



(18207) FSME IMMUN JUNIOR, Pfizer AG

Änderung der Limitierung von FSME IMMUN JUNIOR per 1. Juli 2024

1 Zulassung Swissmedic

FSME IMMUN JUNIOR wurde von Swissmedic per 10. Oktober 2003 (Datum Erstzulassung) mit folgender Indikation zugelassen:

„FSME-Immun 0.25 ml Junior dient zur aktiven (prophylaktischen) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern vom voll-enden 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten (v.a. Wald und Unterholz) aufhalten.

*Hinsichtlich der Notwendigkeit, der Nutzen/Risiko-Abwägung, des Zeitpunktes und der Intervalle der Impfung wird auf die offizielle Impfeempfehlung (**empfohlen ab 6 Jahren, in individuellen Fällen bereits ab 1 Jahr**) verwiesen. Impfeempfehlungen, gemäss dem aktuellen Schweizerischen Impfplan sind zu beachten.*

Ab dem vollendeten 16. Lebensjahr soll der FSME-Impfstoff für Erwachsene (FSME-Immun CC) verwendet werden.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„FSME-Immun 0.25 ml Junior dient zur aktiven (prophylaktischen) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern vom vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten (v.a. Wald und Unterholz) aufhalten.

*Hinsichtlich der Notwendigkeit, der Nutzen/Risiko-Abwägung, des Zeitpunktes und der Intervalle der Impfung wird auf die offizielle Impfeempfehlung (**empfohlen ab 3 Jahren, in individuellen Fällen bereits ab 1 Jahr**) verwiesen. Impfeempfehlungen, gemäss dem aktuellen Schweizerischen Impfplan sind zu beachten.*

Ab dem vollendeten 16. Lebensjahr soll der FSME-Impfstoff für Erwachsene (FSME-Immun CC) verwendet werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

FSME IMMUN JUNIOR enthält den Virus FSME inactivatum (Stamm Neudörfli).

Die Impfung besteht aus einer Injektionssuspension von gereinigten, auf Hühnerembryonalzellen (SPF-Eier) gezüchteten und danach inaktivierten FSME-Viren. FSME-Immun 0.25 ml Junior bietet Schutz gegen alle in Europa vorkommenden FSME-Virusstämme.¹

Inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe) enthalten, entsprechend ihrer Bezeichnung, nur abgetötete Krankheitserreger, die sich nicht mehr vermehren können, oder auch nur Bestandteile der Erreger. Diese werden vom Körper als fremd erkannt und regen das körpereigene Abwehrsystem zur Antikörperbildung an, ohne dass die jeweilige Krankheit ausbricht. Der Immunschutz durch Totimpfstoffe hält meist nur einige Jahre an und muss dann gegebenenfalls aufgefrischt werden.

Krankheit FSME

Die Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR bietet nach erfolgter Grundimmunisierung einen 95-98% Schutz gegen die in Europa derzeit bekannten FSME-Virusstämme. Die FSME ist eine durch das FSME-Virus ausgelöste Erkrankung, die mit grippeähnlichen Symptomen, Fieber und bei einem Teil der Patienten mit einer Meningoenzephalitis, der Entzündung von Gehirn und Hirnhäuten, verläuft. Beim Grossteil der infizierten Personen treten jedoch keine Krankheitsanzeichen auf.

Die Übertragung des FSME-Virus erfolgt durch einen Zeckenbiss (Speichel der Zecke) oder selten durch unpasteurisierte Milchprodukte.

Die FSME ist klar von der Lyme-Borreliose abzugrenzen, welche durch das Bakterium *Borrelia burgdorferi* verursacht wird, dessen Übertragung ebenfalls durch einen Zeckenstich erfolgt.

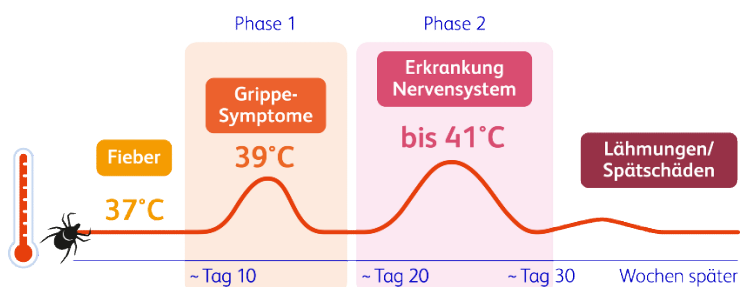
Da es derzeit keine kausale Behandlung für die Krankheit gibt, sind Barrieremethoden wie das Tragen von Schutzkleidung, das Auftragen von Repellentien sowie die vorbeugende Impfung die einzigen Möglichkeiten sich von einer Übertragung des FSME-Virus zu schützen.

