



## **(21213) EFLUELDA, Sanofi-Aventis (Suisse) SA**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2023**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

EFLUELDA wurde von Swissmedic per 21. Juli 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

*„EFLUELDA wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen ab 65 Jahren zur Prophylaxe einer Influenza, die durch die beiden Influenza-A-Virussubtypen und die beiden Influenza-B-Virussubtypen, die im Impfstoff enthalten sind, verursacht wird. EFLUELDA ist gemäss den offiziellen Impfempfehlungen anzuwenden.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

EFLUELDA (quadrivalenter Hochdosis-Influenza-Impfstoff [QIV-HD]) ist ein Ei-basierter Spaltimpfstoff gegen das Influenzavirus, der die vierfache Antigenmenge im Vergleich zu quadrivalenten Standarddosis-Influenza-Impfstoffen ([QIV-SD]) enthält (60 µg vs 15 µg Hämagglutinin [HA] pro Influenzavirusstamm).

Durch den höheren Antigengehalt hat EFLUELDA (QIV-HD) eine verbesserte Wirksamkeit bei älteren Menschen im Vergleich zu QIV-SD und ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen ≥ 65 Jahre zur Prophylaxe einer Influenza.

##### Indikation und Wirkmechanismus

Jährlich auftretende Wellen der Influenza werden durch bestimmte Viren des Typs Influenza A und B verursacht. Influenza A-Viren werden in verschiedene Subtypen unterteilt, die nach charakteristischen Proteinen auf der Oberfläche des Virus klassifiziert werden: HA und Neuraminidase. Bei Influenza B-Viren werden zwei spezifische genetische Linien unterschieden.

In der menschlichen Bevölkerung zirkulieren folgende Influenzavirusstämme:

- Influenza A-Viren: A (H1N1) pdm09 und A (H3N2)
- Influenza B-Viren: B (Victoria) und B (Yamagata)

##### **Standard of Care**

In der Schweiz stehen für die prophylaktische Impfung gegen Grippe zurzeit folgende Impfstoffe zur Verfügung:

Quadrivalente Impfstoffe: Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra

##### **Studienlage**

Die Zulassungsinhaberin hat dem BAG folgende Studien zur Wirksamkeit von EFLUELDA vorgelegt:

**Studie 1: Chang LJ et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial, Vaccine. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834**  
 QHD00013 (NCT03282240)

Für die randomisierte, modifiziert doppelblinde, aktiv-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie wurden Personen  $\geq 65$  Jahre ohne Influenza-Impfung 6 Monate vor Studieneinschluss rekrutiert. Ausgeschlossen wurden Personen mit einer Therapie jeglicher Art, die nach Ansicht des Prüfarztes mit dem Studienarzneimittel interferieren könnte, mit dem Abschluss oder der Bewertung der Studie.

Die Baseline-Charakteristika innerhalb der 3 Gruppen waren vergleichbar; etwas mehr als die Hälfte waren Frauen, die meisten Probanden waren weiss und weder Hispanics noch Latinos. Die Durchschnittsalter waren vergleichbar, jeweils ca. 2/3 waren jünger als 75 Jahre. Mehr als 70 % in jeder Gruppe waren im Vorjahr gegen Influenza geimpft worden.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 4:1:1 zum Erhalt einer einmaligen i.m. Injektion in den Oberarm von:

1. IIV4-HD (inaktivierter quadrivalenter Split-Virion Hochdosis-Impfstoff WHO/FDA-empfohlene Zusammensetzung für die nördliche Hemisphäre für die Saison 2017/2018)
2. IIV3-HD1 (Fluzone High-Dose, Saison 2017-2018 für die nördliche Hemisphäre: A/H1N1, A/H3N2 and B Victoria-lineage strains)
3. IIV3-HD2 (Alternative Formulierung von IIV3-HD, Saison 2017/2018 für die nördliche Hemisphäre: WHO/FDA recommended A/H1N1, A/H3N2, and B Yamagata)

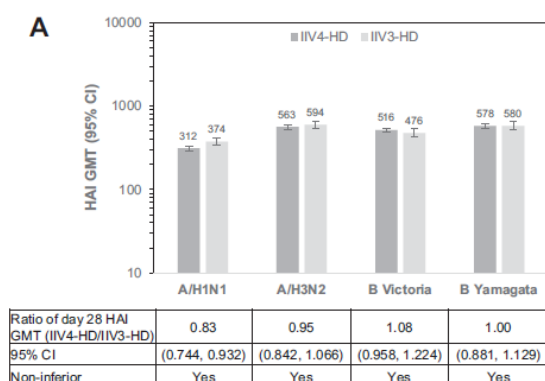
IIV4-HD: n=1777

IIV3-HD1: n= 443

IIV3-HD2: n=450

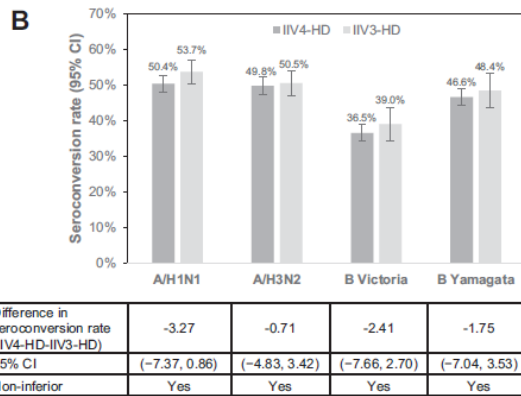
An Tag 0 und zwischen Tag 28-35 nach Impfung erfolgte die Bestimmung der HAI<sup>1</sup>-Antikörper-Titer

Als primärer Endpunkt wurde die Immunogenität bestimmt. Für alle vier Stämme waren die durch IIV4-HD induzierten HAI GMT<sup>2</sup> und Serokonversionsraten denen nicht unterlegen, die durch IIV3-HDs mit denselben Stämmen induziert wurden:



<sup>1</sup> HAI: Hämagglutinin-Inhibition

<sup>2</sup> GMT: geometric mean titers



Als sekundäre Endpunkte wurden die induzierten HAI-GTs und die Serokonversionsraten bestimmt. Für beide B-Stämme waren die durch IIV4-HD induzierten HAI-GTs und Serokonversionsraten denen überlegen, die durch IIV3-HD induziert wurden, das nicht dieselbe B-Stamm-Linie enthält.

Superiority of HAI GMTs and seroconversion rates.

Measure	B-strain lineage	Vaccine	N	Value (95% CI)	Comparison	Superiority
HAI GMT	Victoria	IIV4-HD	1763	515 (488, 543)	<i>Ratio of day 28 GMTs (IIV4-HD/IIV3-HD)</i> 2.03 (1.802, 2.288)	Yes
		IIV3-HD2	446	253 (227, 283)		
	Yamagata	IIV4-HD	1763	573 (542, 605)	2.04 (1.804, 2.315)	Yes
		IIV3-HD1	439	280 (249, 316)		
Seroconversion rate, %	Victoria	IIV4-HD	1751	36.3 (34.1, 38.6)	<i>Difference of seroconversion rates (IIV4-HD-IIV3-HD)</i> 20.78 (16.5, 24.61)	Yes
		IIV3-HD2	444	15.5 (12.3, 19.3)		
	Yamagata	IIV4-HD	1751	46.7 (44.3, 49.0)	29.27 (24.78, 33.29)	Yes
		IIV3-HD1	437	17.4 (13.0, 21.3)		

Values are for the full analysis set. Seroconversion was defined as (i) HAI titer <10 (1/dilution) at day 0 and a post-vaccination (day 28–35) HAI titer  $\geq 40$  or (ii) a HAI titer  $\geq 10$  at day 0 and a  $\geq 4$ -fold increase HAI titer between day 0 and post-vaccination. Abbreviations: CI, confidence interval; IIV3-HD1, high-dose trivalent inactivated influenza vaccine containing the Victoria-lineage B strain; IIV3-HD2, high-dose trivalent inactivated influenza vaccine containing the Yamagata-lineage B strain; IIV4-HD, high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine.

Alle weiteren vordefinierten Endpunkte in der Immunogenität wie Seroprotektionsraten oder die Anzahl der neutralisierenden Antikörper bzw. der Anteil an Patienten mit 2-/4-fachem Anstieg der Titer wurden entsprechend statistischen Definitionen erfüllt.

