

# Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment

## Abstract

**Background:** Influenza is a worldwide prevalent infectious disease of the respiratory tract annually causing high morbidity and mortality in Germany. Influenza is preventable by vaccination and this vaccination is so far recommended by the *The German Standing Committee on Vaccination* (STIKO) as a standard vaccination for people from the age of 60 onwards. Up to date a parenterally administered trivalent inactivated vaccine (TIV) has been in use almost exclusively. Since 2011 however a live-attenuated vaccine (LAIV) has been approved additionally. Consecutively, since 2013 the STIKO recommends LAIV (besides TIV) for children from 2 to 17 years of age, within the scope of vaccination by specified indications. LAIV should be preferred administered in children from 2 to 6 of age. The objective of this Health Technology Assessment (HTA) is to address various research issues regarding the vaccination of children with LAIV. The analysis was performed from a medical, epidemiological and health economic perspective, as well as from an ethical, social and legal point of view.

**Method:** An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition a supplementary research by hand was done. Identified literature was screened in two passes by two independent reviewers using predefined inclusion and exclusion criteria. Included literature was evaluated in full-text using acknowledged standards. Studies were graded with the highest level of evidence (1++), if they met the criteria of *European Medicines Agency (EMA)-Guidance: Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study.*

**Results:** For the medical section, the age of the study participants ranges from 6 months to 17 years. Regarding study efficacy, in children aged 6 months to  $\leq 7$  years, LAIV is superior to placebo as well as to a vaccination with TIV (Relative Risk Reduction – RRR – of laboratory confirmed influenza infection approx. 80% and 50%, respectively). In children aged  $>7$  to 17 years (= 18th year of their lives), LAIV is superior to a vaccination with TIV (RRR 32%). For this age group, no studies that compared LAIV with placebo were identified. It can be concluded that there is high evidence for superior efficacy of LAIV (compared to placebo or TIV) among children aged 6 months to  $\leq 7$  years. For children from  $>7$  to 17 years, there is moderate evidence for superiority of LAIV for children with asthma, while direct evidence for children from the general population is lacking for this age group. Due to the efficacy of LAIV in children aged 6 months to  $\leq 7$  years (high evidence) and the efficacy of LAIV in children with asthma aged  $>7$  to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious among children in the general population aged  $>7$  to 17 years (indirect evidence). In the included studies with children aged 2 to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated; while in younger children LAIV may increase the risk of obstruction of the airways (e.g. wheezing).

In the majority of the evaluated epidemiological studies, LAIV proved to be effective in the prevention of influenza among children aged 2–17 years under everyday conditions (effectiveness). The trend appears to indicate that LAIV is more effective than TIV, although this can only be

Frank Andersohn<sup>1,2</sup>  
Reinhard Bornemann<sup>3</sup>  
Oliver Damm<sup>3</sup>  
Martin Frank<sup>4</sup>  
Thomas Mittendorf<sup>5</sup>  
Ulrike Theidel<sup>4,5</sup>

1 Institut für Sozialmedizin,  
Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie,  
Charité – Universitätsmedizin  
Berlin, Germany

2 Frank Andersohn Consulting  
& Research Services, Berlin,  
Germany

3 Universität Bielefeld, Fakultät  
für Gesundheitswissen-  
schaften, Bielefeld, Germany

4 Center for Health Economics  
Research Hannover,  
Germany

5 Herescon GmbH – health  
economic research &  
consulting, Hannover,  
Germany

based on limited evidence for methodological reasons (observational studies). In addition to a direct protective effect for vaccinated children themselves, indirect protective ("herd protection") effects were reported among non-vaccinated elderly population groups, even at relatively low vaccination coverage of children. With regard to safety, LAIV generally can be considered equivalent to TIV. This also applies to the use among children with mild chronically obstructive conditions, from whom LAIV therefore does not have to be withheld. In all included epidemiological studies, there was some risk of bias identified, e.g. due to residual confounding or other methodology-related sources of error.

In the evaluated studies, both the vaccination of children with previous illnesses and the routine vaccination of (healthy) children frequently involve cost savings. This is especially the case if one includes indirect costs from a societal perspective. From a payer perspective, a routine vaccination of children is often regarded as a highly cost-effective intervention. However, not all of the studies arrive at consistent results. In isolated cases, relatively high levels of cost-effectiveness are reported that make it difficult to perform a conclusive assessment from an economic perspective. Based on the included studies, it is not possible to make a clear statement about the budget impact of using LAIV. None of the evaluated studies provides results for the context of the German healthcare setting.

The efficacy of the vaccine, physicians' recommendations, and a potential reduction in influenza symptoms appear to play a role in the vaccination decision taken by parents/custodians on behalf of their children. Major barriers to the utilization of influenza vaccination services are a low level of perception and an underestimation of the disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine, and potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as an injection or nasal spray might also be important.

**Conclusion:** In children aged 2 to 17 years, the use of LAIV can lead to a reduction of the number of influenza cases and the associated burden of disease. In addition, indirect preventive effects may be expected, especially among elderly age groups. Currently there are no data available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV.

Since there is no general model available for the German healthcare setting, statements concerning the cost-effectiveness can be made only with precaution. Beside this there is a need to conduct health economic studies to show the impact of influenza vaccination for children in Germany. Such studies should be based on a dynamic transmission model. Only these models are able to include the indirect protective effects of vaccination correctly.

With regard to ethical, social and legal aspects, physicians should discuss with parents the motivations for vaccinating their children and upcoming barriers in order to achieve broader vaccination coverage. The present HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

**Keywords:** Health Technology Assessment, HTA, LAIV, live attenuated vaccine, TIV, trivalent inactivated vaccine

## Background

Influenza is a worldwide prevalent infectious disease of the respiratory tract resulting from influenza viruses A or B, causing high morbidity and mortality in Germany. The Robert Koch Institute (RKI) estimates the disease burden of influenza in Germany for the population as a whole during the season of 2012/13 as follows [1]:

- Number of additional GP visits (GP = general practitioner) during the influenza epidemic (excess consultations): 7.7 million (95% CI 7.1–8.1 million).
- Influenza-related inability to work or need for care in dependent children and non-workers: 4.3 million (95% CI 4.0–4.7 million).
- Number of influenza-related additional hospital admissions: 32,000 (95% CI: 28,000–35,000).

Children up to four years of age caused the highest number of consultations due to acute respiratory tract infections. For this age group, the RKI estimates the number of additional GP visits as 28,000 per 100,000 children. The number of babies and infants in need of care due to influenza was estimated as 270,000 (95% CI 210,000–330,000). The highest incidence of consultations was estimated for school children (five to 14 years). For this age group, the number of additional GP visits was estimated as 16,000 per 100,000 children. 470,000 children between the ages of five to 14 years (95% CI 410,000–530,000) were absent from school due to influenza [1].

Influenza is preventable by vaccination; the influenza vaccination is recommended by the *German Standing Committee on Vaccinations* (STIKO) as a standard vaccination for the elderly over the age of 60. To date, parentally administered trivalent inactivated vaccines (TIV) have been used almost exclusively, even if in 2011 nasally administered live attenuated inactive vaccine (LAIV) has also been licensed. In August 2013, STIKO amended its vaccination recommendations for influenza noting that children and adolescents between two and 17 years of age could be vaccinated with a TIV or LAIV, provided there were no contraindications according to the prescribing information. Preferred use of LAIV vaccination for children aged two to six years is recommended.

After an influenza infection, there is generally protection against reinfection with this specific influenza virus (“immunological memory”). However, because of the constant mutation of circulating influenza viruses, this does not lead to reliable protection against annual or seasonally reoccurring infections with shift variants – and the same also applies to vaccine protection. For that reason, vaccination against influenza should be repeated annually. In terms of their own disease burden as well as their role in the dissemination of the disease to other age groups, children are considered as a particularly important target group for vaccination against influenza. Because influenza epidemics do not spread across all age groups at the same speed, but primarily affect children, a general vac-

ination of children may have a beneficial effect in terms of “herd protection”.

Influenza and its consequences are thus of great significance to the public health system because of increased demands on health services with associated costs for the German health care system. However, cost-of-illness analyses for influenza in Germany are difficult to conduct due to significant annual/seasonal variations in spread and disease burden. Reducing the influenza-related disease burden is an important objective of public health policy. In this regard, high effectiveness of available vaccines as well as the achievement of high vaccination coverage rates in relevant target groups could be of crucial importance for public health policy.

Therefore, the aim of this study was to answer various research questions on the vaccination of children with LAIV – from a medical, epidemiological and health-economic perspective as well as from an ethical, social and legal (ESL) one.

## Methodology

An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition, a supplementary hand search was carried out. A search strategy as well as inclusion or exclusion criteria in accordance with *German Institute of Medical Documentation and Information* (DIMDI) specifications were developed for all areas (medical, epidemiological and health economic as well as ethical, social and legal aspects). The search terms or their combinations were prepared in detail over several trial runs (see Attachment 1). No search for “grey literature” was conducted.

Titles and abstracts of identified publications were first checked on the basis of specified inclusion or exclusion criteria and the remaining sources then assessed on the basis of their full-text versions. This review was conducted by two independent experts. Criteria for the literature selection were defined in accordance with the PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome) framework [2] and supplemented with further specifications regarding study type and setting (Attachment 2). The content of sources remaining after this process were evaluated in a structured form and assessed with the aid of recognised standards for the assessment of scientific studies. The flow diagram of the search is shown in Attachment 3. For the quality assessment of the included literature, medical and epidemiological studies were assessed on the basis of checklists provided by the *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* [3]. In addition, in order to evaluate the evidence in medical and epidemiological publications, the classification developed by the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) *Grading Review Group* was used [4]. Included reports on studies were classified in accordance with their evidence grade. Primary studies were only graded with the highest level of evidence (1++) if they met the strict criteria for a pivotal study as defined by the

European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [5]. Assessment of the methodological quality of included health-economic studies was guided by the *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment* [6] as well as the *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations* [7].

This was followed by comprehensive documentation of the methodological aspects or the results from the included literature, respectively. Results were exhibited in a standardised format in order to permit an assessment in excerpts as required for the HTA (Health Technology Assessment) report on the review and comparability of studies. The remaining literature was used to provide answers to the following research questions:

### Medical research questions

- What is the efficacy of LAIV vaccination in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?
- How safe is LAIV for children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions and placebo?
- Are there differences regarding the efficacy and safety of LAIV in relation to particular factors?
- From a medical perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies?

In order to answer questions regarding the efficacy of LAIV, the primary emphasis was placed on the endpoint of influenza cases confirmed through laboratory analysis. Additionally, further direct patient relevant endpoints, such as otitis media, were depicted.

### Epidemiological research questions

- How effective is LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions, placebo or no intervention (effectiveness)?
- What is the safety of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions, placebo or no intervention?
- Does the vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years produce indirect protective effects (“herd protection”)?
- Are there differences regarding the effectiveness and safety of LAIV in relation to particular factors?

### Health-economic research questions

- What is the general assessment of the cost-effectiveness of vaccination against influenza in children and adolescents up to the age of 18 years (efficiency)?
- Is the use of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years a cost-effective option?
- What are the budgetary impacts of using LAIV?

- From a health-economic perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies? What methodological recommendations can be given for future studies?

