

# VACCINI CONTRO COVID-19 E INFLUENZA STAGIONALE: COSTI DELLE VACCINAZIONI PER I SOGGETTI OVER 60

## Vaccines against COVID-19 and Seasonal Influenza: costs of the vaccinations for over 60 subjects

Paola De Compadri

Centro di Economia Sanitaria (Cesav), Istituto Mario Negri, Milano

### Keywords

Influenza  
COVID-19  
Endemic  
Elderly  
Costs

### Abstract

COVID-19 has become recently a global pandemic with high levels of morbidity and mortality, particularly in case of old people and patients with comorbidities. 90% of virologists and immunologists think that the SARS-CoV-2 virus won't disappear, but it will remain in our environment as an endemic virus. We think that in the future we'll be able to do a seasonal vaccine adapted to the virus variants like in case of Influenza. With the aim of making a comparison between the two pathologies (Seasonal Influenza and COVID-19) we made a search in PubMed, but we retrieved just few articles because the existing information is scarce. We also evaluated a recent Clinical Trial comparing efficacy and side effects of the two vaccines concomitant administration. Finally, we estimated the costs of the two vaccines administration to a target of over 60 years old people. On the basis of our review, COVID-19 patients developed more respiratory complications when compared to Influenza patients; moreover, COVID-19 patients recovered in an Intensive Care Unit (ICU) needed the mechanical ventilation like Influenza patients in an ICU, but they required a longer treatment and presented a higher risk of mortality. According to the Clinical Trial analyzed, the concomitant administration of the Influenza and COVID-19 vaccines presented limited side effects, the same efficacy and a lower cost; however, further research is needed to confirm these results. In conclusion, evidence seems to suggest that both the vaccinations are essential, particularly in case of frail subjects. Moreover, it seems important to emphasize the possibility that the SARS-CoV-2 virus will become endemic and will require a seasonal vaccination based on new virus variants.

## Introduzione

*Durante l'estate è arrivata la decisione di EMA di estendere la quarta dose di vaccino anti-COVID agli over 60 e ai soggetti fragili. La campagna vaccinale è cominciata il 13 luglio e continuerà dopo l'estate. E da settembre, come ogni anno, si comincerà anche a parlare di vaccino antinfluenzale: il target d'età è più o meno lo stesso. Diventa perciò importante valutare le opportunità della somministrazione concomitante.*

Le misure di prevenzione della nuova infezione SARS-CoV-2 sono state basate su un confronto con l'influenza, in alcuni casi ritenuta una patologia simile (in modo specifico in caso di Omicron) [1], ovviamente per le persone che hanno completato il ciclo vaccinale, anche perché i virus presentano modi simili di trasmissione e causano patologie respiratorie [2]. Peraltro, l'infezione da SARS-CoV-2 si è evoluta nella recente pandemia globale con elevati livelli di morbilità e mortalità, mettendo in difficoltà i sistemi sanitari impreparati ad affrontare un simile evento. I pazienti affetti da SARS-CoV-2 o influenza hanno mostrato una proporzione simile di diagnosi di infezione polmonare batterica; ciò nonostante, la patologia da SARS-CoV-2 ha presentato livelli molto più elevati di mortalità, soprattutto in caso di persone anziane, fragili e con comorbidità. Bisogna però ricordare che per l'influenza esisteva già un vaccino e questo può avere sicuramente ridotto i casi di infezione e la gravità della patologia; diversamente la vaccinazione contro il COVID-19 è più recente ed una copertura sufficiente ad influenzare l'andamento della pandemia è stata raggiunta solo a fine 2021 - inizio 2022 [3]. In effetti, i programmi di vaccinazione contro il COVID-19 hanno permesso di prevenire milioni di casi di infezione da SARS-CoV-2 e molte morti in tutto il mondo [4]. È

attualmente prevedibile la necessità di effettuare una vaccinazione stagionale [5] come per l'influenza, sperando che tale pandemia [6] si trasformi in un prossimo futuro in una endemia.

