoveri per infarto miocardico acuto e ictus ischemico relativi a individui di età ≥40 anni che nei dieci anni precedenti non avessero già avuto una di queste due diagnosi, riscontrandone un netto aumento del rischio nei 1-3 giorni successivi a un'infezione da virus influenzali.

Soggetti obesi. L'obesità è spesso associata ad altre comorbidità come il diabete di tipo 2 o le patologie cardiovascolari, ossia fattori di rischio di documentata importanza rispetto all'aumento di mortalità e morbilità conseguenti all'infezione da virus influenzali. Alcuni fattori, inoltre,

²⁰ Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis.* 2020;93:375-387.

²¹ Andrew MK, Gilca V, Waite N, Pereira J. Examining the knowledge, Attitudes and experiences of Canadian seniors Towards influenza (the EXACT survey). *BMC Geriatr* 2019;19:178.5

²² Kostikas K, Clemens A, Patalano F. Prediction and prevention of exacerbations and mortality in patients with COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(7):739-53.

²³ Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology.* 2010;15(3):536-42.

²⁴ ANZIC Influenza Investigators. Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925-34.

²⁵ Schwarze J, Openshaw P, Jha A, Del Giacco SR, Firinu D, Tsilochristou O et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy.* 2018;73(6):1151-1181.

²⁶ Johnstone J, Loeb M, Teo KK, Gao P, Dyal L, Liu L et al. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global EndPoint Trial (ONTARGET); Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients. *Circulation.* 2012;126(3):278-86.

²⁷ Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-353.

²⁸ Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81.

²⁹ Howard PA, Kleoppel JW. Influenza vaccine for cardiovascular risk reduction. *Hosp Pharm.* 2013;48(10):813-7.

³⁰ Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018 29;51(3):1701794.

predispongono il paziente obeso alle infezioni da virus respiratori: alterazione della meccanica della ventilazione, riduzione dell'espettorato e/o reflusso gastroesofageo³¹. L'obesità, peraltro, comporta delle complesse modifiche della risposta immunitaria, risultanti dall'effetto di citochine, di acidi grassi liberi e dell'infiltrazione dei tessuti adiposi da parte di cellule immunitarie che causano un basso grado di infiammazione cronica³². Un grande studio internazionale condotto nel 2011 relativo alla pandemia influenzale H1N1 del 2009 ha evidenziato come il 6% dei pazienti ospedalizzati, l'11,3% di quelli ammessi in terapia intensiva e il 12% di quelli deceduti fosse affetto da obesità³³.

Soggetti diabetici. Il diabete può causare una sindrome infiammatoria cronica che ha un impatto negativo sia sulla risposta immunitaria innata che su quella adattativa e, quindi, sulla capacità di mettere in campo un efficace controllo delle infezioni³⁴. Uno studio canadese del 2010³⁵ ha evidenziato che, durante la pandemia influenzale H1N1 del 2009, fra i pazienti ospedalizzati per influenza il rischio di ricovero in terapia intensiva era di 4,3 volte maggiore nei soggetti diabetici (OR 4,3 IC95% 1,3-14,3). Inoltre, uno studio tedesco del 2010³⁶ ha calcolato che, fra 252 casi di influenza confermata in laboratorio associati a decesso, tra i pazienti diabetici la probabilità di morte per infezione da virus influenzali era 2,3 volte superiore (IC95% 1,5-3,6) rispetto ai soggetti non diabetici.

Soggetti affetti da insufficienza renale cronica. L'insufficienza renale cronica è associata ad un'alterazione del sistema immunitario dovuta ad una riduzione del numero dei linfociti B e T CD4+, con un'alterata risposta antigenica da parte dei linfociti T e una ridotta funzionalità dei neutrofilii, inclusa una minor capacità fagocitica e un aumento della frequenza di apoptosi³⁷. In generale, i pazienti in dialisi con infezione da virus influenzale A (H1N1) presentano più alti tassi di ospedalizzazione (34% vs 6-7%) e mortalità (circa 5% vs 0,2-0,5%), rispetto alla popolazione generale³⁸.

Soggetti affetti da epatopatie croniche. Uno studio condotto nel 2019 ha evidenziato come in 22 pazienti affetti da epatopatia cronica, la mortalità causata da polmonite o da infezione respiratoria acuta nelle persone affette da influenza di tipo A (H1N1) è stata dell'81,8%, in confronto al 40% dei soggetti con infezione respiratoria non collegata all'influenza³⁹. In Germania, durante la stagione influenzale 2017-2018, i pazienti affetti da cirrosi epatica contagiati da virus influenzale hanno presentato un peggiore punteggio relativo all'insufficienza d'organo (sia fegato-specifica che non), quadri influenzali più severi e una mortalità più elevata (il 18% dei pazienti con patologia epatica sono andati incontro a decesso, rispetto al 3% di coloro che non avevano condizioni patologiche interessanti il fegato). Inoltre, su 11 pazienti con epatopatia cronica e infezione da virus influenzali, 5 hanno sviluppato un'insufficienza epatica acuta⁴⁰.

³¹ Tagliabue C, Principi N, Giavoli C, Esposito S. Obesity: impact of infections and response to vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):325-31.

³² Fisher-Hoch SP, Mathews CE, McCormick JB. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases. *Trop Med Int Health*. 2013;18(12):1510-9.

³³ Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001053.

³⁴ Fisher-Hoch SP, Mathews CE, McCormick JB. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases. *Trop Med Int Health*. 2013;18(12):1510-9.

³⁵ Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-3.

³⁶ Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15(49):pii=19741.

³⁷ Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(4):437-447.

³⁸ Marcelli D, Marelli C, Richards N. Influenza A(H1N1)v pandemic in the dialysis population: first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3566-72.

³⁹ Premkumar M, Devurgowda D, Dudha S, Maiwall R, Bihari C, Grover S et al. A/H1N1/09 Influenza is Associated With High Mortality in Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(2):162-170.

⁴⁰ Schütte A, Ciesek S, Wedemeyer H, Lange CM. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2019;70(4):797-799.

Soggetti affetti da patologie neurologiche croniche. In una numerosa coorte di pazienti, la sclerosi multipla è stata associata a un aumentato rischio di ospedalizzazione correlata all'infezione da virus influenzali (RR 3,57 IC95% 3,06–4,15)⁴¹. Durante la pandemia influenzale del 2009, negli Stati Uniti il 43% dei bambini deceduti per influenza presentavano una patologia neurologica sottostante⁴². Inoltre, nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, l'infezione da virus influenzali è associata a una recidiva acuta nel 33% dei pazienti infetti⁴³. Infine i soggetti affetti da patologie neurologiche, in particolare neuromuscolari, potrebbero avere delle difficoltà ad espellere le secrezioni respiratorie, con un maggior rischio di sviluppare una forma severa di influenza⁴⁴.

1.1.2. Mortalità

L'aumento della necessità di assistenza ospedaliera si riflette sulla mortalità. Infatti, per quanto meno colpiti dall'infezione, la stagione epidemica influenzale contribuisce, ogni anno, in maniera sostanziale alla mortalità soprattutto nella fascia più anziana della popolazione (età ≥65 anni). Come l'incidenza, anche la mortalità associata all'influenza è molto variabile da stagione a stagione, in quanto condizionata da diversi fattori: corrispondenza fra i virus influenzali effettivamente circolanti e quelli inclusi nel vaccino antinfluenzale; temperatura ambientale; copertura vaccinale; percentuale di anziani o di persone affette da malattie croniche all'interno della popolazione. L'ISS attribuisce ogni anno in Italia, mediamente, 8.000 decessi per l'influenza e le sue complicanze⁴⁵. Lo stesso studio che ha calcolato l'eccesso di ospedalizzazioni in Italia sulla base di dati americani⁴⁶ ha stimato l'eccesso di mortalità annuale dovuto all'influenza in 6.000 decessi/anno.

Fatta eccezione per l'ultima stagione, le cui peculiarità verranno affrontate più avanti, in anni recenti si sono registrati dei picchi di mortalità, soprattutto fra gli anziani durante la stagione invernale⁴⁷. In particolare, la stagione influenzale 2014/2015 è stata caratterizzata dalla co-circolazione dei virus A/H1N1pdm09 (52%) e A/H3N2 (41%), quest'ultimo maggiormente responsabile della mortalità fra le persone anziane, e invece predominante nella stagione 2016/2017 (93%). Nella stagione 2014/2015⁴⁸, per esempio, guardando alla mortalità generale (non solo legata all'influenza), sono stati 375.000 i decessi fra gli anziani durante la stagione invernale, corrispondenti ad un eccesso di mortalità del 9,1% (che si traduce in 54.000 morti in più rispetto all'atteso), se confrontato con il 2014. Nel 2019 è stato pubblicato uno studio⁴⁹ che ha stimato il contributo dell'influenza stagionale all'eccesso di mortalità, dalla stagione influenzale 2013/2014 a quella 2016/2017: è stato calcolato un eccesso di mortalità di 7.027, 20.259, 15.801 e 24.981 decessi attribuibile all'influenza, rispettivamente, nelle stagioni 2013/2014, 2014/2015, 2015/2016 e 2016/2017. L'eccesso di mortalità annuale medio per 100.000 abitanti varia da 11,6 a 41,2, con la maggior parte delle morti

⁴¹ Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):1153-60.

⁴² Blanton L, Peacock G, Cox C, Jung M, Finelli L, Moore C. Neurologic disorders among pediatric deaths associated with the 2009 pandemic influenza. *Pediatrics.* 2012;130(3):390-6.

⁴³ De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1998;159(1):51-3.

⁴⁴ Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3.

⁴⁵ Istituto Superiore di Sanità. Mortalità per influenza. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁴⁶ Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jan;8(1):21-8. doi: 10.4161/hv.8.1.17622.

⁴⁷ Aldo Rosano, Antonino Bella, Francesco Gesualdo, Anna Acampora, Patrizio Pezzotti, Stefano Marchetti, Walter Ricciardi, Caterina Rizzo. 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.

⁴⁸ Signorelli C, Odone A. Dramatic 2015 excess mortality in Italy: a 9.1% increase that needs to be explained. *Scand J Public Health.* 2016;44(6):549-50.

⁴⁹ Rosano A, Bella A, Gesualdo A, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S 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.

associate all'influenza registrate fra gli anziani. Anche nei bambini di età <5 anni, tuttavia, è stato stimato un eccesso di mortalità rilevante nelle stagioni 2014/2015 e 2016/2017, pari rispettivamente a 1,05 e 1,54 per 100.000 bambini. Complessivamente, dunque, nel periodo dello studio le morti attribuibili all'epidemia influenzale sono state 68.000.

1.2. Impatto economico

L'impatto economico dell'influenza stagionale può essere è determinato da:

- costi diretti: derivanti dall'utilizzo di risorse sanitarie (farmaci, costi sanitari, ospedalizzazioni), in particolar modo da parte di anziani e gruppi di popolazione ad alto rischio;
- costi indiretti: derivanti dalla perdita di giornate lavorative⁵⁰.

Dal momento che le ILI sono infezioni virali molto comuni che rappresentano una frequente causa di eventi infettivi stagionali delle basse e alte vie respiratorie con una sintomatologia aspecifica, la loro identificazione dal punto di vista eziologico non è una pratica clinica standard, nonostante determinino un numero molto elevato di accessi ambulatoriali dal medico di famiglia e di ospedalizzazioni.

Nel 2007, uno studio basato sulla popolazione statunitense ha stimato una media annuale di costi diretti legati all'epidemia influenzale di 10,4 miliardi di dollari, e di 16,3 miliardi di dollari per quelli indiretti⁵¹. In Italia, uno studio del 2011 ha stimato, per le stagioni influenzali comprese fra il 1999 e il 2008, un costo complessivo di 15 miliardi di euro, con una media di 1,3 miliardi di euro per singola stagione influenzale⁵². Gli autori dello studio sottolineano che i costi reali potrebbero essere sottostimati in quanto sono stati calcolati solo i contagi avvenuti durante il picco epidemico e non quelli diagnosticati prima o dopo il picco della stagione influenzale, considerando i quali i costi totali potrebbero salire a 20 miliardi di euro. Il costo di un singolo caso di influenza pediatrica è stato calcolato in 212 euro, per la popolazione adulta in 731 euro, mentre per gli anziani in 1.041 euro. I costi diretti legati all'ospedalizzazione sono stati analizzati anche in uno studio del 2019 che ha valutato l'impatto economico legato all'ospedalizzazione per ILI e infezioni del tratto respiratorio inferiore, concentrandosi sui costi dell'accesso in Pronto Soccorso (compresa l'Osservazione Breve Intensiva - OBI) e su quelli legati all'ospedalizzazione attraverso il sistema dei *Diagnosis Related Group* (DRG)⁵³. Il costo medio dell'ospedalizzazione è stato stimato in 3.353 euro, con una differenza quasi doppia fra la fascia adulta (50-54 anni) e la popolazione anziana: 1.779 euro vs 3.593 euro. Tale differenza si presenta anche relativamente alla presenza di comorbidità e di fattori di rischio: il costo medio per ILI e infezioni del tratto respiratorio inferiore nei pazienti con comorbidità varia da 3.200 euro (malattie autoimmuni e HIV/AIDS) a 3.900 euro (insufficienza renale e comorbidità oncologiche). Nei pazienti senza fattori di rischio, invece, il costo medio complessivo è di 2.551 euro.

Al fine di stimare l'impatto economico complessivo dell'influenza e delle ILI, uno studio del 2018 ha valutato i costi diretti (vaccinazione, uso di farmaci, accesso ambulatoriale dal proprio medico di famiglia, accesso in Pronto Soccorso e ospedalizzazione) e indiretti (perdita di produttività) a partire da

⁵⁰ Postma MJ, Baltussen RP, Palache AM, Wilschut JC. Further evidence for favorable cost-effectiveness of elderly influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006;6(2):215-27.

⁵¹ Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine.* 2007;25(27):5086-96.

⁵² Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG 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:217-25.

⁵³ Trucchi C, Paganino C, Orsi A, Amicizia D, Tisa V, Piazza MF, Gallo D et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥50 years-old. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):585.

un database di dati retrospettivi raccolti con una survey telefonica (1.202 partecipanti)⁵⁴. È stata analizzata la prospettiva dal punto di vista sia della spesa sanitaria pubblica sia della spesa *out-of-pocket*. I costi per l'ospedalizzazione sono stati calcolati sulla media dei DRG collegati all'influenza (68, 69, 71, 79, 80, 89, 90, 96, 97); il costo di un accesso al Pronto Soccorso variava invece da 210 a 483 euro. Dallo studio emerge che il costo annuale per il Servizio Sanitario Nazionale per la gestione dell'influenza o delle ILI è di 62,24 euro a persona malata (corrispondente, considerando 1,55-2,06 episodi/anno, a 38,71 euro per episodio). Per quanto riguarda le famiglie, il costo medio è di 249,70 euro all'anno (140,33 euro/episodio). Si stima che questi costi pesino, all'anno, più di 10 miliardi di euro:

- circa 2 miliardi di euro a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di cui il 72% dovuto ad accessi ambulatoriali o al Pronto Soccorso oppure alle ospedalizzazioni, il 22% ai farmaci e il 6% alla vaccinazione;
- 8,6 miliardi di euro a carico delle famiglie, di cui l'88% collegato alla perdita di giornate lavorative e il 10% per la spesa per i farmaci.

