



(21685) FLUCELVAX TETRA, Medius AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2024

1 Zulassung Swissmedic

FLUCELVAX TETRA wurde von Swissmedic per 10. Mai 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„FLUCELVAX TETRA wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 9 Jahren zur Prophylaxe einer Influenza, die durch die beiden Influenza A-Virussubtypen und die beiden Influenza B Stamm-Linien, die im Impfstoff enthalten sind, verursacht wird. FLUCELVAX TETRA sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

FLUCELVAX TETRA bietet eine aktive Immunisierung gegen vier Influenza-Virusstämme (zwei A-Subtypen und zwei B-Typen), die in dem Impfstoff enthalten sind. FLUCELVAX TETRA induziert humorale Antikörper gegen die Hämagglutinine. Diese Antikörper neutralisieren Influenzaviren. FLUCELVAX TETRA wird unter Verwendung von MDCK-Zellen (Madin Darby Canine Kidney) hergestellt.

Spezifische Konzentrationen von Antikörpertitern für die Hämagglutinationsinhibition (HI) nach der Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff korrelierten nicht mit einem Schutz vor dem Influenzavirus. In einigen Humanstudien wurden Antikörpertiter von 1:40 oder höher mit einem Schutz vor einer Influenzaerkrankung bei bis zu 50% der Probanden assoziiert.

Antikörper gegen einen bestimmten Typ oder Subtyp des Influenzavirus bieten einen begrenzten oder gar keinen Schutz gegen einen anderen Typ oder Subtyp. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Antikörper gegen eine antigenetische Variante des Influenzavirus nicht vor einer neuen antigenetischen Variante desselben Typs oder Subtyps schützen.

Standard of Care

Zur Prophylaxe einer Influenza sind mehrere quadrivalente Influenza-Impfstoffe zugelassen.

Studie 1

Bart S et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: a phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. Human vaccines & immunotherapeutics 12.9 (2016): 2278-2288.

Bei dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie wurden insgesamt 2680 erwachsene Probanden randomisiert (2:1:1) und erhielten eine Dosis des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs QIVc (n=1335) oder eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs TIV1c (n= 676) oder TIV2c (n=669). TIV1c (B/Yamagata) und TIV2c (B/Victoria) unterschieden

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>

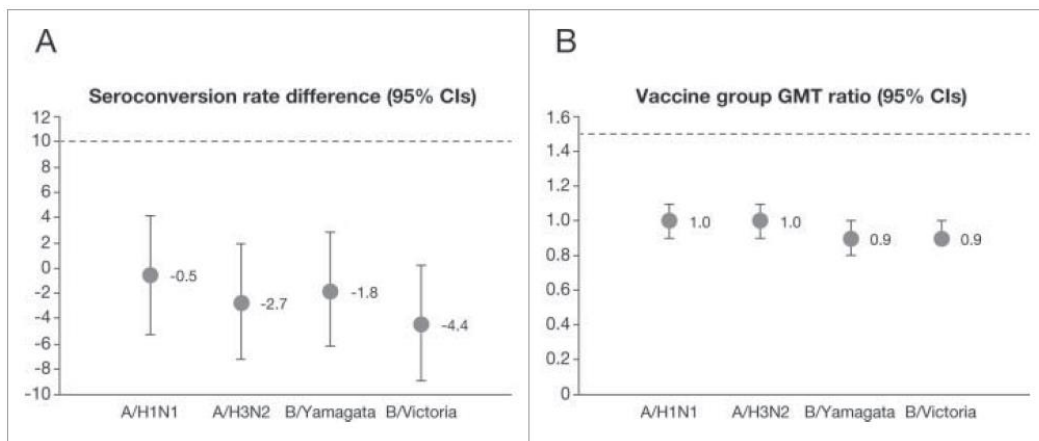


sich nur in der B-Stammlinie. 21 Tage nach der Impfung wurde die Immunantwort auf jedes der Impfantigene untersucht.