È già in fase di studio (trial clinico fase 4: ISRCTN14391248) [7] una modalità vaccinale che prevede la “somministrazione concomitante del vaccino antinfluenzale e del vaccino anti-COVID-19” (ComFluCov); tale trial è pervenuto alla conclusione che la somministrazione concomitante non determina problemi di sicurezza e permette risposte anticorpali per entrambi i vaccini. Nel corso della precedente stagione influenzale è stato raccomandato di aspettare almeno 14 giorni dopo il vaccino anti-influenzale per effettuare il vaccino contro COVID-19, ma questa raccomandazione ha avuto il solo obiettivo di distinguere gli effetti collaterali relativi ai due vaccini. Inoltre, la somministrazione concomitante permetterebbe di ridurre probabilmente i costi di somministrazione dei due vaccini e sicuramente i costi di trasporto dei pazienti al centro vaccinale. Peraltro, sembra doveroso sottolineare che prima di esprimere giudizi assoluti circa la somministrazione concomitante delle due vaccinazioni sono necessarie ulteriori ricerche. È difficile che la pandemia da COVID-19 pervenga ad una fine naturale: è probabile una situazione endemica dell'infezione ovvero quella in cui i valori permangono statici, non si riducono e non aumentano; ricordiamo che l'influenza è una patologia endemica. Tuttavia, è difficile prevedere quale sarà il modello endemico assunto dal virus SARS-CoV-2 [8]. Alcuni scienziati ritengono che il vaccino dovrà essere rivisto ogni anno come per l'influenza, anche se le precedenti vaccinazioni dovrebbero permettere di evitare l'insorgere di casi gravi. Sicuramente, avere ottenuto il cosiddetto “effetto gregge” nell'ambito della popolazione permette di ridurre il numero dei casi di questa patologia e la loro gravità [9]. In ogni modo, al momento non vi sono certezze assolute e, come ad es. nel caso del morbillo, l'immunizzazione determinata dalla vaccinazione potrebbe perdurare nel tempo e non necessitare di un richiamo annuale come per l'influenza.

## Influenza stagionale e COVID-19

A livello internazionale, nel corso dei due anni critici per l'epidemia da COVID-19 (2020, 2021), sono stati realizzati alcuni studi di carattere empirico al fine di effettuare confronti tra le due patologie “Influenza Stagionale” e “COVID-19” e ottenere utili informazioni in termini di: ospedalizzazioni, ricoveri in unità di cura intensiva (UCI), terapie, mortalità, guarigioni e qualità della vita. I dati esistenti che permettono di effettuare un confronto tra queste due patologie sono pochi, nonostante sembri evidente che tra le due patologie vi siano importanti differenze tra il numero di pazienti che sviluppa infezioni virali respiratorie gravi ed il tasso di mortalità.

Dopo avere fatto una ricerca in PubMed con le seguenti parole chiave: Covid AND Influenza AND confronto, abbiamo scelto gli articoli per noi pertinenti in relazione all'obiettivo di confrontare le due patologie in discussione. Tali studi (2 europei: uno tedesco, uno francese; 2 extra-europei: uno cinese, uno statunitense) sono illustrati in **Tabella 1**.

**Tabella 1** Confronto tra Influenza e COVID-19

<b>Autori</b>	<b>Piroth L</b>	<b>Cobb L N</b>	<b>Ludwig W</b>	<b>Chong W H</b>
Anno	2021	2021	2021	2021
Paese	Francia	USA	Germania	Cina
Patologie	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza
Fonte Dati	Database amministrativo francese	Analisi registrazioni mediche	Dati anonimi SSN tedesco	PubMed, Cochrane Library SCOPUS e Web of Science databases
Obtv. studio	Confronto COVID-19 vs Influenza	Confronto indiretto rischio mortalità	Confronto in termini di gravità: UTI, ventilazione meccanica, gravità patologia	Confronto in termini di utilizzo della ECMO (caratteristiche cliniche e risultati) tra COVID e Influenza
Tipo di studio	Studio di corte retrospettivo	Confronto retrospettivo dati clinici	Confronto retrospettivo dati clinici	Review, metanalisi