Per quanto riguarda le complicanze associate all'influenza, le più comuni sono senz'altro quelle correlate al sistema respiratorio ma possono esserci anche complicanze legate al sistema cardiovascolare (es. infarto miocardico) o quelle derivanti dall'esacerbazione di patologie croniche preesistenti (es. asma bronchiale o BPCO)^{55,56,57}. L'impatto economico relativo a queste complicanze è spesso sottostimato, così come l'impatto delle ospedalizzazioni dovute all'influenza, principalmente a causa del limitato ricorso alla diagnostica di laboratorio per la diagnosi di influenza e della difficoltà di codifica dei ricoveri a livello ospedaliero, che spesso non risultano formalmente attribuiti all'influenza stagionale. A tal proposito, uno studio italiano del 2018 ha stimato la consistenza e l'impatto economico dei ricoveri ospedalieri effettivamente associati all'influenza dalla stagione 2008-2009 a quella 2014-2015⁵⁸. Un primo fattore evidenziato dalle analisi condotte riguarda la degenza media: i ricoveri dovuti ad influenza durano in media 5,2 giornate, mentre quelli per altre patologie cardiache o respiratorie hanno degenze più lunghe (rispettivamente 7,8 e 8,7 giornate). Questo si riflette, dunque, anche sulla tariffa media per ricovero: 1.891 euro per le ospedalizzazioni dovute all'influenza, 2.788 euro e 3.352 euro per i ricoveri collegati a patologie respiratorie e circolatorie. Nel periodo considerato dallo studio, i ricoveri con diagnosi di influenza sono stati 35.253, ma se si considerano anche i ricoveri per complicanze effettivamente attribuibili all'influenza il numero sale a 157.000, per un totale di 15.206 ricoveri "aggiuntivi" ogni anno, con un impatto addizionale sulla spesa ospedaliera di 28.753.887 euro.

Rispetto ai costi indiretti, le evidenze sono scarse e non uniformi. Uno studio pubblicato nel 2019 ha stimato l'impatto economico delle assenze lavorative per malattia fra gli operatori sanitari in un'azienda ospedaliero-universitaria durante la stagione influenzale⁵⁹. I risultati hanno stimato, in Italia, una perdita di produttività collegata all'influenza di 11.100 giornate lavorative/anno, con un costo complessivo di circa 1,7 milioni di euro (circa 327 euro/persona). Il maggior impatto sembra essere legato agli infermieri e ai professionisti sanitari (45% dei costi totali). La perdita maggiore di giornate lavorative si verifica nei soggetti di 40-49 anni, pari al 37% dei costi totali. Risultati simili

⁵⁴ 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.

⁵⁵ Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601-10.

⁵⁶ Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58(1):37-42.

⁵⁷ Browne LR, Gorelick MH. Asthma and pneumonia. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(6):1347-56.

⁵⁸ Bertolani A, Fattore G, Pregliasco F. The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2018;XX:1-9.

⁵⁹ Gianino MM, Politano G, Scarmozzino A, Stillo M, Amprino V, Di Carlo S Et al. Cost of Sickness Absenteeism during Seasonal Influenza Outbreaks of Medium Intensity among Health Care Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):747.

sono stati ottenuti da un altro studio pubblicato nel 2020⁶⁰ che ha stimato la perdita di giornate lavorative fra i dipendenti di un'azienda italiana, concludendo che grazie alla vaccinazione antinfluenzale il risparmio ammonterebbe a circa 314 euro/persona. Infine, uno studio del 2019⁶¹ ha stimato la perdita di produttività calcolando l'impatto fiscale legato all'influenza stagionale, sicuramente sottostimato perché basato su un'assunzione di 2,1 milioni/anno di persone infette. Il modello ha stimato l'impatto fiscale e i costi sociali, rispettivamente, in 160 milioni e 840 milioni di euro all'anno.

⁶⁰ Ferro A, Bordin P, Benacchio L, Fornasiero F, Bressan V, Tralli V et al. Influenza vaccination and absenteeism among healthy working adults: a cost-benefit analysis. *Ann Ig.* 2020;32(3):234-244.

⁶¹ Ruggeri M, Di Brino E, Cicchetti A. Estimating the fiscal impact of three vaccination strategies in Italy. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020;36(2):133-138.

2. Il sistema di sorveglianza dell'influenza stagionale in Italia

A partire dalla stagione influenzale 1999/2000 in Italia è attivo il sistema di sorveglianza *InfluNet*. Il sistema si compone di un gruppo, rappresentativo delle Regioni, di medici sentinella (Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta), la cui partecipazione è volontaria e si basa sulla segnalazione delle ILI fra i propri assistiti. Ogni anno partecipano circa 1.000 medici e pediatri, con una copertura $\geq 2\%$ della popolazione italiana. Inoltre, i medici sentinella e altri medici operanti a livello ospedaliero e territoriale partecipano alla raccolta dei campioni biologici, attraverso un tampone, per identificare le tipologie di virus circolanti.

Il sistema di sorveglianza si articola, dunque, in due rami:

- **Sorveglianza epidemiologica** (*InfluNet-Epi*), il cui obiettivo è quello di determinare l'inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia stagionale. È coordinata dall'ISS, in collaborazione con il Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT) di Genova e il supporto del Ministero della Salute ed è attiva a partire dalla 42^a settimana dell'anno fino alla 17^a settimana dell'anno successivo.
- **Sorveglianza virologica** (*InfluNet-Vir*), che ha l'obiettivo di monitorare la circolazione dei diversi tipi e sottotipi dei virus influenzali e di valutare l'omologia o meno fra i ceppi virali circolanti e i ceppi vaccinali. È coordinata dal *National Influenza Center* (NIC) dell'ISS ed è attiva a partire dalla 46^a settimana dell'anno fino alla 17^a settimana dell'anno successivo.

L'ISS elabora, a livello nazionale, i dati raccolti e produce dei rapporti settimanali sia per la parte epidemiologica che per quella virologica. La stima del numero totale di ILI in Italia viene calcolata sull'incidenza di ILI nella popolazione sotto sorveglianza, rapportata all'intera popolazione italiana. Le indagini virologiche, invece, vengono svolte dai laboratori della Rete *InfluNet*, dal NIC dell'ISS. L'ISS, infine, invi settimanalmente i dati epidemiologici all'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e quelli virologici all'OMS e all'ECDC.

A partire da ottobre 2009 (anno della pandemia influenzale), periodicamente viene anche pubblicato il rapporto *FluNews-Italia*, che integra i risultati dei diversi sistemi di sorveglianza al fine di fornire un quadro più completo possibile. I sistemi di sorveglianza integrati in questo report⁶², oltre a *InfluNet-Epi* e *InfluNet-Vir*, sono:

- **Casi gravi**: attivo dalla stagione 2009/2010, monitora l'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata. Nel contesto della pandemia di COVID-19 è stata pubblicata la circolare del Ministero della Salute n. 42940 del 30 dicembre 2020⁶³, che ribadisce l'importanza di mantenere attiva la sorveglianza delle forme gravi e complicate di malattia dovute ai virus influenzali e al SARS-CoV-2 e raccomanda di effettuare, al momento del ricovero, i test di laboratorio per l'identificazione dei virus influenzali, inclusa la sottotipizzazione per A(H1N1)pdm09 e A(H3N2), e del SARS-CoV-2 su tutti i pazienti con gravi infezioni respiratorie acute (*Severe Acute Respiratory Infection* - SARI) e con ARDS ricoverati in terapia intensiva e/o sottoposti a ossigenazione extracorporea (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation* - ECMO).

⁶² Istituto Superiore di Sanità *FluNews* - Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/influenza/pdf/FluNewsMetodi.pdf. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶³ Ministero della Salute. Circolare n. 42940 del 30 dicembre 2020. Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di malattia da virus influenzali e/o da SARS-CoV-2 confermate in laboratorio, stagione 2020-2021. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=78081&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

Permane, inoltre, la raccomandazione di trasmettere al NIC un campione biologico per i casi gravi e complicati confermati da virus influenzale, entro le 48-72 ore dal prelievo, per le caratterizzazioni virologiche e il rilevamento di eventuali mutazioni associate alla virulenza, nel caso di infezioni da virus sottotipizzato A(H1N1)pdm09, A(H3N2) o virus B in soggetti non appartenenti a categorie a rischio, ossia di età <65 anni senza patologie concomitanti o croniche favorevoli le complicanze.

- Sistema nazionale di sorveglianza della mortalità giornaliera (SiSMG): sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera, non solo legata all'influenza, ma per tutte le cause. È basato su un campione di 19 città italiane che raccolgono quotidianamente il numero di decessi per tutte le cause nelle persone di età >65 anni: il dato viene confrontato con quello atteso, costituito dalla media dei decessi registrati nei 5 anni precedenti.
- InluWeb: sistema di sorveglianza via web delle sindromi influenzali, basato sulla segnalazione spontanea di circa 4.700 cittadini volontari su tutto il territorio italiano.

3. I vaccini antinfluenzali

L'influenza è largamente prevenibile grazie alla vaccinazione antinfluenzale. La composizione dei vaccini antinfluenzali viene aggiornata annualmente da parte dell'OMS che, sulla base delle caratteristiche dei ceppi virali influenzali circolanti durante l'ultima stagione, emana le raccomandazioni sui ceppi da includere nel vaccino per l'anno successivo. Per l'emisfero settentrionale questo processo viene completato nel mese di febbraio, al fine di consentire alle aziende farmaceutiche di produrre la quantità di vaccino necessaria per la stagione influenzale successiva. Il 28 febbraio 2020, l'OMS ha pubblicato le raccomandazioni per la composizione dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2020/2021 per l'emisfero settentrionale, elencando i virus da inserire sia nella formulazione trivalente che in quella quadrivalente⁶⁴. Il 1° aprile 2020, sulla base delle osservazioni dell'OMS, anche l'*Influenza Working Group* dell'EMA ha pubblicato le raccomandazioni per la composizione dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2020/2021, poi aggiornate il 15 maggio 2020 aggiungendo anche la composizione per il vaccino a virus vivo attenuato⁶⁵. Per la stagione 2021/2022 tali documenti sono stati pubblicati, rispettivamente, il 26 febbraio 2021⁶⁶ e il 30 marzo 2021⁶⁷, quest'ultimo riaggiornato il 28 giugno 2021⁶⁸.

3.1. Tipologie

Esistono diversi vaccini antinfluenzali, classificabili in base a^{69,70}:

- Tipologia del principio attivo:
 - virus inattivato (VII):
 - Split: a base di virus influenzali frammentati. Questo non preclude tuttavia un'adeguata immunogenicità che, unita alla tollerabilità e alla relativa facilità di produzione, rende questa tipologia di vaccino ampiamente utilizzata. Possono essere a dosaggio standard o ad alto dosaggio.
 - A subunità: contengono gli antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) purificati. Esistono formulazioni con o senza adiuvante MF59, un'emulsione olio in acqua che promuove il riconoscimento dell'antigene da parte del sistema immunitario e attiva localmente le cellule immunitarie, rinforzando quindi la risposta immunitaria.
 - virus vivo attenuato: a differenza del vaccino inattivato, induce una forte risposta immunitaria a livello mucosale (IgA) e cellulo-mediata, efficaci nella prevenzione dell'influenza. Nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 il vaccino è stato

⁶⁴ World Health Organization. Influenza. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. Disponibile a: www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22_north/en/. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶⁵ European Medicines Agency. EU recommendations for 2020/2021 seasonal flu vaccine composition. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/news/update-eu-recommendations-20202021-seasonal-flu-vaccine-composition. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶⁶ World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021-2022 northern hemisphere influenza season. Disponibile a: www.who.int/publications/i/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2021-2022-northern-hemisphere-influenza-season. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶⁷ European Medicines Agency. EU recommendations for 2021/2022 seasonal flu vaccine composition. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2021-2022-seasonal-flu-vaccine-composition. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶⁸ European Medicines Agency. Update of EU recommendations for 2021-2022 seasonal flu vaccine composition. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/news/update-eu-recommendations-2021-2022-seasonal-flu-vaccine-composition. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁶⁹ Treanor JJ. Influenza Vaccination. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1261-8.

⁷⁰ Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F 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.

introdotto per la prima volta in Italia ed è stato somministrato prima ai bambini tra 2 e 6 anni e successivamente esteso a bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

- Numero di ceppi virali contenuti nel vaccino:
 - Trivalenti (due virus di tipo A – H1N1 e H3N2 – e un virus di tipo B – B/Victoria lineage –);
 - Quadrivalenti (due virus di tipo A – H1N1 e H3N2 – e due virus B – B/Victoria lineage e B/Yamagata virus –). La necessità di un vaccino quadrivalente nasce con l'evoluzione e la co-circolazione di due lineaggi distinti di virus B. Tale formulazione esiste, in Italia, dal 2014.
- Meccanismo di produzione:
 - crescita dei virus influenzali su uova embrionate di pollo, seguita da concentrazione dei virioni, inattivazione e purificazione degli antigeni;
 - crescita dei virus su colture cellulari di cellule di rene canino di tipo MDKC, seguita da concentrazione dei virioni, inattivazione e purificazione degli antigeni;
 - ricombinante, preparato in coltura cellulare.

La lista, ai fini puramente regolatori, dei vaccini autorizzati in Italia è la seguente^{71,72} (Tabella 1).

⁷¹ Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini influenzali per la stagione 2020-2021. Disponibile a: www.aifa.gov.it/-/aifa-vaccini-influenzali-per-la-stagione-2020-2021. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁷² Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini influenzali per la stagione 2021-2022. Disponibile a: www.aifa.gov.it/-/aifa-vaccini-influenzali-per-la-stagione-2021-2022. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

Categoria	Ceppi virali	Nome vaccino	Principio attivo	Meccanismo di produzione	Via di somministrazione	Età
Inattivato (VII)	T	Agrippal S1	Virus inattivato, subunità	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare o sottocutanea	≥6 mesi
		Influpozzi subunità	Virus inattivato, subunità	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare o sottocutanea	≥6 mesi
	Q	Influvac S	Virus inattivato, subunità	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare o sottocutanea	≥6 mesi
		Fluarix tetra	Virus inattivato, split	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare	≥6 mesi
Inattivato adiuvato (VIIa)	Q	Influvac S tetra	Virus inattivato, subunità	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare o sottocutanea	≥3 anni
		Vaxigrip tetra	Virus inattivato, split	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare o sottocutanea	≥6 mesi
Virus vivo attenuato (LAIV)	T	Fluad	Virus inattivato, subunità, adiuvato	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare	≥65 anni
Inattivato su colture cellulari (VIQCC)	Q	Fluad tetra	Virus inattivato, subunità, adiuvato	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare	≥65 anni
	Q	Fluenz tetra	Virus influenzale vivo attenuato	Uova embrionate di pollo	Spray nasale	2-18 anni
Alto dosaggio (VIQhd)	Q	Fulcevac tetra	Virus inattivato, subunità	Colture cellulari (cellule di rene canino MDKC)	Intramuscolare	≥2 anni
Ricombinante (VIQr)*	Q	Efluetda	Virus inattivato, subunità	Uova embrionate di pollo	Intramuscolare	≥65 anni
	Q	Supemtek		DNA ricombinante su coltura cellulare	Intramuscolare	≥18 anni

* Autorizzato il 27 gennaio 2021 con Determina AIFA n. 17 del 27 gennaio 2021 (www.aifa.gov.it/documents/20142/1312302/DETERMINA_17-2021_SUPEMTEK.pdf)

Tabella 1. Vaccini antinfluenzali autorizzati in Italia

3.1. Profilo di efficacia

La valutazione dell'efficacia dei vaccini contro la malattia influenzale è complessa, in quanto entrano in gioco variabili diverse: dalla popolazione valutata al disegno dello studio clinico utilizzato, dalla severità della stagione influenzale al virus influenzale predominante e alla corrispondenza fra i ceppi virali contenuti nel vaccino e quelli circolanti.