### Ethical/social/legal research questions

- Which factors influence individual decision-making in children and adolescents up to the age of 18 years for or against an influenza vaccination? In this decision, what is the impact of administration method and information provided by GP? What are the preferences of children and adolescents up to the age of 18 years, their parents or guardians, as well as society regarding the vaccination against influenza?
- Do ethical conflicts exist between the right to self-determination by children and parents and the societal desire for general vaccine protection (herd immunity)? Is it permissible to restrict children and adolescents, as spreaders of infection, or their parents or guardians in their individual right to decide for or against vaccination in order to protect vulnerable groups from infection?
- What is the current situation in Germany regarding access to vaccination against influenza in general or specifically for different vaccines? What is the assessment of the practice of reimbursement? Which access barriers exist? What is the impact of the current practice of a tendering process for influenza vaccines by the statutory health insurance?
- Which legal aspects should be taken into account?

### Results of the literature search

On the basis of the search strategy, the systematic literature search identified the following: 375 medical hits, 1,228 hits in the field of epidemiology, 474 economic publications and 411 hits for ESL (review of search process and results in Attachment 3 and Attachment 4).

A total of 37 studies were included in the assessment of the medical section (see Table A4-1, Table A4-2 and Table A4-3 in Attachment 4), 16 studies in the assessment of the epidemiological section (see Table A4-4, Table A4-5 and Table A4-6 in Attachment 4), 27 studies in the assessment of the health-economic section (see Table A4-7, Table A4-8 and Table A4-9 in Attachment 4) and seven studies in the assessment of the ESL section [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

## Answering the research questions

### Medical research questions

- **What is the efficacy of the LAIV vaccination in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?**

This HTA determines efficacy primarily in terms of the prevention of laboratory-confirmed cases of symptomatic influenza. Randomized Controlled Trials (RCT) reveal that for children from six months to 18 years of age, LAIV is superior to placebo and TIV in terms of efficacy. No efficacy studies were identified for children aged <6 months. For the differentiated characterisation of available evidence, characteristics of the target population (general population versus children with asthma) as well as the age group have to be considered (Table 1):

- For children from six months to  $\leq 7$  years, both LAIV and placebo are superior to TIV. Efficacy compared to placebo or to TIV for laboratory-confirmed influenza was approx. 80% or 50%, respectively. The evidence is high for children from the general population (i.e. concomitant diseases were no inclusion criterion in these studies) and also for children with asthma.
- For children aged >7 to 17 years (= 18<sup>th</sup> birthday), LAIV is superior to vaccinations with TIV. No studies are available that compared LAIV with placebo. Efficacy as compared to TIV was approx. 32%. The evidence for this statement originates from one randomised open study, conducted during one influenza season on children with asthma [15]. For that reason, the evidence for children with asthma has to be rated moderate; no studies were available for children in the general population. In view of the proven efficacy of LAIV in children aged six months to  $\leq 7$  years (high evidence) and the proven efficacy of LAIV in children with asthma aged >7 to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious in children from the general population aged >7 to 17 years. However, because this is indirect evidence, the evidence for this statement has to be rated as low (Table 1, [16], [17]).
- **How safe is LAIV for children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?**

In the included studies with children aged two to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated. The most common side effects were local reactions to the vaccine (rhinorrhoea/rhinitis/blocked nose) as well as general signs of reactogenicity (e.g. fever, loss of appetite, vomiting, reduced activity, and increased irritability). In the included studies, there were no differences for this age group in the frequency of (severe) adverse events that led to the termination of treatment (as far as reported). There was no report of fatal events potentially related to vaccination in the included studies.

One study [18] indicates a higher rate of hospital admissions for a variety of reasons as well as a higher rate of

severe adverse events associated with LAIV in children aged six to eleven months as compared to TIV. The same study also indicates a higher incidence rate of acute wheezing in children aged six to 24 months under LAIV. Based on these findings, the use of LAIV was restricted to children from 24 months to 18 years of age.

- **Are there differences regarding the efficacy and safety of LAIV in relation to particular factors?**

**Gender:** There are indications from a meta-analysis that the efficacy of LAIV may be higher in females receiving the vaccine than in males; however, the superiority of LAIV (compared to TIV and placebo) was observed for both genders (quantitative interaction).

**Age:** A subgroup analysis of four studies [19] showed LAIV to be consistently effective in children from six months to six years of age across the analysed age range. No studies were identified that analysed whether the efficacy in the age range <6 years differed from that in the age range from seven to 17 years. With regard to safety endpoints, two studies indicated that the tolerability of LAIV declines in younger children, particularly less than 24 months of age, compared to older children (higher rate of acute wheezing/reactive respiratory ailments and hospital admissions for any reason).

**Region:** There are indications that the efficacy of LAIV is lower in studies conducted in Asia than in other regions.

- **From a medical perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies?**

Evidence on the efficacy of LAIV for children aged from seven to 17 years is limited (see answer to the first research question). In this age population, additional studies, particularly with children from the general population (without concomitant diseases as an inclusion criterion), would be desirable. A particular focus of such studies could be the analysis of whether superiority over comparators can be concluded for the entire age range (from seven to 17 years) or whether there are indications of age-related interactions.

Subgroup analyses of the studies by Ashkenazi et al. [16] and Belshe et al. [18] indicate that LAIV was safe for children  $\geq 24$  months with a medical history of mild or moderate asthma or wheezing, specifically in relation to acute wheezing and hospital admissions for any reason. However, there are no studies to date on children with acute wheezing or children with severe asthma; additional studies would be desirable for these risk populations. If the tolerability of the vaccination in children aged twelve to 23 months can be improved by using alternative vaccination schedules (e.g. ascending doses; initial vaccination with TIV, followed by LAIV) might also be investigated in additional studies.

A tetra- or quadrivalent LAIV (LAIV-Q) has recently been licensed in Germany. This is in accordance with the amended WHO (*World Health Organisation*) recommendation for the composition of influenza vaccines. From the vaccination season 2014-15, LAIV-Q will completely

**Table 1: Scope of evidence on the efficacy of LAIV (in comparison to placebo or TIV) derived from RCT, measured in terms of the prevention of laboratory-confirmed cases of influenza**

Target population	Age group	
	From 6 months to ≤7 years	>7 to 17 years
Children from the general population <sup>1</sup>	<b>high<sup>+</sup></b> <b>(7 studies; 10 influenza seasons)</b>	<i>low*</i> <i>(n=0 studies)</i>
Children with asthma	<b>high<sup>+</sup></b> <b>(2 studies<sup>2</sup>; 2 influenza seasons)</b>	<b>moderate<sup>+</sup></b> <b>(1 study; 1 influenza season)</b>

<sup>+</sup>direct evidence (in bold); <sup>\*</sup>indirect evidence (in italics). See description in text.

<sup>1</sup>Concomitant diseases were no inclusion criterion in these studies (but could well be present in individual study participants). The inclusion criterion defined by Ashkenazi *et al.* (2006) [16] (at least two respiratory tract infections within the preceding twelve months) was rated as compatible with the definition of the general population, as this criterion does not indicate the presence of a significant concomitant illness in the age group of included children (from six to 71 months).

<sup>2</sup>Subgroup analyses of children with asthma as reported by Ambrose *et al.* (2012) [17]

replace the current trivalent live vaccine (LAIV-T). LAIV-Q is intended to ensure protection against both of the influenza-B strains currently in global circulation (*Yamagata* and *Victoria*) and could thus show a greater efficacy compared to placebo treatments. More detailed studies on the efficacy and effectiveness of this vaccine would be desirable.

## Epidemiological research questions

- **How effective is LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions, placebo or no intervention?**

The great majority of evaluated studies showed that LAIV was effective in the prevention of influenza in clinical practice under real world conditions. Compared to non-vaccination, the effect size can be estimated approx. 10%. The interpretation of these results must take into consideration that acute respiratory tract infection was the chosen target parameter; however, this could not just be caused by influenza but also by a number of other pathogens. The superiority of LAIV over TIV as shown in the included observational studies has to be interpreted with caution due to methodological reasons (high risk of bias, e.g. as a consequence of limited consideration of potential confounders). Except of age, the analyses did not consider any other potential confounder such as socio-economic variables, day-care attendance, domestic living conditions and/or the number of persons per household.

- **What is the safety of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions, placebo or no intervention?**

In the included observational studies, LAIV was safe and well tolerated. There were no indicators for an increased rate of adverse effects that may have challenged the positive risk-benefit ratio. Differences between LAIV and TIV as shown in the included observational studies have to be interpreted with caution for methodological reasons. In particular, this applies to parameters used in the as-

essment of undesirable effects because of their partial overlap with symptoms of respiratory infections. There were no indicators of clinically relevant higher risks for undesirable effects under LAIV compared to TIV. This also applies to the administration to children with mild chronic-obstructive diseases. There was a high risk of bias in the studies, e.g. as a consequence of limited consideration of potential confounders.

- **Does the vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years produce indirect protective effects (“herd protection”)?**

Included studies investigating these questions showed a herd protection effect for non-vaccinated elderly population groups, based on decreased rates of *Medically Attended Acute Respiratory Illness* (MAARI). This protection was already evident at rather low vaccination rates of children within the respective vaccination programmes compared to a potentially more comprehensive vaccination rate as part of a general vaccination recommendation for children. However, it seems very difficult to quantify this effect in a valid way because too many different influencing factors (including age structure, frequency of nursery or school attendance, contact rates between age groups) would need to be considered. There was a high risk of bias in the studies, e.g. in consequence of insufficient consideration given to disturbance variables. With the exception of age, the analyses did not consider any other potential confounders of the association under study (such as socio-economic variables, day-care attendance, domestic living conditions and the number of persons per household).

- **Are there differences regarding the effectiveness and safety of LAIV in relation to particular factors?**

**Effectiveness:** The evaluated studies indicate that the vaccination is most effective in pre-school children and that this effect is continually decreasing with increasing patient age. No differences in effectiveness were found in respect of other factors such as gender, ethnic origins

or state of health/comorbidities (unless the applicability of LAIV was ruled out as a result).

**Safety:** Even though there is some differentiation according to age groups in the included studies, it is very difficult to deduce age-related differences in relation to undesirable effects under real world conditions because of the original intention of the studies themselves, i. e. compare LAIV to TIV, or the manner in which the results are presented. Furthermore, there were no indications that the aforementioned factors had an impact on the safety of LAIV.

## Health-economic research questions

- **What is the general assessment of the cost-effectiveness of vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years?**

In the evaluated studies, both the vaccination of children with previous illnesses and the routine vaccination of (healthy) children are frequently associated with cost savings. This is especially the case if indirect costs from a societal perspective are also included. From a payer's perspective, routine vaccination of children is often regarded as a highly cost-effective form of intervention. However, not all studies give consistent results. There are individual reports of comparatively high cost-benefit ratios that complicate a final assessment from an economic perspective.

- **Is the use of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years a cost-effective option?**

A number of studies assess the use of LAIV as a cost-saving or cost-effective intervention [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. However, not all studies reach consistent results. Compared to TIV, vaccination with LAIV represents the more cost-effective alternative. One of the assessed studies evaluated both the use of LAIV and TIV and assumed an identical price of LAIV and TIV based on the price level of the latter.

- **What are the budgetary impacts of using LAIV?**

Based on the included studies, it is not possible to make a clear statement about the budgetary impacts of using LAIV.

