



(17906) ENCEPUR N KINDER, Bavarian Nordic Switzerland AG

Änderung der Limitierung von ENCEPUR N KINDER per 1. Juli 2024

1 Zulassung Swissmedic

ENCEPUR N KINDER wurde von Swissmedic per 20. April 1998 (Datum Erstzulassung) mit folgender Indikation zugelassen:

- „Aktive Immunisierung bei Kindern ab dem 1. Geburtstag, Jugendlichen und Erwachsene-n gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME), die in verschiedenen Gebieten Europas endemisch ist. Die Impfung dient zum Schutz von Personen, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten aufhalten.
Bei Kleinkindern ab dem 1. Geburtstag und Kindern bis zum 12. Geburtstag ist die FSME-Impfung ENCEPUR N Kinder zu verwenden. Hinsichtlich der Impfung bei Kindern bis zum 3. Geburtstag wird wegen der Nutzen-/Risiko-Abwägung auf die aktuelle Empfehlung des BAG (Bundesamt für Gesundheit) (**empfohlen ab 6 Jahren**) verwiesen.
Ab dem 12. Geburtstag ist für die FSME-Impfung für Jugendliche und Erwachsene ENCEPUR N zu verwenden.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

- „Aktive Immunisierung bei Kindern ab dem 1. Geburtstag, Jugendlichen und Erwachsene-n gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME), die in verschiedenen Gebieten Europas endemisch ist. Die Impfung dient zum Schutz von Personen, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten aufhalten.
Bei Kleinkindern ab dem 1. Geburtstag und Kindern bis zum 12. Geburtstag ist die FSME-Impfung ENCEPUR N Kinder zu verwenden. Hinsichtlich der Impfung bei Kindern bis zum 3. Geburtstag wird wegen der Nutzen-/Risiko-Abwägung auf die aktuelle Empfehlung des BAG (Bundesamt für Gesundheit) (**empfohlen ab 3 Jahren**) verwiesen.
Ab dem 12. Geburtstag ist für die FSME-Impfung für Jugendliche und Erwachsene ENCEPUR N zu verwenden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Der Impfstoff besteht aus inaktivierten FSME-Viren des Virenstamms K23, welche auf primären Hühnerfibroblasten kultiviert wurden.

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 ENCEPUR N KINDER 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.

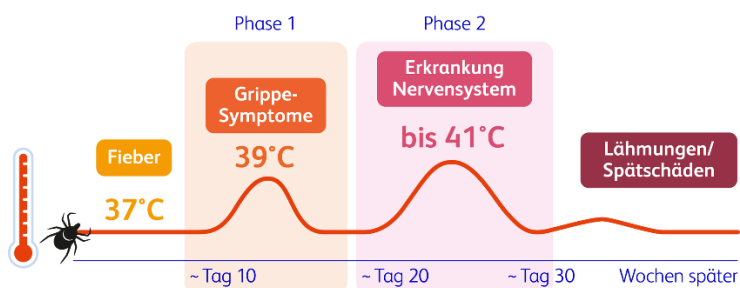
Da es derzeit keine kausale Behandlung für die Krankheit gibt, sind Barrieremethoden wie das Tragen von Schutzkleidung, das Auftragen von Repellentien sowie die vorbeugende Impfung die einzigen Möglichkeiten sich von einer Übertragung des FSME-Virus zu schützen.

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 FSME¹



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 Extremitäten 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.²

¹ <https://www.pfizerpro.de/therapiegebiete/fsme/fsme-im-ueberblick/symptome-der-fsme> (Zugriff 09.04.2024)

² Clinical Overview, FSME IMMUN JUNIOR

In zirka 1 % der Fälle mit neurologischen Symptomen führt die Krankheit zum Tod.³

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%).⁴

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.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reichte eine Phase III Studie und zwei Phase IV Studien ein.

Das BAG beurteilt in vorliegendem Faktenblatt alle eingereichten Studien.

Studie 1

Schoendorf I. et al. (2007). Tick-Borne Encephalitis (TBE) Vaccination in Children: Advantage of the Rapid Immunization Schedule (i.e., days 0,7,21). Human Vaccines, 3:2, 42-47

Design

Open-label, kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie.