**Studie 2: Pepin, S. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial; Hum Vaccin Immunother. 2021 Dec 2; 178(12):5475-5486**

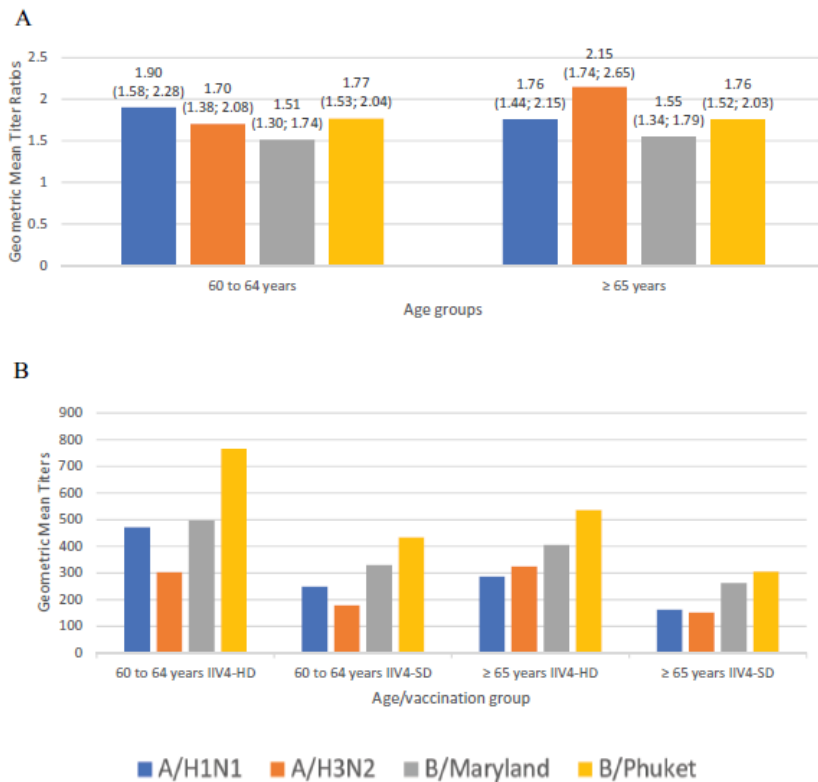
QHD00011 (NCT04024228)

In die randomisierte, modifiziert doppelblinde, aktiv-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie wurden Personen  $\geq 60$  Jahre einbezogen. Ausgeschlossen wurden Erwachsene  $\geq 60$  Jahre, die in den letzten 6 Monaten gegen Influenza geimpft wurden; ausgeschlossen waren Personen unter anderem, wenn eine mässige oder schwere akute Erkrankung oder fieberhaften Erkrankung oder auch solche, die eine Krankheit hatten oder eine Behandlung erhielten, die die Durchführung, den Abschluss oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnten.

Die Probanden erhielten entweder den IIV4-HD (High-Dose: EFLUELDA) oder IIV4-SD (Standard-Dose: Influvac) Impfstoff, aufgeteilt nach Altersgruppen:

Anzahl Probanden	IIV4-HD	IIV4-SD
60-64 Jahre	379	381
$\geq 65$ Jahre	394	384

Als primärer Endpunkt wurde die Überlegenheit der Immunantwort des IIV4-HD-Impfstoffes gegenüber des IIV4-SD-Impfstoffes erfasst in allen 4 Gruppen 28 Tage nach der Impfung:



**Figure 2.** Immunogenicity primary objective: Superiority of IIV4-HD compared with IIV4-SD using GMTs at D 28 after vaccination – Full Analysis Set. (a) Geometric mean titer ratios for each strain in each analysis group. GMTRs calculated as geometric mean of individual ratios at D 28 and 0. Labels GMTR (95% CI). (b) GMTs for each strain in each analysis group. GMT, geometric mean titer; GMTR, geometric mean titer ratio; IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine.

Als sekundäre Endpunkte wurde die Immunantwort nach Impfung mit QIV-HD (IIV4-HD) oder QIV-SD (IIV4-SD) in Erwachsenen ≥ 65 Jahre:

**Table 2.** Summary of HAI antibody response for each antigen – Full Analysis Set.

		60–64 years								≥ 65 years							
		IIV4-HD				IIV4-SD				IIV4-HD				IIV4-SD			
		A/H1N1 (N=377)	A/H3N2 (N=376)	B1 (N=377)	B2 (N=377)	A/H1N1 (N=377)	A/H3N2 (N=377)	B1 (N=377)	B2 (N=377)	A/H1N1 (N=392)	A/H3N2 (N=392)	B1 (N=392)	B2 (N=392)	A/H1N1 (N=381)	A/H3N2 (N=381)	B1 (N=381)	B2 (N=381)
Pre-dose (Day 1)	N	376	376	377	377	377	377	377	375	392	391	390	388	381	380	380	380
	Geometric mean (95% CI)	50.2 (42.7; 59.0)	11.5 (10.4; 12.8)	54.7 (47.4; 63.2)	80.4 (68.6; 94.3)	50 (42.6; 58.8)	12.5 (11.2; 14.0)	68.7 (59.4; 79.5)	93.2 (79.5; 109)	47.1 (40.1; 55.2)	15.2 (13.5; 17.1)	74.2 (64.3; 85.6)	99.7 (86.1; 115)	42.8 (36.6; 50.0)	13.5 (12.1; 15.0)	80.7 (70.1; 92.9)	100 (86.8; 115)
	Participants with titers ≥ 1:10: n (%) (95% CI)	305 (81.1)	196 (52.1)	338 (89.7)	341 (90.5)	305 (80.9)	219 (58.1)	344 (91.2)	341 (90.9)	314 (80.1)	240 (61.4)	360 (92.3)	359 (92.5)	311 (81.6)	222 (58.4)	347 (91.3)	354 (93.2)
	Participants with titers ≥ 1:40: n (%) (95% CI)	229 (60.9)	59 (15.7)	234 (62.1)	260 (69.0)	234 (62.1)	66 (17.5)	264 (70.0)	272 (72.5)	228 (58.2)	100 (25.6)	272 (69.7)	300 (77.3)	216 (56.7)	78 (20.5)	291 (76.6)	293 (77.1)
Post-dose (Day 28)	M	377	376	377	377	377	377	377	377	392	392	392	392	381	381	381	381
	Geometric mean (95% CI)	471 (416; 533)	303 (262; 350)	497 (450; 548)	766 (690; 849)	248 (217; 283)	178 (154; 206)	330 (297; 367)	433 (391; 480)	286 (250; 326)	324 (281; 374)	405 (366; 447)	536 (485; 592)	162 (139; 190)	151 (129; 176)	262 (236; 291)	305 (274; 340)
	Participants with titers ≥ 1:10: n (%) (95% CI)	377 (100)	376 (100)	377 (100)	377 (100)	375 (99.5)	373 (98.9)	377 (100)	377 (100)	390 (99.5)	387 (98.7)	392 (100)	392 (100)	376 (98.7)	372 (97.6)	381 (100)	381 (100)
	Participants with titers ≥ 1:40: n (%) (95% CI)	370 (98.1)	357 (94.9)	377 (100)	376 (99.7)	348 (92.3)	336 (89.1)	375 (99.5)	375 (99.5)	373 (95.2)	363 (92.6)	388 (99.0)	389 (99.2)	322 (84.5)	319 (83.7)	377 (99.0)	370 (97.1)
Post-dose response based on pre-dose (Day 28/Day 1)	M	376	376	377	377	377	377	377	375	392	391	390	388	381	380	380	380
	GMTR (95% CI)	9.36 (7.86; 11.1)	26.2 (22.8; 30.2)	9.07 (7.84; 10.5)	9.52 (8.19; 11.1)	4.96 (4.20; 5.85)	14.2 (12.2; 16.6)	4.8 (4.11; 5.60)	3.75 (3.40; 4.03)	6.07 (5.22; 7.05)	21.4 (18.6; 24.7)	5.48 (4.78; 6.28)	5.39 (4.72; 6.15)	3.8 (3.27; 4.41)	11.2 (9.66; 13.0)	3.25 (2.83; 3.73)	3.06 (2.70; 3.46)
	Seroconversion rate: n (%) (95% CI)	250 (66.5)	336 (89.4)	257 (68.2)	266 (70.6)	156 (41.4)	289 (76.7)	180 (47.7)	182 (48.5)	227 (57.9)	340 (87.0)	222 (56.9)	214 (55.2)	141 (37.0)	273 (71.8)	132 (34.7)	132 (34.7)
		71.2 (61.5; 77.2)	92.3 (85.8; 93.3)	72.8 (63.2; 72.8)	75.1 (65.7; 75.1)	46.5 (36.4; 46.5)	80.8 (72.1; 80.8)	52.9 (42.6; 52.9)	53.7 (43.4; 53.7)	62.8 (52.8; 62.8)	90.1 (83.2; 90.1)	61.9 (51.8; 61.9)	60.2 (50.1; 60.2)	42.1 (32.1; 42.1)	76.3 (67.0; 76.3)	39.8 (30.0; 39.8)	

A/H1N1 = A/Brisbane/02/2018, A/H3N2 = A/Kansas/14/2017, B1 = B/Maryland/15/2016 BX-69A (B Victoria lineage), B2 = B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage)  
 N: number of participants with available data for the considered endpoint.  
 Seroconversion is defined as either a pre-vaccination HAI titer <1:10 and a post-vaccination titer ≥1:40 or a pre-vaccination titer ≥1:10 and a ≥4-fold increase in post-vaccination titer.  
 The two-sided exact 95% CI for the single proportion is based on the Clopper-Pearson method. The two-sided 95% CI for the GM is based on the Student t-distribution.  
 CI, confidence interval; GM, geometric mean; GMTR: geometric means of individual titer ratios (post-dose over pre-dose); HAI, hemagglutination inhibition; IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine.

Ausser bei A/H3N2 waren sowohl die GMTs als auch die Serokonversionen bei den Patienten zwischen 60 und 64 Jahren höher als bei den Patienten ≥ 65 Jahre.