- **From a health-economic perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies? What methodological recommendations can be given for future studies?**

None of the assessed health-economic studies provides results based on the German health care context. The transfer of results from other countries to a national context is viewed as problematic due to varying health care structures, among other reasons. For that reason, there is a growing need for health-economic studies on the effects of influenza vaccination of children that give appropriate consideration to the German health care

context. Such studies should be based on a dynamic transmission model which includes indirect protective effects of vaccination.

## Ethical, social and legal research questions

- **Which factors influence individual decision-making in children and adolescents up to the age of 18 years for or against an influenza vaccination? In this decision, what is the impact of the administration method and information provided by GP? What are the preferences of children and adolescents up to the age of 18 years, their parents or guardians, as well as society regarding the vaccination against influenza?**

The efficacy of the vaccine, physician recommendations as well as a potential reduction in influenza symptoms seemed to have played a role in the parent and guardian decision-making for their children. Major barriers to the utilisation of influenza vaccination services include low level of perception and underestimation of disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine as well as potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as injection or nasal spray might also be important. Efficacy and the method of administration could be the most important features in decision-making regarding childhood vaccination. For children, a preference for LAIV over TIV could be assumed. In this particular respect, however, the significance of the evidence is very limited; to permit further conclusions, studies should be conducted within the German health care context. On the whole, it is evident that the attitude of the GP has a significant impact on the decision by parents and guardians in favour of vaccination. GP are the most important source of information about influenza vaccines. For that reason, physician recommendations play an important role in the decision-making process. However, other professions involved in the care of children, e.g. nursery staff, communicate their individual views on vaccination to parents. The availability of such information is an important influencing factor for the decision in favour of influenza vaccinations. Information about disease risk, efficacy, safety, possible side effects, but also about positive effects for society via herd protection is of great relevance. Parents and guardians, children and adolescents as well as service providers are to receive comprehensive information via a range of different media, with information material provided.

- **Do ethical conflicts exist between the right to self-determination by children and parents and societal desires for general vaccine protection (herd immunity)? Is it permissible to restrict children and adolescents, as spreaders of infection, or respectively their parents or guardians in their individual right to decide for or against vaccination in order to protect vulnerable groups from infection?**

Ethical conflicts between children's or parents' right to self-determination are possible. For that reason, careful consideration has to be given to the question as to whether children and adolescents could also be vaccinated against their parents' will. Impairments of the parents' right to a decision may be more advisable in line with the level of risk to the child's welfare. A similar approach is also appropriate for the question as to whether or not vaccinations can be ordered against the will of an individual for the benefit of society or the protection of vulnerable populations. A definite answer to this problem cannot be given as a social debate is necessary. However, vaccination against influenza as compulsory measure should be viewed and discussed most critically. Moreover, vaccination information should be provided and discussed, vaccination characteristics should be further explained, and methods of vaccine administration should be taken into consideration as well as examining how public opinion is influenced.

- **What is the current situation in Germany regarding access to vaccination against influenza in general or specifically for different vaccines? What is the assessment of the practice of reimbursement? Which access barriers exist? What impact of the current practice of a tendering process for influenza vaccines by the statutory health insurance?**

The current situation of influenza vaccine access in Germany is to be analysed critically. Particularities of reimbursement policies of the various health insurance companies should have no impact on the reimbursement of a vaccination generally recommended by the STIKO. In addition, the reference pricing system is to be analysed critically due to the risk of competitive distortion. In addition to the reference pricing system, the discount system comprehensively used by individual health insurance companies has to be questioned because of the conflicting objectives between cost savings for the insured and ensuring the supply of influenza vaccines. Bottlenecks in supply, which are partially caused by this, have a negative impact on proposed high vaccination rates, as the desired target in terms of health policy. Furthermore, an exclusive focus on price as the criterion for decisions and disregarding further aspects relating to quality and economy is counter-productive. If certain vaccines show a superior protective effect in individual target groups, access via the reimbursement of costs should be ensured. As STIKO recommends LAIV as preferred option for children aged two to six years, access to LAIV for this target group should be made possible for all statutory health insurance members. In the future, there should be a fundamental debate whether the extra benefit of a particular vaccine could not also be reflected in a higher market price.

- **Which legal aspects should be taken into account?**

Because of the current STIKO recommendations, legal aspects concerning information and liability play a minor role. No further important legal aspects have been raised

so far. However, it is to be noted that medical service providers to date are encouraged to meet particularly high standards in informing patients and parents in the absence of an indication for vaccination (according to STIKO recommendation) for a particular patient group. Accordingly, questions of liability could become more important.

## Discussion

### Study design of clinical and epidemiological studies

The clinical studies that were included to answer the medical questions had a high to very high internal validity. The primary efficacy endpoint measured in efficacy studies (influenza infection confirmed in laboratory tests by polymerase chain reaction (PCR) or virus culture) was of a high methodological standard. The inclusion and exclusion criteria applied were appropriate and did not impede the transferability of the clinical studies to the reality of medical practice. In three of the efficacy studies conducted over two influenza seasons [48], [49], [50], participants did not undergo randomisation in the second vaccination season. This is potentially problematic as participation in the second study could have been influenced by effects of the vaccination in the first study, such as side effects or incidence of influenza infections during the first season. Thus, the equal distribution of characteristics of study participants achieved by randomisation can no longer be guaranteed. The other important methodological limitation of included RCTs is the lack of blinding in some studies.

As expected, study types in the epidemiological section were less consistent, e.g. in the collection of primary data on the one hand and the use of secondary data e.g. compiled by health insurances on the other. This inconsistency in epidemiological designs is somewhat counter-balanced by the fact that these studies were generally conducted in everyday medical care environments, thus meeting the transferability and wider applicability criterion of an intervention as desired for an HTA. It is to be assumed that vaccination effects were increasingly higher according to when the respective influenza outbreak began after the period of vaccination; this respective time interval could represent a potential distortion factor.

### Age groups in clinical studies

In the interpretation of clinical efficacy results, two aspects are of special importance: the age of children included in the study and the characteristics of the target population (particularly "healthy" children versus children with relevant morbidity). Most of the included clinical studies had strict age range specifications for the inclusion of participants. Because of indications of an age-specific effect and side-effect spectrum of LAIV, results from those studies cannot simply be transferred to chil-



dren of different ages. In contrast to epidemiological studies that mainly investigated vaccination effects in influenza seasons for healthy children predominantly between 18 months and 17 years of age, the body of evidence particularly in respect to the (clinical) efficacy of LAIV in children from seven to 17 years of age is limited. Additional studies, especially with children from the general population (i.e. without concomitant diseases as an inclusion criterion) would be desirable. Investigating the potential interaction between the efficacy of LAIV and age could be a potential focus. Subgroup analyses indicated that LAIV was safe for children aged  $\geq 24$  months with a medical history of mild or moderate asthma or wheezing, specifically with respect to acute wheezing and hospital admissions for any reason. However, there no studies on children with a history of acute wheezing or children with severe asthma were identified; additional studies would be desirable for these 'at risk' populations. Additional studies could also investigate whether in relation to incidences of acute wheezing the tolerability of LAIV could be improved with the aid of different vaccination schedules (e.g. ascending doses; initial vaccination with TIV, followed by LAIV).

## Transferability of study results

It is questionable to which degree efficacy/efficiency and safety of LAIV in the various infantile age groups are comparable to each other because some studies have a comparatively narrow age range, others a broad one. No data is available to date for the German health care context. Most studies were conducted in the United States with the majority of the epidemiological studies being conducted in different settings of general health care. The epidemiological studies cover the influenza seasons from 1998/99 to 2009/10 and generally recorded healthy children, but also some children with chronic respiratory tract diseases and in some instances even included further household members. These studies investigated LAIV either in comparison to TIV or to non-vaccination. The general target parameter for effectiveness was the prevention of acute respiratory tract infections or acute respiratory tract infections requiring medical treatment. In terms of safety, adverse events or severe adverse events both requiring medical treatment were included.

For that reason, the long-term efficacy/effectiveness and safety of LAIV should be accompanied and investigated in additional evaluation programmes.

## Impact of the herd protection effect

There is general agreement in the analysed literature regarding the targeted vaccination against influenza in children and its ability to make a significant contribution towards reducing the disease burden (reduction of MAARI rates) in higher age groups. Apart from age, the analyses did not consider other potentially confounding factors a

fact, which leaves the possibility of bias due to residual confounding.

## Cost-effectiveness and access to vaccination services

The great majority of health-economic studies assess the influenza vaccination of children as a cost-saving and highly cost-effective investment. Particularly, relevant factors of influence are the choice of perspective, the price of the vaccination and the consideration of indirect protective effects. No health-economic model is available for the German health care context; this makes the transferability of the results more difficult. For that reason, there is need for health-economic studies on the effects of influenza vaccination of children in Germany. Such a study should be based on a dynamic transmission model to include the indirect protective effects of vaccination. The current situation of access to influenza vaccines in Germany is to be analysed critically. Peculiarities of individual health insurance companies should have no impact on the reimbursement of vaccinations as recommended by the STIKO. In addition to the reference pricing system, the discount system comprehensively used by individual health insurance companies has to be questioned because of the conflicting objectives between cost savings for the insured and ensuring the supply of influenza vaccines. Bottlenecks in supply partially caused by this have a negative impact on reaching high vaccinations rates, a desired health policy goal. Furthermore, an exclusive focus on price as the criterion for decisions and a disregard of other aspects relating to quality and economy is not very productive. If certain vaccines show a superior protective effect in individual target groups, increased access via the reimbursement of costs should be ensured. As STIKO recommends LAIV as the preferred option for children aged two to six years, general access to LAIV for this target group should be made possible for all statutory health insurance patients. The German Ethics Council is currently discussing the ethical dimensions of compulsory vaccinations [51].

## Methodology

### Literature search

Even though all search terms and their combinations were developed in detail in several runs, it is possible that some relevant search terms were not included reducing the sensitivity of the search. There could also be some language bias as publications in languages other than English or other global languages may not have been displayed in the searched databases, or may not have included an English language abstract as well as publication bias due to preference given to result-dependent publications, specifically to articles showing positive or "significant" results of innovations.

## Literature selection

The first selection step on the basis of title and abstract naturally opens up the possibility of impaired sensitivity through the possibility of not identifying relevant articles as such. Despite the use of two experts, misclassifications are theoretically also possible during the subsequent full-text selection which may have led to the inclusion or exclusion of individual studies. In this case, the compilers of a systematic review face a real dilemma: on the one hand, the aim must be to identify as many relevant publications as possible; on the other hand, the number of hits (approx. 2,500 articles) shows that an evaluation of all full-text versions would have been logistically impossible with the given means.

## Literature assessment

To assess the quality of the included literature, the working group opted for the use of recognised check-lists. The advantage of such tools with broad applicability lies in their standardised structure. Their disadvantage may be an insufficient evaluation of individual study features which may be better recorded with more specific tools.

## Literature evaluation

The desire for standardisation and concise representation of actually available details results in a potential loss of some of these details. However, this is counterbalanced by the added value of a systematic review. Independent of methodological or result-related data, it is thus possible to show the important trends in the effects of an intervention.