Una metanalisi di trial clinici controllati e randomizzati pubblicata nel 2012⁷³ ha valutato l'efficacia dei vaccini inattivati. L'efficacia combinata (*pooled efficacy*) di tale tipologia di vaccini è risultata del 59% (IC95% 51%-67%) negli adulti di età compresa fra i 18 e i 65 anni. La protezione derivante dal vaccino, comunque, è molto variabile di anno in anno e in alcune stagioni risulta essere nettamente ridotta.

In molti Paesi sono state istituite delle Reti per la valutazione annuale dell'efficacia nel mondo reale dei vaccini antinfluenzali. In Europa, per esempio, dalla stagione 2008/2009 l'ECDC ha fondato il network *I-MOVE (Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness)*⁷⁴, che ogni anno presenta i risultati di efficacia per età e per ceppo virale contenuto nel vaccino. In generale, è stata stimata un'efficacia dei vaccini antinfluenzali compresa, a seconda degli anni, fra il 30% e il 60%.

Questi studi da un lato mostrano l'importanza della vaccinazione antinfluenzale ma, dall'altro, evidenziano chiaramente che la protezione fornita da tale vaccino è lontana dall'essere completa. Per tentare di ovviare a questo problema hanno iniziato a essere utilizzati vaccini a dosaggio più elevato o contenenti adiuvanti, in particolar modo per i soggetti anziani che spesso sviluppano una modesta risposta immunogenica al vaccino antinfluenzale inattivato, a causa della perdita di efficienza del sistema immunitario dovuta all'invecchiamento (immunosenescenza).

A tal proposito, una recente revisione sistematica della letteratura⁷⁵ pubblicata dall'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* valuta e sintetizza le evidenze disponibili su efficacia, *effectiveness* e sicurezza dei vaccini antinfluenzali inattivati più avanzati e recenti attualmente disponibili, nei soggetti di età ≥ 18 anni. In particolare:

- Vaccino adiuvato con MF59
- Vaccino ad alto dosaggio
- Vaccino inattivato su colture cellulari
- Vaccino a DNA ricombinante

Per quanto riguarda il vaccino adiuvato con MF59, non sono stati identificati trial clinici di efficacia pubblicati nei confronti di alcun *comparator* (altra tipologia di vaccino, placebo o nessuna vaccinazione). Rispetto ai dati relativi di *effectiveness*, invece, negli studi inclusi nella revisione sistematica non sono state riportate differenze significative fra l'utilizzo di vaccino adiuvato con MF59 trivalente e i vaccini non adiuvati trivalenti o quadrivalenti, sia nella popolazione adulta che in quella anziana (≥ 65 anni). Se confrontato con l'assenza di vaccinazione antinfluenzale, infine, il vaccino trivalente adiuvato con MF59 ha mostrato un effetto significativo nella prevenzione delle infezioni da virus influenzali confermate in laboratorio nei soggetti anziani. In particolare, l'*effectiveness* del vaccino (VE) è del 44,9% (IC95% 22,7-60,8) nei confronti di qualunque tipologia di virus influenzale. L'analisi dettagliata per sottotipo di virus influenzale dimostra i seguenti valori di VE: 61,2% (IC95%

⁷³ Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

⁷⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine effectiveness. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-effectiveness. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁷⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

43,7-73,3) per il virus A (H1N1) e 28,5% (IC95% 5,4-46,0) per il virus B, ma solo 10,6% con un intervallo di confidenza non significativo (IC95% -24,5-35,7) per il virus A (H3N2).

Il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio, unico oggetto di un trial clinico randomizzato di superiorità clinica⁷⁶ *versus* quello inattivato a dosaggio standard, ha dimostrato un dato relativo di efficacia rispetto al vaccino antinfluenzale trivalente a dosaggio standard nei soggetti di età ≥65 anni del 24,2% (IC95% 9,7-36,5). Inoltre, uno studio non randomizzato ha dimostrato un effetto significativo del vaccino ad alto dosaggio, in confronto all'assenza di vaccinazione, nei confronti dell'influenza B (VE 89%, IC95% 47-100) ma non dell'influenza A (H3N2) (VE 22%, IC95% -82-66).

Per quanto riguarda il vaccino inattivato su colture cellulari, non sono stati identificati dati di efficacia relativa per il confronto diretto di questa tipologia di vaccino con quelli più tradizionali. Ci sono, invece, dati di efficacia rispetto al placebo in soggetti adulti: nei confronti di qualsiasi tipo di influenza (VE 70,1%, IC95% 60,7-77,3), dell'influenza A (H1N1) (VE 82,2%, IC95% 71,4-88,9), dell'influenza A (H3N2) (VE 72%, IC95% 38,8-87,2) e dell'influenza B (VE 52,5%, IC95% 30,2-67,6). Per quanto riguarda l'*effectiveness*, uno studio non randomizzato⁷⁷ ha confrontato i vaccini inattivati su colture cellulari trivalenti e quadrivalenti con i vaccini "tradizionali" trivalenti e quadrivalenti nei soggetti anziani, non identificando alcuna differenza significativa.

Infine, rispetto al vaccino a DNA ricombinante quadrivalente, un trial clinico randomizzato⁷⁸ ha evidenziato un'efficacia relativa maggiore nella prevenzione dell'influenza rispetto ai vaccini "tradizionali" quadrivalenti nei soggetti di età ≥50 anni (VE 30%, IC95% 10-47).

Per quanto riguarda, invece, il vaccino a virus vivo attenuato, una metanalisi di trial clinici controllati e randomizzati pubblicata nel 2012⁷⁹ ne ha valutato l'efficacia, calcolata all'83% (IC95% 69%-91%) nei bambini di età compresa fra i 6 mesi e i 7 anni. Inoltre, dalla stagione 2012/2013, hanno iniziato ad essere presentati anche i risultati relativi al vaccino a virus vivo attenuato, utilizzato nei bambini, nel network dell'ECDC *I-MOVE (Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness)*⁸⁰.

3.2. Profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza dei vaccini antinfluenzali è estremamente elevato.

Per quanto riguarda i vaccini a virus inattivati, le principali reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici sono lievi e scompaiono entro 24-48 ore, senza necessità di trattamento: cefalea, mialgia, artralgia, sudorazione, comparsa di febbre, malessere, brividi, affaticamento. Sono altresì comuni reazioni locali quali arrossamento, gonfiore, dolore, ecchimosi, indurimento del sito di iniezione. La frequenza di tali effetti avversi è compresa fra 1 su 10 e 1 su 100 soggetti vaccinati. Sono stati riferiti, inoltre, eventi rari come trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. Rispetto a questi casi, però, è presente solo una correlazione temporale, mentre la

⁷⁶ DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-45.

⁷⁷ Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, Tseng HF. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018. *Vaccine.* 2019;16;37(39):5807-5811.

⁷⁸ Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, Cox MMJ; PSC12 Study Team. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2017;22;376(25):2427-2436.

⁷⁹ Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

⁸⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine effectiveness. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-effectiveness. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

correlazione causale non è mai stata dimostrata⁸¹. Per il LAIV (virus vivo attenuato), che si somministra mediante spray nasale, la reazione avversa più frequente è la comparsa di congestione nasale/rinorrea.

Di seguito si riporta il profilo di sicurezza dei diversi vaccini disponibili, a seconda della fascia di popolazione di appartenenza: bambini, adulti e anziani⁸².

Bambini: molti studi hanno valutato il vaccino trivalente inattivato nei bambini sani individuando un elevato profilo di sicurezza in assenza di eventi avversi gravi: le più comuni reazioni avverse sono dolore, gonfiore e rossore in sede di iniezione e, a livello sistemico, malessere generale, irritabilità e cefalea^{83,84,85,86,87}. Anche i vaccini su colture cellulari sono molto sicuri, con un profilo di sicurezza assolutamente comparabile a quelli derivati da uova embrionate di pollo: la reazione avversa locale più comune è il dolore al sito di iniezione mentre, a livello sistemico, il malessere generale nella fascia d'età 4-8 anni e la cefalea in quella 9-17 anni^{88,89}. Per quanto riguarda, invece, i vaccini adiuvati, è vero che possono determinare con incidenza lievemente maggiore reazioni avverse sia locali che sistemiche, ma a fronte di una maggiore efficacia bisogna tenere conto che sono per lo più reazioni moderate e transitorie^{90,91,92,93,94}. Anche la vaccinazione quadrivalente, nei bambini di 6-35 mesi, ha un profilo di sicurezza analogo a quello trivalente, e la reattogenicità di questo vaccino non sembra essere aumentata dalla presenza di un antigene aggiuntivo^{95,96}. Per quanto riguarda il vaccino vivo attenuato sotto forma di spray nasale, per i bambini di età >2 anni, la reazione avversa più frequentemente riportata è la congestione nasale, talora accompagnata da febbre. Dal momento che uno studio ha

⁸¹ Ministero della Salute. Vaccinazione contro l'influenza. Disponibile a:

www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=686&area=influenza&menu=vuoto&tab=3. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

⁸² Trombetta CM, Giancchetti E, Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):657-670.

⁸³ Shen Y, Hu Y, Meng F, Du W, Li W, Song Y et al. Safety, immunogenicity and cross-reactivity of a Northern hemisphere 2013-2014 seasonal trivalent inactivated split influenza virus vaccine, Anflu®. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(5):1229-34.

⁸⁴ Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, Anderson EL, Winokur P, Keyserling Het al. Safety and Immunogenicity of Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) Compared With Half-Dose TIV Administered to Children 6 Through 35 Months of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):214-24.

⁸⁵ Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ et al. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics.* 2011;128(2):e276-89.

⁸⁶ Pavia-Ruz N, Angel Rodriguez Weber M, Lau YL, Nelson EA, Kerpanich A, Huang LM et al. A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(9):1978-88.

⁸⁷ Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, Hebert J, Chandrasekaran V, Jain VK et al. Immunogenicity and Safety of 2 Dose Levels of a Thimerosal-Free Trivalent Seasonal Influenza Vaccine in Children Aged 6-35 Months: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(1):55-63.

⁸⁸ Nolan T, Chotpitayasunondh T, Capeding MR, Carson S, Senders SD, Jaehnig P et al. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. *Vaccine.* 2016;34(2):230-236.

⁸⁹ Vesikari T, Block SL, Guerra F, Lattanzi M, Holmes S, Izu A et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(5):494-500.

⁹⁰ Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine.* 2009;27(45):6291-5.

⁹¹ Carmona Martinez A, Salamanca de la Cueva I, Boutet P, Vanden Abeele C, Smolenov I, Devaster JM. A phase 1, open-label safety and immunogenicity study of an AS03-adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1959-68.

⁹² Nolan T, Bravo L, Ceballos A, Mitha E, Gray G, Quiambao B et al. Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine.* 2014;32(46):6146-56.

⁹³ Vesikari T, Forstén A, Arora A, Tsai T, Clemens R. Influenza vaccination in children primed with MF59-adjuvanted or non-adjuvanted seasonal influenza vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(8):2102-12.

⁹⁴ Black S, Della Cioppa G, Malfroot A, Nacci P, Nicolay U, Pellegrini M et al. Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in children and adolescents: an integrated analysis. *Vaccine.* 2010;28(45):7331-6.

⁹⁵ Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L et al. Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35 Months of Age in 2012-2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multicountry, Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):242-51.

⁹⁶ Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(2):170-9.

riportato la comparsa di asma in un numero relativamente elevato di partecipanti, tale tipologia di vaccino risulta controindicata nei bambini affetti da asma severa o broncospasmo^{97,98}.

Adulti e anziani: in generale, gli studi in queste classi di età hanno dimostrato un elevato profilo di sicurezza e un'accettabile reattogenicità^{99,100,101,102,103,104,105,106,107}. Il più frequente sintomo locale è il dolore al sito di iniezione, mentre le più comuni reazioni sistemiche sono stanchezza, cefalea e dolore muscolare; solo in uno studio è riportata la febbre. Tutte le reazioni riportate sono più frequenti negli adulti rispetto agli anziani e nelle donne rispetto agli uomini. Solo uno studio ha riportato degli eventi avversi gravi (crisi d'asma, bronchite e sindrome di Guillain-Barrè) con una correlazione possibile o probabile alla vaccinazione trivalente, con o senza adiuvante¹⁰⁸.

L'ECDC ha confrontato i possibili rischi associati all'infezione da virus influenzali con quelli associati alla vaccinazione antinfluenzale a virus inattivato, dal momento che le possibili complicanze derivanti dall'influenza sono decisamente più frequenti rispetto ai rischi da eventi avversi legati alla vaccinazione, confermando così il favorevole rapporto rischi-benefici della vaccinazione¹⁰⁹ (Tabella 2).

⁹⁷ McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf.* 2016;39(4):323-33.

⁹⁸ Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1405-12.

⁹⁹ Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine.* 2013;31(5):770-6.

¹⁰⁰ Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014;32(39):5027-34.

¹⁰¹ Mo Z, Nong Y, Liu S, Shao M, Liao X, Go K et al. Immunogenicity and safety of a trivalent inactivated influenza vaccine produced in Shenzhen, China. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(6):1-7.

¹⁰² Song JY, Cheong HJ, Lee J, Woo HJ, Wie SH, Lee JS et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated trivalent influenza vaccine (NBP607): A randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial. *Vaccine.* 2015;33(41):5437-5444.

¹⁰³ Roggelin L, Vinnemeier CD, Meyer S, Witte K, Marx L, Theeß W et al. A 2013/2014 northern hemisphere season surface antigen inactivated trivalent influenza vaccine-Assessing the immunogenicity and safety in an open label, uncontrolled study. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2370-5.

¹⁰⁴ Groth N, Montomoli E, Gentile C, Manini I, Bugarini R, Podda A. Safety, tolerability and immunogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine: a sequential Phase I and Phase II clinical trial. *Vaccine.* 2009;27(5):786-91.

¹⁰⁵ DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, Baron M, Baker J, Denis M et al. Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50-64 years of age. *Vaccine.* 2015;33(51):7188-7193.

¹⁰⁶ Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol.* 2015;59(10):597-604.

¹⁰⁷ Bart S, Cannon K, Herrington D, Mills R, Forleo-Neto E, Lindert K et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2278-88.

¹⁰⁸ Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014;32(39):5027-34.

¹⁰⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine safety. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-safety. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

Rischi associati all'infezione da virus influenzali	Rischi associati alla vaccinazione antinfluenzale con vaccino a virus inattivato
Sintomi comuni: <ul style="list-style-type: none"> • Febbre, faringodinia, rinorrea, tosse secca, mialgie, stanchezza, cefalea • <i>Croup</i> e bronchiolite comuni nei bambini 	Eventi avversi comuni (>1 su 100) <ul style="list-style-type: none"> • Dolore, rossore, gonfiore al sito di iniezione • Febricola (1-2 giorni), che può essere più alta nei bambini (>39°C) • Stanchezza, mialgia (1-2 giorni)
Possibili complicanze: <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite batterica • Otite • Sinusite • Miocardite • Pericardite • Peggioramento di malattie croniche già presenti • Precipitazione di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari severi 	Eventi avversi rari (fra 1 su 100 e 1 su 1.000): <ul style="list-style-type: none"> • Orticaria • Convulsioni febbrili nei bambini
Complicanze rare: <ul style="list-style-type: none"> • Setticemia • Encefalopatia • Sindrome di Guillain-Barrè • Morte 	Eventi avversi molto rari (<1 su 10.000): <ul style="list-style-type: none"> • Anafilassi • Parestesie

Tabella 2. Confronto fra i rischi associati all'infezione da virus influenzali e quelli associati alla vaccinazione antinfluenzale con vaccino a virus inattivato

4. La stagione influenzale 2020/2021

Dall'inizio della pandemia di COVID-19, è stata messa in campo un'ampia gamma di misure restrittive al fine di contenere la diffusione del SARS-CoV-2: dall'uso della mascherina al frequente lavaggio delle mani, dal distanziamento sociale allo *smartworking* alla chiusura delle scuole, etc. Dal momento che il SARS-CoV-2 e i virus influenzali presentano modalità di trasmissione simili, l'impatto delle misure restrittive sul contenimento dell'epidemia di COVID-19 è stato osservato anche sulla limitazione del contagio da parte di altri virus respiratori, come quelli dell'influenza stagionale.