An Tag 28 nach der Impfung waren die GMTs für die 4 Stränge in beiden Impfgruppen erhöht verglichen mit der Baseline, wobei diese in der QIV-HD (IIV4-HD)-Gruppe höher waren als in der QIV-SD (IIV4-SD)-Gruppe:

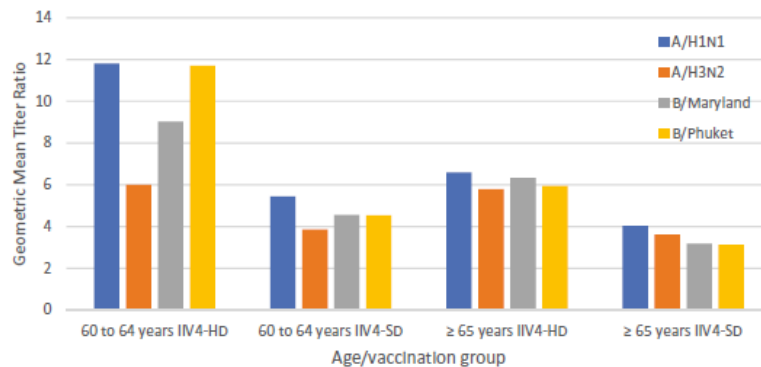


Figure 3. Summary of neutralizing Ab titers (SN assay) at baseline and at D 28 after vaccination – Full Analysis Set SN Subset. Ab, antibody; IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine; SN, seroneutralization.

An Tag 28 wurde eine Erhöhung des N1-Antigens der A/H1N1-Strangs als auch des N2-Antigens in der A/H3N2-Strangs in jeder Impfgruppe festgestellt:

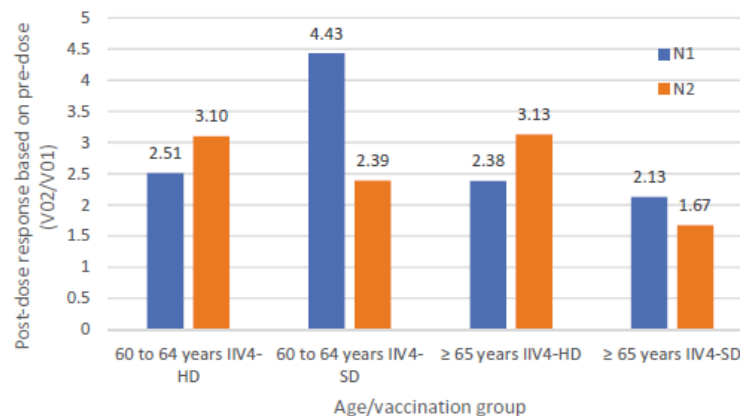


Figure 4. Summary of anti-NA antibody response (ELLA) at baseline and at D 28 after vaccination – Full Analysis Set-NA Subset. Geometric mean titer ratios calculated from GMT at D 28/GMT at D 0. IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine; NA, neuraminidase.

**Studie 3: DiazGranados CA et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):635-45 FIM12 (NCT01427309)**

In diese randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte multizentrische Phase-IIIb-VI-Studie, die die relative Wirksamkeit in zwei aufeinanderfolgenden Saisons (2011/2012, 2012/2013) prüfte, wurden Personen ≥ 65 Jahre ohne moderate oder schwere akute Erkrankung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom in der Anamnese; systemische Überempfindlichkeit oder lebensbedrohliche Reaktion auf Studienimpfstoffe oder deren Bestandteile; Influenzaimpfung 6 Monate vor Studienbeginn, Thrombozytopenie, Blutungsstörungen oder Einnahme von Antikoagulantien, u.a.

Die Baseline-Charakteristika beider Gruppen waren ausgeglichen; ein leicht höherer Anteil an Frauen, das Durchschnittsalter betrug in beiden Gruppen  $73.3 \pm 5.8$  Jahre. Die Herz- und Atemerkrankungen wie koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Asthma u.a. waren ähnlich häufig in den beiden Gruppen.

Die Intervention bestand in der Gabe von Fluzone (IIV-SD) oder Fluzone High-Dose (IIV-HD), beides trivalente Impfstoffe.

Im ersten Jahr wurden 14'000 Patienten eingeschlossen, im zweiten Jahr 17'489. 7'654 Patienten, die im ersten Jahr geimpft wurden, wurden im zweiten Jahr wieder in die Studie eingeschlossen. In jedem Studienjahr wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, diejenigen Patienten, die

in beiden Jahren an der Studie teilnahmen, wurden im zweiten Jahr einer erneuten Randomisierung unterzogen.

Insgesamt erhielten 15'991 Probanden IIV-HD-Impfstoff und 15'998 Probanden IIV-SD-Impfstoff.

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer laborbestätigten Influenza erfasst, mindestens innerhalb von 14 Tagen nach Impfung:

228 (1,4%) in der IIV3-HD-Gruppe und 301 (1,9%) in der IIV3-SD-Gruppe erlitten eine gemäss Protokoll definierte grippeähnliche Erkrankung.

Insgesamt waren die grippeähnlichen Erkrankungen in der IIV3-HD-Gruppe tiefer als in der IIV3-SD-Gruppe:

**Table 2. Efficacy of High-Dose Vaccine Relative to Standard-Dose Vaccine against Confirmed Influenza Caused by Any Viral Type or Subtype.\***

Variable	Laboratory-Confirmed Influenza†			Culture-Confirmed Influenza		
	IIV3-HD (N = 15,990)	IIV3-SD (N = 15,993)	Relative Efficacy (95% CI)	IIV3-HD (N = 15,990)	IIV3-SD (N = 15,993)	Relative Efficacy (95% CI)
	no. (%)	no. (%)	%	no. (%)	no. (%)	%
Protocol-defined influenza-like illness	228 (1.4)	301 (1.9)	24.2 (9.7 to 36.5)‡	206 (1.3)	268 (1.7)	23.1 (7.5 to 36.2)
Influenza A	190 (1.2)	250 (1.6)	24.0 (7.8 to 37.4)	170 (1.1)	222 (1.4)	23.4 (6.0 to 37.6)
A/H1N1	8 (<0.1)	9 (0.1)	11.1 (-159.6 to 70.2)	7 (<0.1)	9 (0.1)	22.2 (-134.7 to 75.4)
A/H3N2	171 (1.1)	223 (1.4)	23.3 (6.0 to 37.5)	156 (1.0)	199 (1.2)	21.6 (2.8 to 36.8)
Influenza B	38 (0.2)	51 (0.3)	25.5 (-15.7 to 52.4)	36 (0.2)	46 (0.3)	21.7 (-23.8 to 50.8)
Modified CDC-defined influenza-like illness	96 (0.6)	121 (0.8)	20.6 (-4.6 to 39.9)	84 (0.5)	110 (0.7)	23.6 (-2.4 to 43.2)
Influenza A	86 (0.5)	104 (0.7)	17.3 (-11.1 to 38.6)	75 (0.5)	94 (0.6)	20.2 (-9.3 to 41.9)
A/H1N1	3 (<0.1)	2 (<0.1)	-50.0 (-1696.0 to 82.8)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0.0 (-1280.0 to 92.8)
A/H3N2	77 (0.5)	95 (0.6)	18.9 (-10.7 to 40.8)	69 (0.4)	85 (0.5)	18.8 (-12.9 to 41.8)
Influenza B	10 (0.1)	17 (0.1)	41.2 (-36.0 to 75.9)	9 (0.1)	16 (0.1)	43.7 (-35.2 to 78.1)
Respiratory illness	316 (2.0)	387 (2.4)	18.3 (5.0 to 29.8)	277 (1.7)	339 (2.1)	18.3 (3.9 to 30.5)
Influenza A	262 (1.6)	313 (2.0)	16.3 (1.0 to 29.2)	227 (1.4)	272 (1.7)	16.5 (0.1 to 30.3)
A/H1N1	14 (0.1)	10 (0.1)	-40.0 (-252.4 to 42.2)	13 (0.1)	10 (0.1)	-30.0 (-231.3 to 47.33)
A/H3N2	231 (1.4)	281 (1.8)	17.8 (1.8 to 31.2)	205 (1.3)	246 (1.5)	16.6 (-0.7 to 31.1)
Influenza B	54 (0.3)	74 (0.5)	27.0 (-5.1 to 49.6)	50 (0.3)	67 (0.4)	25.4 (-9.3 to 49.3)

\* CDC denotes Centers for Disease Control and Prevention.

† Laboratory confirmation of influenza was accomplished by a positive result on culture of a nasopharyngeal swab, a positive polymerase-chain-reaction assay, or both.

‡ The primary end point of the study was the occurrence, at least 14 days after vaccination, of laboratory-confirmed influenza caused by any influenza viral types or subtypes, in association with a protocol-defined influenza-like illness.

Der sekundäre Endpunkt, überlegene Immunantworten in beiden Jahren für alle in den Impfstoffen enthaltenen Stämme, wurde für IIV-HD erreicht.