## Conclusion

In children two to 17 years of age, the use of LAIV can lead to a reduction of the number of influenza cases and the associated burden of disease. Additionally, supplementary protection effects may be expected, especially among elderly age groups. However, as for all vaccinations, the achievement of high vaccination coverage rates is crucial in order to reach this target. Currently, no sufficient data is available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV.

Since there is no generally accepted model available for the German healthcare setting, statements regarding the cost-effectiveness can be made only with precaution. In this respect, there is additional need to conduct health economic studies concerning the impact of influenza vaccinations for children in Germany. Such studies should be based on dynamic transmission models as these models address indirect protective effects of vaccination correctly.

With regard to ethical, social and legal aspects, there seems to be a need for further analysis of parental/guardian motivation in childhood vaccination decisions and of possible barriers to comprehensive vaccination coverage, particularly in respect of the German population.

This HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

LAIV has recently been licensed as a tetra-/quadrivalent vaccine in Germany. It is intended to ensure protection against both of the Influenza-B strains currently in global circulation (*Yamagata* and *Victoria*) and could thus show a greater efficacy compared to placebo. More detailed studies on efficacy, effectiveness and efficiency for a better assessment of this vaccine would be desirable.

## Notes

### Competing interests

The compilation of the HTA report was supported by a funding of the AstraZeneca GmbH, Wedel to the Herescon GmbH. The authors had the entire formal and substantial control about the HTA report.

## Attachments

Available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

1. hta000119-Attachment1.pdf (65 KB)  
Search terms
2. hta000119-Attachment2.pdf (30 KB)  
Inclusion and exclusion criteria
3. hta000119-Attachment3.pdf (72 KB)  
Flow diagram of the literature search
4. hta000119-Attachment4.pdf (210 KB)  
Included studies in individual sections

## References

1. Buda S, Köpke K, Prahm K, Schweiger B, Wedde M, Duwe S, Buchholz U, an der Heiden M, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Berlin: Robert Koch Institut; 2013 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
2. Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
3. Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. Value Health. 2009 Jun;12 Suppl 2:S20-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00555.x
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001 Aug;323(7308):334-6. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334

5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31-05-2001. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf)
6. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355-71. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00006
7. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.
8. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, Beusterien KM, Divino VM, Toback SL, Sasané M, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(8):1448-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.020
9. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011 Jun;29(26):4334-40. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.018
10. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Divino VM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parent preferences for pediatric influenza vaccine attributes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Apr;50(4):338-47. DOI: 10.1177/0009922810391247
11. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355(24):2523-32. DOI: 10.1056/NEJMoa055414
12. Penfold RB, Rusinak D, Lieu TA, Shefer A, Messonnier M, Lee GM. Financing and systems barriers to seasonal influenza vaccine delivery in community settings. *Vaccine*. 2011 Dec;29(52):9632-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.041
13. Schuller KA, Probst JC. Factors associated with influenza vaccination among US children in 2008. *J Infect Public Health*. 2013 Apr;6(2):80-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.12.001
14. Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface*. 2012 Sep;9(74):2234-43. DOI: 10.1098/rsif.2012.0115
15. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Øymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heining U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B; CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):860-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf
16. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühn J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):870-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85
17. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2549-57. DOI: 10.1007/s10096-012-1595-9
18. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(7):685-96. DOI: 10.1056/NEJMoa065368
19. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010 May;4(3):141-5. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00124.x
20. Chen SC, Liao CM. Cost-effectiveness of influenza control measures: a dynamic transmission model-based analysis. *Epidemiol Infect*. 2013 Dec;141(12):2581-94. DOI: 10.1017/S0950268813000423
21. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):973-6. DOI: 10.1542/peds.106.5.973
22. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001 Jul;19(30):4204-13. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00160-8
23. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, Bianchi C, Colombo GL, Principi N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006 Jan;24(5):629-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.054
24. Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy*. 2001 Jun;56(3):215-34.
25. Giglio N, Gentile A, Lees L, Micone P, Armoni J, Reygrobellet C, Crépey P. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):312-22. DOI: 10.4161/hv.18569
26. Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):807-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.031
27. Hibbert CL, Piedra PA, McLaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine*. 2007 Nov;25(47):8010-20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.018
28. Lee BY, Tai JH, McGlone SM, Bailey RR, Wateska AR, Zimmer SM, Zimmerman RK, Wagner MM. The potential economic value of a 'universal' (multi-year) influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 May;6(3):167-75. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00288.x
29. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, Cho I, Marcy SM, Iacuzio D, Belshe RB. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E24.
30. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3(1):14-22. DOI: 10.4161/hv.3.1.3657
31. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine*. 2005 Jan;23(8):1004-14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.040
32. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr;25(16):3233-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.038

33. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the cost-effectiveness of influenza vaccination in children: methodological choices and seasonal variability. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):693-702. DOI: 10.1007/s40273-013-0060-7
34. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013 Jan;31(6):927-42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.010
35. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1548-58. DOI: 10.3201/eid1210.051015
36. Salleras L, Navas E, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Garrido P, Asenjo MA, Torner N. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May;27(25-26):3454-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.01.053
37. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006 Jun;24(23):4934-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.03.057
38. Schmier J, Li S, King JC Jr, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008 Mar-Apr;27(2):w96-104. DOI: 10.1377/hlthaff.27.2.w96
39. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine*. 2006 May;24(19):4222-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.12.036
40. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-98. DOI: 10.2147/CEOR.S33444
41. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
42. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*. 2005 Jan;23(10):1284-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.08.044
43. Yoo BK, Humiston SG, Szilagyi PG, Schaffer SJ, Long C, Kolasa M. Cost effectiveness analysis of elementary school-located vaccination against influenza - results from a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2013 Apr;31(17):2156-64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.02.052
44. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_204\\_Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_partII.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf)
45. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_204Cs\\_Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_partII.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf)
46. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, Rousculp MD, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine*. 2008 Jun;26(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.03.046
47. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, Lieu TA. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):112-8. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.182
48. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998 May;338(20):1405-12. DOI: 10.1056/NEJM199805143382002
49. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):365-71. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819219b8
50. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2298-312. DOI: 10.1542/peds.2006-0725
51. Ethikrat. Pflichtimpfungen - ja oder nein? Gerechte Gesundheit. Berlin: Presseagentur Gesundheit; 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/archiv/detail/news-eintrag/2014/1343.html>
52. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):168-75. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)70097-7
53. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May;19(5 Suppl):S66-71. DOI: 10.1097/00006454-200005001-00010
54. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine*. 2000 Mar;18(18):1902-9. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00419-3
55. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, Mendelman PM, Cordova J, Belshe RB. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):662-72. DOI: 10.1542/peds.110.4.662
56. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Jul;15(7):1042-53. DOI: 10.1128/CVI.00397-07

57. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, Tantracheewathorn T, Schmitt HJ, Lau YL, Bowonkiratikachorn P, Tam JS, Lee BW, Tan KK, Pejcz J, Cha S, Gutierrez-Brito M, Kalteneh P, Vertruyen A, Czajka H, Bojarskas J, Brooks WA, Cheng SM, Rappaport R, Baker S, Gruber WC, Forrest BD. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010 Feb;28(6):1566-74. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.054
58. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanam KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD; Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul;26(7):619-28. DOI: 10.1097/INF.0b013e31806166f8
59. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb;23(2):138-44. DOI: 10.1097/O1.inf.0000109392.96411.4f
60. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, Walker RE, Gruber WC, Forrest BD. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009 Sep;27(40):5472-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.002
61. Halasa N, Englund JA, Nachman S, Weinberg GA, Huber VC, Allison K, Dubovsky F, Yi T, McCullers JA, Flynn PM. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine*. 2011 May;29(24):4110-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.03.097
62. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, Newman F, Belshe RB, Kovacs A, Deville JG, Jelonek M; HIV Influenza Study Group. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1124-31. DOI: 10.1097/00006454-200112000-00006
63. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, Marshall H, Richmond P, Yogev R, Cordova J, Cho I, Mendelman PM; LAIV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):508-16. DOI: 10.1542/peds.2007-1064
64. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, Cordova J, Holmes SJ, Mendelman PM. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jan;21(1):44-8. DOI: 10.1097/00006454-200201000-00010
65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, O'Neill R, Georgiu A, Gruber W, Mendelman PM, Forrest B; CAIV-T Transmission Study Group. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jul;25(7):590-5. DOI: 10.1097/O1.inf.0000220229.51531.47
66. Vesikari T, Karvonen A, Smith HM, Dunning A, Razmpour A, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e568-73. DOI: 10.1542/peds.2007-1405
67. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Aug;20(8):740-6. DOI: 10.1097/00006454-200108000-00005
68. Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis*. 2011 Sep;204(6):845-53. DOI: 10.1093/infdis/jir436
69. Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, Nowak B, Weinberg A. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008 Aug;26(33):4210-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.054
70. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE; CAIV-T Study Group. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4001-8. DOI: 10.1128/AAC.00517-07
71. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):745-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825687b0
72. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM Jr, Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jan;158(1):65-73. DOI: 10.1001/archpedi.158.1.65
73. Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, Glezen WP. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug;158(4):305-11.
74. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Schmotzer B, Fewlass C, Herschler GB, Glezen WP. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007 May;25(20):4038-45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.060
75. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005 Feb;23(13):1540-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.025
76. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, Zimmerman N, Glezen WP. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e553-64. DOI: 10.1542/peds.2006-2836
77. King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, Hoffmaster M, Rubin J, Tsai T, Ruff E; SchoolMist Study Group. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e868-73. DOI: 10.1542/peds.2005-1301

78. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu Y, Lott J, Patterson L, Edwards KM, Griffin MR. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009 May;27(20):2695-700. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.043
79. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Glezen WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):444-52. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181660c2e
80. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, Kozinetz C, Hessel C, Glezen WP. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e397-407. DOI: 10.1542/peds.2004-2258
81. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012 Apr;30(19):2989-98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.039
82. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health*. 2009 Jul;45(1):91-4. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.12.010
83. Tennis P, Toback SL, Andrews E, McQuay LJ, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine*. 2011 Jul;29(31):4947-52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.113
84. Tennis P, Toback SL, Andrews EB, McQuay LJ, Ambrose CS. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine*. 2012 Sep;30(42):6099-102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.031
85. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Baxter R. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine*. 2013 Apr;31(14):1812-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.055
86. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4

**Corresponding author:**

Ulrike Theidel

Herescon GmbH, Health Economic Research & Consulting,  
Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany  
theidel@herescon.com

**Please cite as**

Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank M, Mittendorf T, Theidel U. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technol Assess*. 2014;10:Doc03. DOI: 10.3205/hta000119, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001199

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

**Published:** 2014-10-30

**The complete HTA Report in German language can be found online at:** [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta474\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2014 Andersohn et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Impfung von Kindern mit einem lebend-attenuierten, nasal verabreichbaren Influenza-Impfstoff – Analyse und Bewertung mittels Health-Technology-Assessment

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Influenza ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt. Influenza ist impfpräventabel, zudem wird die Impfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) als Standardimpfung für über Sechzigjährige empfohlen. Bislang kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen, der seit 2013 von der STIKO – im Rahmen der Indikationsimpfung – neben TIV für die Impfung der Altersgruppe von zwei bis 17 Jahren empfohlen wird. LAIV soll dabei bevorzugt in der Altersgruppe zwei bis sechs angewendet werden. Ziel dieses *Health Technology Assessment* (HTA) war die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen zur Impfung mit LAIV, insbesondere bei Kindern, aus medizinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

**Methode:** Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Die gefundene Literatur wurde auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern durchgesehen und inhaltlich ausgewertet. Eingeschlossene Literatur wurde mittels anerkannter Standards bewertet. Die höchste Bewertung (1++) wurde Primärstudien nur dann zugesprochen, wenn diese die strengen Qualitätsanforderungen an eine pivotale Studie im Sinne der *European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* erfüllten.