Die co-primären Endpunkte waren der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Hämagglutinationsinhibitions- (HI-)Antikörperreaktionen von QIVc gegenüber einem Vergleichsimpfstoff TIVc, was für jeden der vier Impfstämme anhand der Verhältnisse der geometrischen Mittel der Antikörpertiter (GMT) zwischen den Gruppen und der Unterschiede in den Serokonversionsraten drei Wochen nach der Impfung bewertet wurde.

QIVc wurde als nicht unterlegen gegenüber TIV1c und TIV2c betrachtet, wenn für jeden angepassten Impfstamm die obere Grenze der zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) des Verhältnisses der GMTs der Impfstoffgruppe (TIV1c oder TIV2c geteilt durch QIVc) < 1.5 und die obere Grenze der zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle für den Unterschied in den Serokonversionsraten (TIV1c oder TIV2c minus QIVc) $< 10\%$ war.

Drei Wochen nach der Impfung waren die Immunantworten auf QIVc für die Stämme A/H1N1 und A/H3N2 sowie für die Stämme B/Yamagata und B/Victoria in der Gesamtpopulation nicht unterlegen im Vergleich zu TIV1c und TIV2c.



Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Bewertung der Immunogenität von QIVc und TIVc auf der Grundlage der Kriterien des Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) in zwei Alterskohorten: ≥ 18 bis < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre und die Bewertung der Immunogenität von QIVc und TIVc gemäss den Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Kriterien für jeden der vier Impfstämme sowie der Nachweis der Überlegenheit von QIVc gegenüber dem nicht enthaltenden B-Stamm in TIVc.

Die folgenden Endpunkte waren nach den CBER-Immunogenitätskriterien anwendbar: Die untere Grenze der zweiseitigen 95%-KI für den Prozentsatz der Probanden, die einen HI-Antikörpertiter von $\geq 1:40$ erreichen, sollte $\geq 70\%$ und $\geq 60\%$ für Probanden im Alter von ≥ 18 bis < 65 Jahren bzw. ≥ 65 Jahren betragen, und die untere Grenze der zweiseitigen 95%-KI für den Prozentsatz der Probanden, die eine Serokonversion erreichen, sollte 40% und $\geq 30\%$ für Probanden im Alter von ≥ 18 bis < 65 Jahren bzw. ≥ 65 Jahren betragen.

Um die Immunogenitätsendpunkte auf der Grundlage der CHMP-Kriterien für HI-Antikörperreaktionen bei Probanden im Alter von 18 bis ≤ 60 Jahren bzw. ≥ 61 Jahren zu erreichen, sollte der Prozentsatz der Probanden, die eine Serokonversion erreichen, $> 40\%$ bzw. $> 30\%$ sein; die GMR sollte > 2.5 bzw. > 2.0 sein; und der Prozentsatz der Probanden, die einen HI-Titer $\geq 1:40$ erreichen, sollte $> 70\%$ bzw. $> 60\%$ sein.

Eine Überlegenheit wird gezeigt, wenn die obere Grenze der zweiseitigen 95%-KI für das Verhältnis der GMT (GMT TIV1c oder TIV2c/GMT QIVc) für HI-Antikörper < 1 ist und die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz zwischen den Serokonversionsraten (% Serokonversion TIV1c oder TIV2c - % Serokonversion QIVc) für HI-Antikörper < 0 ist.