Impfstoffalternative

In der Schweiz sind zwei Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen die FSME für Kinder auf dem Markt erhältlich: FSME IMMUN JUNIOR (Pfizer) ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-16 Jahren indiziert, während ENCEPUR N KINDER (Bavarian Nordic) für Kinder im Alter von 1-11 Jahren indiziert ist.

Typischer Krankheitsverlauf bei Erwachsenen

Abbildung 1: Typischer Krankheitsverlauf bei Erwachsenen einer FSME²



In einer ersten Phase (7-10 Tage nach Übertragung der FSME Viren) kommt es zu grippeartigen Symptomen wie hohes Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Gliederschmerzen.

Auf die erste Phase folgt ein fieberfreies und symptomfreies Intervall.

Ab dem 20. Tag nach der Übertragung der FSME Viren erfolgt wieder ein Fieberanstieg, welches den Eintritt in die zweite Phase der Erkrankung markiert. Diese zweite Fieberperiode ist weitaus schwerwiegender als die erste Phase und betrifft das zentrale Nervensystem mit Symptomen einer Meningitis (z. B. Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit) oder einer Enzephalitis (z. B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit, sensorische Störungen und/oder motorische Abnormitäten wie Lähmungen) oder Meningoenzephalitis und deren Folgeerscheinungen (schwere Bewusstseinsstörungen, Lähmungen der Extre-

¹ Swissmedic Fachinformation (Zugriff 09.04.2024)

² <https://www.pfizerpro.de/therapiegebiete/fsme/fsme-im-ueberblick/symptome-der-fsme> (Zugriff 09.04.2024)

mitäten und Lähmungen der Atemmuskulatur). Nicht alle mit FSME infizierten Personen durchlaufen den gesamten Krankheitsverlauf. In etwa 65 % (2 von 3 Infizierten) der Fälle bleibt die Infektion stumm (keine Symptome), obwohl eine Virämie nachgewiesen werden kann.

Nur 20 bis 30 % der FSME-Infizierten der mit dem FSME-Virus Infizierten treten in die zweite Phase der Erkrankung ein.³ In zirka 1 % der Fälle mit neurologischen Symptomen führt die Krankheit zum Tod.⁴

Krankheitsverlauf der FSME bei Kindern

Die Symptome bei Kindern sind in der Regel milder und unspezifischer als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Betroffene Kinder haben jedoch ein hohes Risiko an Residualsymptomen zu leiden (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Gedächtnisprobleme, Konzentrationsprobleme).

Die Häufigkeit von Lähmungen und Paresen bei FSME im Kindesalter (2%) ist niedriger als bei Erwachsenen (10%).⁵

Standard of Care

Es gibt keine kausale Therapie der FSME. Die vorbeugende Impfung ist neben Verhaltensmaßnahmen die einzige Möglichkeit sich von einer Übertragung des FSME-Virus zu schützen.

Studie 1

Pöllbauer E.M. et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. Vaccine 28 (2010) 4680–4685.

Design

Einfach verblindete, multizentrische, randomisierte, zweiarmige, kontrollierte Phase III klinische Studie.

Stratifiziert wurde nach Alter:

1-2 Jahre

3-6 Jahre*

7-11 Jahre

*Relevant für vorliegendes Dossier

303 Kinder im Alter zwischen 1- 11 Jahren wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1 eingeteilt und erhielten entweder FSME IMMUN JUNIOR oder ENCEPUR N KINDER für die ersten zwei Impfungen. Der Abstand zwischen den Impfungen betrug 28±3 Tage.

Das Ziel der Studie war es, die Immunogenität und die Sicherheit zwischen den beiden FSME Impfstoffen FSME IMMUN JUNIOR und ENCEPUR N KINDER nach zwei verabreichten Impfungen zu untersuchen.

Intervention

Die Teilnehmer jeder Altersgruppe wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder FSME IMMUN JUNIOR (N=150) oder ENCEPUR N KINDER (N=152) für die erste und zweite Impfung zugeteilt.

Anzahl Kinder FSME IMMUN JUNIOR (n=150)		Anzahl Kinder ENCEPUR N KINDER (n=152)	
1-2 Jahre	50	1-2 Jahre	50
3-6 Jahre	51	3-6 Jahre	51
7-11 Jahre	49	7-11 Jahre	51

Blutproben wurden vor der ersten Impfung und 28±3 Tage nach der zweiten Impfung abgenommen.

³ Clinical Overview, FSME IMMUN JUNIOR

⁴ [Frühsummer-Meningoenzephalitis \(FSME\) \(admin.ch\)](#) (Zugriff 09.04.2024)

⁵ Clinical Overview, FSME IMMUN JUNIOR

Um die unerwünschten Wirkungen zu dokumentieren (bis und mit 6 Tage nach der Impfung) wurde ein Tagebuch geführt. Die Körpertemperatur wurde oral (bei Kindern ≥ 3 Jahre) oder rektal (bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von < 3 Jahren) einmal pro Abend von dem Tag der Impfung bis zum 6. Tag nach der Impfung gemessen.