**Ergebnisse:** Für den medizinischen Teil liegt die Altersverteilung von Studienteilnehmern bei sechs Monaten bis 17 Jahren. Hinsichtlich der Wirksamkeit (*Efficacy*) ist LAIV bei Kindern von sechs Monaten bis  $\leq 7$  Jahren sowohl Placebo als auch TIV überlegen (Relative Risikoreduktion – RRR – einer laborbestätigten Influenzainfektion ca. 80% bzw. 50%). Bei Kindern im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren mit Asthma ist die Wirksamkeit der Impfung mit LAIV der Impfung mit TIV überlegen (RRR 32%); im Vergleich zu Placebo liegen keine Studien vor. Die Evidenzlage für Kinder  $>7$  bis 17 Jahren mit Asthma ist als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis  $\leq 7$  Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit Asthma im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren ebenso wirksam (indirekte Evidenz). LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich.

In der Mehrzahl der ausgewerteten epidemiologischen Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen (*Effectiveness*) als wirksam in der Prävention von Influenza bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren.

Frank Andersohn<sup>1,2</sup>  
Reinhard Bornemann<sup>3</sup>  
Oliver Damm<sup>3</sup>  
Martin Frank<sup>4</sup>  
Thomas Mittendorf<sup>5</sup>  
Ulrike Theidel<sup>4,5</sup>

1 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

2 Frank Andersohn Consulting & Research Services, Berlin, Deutschland

3 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Deutschland

4 Center for Health Economics Research Hannover, Deutschland

5 Herescon GmbH – health economic research & consulting, Hannover, Deutschland

Im Trend war LAIV dabei wirksamer als TIV, was jedoch Methodik bedingt (Beobachtungsstudien) nur eingeschränkt zu bewerten ist. Neben einem direkten Schutzeffekt für die Kinder selbst, konnten bereits bei einer relativ geringen Impfquote auch indirekte Schutzeffekte („Herden-schutz“) bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen gezeigt werden. In Bezug auf die Sicherheit kann LAIV im Vergleich zu TIV insgesamt als gleichwertig betrachtet werden. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, denen daher LAIV nicht vorenthalten werden muss.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht geht in den bewerteten Studien sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hochkosteneffektiv beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen; vereinzelt werden verhältnismäßig hohe Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren. Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann daher keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden. Keine der bewerteten Studien kann ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Im Rahmen der untersuchten ethischen, sozialen und juristischen Studien konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen bei der Impfentscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen scheinen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern ist es zudem bedeutsam, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird.

**Schlussfolgerung:** Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte, insbesondere bei Personengruppen mit höherem Alter, erwartet werden. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosten-Effektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung gesundheitsökonomischer Studien zu den Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern. Solche Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung berücksichtigen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegen eine umfassende Impfbereitschaft, insbesondere im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung, erforderlich.

Der vorliegende HTA-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.



## Hintergrund

Die Influenza ist eine durch die Influenzaviren-A oder -B bedingte weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt. Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die Krankheitslast der Influenza in Deutschland für die Gesamtbevölkerung in der vergleichsweise schweren Saison 2012/13 folgendermaßen ein [1]:

- Anzahl der während der Influenzawelle aufgetretenen zusätzlichen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen): 7,7 Millionen (95%-KI 7,1–8,1 Millionen).
- Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und Nicht-Berufstätigen: 4,3 Millionen (95%-KI 4,0–4,7 Millionen).
- Anzahl der Influenza-bedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen: 32.000 (95%-KI: 28.000–35.000).

Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von vier Jahren weisen mit deutlichem Abstand die höchste Konsultationshäufigkeit aufgrund akuter Atemwegserkrankungen auf. Das RKI schätzt die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche in dieser Altersgruppe auf 28.000 je 100.000 Kinder. Die Anzahl der Influenza-bedingt pflegebedürftigen Säuglinge und Kleinkinder wurde auf 270.000 (95%-KI 210.000–330.000) geschätzt. Die Konsultationsinzidenz war in der Altersgruppe der Schulkinder (fünf bis 14 Jahre) am zweithöchsten. Für diese Personengruppe wurde die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche auf 16.000 je 100.000 Kinder geschätzt. Bei 470.000 Kindern zwischen fünf und 14 Jahren (95%-KI 410.000–530.000) führte die Influenza zum Fehlen in der Schule [1].

Influenza ist impfpräventabel, und die Impfung wird von der STIKO als Standardimpfung für ab Sechzigjährige empfohlen. Bisher kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen. Im August 2013 ergänzte die STIKO ihre Impfeempfehlungen für die Influenza um den Hinweis, dass Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis einschließlich 17 Jahren mit einer TIV oder LAIV geimpft werden können, sofern keine Kontraindikation gemäß der Fachinformation besteht. Bei Kindern im Alter von zwei bis einschließlich sechs Jahren sollte hierbei LAIV bevorzugt angewendet werden.

Nach einer durchgemachten Influenzainfektion besteht zwar im Allgemeinen ein Schutz gegen den ursprünglichen Influenza-Erreger („Immungedächtnis“). Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der Influenzaviren lässt sich hieraus aber kein zuverlässiger Schutz vor jährlich bzw. saisonal wiederkehrenden Neuinfektionen ableiten – was analog auch für den Impfschutz gilt. Daher muss die Influenzaschutzimpfung jährlich wiederholt werden. Kinder werden sowohl hinsichtlich ihrer eigenen Krankheitslast als auch hinsichtlich ihrer Rolle bei der Verbreitung von Influenza in andere Altersgruppen hinein als besonders wichtige Zielgruppe für eine Influenzaschutzimpfung angesehen. Da sich Influenzaepidemien nicht

zeitgleich über alle Altersstufen ausbreiten, sondern vornehmlich zunächst Kinder betreffen, könnte eine allgemeine Impfung von Kindern einen zusätzlichen wünschenswerten Effekt in Bezug auf einen „Herdenschutz“ erbringen.

Die Influenza und ihre Folgen haben somit eine hohe Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, da vermehrt Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden, die entsprechende Kosten für das deutsche Gesundheitssystem verursachen. Krankheitskostenanalysen der Influenza für Deutschland sind allerdings schwer durchführbar, da Ausbreitung und Krankheitslast saisonal stark variieren. Ein wesentliches gesundheitspolitisches Ziel ist die Verringerung der Influenza-bedingten Krankheitslast. Hierfür könnten unter anderem eine möglichst gute Wirksamkeit verfügbarer Impfstoffe sowie die Erzielung hoher Durchimpfungsraten bei relevanten Zielgruppen von entscheidender Bedeutung sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, verschiedene Forschungsfragen zur Impfung von Kindern mit LAIV zu beantworten – aus medizinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

## Methodik

Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer umfangreichen systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Hierfür wurde eine Suchstrategie sowie Ein- bzw. Ausschlusskriterien nach Vorgaben des DIMDI für alle Bereiche (Medizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie sowie Ethik, Soziales und Juristik/ESR) erarbeitet. Die Suchbegriffe bzw. deren Verknüpfungen wurden von den Autoren in mehreren Durchläufen detailliert erarbeitet (siehe Anhang 1). Eine Recherche nach „grauer Literatur“ erfolgte nicht.

Die gefundene Literatur wurde zunächst auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien anhand Titel und Abstract durchgesehen und die verbleibenden Quellen anschließend anhand der Volltexte bewertet. Die Durchsicht erfolgte von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern. Für die Auswahl der Literatur wurden Kriterien nach dem PICO-(Population-Intervention-Comparison-Outcome)-Schema [2] definiert und durch weitere Vorgaben zu Studientyp und Setting ergänzt (Anhang 2). Die danach noch eingeschlossenen Quellen wurden in strukturierter Form inhaltlich ausgewertet und mittels anerkannter Standards zur Bewertung wissenschaftlicher Arbeiten bewertet. Das Flussdiagramm zur Recherche befindet sich in Anhang 3.

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur wurden für die Bewertung der medizinischen und epidemiologischen Studien die Checklisten der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* [3] herangezogen. Zur Evidenzbewertung der medizinischen und epidemiologischen Artikel wurde zusätzlich die von der *Scottish Intercollegiate Guidelines*

Network (SIGN) Grading Review Group entwickelte Klassifizierung verwendet [4]. Die eingeschlossenen Berichtserstattungen über Studien wurden entsprechend der Evidenzgrade eingeteilt. Die höchste Bewertung (1++) wurde Primärstudien nur dann zugesprochen, wenn diese die strengen Qualitätsanforderungen an eine pivotale Studie im Sinne der *European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* [5] erfüllten. Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen ökonomischen Studien orientiert sich an den *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment* [6] sowie der *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations* [7].

Abschließend wurden die methodischen Aspekte bzw. die Ergebnisse der eingeschlossenen Literatur umfangreich dargestellt. Die Ergebnisdarstellung wurde vereinheitlicht, um eine auszugswise Erfassung, wie sie für den HTA-Bericht zur Übersicht und Vergleichbarkeit der Studien erforderlich ist, zu ermöglichen. Mit der verbleibenden Literatur wurden die folgenden Forschungsfragen beantwortet:

## Medizinische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Efficacy*) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?
- Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?

Zur Beantwortung der Fragestellung zur Wirksamkeit von LAIV wurde primär der Endpunkt laborbestätigter Influenza-Erkrankungen herangezogen; als ergänzende Endpunkte wurden weitere, direkt patientenrelevante Endpunkte wie z.B. Otitis Media dargestellt.

## Epidemiologische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Effectiveness*) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdschutz)?

- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

## Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr generell zu beurteilen?
- Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?
- Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?
- Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?

## Ethische/soziale/juristische Forschungsfragen

- Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arzthinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?
- Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach einem allgemeinen Impfschutz (Herdschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfentscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?
- Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?
- Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?

## Ergebnisse der Literaturrecherche

Auf der Grundlage der beschriebenen Suchstrategie wurden in der systematischen Literaturrecherche identifiziert: 375 medizinische Treffer, 1.228 Treffer zum Themenbereich Epidemiologie, 474 ökonomische Veröffent-

lichungen und 411 Treffer im Bereich ESR (Abbildung Suchverlauf und Ergebnisse im Anhang 3 und Anhang 4). Insgesamt 37 Studien wurden in die Bewertung des medizinischen Teils (siehe Tabelle A4-1, Tabelle A4-2 und Tabelle A4-3 im Anhang 4), 16 Studien in der Bewertung des epidemiologischen Teils (siehe Tabelle A4-4, Tabelle A4-5 und Tabelle A4-6 im Anhang 4), 27 Studien in die Bewertung des gesundheitsökonomischen Teils (siehe Tabelle A4-7, Tabelle A4-8 und Tabelle A4-9 im Anhang 4) und 7 Studien für die Bewertung des ESR-Teils eingeschlossen [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

## Beantwortung der Forschungsfragen

### Medizinische Forschungsfragen

- **Wie ist die Wirksamkeit (Efficacy) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?**

Die Wirksamkeit (*Efficacy*) wurde im Rahmen dieses HTA primär in Bezug auf die Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen erfasst. RCT belegen diesbezüglich, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zum 18. Lebensjahr sowohl Placebo als auch TIV hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist. Es wurden keine Wirksamkeitsstudien mit Kindern im Alter von <6 Monaten identifiziert.