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Autori	Piroth L	Cobb L N	Ludwig W	Chong W H
Campione	89.530 pazienti Cov; 45.819 Inf	65 pazienti critici con Cov e 74 con Inf	2343 pazienti ospedalizzati con Cov; 6752 con Inf	129 pazienti COVID e 140 pazienti Influenza
Caratteristiche Pazienti	Età media: Cov 68 anni (52-82); Inf 71 anni (34-84); Maschi ospedali- zati con Cov > Femmine	Età media: Cov 60,4±15,7 e; Inf 56,8±17,6 anni; pazienti Cov: in maggior misura Maschi, BMI >	54% Maschi (frequenza doppia di pazienti Cov gravi rispetto a quelli Inf)	Caratteristiche cliniche simili, BMI simile, punteggio SOFA e serum pH simili
Comorbidità Pre-esistenti	Cov: obesità, diabete, ipertensione, disli-pidemia; Inf: infarto, BPCO, anemia, cirrosi	Cov: malattie renali croniche e diabete	Ipertensione, diabete mellito, malattie renali croniche, BPCO, per entrambe le patologie	Per entrambi: diabete mellito, ipertensione, immuno- compromissione
Ospedalizzazioni	SI: Cov da 1 marzo a 30 aprile 2020; Inf da 1 dicembre 2018 a 28 febbraio 2019	SI	SI: Pazienti con più di 49 anni hanno presentato più dei ¼ delle ospedalizzazioni	SI: sono pazienti ospedalizzati
UCI	SI: bisogno Cov > e tempi permanenza Cov doppi	SI: Ricoverati in UCI: tra 1 gennaio 2019 al 15 aprile 2020	SI: più elevata per Cov: 21% vs 13%	SI
Trattamenti	Bisogno ventilazione meccanica > in pazienti Cov	Bisogno ventilazione meccanica invasiva simile, ma miglioramenti < in pazienti Cov con periodi in O2 >	Bisogno ventilazione meccanica > nei pazienti Cov rispetto a quelli con Inf: 15% vs 9%	ECMO
Mortalità	Ospedaliera: Cov 16,9% vs Inf 5,8%; tasso standard Cov 2,8%	Ospedaliera in UCI: Cov 40% vs Inf 19%	Ospedaliera più del doppio per Cov vs Inf: 14% vs 6%	Tasso mortalità Cov vs Inf: 45% vs. 42,6%
Conclusioni	I pazienti con Cov hanno presentato una mortalità > e complicanze respiratorie >. I pazienti con Cov ospedalizzati sono stati più del doppio, ma con < permanenza (2 mesi vs 3)	Nelle UCI vi è stato bisogno della ventilazione meccanica per entrambi i tipi di pazienti, ma per i pazienti Cov i risultati sono stati peggiori; inoltre, i pazienti Cov hanno presentato un rischio di mortalità >	I pazienti Cov presentavano una mortalità ospedaliera più elevata e risultati clinici peggiori rispetto all'Inf.	Le caratteristiche cliniche, la durata di ECMO e la mortalità sono risultati confrontabili tra i pazienti con Cov e quelli con Inf. trattati con ECMO a causa di ipossiemia refrattaria. La durata della ventilazione meccanica prima della ECMO non ha influenzato i risultati. I pazienti con Cov beneficiano della terapia con ECMO come quelli con Inf

Cov: COVID-19; Inf: influenza; BMI: body mass index; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; ECMO: Extracorporeal Membrane Oxigenation; SOFA score: score di gravità della malattia basata su "sequential organ failure assessment"; UTI: Unità di Terapia Intensiva

## Revisione della Letteratura

***Influenza e COVID-19 presentano diversi aspetti in comune, e molti studi hanno confrontato sintomi e outcome clinici. La percentuale di persone sintomatiche che richiedono un ricovero ospedaliero è più alta per le infezioni da COVID-19 rispetto all'influenza, e il rischio di ricovero in terapia intensiva è superiore.***

I quattro studi (**Tabella 1**) [10-13] che hanno effettuato il confronto tra le patologie Influenza e COVID-19 (tutti realizzati nel corso del 2021) hanno presentato alcuni risultati rilevanti e talvolta assimilabili; nei vari studi, in linea di massima, il confronto è stato focalizzato sul rischio di mortalità, sulla gravità della patologia, sul ricovero in UCI (Unità di Terapia Intensiva), sul trattamento tramite ventilazione meccanica o ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxigenation*). I pazienti inseriti nei campioni degli studi in analisi presentavano caratteristiche diverse in relazione al tipo di infezione: Influenza o COVID-19. Il gruppo di pazienti COVID-19 presentava un'età media minima di 48,5 anni e massima di 79 anni; il gruppo di pazienti con Influenza presentava un'età media minima di 36,6 anni e massima di 79,2 anni [9, 10]. I pazienti COVID-19 avevano comorbidità quali obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia, malattie renali, BPCO; i pazienti con Influenza avevano comorbidità quali infarto, anemia, cirrosi, malattie renali, BPCO, diabete, ipertensione. In linea di massima, i soggetti con più di 49 anni presentavano il 75% in più di ospedalizzazioni; i soggetti con COVID-19 hanno mostrato un bisogno maggiore di ricoveri in UCI (21% vs 13%) e tempi maggiori di permanenza [11]; ancora, il bisogno di ventilazione meccanica è risultato superiore nei pazienti COVID-19 (15% vs 9%), ma i miglioramenti sono sembrati minori nonostante i tempi maggiori di ossigenazione [11]. La mortalità ospedaliera è risultata più del doppio per i pazienti COVID-19 (16,9% vs 5,8% [9]; 14% vs 6% [11]) e più elevata nelle UCI (40% vs 19%) [10], ma simile in caso di ILI (*Influenza*

*Like Illness*) grave e pazienti in ECMO (45% vs 42,6% [12]). Concludendo, in base allo studio francese [10] i pazienti malati di COVID-19 inseriti nel campione hanno presentato complicanze respiratorie più elevate rispetto all'altro gruppo di pazienti in osservazione e una maggiore mortalità rispetto ai pazienti con influenza; conseguentemente sembra auspicabile implementare la ricerca di vaccini sempre migliori attivi contro il COVID-19 e specifici trattamenti indicati.