L'eccellenza della stagione 2020/2021, in termini di ridotta circolazione dei virus influenzali, era già stata parzialmente riscontrata nella stagione 2019/2020, successivamente allo scoppio della pandemia di COVID-19. In Giappone, per esempio, è stata confrontata l'incidenza dell'influenza stagionale della stagione 2019/2020 con le cinque stagioni influenzali precedenti¹¹⁰, rilevando un'attività dei virus influenzali decisamente ridotta nel 2020. Anche negli Stati Uniti¹¹¹ i dati della stagione influenzale 2019/2020 hanno dimostrato una netta riduzione: se da un lato è bene considerare che c'è stato un forte calo (61%) del numero di campioni analizzati (da una media settimanale di 49.696 nel periodo dal 29 settembre 2019 al 29 febbraio 2020 a una media di 19.537 dal 1° marzo 2020 al 16 maggio 2020), dall'altro si è rilevata una riduzione del 98% sulla percentuale di positività dei campioni stessi (da una media di 19,34% a una di 0,33%). Anche la circolazione dell'influenza inter-stagionale (es. nel periodo estivo) è risultata essere ai minimi storici (media dello 0,20% di test positivi nel 2020 rispetto al 2,35% nel 2019, 1,04% nel 2018 e 2,36% nel 2017). Uno studio osservazionale condotto a Hong Kong¹¹² ha evidenziato che la trasmissibilità del SARS-CoV-2 allo scoppio dell'epidemia, misurata dall'indice Rt, è rimasta ad un valore di circa 1 per 8 settimane mentre la trasmissione dei virus influenzali si è ridotta in modo sostanziale con la messa in atto delle misure restrittive e con il cambiamento comportamentale dei cittadini e il rispetto del distanziamento sociale: è stato registrato un decremento dell'indice di contagio nella comunità del 44% (IC95% 34-53), con un Rt stimato di 1,28 (IC95% 1,26-1,30) prima della chiusura delle scuole e di 0,72 (IC95% 0,70-0,74) durante le settimane di chiusura. Anche le ospedalizzazioni pediatriche dovute all'influenza sono calate del 33% (IC95% 24-43), con un Rt passato da 1,10 (IC95% 1,06-1,12) a 0,73 (IC95% 0,68-0,77). Una revisione sistematica della letteratura e metanalisi¹¹³, inoltre, ha analizzato 23 set di dati provenienti da 15 Paesi e 8 report di agenzie europee di sanità pubblica (basati sui casi di influenza confermata, sul tasso di positività e sulle forme severe di influenza), confermando che nella stagione 2019/2020 la circolazione dei virus influenzali è stata significativamente inferiore rispetto alle stagioni precedenti. I dati provenienti dalla sorveglianza sindromica, invece, sono risultati meno chiari e talvolta addirittura aumentati, suggerendo una verosimile errata classificazione rispetto ai casi sintomatici di COVID-19. L'analisi condotta indica quindi un'effettiva efficacia delle misure non farmacologiche messe in atto per limitare la diffusione del SARS-CoV-2 sulla riduzione del *burden* dell'influenza stagionale.

Non è escluso che tali cambiamenti siano parzialmente influenzati dalla riduzione dell'attività diagnostica rivolta alla ricerca dei virus influenzali e da una ridotta efficienza dei sistemi di

¹¹⁰ Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. JAMA. 2020;323(19):1969-1971.

¹¹¹ Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Fasce Pineda R, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(37):1305-1309.

¹¹² Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. Lancet Public Health. 2020;5(5):e279-e288.

¹¹³ Fricke LM, Glöckner S, Dreier M, Lange B. Impact of non-pharmaceutical interventions targeted at COVID-19 pandemic on influenza burden - a systematic review. J Infect. 2021;82(1):1-35.

sorveglianza in un momento di emergenza epidemiologica, ma questi fattori sono stati senz'altro affiancati da una reale modifica della circolazione dei virus influenzali conseguente alle misure restrittive messe in atto per mitigare la trasmissione del SARS-CoV-2. Dati a supporto di tale ipotesi sono arrivati dall'“assenza di influenza” registratasi durante l'ultima stagione influenzale (2020) nell'emisfero sud: solo 33 test su 60.031 campioni sono risultati positivi all'influenza in Australia, 12 su 21.178 in Cile e 6 su 2.098 in Sudafrica, per un totale di 51 campioni positivi su 83.307 (0,06%, IC95% 0,04-0,08) nel periodo aprile - luglio 2020 (settimane 14-31). Durante il periodo aprile-luglio 2017-2019, in confronto, in questi tre Paesi sono risultati positivi all'influenza 24.512 campioni su 178.690 campioni testati (corrispondenti al 13,7%, IC95% 13,6-13,9)¹¹⁴.

Più recentemente, uno studio retrospettivo condotto in Finlandia¹¹⁵ permette di arrivare ad una conclusione analoga: durante la stagione influenzale 2020/2021 (periodo agosto 2020 - marzo 2021), infatti, sono stati riportati solo 41 casi di influenza A e B, con un'incidenza di 0,9 per 100.000 persone/anno. Nei precedenti tre anni, nel periodo di riferimento agosto-marzo, i casi di influenza e la corrispondente incidenza sono stati nettamente maggiori: 12.461 (282 per 100.000 persone-anno) nel 2019/2020, 15.276 (346 per 100.000 persone-anno) nel 2018/2019 e 33.659 (761 per 100.000 persone-anno) nel 2017/2018.

Accanto all'impatto delle misure di controllo non farmacologiche sulla circolazione dei virus influenzali, la vaccinazione antinfluenzale riveste una notevole importanza. Uno studio condotto da Li et al.¹¹⁶ ha concluso che un aumento delle coperture vaccinali antinfluenzali potrebbe facilitare la gestione delle epidemie da virus respiratori che coincidono con il picco dell'influenza stagionale, permettendo peraltro una più efficiente gestione delle risorse sanitarie. A tal proposito, infatti, la vaccinazione antinfluenzale può ridurre considerevolmente la possibilità di una co-infezione da SARS-CoV-2 e virus influenzali, che potrebbe determinare *outcome* peggiori. Uno studio ha rilevato che, in laboratorio, una co-infezione di SARS-CoV-2 e virus dell'influenza A amplifica l'infettività di SARS-CoV-2, probabilmente a causa della capacità del virus dell'influenza A di amplificare l'espressione dell'ACE2, facilitando così l'ingresso del SARS-CoV-2 all'interno delle cellule¹¹⁷. Infine, uno studio basato su dati provenienti da un sistema di sorveglianza ha stimato un più alto rischio di decesso e di malattia severa nei pazienti che avevano una co-infezione da influenza e SARS-CoV-2¹¹⁸.

In Italia, secondo i dati del Sistema di Sorveglianza Integrata dell'Influenza dell'ISS¹¹⁹, nella stagione 2020/2021 il livello di incidenza delle ILI è sempre rimasto sotto la soglia basale (definita, per la stagione in corso, da un'incidenza pari a 3,16 casi per 1.000 assistiti); l'incidenza massima si è verificata nella settimana n. 45 del 2020, con 2,04 casi per 1.000 assistiti mentre il valore più basso è quello dell'ultima settimana di sorveglianza - la 16^a del 2021 - con 0,85 casi per 1.000 assistiti (figura 1). La popolazione soggetta a sorveglianza è stata mediamente pari a 1.482.343 assistiti per settimana (range: 953.157 - 1.621.757), corrispondente a circa 2,5% dell'intera popolazione italiana. In totale, a partire dall'inizio della sorveglianza, i casi di ILI stimati in Italia nella stagione 2020/2021 sono stati 2.431.000.

¹¹⁴ Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305-1309.

¹¹⁵ Kuitunen I. Influenza season 2020-2021 did not begin in Finland despite the looser social restrictions during the second wave of COVID-19: A nationwide register study. *J Med Virol.* 2021 May 4. Online ahead of print.

¹¹⁶ Li Q, Tang B, Bragazzi NL, Xiao Y, Wu J. Modeling the impact of mass influenza vaccination and public health interventions on COVID-19 epidemics with limited detection capability. *Math Biosci.* 2020;325:108378.

¹¹⁷ Bai L, Zhao Y, Dong J, Liang S, Guo M, Liu X, et al. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Res.* 2021;31(4):395-403.

¹¹⁸ Stowe J, Tessier E, Zhao H, Guy R, Muller-Pebody B, Zambon M, et al. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza, and the impact of coinfection on disease severity: a test-negative design. *Int J Epidemiol.* 2021:dyab081. Online ahead of print.

¹¹⁹ Istituto Superiore di Sanità. Sistema di Sorveglianza Integrata dell'Influenza. Disponibile a: w3.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

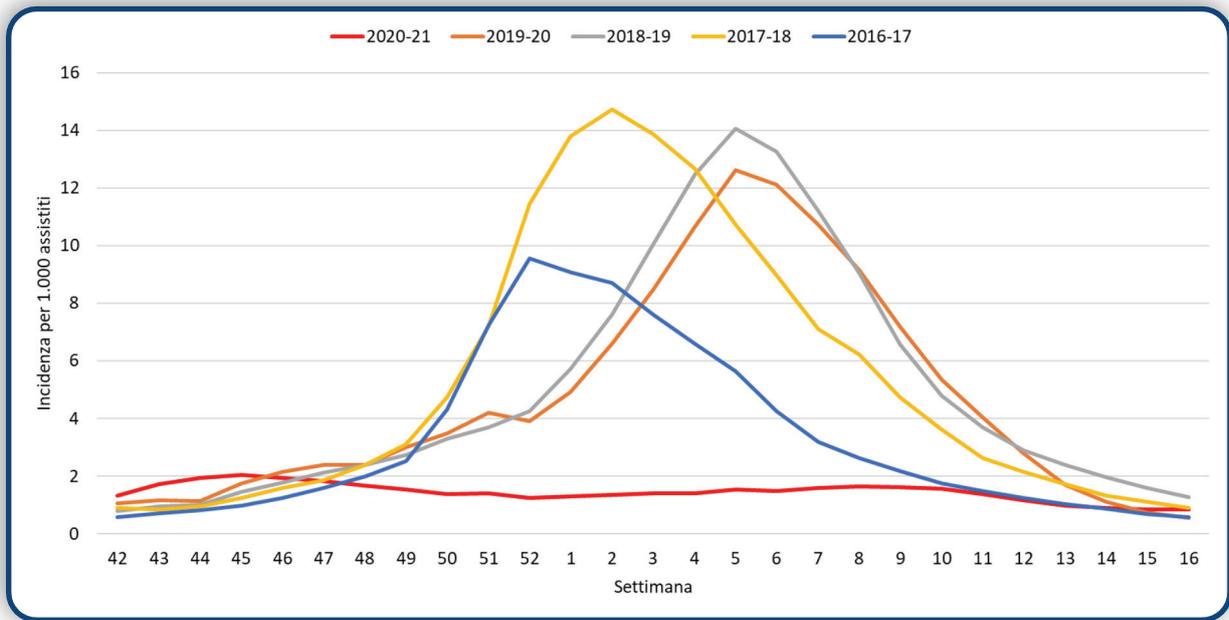


Figura 1. Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per 1.000 assistiti

Analizzando i dati per fasce d'età, l'incidenza più elevata è stata registrata fra i bambini di età 0-4 anni (range valori incidenza: 4,31 casi per 1.000 abitanti nella settimana n. 8 del 2021 - 1,55 casi per 1.000 abitanti nella settimana n. 13 del 2021) (figura 2).

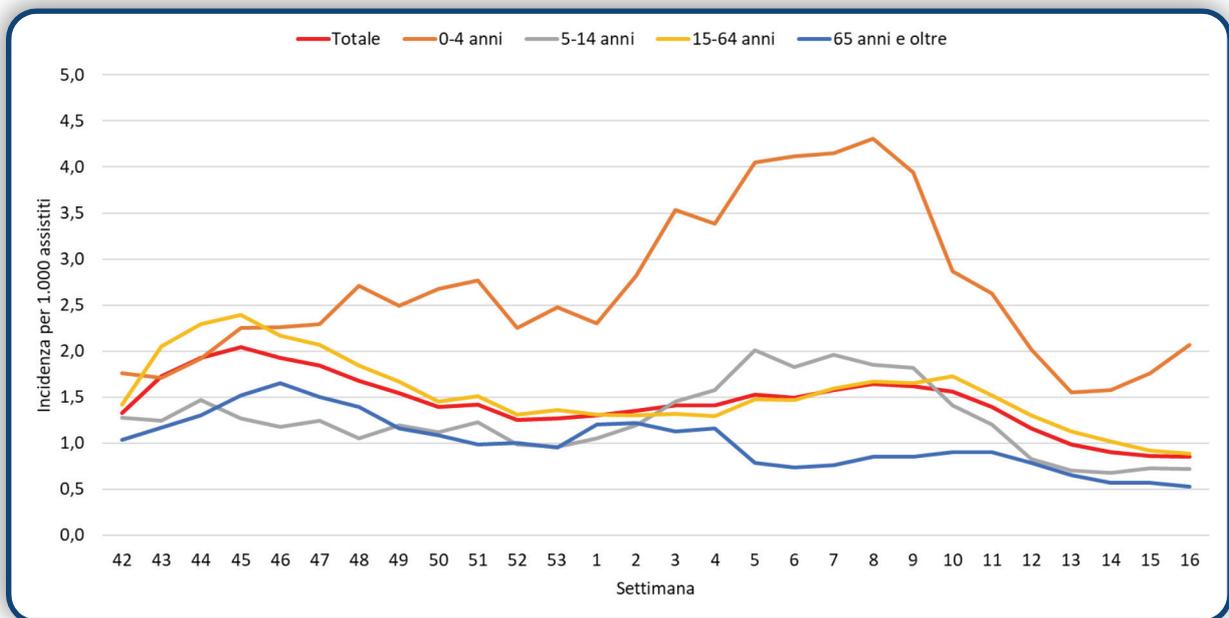


Figura 2. Incidenza delle sindromi influenzali per fascia d'età nella stagione 2020/2021

Per quanto riguarda la sorveglianza virologica sono stati analizzati 6.818 campioni, di cui 1.470 risultati positivi al SARS-CoV-2 e nessuno risultato positivo ai virus influenzali.