Zur differenzierten Charakterisierung der Evidenzlage dieser Aussage muss dabei die Zielpopulation (Allgemeinbevölkerung versus Kinder mit Asthma) und die Altersgruppe berücksichtigt werden (Tabelle 1):

- Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis  $\leq 7$  Jahren ist LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen. Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bzw. zu TIV gegen eine laborbestätigte Influenza beträgt ca. 80% bzw. ca. 50%. Die Evidenzlage ist sowohl für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium), wie auch für Kinder mit Asthma als hoch einzuschätzen.
- Bei Kindern im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren (=18. Lebensjahr) ist LAIV der Impfung mit TIV überlegen. Im Vergleich zu Placebo lagen keine Studien vor. Die Wirksamkeit im Vergleich zu TIV betrug ca. 32%. Die Evidenz für diese Aussage stammt aus einer randomisierten, offenen Studie, die über eine Influenzasaison bei Kindern mit Asthma durchgeführt wurde [15]. Die Evidenzlage für Kinder mit Asthma ist daher als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis  $\leq 7$  Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kinder mit Asthma im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von  $>7$  bis 17 Jahren wirksam. Da es sich hierbei aber um indirekte Evidenz handelt, ist die Evidenzlage für diese Aussage als gering einzustufen (Tabelle 1, [16], [17]).
- **Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?**

LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich. Häufigste Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen auf

**Tabelle 1: Ausmaß der aus RCT abgeleiteten Evidenz zur Wirksamkeit von LAIV (im Vergleich zu Placebo oder TIV), gemessen als Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen**

Zielpopulation	Altersgruppe	
	Von 6 Monate bis ≤7 Jahre	>7 bis 17 Jahre
Kinder aus der Allgemeinbevölkerung <sup>1</sup>	hoch <sup>+</sup> (7 Studien; 10 Influenzasaisons)	gering* (n=0 Studien)
Kinder mit Asthma	hoch <sup>+</sup> (2 Studien <sup>2</sup> ; 2 Influenzasaisons)	moderat* (1 Studie; 1 Influenzasaison)

<sup>+</sup>direkte Evidenz (fett gedruckt); \*indirekte Evidenz (kursiv gedruckt). Siehe Beschreibung im Text.  
<sup>1</sup>Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium für diese Studien (konnten aber bei einzelnen Studienteilnehmern durchaus vorliegen). Das von Ashkenazi *et al.* (2006) [16] definierte Einschlusskriterium (mindestens zwei Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 12 Monate) wurde als kompatibel mit dem Begriff Allgemeinbevölkerung eingeschätzt, da dieses Kriterium für die Altersgruppe der eingeschlossenen Kinder (von sechs bis 71 Monaten) nicht auf das Vorliegen einer wesentlichen Begleiterkrankung hinweist.  
<sup>2</sup>Subgruppenanalyse der Kinder mit Asthma, berichtet in Ambrose *et al.* (2012) [17]

den Impfstoff (Rhinorrhoe/Rhinitis/verstopfte Nase) sowie allgemeine Reaktogenitätszeichen (wie z.B. Fieber, erniedrigter Appetit, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit). In den eingeschlossenen Studien fanden sich für diese Altersgruppe keine Unterschiede in der Häufigkeit von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen führten (sofern berichtet). Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

Es liegen Hinweise aus einer Studie vor [18], dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis elf Monaten im Vergleich zu TIV zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie zu einer erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führt. Aus derselben Studie liegen Hinweise vor, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis 24 Monaten zu einer erhöhten Rate akuten Giemens führt. Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt.

- **Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?**

**Geschlecht:** Es liegen Hinweise aus einer Meta-Analyse vor, dass die Wirksamkeit von LAIV bei weiblichen Geimpften höher sein könnte als bei männlichen; eine Überlegenheit von LAIV (gegenüber TIV und Placebo) wurde aber bei beiden Geschlechtern beobachtet (quantitative Interaktion).

**Alter:** Eine Subgruppenanalyse von vier Studien [19] zeigte für Kinder im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren eine konsistente Wirksamkeit von LAIV über den analysierten Altersbereich. Studien zur Frage, ob sich die Wirksamkeit im Altersbereich <6 Jahren von der Wirksamkeit im Altersbereich von sieben bis 17 Jahren unterscheidet, wurden nicht identifiziert. In Bezug auf Sicherheitsendpunkte ergaben zwei Studien Hinweise darauf, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter unter 24 Monaten, schlechter ist als bei älteren Kindern (höhere Rate an

akutem Giemen/reaktiven Atemwegserkrankungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache).

**Region:** Es liegen Hinweise vor, dass die Wirksamkeit von LAIV in den Studien im asiatischen Raum niedriger war als in anderen Regionen.

- **Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?**

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren ist eingeschränkt (siehe Beantwortung der ersten Forschungsfrage); hier wären zusätzliche Studien, insbesondere bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei die Untersuchung darstellen, ob eine Wirksamkeit bzw. Überlegenheit gegenüber Komparatoren über den gesamten Altersbereich (von sieben bis 17 Jahre) nachzuweisen ist oder ob Hinweise auf Interaktion mit Alter vorliegen.

Subgruppenanalysen der Studien von Ashkenazi *et al.* [16] und Belshe *et al.* [18] weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥24 Monaten mit mildem/moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher war, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation wären daher zusätzliche Studien wünschenswert. Ob für Kinder im Alter von zwölf bis 23 Monaten die Verträglichkeit der Impfung mit LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z.B. ansteigende Dosierung; Erstimpfung mit TIV, gefolgt von LAIV) verbessert werden kann, könnte ebenfalls durch zusätzliche Studien untersucht werden.

Vor kurzem wurde eine tetra- bzw. quadrivalente LAIV (LAIV-Q) in Deutschland zugelassen. Damit wird der geänderten WHO-Empfehlung zur Zusammensetzung der Influenza-Impfstoffe entsprochen. Ab der Impfsaison 2014/2015 wird LAIV-Q den bisherigen trivalenten Lebendimpfstoff (LAIV-T) komplett ersetzen. Er soll Schutz gegen

beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy*- und *Effectiveness*-Studien zur genaueren Untersuchung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

## Epidemiologische Forschungsfragen

- **Wie ist die Wirksamkeit (Effectiveness) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?**

In der überwiegenden Mehrzahl der ausgewerteten Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen als wirksam in der Prävention von Influenza. Die Effektstärke kann, gegenüber Nichtimpfung, mit etwa 10% geschätzt werden. Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass als Zielparameter in der Regel akute Atemwegsinfektionen gewählt wurden, die nicht nur durch Influenza, sondern auch durch eine Reihe anderer Erreger bedingt sein konnten. Eine in den eingeschlossenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV ist methodikbedingt nur mit Einschränkungen zu bewerten. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen, Besuch von Kindertagesstätten, häusliche Wohnsituation/Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt.

- **Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?**

In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien war LAIV sicher und gut verträglich. Es fanden sich keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von unerwünschten Effekten, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis infrage gestellt hätten. In den herangezogenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Unterschiede zwischen LAIV und TIV sind methodikbedingt nur eingeschränkt zu bewerten. Dies gilt insbesondere mit Blick auf Parameter, die für die Bewertung von unerwünschten Wirkungen herangezogen wurden, da sich diese zum Teil mit Symptomen von respiratorischen Infekten überschneiden.

Es fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante höhere Risiken unter LAIV als unter TIV. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Erkrankungen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen.

- **Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdenschutz)?**

In den Studien mit entsprechender Fragestellung konnte ein Herdenschutzeffekt bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen anhand einer Reduktion von *Medically Attended Acute Respiratory Illness* (MAARI)-Raten gezeigt werden. Dieser Schutz konnte bereits bei einer im Rahmen der jeweiligen Impfprogramme relativ geringen Impfquote bei Kindern, verglichen mit einer potenziell umfassenderen Impfquote im Rahmen einer allgemeinen Impfpflicht für Kinder, gezeigt werden. Diesen Effekt zu quantifizieren erscheint jedoch nicht möglich, da hier zu viele Einflussfaktoren (inklusive Altersstruktur, Frequenz des Kindertagesstätten- oder Schulbesuchs, Kontaktraten zwischen den Altersgruppen) berücksichtigt werden müssen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen, Besuch von Kindertagesstätten, häusliche Wohnsituation/Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt.

- **Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?**

**Wirksamkeit:** Ausweislich der ausgewerteten Studien bestehen Hinweise darauf, dass die Impfung von Kindern im Vorschulalter die höchste Effektstärke erreicht, und dass diese Effektstärke mit zunehmendem Alter abnimmt. Bezüglich weiterer Faktoren, wie etwa Geschlecht, Ethnie oder Gesundheitszustand/Komorbidität (soweit dies nicht die Anwendbarkeit von LAIV ausschließt) wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden.

**Sicherheit:** Obwohl die ausgewerteten Studien zum Teil in Altersgruppen differenzieren, lassen sich aufgrund der jeweiligen Intention (Vergleich zu TIV) bzw. Form der Ergebnisdarstellung kaum mögliche altersbezogene Unterschiede bezüglich unerwünschter Effekte unter Alltagsbedingungen ableiten. Es wurden auch keine Hinweise gefunden, dass die übrigen vorgenannten Faktoren einen Einfluss auf die Sicherheit von LAIV haben.

## Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- **Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr zu beurteilen?**

Sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern geht in den bewerteten Studien häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hochkosteneffektive Intervention beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen. Vereinzelt werden auch verhältnismäßig hohe

Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren.

- **Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?**

Der Einsatz von LAIV wird in einer Reihe von Studien als kostensparende oder kosteneffektive Intervention beurteilt [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. Jedoch kommen auch hier nicht alle Studien zu einheitlichen Ergebnissen. Die Impfung mit LAIV stellt im Vergleich zur Verwendung von TIV die kosteneffektivere Alternative dar. In einer der zu Grunde liegenden Studien, in der sowohl der Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV evaluiert werden, wird jedoch von einem gleichen Preis für LAIV und TIV auf TIV-Niveau ausgegangen.

- **Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?**

Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden.