In der Fachinformation (Stand September 2022) wurde zur Studie FIM12 Folgendes festgehalten:

#### *'Klinische Wirksamkeit*

*Für die klinische Wirksamkeit von EFLUELDA liegen keine Daten vor.*

*Die klinische Wirksamkeit des trivalenten, hochdosierten Influenza-Impfstoffs wurde in der Studie FIM12 getestet.*

*Bei FIM12 handelte es sich um eine multizentrische, modifiziert doppelblinde Wirksamkeitsstudie, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Erwachsene ab 65 Jahren wurden im Verhältnis 1: 1 randomisiert und erhielten entweder den trivalenten, hochdosierten Influenza-Spaltimpfstoff (inaktiviert) oder einen Impfstoff mit Standarddosierung. Die Studie wurde über zwei Influenza-Saisons (2011/2012 und 2012/2013) durchgeführt, um das Auftreten einer laborbestätigten Influenza, die durch einen beliebigen Typ/Subtyp des Influenzavirus hervorgerufen wurde, in Verbindung mit grippeähnlicher Erkrankung, definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Atemwegssymptome: Halsschmerzen, Husten, Sputumproduktion, Giemen oder Atemnot; einhergehend mit mindestens einem der folgenden systemischen Anzeichen oder Symptome: Körpertemperatur > 37,2°C, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Myalgie, als primärem Endpunkt zu beurteilen.*

*Die Teilnehmer wurden ab 2 Wochen nach der Impfung ungefähr 7 Monate lang sowohl aktiv als auch passiv hinsichtlich des Auftretens einer Atemwegserkrankung überwacht. War eine Atemwegserkrankung aufgetreten, wurden zur Analyse Nasopharyngealabstriche angefertigt; die Anfallsraten und die Wirksamkeit des Impfstoffs wurden berechnet.*

Tabelle 3: Relative Impfwirksamkeit gegen im Labor bestätigte Influenza, unabhängig von der Ähnlichkeit der Impfstoffkomponenten, assoziiert mit grippeähnlicher Erkrankung bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre

	Hochdosierter, trivalenter Impfstoff N <sup>a</sup> =15'892 n <sup>b</sup> (%)	Standarddosierter, trivalenter Impfstoff N <sup>a</sup> =15'911 n <sup>b</sup> (%)	Relative Wirksamkeit % (95 %-KI) <sup>d</sup>
Laborbestätigte Influenza <sup>c</sup> , hervorgerufen durch:			
Beliebiger Typ/Sutyp	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)

<sup>a</sup> N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer in der Per-Protocol-Analysegruppe für die Wirksamkeitsbeurteilungen.

<sup>b</sup> n ist die Anzahl der Teilnehmer mit einer grippeähnlichen Erkrankung gemäss Definition im Prüfplan, die im Labor bestätigt wurde.

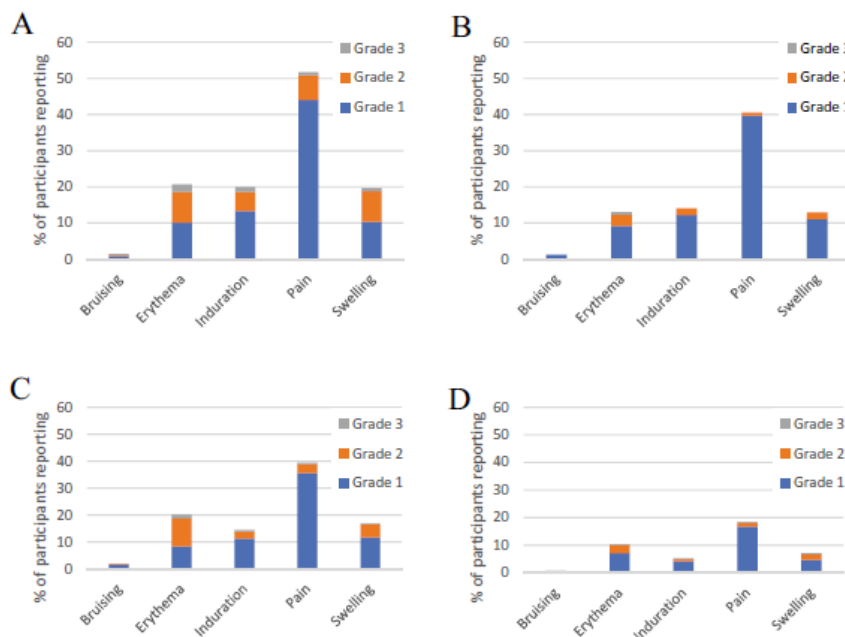
<sup>c</sup> Laborbestätigt: mittels Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion bestätigt.

<sup>d</sup> Das vorab festgelegte statistische Überlegenheitskriterium für den primären Endpunkt (Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Impfstoffwirksamkeit für den hochdosierten Impfstoff im Vergleich zur Standarddosis beträgt  $> 9,1$  %) wurde erfüllt.'

### Sicherheit / Verträglichkeit

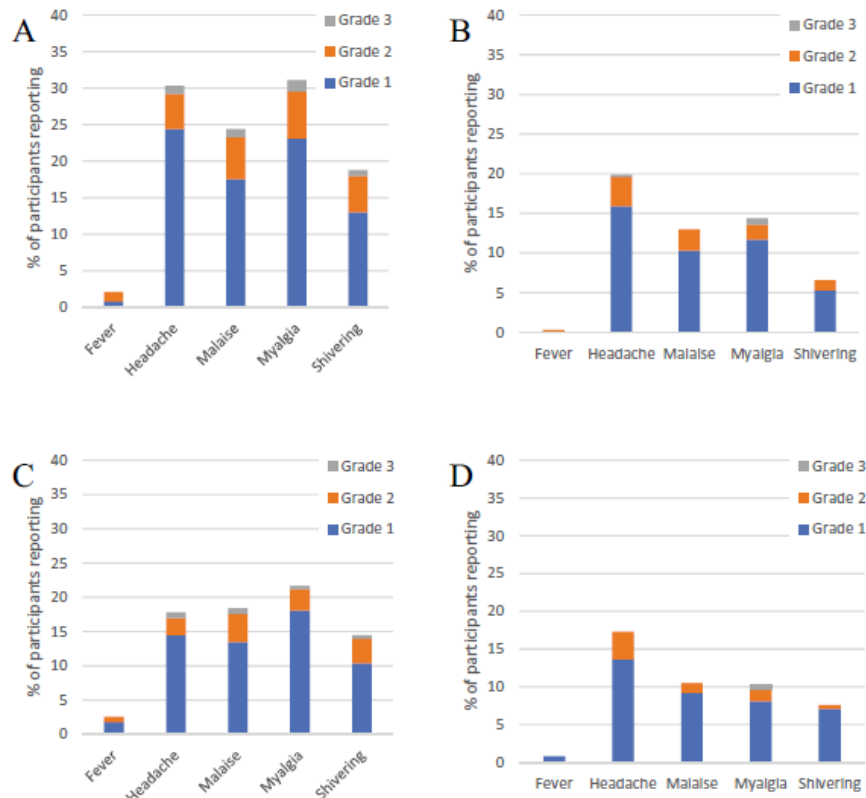
Die in **Studie QHD00013** am häufigsten gemeldeten UAW waren sowohl für den IIV4-HD als auch für beide IIV3-HD-Impfstoffe Schmerzen an der Einstichstelle, Myalgien, Malaise und Kopfschmerzen. Proportional gab es für IIV4-HD-Impfstoffe mehr Meldungen zu Reaktionen an der Einstichstelle sowie Myalgien, Schüttelfrost und Kopfschmerzen als für die IIV3-HD-Impfstoffe. Insgesamt litten weniger als 1% der Probanden unter UAW Grad 3. Die meisten UAW begannen innerhalb 3 Tagen nach Impfung und waren 3 Tage nach Auftreten wieder abgeklungen.

In der **Studie QHD00011** wurden Reaktionen an der Einstichstelle genannt, wobei diese beim Hochdosis-Impfstoff höher waren:



**Figure 5.** Solicited injection-site reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period (7 d following vaccination) – Safety Analysis Set. (a) 60–64 y IIV4-HD. (b) 60–64 y IIV4-SD. (c)  $\geq 65$  y IIV4-HD. (d)  $\geq 65$  y IIV4-SD. IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine.

Zu den systemischen Reaktionen zählen Fieber, Kopfschmerzen, Malaise, Myalgien und Schüttelfrost. Die Übersicht aller die Sicherheit betreffenden Punkte ist hier zusammengefasst:



**Figure 6.** Solicited systemic reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period (7 d after vaccination) – Safety Analysis Set. (a) 60–64 y IIV4-HD. (b) 60–64 y IIV4-SD. (c) ≥65 y IIV4-HD. (d) ≥65 y IIV4-SD. IIV4-HD, quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine; IIV4-SD, standard-dose quadrivalent influenza vaccine.

In der **Studie FIM12** hatten 1323 Probanden (8.3%) in der IIV3-HD-Gruppe und 1442 Probanden (9.0%) in der IIV3-SD-Gruppe mindestens eine schwere UAW. Während der Überwachungszeit starben jeweils 0.5% der Patienten in beiden Gruppen, wobei 6 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der IIV3-HD-Impfung verstarben. Zwei Todesfälle waren wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Impfung (Rauchinhalation, traumatische Kopfverletzung) und die anderen vier waren verursacht durch Herzinsuffizienz, einer zerebralen Blutung, einer Pneumonie und einem Herzinfarkt und widerfuhren Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen. 3 Patienten unter IIV3-HD hatten schwere UAW, die aus Sicht der Prüfärzte durch die Impfung verursacht waren: Hirn-Nerv-Lähmung mit Beginn 1 Tag nach der Impfung, einen hypovolämischen Schock assoziiert mit einer Diarrhö mit Beginn 1 Tag nach der Impfung und akute disseminierte Enzephalomyelitis beginnend 117 Tage nach der Impfung. Alle drei Ereignisse klangen vor Studienabschluss ab und führten zu keinem Abbruch der Studie. Insgesamt 99 Teilnehmer (0,6%) in der IIV3-HD Gruppe und 103 Teilnehmer (0,6%) in der IIV3-SD Gruppe brachen die Studie ab aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von denen keines mit der Impfung stehen. Kardiale Störungen und Infektionen waren die häufigsten Arten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen.

In der Fachinformation (Stand September 2022) werden folgende UAW als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) oder häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); genannt:

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (41.0%), Unwohlsein (14.1%), Myalgie (22.5%), Kopfschmerzen (15.0%)

Häufig: Erythem, Schwellung, Verhärtung und blauer Fleck an der Injektionsstelle; Schüttelfrost.