Insgesamt waren die Reaktionen auf HI-Antikörper in den Gruppen QIVc und TIV1c/TIV2c ähnlich. In der Alterskohorte ≥ 18 bis < 65 Jahre erfüllten QIVc und TIV1c/TIV2c beide Immunogenitätskriterien des CBER. Der Prozentsatz der Probanden mit einem HI-Titer $\geq 1:40$ für alle 4 Impfstämme in der QIVc- und in der TIV1c/TIV2c-Gruppe lag zwischen 96% und 99%. In der QIVc-Gruppe erreichten 49% bis 63% der Probanden und in der TIV1c/TIV2c-Gruppe 47% bis 60% der Probanden eine Serokonversion. In der Alterskohorte ≥ 65 Jahre wiesen 92% bis 98% der Probanden in der QIVc-Gruppe und 88% bis 98% der Probanden in den TIV1c/TIV2c-Gruppen einen HI-Titer $\geq 1:40$ auf und erfüllten damit das CBER-Immunogenitätskriterium für alle Impfstämme. Die Serokonversionsraten von Probanden im Alter von ≥ 65 Jahren waren im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe niedriger: 21% bis 35% in der QIVc-Gruppe und 19% bis 37% in den TIV1c/TIV2c-Gruppen für alle 4 Impfstämme. Das CBER-Kriterium für die Serokonversion wurde nur für den A/H1N1-Stamm in den QIVc- und TIV1c/TIV2c-Gruppen erfüllt.

Bei Probanden im Alter von ≥ 18 bis ≤ 60 Jahren wurden alle CHMP-Immunogenitätskriterien in den Gruppen QIVc und TIV1c/TIV2c erfüllt. Bei älteren Erwachsenen (≥ 61 Jahre) erfüllten die QIVc- und TIV1c/TIV2c-Gruppen alle CHMP-Kriterien (Serokonversion, HI-Titer $\geq 1:40$ und GMR) für den A/H1N1-Stamm und 2 CHMP-Kriterien (GMR und HI-Titer $\geq 1:40$) für die A/H3N2- und B/Victoria-Stämme. Beim B/Yamagata-Stamm erfüllte die QIVc-Gruppe die Kriterien für HI-Titer $\geq 1:40$ und GMR, und die TIV1c/TIV2c-Gruppe erfüllte die CHMP-Kriterien für HI-Titer $\geq 1:40$.

Die GMT und der Prozentsatz der Probanden mit Serokonversion für die nicht angepassten B-Stämme waren in der QIVc-Gruppe höher als in den TIV1c- und TIV2c-Gruppen. Die Überlegenheit der Antikörperreaktionen in der QIVc-Gruppe gegenüber der TIV1c-Gruppe für den B/Victoria-Stamm und gegenüber der TIV2c-Gruppe für den B/Yamagata-Stamm wurde nachgewiesen.

Die Impfstoffgruppenverhältnisse der GMT betragen 0.5 (0.5–0.5) bzw. 0.6 (0.6–0.7). Die Unterschiede der Impfstoffgruppen betragen -21.7% ($-25.5, -17.7$) bzw. -19.4% ($-23.2, -15.5$).