- **Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?**

Keine der bewerteten gesundheitsökonomischen Studien liefert Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung von Ergebnissen aus anderen Ländern auf einen nationalen Kontext ist jedoch unter anderem aufgrund unterschiedlicher Versorgungsstrukturen als problematisch anzusehen. Daher besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern, die den deutschen Versorgungskontext in angemessener Weise berücksichtigen. Entsprechende Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

## Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen

- **Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arztinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?**

Die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen

scheinen bei der Impfscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern könnte es zudem bedeutsam sein, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird. Die wichtigsten Eigenschaften des Impfstoffes könnten für Kinder die Wirksamkeit sowie die Applikationsart sein. Eine Präferenz eines Großteils der Kinder zugunsten von LAIV gegenüber TIV könnte gegeben sein. Allerdings ist gerade in diesem Bereich die Aussagekraft der Studienlage sehr beschränkt, so dass für weitergehende Schlussfolgerungen Studien im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes durchgeführt werden sollten. Es zeigt sich insgesamt, dass das Verhalten des niedergelassenen Arztes einen großen Einfluss auf die Impfscheidung von Eltern bzw. Sorgeberechtigten zu haben scheint. Vor allem der niedergelassene Arzt ist die wesentliche Informationsquelle über Influenza-Impfstoffe. Arzttempfehlungen nehmen daher eine bedeutsame Rolle im Entscheidungsfindungsprozess ein. Aber auch andere, mit Kindern betraute Professionen, z.B. KiTa-Personal, kommunizieren ihre individuellen Ansichten zur Impfung mit den Eltern. Die Verfügbarkeit von solchen Informationen ist ein wesentlicher Treiber für eine Influenza-Impfscheidung. Informationen über das Erkrankungsrisiko, die Wirksamkeit, die Sicherheit, mögliche Nebenwirkungen, aber auch über positive Effekte für die Gesellschaft über einen Herdenschutz sind von großer Relevanz. Eltern bzw. Sorgeberechtigte, Kinder und Jugendliche aber auch Leistungserbringer sollten umfassend über verschiedene Medien aufgeklärt und Informationsmaterial sollte zur Verfügung gestellt werden.

- **Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz (Herdenschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?**

Ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung sind möglich. Ob Kinder und Jugendliche auch gegen den Elternwillen geimpft werden können, sollte daher jeweils unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes abgewogen werden, wobei Eingriffe in das Entscheidungsrecht der Eltern zunehmend mit dem Grad der Gefährdung des Kindeswohls geboten sein könnten. Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei der Fragestellung angemessen, ob auch gegen den individuellen Willen einer Person Impfungen zum Wohle der Gesellschaft bzw. zum Schutz anfälliger Personen angeordnet werden sollten. Eine konkrete Beantwortung dieser Fragestellung kann an dieser Stelle nicht vorgenommen

werden, sondern bedarf einer gesellschaftlichen Diskussion. Influenzaschutzimpfungen als Zwangsmaßnahme sollten allerdings sehr kritisch betrachtet und diskutiert werden. Vielmehr sollte über die Möglichkeit der Impfung und die Eigenschaften des Impfstoffes aufgeklärt und diskutiert werden, auf welchen Wegen die Impfung angeboten und der öffentliche Meinungsbildungsprozess beeinflusst werden kann.

- **Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?**

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Zudem sollte das Referenzpreissystem kritisch hinterfragt werden, da Wettbewerbsverzerrungen möglich sind. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versichertengemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohe Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist darüber hinaus nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da die STIKO bevorzugt LAIV bei zwei- bis sechsjährigen Kindern empfiehlt, sollte für diese Zielgruppe ein genereller Versorgungszugang aller GKV-Versicherten zu LAIV ermöglicht werden. Zukünftig sollte grundsätzlich diskutiert werden, ob sich der Preis von Impfstoffen mit einem zusätzlichen Nutzen nicht auch in einem höheren Preis niederschlagen kann.

- **Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?**

Aufklärungs- und haftungsrechtliche Fragestellungen spielen aufgrund der derzeit bestehenden STIKO-Empfehlung eine untergeordnete Rolle. Weitere wesentliche juristische Aspekte, die zu beachten sind, wurden nicht aufgeworfen. Allerdings ist zu beachten, dass ärztliche Leistungserbringer besonders hohe Maßstäbe an die Patienten- und Elternaufklärung anlegen müssen, wenn keine Indikation für die Impfung (nach STIKO-Empfehlung) für eine bestimmte Patientengruppe vorliegt. In diesem Fall könnten haftungsrechtliche Fragestellungen eine höhere Bedeutung erlangen.

## Diskussion

### Studiendesign der klinischen und epidemiologischen Studien

Die eingeschlossenen klinischen Studien zur Beantwortung der medizinischen Fragestellungen wiesen eine hohe bis sehr hohe interne Validität auf. Der in den Wirksamkeitsstudien gemessene primäre Wirksamkeitsendpunkt (Influenza-Erkrankungen, laborbestätigt durch PCR oder Viruskultur) war von hoher Qualität. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien waren angemessen und schränkten die Übertragbarkeit der klinischen Studien auf die Versorgungsrealität nicht ein. Bei Wirksamkeitsstudien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, erfolgte bei drei Studien [48], [49], [50] in der zweiten Impfsaison keine erneute Randomisierung der Studienteilnehmer. Dies kann insofern problematisch sein, weil die Teilnahme an dieser zweiten Studie durch die Effekte der Impfung in der ersten Studie beeinflusst sein kann (Nebenwirkungen, Auftreten von Influenza-Erkrankung in der ersten Saison) – die durch die Randomisierung erreichte Gleichverteilung der Eigenschaften der Studienteilnehmer ist daher nicht mehr garantiert. Als wesentlichste weitere methodische Limitation der eingeschlossenen RCT ist die bei einigen Studien fehlende Verblindung zu nennen.

Die Studientypen im epidemiologischen Teil waren erwartungsgemäß inhomogener, etwa in der Erhebung von Primärdaten einerseits versus in der Verwendung von Krankenkassendaten andererseits. Diese Inhomogenität der epidemiologischen Designs wird allerdings dadurch ausgeglichen, dass diese Studien in der Regel in der Versorgungsrealität stattfanden und somit die für einen HTA gewünschte Übertragbarkeit auf eine breite Anwendbarkeit einer Intervention erfüllen. Es ist anzunehmen, dass die Impfeffekte umso größer ausfallen konnten, je später der jeweilige Influenzaausbruch nach der Impfung stattfand; somit könnte der entsprechende Zeitabstand einen Verzerrungsfaktor darstellen.

### Altersgruppen in den klinischen Studien

Bei der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit sollten zwei Aspekte besonders berücksichtigt werden: das Alter der eingeschlossenen Kinder sowie die Charakteristika der Zielpopulation (insbes. „gesunde“ Kinder vs. Kinder mit relevanten Grunderkrankungen). Die eingeschlossenen klinischen Studien hatten meist auch strikte Altersbereiche der einzuschließenden Studienteilnehmer. Da Hinweise auf ein altersabhängiges Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum von LAIV existieren, können Ergebnisse aus derartigen Studien nicht ohne weiteres auf Kinder anderen Alters übertragen werden. Im Gegensatz zu den epidemiologischen Studien, wo die Impfeffekte in Influenzasaisons überwiegend bei gesunden Kindern im Alter von zumeist 18 Monaten bis 17 Jahren untersucht wurden, ist die Evidenzlage insbesondere zur (klinischen)

Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren eingeschränkt. Hier sind zusätzliche Studien, speziell bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei auf der Untersuchung einer potentiellen Interaktion der Wirksamkeit von LAIV mit dem Alter liegen. Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von  $\geq 24$  Monaten mit mildem/moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher ist, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation sind daher zusätzliche Studien wünschenswert. Zusätzlich könnte untersucht werden, ob für Kinder im Alter zwischen zwölf und 23 Monaten die Verträglichkeit von LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z.B. ansteigende Dosierung, Erstimpfung mit TIV gefolgt von LAIV) verbessert werden kann.

## Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Inwieweit Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in den verschiedenen kindlichen Altersgruppen untereinander vergleichbar sind, ist fraglich, da einige Studien ein relativ schmales Altersspektrum aufweisen, andere ein eher breites.

Für den deutschen Versorgungskontext liegen bisher keine Daten vor. Die meisten Studien wurden in den USA durchgeführt, die epidemiologischen Studien zumeist in unterschiedlichen Umfeldern der Allgemeinversorgung. Die epidemiologischen Studien überdecken zudem die Influenzasaisons 1998/1999 bis 2009/2010 und erfassen meist gesunde Kinder, teilweise jedoch auch Kinder mit chronischen Atemwegserkrankungen sowie in bestimmten Bereichen auch deren Haushaltsmitglieder. In diesen Studien wurde LAIV entweder im Vergleich zu TIV oder zu Nichtimpfung betrachtet. Zielparame-ter für die Wirksamkeit waren meist die Vermeidung akuter Atemwegserkrankungen bzw. ärztlich behandelter akuter Atemwegserkrankungen. Hinsichtlich der Sicherheit wurden ärztlich behandelte unerwünschte Ereignisse bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV sollte daher mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden.

## Einfluss des Herdenschutzeffektes

In der ausgewerteten Literatur besteht Übereinstimmung darin, dass eine gezielte Influenzaschutzimpfung von Kindern relevant zur Minderung der Krankheitslast (Reduktion MAARI-Raten) in höheren Altersgruppen beitragen kann. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen berücksichtigt. Somit besteht die Möglichkeit der Verzerrung.

## Kosteneffektivität und Zugang zur Impfleistung

Die überwiegende Anzahl der gesundheitsökonomischen Studien bewertet die Influenzaschutzimpfung von Kindern als kostensparende oder hoch-kosteneffektive Intervention. Relevante Einflussfaktoren sind insbesondere die Wahl der Perspektive, der Impfstoffpreis und die Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte. Es liegt kein Modell für den deutschen Versorgungskontext vor, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert. Es besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Eine entsprechende Studie sollte auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versicherungsgemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohe Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und eine Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da bei zwei- bis sechsjährigen Kindern bevorzugt die Verwendung von LAIV von der STIKO empfohlen wird, sollte für diese Zielgruppe folglich ein genereller Versorgungszugang aller gesetzlich Krankenversicherten zu LAIV ermöglicht werden. Aktuell diskutiert der Deutsche Ethikrat die ethischen Dimensionen von Pflichtimpfungen [51].

## Methodik

### Literaturrecherche

Auch wenn die Suchbegriffe bzw. deren Verknüpfungen in mehreren Durchläufen detailliert erarbeitet wurden, kann es möglich sein, dass relevante Suchbegriffe nicht einbezogen wurden, was die Sensitivität der Recherche beeinträchtigt. Ebenso zu nennen wären Verzerrungen durch Sprachen („*language bias*“) – Publikationen in anderen Sprachen als Englisch oder weiteren globalen Hauptsprachen werden zum Teil nicht abgebildet oder zumindest nicht mit Abstract erfasst – oder Verzerrungen durch ergebnisabhängige Publikation („*publication bias*“) – veröffentlicht werden bevorzugt Artikel, die positive oder „signifikante“ Ergebnisse einer neuen Intervention darstellen.



## Literaturauswahl

Der erste Auswahlsschritt, anhand der Titel und Abstracts, eröffnet naturgemäß die Möglichkeit der Beeinträchtigung der Sensitivität, indem gegebenenfalls relevante Artikel nicht als solche identifiziert werden. Trotz des Einsatzes zweier Gutachter wären auch in der späteren Volltextauswahl Missklassifikationen möglich, welche zu einem ungerechtfertigten Ein- oder Ausschluss einzelner Studien geführt haben könnten. Hier stehen die Ersteller einer systematischen Übersicht vor einem klaren Dilemma: einerseits soll soviel wie möglich an relevanter Literatur aufgespürt werden, andererseits zeigt die Treffermenge (ca. 2.500 Artikel), dass mit den gegebenen Mitteln eine Auswertung anhand aller Volltexte logistisch nicht darstellbar gewesen wäre.

