



(20774) VAXIGRIPTETRA, Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

VAXIGRIPTETRA wurde von Swissmedic per 12. Juni 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„VaxigripTetra wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten zur Prophylaxe einer Influenza, die durch die beiden Influenza-A-Virussubtypen und die beiden Influenza-B-Virussubtypen, die im Impfstoff enthalten sind, verursacht wird. VaxigripTetra ist gemäss den offiziellen Impfeempfehlungen anzuwenden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – GQM 11

Sesay S et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. Hum Vaccin Immunother. 2017 Oct 2:1-13

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden jüngere Studienteilnehmer (18 bis 60 Jahre) und ältere Studienteilnehmer (>60 Jahre) eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten eine einzelne Dosis von IIV4 lot 1 (n=554), IIV4 lot 2 (n=555), IIV4 lot 3 (n=561), IIV3-1 (n=279) oder IIV3-2 (n=276). Alle Influenzaimpfstoffe die Virenstämme A (H1N1) und A (H3N2). IIV4 enthielt zusätzlich B (Yamagata) und B (Victoria), IIV3-1 zusätzlich B (Victoria) und IIV3-2 zusätzlich B (Yamagata).

Für alle vier Virenstämme waren die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) der Hämagglutinin inhibierenden (HAI) Antikörper an Tag 21 zwischen den drei IIV4 Chargen äquivalent. Die GMT der HAI-Antikörper an Tag 21 von IIV4 (gepoolt) waren gegenüber IIV3-1 und IIV3-2 nichtunterlegen bei den Influenza-A-Stämmen und den jeweilig enthaltenen Influenza-B-Stamm. Die GMT der HAI-Antikörper an Tag 21 von IIV4 (gepoolt) waren gegenüber beiden IIV3 überlegen bei den jeweilig nicht-enthaltenen Influenza-B-Stämmen.

Studie 2 – GQM 02

Pepin S et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study; Hum Vaccin Immunother. 2016 Dec;12(12):3072-3078

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden Studienteilnehmer im Alter von 3 bis 8 Jahren eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten eine Dosis von IIV4 (n=863), IIV3-1 (n=175) oder IIV3-2 (n=169). Alle Influenzaimpfstoffe die Virenstämme A (H1N1) und A (H3N2). IIV4 enthielt zusätzlich B (Yamagata) und B (Victoria), IIV3-1 zusätzlich B (Victoria) und IIV3-2 zusätzlich B (Yamagata). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Grippe-Impfstatus (geimpft/ungeimpft). Den Studienteilnehmern, die in einer vorherigen Saison nicht zwei Influenzaimpfungen erhielten, wurde an Tag 28 eine zweite Dosis verabreicht.

Die die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) der Hämagglutinin inhibierenden (HAI) Antikörper an Tag 28 nach der letzten Impfung von IIV4 waren gegenüber IIV3-1 und IIV3-2 nichtunterlegen bei den Influenza-A-Stämmen und den jeweilig enthaltenen Influenza-B-Stämmen. Die GMT der HAI-Antikörper an Tag 28 nach der letzten Impfung von IIV4 waren gegenüber beiden IIV3 überlegen bei den jeweilig nicht-enthaltenen Influenza-B-Stämmen.

Studie 3 – GQM 05

Pepin S et al. Intramuscular inactivated quadrivalent influenza vaccine is efficacious in naïve children aged 6 to 35 months: a large-scale, placebo-controlled trial; poster presented at ESPID, Madrid, 2017

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, einseitig verblindeten Phase-III-Studie wurden noch nie gegen Influenza geimpfte Studienteilnehmer im Alter von 6 bis 35 Monaten eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten im Abstand von 28 d zwei Dosen von IIV4 (n=2721), IIV3-1 (n=183), IIV3-2 (n=186) oder Placebo (n=2715). Alle Influenzaimpfstoffe die Virenstämme A (H1N1) und A (H3N2). IIV4 enthielt zusätzlich B (Yamagata) und B (Victoria), IIV3-1 zusätzlich B (Victoria) und IIV3-2 zusätzlich B (Yamagata).