### Medizinische Leitlinien

Der **Schweizerische Impfplan 2023**, publiziert am 23. Januar 2023, empfiehlt folgenden Personengruppen die Grippeimpfung:

**'c) Saisonale Grippeimpfung für Personen mit einem erhöhten Komplikations- oder Übertragungsrisiko [42, 43]**



Die saisonale Grippeimpfung wird empfohlen für Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko und/oder erhöhtem Übertragungsrisiko:

Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei einer Grippeerkrankung

- Personen ab 65 Jahren;
- Schwangere Frauen und Frauen, die in den letzten 4 Wochen entbunden haben [44];
- Frühgeborene (geboren vor der 33. Schwangerschaftswoche (< 32 0/7 SSW) oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g) ab dem Alter von 6 Monaten für die ersten zwei Winter nach der Geburt;
- Personen (ab dem Alter von 6 Monaten) mit einer oder mehreren der folgenden chronischen Erkrankungen:
  - Herzerkrankung,
  - Lungenerkrankung (insbesondere Asthma bronchiale),
  - Stoffwechselstörungen mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren (wie zum Beispiel Diabetes oder morbid Adipositas [BMI  $\geq$  40]),
  - Neurologische (wie zum Beispiel M. Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankungen) oder muskuloskeletale Erkrankung mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren,
  - Hepatopathie,
  - Niereninsuffizienz,
  - Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inklusive Hämoglobinopathien),
  - Immundefizienz (wie zum Beispiel HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie);
- Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen und in Einrichtungen für Personen mit chronischen Erkrankungen.

Die Kosten der Impfung werden für die oben genannten Indikationen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen. '

Die deutsche **STIKO** publizierte im Epidemiologischen Bulletin 01/2021 am 07. Januar 2021 folgenden Beschluss:

'Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO empfiehlt allen Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination. Solange Hochdosis-Impfstoffe für die Altersgruppe 60–64 Jahre nicht zugelassen sind, werden für die Influenza-Impfung von Personen in diesem Alter weiterhin inaktivierte, quadrivalente Influenza-Impfstoffe (unabhängig vom Impfstofftyp) empfohlen. Eine Empfehlung für die Anwendung eines Influenza-Hochdosis-Impfstoffes ist in gleichem Maße bei der Impfeempfehlung für Reisende zu berücksichtigen.

Anmerkung

Die Veröffentlichung dieser Empfehlung zu diesem Zeitpunkt, ohne Berücksichtigung der aktuellen Verfügbarkeit von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen, soll gewährleisten, dass der entsprechende Impfstoffbedarf bei der Planung, Produktion und Beschaffung von Influenza-Impfstoffen ab der Saison 2021/2022 berücksichtigt werden kann. '

Für die Beurteilung der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit des Hochdosis-Influenza-Impfstoffes beruft sich die STIKO auf RCT und acht nicht randomisierte Studien mit trivalentem Impfstoff:

'Zur rVE (relative Impfeffektivität) des Hochdosis-Impfstoffes lagen Daten aus einem RCT sowie aus acht nicht-randomisierten Studien vor. Alle Studien wurden in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre mit trivalenten Impfstoffen durchgeführt; Studienorte waren die USA und Spanien sowie weitere Länder auf der Nordhalbkugel in einer Multicenterstudie. Die Studien hatten zwischen 31.000 und 19 Mio. Teilnehmer und wurden in den Saisons 2010 – 2011 bis 2017 – 2018 durchgeführt.

[...]

6. Bewertung der vorliegenden Evidenzqualität nach GRADE für die weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe

Die STIKO kommt zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz für den Hochdosis-Impfstoff als hoch eingestuft werden kann (Endpunkt: Verhinderung laborbestätigter Influenza bei Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren).

[...]

Gemäss aktuellem Epidemiologischen Bulletin 01/2023 vom 26. Januar 2023 der STIKO gelten folgende Empfehlungen:

Standardimpfung mit allgemeiner Anwendung:

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
Influenza	S	Personen $\geq 60$ Jahre	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten quadrivalenten Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.

[...]

Influenza

Die jährliche Influenza-Impfung im Herbst ist als Standardimpfung für alle Personen  $\geq 60$  Jahre sowie als Indikationsimpfung bei bestimmten Personengruppen (s. Tab.2, S.11) empfohlen. Verwendet werden soll ein quadrivalenter Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination (Epid Bull 2/2018). Aufgrund einer geringfügigen, aber signifikanten Überlegenheit der Impfeffektivität bei älteren Menschen wird für alle Personen  $\geq 60$  Jahre ein quadrivalenter Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination empfohlen (Epid Bull 1/2021).

[...]

Die **französischen Behörden** (Ministère de la Santé et de la Prévention) haben im Juni 2022 den **Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022** publiziert. Sie machen folgende Empfehlungen:

[...]

#### Recommandations générales

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

[...]

**Schéma vaccinal**

**Vaccins tétravalents: Fluarix Tetra<sup>®</sup>, Influvac Tetra<sup>®</sup>, et Vaxigrip Tetra<sup>®</sup>.**

Âges	Dose (ml)	Nombre de doses
A partir de 6 mois	0,5	1 ou 2*
A partir de 9 ans	0,5	1

\*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

**Efluelda<sup>®</sup>**  
Ce vaccin dispose d'une AMM à partir de l'âge de 60 ans

Âges	Dose (ml)	Nombre de doses
60 ans et plus	0,7	1

Administration de préférence par voie intramusculaire dans le deltoïde (la voie sous-cutanée peut cependant également être utilisée).

[...]

Laut Kapitel 19 des **Green Book aus England** sind für die Saison 2022-2023 folgende Impfungen empfohlen (16. September 2022):

[...]

JCVI<sup>3</sup> (September 2021) have advised that in those aged 65 years and over aQIV<sup>4</sup>, QIVr and QIV-HD are the preferred vaccines and if these are not available then QIVc is considered an acceptable alternative.

<sup>3</sup> JCVI: Joint Committee on Vaccination and Immunisation

<sup>4</sup> aQIV: adjuvanted vaccine; QIVr: recombinant quadrivalent vaccine; QIV-HD: high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine; QIVc: quadrivalent cell cultured inactivated vaccine

[...]

*Influenza vaccine should be offered, ideally before influenza viruses start to circulate, to:*

- *all those aged 65 years or older (for definition please see the annual flu letter for the coming/current season)*

[...]

In der Guidance **National flu immunisation programme 2022 to 2023 letter**, welche am 22. Juli 2022 aktualisiert wurden, werden im Appendix C folgende Impfstoffe für Personen  $\geq 65$  Jahre empfohlen:

*‘Adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine (aQIV) [footnote 1], High-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine (QIV-HD) and Quadrivalent Recombinant Influenza Vaccine (QIVr). However, QIV-HD is not currently available in the UK market. ‘*

Der **Österreichische Impfplan 2023** (Version 1.1 vom 23. Dezember 2022) äussert sich zum Influenza-Impfstoff wie folgt:

[...]

### **Erwachsenenimpfung**

*Die Influenza-Impfung ist allgemein empfohlen, vorrangig für Personen ab dem vollendeten 60. Lebensjahr, chronisch Kranke, Personengruppen mit anderen Risikofaktoren sowie Personal im Gesundheitswesen und in der Altenpflege (Details siehe Indikation und Impfschema weiter unten).*

[...]

### **Impfstoffauswahl**

*Die Auswahl des Impfstoffes sollte gemäß Zulassung und Verfügbarkeit erfolgen und individuelle Kriterien wie Alter, Grundkrankheit oder Expositionsrisiko berücksichtigen.*

*Alle in Österreich zugelassenen Influenza-Impfstoffe enthalten die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und European Medicines Agency (EMA) für die jeweilige Saison empfohlenen Influenzavirus-Impfstämme. In der Saison 2022/2023 sind in allen Influenza-Impfstoffen je ein Vertreter der Influenza A-Subtypen, nämlich A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) und zwei Influenza-B-Stämme, nämlich ein Vertreter der B/Victoria Linie und einer der B/Yamagata Linie enthalten.*

*In der Saison 2022/23 ist für Personen ab 60 Jahren der inaktivierte tetravalente Hochdosis-Impfstoff EFLUELDA und für Personen ab 65 Jahren der adjuvantierte, inaktivierte, tetravalente Impfstoff Fluad Tetra in Österreich verfügbar.*

[...]

### **Impfschema Personen ab dem vollendeten 60. Lebensjahr**

*Besonders für Menschen ab dem vollendeten 60. Lebensjahr und noch nachdrücklicher ab dem vollendeten 65. Lebensjahr ist die jährliche Influenza-Impfung mit einem der Impfstoffe, die speziell für diese Altersgruppe entwickelt wurden, empfohlen. Es handelt sich dabei um tetravalente, inaktivierte Impfstoffe:*

**EFLUELDA:** Hochdosisimpfstoff, ab dem vollendeten 60. Lebensjahr

**Fluad Tetra:** Adjuvantierter Impfstoff, ab dem vollendeten 65. Lebensjahr

*Beide Impfstoffe induzieren in dieser Altersgruppe höhere Antikörperspiegel. Sind EFLUELDA und Fluad Tetra nicht verfügbar, so können auch andere tetravalente, inaktivierte Impfstoffe verwendet werden.’*

Österreich hat sich im Juli 2022 auf ein öffentliches Impfprogramm Influenza geeinigt und schreibt in den Impfempfehlungen 2023 dazu:

**‘Öffentliches Impfprogramm Influenza ab der Saison 2023/2024:** Bund, Länder und Sozialversicherung haben sich im Rahmen der Bundes-Zielsteuerungskommission im Juli 2022 auf ein öffentliches Impfprogramm Influenza für alle in Österreich lebenden Menschen geeinigt. In der Saison 2023/24 wird ein gewisses Kontingent an Influenza-Impfstoffen niederschwellig und kostengünstig verfügbar sein und damit wesentlich einfacher zugänglich. Nähere Informationen zu verfügbaren Influenza-Impfangeboten werden auf der Webseite des Sozialministeriums unter [www.sozialministerium.at/oeip](http://www.sozialministerium.at/oeip) (abgerufen am 12.12.2022) ergänzt.’