Lo studio americano [11] sostiene che nell'ambito delle UCI i pazienti sofferenti di COVID-19 inseriti nel campione hanno presentato il bisogno della ventilazione meccanica come i pazienti malati di influenza; tuttavia, i pazienti con COVID-19 hanno mostrato risultati peggiori con conseguente maggiore durata del trattamento; per questi ultimi il rischio di mortalità ospedaliera in UCI è stato più elevato rispetto ai pazienti sofferenti di influenza (A o B).

In base allo studio tedesco [12] il COVID-19 ha portato a mortalità ospedaliera più elevata e risultati clinici peggiori rispetto all'Influenza.

Infine, lo studio cinese [13] ha stabilito che in caso di pazienti trattati con ECMO a causa di ipossiemia refrattaria e conseguenti caratteristiche cliniche, la durata di ECMO e la mortalità sono risultati comparabili tra i pazienti con COVID-19 e quelli con Influenza; inoltre, i pazienti con COVID-19 sembra possano beneficiare della terapia con ECMO come quelli con Influenza.

## Sperimentazione Clinica della Vaccinazione Combinata

*Sono stati recentemente pubblicati i risultati di un trial che ha valutato la somministrazione concomitante di seconde dosi dei vaccini anti-COVID-19 ChAdOx1 e BNT162b2 con vaccini anti-influenzali inattivati adatti all'età. I dati dimostrano che la vaccinazione concomitante è possibile in quanto non solleva problemi di sicurezza, la maggior parte delle reazioni sistemiche sono lievi o moderate e la risposta immunitaria non viene influenzata negativamente.*

È stato condotto un Clinical Trial [7] multicentrico, randomizzato, controllato, di fase 4, con l'obiettivo di determinare la sicurezza della somministrazione dell'attuale vaccino approvato contro il COVID-19 in modo concomitante rispetto al vaccino anti-influenzale. Il trial è terminato nel settembre 2022. A conoscenza degli autori, il presente trial dovrebbe essere l'unico (o comunque uno dei pochi) trial sull'argomento. Il trial prevedeva gruppi di pazienti, volontari sani (esclusi i pazienti a rischio di eventi trombotici) che avessero ricevuto una dose del vaccino contro il COVID-19 (ChAdOx1: AstraZeneca o BNT162b2: Pfizer) e fossero perciò alla seconda vaccinazione contro il COVID-19; un gruppo di pazienti ha ricevuto a sua insaputa e contemporaneamente il vaccino anti-influenzale somministrato in relazione all'età: Flucelvax QIV (quadrivalente cellulare), FluAd Tetra (trivalente adiuvato MF59c, se il paziente aveva più di 65 anni) e Flublock (anti-influenzale ricombinante RIV4, se il paziente aveva tra i 18 e i 49 anni) oppure il placebo: sostanzialmente 2 vaccini o 1 vaccino e il placebo. Dopo 3 settimane, ai pazienti ai quali era stato iniettato il placebo è stato somministrato il vaccino anti-influenzale, mentre agli altri la soluzione salina: in pratica le somministrazioni sono state invertite. I pazienti sono stati ulteriormente seguiti per tre settimane (in tutto 6 settimane) e la durata prevista per il trial è stata di 6 mesi. Sono stati reclutati 679 partecipanti mascherati all'allocazione come gli intervistatori: 340 con somministrazione concomitante di anti-COVID-19 + anti-influenzale al giorno 0 e placebo al giorno 21; 339 assegnati alla somministrazione concomitante di anti-COVID-19 + placebo al giorno 0 e alla somministrazione dell'anti-Influenzale al giorno 21; i pazienti sono stati assegnati random (1:1) a una delle 6 coorti (**Tabella 2**); il trial è stato condotto in 12 centri del Servizio Sanitario inglese. Le caratteristiche basali dei pazienti sono risultate simili nei due gruppi. L'età media è stata calcolata in relazione al tipo di vaccino anti-influenzale somministrato: era di 51 anni per il gruppo di pazienti che ha ricevuto il vaccino cellulare quadrivalente (Flucelvax: 268 partecipanti), di 52 anni per il gruppo di pazienti che ha ricevuto il vaccino ricombinante quadrivalente (Flublock: 186 partecipanti) e di 69 anni per i pazienti ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente adiuvato, MF59C (Fluad Tetra: 225 partecipanti). L'età media del campione è risultata di 57 anni, a conferma del fatto che la somministrazione del vaccino anti-influenzale sia vivamente consigliata per adulti e anziani.