La situazione descritta caratterizza l'eccezionalità dell'ultima stagione influenzale, che ha visto la convivenza fra virus influenzali stagionali e SARS-CoV-2. I dati del sistema di sorveglianza relativi alla stagione 2020/2021, tuttavia, non sono predittivi di un analogo andamento futuro, tuttora non noto e

per il quale entrano in gioco fattori diversi. Innanzitutto, non è possibile escludere che l'incidenza sia stata così bassa anche a causa del limitato numero di Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) che, in un momento di forte emergenza sanitaria, hanno inviato, settimanalmente, i loro dati. Inoltre, non è possibile conoscere il contributo delle singole misure restrittive rispetto alla minore circolazione dei virus influenzali, non potendo quindi prevedere il ruolo delle progressive riaperture rispetto alla prossima stagione, né dell'eventuale continuo utilizzo delle mascherine.

Infine, nella stagione 2020/2021 sono state raggiunte coperture vaccinali antinfluenzali maggiori rispetto agli anni precedenti¹²⁰ (figura 3 e tabella 3), ulteriore fattore che è entrato in gioco nel determinare un'incidenza dei casi di influenza inferiori ai livelli basali. In particolare, la copertura vaccinale è, per la stagione 2020/2021, del 23,7% nella popolazione generale e 66,5% nella popolazione di età >65 anni. Valore, quest'ultimo, ancora molto lontano dagli obiettivi del 75% (minimo) e 95% (ottimale) per le categorie a rischio, ma di 11,9 punti percentuali superiore a quello registrato nella stagione influenzale precedente.

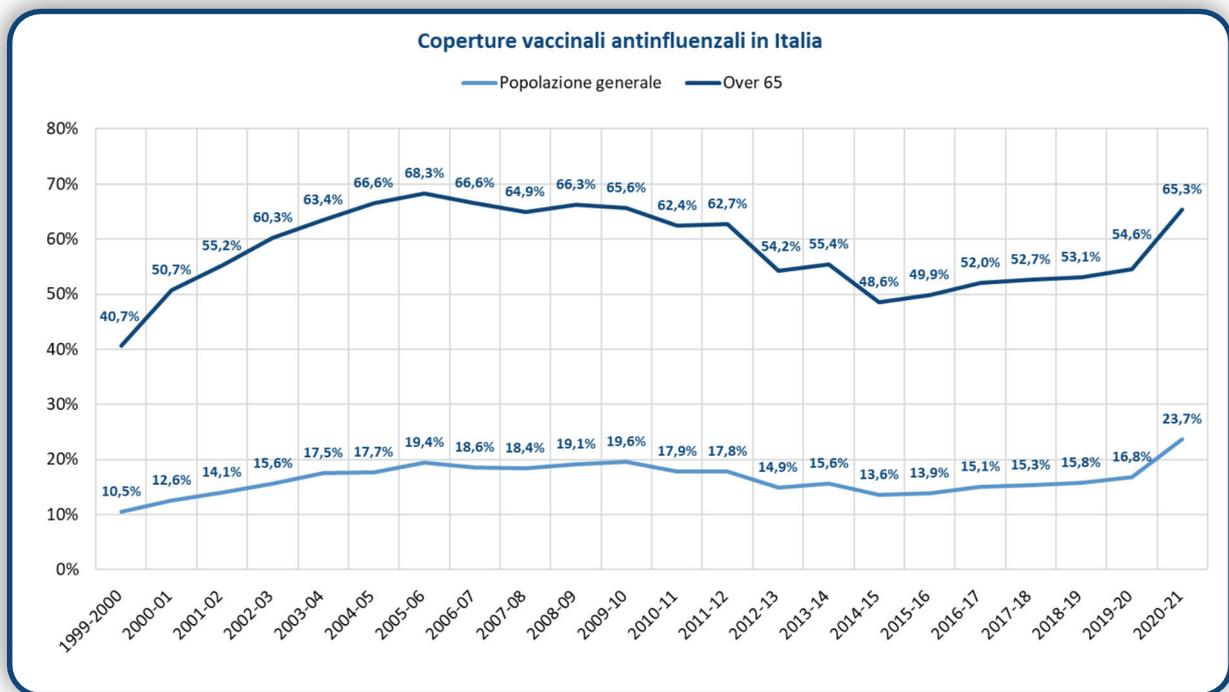


Figura 3. Coperture vaccinali antinfluenzali nella stagione 2020/2021 in Italia (popolazione generale e persone over 65 anni)

¹²⁰ Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale - Coperture vaccinali medie.

Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=19. Ultimo accesso: 23 luglio 2021.

Regione	6-23 mesi		2-4 anni		5-8 anni		9-14 anni		15-17 anni		18-44 anni		45-64 anni		65 anni		Totale	
	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%	Dosi	%
Piemonte	1.091	2,0	3.454	3,8	4.649	3,4	5.428	2,4	1.925	1,7	46.944	3,9	178.397	13,5	693.449	62,4	935.337	21,9
Valle d'Aosta	104	6,5	387	14,2	399	9,6	217	3,0	62	1,8	1.259	3,6	4.963	12,6	15.880	52,6	23.271	18,8
Lombardia	7.588	5,3	52.669	22,1	54.702	15,5	43.447	7,4	10.309	3,6	102.785	3,4	270.730	8,8	1.388.892	60,6	1.931.122	19,4
P.A. Bolzano	111	1,1	329	2,0	488	2,2	504	1,5	201	1,2	4.622	2,7	12.369	7,9	43.832	41,1	62.456	11,7
P.A. Trento	2.392	28,7	4.405	31,9	3.530	17,4	1.570	4,8	623	3,7	18.974	11,5	33.790	20,6	81.109	65,9	146.393	26,9
Veneto	6.763	10,2	17.816	16,1	16.662	10,1	10.377	3,7	6.822	4,9	67.825	4,8	241.270	15,8	681.009	59,6	1.048.544	21,6
Friuli-Venezia Giulia	2.380	15,9	6.270	25,3	4.522	12,1	1.651	2,6	660	2,1	18.095	5,5	62.779	16,7	212.883	66,5	309.240	25,8
Liguria	2.635	15,1	15.593	54,4	8.499	19,4	3.586	4,9	2.026	5,4	40.770	10,3	101.815	21,4	297.075	68,4	471.999	31,3
Emilia-Romagna	1.575	2,6	6.613	6,5	9.076	6,0	9.727	3,9	4.311	3,6	96.592	7,4	274.383	19,9	756.950	70,1	1.159.227	26,1
Toscana	7.515	16,4	21.755	27,9	20.966	17,8	24.054	12,1	6.305	6,4	91.058	8,7	238.037	21,0	623.653	65,5	1.033.343	28,2
Umbria	791	7,3	2.079	11,5	1.862	6,7	1.701	3,6	502	2,1	10.996	4,4	39.504	15,1	175.330	77,4	232.765	26,9
Marche	1.765	9,2	7.437	23,0	7.497	15,2	2.307	2,8	1.410	3,4	36.107	8,2	86.600	19,0	248.129	65,0	391.252	26,1
Lazio	12.411	16,2	35.303	26,5	30.977	15,4	23.288	7,1	7.756	4,8	166.714	9,6	420.554	23,4	873.901	67,7	1.570.904	27,5
Abruzzo	730	4,4	2.480	8,8	2.518	6,0	1.928	2,8	1.222	3,5	17.092	4,4	1.764	0,4	202.870	64,1	230.604	17,9
Molise	232	6,5	1.120	18,9	1.014	11,7	557	3,9	174	2,3	3.303	3,7	12.701	14,1	47.386	62,3	66.487	22,4
Campania	12.624	13,9	31.144	21,4	41.301	20,0	21.297	6,0	10.019	5,3	76.520	4,0	311.985	18,7	738.747	66,1	1.243.637	21,9
Puglia	6.478	12,1	26.824	30,3	32.027	24,5	31.037	14,0	7.476	6,2	101.241	8,1	248.926	21,3	550.644	61,1	1.004.653	25,6
Basilicata	254	3,6	2.055	17,9	3.255	19,8	2.596	9,2	1.592	10,3	5.244	3,1	14.989	9,0	73.868	56,4	103.853	19,0
Calabria	1.266	4,5	8.304	18,2	6.048	9,4	2.267	2,2	1.287	2,3	19.332	3,2	67.421	12,3	335.446	79,0	441.371	23,5
Sicilia	5.373	7,2	10.589	8,8	8.494	5,0	9.358	3,3	9.912	6,6	103.643	6,6	157.789	11,1	977.484	91,7	1.282.642	26,5
Sardegna	1.059	6,2	2.615	8,8	5.372	11,7	3.268	4,1	1.642	4,1	31.597	6,7	89.611	17,4	243.333	61,0	378.497	23,7
Totale	75.137	9,2	259.241	19,0	263.858	13,1	200.165	6,0	76.236	4,5	1.060.713	5,9	2.870.377	15,8	9.261.870	66,5	14.067.597	23,7

Tabella 3. Copertura vaccinale antinfluenzale relativa alla stagione 2020-2021 per fascia d'età e Regione

5. La campagna vaccinale antinfluenzale in Italia

Una strategia vaccinale efficace non può prescindere dal considerare gli step inerenti alla produzione e alle forniture dei vaccini oltre ai fattori organizzativi, tutti fondamentali per la programmazione della stessa, nonché per il suo buon funzionamento e il raggiungimento degli obiettivi di copertura nella popolazione (figura 4).

5.1. Struttura e organizzazione

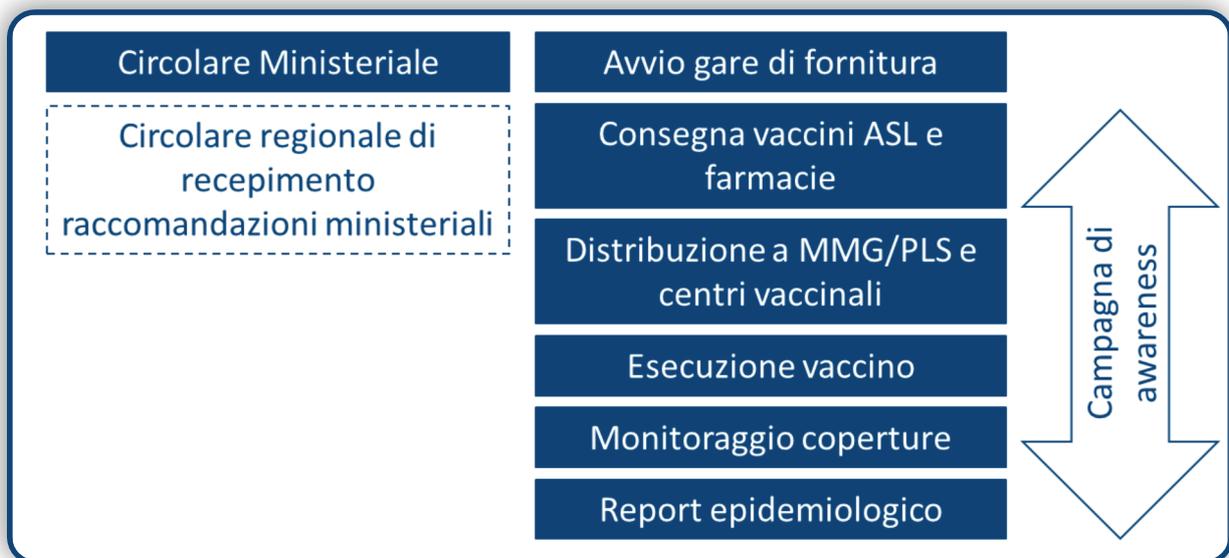


Figura 4. Step della campagna vaccinale antinfluenzale

5.1.1. Circolare Ministeriale “Prevenzione e controllo dell’influenza”

Ogni anno il Ministero della Salute emana la circolare “Prevenzione e controllo dell’influenza”, elaborata dalla Direzione generale della Prevenzione Sanitaria, che contiene le raccomandazioni in tema di vaccinazione antinfluenzale e individua le categorie target alle quali offrire la vaccinazione in maniera attiva e gratuita. Le raccomandazioni annuali per l’uso dei vaccini antinfluenzali dipendono dalla revisione di una serie di aspetti, tra cui il carico della malattia influenzale e le popolazioni target per la vaccinazione, la sicurezza, immunogenicità ed efficacia dei vaccini antinfluenzali ed eventuali altri aspetti rilevanti. Per la stagione 2020-2021 la Circolare Ministeriale è stata pubblicata il 4 giugno 2020¹²¹, mentre per la stagione 2021-2022 la Circolare è stata pubblicata l’8 aprile 2021¹²².

Gli obiettivi di copertura vaccinale, individuati dall’OMS e dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, per tutti i gruppi target sono:

- Minimo perseguibile: 75%
- Ottimale: 95%.

¹²¹ Ministero della Salute. Circolare n. 19214 del 4 giugno 2020. Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

¹²² Ministero della Salute. Circolare n. 14614 del 8 aprile 2021. Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

Dal momento che, non tutti i vaccini autorizzati dall'AIFA per l'uso sono necessariamente disponibili sul mercato, la Circolare Ministeriale elenca inoltre le diverse tipologie di vaccini disponibili in Italia (tabella 4).

Categoria	Ceppi virali	2020/2021	2021/2022
Inattivato	T	Sì	No
	Q	Sì	Sì
Inattivato adiuvato	T	Sì	No
	Q	No	Sì
Virus vivo attenuato	Q	Sì	Sì
Inattivato su colture cellulari	Q	Sì	Sì
Alto dosaggio	Q	Sì	Sì
Ricombinante¹²³	Q	No	Sì

Tabella 4. Vaccini disponibili in Italia

Il 21 settembre 2020 l'OMS ha pubblicato un documento¹²⁴ che invita a riconsiderare le priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale, definendo:

- Rischio a maggiore priorità:
 - Operatori sanitari, al fine di minimizzare la perdita di giornate lavorative dovuta all'influenza stagionale e la trasmissione dei virus influenzali ai pazienti a rischio di complicanze severe;
 - Anziani, a maggior rischio di complicanze severe di influenza e di COVID-19, in particolar modo ospiti delle Residenze Sanitarie Assistite (RSA) e, in generale, di strutture assistenziali. Inoltre, è auspicabile considerare l'inclusione in questo gruppo degli adulti di età >50 anni, a più alto rischio di COVID-19 grave.
- Ulteriori popolazioni a rischio, senza un ordine di priorità particolare:
 - Donne in gravidanza;
 - Soggetti affetti da patologie croniche;
 - Bambini di età compresa fra i 6 mesi e i 5 anni.

In generale, il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non presentino controindicazioni al vaccino. L'offerta attiva e gratuita è prevista dalla Circolare Ministeriale per le categorie di rischio riportate nella tabella 5, ma viene specificato che l'elenco non è esaustivo, pertanto i professionisti sanitari sono invitati ad applicare il giudizio clinico per valutare il rischio di influenza che potrebbe aggravare eventuali malattie di base del paziente, così come il rischio di gravi malattie derivanti dall'influenza stessa.

¹²³ Autorizzato con Determina AIFA n. 17/2021 pubblicata su G. U. n. 37 del 13-2-2021. Disponibile a: www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2021/09/30/234/sg/pdf. Ultimo accesso: 26 novembre 2021.

¹²⁴ World Health Organization. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance 21 September 2020. Disponibile a: www.who.int/immunization/policy/position_papers/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

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 "post-partum"
Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza: <ul style="list-style-type: none"> • malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la BPCO) • malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite • diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30) • insufficienza renale/surrenale cronica • malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie • tumori in corso di trattamento chemioterapico • malattie congenite o acquisite che comportino carenza produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV • malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali • patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici • patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (es. malattie neuromuscolari) • epatopatie croniche
Soggetti di età ≥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

Tabella 5. Elenco ministeriale delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente

Entrambe le Circolari Ministeriali, inoltre, raccomandano 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 nell'ambito della concomitante pandemia da COVID-19;
- negli adulti di età 60-64 anni, anche al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età a maggiore rischio di malattia grave da COVID-19.