Der **Conseil Supérieur de la Santé aus Belgien** hat im April 2022 die Empfehlungen zur jährlichen Grippeimpfung für die Wintersaison 2022-2023 herausgegeben (Vaccination contre la grippe saisonnière - Saison hivernale 2022-2023, CSS Nr. 9699):

[...]

Les vaccins quadrivalents comportent des antigènes contre les deux souches les plus courantes de type A et contre les deux souches de type B en circulation (Victoria et Yamagata). Seul ce type de vaccin sera disponible en Belgique pour la saison 2022 - 2023, sous forme de:

- Vaccins quadrivalents « à dose standard » : *α-RIX-Tetra®* (GSK), *Influvac Tetra®* (Mylan EPD) et *Vaxigrip Tetra®* (Sanofi) .
- Vaccin quadrivalent « à haute dose » : *EFLUELDA®* (Sanofi). Ce vaccin contient 60 µg d'antigène par souche de virus grippal, au lieu de 15 µg d'antigène pour les vaccins « à dose standard » actuellement disponibles.

[...]

Un vaccin quadrivalent « hautement dosé » sera également disponible : *EFLUELDA®*, à destination des personnes ≥ 65 ans. L'INAMI ne prévoit le remboursement d'*EFLUELDA®* que lorsqu'il est utilisé pour des personnes ≥ 65 ans séjournant dans un établissement de soins résidentiels (par exemple des maisons de repos et de soins, des centres de convalescence) ou dans un autre type d'institution.

De l'étude de Gravenstein et al seule apparaît une diminution des hospitalisations dues à des maladies respiratoires (3,4 % contre 3,9 %), bien que la différence soit à la limite de la signification statistique selon que l'on considère les données ajustées ou non-ajustées. Dans ce contexte, les vaccins à haut dosage pourraient apporter non seulement une meilleure immunogénicité mais aussi une meilleure protection clinique chez des personnes de plus de 65 ans (tout particulièrement celles résidant en établissements de soins, en collectivités (Gravenstein et al, 2017)).

Cependant, l'interprétation conflictuelle des données disponibles ainsi que le nombre limité d'études ne permet pas d'attribuer une recommandation préférentielle au vaccin *Elfluelda®* au stade actuel (ECDC, 2020).'

Das **Finnish institute for health and welfare** verweist darauf, dass in der Saison 2020-2021 folgende Impfstoffe zur Verfügung standen (Zugriff am 20. Februar 2023):

→ *'Influenza vaccine in season 2020–2021*

*During the influenza season 2020–2021, the vaccination programme offers*

- *injectable VaxigripTetra vaccine for all age groups*
- *FluenzTetra nasal spray vaccine for children aged from 2 to 6 years* ‘

Bei der **Mehiläinen Group**, einem privaten Anbieter von Sozial- und Gesundheitsdienstleistungen in Finnland, kann ein Termin für eine Grippeimpfung mit *EFLUELDA* für Erwachsene ab 60 Jahren gebucht werden und führt zum Impfstoff folgendes aus (Zugriff am 20. Februar 2023):

*'In addition to the influenza vaccine used in the national vaccination programme, people aged over 60 can also choose to have a high-dose influenza vaccine at Mehiläinen.*

*The high-dose influenza vaccine was developed to provide better protection against influenza for elderly people who have a reduced immune response to ordinary vaccines. The high-dose influenza vaccine contains four times the amount of active ingredient used in the standard influenza vaccine, which means that the high-dose influenza vaccine is more effective against influenza and its complications.*

[...]

**What does a high-dose influenza vaccine cost?**

*The high-dose influenza vaccine is not part of the national vaccination programme, and it must be paid for by the recipient.*

*The price of high-dose influenza vaccination is € 84,00.*

*The price includes the vaccine itself and the nurse's fee. The outpatient fee and the Kanta fee will not be added to the price.'*

**Centers for Disease Control and Prevention CDC** aus den USA empfehlen für die Impfsaison 2022/20223 folgende Grippeimpfstoffe:

*'There are many vaccine options to choose from.*

- *For people younger than 65 years, CDC does not recommend any one flu vaccine over another.*

- *For adults 65 years and older, there are three flu vaccines that are preferentially recommended for people 65 years and older. These are Fluzone High-Dose Quadrivalent vaccine, Flublok Quadrivalent recombinant flu vaccine and Fluad Quadrivalent adjuvanted flu vaccine. If none of the three flu vaccines preferentially recommended for people 65 and older is available at the time of administration, people in this age group can get any other age-appropriate flu vaccine instead.*

*The most important thing is for all people 6 months and older to get a flu vaccine every year.'*

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

In der Studie QHD00011 wurde der quadrivalente Hochdosis-Influenza-Impfstoff mit dem quadrivalenten Standard-Dosis-Influenza-Impfstoff verglichen. EFLUELDA induzierte eine überlegene Immunantwort gegenüber dem Standard-Dosis-Influenza-Impfstoff für alle 4 Virusstämme 28 Tage nach der Impfung der Erwachsenen ab 65 Jahren. Die dänische Registerstudie von Johansen et al. 2022 war nicht genügend gepowert, um klinische Outcomes aufzuzeigen. In der Publikation wurden keine Auswertungen und Zahlen publiziert, da die Zahlen der Anfangs- und Endpunkte aus den dänischen Gesundheitsregistern stammen, daher dem dänischen Recht unterstehen und dritten nur unter bestimmten Voraussetzungen zugänglich gemacht werden können. Die Präsentation der Daten am ESC Congress 2022 in Barcelona, zeigt Daten von insgesamt 12'477 Patienten die aus den Registern berücksichtigt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie betraf die Durchführbarkeit und umfasst die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer, die Ausgewogenheit der Randomisierung und die Repräsentativität im Vergleich zur dänischen Bevölkerung. Für andere Endpunkte war die Studie nicht genügend gepowert und vermag deshalb einzig **Hinweise** auf eine bessere klinische Wirksamkeit zu geben. Es wurden die Daten geprüft von 6'245 Personen, die den quadrivalenten Hochdosis-Impfstoff erhalten hatten und von 6'232 Personen, die den quadrivalenten Standard-Impfstoff erhalten hatten. Betreffend Grunderkrankungen scheinen die ausgewählten Populationen in etwa dänische Gesamtbevölkerung im Alter zwischen 65 und 79 Jahren abzubilden. Am ESC Congress wurden folgende Resultate gezeigt, aufgrund dessen die rVE (relative vaccine effectiveness) berechnet wurde:

	QIV-SD [n]	QIV-HD [n]	rVE [%]	95% CI
Anzahl [n]	6232	6245		
Hospitalisation for influenza or pneumonia	28	10	64.36	24.4% bis 84.6%
Hospitalisation for respiratory disease	40	24	40.12	-1.8% bis 65.5%
Hospitalisation for cardio-respiratory disease	117	103	12.15	-15.5% bis 33.3%
Hospitalisation for cardiovascular disease	81	82	-1.02	-39.1% bis 26.6%
Hospitalisation for any cause	550	513	6.92	-5.5% bis 17.6%
All-cause death	41	21	48.89	11.5% bis 71.3%
Hospitalization for MI	10	11	-9.77	-188.3% bis 57.7%
Hospitalization for atrial fibrillation	44	31	29.69	-13.9% bis 16.1%
Hospitalization for stroke	10	19	-89.60	-356.5% bis 16.1%
Hospitalization for heart failure	11	8	27.42	-98.1% bis 74.7%
cardiovascular death	11	4	63.71	-2.5% bis 91.6%

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Daten der H2H-Studie von EFLUELDA mit einem quadrivalenten Standard-Dosis-Influenza-Impfstoff weisen auf eine Überlegenheit von EFLUELDA hin.