Die demografischen Merkmale aller Altersgruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Grösse in beiden Impfstoffstudien Gruppen ausgewogen.

Fragestellung

Die Fragestellung der Studie bestand darin, zu zeigen, dass 28 Tage nach der zweiten Impfung die Seropositivität von FSME IMMUN JUNIOR der von ENCEPUR N KINDER nicht unterlegen war (noninferior).

Um dieses Ziel zu bewerten, wurde die Seropositivitätsrate 28 Tage nach der zweiten Impfung mittels einem Neutralisationstest (NT) zwischen den beiden Studien Gruppen verglichen.

Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf -10% festgelegt und die Hypothese mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2.5% getestet.

Zusätzlich wurden Punktschätzungen und exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle für alle Immunogenitätspunkte und für alle Altersgruppen berechnet.

Resultate

Seropositivität nach der 2. Impfung FSME IMMUN JUNIOR:

1-2 Jahre: 100%

3-6 Jahre: 100%

7-11 Jahre: 100%

Seropositivität nach der 2. Impfung ENCEPUR N KINDER:

1-2 Jahre: 100%

3-6 Jahre: 95.5%

7-11 Jahre: 97.6%

Mit diesen Resultaten ist gezeigt, dass FSME IMMUN JUNIOR nicht unterlegen in Bezug auf die Seropositivität gegenüber ENCEPUR N KINDER ist.

Weitere Resultate

Das geometrische Mittel (GM) der Antikörperreaktion, gemessen durch einen NT nach der zweiten Impfung war deutlich höher bei Kindern die mit FSME-IMMUN JUNIOR geimpft wurden als bei Kindern, die mit ENCEPUR N KINDER geimpft wurden.

GM der Antikörperreaktion bei FSME-IMMUN JUNIOR nach der 2. Impfung:

1-2 Jahre: 247.2

3-6 Jahre: 267.9

7-11 Jahre: 197.2

GM der Antikörperreaktion bei ENCEPUR N KINDER nach der 2. Impfung:

1-2 Jahre: 151.7

3-6 Jahre: 98.2

7-11 Jahre: 109.2

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Impfungen beider Hersteller wurden bei allen Altersgruppen gut vertragen. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden registriert. Bei Probanden, die FSME-IMMUN JUNIOR erhielten, waren die lokalen Nebenwirkungen an der Einstichstelle signifikant niedriger, während systemische Reaktionen und Fieber in beiden Impfstoffgruppen vergleichbar niedrig waren.

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen nach der ersten Impfung bei beiden Impfungen häufiger als nach der zweiten Impfung.

Genauere Informationen betreffend die Sicherheit der beiden Impfstoffe sind in untenstehender Tabelle aufgelistet.

Age group	Treatment group	After first vaccination		After second vaccination	
		n/N (%)	95% C.I. ^a	n/N (%)	95% C.I. ^a
Fever with onset within 7 days					
1-2 years	Encepur® Children	9/50 (18.0%)	9.8%; 30.8%	3/50 (6.0%)	2.1%; 16.2%
	FSME-IMMUN® Junior	9/50 (18.0%)	9.8%; 30.8%	2/50 (4.0%)	1.1%; 13.5%
3-6 years	Encepur® Children	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%
	FSME-IMMUN® Junior	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%	0/51 (0.0%)	0.0%; 7.0%
7-11 years	Encepur® Children	3/51 (5.9%)	2.0%; 15.9%	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%
	FSME-IMMUN® Junior	1/49 (2.0%)	0.4%; 10.7%	1/48 (2.1%)	0.4%; 10.9%
Total	Encepur® Children	14/152 (9.2%)	5.6%; 14.9%	7/152 (4.6%)	2.2%; 9.2%
	FSME-IMMUN® Junior	12/150 (8.0%)	4.6%; 13.5%	3/149 (2.0%)	0.7%; 5.8%
Systemic reactions (excluding fever)					
1-2 years	Encepur® Children	6/50 (12.0%)	5.6%; 23.8%	2/50 (4.0%)	1.1%; 13.5%
	FSME-IMMUN® Junior	5/50 (10.0%)	4.3%; 21.4%	2/50 (4.0%)	1.1%; 13.5%
3-6 years	Encepur® Children	4/51 (7.8%)	3.1%; 18.5%	4/51 (7.8%)	3.1%; 18.5%
	FSME-IMMUN® Junior	3/51 (5.9%)	2.0%; 15.9%	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%
7-11 years	Encepur® Children	8/51 (15.7%)	8.2%; 28.0%	2/51 (3.9%)	1.1%; 13.2%
	FSME-IMMUN® Junior	6/49 (12.2%)	5.7%; 24.2%	3/49 (6.1%)	2.1%; 16.5%
Total	Encepur® Children	18/152 (11.8%)	7.6%; 17.9%	8/152 (5.3%)	2.7%; 10.0%
	FSME-IMMUN® Junior	14/150 (9.3%)	5.6%; 15.1%	7/150 (4.7%)	2.3%; 9.3%
Injection site reactions					
1-2 years	Encepur® Children	6/50 (12.0%)	5.6%; 23.8%	1/50 (2.0%)	0.4%; 10.5%
	FSME-IMMUN® Junior	3/50 (6.0%)	2.1%; 16.2%	2/50 (4.0%)	1.1%; 13.5%
3-6 years	Encepur® Children	13/51 (25.5%)	15.5%; 38.9%	7/51 (13.7%)	6.8%; 25.7%
	FSME-IMMUN® Junior	5/51 (9.8%)	4.3%; 21.0%	6/51 (11.8%)	5.5%; 23.4%
7-11 years	Encepur® Children	25/51 (49.0%)	35.9%; 62.3%	26/51 (51.0%)	37.7%; 64.1%
	FSME-IMMUN® Junior	11/49 (22.4%)	13.0%; 35.9%	5/49 (10.2%)	4.4%; 21.8%
Total	Encepur® Children	44/152 (28.9%)	22.3%; 36.6%	34/152 (22.4%)	16.5%; 29.6%
	FSME-IMMUN® Junior	19/150 (12.7%)	8.3%; 18.9%	13/150 (8.7%)	5.1%; 14.3%