Insgesamt wurden 294 Kinder im Alter von 1-11 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Probanden wurden nach Alter stratifiziert (1-5 Jahre und 6-11 Jahre) und in einem Verhältnis von 1:1:2 randomisiert, um die FSME-Grundimmunisierung nach dem schnellen Schema (Gruppe R, Impfung an Tag 0, 7 und 21), dem konventionellen Schema (Gruppe C, Impfung am Tag 0, 28 und 300) oder nach dem modifizierten konventionellen Schema (Gruppe M, Impfung an Tag 0, 21 und 300) zu bekommen. Doppelt so viele Probanden wurden in Gruppe M im Vergleich zu Gruppe R und Gruppe C eingeteilt, da bisher keine Daten zur Immunogenität dieses modifizierten konventionellen Schemas vorlagen.

Geimpft wurde ausschliesslich mit dem Impfstoff ENCEPUR N KINDER.

Schema	Gruppe	Erste Dosis (Tag)	Zweite Dosis (Tag)	Dritte Dosis (Tag)	Anzahl Kinder
Rapid	R	0	7	21	28
Conventional	C	0	28	300	73
Modified conventional	M	0	21	300	139

Die demographischen Charakteristiken waren ausgeglichen in den drei Gruppen, ausser dass in Gruppe C die Kinder älter, schwerer und grösser waren.

Das Ziel der Studie war es, die Immunogenität und die Sicherheit der FSME-Grundimmunisierung mit ENCEPUR N KINDER mit drei verschiedenen Schemata in Kindern zu untersuchen.

³ [Frühsommer-Meningoenzephalitis \(FSME\) \(admin.ch\)](#) (Zugriff 09.04.2024)

⁴ Clinical Overview, FSME IMMUN JUNIOR

Ausschlusskriterien

- Durchgemachte FSME Erkrankung
- Durchgemachte Gelbfieber Erkrankung
- Hypersensitivität auf einen Bestandteil des Impfstoffes
- Erhalt einer Behandlung, welche mit dem Immunsystem interferiert
- Schwere Erkrankung
- Teilnahme zusätzlich in einer anderen Studie

Intervention

Die Kinder erhielten gemäss ihrem zugeteilten Schema jeweils 1 Impfung ENCEPUR N KINDER pro Impftag.

Blutproben wurden an den Tagen 0, 42, 180, 300 abgenommen. Für die Gruppen M und C wurde am Tag 321 zusätzlich noch eine Blutprobe abgenommen.

Methode zur Immunogenitäts-Messung:

Antikörper-Titer wurden sowohl mit einem handelsüblichen ELISA als auch mit einem Neutralisationstest (NT) bestimmt.

Der Titer im NT ist definiert als die Serumverdünnung, die zu einem Schutz von 50 % der Zellkulturen gegen einen Virus-Angriff führt. Der Titer wird als reziproker Wert der Verdünnung angegeben.

Zur Bestimmung der geometrischen mittleren Titer (GMT, für NT) und geometrischen mittleren Konzentrationen (GMC, für ELISA) wurden negative Seren auf die Hälfte der Nachweisgrenze für den jeweiligen Test gesetzt, d. h. für den NT wurde ein negatives Serum auf einen Wert von 1 gesetzt. Bei ELISA ist er plattenspezifisch.

Methode zur Sicherheitserfassung:

Nach jeder Impfung wurden die Kinder 30 Minuten lang beobachtet. Die Eltern der Kinder wurden instruiert, dass sie auftretende lokale und systemische Nebenwirkungen in einem Tagebuch notieren sollen (bis 4 Tage nach der Impfung). Schwere Nebenwirkungen konnten während der ganzen Studiendauer mitgeteilt werden.

Die Körpertemperatur wurde rektal (1-2 Jahre) oder oral (3-11 Jahre) gemessen.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Immunogenität bei den drei verschiedenen Impfschemata.

Resultate, gemessen mit ELISA:

Die Antikörpertiter zeigten in allen Studiengruppen ein ähnliches Muster, mit einem Spitzenwert des Titers an Tag 42, einem Rückgang zwischen Tag 42 und Tag 180 und einem moderateren Rückgang zwischen Tag 180 und Tag 300.

Jedoch waren die Unterschiede signifikant ($p < 0,001$) zwischen allen Studiengruppen in Bezug auf GMC an den Studientagen 42, 180 und 300. Die Kinetik der Antikörperreaktion zeigte höhere Werte für Gruppe C im Vergleich zu Gruppe M über den gesamten Verlauf der Studie.