Der Burden of Disease nach Alter zeigt, dass die Hospitalisationen im Rahmen einer Grippeerkrankung im Alter ab 75 Jahren stark zunehmen. Die Immunseneszenz, die Alterung des Immunsystems, könnte ebenfalls eine höhere Anfälligkeit für schwere Verläufe von Influenza-Infektionen zur Folge haben. Daher lässt sich vermuten, dass insbesondere Personen ab 75 Jahren von einem Hochdosis-Influenzaimpfstoff profitieren werden.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Zulassungsinhaberin bietet den Impfstoff als Injektionssuspension in einer Fertigspritze an. Swiss-medic hat 6 Packungsgrössen zugelassen: 1 Fertigspritze, 5 Fertigspritzen und 10 Fertigspritzen, je mit und ohne Nadel.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die **EMA** stützt ihre Zulassung auf die niederländischen Behörden. Diese publizierte am 8. Oktober den Public Assessment report mit folgender Zusammenfassung:

*'EFLUELDA, suspension for injection in pre-filled syringe has a proven chemical-pharmaceutical quality. The higher dose of HA antigen in EFLUELDA compared to standard-dose vaccines can be assumed to translate into increased protection against laboratory influenza, as has been demonstrated for the TIV-HD vaccine. The safety profile remains acceptable despite the higher amount of antigen. The Board followed the advice of the assessors.'*

*'There was no discussion in the CMD(h). Agreement between member states was reached during a written procedure. Considering the higher protection against influenza and the complications of influenza in older adults  $\geq 65$  year as compared to the standard-dose vaccine and the acceptable safety profile of EFLUELDA, the benefit/risk balance is considered positive. The member states have therefore granted a marketing authorisation. The decentralised procedure was finalised with a positive outcome on 1 April 2020.'*

Die **FDA** ist am 04. November 2019 zu folgendem Schluss gekommen:

*'The clinical data submitted in this supplement support the safety and effectiveness of Fluzone Quadrivalent High-Dose in persons 65 years of age and older. The clinical recommendation is for traditional approval, based on the demonstration of non-inferior immunogenicity for the three influenza strains included in the currently licensed Fluzone High-Dose vaccine and superiority for the B strains not included in the trivalent vaccine comparators, as well as a similar safety profile compared to the licensed Fluzone High-Dose trivalent vaccine.'*

Der Clinical Benefit fasst die FDA so zusammen:

Decision Factor	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Clinical Benefit	<ul style="list-style-type: none"><li>Clinical trial QHD00013 in adults <math>\geq 65</math> years of age demonstrated immunologic non-inferiority between Fluzone HD Quadrivalent and two alternative Fluzone HD trivalent formulations with respect to the strains matched between vaccines. Immunologic superiority was demonstrated for the B strains contained in the quadrivalent formulation compared with each of the trivalent formulations not containing those strains.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>The submitted study supports clinical effectiveness of Fluzone HD Quadrivalent based on the established non-inferiority criteria for immunogenicity used.</li></ul>

Die Zusammenfassung des Nutzens und Risikos wird wie folgt dargestellt:

*'Based on the demonstration of non-inferiority in antibody responses (HAI) in comparison to responses to licensed trivalent high dose influenza vaccine, and superiority of HAI responses to influenza B strains in comparison to those elicited by trivalent vaccines that did not include those lineages, the data submitted to this BLA<sup>5</sup> supplement establish clinical benefit in persons 65 years of age and older receiving Fluzone High-Dose Quadrivalent (HD-QIV) for the prevention of influenza disease caused by influenza subtype A viruses and type B virus contained in the vaccine. No safety signals were identified, and the safety profile of HD-QIV is similar to what is already described for Fluzone HD (trivalent).'*

<sup>5</sup> Biologics License Application

*The 37 observed adverse reactions following vaccination of Fluzone HD-QIV were minimal and are described adequately in the package insert. In the opinion of this reviewer, Fluzone High-Dose Quadrivalent presents a favorable overall risk-benefit profile.'*

### **Beurteilung ausländischer Institute**

Mit letztmaliger Änderung vom 20. Oktober 2022 hat der **G-BA** in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) den Anspruch der Versicherten auf Leistungen für Schutzimpfungen publiziert mit in Kraft treten am 20. Dezember 2022. Für die Influenza-Impfung gilt Folgendes:

*'Indikation: Standardimpfung: Standardimpfung für Personen ab dem Alter von 60 Jahren.*

*Hinweise zur Umsetzung: Impfung mit einem inaktivierten quadrivalenten Hochdosis-Influenza-Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination.*

*[...]*

Die **Commission de la Transparence der HAS** gestand EFLUELDA am 24. Juni 2020 einen wichtigen Nutzen zu (SMR important).

Ein Mehrwert gegenüber den anderen Influenza-Impfstoffen stellt EFLUELDA aus Sicht von HAS jedoch nicht dar:

*'Prenant en compte :*

*- l'immunogénicité induite par EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») non inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » commercialisé aux Etats-Unis (FLUZONE trivalent HD, non disponible en France) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant,*  
*- l'intérêt possible d'un vaccin quadrivalent à haute dose par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard considérant des résultats des études ayant démontré la supériorité clinique du vaccin trivalent à haute dose (commercialisé aux Etats-Unis) par rapport aux vaccins trivalents à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans avec une réduction relative modeste de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmés (24,2% [9,7%-36,5%]) et dans une moindre mesure des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardio-vasculaires (8% à 27%) ou hospitalisations toutes causes (résultats hétérogènes), et sans impact démontré ni sur la mortalité ni sur le déclin fonctionnel, mais en l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative d'EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France, la Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.'*

HAS gibt folgende Empfehlung ab:

*'La commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et rappelle que conformément à son AMM, ce vaccin n'est indiqué que chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France.'*

Am 27. Mai 2022 hat sich HAS zum Platz des quadrivalenten Hochdosis-Impfstoffes so geäußert:

→ **'Principales conclusions de la recommandation:**

*La HAS estime que le vaccin EFLUELDA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM c'est à dire à partir de l'âge de 65 ans.*

*En effet, si le bénéfice additionnel d'EFLUELDA sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées est reconnu par rapport aux vaccins trivalents à dose standard, ce bénéfice reste cependant modeste. Par ailleurs, en l'absence de données comparatives, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité clinique d'EFLUELDA par rapport aux autres vaccins tétravalents actuellement disponibles en France ; ni d'évaluer le ratio cout-efficacité d'une vaccination par EFLUELDA chez les plus de 65 ans comparé aux vaccins tétravalents à partir d'un modèle indépendant. Enfin, ce vaccin induit une réactogénicité accrue par rapport aux vaccins trivalents dose standard à type de douleurs au*

point d'injection, érythèmes, gonflements ou encore de myalgies et céphalées sans toutefois observé d'augmentation des effets indésirables graves.

Aucune donnée n'est disponible dans les autres populations particulières éligibles aux recommandations vaccinales telles que les sujets immunodéprimés, ou les adultes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère.'

Die Zeitschrift **Précrire** kommt im Januar 2021 (Nr. 447) zum Ergebnis, dass Efluelda nichts Neues zeige:

*'Il n'a pas été évalué sur des critères cliniques. Des essais réalisés chez des personnes âgées avec un vaccin trivalent dosé aussi à 60 microg ont montré une réduction de la fréquence des gripes par rapport à un vaccin trivalent dosé à 15 microg, et peut-être une moindre fréquence des hospitalisations, mais sans effet sur la mortalité. Selon les données disponibles avec un vaccin trivalent dosé à 60 microg, l'augmentation de la concentration du vaccin grippal expose à un surcroît d'effets indésirables locaux et systémiques, ce qui est probablement aussi le cas avec le vaccin quadrivalent dosé à 60 microg. En pratique, fin 2020, il n'est pas démontré que le vaccin quadrivalent à 60 microg par souche déduise plus qu'un vaccin à 15 microg par souche les complications de la grippe chez les personnes âgées.'*

In der Ausgabe Nr. 465 von Juli 2022 schreibt **Précrire** zu der saisonalen Grippeimpfung 2022-2023: *'En France, au 1er juin 2022, quatre vaccins quadrivalents à base de virus inactivés, cultivés sur œufs embryonnés, sont annoncés en ville pour la prochaine campagne de vaccination 2022-2023 contre la grippe saisonnière : EFLUELDA, autorisé chez les adultes âgés de 60 ans ou plus, vendu au prix de 30.90 €, ; Fluarix Tetra, Influvac Tetra et VaxigripTetra, autorisés chez les adultes et chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois, vendus au prix de 11,75 €. EFLUELDA est un vaccin contenant 60 microgrammes d'hémagglutinine par souche au lieu de 15 microgrammes pour Fluarix Tetra, Influvac Tetra et VaxigripTetra, sans preuve que cela réduise davantage les complications de la grippe chez les personnes âgées. [...]*

In seiner letztmals am 25. August 2022 überprüften Seite zu Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine schreibt CDC Folgendes zur Wirksamkeit und Sicherheit:

#### **'What is Fluzone High-Dose Quadrivalent vaccine?**

*Fluzone High-Dose Quadrivalent vaccine contains four times the antigen as standard dose flu vaccines. It is manufactured by Sanofi Pasteur Inc. Fluzone High-Dose Quadrivalent is a four-component flu vaccine. It is one of three influenza vaccines (along with Flublok Quadrivalent and Fluad Quadrivalent) that is preferentially recommended for people 65 years and older. This preferential recommendation is new for the 2022-2023 season.*

#### **Who can receive Fluzone High-Dose Quadrivalent?**

*In the United States, Fluzone High-Dose Quadrivalent vaccine is approved only for people 65 years and older. Fluzone High-Dose Quadrivalent is not approved for people younger than 65 years or for people of any age with a history of severe allergic reaction to any influenza vaccine or to vaccine components other than eggs. Information about vaccine ingredients is located in the manufacturer's package insert.*

#### **Are any of the available flu vaccines recommended over others?**

*Yes, for some people. For the 2022-2023 flu season, there are three flu vaccines that are preferentially recommended for people 65 years and older. These are Fluzone High-Dose Quadrivalent vaccine, Flublok Quadrivalent recombinant flu vaccine and Fluad Quadrivalent adjuvanted flu vaccine. This recommendation was based on a review of available studies which suggests that, in this age group, these vaccines are potentially more effective than standard dose unadjuvanted flu vaccines. There is no preferential recommendation for people younger than 65 years.*

#### **What if a preferentially recommended flu vaccine is not available?**

*If none of the three flu vaccines preferentially recommended for people 65 years and older is available at the time of administration, people in this age group should get any other age-appropriate flu vaccine instead.*