^a CI computed based on the method of Wilson.

Abbildung 2: Lokale und systemische Nebenwirkungen nach der ersten und nach der zweiten Impfung von FSME IMMUN JUNIOR und ENCEPUR N KINDER

Studie 2

Prymula et al. Antibody persistence after two vaccinations with either FSME IMMUN JUNIOR or ENCEPUR CHILDREN followed by third vaccination with FSME IMMUN JUNIOR. Hum Vaccin Immunother. 2012 Jun;8(6):736-42.

Design

Diese Studie ist eine deskriptive Verlängerungsstudie/Erweiterungsstudie der Studie 1 (Pöllabauer E.M. et al.).

Multizentrische, einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase III klinische Studie.

Intervention

299 Kinder im Alter zwischen 1- 11 Jahren erhielten für die **dritte Impfung** FSME IMMUN JUNIOR.

Stratifiziert wurde nach Alter:

1-2 Jahre

3-6 Jahre⁶

7-11 Jahre

Ziel der Studie war es die Antikörperpersistenz zwischen der zweiten und dritten FSME-Impfung, sowie die Immunogenität und Sicherheit nach der dritten Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR zu beurteilen.

Um die unerwünschten Wirkungen zu dokumentieren (bis und mit 6 Tage nach der Impfung) wurde ein Tagebuch geführt.

Die Körpertemperatur wurde oral (bei Kindern ≥ 3 Jahre) oder rektal (bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von < 3 Jahren) einmal pro Abend von dem Tag der Impfung bis zum 6. Tag nach der Impfung gemessen.

⁶ *Relevant für vorliegendes Dossier

Die demografischen Merkmale aller Altersgruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Grösse ausgewogen.

Fragestellung

Die Fragestellung ging um die Beurteilung der Antikörperpersistenz zwischen der zweiten und dritten FSME-Impfung. Die Antikörperpersistenz nach 2 Impfungen (6 Monate nach der 1. Impfung) wurde anhand der Seropositivität mittels NT und zwei ELISAs gemessen.

Resultate

Seropositivitätsraten anhand NT wurde bei 95.3 % der Probanden gezeigt, die FSME IMMUN JUNIOR erhielten und bei 91% der Probanden gezeigt, die ENCEPUR N KINDER erhielten.

Abbildung 3: Antikörperpersistenz nach 2 Impfungen entweder mit FSME IMMUN JUNIOR oder ENCEPUR N KINDER, gefolgt von einer 3. Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR.

Immunological test	Two vaccinations with FSME-IMMUN® Junior		Two vaccinations with Encepur® Children	
	Seropositivity rate % (95% C.I.)	Geometric mean of antibody response (95% C.I.)	Seropositivity rate % (95% C.I.)	Geometric mean of antibody response (95% C.I.)
NT*	95.3 90.2; 98.3	39.7 34.4; 45.8	91.0 84.8; 95.3	25.0 21.3; 29.4
ELISA** (Immunozytm)	95.1 90.1; 98.0	493.7 436.5; 558.5	62.6 54.1; 70.4	161.2 140.5; 184.9
ELISA*** (Enzygnost)	93.2 87.9; 96.7	47.9 41.4; 55.4	80.5 73.3; 86.6	26.7 22.5; 31.6

Notes: * NT, neutralization test, based on Neudoerfl strain according to Adner et al., 2001; ** ELISA, enzyme linked immunosorbent assay, based on Neudoerfl strain; VIEU/mL; *** ELISA, enzyme linked immunosorbent assay, based on Karlsruhe (K23) strain; U/mL.