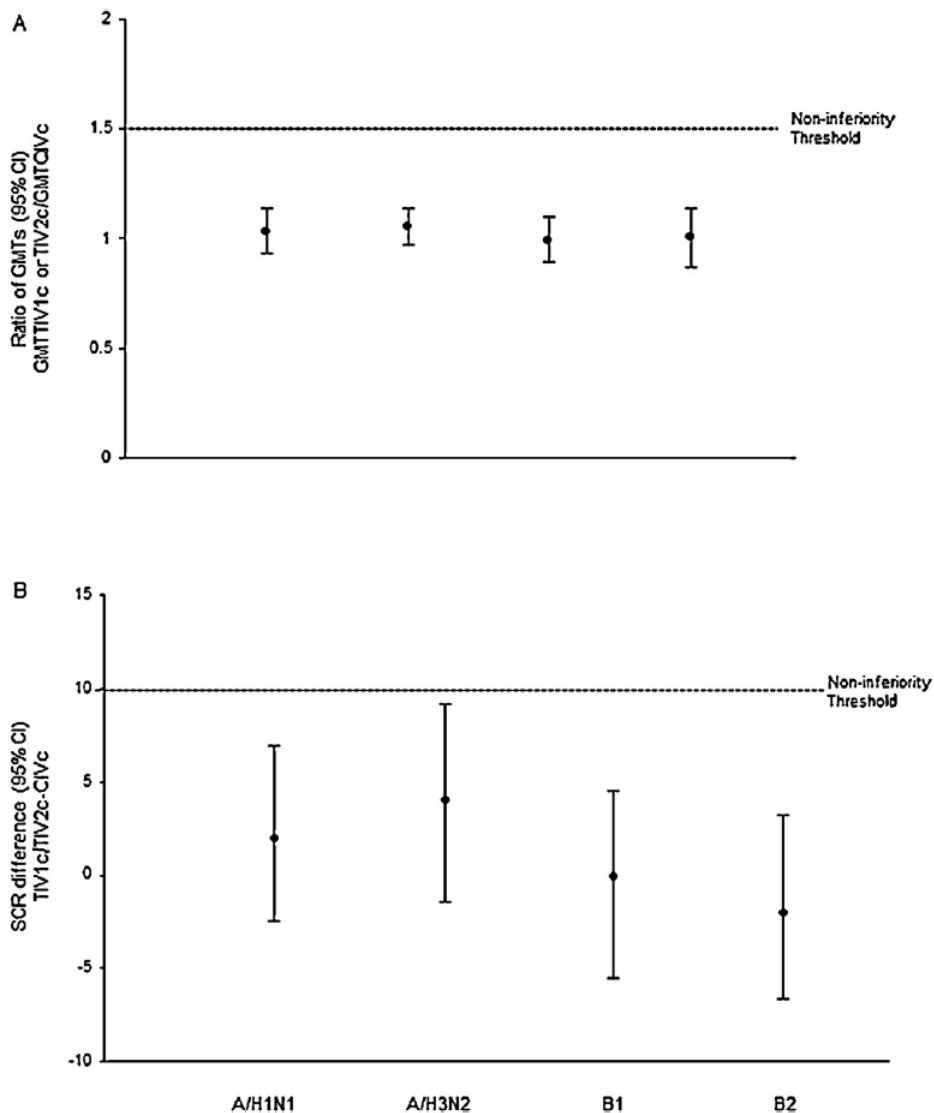
Studie 2

Hartvickson R et al. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. International Journal of Infectious Diseases 41 (2015): 65-72.

In diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie wurden 2333 Probanden eingeschlossen. Die Probanden wurden in zwei Alterskohorten eingeteilt: ≥ 4 bis < 9 Jahre und ≥ 9 bis < 18 Jahre. Innerhalb der Kohorte ≥ 4 bis < 9 Jahre wurden die Probanden weiter nach zuvor geimpften und nicht zuvor geimpften Personen stratifiziert. Innerhalb jeder Alterskohorte wurden die Probanden mit Hilfe eines interaktiven Antwortsystems in einem vorgegebenen Verhältnis von 2:1:1 randomisiert, um QIVc oder TIV1c oder TIV2c zu erhalten. Zuvor geimpfte Probanden im Alter von ≥ 4 bis < 9 Jahren und ≥ 9 bis < 18 Jahren erhielten eine Impfstoffdosis an Tag 1; nicht zuvor geimpfte ≥ 4 bis < 9 Jahre alte Probanden erhielten zwei Impfstoffdosen, jeweils eine Dosis an Tag 1 und 29.

Die co-primären Endpunkte waren der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Antikörperreaktionen nach der Impfung, gemessen am Verhältnis der geometrischen mittleren Titer (GMT), und der Unterschiede bei den Serokonversionsraten von QIVc im Vergleich zu TIVc gegen alle vier Impfstämme, d.h. A/H1N1, A/H3N2 und B-Stamm gegenüber TIV1c und die Reaktion auf den alternativen B-Stamm gegenüber TIV2c.

Für die gesamte Altersgruppe ≥ 4 bis < 18 Jahre war die Immunantwort auf QIVc drei Wochen nach der letzten Impfung im Hinblick auf die GMT-Verhältnisse und die Unterschiede der Serokonversionsraten für alle vier Impfstämme nicht unterlegen im Vergleich zu TIVc.



Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Antikörperreaktionen gegen alle vier Stämme gemäss den Kriterien des Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), die Bewertung der Antikörperreaktionen gegen die vier Stämme gemäss den Kriterien des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und der Nachweis der Überlegenheit von QIVc gegenüber dem nicht enthaltenden Influenza-B-Stamm in TIVc, bewertet durch GMT-Verhältnisse und Serokonversionsraten.

Die CBER-Kriterien gelten als erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für den Prozentsatz der Probanden, die eine Serokonversion für HI-Antikörper erreichen, $\geq 40\%$ beträgt und der Prozentsatz der Probanden, die einen HI-Antikörpertiter von ≥ 40 erreichen, $\geq 70\%$ für jeden Impfstamm beträgt.

Für die Bewertung der Immunogenität bei Probanden im Alter von ≥ 4 bis < 18 Jahren wurden die CHMP-Kriterien für eine erwachsene Bevölkerung herangezogen, da keine spezifischen Kriterien für Personen < 18 Jahre verfügbar waren. Die CHMP-Kriterien gelten als erfüllt, wenn der Punktschätzer für das geometrische Mittelverhältnis (GMR) > 2.5 ist, der Prozentsatz der Probanden, die eine SC erreichen, $> 40\%$ ist und der Prozentsatz der Probanden, die einen HI-Titer ≥ 40 erreichen, für jeden Impfstamm $> 70\%$ ist.

QIVc gilt als überlegen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das Verhältnis der GMT für HI-Antikörper die Überlegenheitgrenze von 1 nicht überschreitet und der Unterschied zwischen den SC-Raten die Grenze von 0 nicht überschreitet.

Drei Wochen nach der letzten Impfung wurden sowohl die CBER-Immunogenitätskriterien für Serokonversion als auch für HI-Titer $\geq 1:40$ bei Probanden im Alter von ≥ 4 bis < 18 Jahren für alle vier Influenzastämme durch den QIVc- und den TIV1c/TIV2c-Impfstoff erfüllt.

Die CHMP-Immunogenitätskriterien für Serokonversion, HI-Titer $\geq 1:40$ und GMR wurden für alle vier Stämme von den Impfstoffen QIVc und TIVc in der Altersgruppe ≥ 4 bis < 18 Jahre erfüllt.

Percentage of subjects (95% CI) aged ≥ 4 to < 18 years with seroconversion and hemagglutination inhibition titer $\geq 1:40$, and hemagglutination inhibition geometric mean titer ratios (95% CI) and differences in seroconversion (95% CI), 3 weeks after the last vaccination. Data shown are for the full analysis set (FAS)

	QIVc	TIV1c/TIV2c ^a
A/H1N1	<i>n</i> = 1113	<i>n</i> = 566
SC	73 (70–76)	74 (70–77)
HI titer $\geq 1:40$	99 (98–100)	99 (98–100)
A/H3N2	<i>n</i> = 1112	<i>n</i> = 566
SC	47 (44–50)	51 (47–55)
HI titer $\geq 1:40$	100 (99–100)	99 (98–100)
B1	<i>n</i> = 1112	<i>n</i> = 566
SC	67 (64–70)	66 (61–69)
HI titer $\geq 1:40$	92 (91–94)	93 (90–95)
GMR	6.15 (5.76–6.57)	2.38 (2.17–2.61)
SCR difference	67 (64–70)	33 (29–37)
B2	<i>n</i> = 1108	<i>n</i> = 566
SC	73 (70–76)	72 (68–76)
HI titer $\geq 1:40$	91 (89–93)	91 (88–93)
GMR	2.12 (1.91–2.37)	8.16 (7.56–8.82)
SCR difference	73 (70–76)	26 (23–30)

CI, confidence interval; QIV, quadrivalent influenza vaccine; TIV, trivalent influenza vaccine; SC, seroconversion; HI, hemagglutination inhibition; GMR, geometric mean titer ratio; SCR, seroconversion rate.