Per quanto riguarda, invece, 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.

Secondo la Circolare Ministeriale, le Regioni, con il coinvolgimento dei MMG e PLS, devono attivare, nei confronti delle persone idonee alla vaccinazione, azioni di offerta attiva. È richiesta, inoltre, la realizzazione di iniziative volte a promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, in tutte le occasioni possibili.

5.1.2. Circolari regionali di recepimento delle raccomandazioni ministeriali

In seguito all'emanazione della Circolare Ministeriale, le Regioni possono recepire ufficialmente le raccomandazioni pubblicando una circolare regionale per disciplinare eventuali misure indirizzate alle Aziende Sanitarie Locali (ASL), con l'obiettivo di espletare verifiche o anche solo per rinforzare la comunicazione della Circolare e/o dell'Accordo Stato-Regioni.

5.1.3. Consegna e distribuzione dei vaccini

In prossimità dell'inizio vero e proprio della campagna di vaccinazione, i vaccini vengono consegnati alle ASL presso i dipartimenti di prevenzione e i distretti. Le dosi che questi ultimi non somministrano direttamente vengono distribuite ai MMG e ai PLS. In alcune Regioni (Piemonte, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Puglia, Lazio e Toscana), i MMG e i PLS possono approvvigionarsi delle dosi di vaccino direttamente in qualunque farmacia territoriale, attraverso il cosiddetto meccanismo della distribuzione per conto.

5.1.4. Somministrazione del vaccino

Nel periodo novembre-marzo vengono normalmente eseguite le vaccinazioni da parte di MMG, PLS, centri vaccinali e medicine del lavoro di ASL e Aziende Ospedaliere. A partire dalla stagione 2020/2021 la Circolare del Ministero della Salute, considerata la convivenza fra influenza e COVID-19, ha raccomandato di anticipare l'avvio della campagna vaccinale a partire dall'inizio di ottobre e di offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se dovessero presentarsi in ritardo per la vaccinazione.

Nella stagione 2021/2022, inoltre, è stato sancito il Protocollo di Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, Federfarma e Assofarm per la somministrazione dei vaccini antinfluenzali da parte dei farmacisti¹²⁵, previo superamento dello specifico corso organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità.

¹²⁵ Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Repertorio atto n. 215/CSR. Disponibile a: www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2021/seduta-del-21102021/atti/repertorio-atto-n-215csr/. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

5.1.5. Monitoraggio delle coperture e report epidemiologico

I livelli di copertura vaccinale sono l'indicatore individuato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale¹²⁶ (PNVP) per la valutazione dell'efficacia della campagna di vaccinazione a livello di popolazione.

Al fine di ottenere in maniera tempestiva i dati di copertura per fascia di età, categoria target e tipo di vaccino somministrato, per la stagione 2020-2021 è stato richiesto alle Regioni di inviare i dati relativi a:

- dosi di vaccino antinfluenzale somministrate nella popolazione target al sistema informatizzato di registrazione predisposto dall'ISS;
- popolazione suddivisa per fascia di età e per singola categoria di rischio eleggibile per la vaccinazione (denominatori) al sistema informatizzato di registrazione predisposto dall'ISS.

I dati informatizzati vengono, quindi, inseriti nella piattaforma web dalle Regioni, in via provvisoria, entro la fine del mese di gennaio e, in via definitiva, entro la metà del mese di aprile.

Alla fine della stagione influenzale viene, inoltre, reso pubblico il report epidemiologico *FluNews-Italia*¹²⁷ conclusivo della sorveglianza integrata dell'influenza.

L'istituzione dell'anagrafe vaccinale nazionale (AVN) del Ministero della Salute permette oggi di raccogliere i dati dei soggetti vaccinati anche per i vaccini antinfluenzali. La Circolare Ministeriale riporta che è attualmente in corso un confronto tra i dati raccolti per valutarne la coerenza e completezza: se l'esito di tale valutazione sarà positivo, per la stagione 2021-2022 l'AVN sarà operativa anche per i vaccini antinfluenzali. In alternativa si continuerà ad utilizzare il consueto portale dell'Istituto Superiore di Sanità.

5.2. Forniture vaccinali antinfluenzali

L'avvio delle gare regionali di fornitura è del tutto indipendente dall'emanazione della Circolare Ministeriale o da quelle di recepimento regionali. Secondo la Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza", 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 antiinfluenzali al più presto, basandole su stime effettuate sulla popolazione eleggibile e non sulle coperture delle stagioni precedenti.

Uno degli aspetti fondamentali è la tempestività dell'indizione dei bandi di gara, per meglio adattarsi alla flessibilità del sistema produttivo dei vaccini antinfluenzali, elevata nei primi mesi dell'anno e poi progressivamente in calo nel corso dei mesi successivi. Solo grazie ad un'ottimizzazione delle tempistiche delle gare per la fornitura dei vaccini antinfluenzali si potrebbero soddisfare al meglio i fabbisogni vaccinali al fine di migliorare di anno in anno le coperture.

Per le stagioni 2020-2021 e 2021-2022 la Fondazione GIMBE ha condotto un'analisi indipendente con l'obiettivo di mappare le scorte regionali di vaccino antinfluenzale, valutare la potenziale copertura per le categorie a rischio e stimare la disponibilità di dosi per la popolazione generale.

¹²⁶ Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58185. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

¹²⁷ Istituto Superiore di Sanità. *FluNews* - Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

5.2.1. Metodi

La fonte primaria dei dati è rappresentata dai bandi di gara delle forniture vaccinali antinfluenzali che sono stati reperiti al 10 novembre 2020 per la stagione 2020/2021 e al 29 novembre 2021 per la stagione 2021/2022, utilizzando un approccio sequenziale che ha previsto i seguenti step:

- Ricerca aperta su Google
- Ricerca mirata sul sito regionale nelle sezioni relative alla trasparenza e ai bandi di gara, utilizzando le parole chiave “vaccini” o “antinfluenzale” o “antinfluenzali” o “influenza”
- Nel caso di indisponibilità (es. gare in privativa) o discrepanze tra dichiarazioni pubbliche e dati reperiti sono stati contattati i responsabili dei bandi di gara o i referenti di Assessorati Regionali alla Sanità e dei Servizi Farmaceutici Regionali.

Il dato della popolazione residente è, per la stagione 2020/2021, quello ISTAT riferito al 1 gennaio 2019 e, per la stagione 2021/2022, quello ISTAT riferito al 1 gennaio 2021: in quest’ultimo caso è stato preferito un dato provvisorio e meno consolidato rispetto all’utilizzo del dato al 1 gennaio 2020, definitivo ma che non avrebbe tenuto conto dell’eccesso di mortalità legato alla pandemia COVID-19.

È stato, infine, sviluppato un database *ad hoc*, da cui sono stati elaborati per ciascuna Regione o Provincia Autonoma i seguenti indicatori:

- Percentuale di dosi aggiudicate rispetto a quelle richieste;
- Percentuale di copertura vaccinale raggiungibile nei target a rischio per età anagrafica: bambini tra 6 mesi e 6 anni e adulti di età >60 anni;
- Numero di dosi residue di vaccino, parametrando l’obiettivo minimo di copertura vaccinale al 75%.

5.2.2. Risultati stagione 2020/2021

La disponibilità nazionale di vaccini antinfluenzali è stata di 17.866.550 dosi, con notevoli variabilità regionali (tabella 6):

- 7 Regioni e 2 Province Autonome, con le scorte disponibili, potevano raggiungere coperture inferiori al 75% della popolazione target per età: Provincia Autonoma di Trento (70,2%), Piemonte (67,9%), Lombardia (66,3%), Umbria (61,9%), Molise (57,1%), Valle d’Aosta (51,5%), Abruzzo (49%), Provincia Autonoma di Bolzano (38,3%), Basilicata (29%);
- 12 Regioni si sono aggiudicate un quantitativo adeguato di dosi per raggiungere la copertura del 75% della popolazione target per età. Tuttavia la disponibilità di dosi residue per la popolazione non a rischio era molto variabile: Puglia (1.084.634), Lazio (926.291), Sicilia (256.796), Toscana (225.661), Campania (217.252), Calabria (100.273), Sardegna (96.113), Veneto (49.712), Liguria (38.501), Emilia-Romagna (9.980), Friuli-Venezia Giulia (5.218), Marche (5.022).

Regione	Dosi aggiudicate	Popolazione target secondo criteri anagrafici circolare Ministero della Salute				% copertura popolazione target	Dosi residue*
		6 mesi-6 anni [§]	60-64 anni	≥ 65 anni	Totale		
Abruzzo	228.000	66.132	87.172	312.464	465.768	49,0%	-
Basilicata	56.370	26.436	38.354	129.395	194.185	29,0%	-
Calabria	590.000	105.085	127.471	420.413	652.969	>75%	100.273
Campania	1.558.707	333.698	357.136	1.091.106	1.781.940	>75%	222.252
Emilia Romagna	1.200.000	237.185	281.537	1.067.972	1.586.694	>75%	9.980
Friuli Venezia Giulia	346.600	58.127	79.194	317.856	455.177	>75%	5.218
Lazio	2.400.000	318.580	370.435	1.275.930	1.964.945	>75%	926.291
Liguria	500.000	68.391	105.179	441.762	615.332	>75%	38.501
Lombardia	2.432.465	555.030	614.930	2.272.836	3.442.796	70,7%	-
Marche	421.148	76.968	99.546	378.321	554.835	>75%	5.022
Molise	63.000	13.935	21.016	75.287	110.238	57,1%	-
Prov. Aut. Bolzano	65.000	35.735	29.886	104.037	169.658	38,3%	-
Prov. Aut. Trento	130.000	31.534	34.304	119.381	185.219	70,2%	-
Piemonte	1.100.000	217.701	288.774	1.112.742	1.619.217	67,9%	-
Puglia	2.100.000	207.777	256.253	889.792	1.353.822	>75%	1.084.634
Sicilia	1.500.650	278.677	319.810	1.059.985	1.658.472	>75%	256.796
Sardegna	530.000	71.806	117.097	389.614	578.517	>75%	96.113
Toscana	1.254.700	184.434	240.531	947.088	1.372.053	>75%	225.661
Umbria	201.910	43.780	56.989	225.630	326.399	61,9%	-
Valle d'Aosta	23.000	6.495	8.209	29.964	44.668	51,5%	-
Veneto	1.320.000	259.299	312.414	1.122.005	1.693.718	>75%	49.712
ITALIA	17.866.550	3.196.799	3.846.237	13.783.580	20.826.616	-	3.015.453

*Dosi di vaccino disponibili per le categorie non a rischio

§La popolazione 6 mesi-1 anno corrisponde al 50% di quella 0-1 anni.

Tabella 6. Disponibilità nazionale dei vaccini antinfluenzali per la stagione influenzale 2020/2021

Considerato che diverse Regioni si sono attivate per recuperare dosi ulteriori di vaccino non si può escludere che le disponibilità siano aumentate in relazione a:

- applicazione del quinto d'obbligo con incremento sino al 20% del numero di dosi aggiudicate;
- procedure negoziate senza pubblicazione di bando o condotte in privativa (concluse o in corso);
- eventuali dosi approvvigionate e redistribuite dal Ministero della Salute.

Inoltre, è verosimile una sovrastima delle dosi residue perché la copertura del 75% è stata calcolata solo sul target anagrafico, vista l'impossibilità di quantificare le altre categorie a rischio: persone di età <60 anni con patologie croniche, donne in gravidanza, operatori sanitari e altri lavoratori a rischio, etc.

L'esigua disponibilità di vaccino antinfluenzale nelle farmacie è riconducibile ad almeno tre determinanti:

- la maggior parte delle Regioni non ha previsto con largo anticipo la necessità di aumentare le scorte per la popolazione non a rischio;
- l'aumentata domanda sui mercati internazionali, insieme al ritardo con cui sono stati indetti i bandi di gara, ha impedito ad alcune Regioni di aggiudicarsi il 100% delle dosi richieste;
- le farmacie non sono riuscite ad approvvigionarsi autonomamente per mancata disponibilità del vaccino sul mercato.

Abruzzo. A giugno 2020 la Regione Abruzzo, insieme alla Regione Molise, ha indetto un bando di gara suddiviso in quattro lotti e, successivamente, ha reso noto che quello relativo al vaccino quadrivalente inattivato non è stato aggiudicato. Tale tipologia di vaccino è stata, quindi, acquistata dalla Regione mediante il bando di gara indetto ad agosto, nel quale sono state aggiudicate la metà delle dosi richieste. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
30/06/2020	20/07/2020	BANDO	1	VIQa	124.000	124.000	0
			2	VIQ	188.000	0	188.000
			3	VIQCC	6.000	6.000	0
			4	VIQ	4.000	4.000	0
07/08/2020	31/08/2020	BANDO	1	VIQ	188.000	94.000	94.000

Basilicata. A giugno 2020 la Regione Basilicata ha indetto un bando di gara suddiviso in tre lotti e, successivamente, ha reso noto che quello relativo al vaccino quadrivalente inattivato non è stato aggiudicato. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
30/06/2020	14/07/2020	BANDO	1	VIQa	51.220	51.220	0
			2	VIQ	68.830	0	68.830
			3	VIQCC	5.150	5.150	0

Calabria. Ad aprile 2020 la Regione Calabria ha indetto, insieme alla Regione Lazio, un bando di gara composto da nove lotti, di cui quattro relativi al vaccino anti-pneumococcico. Relativamente alla vaccinazione antinfluenzale, i lotti aggiudicati dalla Regione Calabria sono stati i nn. 6, 7 e 8. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
24/04/2020	18/05/2020	BANDO	6	VIQ	315.000	315.000	0
			7	VIQCC	25.000	25.000	0
			8	VIQa	250.000	250.000	0

Campania. Nel mese di aprile 2020 la Regione Campania ha indetto un bando di gara costituito da tre lotti, successivamente risultati tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
-	27/04/2020	BANDO	1	VIQa	624.800	624.800	0
			2	VIQCC	47.300	47.300	0
			3	VIQ	881.607	881.607	0

Emilia-Romagna. Nel mese di maggio 2020 la Regione Emilia-Romagna ha indetto un bando di gara a lotto unico, successivamente aggiudicato. Un secondo bando di gara è stato indetto nel mese di luglio 2020, anch'esso aggiudicato. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
05/05/2020	20/05/2020	BANDO	1	VIQ	700.000	700.000	0
08/07/2020	07/07/2021	BANDO	1	VIQa	500.000	500.000	0

Friuli-Venezia Giulia. Nel mese di maggio 2020 la Regione Friuli-Venezia Giulia ha indetto un bando di gara composto da tre lotti, successivamente risultati tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
20/05/2020	-	-	1	VIQa	152.800	152.800	0
			2	VIQ	186.800	186.800	0
			3	VIQCC	7.000	7.000	0

Lazio. Ad aprile 2020 la Regione Lazio ha indetto, insieme alla Regione Calabria, un bando di gara composto da nove lotti, di cui quattro relativi al vaccino anti-pneumococcico. Relativamente alla vaccinazione antinfluenzale, i lotti aggiudicati dalla Regione Lazio sono stati i nn. 1, 2 e 3. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
24/04/2020	18/05/2020	BANDO BANDO	1	VIQ	1.400.000	1.400.000	0
			2	VIQCC	400.000	400.000	0
			3	VIQa	600.000	600.000	0