Weiter wurde die Antikörperantwort (Immunogenität) 1 Monat nach der dritten Impfung bei 296 Kindern untersucht.

Resultate

Eine dritte Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR löste bei allen Probanden eine starke Immunantwort aus, unabhängig davon, ob FSME-IMMUN JUNIOR oder ENCEPUR N KINDER als Erst- und Zweitimpfung verabreicht wurde. Die Seropositivitätsraten (gemessen 28 Tage nach der dritten Impfung) lagen in allen Altersgruppen bei 100 %, gemessen durch NT und zwei ELISAs.

Abbildung 4: Antikörperantwort 28 Tage nach der dritten Impfung

Immunological test	Previous two vaccinations with FSME-IMMUN® Junior		Previous two vaccinations with Encepur® Children	
	Seropositivity rate % (95% C.I.)	Geometric mean of antibody response (95% C.I.)	Seropositivity rate % (95% C.I.)	Geometric mean of antibody response (95% C.I.)
NT*	100.0 97.2; 100.0	538.2 499.2; 580.2	100.0 97.2; 100.0	521.3 476.6; 570.2
ELISA** (Immunozytm)	100.0 97.4; 100.0	11292.9 9693.5; 13156.3	100.0 97.5; 100.0	10508.6 8208.4; 13453.3
ELISA*** (Enzygnost)	100.0 97.5; 100.0	682.2 579.6; 802.9	100.0 97.5; 100.0	673.2 533.4; 849.7

Notes: * NT based on Neudoerfl strain according to Adner et al., 2001; ** ELISA based on Neudoerfl strain; VIEU/mL; *** ELISA based on Karlsruhe (K23) strain; U/mL.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Sicherheit wurde bei 298 Probanden im Alter von 1 bis 11 Jahren nach der dritten Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR untersucht.

1 bis 2 Jahre: n = 99

3 bis 6 Jahre: n = 100

7 bis 11 Jahre: n = 99

Während dieser Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen beobachtet.

Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die FSME IMMUN JUNIOR oder ENCEPUR N KINDER für die erste und zweite Impfung erhielten.

Insgesamt waren die unerwünschten Reaktionen überwiegend mild. Zwei Probanden (einer mit FSME IMMUN JUNIOR und einer mit ENCEPUR N KINDER) erlebten eine schwere lokale Reaktion an der Injektionsstelle nach der dritten Impfung.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren: Schmerzen an der Einstichstelle, Druckempfindlichkeit an der Einstichstelle und Kopfschmerzen.

	Systemische Reaktionen	Fieber	Lokale Reaktionen
1-2 Jahre	1%	3%	2%
3-6 Jahre	4%	4%	17%
7-11 Jahre	11.1%	0%	30.3%

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Alter

Die wesentlich höheren Raten systemischer und lokaler Reaktionen in der ältesten Altersgruppe lassen sich teilweise durch die geringere Fähigkeit der jüngeren Kinder, ihre Beschwerden zu lokalisieren und/oder zu formulieren, erklären.

Sicherheit / Verträglichkeit

FSME IMMUN JUNIOR ist sicher und gut verträglich bei Kindern zwischen 3-6 Jahren. In beiden Studien traten nach Impfungen mit ENCEPUR N KINDER oder FSME IMMUN JUNIOR Nebenwirkungen auf. Die Nebenwirkungen waren überwiegend mild. Es gab keine schweren systemischen Reaktionen. Die Anzahl an lokalen Nebenwirkungen nach zwei Impfungen von FSME IMMUN JUNIOR waren niedriger als nach zwei Impfungen von ENCEPUR N KINDER.

Medizinische Leitlinien

Empfehlungen zum Einsatz von Impfstoffen werden in den meisten europäischen Ländern seitens nationaler Impfstoffkommissionen herausgegeben.

Schweiz

Der jährlich aktualisierte Schweizerische Impfplan⁷ wird von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Swissmedic ausgearbeitet.

Abbildung 5: Auszug der Empfehlung der FSME Impfung aus dem Schweizer Impfplan 2024

a) FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis): Impfung für Personen mit einem erhöhten Expositionsrisiko

Die ganze Schweiz mit Ausnahme der Kantone Genf und Tessin gilt als FSME-Risikogebiet [28]. Die Impfung wird allen Erwachsenen und Kindern (im Allgemeinen ab 6 Jahren), die in einem FSME-Risikogebiet wohnen oder sich zeitweise dort aufhalten, empfohlen [28–30].