^a For H1N1, H3N2, and B1 influenza strains (B/Massachusetts/02/2012) TIV1c data are presented, whereas for B2 influenza strain (B/Brisbane/60/2008) TIV2c data are presented. GMR: (day 22 or day 50)/(day 1). SCR difference: (% SC of TIV1c or TIV2c) – % SC QIVc.

Geometric mean titers and ratios (95% CI) in subjects aged ≥ 4 to < 18 years, 3 weeks after the last vaccination. Data shown are for the full analysis set (FAS)

	QIVc	TIV1c/TIV2c ^a
A/H1N1	<i>n</i> = 1113	<i>n</i> = 566
Baseline	93 (84–103)	98 (85–113)
Day 22 or 50	1063 (1004–1125)	1127 (1041–1221)
GMR	11 (10–13)	12 (10–13)
A/H3N2	<i>n</i> = 1112	<i>n</i> = 566
Baseline	198 (181–216)	192 (170–217)
Day 22 or 50	720 (688–754)	769 (721–820)
GMR	3.65 (3.4–3.91)	3.97 (3.59–4.38)
B1	<i>n</i> = 1112	<i>n</i> = 566
Baseline	25 (23–27)	23 (21–26)
Day 22 or 50	153 (145–163)	150 (138–163)
GMR	6.15 (5.72–6.61)	6.24 (5.64–6.91)
B2	<i>n</i> = 1108	<i>n</i> = 556
Baseline	22 (20–24)	22 (20–25)
Day 22 or 50	179 (166–193)	187 (169–208)
GMR	8.17 (7.5–8.89)	8.45 (7.5–9.53)

CI, confidence interval; QIV, quadrivalent influenza vaccine; TIV, trivalent influenza vaccine; GMR, geometric mean titer ratio.

^a For H1N1, H3N2, and B1 influenza strains (B/Massachusetts/02/2012) TIV1c data are presented, whereas for B2 influenza strain (B/Brisbane/60/2008) TIV2c data are presented.

Drei Wochen nach der letzten Impfung waren die GMT und der Prozentsatz der Probanden mit Serokonversion für die nicht enthaltenen B-Stämme in der QIVc-Gruppe höher als in den TIV1c- und TIV2c-

Gruppen. Es wurde eine Überlegenheit der Antikörperreaktionen in der QIVc-Gruppe gegenüber der TIV1c-Gruppe gegen den B/Victoria-Stamm und in der TIV2c-Gruppe gegen den B/Yamagata-Stamm festgestellt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten berichteten ($\geq 10\%$) Reaktionen bei Probanden, die FLUCELVAX TETRA erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (34%), Kopfschmerzen (14%), Müdigkeit (14%), Myalgie (14%), Erythem (13%) und Verhärtung (10%).

Die Häufigkeit des Auftretens einiger Nebenwirkungen war in der Gruppe der Probanden ≥ 65 Jahre im Vergleich zu den Probanden der Altersgruppe von 18 bis < 65 Jahren erheblich geringer.

Medizinische Leitlinien

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen Schweizerischer Impfplan 2023

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;
- 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 ≥ 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.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsdaten mit anderen quadrivalenten Influenza-Impfstoffen vor. Die Immunogenität und Sicherheit wurden mit trivalenten Influenza-Impfstoffen verglichen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

FLUCELVAX TETRA war bezüglich der Immunogenität gemessen an den Antikörperreaktionen gegenüber den trivalenten Influenza-Impfstoffen nicht unterlegen.

Eine Überlegenheit gegenüber den weiteren quadrivalenten Influenza-Impfstoffen konnte nicht gezeigt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es wird eine Packung mit 1 Fertigspritze, 0.5 ml angeboten. Eine Dosis enthält je 15 µg Hämagglutinin der vier im Impfstoff enthaltenen Stämme. Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 9 Jahren erhalten eine Impfdosis von 0.5 ml.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA (2018)

Overall, Flucelvax Tetra clinical studies indicated similar immunogenicity as compared to the previously licensed TIVc vaccine (Optaflu) in subjects from 9 YOA. For subjects older ≥ 18 YOA, data from clinical efficacy studies with Optaflu (TIVc) and a TIV grown in eggs support the adequate efficacy of Flucelvax Tetra.