Liguria. A giugno 2020 la Regione Liguria ha indetto un bando di gara composto da quattro lotti, interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
03/06/2020	18/06/2020	BANDO	1	VIQa	150.000	150.000	0
			2	VIQ	300.000	300.000	0
			3	VII	35.000	35.000	0
			4	VIQ	15.000	15.000	0

Lombardia. La Regione Lombardia ha indetto, in totale, nove bandi di gara. Il primo, indetto a febbraio 2020, e il secondo, ad aprile 2020, sono stati rispettivamente soppresso e revocato. Il bando di gara indetto nel mese di maggio 2020 era composto da due lotti, di cui uno soltanto è successivamente risultato aggiudicato. Nel mese di giugno 2020 sono state, quindi, indette altre due gare: nella prima sono stati aggiudicati due lotti su tre in quanto il terzo è stato soppresso, mentre nella seconda sono

state aggiudicate circa la metà delle dosi rispetto a quelle inizialmente richieste. Le dosi di vaccino spray nasale a virus vivo attenuato, acquistate attraverso una gara indetta nel mese di luglio 2020, sono state quasi interamente aggiudicate. Per quanto riguarda, infine, le dosi di vaccino quadrivalente destinate alla popolazione adulta, oggetto delle ultime quattro gare indette nei mesi di agosto, settembre e ottobre 2020, la Regione ha aggiudicato solo le ultime due (con 650.000 dosi rispetto alle 1,65 milioni di dosi richieste), ma l'aggiudicazione è stata successivamente revocata. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate	
26/02/2020	18/03/2020	BANDO	1			Soppresso		
			2			Soppresso		
01/04/2020	24/06/2020		1			Revocato		
			2			Revocato		
25/05/2020	10/06/2020		1	VIQ		Soppresso		
			2	VIQ		20.465	0	
18/06/2020	24/06/2020		1	VIT o VIQ		200.000	200.000	0
			2	VIQCC	200.000	200.000	0	
			3	VIQhd	Soppressa	Soppresso		
29/06/2020	03/07/2020		1	VIT o VIQ	2.500.000	1.300.000	1.200.000	
			2	VIQCC	200.000	0	200.000	
			3	VIQhd	70.000	70.000	0	
24/07/2020	31/07/2020		1	LAIV	500.000	492.000	8.000	
07/08/2020	24/08/2020		1	VIQ	700.000	Soppresso	700.000	
07/09/2020	21/09/2020	1	VIQ	1.500.000	Soppresso	1.500.000		
30/09/2020	05/10/2020	1	VIQ	1.500.000	500.000	1.000.000		
28/10/2020	29/10/2020	1	VIQ	150.000	150.000	0		

Marche. Nel mese di aprile 2020 la Regione Marche ha indetto un bando di gara per la fornitura di vaccini per gli enti del Servizio Sanitario Regionale a ventisei lotti, di cui i n. 12 e 13 relativi ai vaccini antinfluenzali. Entrambi i lotti sono stati aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
24/04/2020	29/05/2020	BANDO BANDO	12	VIQa	168.000	168.000	0
			13	VIQ	253.148	253.148	0

Molise. A giugno 2020 la Regione Molise, insieme alla Regione Abruzzo, ha indetto un bando di gara suddiviso in quattro lotti e, successivamente, ha reso noto che quello relativo al vaccino quadrivalente inattivato non è stato aggiudicato. Tale tipologia di vaccino è stata, quindi, acquistata dalla Regione mediante il bando di gara indetto ad agosto 2020, nel quale sono state aggiudicate la metà delle dosi richieste. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
30/06/2020	20/07/2020	BANDO	1	VIQa	30.000	30.000	0
			2	VIQ	60.000	0	60.000
			3	VIQCC	2.000	2.000	0
			4	VIQ	1.000	1.000	0
07/08/2020	31/08/2020	BANDO	1	VIQ	60.000	30.000	30.000

Provincia Autonoma di Bolzano. A febbraio 2020 la Provincia Autonoma di Bolzano ha indetto un bando di gara composto da due lotti, entrambi aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
20/02/2020	02/04/2020	BANDO	1	VIQ	43.000	43.000	0
			2	VIQ	22.000	22.000	0

Provincia Autonoma di Trento. La Provincia Autonoma di Trento, nel corso del mese di maggio 2020, ha fatto uso di una procedura negoziata senza pubblicazione di un bando. Entrambi i lotti sono stati aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
-	18/05/2020*	BANDO	1	VIQ	70.000	70.000	0
			2	VIQa	60.000	60.000	0

* Procedura negoziata senza previa pubblicazione di un bando di gara

Piemonte. A maggio 2020 la Regione Piemonte ha indetto insieme alla Regione Valle d'Aosta un bando di gara, successivamente revocato. Le dosi di vaccino sono state aggiudicate nella gara indetta successivamente nello stesso mese. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
05/05/2020	22/06/2020	BANDO	1	VIQ	Revocato	-	-
28/05/2020	-	BANDO	1	VIQ	1.100.000	1.100.000	0

Puglia. Nel corso del mese di maggio la Regione Puglia ha indetto un bando di gara composto da tre lotti, risultati successivamente tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
-	25/05/2020	BANDO	1	VIQ	1.500.000	1.500.000	0
			2	TIVa	500.000	500.000	0
			3	VIQCC	100.000	100.000	0

Sicilia. Per la Regione Sicilia non è stato possibile reperire online i bandi di gara, pertanto è noto solo il numero totale di dosi aggiudicate (1.500.650)¹²⁸.

Sardegna. La Regione Sardegna, nel mese di maggio 2020, ha indetto una gara composta da tre lotti, risultati successivamente tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
12/05/2020	08/06/2020	BANDO	1	VIQ	10.000	10.000	0
			2	VIQ	500.000	500.000	0
			3	VIQCC	20.000	20.000	0

¹²⁸ C.R.E.A. Sanità. 16° Rapporto Sanità. Oltre l'emergenza: verso una "nuova" vision del nostro SSN. Disponibile a: [https://www.creasanita.it/images/rapportosanita/16/Volume 16 Rapporto Sanit.pdf](https://www.creasanita.it/images/rapportosanita/16/Volume%2016%20Rapporto%20Sanit.pdf). Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

Toscana. A maggio la Regione Toscana ha indetto un bando di gara composto da tre lotti, interamente aggiudicata. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
19/05/2020	05/06/2020	BANDO	1	VIQ	946.700	946.700	0
			2	VIQ	88.000	88.000	0
			3	TIV	220.000	220.000	0

Umbria. A luglio 2020 la Regione Umbria ha indetto un bando di gara, di cui il lotto n. 13 relativo al vaccino antinfluenzale quadrivalente destinato per uso pediatrico. Successivamente la Regione ha comunicato la non aggiudicazione del lotto. Nel mese di agosto 2020 sono state due le gare indette: la prima, composta da due lotti, interamente aggiudicata; la seconda, destinata all'acquisto del vaccino quadrivalente per uso pediatrico, è stata aggiudicata seppur con un numero di dosi inferiore rispetto a quelle richieste con la gara precedente. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
17/07/2020	06/08/2020	BANDO	13	VIQ	11.600	0	11.600
07/08/2019	05/09/2019	BANDO	9	VIQa	146.180	146.180	0
			10	VIQ	49.730	49.730	0
11/08/2020	02/09/2020	BANDO	13	VIQ	6.000	6.000	0

Valle d'Aosta. A maggio 2020 la Regione Valle d'Aosta ha indetto insieme alla Regione Piemonte un bando di gara, successivamente revocato. Le dosi di vaccino sono state interamente aggiudicate nella gara successiva indetta nello stesso mese. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
05/05/2020	22/06/2020	BANDO	1	VIQ	16.000	Revocato	
			2	VIQa	5.000	5.000	0
28/05/2020	-	BANDO	1	VIQ	18.000	18.000	0

Veneto. A maggio 2020 la Regione Veneto ha indetto una gara composta da quattro lotti, interamente aggiudicati. Nel mese di agosto 2020 sono stati acquistate ulteriori dosi di vaccino quadrivalente cellulare attraverso l'indizione di un nuovo bando di gara, il cui lotto è stato anch'esso interamente aggiudicato. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
22/05/2020	08/06/2020	BANDO	1	VIQ	435.000	435.000	0
			2	VIQ	15.000	15.000	0
			3	VIQa	850.000	850.000	0
			4	VIQCC	6.830	6.830	0
06/08/2020	19/08/2020	BANDO	1	VIQCC	13.170	13.170	0

5.2.3. Risultati stagione 2021/2022

La disponibilità nazionale di vaccini antinfluenzali è stata di 17.702.476 dosi, con notevoli variabilità regionali (tabella 7):

- 4 Regioni e 1 Provincia Autonoma, con le scorte disponibili, potevano raggiungere coperture inferiori al 75% della popolazione target per età: Piemonte (61%), Molise (60%), Campania (56%), Provincia Autonoma di Bolzano (52%) e Valle d'Aosta (48%);
- 15 Regioni e 1 Provincia Autonoma si sono aggiudicate un quantitativo adeguato di dosi per raggiungere la copertura del 75% della popolazione target per età. Tuttavia la disponibilità di dosi residue per la popolazione non a rischio è molto variabile: Puglia (n. 582.917), Veneto (n. 406.445), Lazio (n. 287.451), Sicilia (n. 281.163), Liguria (n. 229.876), Lombardia (178.698), Friuli-Venezia Giulia (n. 152.715), Calabria (n. 75.286), Emilia-Romagna (n. 330.946), Toscana (n. 52.992), Umbria (n. 35.099), Marche (n. 32.749), Provincia Autonoma di Trento (n. 22.553), Basilicata (n. 22.539), Sardegna (n. 17.739), Abruzzo (n. 0).

Come per la stagione 2020/2021, anche quest'anno non si può escludere che le disponibilità siano aumentate in relazione a:

- applicazione del quinto d'obbligo con incremento sino al 20% del numero di dosi aggiudicate;
- procedure negoziate senza pubblicazione di bando o condotte in privata (concluse o in corso);
- eventuali dosi approvvigionate e redistribuite dal Ministero della Salute.

Inoltre, è verosimile una sovrastima delle dosi residue perché la copertura del 75% è stata calcolata solo sul target anagrafico, vista l'impossibilità di quantificare le altre categorie a rischio: persone di età <60 anni con patologie croniche, donne in gravidanza, operatori sanitari e altri lavoratori a rischio, etc.

Regione	Dosi aggiudicate	Popolazione target secondo criteri anagrafici circolare Ministero della Salute			% copertura popolazione target	Dosi residue*
		6 mesi-6 anni [§]	60-64 anni	≥ 65 anni		
Abruzzo	349.599	61.490	88.849	316.703	74,9%	-
Basilicata	169.090	24.991	39.132	131.278	>75%	22.539
Calabria	565.300	98.944	128.981	425.427	>75%	75.286
Campania	1.014.761	315.690	365.906	1.116.560	56,4%	-
Emilia Romagna	1.526.000	222.952	294.984	1.075.469	>75%	330.946
Friuli Venezia Giulia	494.500	54.101	82.394	319.219	>75%	152.715
Lazio	1.750.000	289.150	378.907	1.282.008	>75%	287.451
Liguria	683.000	63.280	108.253	432.632	>75%	229.876
Lombardia	2.760.000	520.699	639.067	2.281.970	>75%	178.698
Marche	449.190	70.863	103.141	381.251	>75%	32.749
Molise	66.651	12.956	21.513	76.350	60,1%	-
Piemonte	978.408	200.991	294.186	1.107.977	61,0%	-
Prov. Aut. Bolzano	90.000	35.405	32.702	106.120	51,7%	-
Prov. Aut. Trento	164.500	29.997	36.438	122.828	>75%	22.553
Puglia	1.600.000	192.742	261.620	901.749	>75%	582.917
Sardegna	454.765	64.908	118.412	399.382	>75%	17.739
Sicilia	1.520.700	261.927	323.119	1.067.671	>75%	281.163
Toscana	1.077.600	169.914	247.739	948.492	>75%	52.992
Umbria	278.820	39.732	58.843	226.387	>75%	35.099
Valle D'Aosta	21.592	5.960	8.460	30.207	48,4%	-
Veneto	1.688.000	241.095	327.615	1.140.031	>75%	406.445
ITALIA	17.702.476	2.977.783	3.960.261	13.889.711	20.827.755	2.709.166

*Dosi di vaccino disponibili per le categorie non a rischio

§La popolazione 6 mesi-1 anno corrisponde al 50% di quella 0-1 anni.

Abruzzo. A marzo 2021 la Regione Abruzzo, insieme alla Regione Molise, ha indetto un bando di gara suddiviso in quattro lotti, di cui tre totalmente aggiudicati e uno (il secondo) solo parzialmente. La Regione ha indetto, quindi, altre due procedure nei mesi di giugno e luglio, nelle quali, però, i lotti non sono stati interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
18/03/2021	01/04/2021	BANDO	1	VIQa	184.000	184.000	0
			2	VIQ	143.000	1.500	141.500
			3	VIQCC	76.000	76.000	0
			4	VIQhd	4.000	4.000	0
17/06/2021	17/06/2021	BANDO	1	VIQ	66.600	46.143	20.457
			2	VIQCC	102.650	21.656	80.994
			3	VIQhd	800	800	0
25/06/2021	12/07/2021	BANDO	1	LAIV	15.500	15.500	0

Basilicata. A marzo 2021 la Regione Basilicata ha indetto un bando di gara suddiviso in quattro lotti e, successivamente, ha reso noto che quelli relativi al vaccino quadrivalente inattivato e al vaccino ad alto dosaggio non sono stati aggiudicati. I quantitativi di vaccino mancanti sono stati aggiudicati con una seconda procedura di gara, indetta nel mese di giugno 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
31/03/2021	24/04/2021	BANDO	1	VIQ	85.320	0	85.320
			2	VIQa	75.220	75.220	0
			3	VIQCC	5.750	5.750	0
			4	VIQhd	1.000	0	1.000
15/06/2021	08/07/2021	BANDO	1	VIQCC	85.320	85.320	0
			2	VIQ	1.800	1.800	0

Calabria. A giugno 2021 la Regione Calabria ha indetto un bando di gara composto da cinque lotti, di cui il primo e il quarto sono risultati non aggiudicati. Tali vaccini, nei quantitativi consoni rispetto al fabbisogno richiesto, sono stati aggiudicati con una seconda procedura, indetta nel mese di agosto 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
22/06/2021	16/07/2021	BANDO	1	VIQ	261.000	0	261.000
			2	VIQCC	21.000	21.000	0
			3	VIQa	222.000	222.000	0
			4	VIQhd	32.000	0	32.000
			5	LAIV	29.300	29.300	0
03/08/2021	24/08/2021	BANDO	1	VIQ	261.000	261.000	0
			2	VIQhd	32.000	32.000	0

Campania. Nel mese di marzo 2021 la Regione Campania ha indetto un bando di gara costituito da cinque lotti, successivamente risultati tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
16/03/2021	08/04/2021	BANDO	1	VIQ	1.014.761	1.014.761	0
			2	VIQCC	72.400	72.400	0
			3	VIQa	628.020	628.020	0
			4	VIQhd	46.000	46.000	0
			5	LAIV	79.000	79.000	0