Bei Kindern unter 6 Jahren sind schwere Erkrankungen selten [31]. Daher soll die Impfindikation bei Kindern im Alter von ein bis fünf Jahren individuell gestellt werden. Die Impfung ist ab dem Alter von einem Jahr zugelassen. Eine Impfung erübrigt sich für Personen, welche kein Expositionsrisiko haben.

Die Erweiterung der Impfempfehlung seitens der EKIF und dem BAG für FSME IMMUN JUNIOR ab 3 Jahren und bei individueller Indikation ab 1 Jahr wird am 01. Juli 2024 in Kraft treten.

KLV-Änderung (Artikel 12a)

Der ab 1. Juli 2024 gültige KLV-Text lautet:

- i. Impfung gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) Gemäss Impfempfehlungen des BAG und der EKIF vom 26. April 2024 bei Personen ab 3 Jahren (im Individualfall ab 1

⁷ schweizerischer-impfplan-de (16).pdf (Zugriff 10.04.2024)

Jahr), die sich zumindest zeitweilig in Risikogebieten aufhalten.

Bei beruflicher Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die Versicherung.

Deutschland

In Deutschland werden Impfeempfehlungen durch das Robert-Koch-Institut (RKI)⁸ ausgesprochen.

Wer soll sich impfen lassen?

«Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt die FSME-Impfung mit einem für Kinder bzw. Erwachsene zugelassenen FSME-Impfstoff **nach Angaben der Hersteller** für Personen, die in FSME-Risikogebieten (www.rki.de/fsme-karte) gegenüber Zecken exponiert sind, und Personen, die durch FSME beruflich gefährdet sind, wie zum Beispiel in der Forstwirtschaft oder Landwirtschaft arbeitende Personen sowie Laborpersonal (www.rki.de/stiko-empfehlungen). Des Weiteren gilt eine Impfeempfehlung für Reisen mit möglicher Zeckenexposition in FSME-Risikogebiete auch außerhalb Deutschlands.»

Ist eine Impfung gegen FSME bei Kindern sinnvoll und ab welchem Alter empfohlen?

«Bei Kindern verlaufen die Erkrankungen im Allgemeinen leichter als bei Erwachsenen. In einer Auswertung prospektiv erhobener Daten von 1001 FSME-Erkrankten aus Baden-Württemberg wurde der Krankheitsverlauf bei Kindern in ca. 25% der Fälle als schwerwiegend eingestuft, bei Erwachsenen dagegen bei 50%. Überdies wurde bei Kindern deutlich seltener über neurologische Folgeschäden berichtet (bei ca. 2%), im Vergleich zu Erwachsenen mit 30-40% der Fälle⁹. Schwere Verläufe kommen jedoch selten auch bei Kindern vor. Im Einzelfall kann nicht vorhergesagt werden, ob eine Infektion mild oder schwerer verläuft¹⁰.

Bei Kindern ist die Gefahr besonders groß von einer Zecke gestochen zu werden, da sie sich viel im Freien aufhalten. Zwei Impfstoffe für Kinder sind verfügbar, die ab dem Alter von 1 Jahr zugelassen sind. Da die Impfung den einzigen wirksamen Schutz vor einer FSME-Erkrankung darstellt, sollten Nutzen und Risiken sorgfältig abgewogen werden. Auch wenn Fieber (über 38°C) nach der Impfung bei circa 15% der ein- bis zweijährigen Kinder und bei 5% der Drei- bis Elfjährigen auftreten kann, gibt es keine vergleichbar effektive alternative Präventionsmaßnahme. Im Falle einer FSME-Erkrankung gibt es keine spezifische Behandlung. **Daher sollte sich die Impfindikation bei Kindern ähnlich wie bei Impfungen für Erwachsene nach dem Expositionsrisiko richten.»**

USA

In den USA werden Impfeempfehlungen durch das Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹¹ ausgesprochen. Dieses hat für TICOVAC folgende Impfeempfehlung herausgegeben.

«TBE vaccine is recommended for people who are moving or traveling outside the United States to a place where TBE virus spreads and will have extensive exposure to ticks based on their planned outdoor activities and itinerary.

TBE vaccine may also be considered for people moving or traveling to a place where TBE virus spreads and might take part in activities in areas ticks are likely to be found. In this case, the decision about vaccination should be based on factors like where the person is traveling, their planned activities, any risk factors for more severe disease, and personal perception and tolerance of risk.

TBE vaccine is recommended for many laboratory workers who might be exposed to the TBE virus»

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Wirkung

⁸ <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html>

⁹ Kaiser R. Frühsommer-Meningoenzephalitis Prognose für Kinder und Jugendliche günstiger als für Erwachsene. Deutsches Ärzteblatt. 2004;101(33):C1822-C6.