An important uncertainty is that there are no clinical efficacy data with Flucelvax Tetra, as efficacy was measured in terms of immunogenicity (HI titres). However, regarding adults (≥ 18 years of age), the applicant has clinical efficacy data with Optaflu (TIVc) from study V58P13, which assessed the clinical efficacy of Optaflu (TIVc) versus placebo in terms of protection against illness caused by virus-confirmed community-acquired influenza wild type strains. Data from study V58P13 demonstrated high vaccine efficacy of TIVc. Since the immunogenicity results obtained from study V58P13 were similar to the immunogenicity results obtained with Flucelvax Tetra in the same age groups and seasons, it is considered that the absolute efficacy data obtained with TIVc could be extrapolated to Flucelvax Tetra, and therefore additional clinical efficacy data for subjects ≥ 18 years of age are not considered needed.

Regarding children and adolescents (9 to < 18 years of age), the results from trial V58P12, in which a Trivalent Inactivated Vaccine grown in eggs (TIVf) was compared to TIVc grown in cell culture, show a robust immunogenicity of TIVc. Extrapolation of Flucelvax Tetra efficacy for this population is acceptably based on indirect immunobridging to adults aged 18-45 years in whom the efficacy of TIVc was demonstrated. HI titres in study V58P12 in this age subset were generally higher than HI titres seen in adults in the efficacy study V58P13, except for titres against the B strains, for which the immune responses could be viewed as comparable between age groups if the known HI variability is taken into account. Overall the data available for this population indicate that similar clinical protection as seen in young adults is to be expected. Therefore, it was considered that the available data support use of Flucelvax Tetra from 9 YOA.

In terms of safety, the studies demonstrated that addition of a fourth strain does not alter the safety profile of Flucelvax Tetra, which remains favourable throughout the age range of the indication and similar to that of the previously authorised TIVc. Similar rates of solicited events were observed between Flucelvax Tetra and TIVc, which is found acceptable.

In conclusion the benefit/risk balance for Flucelvax Tetra is considered positive and supports the use of the vaccine for prevention of influenza in individuals 9 years of age and above.

FDA (2021)

Immunogenicity of FLUCELVAX QUADRIVALENT was evaluated in adults 18 years of age and older in a randomized, double-blind, controlled study conducted in the US (Study 3). In this study, adults received FLUCELVAX QUADRIVALENT or one of the two formulations of comparator trivalent influenza vaccine (FLUCELVAX QUADRIVALENT (N=1334), TIV1c, N=677 or TIV2c, N=669). In the per protocol set, the mean age of adults who received FLUCELVAX QUADRIVALENT was 57.5 years; 55.1% of adults were female and 76.1% of adults were Caucasian, 13% were black and 9% were Hispanics. The immune response to each of the vaccine antigens was assessed, 21 days after vaccination.

The immunogenicity endpoints were geometric mean antibody titers (GMTs) of hemagglutination inhibition (HI) antibodies response and percentage of adults who achieved seroconversions, defined as a pre-vaccination HI titer of $< 1:10$ with a post-vaccination titer $\geq 1:40$ or a prevaccination HI titer $> 1:10$ and at least 4-fold increase in serum HI antibody titer.

FLUCELVAX QUADRIVALENT was noninferior to TIVc. Noninferiority was established for all 4 influenza strains included in FLUCELVAX QUADRIVALENT, as assessed by ratios of GMTs and the differ-

ences in the percentages of adults achieving seroconversion at 3 weeks following vaccination. The antibody response to influenza B strains contained in FLUCELVAX QUADRIVALENT was superior to the antibody response after vaccination with TIVc containing an influenza B strain from the alternate lineage. There was no evidence that the addition of the second influenza B strain resulted in immune interference to other strains included in the vaccine.