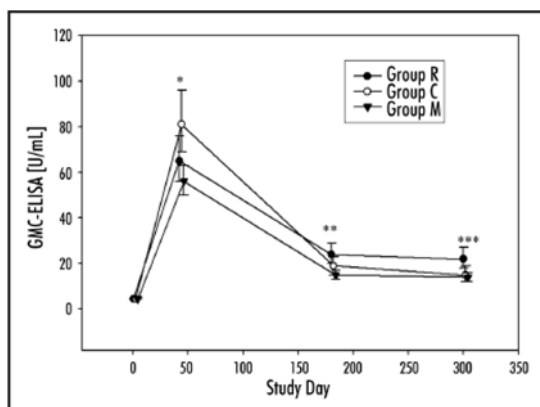


Figure 1. Geometric mean concentration (GMC) of antibodies as measured by ELISA in the per-protocol population. *Day 42: difference between Group C versus Group M significant ($p < 0.001$). **Day 180: difference between Group R versus Group M significant ($p < 0.001$). ***Day 300: difference between Group R versus Group M significant ($p < 0.001$), between Group R versus Group C significant ($p = 0.015$).

Resultate gemessen mit NT:

Gruppe C und Gruppe M folgte die Kinetik einem ähnlichen Muster, wie mit ELISA gemessen. Ein erster Peak wurde am Tag 42 beobachtet, der bis zum Tag 180 stark abfiel und blieb in den nächsten vier Monaten bis zum Tag 300 konstant.

Die 3. Dosis an Tag 300 führte erneut zu einem starken Anstieg der Titer in beiden Studiengruppen. Auch hier waren die geometrischen Mittelwerte in der Gruppe C von Tag 42 bis Tag 300 höher als in der Gruppe M.

Der Unterschied war an Tag 42 statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$), mit einem GMT von 114 (95% CI: 91-143) und 60 (95% CI: 51-70) für Gruppe C bzw. Gruppe M.

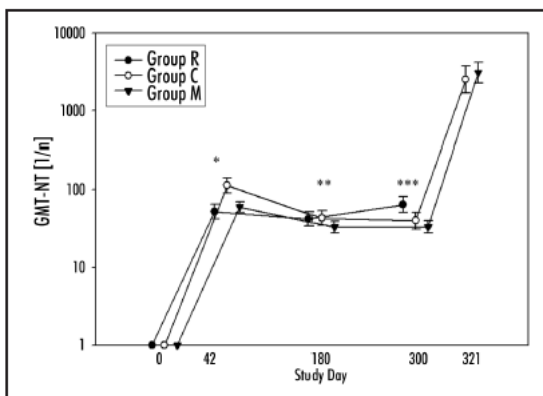


Figure 2. Geometric mean titers (GMT) of antibody titers as measured by neutralization test (NT) in the per-protocol population (lines indicating 95% confidence intervals, no blood draw on day 321 for Group R). * Day 42: difference between Group C versus Group R as well as Group M significant ($p < 0.001$). **Day 180: difference between Group C versus Group M significant ($p = 0.04$). ***Day 300: difference between Group R versus Group M significant ($p < 0.001$), between Group R versus Group C significant ($p = 0.015$).

In den Gruppen C und M erreichte ein höherer Prozentsatz der jüngeren Kinder (Altersgruppe 1-5 Jahre) eine NT ≥ 10 an Tag 300, verglichen mit den älteren Kindern (Altersgruppe 6-11 Jahre): 92 % und 97 % gegenüber 88 % bzw. 77 %.

Bemerkenswert ist, dass in der Gruppe M nur 77 % der älteren Kinder diesen Schwellenwert bereits am Tag 180 erreichten. Bei der Gruppe R waren die Prozentsätze für beide Altersgruppen fast identisch (100 % und 98 % für jüngere bzw. ältere Kinder)

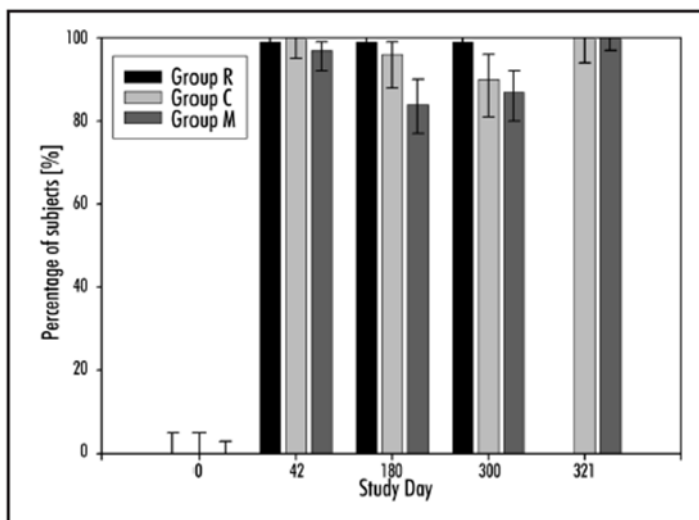


Figure 3. Percentage of subjects with NT ≥ 10 at study Days 0, 42, 180, 300 and 321 (lines indicating 95% confidence intervals, no blood draw on day 321 for Group R).