**Tabella 2** Gruppi realizzati per la Sperimentazione del ComFluCov.

	129 partecipanti		139 partecipanti		146 partecipanti		79 partecipanti		128 partecipanti		58 partecipanti	
GIORNO 0	64 placebo +ChAdOx1	65 Flucelvax +ChAdOx1	71 placebo+ +BNT162b2	68 Flucelvax +BNT162b2	73 placebo +ChAdOx1	73 FluadTetra +ChAdOx1	38 placebo +BNT162b2	41 FluadTetra +BNT162b2	64 placebo +ChAdOx1	64 Flublock +ChAdOx1	29 placebo +BNT162b2	29 Flublock +BNT162b2
GIORNO 21	Flucelvax	placebo	Flucelvax	placebo	FluadTetra	placebo	FluadTetra	placebo	Flublock	placebo	Flublock	placebo

*Flucelvax: 268 partecipanti di età media=51 anni; FluadTetra: 225 partecipanti di età media=69 anni; Flublock: 186 partecipanti di età media=52 anni; età media del campione 57 anni.*

Le “reazioni sistemiche” verificatesi nel corso dei 7 giorni successivi alla vaccinazione sono state considerate “end point primari”: queste si sono presentate nel 77% dei partecipanti ai quali è stato somministrato il vaccino combinato e nel 75% dei partecipanti ai quali è stato somministrato il solo vaccino anti-COVID. Nel 3% dei casi di pazienti ai quali era stato somministrato il solo vaccino anti-COVID (associato al placebo) e nel 5% dei casi di pazienti ai quali era stato somministrato il vaccino combinato si è verificata almeno una reazione avversa sistemica seria; possiamo affermare che la proporzione di pazienti che ha presentato eventi sistemici è risultata simile tra il gruppo di pazienti ai quali è stato somministrato l'anti-influenzale e quello dei pazienti ai quali è stato somministrato il placebo (soluzione salina) associato ovviamente al vaccino anti-COVID-19. In particolare, la proporzione di pazienti che ha presentato eventi sistemici è stata equivalente tra i partecipanti che hanno ricevuto la soluzione salina piuttosto che il vaccino anti-influenzale al giorno 21. La “fatica” è risultata la reazione avversa sistemica più comunemente riportata, mentre altri effetti collaterali sono stati febbre, mal di testa, malessere, raffreddore; tuttavia, la maggior parte delle reazioni sistemiche sono state moderate o di modesta entità e simili tra i gruppi (si è verificato soltanto un tipo di effetto collaterale grave associato al vaccino: mal di testa richiedente ospedalizzazione). Come “end point” secondari sono state considerate le reazioni locali (la più comune: dolore al sito di iniezione): circa l'83% dei pazienti ha presentato almeno un effetto collaterale secondario (di entità minima o moderata) successivo alla vaccinazione, al giorno 0. Peraltro, la proporzione di pazienti con reazioni locali è risultata più elevata nei soggetti che hanno assunto, in modo concomitante al vaccino contro il COVID-19, l'anti-influenzale (85%) rispetto a quelli che hanno assunto il placebo (82%). Il numero dei partecipanti che ha riportato una o più reazioni locali nel corso dei 7 giorni successivi al giorno 0 è risultato simile nei due gruppi per tutte le coorti. In generale, le reazioni locali dopo la vaccinazione sono risultate simili nei due gruppi (vaccino anti-COVID-19 + placebo e anti-COVID-19 + anti-influenzale), ma non sono stati riportati effetti collaterali locali seri. I tassi di effetti collaterali sono risultati simili tra i gruppi sia dopo il giorno 0 che dopo il giorno 21. Conseguentemente, la vaccinazione concomitante in analisi non sembra sollevare particolari problemi di sicurezza.

Per quanto concerne l'efficacia della vaccinazione anti-COVID-19, la somministrazione concomitante pur mantenendo la stessa efficacia della vaccinazione singola, pare riduca un po' la risposta al vaccino COVID-19 in termini di concentrazione anti-spike IgG (quantità di anticorpi); tuttavia, in base ai risultati del trial sul ComFluCov, le immunoglobuline IgG anti-spike (*Geometric Mean Units*) misurate 21 giorni dopo la somministrazione di ChAdOx1 o BNT162b2 sono risultate simili tra i partecipanti che al giorno 0 hanno ricevuto la vaccinazione concomitante o la vaccinazione anti-COVID-19 da sola. Dopo 21 giorni dalla somministrazione di BNT162b2 o ChAdOx1 in modo concomitante o da soli, i tassi di siero-conversione (passaggio da assenza a presenza di anticorpi nel plasma) sono oscillati da un valore minimo dell'89% ad un valore massimo del 100% (in caso di somministrazione concomitante) e dal 79% al 93% (in caso di somministrazione non concomitante). Ciononostante, sembrano necessarie ulteriori ricerche prima di potere affermare con certezza la validità di questo tipo di somministrazione.