### **What is the difference between Fluzone High-Dose Quadrivalent and Fluzone Quadrivalent?**

*Fluzone High-Dose Quadrivalent contains four times the antigen, the part of the vaccine that helps your body build up protection against flu viruses, than Fluzone Quadrivalent and other standard-dose inactivated flu vaccines. The higher dose of antigen in the vaccine is intended to give people 65 years and older a better immune response to vaccination, and therefore, better protection against flu. Both Fluzone High-Dose and Fluzone Quadrivalent (standard dose) are produced by the same manufacturer and are quadrivalent vaccines. There are a number of other flu vaccines produced by other manufacturers.*

### **Are there benefits of Fluzone High-Dose Quadrivalent compared to standard dose seasonal flu vaccines for adults 65 years and older?**

*Data from immunogenicity studies comparing Fluzone (a trivalent standard dose vaccine) to Fluzone High-Dose (a previously available trivalent high-dose vaccine) among people 65 years and older indicated that a stronger immune response (i.e., higher antibody levels) occurred after vaccination with Fluzone High-Dose. A randomized efficacy study published in the New England Journal of Medicine<sup>6</sup> indicated that the trivalent high-dose vaccine was 24% more effective in preventing flu in adults 65 years and older relative to a standard-dose vaccine.*

### **Does Fluzone High-Dose Quadrivalent offer better protection than the adjuvanted flu vaccine?**

*There are currently no randomized studies comparing the efficacy of high-dose and adjuvanted influenza vaccines against laboratory-confirmed influenza. Observational studies comparing each of these vaccines suggest that each is potentially more effective in preventing influenza-associated hospitalizations (with the most data being available for the high-dose vaccine). But, the magnitude of the relative effectiveness varies with the study and season, making it difficult to conclude that one vaccine is consistently more effective than the other across multiple seasons. Of note, there are not yet studies comparing the efficacy or effectiveness of the currently available quadrivalent formulations of the high-dose and adjuvanted inactivated vaccines with standard-dose unadjuvanted vaccines. Currently available data comes from studies of the trivalent formulations of both of these vaccines.*

### **How safe is Fluzone High-Dose Quadrivalent?**

*Some side effects were reported more frequently after vaccination with trivalent Fluzone High-Dose than after standard-dose inactivated flu vaccines. The most common side effects experienced during clinical studies were mild and temporary, and included pain, redness at the injection site, headache, muscle aches, and malaise. Most of these were mild in severity. In a study comparing Fluzone High-Dose Quadrivalent with trivalent Fluzone High-Dose, some of these side effect were slightly more common with the quadrivalent vaccine, but most were mild and resolved within a few days.<sup>7</sup>*

## **Expertengutachten**

Die ZulassungsinhaberIn hat kein Expertengutachten eingereicht.

## **Medizinischer Bedarf**

Die ZulassungsinhaberIn schreibt zum medizinischen Bedarf u.a. Folgendes:

*Ältere Erwachsene weisen ein höheres Risiko für eine Grippeinfektion und einen schweren Verlauf mit Komplikationen sowie Hospitalisierungen auf. Die Immunosenesenz, das Altern des Immunsystems, beschreibt die Abnahme der Funktion des Immunsystems aufgrund von Veränderungen, die sich mit zunehmendem Alter ansammeln, wie z.B. auf neue Krankheitserreger adäquat zu reagieren - sowohl mit der humoralen als auch mit der zellulären Immunantworten, dazu gehört reduzierte Fähigkeit, Krankheitserreger effektiv zu erkennen und zu bekämpfen. Erwachsene ab 65 Jahren sind die Bevölkerung mit der höchsten Häufigkeit von Komorbiditäten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes oder chronischen Lungenerkrankungen. Diese bedingen zum einen ebenfalls ein erhöhtes Infektrisiko und schwerere Verläufe, zum anderen zeigen Studien die Verschlechterung dieser Grunderkrankungen durch inflammatorische Prozesse der Grippeinfektion [...] Höher dosierte Impfstoffe können durch die erhöhte Immunabwehr zu einer Verbesserung des Schutzes älterer Menschen beitragen und senken somit nicht nur das Infektionsrisiko und die damit verbundenen Arztkosten, sondern vermindern die Rate an weiteren Infektions-bedingten Folgekosten.*

Beurteilung BAG:

---

<sup>6</sup> Ergänzung BAG: DiazGranados et al. (FIM12)

Um Hospitalisationen und Todesfälle durch Grippeerkrankungen verhüten zu können, besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Influenza-Wirkstoffen.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

EFLUELDA scheint im Vergleich zu den quadrivalenten Standard-Grippeimpfstoffen nicht unterlegen. Obwohl EFLUELDA in diversen Ländern für die Grippeimpfung der Bevölkerung ab 60 Jahren bzw. 65 Jahren empfohlen wird, weisen diverse Institute darauf hin, dass der Nachweis der klinischen Wirksamkeit noch nicht erbracht wurde.

Es sind alle für den Vertrieb in der Schweiz vorgesehenen Packungen in der SL aufzunehmen.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV, da EFLUELDA im Gegensatz zu den Vergleichsarzneimitteln Fluarix Tetra und Vaxigrip-Tetra nur bei definierten Risikogruppen eingesetzt wird,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 09. Februar 2023, Preisen aus 5 Referenzländern (A, B, D, F, FI) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Inj Susp, Fertigspr	Fr. 31.00

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Susp, Fertigspr	Fr. 31.00	Fr. 41.15

- unter Berücksichtigung der Vertriebsanteile der aktuell in der SL aufgeführten Influenzaimpfstoffe Fluarix Tetra und VaxigripTetra mit einem FAP von Fr. 9.58:

Basis	Art Zuschlag	Formel	Resultat [Fr.]
<b>Vertriebsanteil</b>			
Fluarix Tetra/ VaxigripTetra	Preisbezogener Zuschlag	12% von Fr. 9.58	1.15
Fluarix Tetra/ VaxigripTetra	Zuschlag pro Packung	Fr. 8.00 bei einem FAP von Fr. 5.00 bis Fr. 10.99	8.00
Summe Vertriebsanteil			9.15
<b>Efluelda FAP</b>			<b>31.00</b>
Summe			40.15
Summe inkl. MWSt			<b>41.15</b>

- mit einer Limitierung:

„Die Kostenübernahme der Impfstoffe als Teil einer präventiven Massnahme im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung richtet sich nach den in Artikel 12a KLV für die jeweiligen Impfungen abschliessend festgelegten Voraussetzungen und erfolgt nur innerhalb der Zulassung durch Swissmedic. Bei beruflicher und reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.

Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen.

Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3<sup>bis</sup> KVG.

**Kostenübernahme für Personen ≥ 75 Jahre**

**Kostenübernahme für Personen ≥ 65 Jahre mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei einer Grippeerkrankung mit einer oder mehreren chronischen Erkrankungen entsprechend dem Schweizerischen Impfplan:**

- Herzerkrankung,

- Lungenerkrankung (insbesondere Asthma bronchiale),
- Stoffwechselstörungen mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren (wie zum Beispiel Diabetes oder morbid Adipositas [BMI  $\geq 40$ ]),
- Neurologische (wie zum Beispiel M. Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankungen) oder muskuloskeletale Erkrankung mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren,
- Hepatopathie,
- Niereninsuffizienz,
- Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inklusive Hämoglobinopathien),
- Immundefizienz (wie zum Beispiel HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie)",
- mit folgenden Auflagen:
  - Die Sanofi-Aventis (Suisse) SA meldet dem BAG am Ende der Influenza-Grippesaison, jedoch spätestens bis zum 30. April des entsprechenden Jahres, die Anzahl ausgelieferter Packungen EFLUELDA. Bis spätestens 31. August des entsprechenden Jahres meldet Sanofi-Aventis (Suisse) SA die Anzahl der retournierten Packungen EFLUELDA. Diese Zahlen sind durch eine externe Revisionsstelle zu beglaubigen.
  - Parteien in anderweitigen Verfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn soweit erforderlich Angaben zum wirtschaftlichen Preis, d.h. zum FAP minus Rückerstattungen (pro Packung) gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
  - Die Zusammensetzung der Influenzaimpfstoffe wird jährlich entsprechend der Empfehlungen der WHO angepasst. Die ZulassungsinhaberIn erhält jährlich entsprechend angepasste Zulassungsbescheinigungen von Swissmedic. Die ZulassungsinhaberIn hat dem BAG jährlich unaufgefordert die aktualisierten Zulassungsbescheinigungen zuzustellen, spätestens bis Ende Juli vor der Grippesaison. Bei einer Verzögerung ist das BAG ebenfalls zu informieren.
  - Anpassungen im Schweizerischen Impfplan, die eine Änderung betreffend erhöhtes Komplikationsrisiko bei Grippeerkrankung nach sich zieht, sind dem BAG unaufgefordert zu melden. Das BAG passt die Limitierung, wenn nötig, an.
  - Die Aufnahme erfolgt befristet bis zum 31. Juli 2026. Die Sanofi-Aventis (Suisse) SA reicht dem BAG auf den 3. EAK-Termin 2026 ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von EFLUELDA ab dem 01. August 2026 ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Hierzu hat die ZulassungsinhaberIn auch aktualisierte Studienergebnisse sowie Resultate aus den Post-Marketing-Studien einzureichen, welche insbesondere die klinische Wirksamkeit von EFLUELDA belegen. Ohne Einreichung dieses Gesuches wird EFLUELDA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.,

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2026.**