## Literaturbewertung

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur entschied sich die Arbeitsgruppe für anerkannte Checklisten. Der Vorteil solch breiter anwendbarer Instrumente liegt in der einheitlichen Struktur. Der Nachteil ist möglicherweise die unzureichende Bewertung von einzelnen Studiencharakteristika, welche mit spezifischeren Instrumenten gegebenenfalls besser erfasst werden können.

## Literaturauswertung

Der Wunsch nach Vereinheitlichung und griffiger Darstellung der prinzipiell verfügbaren Details führt zu einem potenziellen Verlust an Details. Dem steht jedoch der Mehrwert einer systematischen Übersicht gegenüber. Unabhängig von methodischen oder ergebnisbezogenen Details können so wesentliche Trends der Auswirkung einer Intervention gezeigt werden.

## Schlussfolgerung

Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte, insbesondere bei älteren Personengruppen, erwartet werden. Wie bei Impfungen allgemein ist die Erzielung hoher Durchimpfungsraten von wesentlicher Bedeutung, um dieses Ziel zu erreichen. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosteneffektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung von gesundheitsökonomischen Studien zu den

Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Solche Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung berücksichtigen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegenüber einer umfassenden Impfbereitschaft, insbesondere im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung, erforderlich.

Der vorliegende HTA-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.

Vor kurzem wurde LAIV auch als tetravalenter Impfstoff in Deutschland zugelassen. Er soll Schutz gegen beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy*- und/oder *Effectiveness*-Studien zur genaueren Bewertung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

## Anmerkungen

## Interessenkonflikte

Die Erstellung dieses HTA-Berichtes wurde finanziell unterstützt durch eine Forschungszuwendung der AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183 in 22880 Wedel an die Herescon GmbH. Die Autoren hatten die volle inhaltliche und formale Kontrolle über die Erstellung des HTA-Berichtes.

## Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

1. hta000119-Anhang1.pdf (70 KB)  
Suchbegriffe
2. hta000119-Anhang2.pdf (124 KB)  
Ein- und Ausschlusskriterien
3. hta000119-Anhang3.pdf (71 KB)  
Flussdiagramm der Literaturrecherche
4. hta000119-Anhang4.pdf (246 KB)  
Eingeschlossene Studien in den Abschnitten

## Literatur

1. Buda S, Köpke K, Prahm K, Schweiger B, Wedde M, Duwe S, Buchholz U, an der Heiden M, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Berlin: Robert Koch Institut; 2013 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
2. Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>

3. Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. *Value Health*. 2009 Jun;12 Suppl 2:S20-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00555.x
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug;323(7308):334-6. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334
5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31-05-2001. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf)
6. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355-71. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00006
7. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.
8. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, Beusterien KM, Divino VM, Toback SL, Sasané M, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(8):1448-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.020
9. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011 Jun;29(26):4334-40. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.018
10. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Divino VM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parent preferences for pediatric influenza vaccine attributes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Apr;50(4):338-47. DOI: 10.1177/0009922810391247
11. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355(24):2523-32. DOI: 10.1056/NEJMoa055414
12. Penfold RB, Rusinak D, Lieu TA, Shefer A, Messonnier M, Lee GM. Financing and systems barriers to seasonal influenza vaccine delivery in community settings. *Vaccine*. 2011 Dec;29(52):9632-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.041
13. Schuller KA, Probst JC. Factors associated with influenza vaccination among US children in 2008. *J Infect Public Health*. 2013 Apr;6(2):80-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.12.001
14. Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface*. 2012 Sep;9(74):2234-43. DOI: 10.1098/rsif.2012.0115
15. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Øymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heininguer U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B; CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):860-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf
16. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühn J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):870-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85
17. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2549-57. DOI: 10.1007/s10096-012-1595-9
18. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(7):685-96. DOI: 10.1056/NEJMoa065368
19. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010 May;4(3):141-5. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00124.x
20. Chen SC, Liao CM. Cost-effectiveness of influenza control measures: a dynamic transmission model-based analysis. *Epidemiol Infect*. 2013 Dec;141(12):2581-94. DOI: 10.1017/S0950268813000423
21. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):973-6. DOI: 10.1542/peds.106.5.973
22. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001 Jul;19(30):4204-13. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00160-8
23. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, Bianchi C, Colombo GL, Principi N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006 Jan;24(5):629-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.054
24. Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy*. 2001 Jun;56(3):215-34.
25. Giglio N, Gentile A, Lees L, Micone P, Armoni J, Reygrobellet C, Crépey P. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):312-22. DOI: 10.4161/hv.18569
26. Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):807-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.031
27. Hibbert CL, Piedra PA, McLaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine*. 2007 Nov;25(47):8010-20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.018
28. Lee BY, Tai JH, McGlone SM, Bailey RR, Wateska AR, Zimmer SM, Zimmerman RK, Wagner MM. The potential economic value of a 'universal' (multi-year) influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 May;6(3):167-75. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00288.x
29. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, Cho I, Marcy SM, Iacuzio D, Belshe RB. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E24.
30. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3(1):14-22. DOI: 10.4161/hv.3.1.3657
31. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine*. 2005 Jan;23(8):1004-14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.040

32. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr;25(16):3233-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.038
33. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the cost-effectiveness of influenza vaccination in children: methodological choices and seasonal variability. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):693-702. DOI: 10.1007/s40273-013-0060-7
34. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013 Jan;31(6):927-42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.010
35. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1548-58. DOI: 10.3201/eid1210.051015
36. Salleras L, Navas E, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Garrido P, Asenjo MA, Torner N. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May;27(25-26):3454-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.01.053
37. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006 Jun;24(23):4934-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.03.057
38. Schmier J, Li S, King JC Jr, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008 Mar-Apr;27(2):w96-104. DOI: 10.1377/hlthaff.27.2.w96
39. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine*. 2006 May;24(19):4222-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.12.036
40. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-98. DOI: 10.2147/CEOR.S33444
41. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
42. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*. 2005 Jan;23(10):1284-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.08.044
43. Yoo BK, Humiston SG, Szilagyi PG, Schaffer SJ, Long C, Kolasa M. Cost effectiveness analysis of elementary school-located vaccination against influenza - results from a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2013 Apr;31(17):2156-64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.02.052
44. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_204\\_Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_partII.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf)
45. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_204Cs\\_Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_partII.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf)
46. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, Rousculp MD, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine*. 2008 Jun;26(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.03.046
47. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, Lieu TA. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):112-8. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.182
48. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998 May;338(20):1405-12. DOI: 10.1056/NEJM199805143382002
49. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):365-71. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819219b8
50. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2298-312. DOI: 10.1542/peds.2006-0725
51. Ethikrat. Pflichtimpfungen - ja oder nein? Gerechte Gesundheit. Berlin: Presseagentur Gesundheit; 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/archiv/detail/news-eintrag/2014/1343.html>
52. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):168-75. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)70097-7
53. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May;19(5 Suppl):S66-71. DOI: 10.1097/00006454-200005001-00010
54. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine*. 2000 Mar;18(18):1902-9. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00419-3
55. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, Mendelman PM, Cordova J, Belshe RB. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):662-72. DOI: 10.1542/peds.110.4.662

56. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Jul;15(7):1042-53. DOI: 10.1128/CVI.00397-07
57. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, Tantracheewathorn T, Schmitt HJ, Lau YL, Bowonkiratikachorn P, Tam JS, Lee BW, Tan KK, Pejcz J, Cha S, Gutierrez-Brito M, Kaltenis P, Vertruyen A, Czajka H, Bojarskas J, Brooks WA, Cheng SM, Rappaport R, Baker S, Gruber WC, Forrest BD. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010 Feb;28(6):1566-74. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.054
58. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanam KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD; Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul;26(7):619-28. DOI: 10.1097/INF.0b013e31806166f8
59. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb;23(2):138-44. DOI: 10.1097/01.inf.0000109392.96411.4f
60. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, Walker RE, Gruber WC, Forrest BD. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009 Sep;27(40):5472-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.002
61. Halasa N, Englund JA, Nachman S, Weinberg GA, Huber VC, Allison K, Dubovsky F, Yi T, McCullers JA, Flynn PM. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine*. 2011 May;29(24):4110-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.03.097
62. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, Newman F, Belshe RB, Kovacs A, Deville JG, Jelonek M; HIV Influenza Study Group. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1124-31. DOI: 10.1097/00006454-200112000-00006
63. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, Marshall H, Richmond P, Yogev R, Cordova J, Cho I, Mendelman PM; LAIV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):508-16. DOI: 10.1542/peds.2007-1064
64. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, Cordova J, Holmes SJ, Mendelman PM. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jan;21(1):44-8. DOI: 10.1097/00006454-200201000-00010
65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, O'Neill R, Georgiu A, Gruber W, Mendelman PM, Forrest B; CAIV-T Transmission Study Group. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jul;25(7):590-5. DOI: 10.1097/01.inf.0000220229.51531.47
66. Vesikari T, Karvonen A, Smith HM, Dunning A, Razmpour A, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e568-73. DOI: 10.1542/peds.2007-1405
67. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Aug;20(8):740-6. DOI: 10.1097/00006454-200108000-00005
68. Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis*. 2011 Sep;204(6):845-53. DOI: 10.1093/infdis/jir436
69. Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, Nowak B, Weinberg A. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008 Aug;26(33):4210-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.054
70. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE; CAIV-T Study Group. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4001-8. DOI: 10.1128/AAC.00517-07
71. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):745-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825687b0
72. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM Jr, Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jan;158(1):65-73. DOI: 10.1001/archpedi.158.1.65
73. Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, Glezen WP. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug;158(4):305-11.
74. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Schmotzer B, Fewlass C, Herschler GB, Glezen WP. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007 May;25(20):4038-45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.060
75. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005 Feb;23(13):1540-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.025

76. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, Zimmerman N, Glezen WP. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e553-64. DOI: 10.1542/peds.2006-2836
77. King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, Hoffmaster M, Rubin J, Tsai T, Ruff E; SchoolMist Study Group. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e868-73. DOI: 10.1542/peds.2005-1301
78. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu Y, Lott J, Patterson L, Edwards KM, Griffin MR. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009 May;27(20):2695-700. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.043
79. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Glezen WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):444-52. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181660c2e
80. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, Kozinetz C, Hessel C, Glezen WP. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e397-407. DOI: 10.1542/peds.2004-2258
81. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012 Apr;30(19):2989-98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.039
82. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health*. 2009 Jul;45(1):91-4. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.12.010
83. Tennis P, Toback SL, Andrews E, McQuay LJ, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine*. 2011 Jul;29(31):4947-52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.113
84. Tennis P, Toback SL, Andrews EB, McQuay LJ, Ambrose CS. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine*. 2012 Sep;30(42):6099-102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.031
85. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Baxter R. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine*. 2013 Apr;31(14):1812-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.055
86. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4

**Korrespondenzadresse:**

Ulrike Theidel

Herescon GmbH, Health Economic Research & Consulting,  
Lange Laube 31, 30159 Hannover, Deutschland  
theidel@herescon.com

**Bitte zitieren als**

Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank M, Mittendorf T, Theidel U. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technol Assess*. 2014;10:Doc03. DOI: 10.3205/hta000119, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001199

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

**Veröffentlicht:** 30.10.2014

**Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta474\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2014 Andersohn et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.