## Stime dei Costi relativi ai vaccini contro COVID-19 e Influenza (in Italia)

*L'analisi economica relativa ai vaccini anti-COVID-19 e anti-influenzale, condotta con riferimento al contesto italiano, consente di ipotizzare che la somministrazione concomitante potrebbe permettere giusti tempi di somministrazione utili al fine di proteggere i soggetti più fragili, e indurre una riduzione dei costi, anche legata alla riduzione degli spostamenti dei pazienti, e una semplificazione gestionale.*

A titolo informativo abbiamo sommariamente stimato, a livello nazionale, i costi diretti dei vaccini contro il COVID-19 e contro l'influenza in caso di soggetti con più di 60 anni di età. Abbiamo ipotizzato, per l'autunno 2022, la somministrazione di un booster contro il COVID-19 includente le varianti più recenti, come ad es. Omicron BA.4, BA.5 [14, 15]; non disponendo, al momento della stesura dell'articolo, ancora di nessun dato di prezzo relativo ai nuovi vaccini, abbiamo supposto un prezzo equivalente a quello di una normale dose vaccinale [16]. In **Tabella 3** sono espressi i costi unitari applicati per calcolare i costi dei due vaccini contro l'influenza e contro il COVID-19 somministrati a livello nazionale ai soggetti con età >60 anni, soggetti fragili e per questo assoggettabili in modo prioritario alla vaccinazione contro il COVID-19 [17].

**Tabella 3** Costi unitari applicati per il computo dei costi dei vaccini.

Voci di Costo	Valore (€)	Fonte
Vaccino COVID-19	AstraZeneca: € 1,79 < x < € 4,21 Pfizer: € 14,37 < x < € 22,82	ANAC (2021)
Booster Omicron 4-5	Pfizer: € 14,37 < x < € 22,82	Ipotesi*
Vaccino Influenza	Fluad Tetra € 5,9 Flucelvax € 7,5	ARIA (2020)

*\*non essendo ancora sul mercato (lo sarà probabilmente a novembre 2022) ipotizziamo un costo equivalente a quello di una dose del vaccino anti-COVID.*

Per questo target è vivamente consigliata anche la vaccinazione anti-influenzale fruibile attualmente in modo gratuito (come da tempo succede in Germania) [18] in base ad una legge recente ed in relazione ad una scelta regionale. In modo specifico, con nota ministeriale è stata concessa già dal 2020 la possibilità (inizialmente recepita solo da alcune Regioni: Lombardia, Emilia Romagna, Piemonte e Liguria) di offrire gratuitamente il vaccino anti-influenzale ai cittadini dai 60 anni in poi. Conseguentemente, si è supposto un punto di vista dell'analisi coincidente a quello del SSN. Abbiamo calcolato i costi di un'ipotetica copertura vaccinale che è stata fatta variare da un minimo del 75% ad un massimo di quasi copertura universale (95%); ricordiamo che avendo già vaccinato persone fragili e soggetti a rischio, l'effetto gregge per il COVID-19 si raggiunge quando la copertura vaccinale della popolazione è di circa il 70%-80% [19]. Nella **Tabella 4** sono espresse le stime relative ai dati di costo (per i due vaccini: anti-influenzale e anti-COVID-19), per il target di riferimento in Italia (dato ISTAT 2021). Tali stime di costo sono ovviamente variate in relazione ad una diversa copertura vaccinale ottimale: valore minimo 75% (costo per anti-influenzale € 89,885 mio e per anti-COVID € 249,53 mio: in totale € 339,42 mio), valore massimo 95% (costo per anti-influenzale € 113,85 mio e per anti-COVID € 316,07 mio: in totale € 429,93 mio) [20]. Sottolineiamo che il vantaggio della vaccinazione concomitante, in termini monetari, si concretizzerebbe in un dimezzamento dei costi di trasporto e dei costi indiretti entrambi a carico del paziente, anche se questi ultimi risultano poco rilevanti ai fini della nostra stima, trattandosi di persone anziane tendenzialmente fuori dal mondo del lavoro.