Study 5 was a randomized, double-blind, controlled study in children and adolescents 4 through 17 years of age conducted in the US. In this study, 1159 children and adolescents received FLUCELVAX QUADRIVALENT. In the per protocol set, the mean age of children and adolescents who received FLUCELVAX QUADRIVALENT was 9.8 years; 47% of children and adolescents were female and 54% of children and adolescents were Caucasian, 22% were black and 19% were Hispanics. The immune response to each of the vaccine antigens was assessed, 21 days after vaccination. The immunogenicity endpoints were the percentage of children and adolescents who achieved seroconversion, defined as a pre-vaccination hemagglutination inhibition (HI) titer of < 1:10 with a post-vaccination HI titer \geq 1:40 or at least a 4-fold increase in serum HI titer; and percentage of children and adolescents with a post-vaccination HI titer \geq 1:40. In children and adolescents receiving FLUCELVAX QUADRIVALENT, for all four influenza strains, the 95% LBCI seroconversion rates were \geq 40% and the percentage of children and adolescents who achieved HI titer \geq 1:40 post vaccination were \geq 70% (95% LBCI).

Beurteilung ausländischer Institute

HAS (2019)

La HAS considère que le vaccin FLUCELVAX TETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 9 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès.

Par ailleurs, la HAS insiste sur l'intérêt de disposer d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière. S'agissant d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire (et non sur œufs embryonnés de poule) le vaccin FLUCELVAX TETRA peut en outre :

- présenter un intérêt en termes de sécurisation de la production (production indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés et dont la stabilité génétique des souches grippales pourrait être améliorée) ;
- être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement les aminosides).

Influenza: the green book, chapter 19 (2022)

Given the declining influenza vaccine effectiveness against A(H3N2) seen in all age groups in seasons approaching 2017 to 2018, culminating in non-significant effectiveness in all age groups during 2017 to 2018, in October 2018 the JCVI also reviewed information on the quadrivalent cell cultured inactivated vaccine (QIVc). QIVc, which is licensed for use in adults and children from 2 years of age, is an inactivated vaccine made from influenza virus which is grown in mammalian cells and does not require isolation and manufacture using eggs. Cell cultured vaccines such as QIVc should overcome some of the issues associated with egg-adaptation seen in vaccines which use virus grown in eggs (QIVe and TIVe) and which alters the antigenic profile of the A(H3N2) egg propagated vaccine virus compared with the wild type reference strain. Data from the A(H3N2) dominated 2017 to 2018 USA flu season suggested a slight advantage in terms of effectiveness (Izurieta et al., 2019) for QIVc compared with QIVe in the elderly. However data from the USA 2018 to 2019 season (dominated by A(H1N1)pdm09 and A(H3N2)) (Izurieta et al., 2020a) and the USA 2019 to 2020 influenza B-Victoria and A(H1N1)pdm09-dominated season found no difference (Izurieta et al., 2020b).

Medizinischer Bedarf

FLUCELVAX TETRA ist eine weitere Alternative zu den in der SL aufgeführten quadrivalenten Influenzaimpfstoffen mit Standard-Dosen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

FLUCELVAX TETRA stellt eine Alternative zu anderen quadrivalenten Influenza-Impfstoffen dar. Die erforderliche Packung ist vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für FLUCELVAX TETRA 1 Fertigspritze, 0.5 ml:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten [Fr.]
FLUARIX TETRA (Hämagglutinin)	1 Fertigspritze, 0.5 ml	9.58	1 Fertigspritze	9.58
VAXIGRIPTETRA (Hämagglutinin)	1 Fertigspritze, 0.5 ml	9.58	1 Fertigspritze	9.58
			TQV-Niveau	9.58
			TQV-Preis (FAP)	9.58

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 17. August 2023, Preisen aus 3 Referenzländern (A, D, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13 /GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 11.42

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 9.58	Fr. 19.20

- 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^{bis} KVG.“

- ohne Auflagen.