¹⁰ Hansson ME, Orvell C, Engman ML, Wide K, Lindquist L, Lidfeldt KJ, et al. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? The Pediatric infectious disease journal. 2011;30(4):355-7. Epub 2011/03/18

¹¹ [Tick-borne Encephalitis \(TBE\) Vaccine Information Statement | CDC](#)

Die FSME-Impfstoffe beider Hersteller (FSME-IMMUN® und ENCEPUR®) werden als gleichwertig und austauschbar angesehen. In Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass im Bedarfsfall ein Wechsel zwischen den Impfstoffen ohne Einbusse der Wirksamkeit möglich ist. Wenn möglich, empfiehlt es sich aber in der Grundimmunisierung beim FSME-Impfstoff des gleichen Herstellers zu bleiben.¹²

Sicherheit

Es gibt Head-to-Head-Sicherheits-Daten. In obengenannter Studie 1 wurde FSME IMMUN JUNIOR gegen ENCEPUR N KINDER bei den ersten zwei Impfungen untersucht. Beide Impfungen sind bei Kindern im Alter zwischen 1-11 Jahren sicher.

Bei den ersten zwei Impfungen sind die lokalen Nebenwirkungen an der Einstichstelle signifikant niedriger bei denjenigen Kindern, die FSME IMMUN JUNIOR erhielten im Vergleich zu den Kindern, die für die ersten zwei Impfungen ENCEPUR N KINDER erhielten.

Nach 2 Impfungen waren systemische Reaktionen und Fieber in beiden Impfstoffgruppen vergleichbar niedrig.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der für diese Beurteilung relevanten Altersklassen von 3-6 Jahren konnte eine Seropositivitätsrate von 100% 28 Tage nach 2 Impfungen gezeigt werden. Im Schnitt nahm die Seropositivitätsrate 6 Monate nach der ersten Impfung um ca. 5% ab und konnte durch eine 3. Auffrischimpfung wieder auf 100% erhöht werden.

Das Kriterium der Wirksamkeit bei Kindern im Alter zwischen 6-16 Jahren wurde bereits früher positiv beurteilt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Grundimmunisierung (aus Schweizer Fachinformation)

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle Personen ab dem vollendeten 1. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr gleich und besteht aus 3 Teilimpfungen von FSME-IMMUN 0,25 ml Junior. Die erste und zweite Dosis sollte im Abstand von 1 – 3 Monaten verabreicht werden. Wird eine rasche Immunisierung benötigt, kann die zweite Dosis 2 Wochen nach der ersten verabreicht werden. Nach den ersten beiden Teilimpfungen kann ein ausreichender Schutz für die aktuelle Zeckensaison erwartet werden. Die dritte Dosis soll 5 – 12 Monate nach der zweiten Impfung gegeben werden. Nach der dritten Dosis hält der Schutz mindestens 3 Jahre lang an. Um den Impfschutz schon vor Beginn der saisonalen Zeckenaktivität im Frühjahr zu erreichen, liegt der bevorzugte Zeitpunkt für die 1. und 2. Teilimpfung in den Wintermonaten. Die dritte Teilimpfung soll vor Beginn der Zeckenaktivität der nächsten Saison verabreicht werden.¹³

Abbildung 6: Dosierschema Grundimmunisierung FSME IMMUN JUNIOR (1-16 Jahre)

	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	--	---
2. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	1-3 Monate nach der 1. Teilimpfung	14 Tage nach der 1. Teilimpfung
3. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung

Auffrischimpfung, Booster (aus Schweizer Fachinformation)¹³

¹² <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html> (Zugriff 10.04.2024)

¹³ Schweizer Fachinformation (www.swissmedicinfo.ch)

Die erste Auffrischimpfung soll 3 Jahre nach der 3. Dosis gegeben werden. Die weiteren Auffrischimpfungen werden alle 5 Jahre nach dem letzten Booster, verabreicht. Gemäss Schweizerischer Impfplan wird eine Auffrischung alle 10 Jahre empfohlen.

Abbildung 7: Dosierschema Auffrischimpfung FSME IMMUN JUNIOR (1-16 Jahre)

	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Auffrischungsimpfung	0.25 ml i.m.	3 Jahre nach der letzten Impfung	3 Jahre nach der letzten Impfung
Alle weiteren Auffrischungsimpfungen	0.25 ml i.m.	5 Jahre nach der letzten Impfung	5 Jahre nach der letzten Impfung

Unterschied FSME IMMUN CC (ab dem vollendeten 16. Lebensjahr) und FSME IMMUN JUNIOR (Kinder vom vollendeten ersten Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr)?

Der aktuelle Impfstoff für Kinder im Alter von 1 bis <16 Jahren (FSME-IMMUN JUNIOR 0.25 ml) ist identisch mit FSME-IMMUN CC 0.5 ml, mit der Ausnahme, dass die pädiatrische Darreichungsform die Hälfte des Volumens und damit die Hälfte der Antigenmenge der Erwachsenenendosis enthält.