In seguito, è stato stimato l'impatto di un'eventuale "spesa per questi vaccini" (per il "target stabilito", con i due livelli di copertura minimo e massimo) rispetto alla "Spesa Sanitaria Nazionale" ovvero il fondo devoluto alla spesa sanitaria nazionale in base a Legge di Bilancio 2022: € 124.061 mio) [21]. L'impatto della stima da noi effettuata per entrambe le vaccinazioni anti-influenzale e booster anti-COVID-19, in caso di soggetti fragili in quanto di età superiore ai 60 anni, rispetto al fondo destinato alla spesa sanitaria in legge di Bilancio (Budget 2022), risulta essere ovviamente minimo (per la copertura del 75%: anti-influenzale 0,07%, anti-COVID 0,2% ed entrambi 0,27%; mentre per la copertura del 95%: anti-influenzale 0,09%, anti-COVID 0,25% ed entrambi 0,34%). Ancora, in ultima analisi, abbiamo verificato quanto pesa in termini percentuali la stima di costo da noi effettuata per i due vaccini rispetto agli incrementi di spesa per i vaccini anti-influenzale e anti-COVID stabiliti da Legge di Bilancio 2022. Per il vaccino anti-influenzale è stato stabilito un incremento di spesa di € 200 mio: la nostra stima di costo per questi vaccini somministrati al target di soggetti fragili

in quanto di età superiore ai 60 anni rappresenta il 44,5% dell'incremento di spesa stabilito quando la copertura vaccinale risulti equivalente al 75% ed il 57% quando la copertura vaccinale raggiunga il 95%. Diversamente, per il vaccino anti-COVID-19 è stato stabilito un incremento di spesa di € 1850 mio: la nostra stima di costo per questi vaccini somministrati al target di soggetti fragili in quanto di età superiore ai 60 anni rappresenta il 13,5% dell'incremento di spesa stabilito, quando la copertura vaccinale risulti equivalente al 75% ed il 17% quando la copertura vaccinale raggiunga il 95%. Dai dati in nostro possesso sembra di potere affermare che la vaccinazione anti-COVID-19 deve ancora essere indirizzata a tutta la popolazione, mentre i soggetti fragili sono solo una priorità; diversamente, la vaccinazione anti-influenzale è vivamente consigliata in caso di soggetti anziani che in maggior misura possono presentare comorbidità e conseguenti complicanze della patologia, anche in considerazione della minore capacità di immunizzarsi tipica di questo target [18].

**Tabella 4** Costi in €, facendo variare la copertura vaccinale del target di riferimento (PVA: SSN).

Copertura	75%	95%
Anziani 60+ *	M=5.995.757,25 F=7.419.963	M=7.594.625,85 F=9.398.619,8
PVA: SSN	€	€
Costo Unitario Vaccino anti-Influenzale (valore medio)	6,7	6,7
COSTO COPERTURA Anti-influenzale	M=40.171.573,575 F=49.713.752,1 T=89.885.325,675	M=50.883.993,195 F=62.970.752,66 T=113.854.745,855
% vs Spesa Sanitaria**	0,07%	0,09%
% vs Δ Spesa Vaccini Flu **	44,5%	57%
Costo Unitario medio Vaccino anti-COVID, Pfizer	18,6	18,6
COSTO COPERTURA anti-COVID, Pfizer	M=111.521.084,85 F=138.011.311,8 T=249.532.396,65	M=141.260.040,81 F=174.814.328,28 T=316.074.369,09
% vs Spesa Sanitaria**	0,2%	0,25%
% vs Δ Spesa Vaccini Cov **	13,5%	17%
Costo Unitario Totale Flu.Cov	25,3	25,3
COSTO COPERTURA Flu.Cov	Tf=89.885.325,675 Tc=249.532.396,65 Tfc=339.417.722,325	Tf=113.854.745,855 Tc=316.074.369,09 Tfc=429.929.114,945
% vs Spesa Sanitaria**	0,27%	0,34%

PVA: Punto di Vista dell'Analisi; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

\*Fonte ISTAT (dato 2021): Popolazione 60+: M=7.994.343, F=9.893.284 (100%).

\*\*Legge di Bilancio 2022: Spesa Sanitaria € 124.061 mio; incremento spesa vaccini COVID (€ 1850 mio); incremento spesa vaccini Flu (€ 200 mio).

## Conclusioni

I dati qui presentati permettono di ricordare l'importanza di entrambe le vaccinazioni (anti-influenzale e anti-COVID). Inoltre, è sembrato utile sottolineare la possibilità che la pandemia da COVID-19, grazie alla copertura vaccinale ottenuta, si trasformi in una situazione endemica come quella determinata dall'influenza rendendo potenzialmente realistica la possibilità di effettuare una vaccinazione annuale contenente i nuovi ceppi virali (varianti del virus COVID-19). La scelta di effettuare la vaccinazione anti-influenzale e anti-COVID in modo concomitante dovrebbe essere basata sulle caratteristiche del paziente, ovvero sulle sue precedenti esperienze vaccinali e potenzialmente su consiglio medico. Per la prossima stagione autunnale questa vaccinazione concomitante potrebbe permettere giusti tempi di somministrazione utili al fine di proteggere i soggetti più fragili e indurre una riduzione dei costi. Peraltro, sembra doveroso sottolineare che prima di esprimere giudizi assoluti circa la somministrazione concomitante delle due vaccinazioni sono necessarie ulteriori ricerche.