Die Beurteilung der Wirksamkeit von IIV4 erfolgte anhand der Prävention laboranalytisch bestätigter grippeartiger Erkrankung, welche definiert war als Auftreten von Fieber ≥ 38 °C (mindestens 24 h) und gleichzeitig mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Pharyngitis, Otitis, Erbrechen oder Diarrhoe. Die klinische Wirksamkeit für einen primären Endpunkt wurde als nachgewiesen betrachtet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die entsprechende Wirksamkeit $>20\%$ war. Im Zeitraum von 14 d nach der zweiten Impfung bis zum Ende der Grippesaison zeigte IIV-4 gegenüber Placebo eine Wirksamkeit von 50.89% (95% CI, 37.36, 61.86) bei der Prävention von Influenzaerkrankungen hervorgerufen durch einen beliebigen A- oder B-Stämmen und eine Wirksamkeit von 68.40% (95% CI, 47.07, 81.92) bei der Prävention von Influenzaerkrankungen hervorgerufen durch einen A- oder B-Stamm ähnlich den im Impfstoff enthaltenen Stämmen.

In Kohorte 2 (n=620) wurde 28 d nach der zweiten Impfung die Nichtunterlegenheit und Überlegenheit von IIV4 vs. IIV3 beurteilt anhand der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) der Hämagglutinin inhibierenden (HAI) Antikörper. Die Nichtunterlegenheit von IIV4 im Vergleich zu IIV3 konnte bei A (H1N1), A (H3N2) und B (Yamagata), jedoch nicht bei B (Victoria) gezeigt werden. Die Überlegenheit von IIV4 im Vergleich zu IIV3 konnte bei den jeweilig nicht enthaltenen Influenza-B-Stämmen gezeigt werden.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die meisten Reaktionen traten gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung auf und klangen innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach Beginn spontan wieder ab. Es handelte sich dabei um leichte Reaktionen. Die häufigste aufgetretene unerwünschte Wirkung nach der Impfung war in allen Studienpopulationen einschliesslich der gesamten Gruppe der 6 bis 35 Monate alten Kinder Schmerz an der Injektionsstelle (zwischen 52.8% und 56.5% bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren und bei Erwachsenen; 25.8% bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten und 25.8% bei den älteren Menschen). In der Subpopulation der Kinder unter 24 Monaten waren Reizungen mit 32.3% die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung. In der Subpopulation der Kinder zwischen 24 und 35 Monaten war Unwohlsein mit 26.8% die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

1 Fertigspritze enthält je 15 µg Hämagglutinin der vier im Impfstoff enthaltenen Virusstämme in 0.5 ml Suspension. Für die Aufnahme in die SL wurde die Packungsgrösse 1 Fertigspritze angemeldet. Es wird empfohlen, die Grippeimpfungen jährlich zu Beginn der Risikosaison durchzuführen. Für Personen ab 9 Jahren soll eine Dosis verabreicht werden. Die Studie in Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren zeigte kein aussagekräftiges Ergebnis. Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren, die erstmals geimpft werden, ist nach einem Intervall von mindestens 4 Wochen eine zweite Dosis von 0.5 ml des Impfstoffs zu verabreichen.

Medizinischer Bedarf

Die WHO empfiehlt für die Grippesaison 2018-2019 der nördlichen Hemisphäre die Verwendung von quadrivalenten Impfstoffen. VAXIGRIPTETRA kann im Gegensatz zu FLUARIX TETRA bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten angewendet werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Die Kostenübernahme der Impfstoffe für präventive Massnahmen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung wird in Art. 12a KLV geregelt. Die Voraussetzungen, damit die Impfungen bezahlt werden, sind in Bst. a bis m dieses Artikels abschliessend umschrieben.
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.
Für Hepatitis-B-Reihenimpfungen von Kindern und Jugendlichen gilt der Preis von Fr. 19.80 für eine Dose unter der Voraussetzung einer minimalen Bestellung von 100 Dosen an eine Lieferadresse.
Wenn der Impfstoff zum obgenannten Serienpreis bezogen wird, darf der Arzt, die Ärztin nicht zum Einzelpreis (= Publikumspreis) der SL weiterverrechnen. Dies würde eine klare Umgehung von Art. 56 Absätze 3 und 4 des KVG bedeuten und wäre als Rechtsmissbrauch zu ahnden.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit FLUARIX TETRA (Fr. 9.27).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 9.88), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DE; GB, SE, FI, BE, FR und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 9.58	Fr. 19.20