Ort der Verabreichung (aus Fachinformation)

Die Injektion soll intramuskulär in den Oberarm (M. deltoideus) erfolgen. Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je nach Entwicklungsstand und Ernährung erfolgt die Injektion in den Oberschenkel (M. vastus lateralis).

Vollständigkeit der Packung

Die Packung von FSME IMMUN JUNIOR beinhaltet u.a eine Nadel zum Injizieren.

Verwurf

Unabhängig vom Alter wird das gleiche Volumen (0.25 ml) FSME IMMUN JUNIOR injiziert. Es entsteht kein Verwurf.

Packungsgrösse

Es steht zurzeit eine Einzelpackung zur Verfügung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Zulassungsverfügung

„Das Präparat FSME-Immun 0.25 ml Junior genügt den Anforderungen des Heilmittelgesetzes. Das Zulassungsgesuch kann gutgeheissen werden.“

Das Präparat FSME-Immun 0.25 ml Junior wird für die Indikation aktive Immunisierung gegen Früh-sommer-Meningoenzephalitis ab dem vollendeten 1. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr in der Abgabekategorie B unter der Zulassungsnummer 00683 zugelassen.“

FDA, Summary Basis for Regulatory Action, Recommendations and Benefit/Risk Assessment

„Based on the review of the clinical, nonclinical, and product-related data submitted in this original BLA submission, the Review Committee recommends approval of TICOVAC for the labeled indication and usage.“

Considering the data submitted to support the safety and effectiveness of TICOVAC that have been presented and discussed in this document, the Review Committee is in agreement that the risk/benefit analysis of TICOVAC is favorable and supports approval for use in individuals 1 year of age and older for the prevention of TBE.“

Beurteilung ausländischer Institute

Es gibt keine Beurteilung von FSME IMMUN JUNIOR durch ausländische Institute.

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Im Durchschnitt der letzten 10 Jahren erkrankten in der Schweiz pro Jahr 16.1 Kinder im Alter zwischen 1-9 Jahren an einer FSME. Eine genaue Anzahl der Fälle von FSME im Alter zwischen 3-6 ist nicht ermittelbar.

Im Jahr 2023 erkrankten 4 Kinder im Alter zwischen 1-4 Jahren an einer FSME.¹⁴ Durch eine Impfe mpfehlung bereits ab 3 Jahren können in Zukunft Fälle von FSME in der Altersklasse zwischen 3-6 Jahren verhindert werden. Als Alternative zu der Impfung FSME IMMUN JUNIOR steht ENCEPUR N KINDER zur Verfügung, welche auch von der OKP vergütet wird.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG sieht die Aufnahme einer 10er Packung in die SL als notwendig, in Anbetracht der Grösse der Population für welche FSME IMMUN JUNIOR in Frage kommt.

Aufgrund dessen fordert das BAG die Zulassungsinhaberin auf, ein Aufnahmegesuch (APD) für die 10er Packung einzureichen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation *aktive (prophylaktische) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern* für FSME IMMUN JUNIOR Inj. Susp. mit Nadel, 0.25 ml, 1 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten pro Impfung
ENCEPUR N KINDER	Inj. Susp., 0.25 ml, 1 Stk.	Fr. 27.00	1 Impfdosis pro Dosis	Fr. 27.00
			TQV-Niveau	Fr. 27.00
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 27.00

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 22. März 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Inj. Susp. mit Nadel, 0.25 ml, 1 Stk.	Fr. 26.58

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj. Susp. mit Nadel, 0.25 ml, 1 Stk.	Fr. 26.79	Fr. 45.55

¹⁴ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html> (Zugriff am 10.04.2024)

- mit einer Limitierung:

Gruppenlimitierung Impfstoffe

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

Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen. Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3^{bis} KVG.

Kostenübernahme ab 3 Jahren.

Kostenübernahme ab 1 Jahr in individuellen Fällen.“

- mit folgenden Auflagen:

In Anbetracht der Grösse der Population für welche die Impfung mit FSME IMMUN JUNIOR in Frage kommt, sieht das BAG die Zweckmässigkeit von FSME IMMUN JUNIOR nur als erfüllt, wenn eine 10er Packung in die SL aufgenommen wird.

Ein Gesuch um Aufnahme dieser Packungsgrösse (APD) muss bis spätestens am 10. September 2024 beim BAG eingereicht werden. Ohne die Aufnahme der Grosspackung ist FSME IMMUN JUNIOR nicht zweckmässig und wird von der SL gestrichen.

Es wird folgende Limitierung für die Grosspackung vorgesehen:

„Die Gesamtmenge der Packung darf nicht direkt an eine versicherte Person abgegeben werden. Es wird lediglich die abgegebene Teilpackung, die zur Impfung notwendig ist, vergütet. Der Preis für die verabreichte Teilpackung ist proportional zum Publikumspreis der verwendeten Packung zu berechnen.“