In ultima analisi, in relazione agli incrementi di spesa per questi due vaccini stabiliti dalla Legge di Bilancio del 2022, possiamo affermare che la vaccinazione anti-in-

fluenzale (incremento di spesa € 200 mio) assume una particolare rilevanza nel caso dei soggetti anziani che in maggior misura possono presentare cronicità pre-esistenti e conseguenti complicanze, talvolta mortali, quando si ammalino di influenza; conseguentemente, la vaccinazione per questo target diventa fondamentale. Diversamente, la vaccinazione anti-COVID, per la quale è stato stabilito un incremento di spesa di € 1850 mio è ancora indirizzata a tutta la popolazione, all'interno della quale i soggetti fragili rappresentano la priorità. Le Autorità Sanitarie tendono a consigliare l'immunizzazione in base a variabili essenziali quali efficacia e sicurezza del vaccino, in quanto la variabile costo è ovviamente considerata meno rilevante. Tuttavia, in un momento storico di costante crisi economica anche la variabile monetaria potrebbe rappresentare un ostacolo alla prevenzione primaria basata sulla somministrazione di vaccini.

## Bibliografia

- [1] Villa M. Omicron è un'Influenza? Solo per i vaccinati, ISPI (Istituto per gli Studi di Politica Internazionale), 2022
- [2] Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e238-44.
- [3] COVID-19 e immunità di gregge: il ruolo del vaccino - Humanitas, IRCCS. 2021
- [4] Public Health England, COVID-19 vaccine surveillance report, 2021. [http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1016465/Vaccine\\_surveillance\\_report-week\\_36.pdf](http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1016465/Vaccine_surveillance_report-week_36.pdf)
- [5] Salute-Focus, Il Messaggero, Vaccino dose booster annuale per i prossimi due o tre anni: l'ipotesi sul modello anti-influenzale, 2021
- [6] OMS, CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME: pandemia ancora in autunno-inverno, *Regioni.it.* n. 4338, 2022
- [7] Lazarus R, Baos S, Porter C, et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCov): a multicentre, randomized, controlled, phase 4 trial. *Lancet.* 2021; 398: 2277-2287.
- [8] Katzourakis A. COVID-19 endemic does't mean harmless. *Nature.* 2022; 24, Vol 601: p 485.
- [9] Phillis N. The Coronavirus will become endemic. *Nature.* 2021. Vol 590, Feb.
- [10] Piroth L, Cottinet J, Mariet A-S, Bonniaud P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 251-59
- [11] Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, et al. Comparison of Clinical Features and Outcomes in Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19 versus Influenza. *Annals ATS.* 2021; Vol. 18, N 4: 632-640.
- [12] Ludwig M, Jacob J, Basedow F, et al. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID 19 in Germany, *Internal Journal of Infectious Disease, International Society for Infectious Diseases.* 2021; 103: 316-322.
- [13] Chong WH, Saha BK, Medarov BI. A systematic review and meta-analysis comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 and influenza patients on ECMO.
- [14] NBST, Quanto funzionano le precedenti infezioni e i vaccini contro le varianti Omicron BA.4 e BA.5, 2022, [www.nature.com](http://www.nature.com)
- [15] Vaccino COVID, Moderna: da agosto booster contro Omicron 4-5, 2022, [Adnkronos.com](http://Adnkronos.com)
- [16] Osservatorio CPI, Università Cattolica Milano. Il Prezzo dei Vaccini anti COVID-19, 2022.
- [17] D'Amato A. Quarta dose a over 60 e guariti e nuove vaccinazioni in autunno: il piano per la nuova ondata di Omicron. *OPEN.* 2022.
- [18] De Compadri P, Koleva D, Garattini L. Revisione critica delle valutazioni economiche sull'estensione del vaccino antinfluenzale alla fascia di età 50-64 anni. *Quaderni di Farmaco Economia.* 2009; 8: 7-15.
- [19] Epicentro, ISS. Piano Nazionale di Vaccinazione COVID-19.
- [20] Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria: Prevenzione e Controllo dell'Influenza, raccomandazioni per la stagione. 2021; 2021-2022.
- [21] Governo e Parlamento, *Quotidiano sanità.it.* Documento di Economia e Finanza: Per la sanità spesa in diminuzione dal 2023 con lieve rialzo nel 2025, 2022.