Emilia-Romagna. Nel mese di marzo 2021 la Regione Emilia Romagna ha indetto un bando di gara costituito da cinque lotti, successivamente risultati aggiudicati solo in parte. Una successiva trattativa privata ha, infine, permesso di aggiudicare ulteriori dosi di vaccino quadrivalente inattivato. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
18/03/2021	09/04/2021	BANDO	1	VIQ	900.000	630.000	270.000
			2	VIQ	60.000	0	60.000
			3	VIQa	600.000	600.000	0
			4	VIQCC	10.000	10.000	0
			5	HD	30.000	36.000	0
-	-	-	1	VIQ	250.000	250.000	0

Friuli-Venezia Giulia. La Regione Friuli-Venezia Giulia ha indetto un bando di gara composto da cinque lotti, successivamente risultati tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
-	-	-	1	VIQa	192.000	192.000	0
			2	VIQ	270.000	220.000	50.000
			3	VIQCC	9.500	59.500	0
			4	VIQhd	7.000	7.000	0
			5	LAIV	16.000	16.000	0

Lazio. A marzo 2021 la Regione Lazio ha indetto un bando di gara composto da 4 lotti, di cui tre successivamente aggiudicati. Nel mese di aprile la Regione, attraverso una seconda procedura, si è aggiudicata le dosi mancanti rispetto ai fabbisogni. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
09/03/2021	29/03/2021	BANDO	1	VIQ	0	0	0
			2	VIQ	720.000	720.000	0
			3	VIQa	840.000	840.000	0
			4	LAIV	110.000	110.000	0
21/04/2021	10/05/2021	BANDO	1	VIQ	80.000	80.000	0

Liguria. La Regione Liguria ha rinnovato tre dei quattro lotti appartenenti al bando di gara indetto a giugno 2020. Nel mese di aprile 2021, inoltre, ha indetto un altro bando composto da due lotti, interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
03/06/2020	20/06/2020	BANDO	2	VIQ	360.000	410.000	0
			3	VIQ	42.000	42.000	0
			4	VIQ	18.000	21.000	0
29/04/2021	18/05/2021	BANDO	1	VIQa	150.000	150.000	0
			2	LAIV	60.000	60.000	0

Lombardia. Nel mese di marzo 2021 la Regione Lombardia ha indetto due bandi, uno mono-lotto, aggiudicato solo in parte, e uno a tre lotti, due dei quali aggiudicati con più dosi rispetto al fabbisogno richiesto. Nel mese di aprile 2021, infine, la Regione ha indetto un altro bando di gara, interamente aggiudicato. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
09/03/2021	24/03/2021	BANDO	1	VIQ	2.000.000	800.000	1.200.000
23/03/2021	09/04/2021	BANDO	1	LAIV	200.000	200.000	0
			2	VIQhd	100.000	120.000	0
			3	VIQa	350.000	840.000	0
19/04/2021	06/05/2021	BANDO	1	VIQ	800.000	800.000	0

Marche. Con le determinate n. 355 del 6 luglio 2021 e n. 580 del 12 novembre 2021 la Regione Marche ha comunicato l'aggiudicazione di 4 lotti di vaccino antinfluenzale. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
-	-	-	1	QIV inattivato	264.000	264.000	0
			2	QIV adiuvato MF59	172.990	172.990	0
			3	HD	7.200	7.200	0
-	-	-	1	Spray nasale	5.000	5.000	0

Molise. A marzo 2021 la Regione Molise, insieme alla Regione Abruzzo, ha indetto un bando di gara suddiviso in quattro lotti, di cui tre totalmente aggiudicati e uno (il secondo) solo parzialmente. La Regione ha indetto, quindi, un'altra procedura nel mese di giugno, nella quale, però, i lotti non sono stati interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
18/03/2021	01/04/2021	BANDO	1	VIQa	40.000	40.000	0
			2	VIQ	60.000	450	59.550
			3	VIQCC	2.000	2.000	0
			4	VIQhd	2.000	2.000	0
17/06/2021	17/06/2021	BANDO	1	VIQ	20.000	13.857	
			2	VIQCC	39.550	8.344	
			3	VIQhd	0		0

Provincia Autonoma di Bolzano. A febbraio 2020 la Provincia Autonoma di Bolzano ha indetto un bando di gara triennale composto da due lotti, aggiudicati anche nel 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
20/02/2020	02/04/2020	BANDO	1	VIQ	85.000	85.000	0
			2	VIQ	5.000	5.000	0

Provincia Autonoma di Trento. La Provincia Autonoma di Trento, nel corso del mese di febbraio 2021, ha indetto un bando di gara composto da cinque lotti, interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
18/02/2021	05/03/2021	BANDO	1	VIQ	90.000	90.000	0
			2	VIQ	8.000	8.000	0
			3	VIQ	60.000	60.000	0
			4	VIQhd	1.500	1.500	0
			5	VIQCC	5.000	5.000	0

Piemonte. Nel mese di marzo 2021 la Regione Piemonte ha indetto, insieme alla Regione Valle d'Aosta, un bando di gara, seguito da una seconda procedura indetta nel mese di luglio 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
10/03/2021	23/03/2021	BANDO	1	VIQ	460.408	460.408	0
			2	VIQhd	25.000	25.000	0
			3	VIQa	25.000	25.000	0
13/05/2021	25/05/2021		1	VIQ	328.000	328.000	0
			2	LAIV	10.000	10.000	0
			3	VIQa	130.000	130.000	0

Puglia. Nel corso del mese di maggio 2020 la Regione Puglia ha indetto un bando di gara composto da tre lotti, rinnovato nel 2021 per il lotto 1, interamente aggiudicato. Inoltre, nel mese di maggio 2021, la Regione ha indetto un secondo bando composto da quattro lotti, tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
13/05/2020	25/05/2020	BANDO	1	VIQ	900.000	900.000	0
07/05/2021	-	BANDO	1	VIQ	500.000	500.000	0
			2	VIQhd	30.000	30.000	0
			3	VIQCC	120.000	120.000	0
			4	LAIV	50.000	50.000	0

Sardegna. La Regione Sardegna, nel mese di aprile 2021, ha indetto una gara composta da cinque lotti, risultati successivamente tutti aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
13/04/2021	26/04/2021	BANDO	1	VIQ	342.215	342.215	0
			2	VIQ	4.530	4.530	0
			3	VIQ	20.270	20.270	0
			4	VIQa	67.500	67.500	0
			5	VIQhd	20.250	20.250	0

Sicilia. Nel mese di marzo 2021 la Regione Sicilia ha indetto un bando di gara composto da quattro lotti, con successiva comunicazione della non aggiudicazione del lotto n. 4. Il quantitativo delle dosi previsto da quest'ultimo lotto, però, è stato interamente aggiudicato con la seconda procedura indetta nel mese di maggio 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
25/03/2021	-	BANDO	1	VIQhd	70.800	70.800	0
			2	VIQCC	59.900	59.900	0
			3	VIQa	538.000	538.000	0
			4	VIQ	852.000	0	852.000
21/05/2021	09/03/2021	BANDO	1	VIQ	852.000	852.000	0

Toscana. Ad aprile 2021 la Regione Toscana ha indetto un bando di gara composto da quattro lotti, di cui due successivamente non aggiudicati. Il quantitativo di dosi mancante è stato quasi interamente aggiudicato nel mese di maggio 2021, con una seconda procedura. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
26/04/2021	apr-21	BANDO	1	VIQ	688.293	0	688.293
			2	VIQ	98.000	0	98.000
			3	VIQa	285.600	285.600	0
			4	VIQhd	12.000	12.000	0
05/05/2021	mag-21	BANDO	1	VIQ	688.293	780.000	0
			2	VIQ	98.000	0	98.000

Umbria. A maggio 2021 la Regione Umbria ha indetto un bando di gara, rispetto al quale ha successivamente comunicato la non completa aggiudicazione del lotto uno. Nei mesi successivi si sono succedute altre quattro procedure. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
03/05/2021	27/05/2021	BANDO	1	VIQ o VIQCC	81.850	20.000	61.850
			2	VIQhd o VIQa	185.110	185.110	0
			3	LAIV	15.010	15.010	0
15/07/2021	27/07/2021	BANDO	1	VIQ o VIQCC	38.700	0	38.700
			2	VIQhd	20.000	20.000	0
12/08/2021	01/09/2021	BANDO	1	VIQ o VIQCC	38.700	0	38.700
10/09/2021	27/09/2021	BANDO	1	VIQ o VIQCC	38.700	0	38.700
01/10/2021	07/10/2021	BANDO	1	VIQ o VIQCC	38.700	38.700	0

Valle d'Aosta. Nel mese di marzo 2021 la Regione Valle d'Aosta ha indetto, insieme alla Regione Piemonte, un bando di gara, seguito da una seconda procedura indetta nel mese di luglio 2021. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
10/03/2021	23/03/2021	BANDO	1	VIQ	9.592	9.592	0
			2	VIQhd	2.000	2.000	0
			3	VIQa	3.000	3.000	0
13/05/2021	25/05/2021		1	VIQ	7.000	7.000	0
			2	LAIV	0	0	0
			3	VIQa	0	0	0

Veneto. A febbraio 2021 la Regione Veneto ha indetto una gara composta da cinque lotti, interamente aggiudicati. In dettaglio:

Indizione	Scadenza	Link	Lotti	Tipologia vaccino	Dosi richieste	Dosi aggiudicate	Dosi non aggiudicate
18/02/2021	05/03/2021	BANDO	1	VIQ	1.265.000	1.265.000	0
			2	VIQ	15.000	15.000	0
			3	VIQ	365.000	365.000	0
			4	VIQhd	35.000	35.000	0
			5	VIQCC	8.000	8.000	0

6. Considerazioni e proposte di miglioramento

La pubblicazione annuale della Circolare Ministeriale “Prevenzione e controllo dell’influenza” con le raccomandazioni per la successiva stagione influenzale e relativa campagna di vaccinazione dovrebbe auspicabilmente avvenire nei mesi di febbraio – marzo, per garantire una programmazione anticipata della campagna antinfluenzale e coinvolgere estesamente tutte le parti interessate. La Circolare Ministeriale relativa alla stagione antinfluenzale 2021-2022 è stata pubblicata all’inizio del mese di aprile mentre quella 2020-2021 era stata pubblicata all’inizio del mese di giugno, dimostrando un parziale raggiungimento di tale obiettivo.

I bandi di gara dovrebbero essere organizzati e indetti dalle Regioni con largo anticipo, compatibilmente con le tempistiche utili per rifornirsi delle quantità di vaccino necessarie, nel rispetto dei tempi utili per la produzione dei vaccini da parte delle aziende farmaceutiche. Secondo la Circolare Ministeriale è cruciale che le Regioni e Province Autonome avviino le gare per l’approvvigionamento dei vaccini antiinfluenzali al più presto basandosi su stime effettuate sulla popolazione eleggibile e non sulle coperture delle stagioni precedenti. Anche in questo caso si evidenzia un netto miglioramento nella tempistica di indizione dei bandi di gara, con 17 Regioni che li hanno pubblicati entro il mese di aprile (periodo di massima flessibilità produttiva da parte delle aziende), rispetto allo scorso anno dove solo 5 Regioni avevano rispettato questa tempistica.

Il monitoraggio delle coperture, in assenza di un’anagrafe vaccinale nazionale attiva per la vaccinazione antinfluenzale, non può avvenire in tempo reale. Secondo quanto previsto dalla Circolare Ministeriale i dati delle coperture vaccinali dovrebbero essere inseriti nella piattaforma web dalle Regioni, in via provvisoria, entro e non oltre il 31 gennaio 2021 e in via definitiva entro e non oltre il 15 aprile 2021. Non è possibile, pertanto, effettuare una valutazione immediata dell’efficacia della campagna antinfluenzale: la pubblicazione dei dati di copertura vaccinale è, infatti, avvenuta nel mese di luglio 2021, con un netto allungamento delle tempistiche verosimilmente causato dalla pandemia COVID-19. La Circolare Ministeriale relativa alla stagione 2021-2022 prevede l’utilizzo dell’AVN del Ministero della Salute anche per i vaccini antinfluenzali, che rappresenterebbe un fattore di miglioramento per il monitoraggio delle coperture vaccinali, subordinato però all’esito della valutazione sul confronto tra i dati raccolti per valutarne la coerenza e completezza. Non è possibile, a oggi, sapere se tale strumento verrà effettivamente utilizzato anche per la campagna antinfluenzale.

La comunicazione rivolta alla popolazione sulla campagna vaccinale antinfluenzale necessita di una strategia nazionale, che dovrebbe essere contestualmente declinata a livello regionale e locale.

Sarebbe auspicabile un maggior coinvolgimento degli specialisti coinvolti, in particolare quelli a stretto contatto con le popolazioni target e attivi sulla gestione dei pazienti affetti da malattie croniche, per sensibilizzare sui benefici derivanti dalla vaccinazione antinfluenzale. Inoltre è necessario un maggior coinvolgimento di ginecologi, ostetrici e pediatri, al fine di migliorare la prevenzione influenzale in gravidanza e nell’età evolutiva, oggi ampiamente sottovalutata.

Nella stagione antinfluenzale 2021/2022 il Protocollo di Intesa sancito tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome, Federfarma e Assofarm per la somministrazione, da parte dei farmacisti, dei vaccini antinfluenzali in farmacia, ha consentito l’ampliamento dei setting adibiti alla somministrazione dei vaccini, con conseguente auspicabile incremento delle persone che decideranno di vaccinarsi.

7. Conclusioni

I dati relativi alla stagione 2021-2022, rispetto all'anno precedente, mostrano miglioramenti organizzativi e di processo, dalla pubblicazione della Circolare Ministeriale con un mese di anticipo al miglioramento delle tempistiche dei bandi di gara per la fornitura dei vaccini antinfluenzali, evidenziando una serie di miglioramenti fondamentali per il raggiungimento di coperture vaccinali progressivamente più elevate nella popolazione, con particolare attenzione alle classi più a rischio per complicanze severe dell'influenza. Infatti, seppur nella stagione influenzale 2020/2021 sia stata documentata un'incidenza di sindromi influenzali decisamente inferiore rispetto agli anni precedenti, non ci sono fattori prognostici affidabili sull'andamento delle future epidemie da virus influenzali. I fattori che hanno giocato un ruolo decisivo nella riduzione dell'incidenza delle sindromi influenzali nella stagione 2020/2021 sono diversi: dal distanziamento sociale all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale e, non ultimo, al raggiungimento di livelli di copertura vaccinale nettamente superiori all'anno precedente. Per quanto riguarda la popolazione generale, infatti, si è passati dal 16,8% al 23,7% e, per gli anziani over 65 anni, dal 54,6% al 65,3%, con il guadagno di oltre dieci punti percentuali per questa popolazione ad alto rischio di complicanze. Dal momento, però, che la campagna vaccinale anti-COVID-19 ha permesso di portare avanti la riapertura della totalità delle attività professionali, sociali e ricreative in presenza, ad oggi non è possibile sapere quanto i fattori che hanno giocato nella stagione precedente incideranno anche nella prossima. In altre parole, non è possibile, al momento, sapere quanto la pandemia COVID-19 avrà un impatto favorevole sull'influenza nei prossimi anni: proprio per questo, è fondamentale incrementare di anno in anno le coperture vaccinali antinfluenzali, continuando a migliorare gli indicatori di processo registrati nella stagione 2021/2022.



#salviamoSSN

Fondazione GIMBE
Diffondere le conoscenze
Migliorare la salute

Via Amendola, 2
40121 Bologna
Tel. 051 5883920
info@gimbe.org
www.gimbe.org