Konklusion

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Schnellimpfschema (Gruppe R) für die Grundimmunisierung besonders geeignet für Kinder ist.

Das Schnellimpfschema führt zu langanhaltenden, stabilen Antikörpertiter.

Neben dem Erreichen schützender Antikörpertiter in kürzerer Zeit, kann dieses Schema auch die Compliance für die drei Dosen der Grundimmunisierung erhöhen. Jedoch sollten diese Aussagen kritisch hinterfragt werden, da in der Gruppe R (rapid) nur 28 Kinder inkludiert waren.

Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt war die Bewertung der Sicherheit des Impfstoffes ENCEPUR N KINDER bei Kindern.

Resultate:

Lokale Reaktionen traten in beiden Altersgruppen nur selten auf, wobei Empfindlichkeit an der Einstichstelle bei den 1-2-Jährigen und Schmerzen bei den über 3-Jährigen die am häufigsten berichteten Reaktionen waren.

Die Häufigkeit variierte zwischen den verschiedenen Studiengruppen und zwischen der ersten und den nachfolgenden Injektionen.

Fieber, definiert als eine Körpertemperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, wurde bei 10-15 % der Kleinkinder (1-2 Jahre) und bei 0,8-3% der älteren Kinder (3-11 Jahre) beobachtet. Die Körpertemperatur lag bei allen Probanden stets unter $39,0^{\circ}\text{C}$, ausser bei einem Kind mit einer maximalen Temperatur von $39,3^{\circ}\text{C}$ nach der 2. Impfung.

Studie 2

Wittermann Ch. et al. (2009). Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. Vaccine 27 (2009) 1661-66.

Design

Randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete multizentrische Phase 4 Studie.

Insgesamt nahmen 334 Kinder im Alter zwischen 1-11 Jahren an der Studie teil.

In dieser Studie wurde die Immunogenität und die Sicherheit zwischen ENCEPUR N KINDER und FSEME IMMUN JUNIOR, verabreicht gemäss zwei verschiedenen Impfschemata, verglichen. Ausserdem wurde untersucht, ob eine dritte Dosis ENCEPUR N KINDER eine mit FSME-IMMUN JUNIOR begonnene Grundimmunisierung abschliessen kann.

Stratifiziert wurde nach Alter: 1-2 Jahre, 3-5 Jahre und 6-10 Jahre.

Die demografischen Merkmale der vier Gruppen waren gut aufeinander abgestimmt, wobei es in jeder Gruppe mehr männliche Probanden gab.

Ausschlusskriterien

- Durchgemachte FSME Erkrankung
- Hypersensitivität auf einen Bestandteil des Impfstoffes
- Schwere Erkrankung

Intervention

Die teilnehmenden Kinder wurden in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt:

- Gruppe Encepur-28: erhielt ENCEPUR N KINDER nach Standardimpfschema (Tag 0, 28 und 300).
- Gruppe Encepur-14: erhielt ENCEPUR N KINDER nach Schnellimpfschema (Tag 0, 14 und 300).
- Gruppe FSME-28: erhielt FSME-IMMUN JUNIOR nach Standardimpfschema (Tag 0 und 28; ENCEPUR N KINDER an Tag 300).

- Gruppe FSME-14: erhielt FSME-IMMUN JUNIOR nach Schnellimpfschema (Tag 0 und 14; ENCEPUR N KINDER an Tag 300).

Bei Kindern, die nach dem Standardimpfschema geimpft wurden, wurden an den Tagen 0, 42, 300 und 321 Blutproben entnommen.

Kinder, die nach dem Schnellimpfschema geimpft wurden, wurden an den Tagen 0, 28, 42, 300 und 321 Blutproben entnommen.

Die Antikörpertiter gegen Zeckenzephalitis wurden mit dem Neutralisationstest (NT) bestimmt, sowohl bei dem K23-Virusstamm als auch bei dem Neudörfl Stamm.

Für die Untersuchung der Sicherheit wurden die Kinder nach jeder Impfung 30 Minuten überwacht.

Ein Tagebuch wurde verwendet, um die aufgetretenen lokalen und systemische Reaktionen, die innerhalb von 4 Tagen nach der Impfung auftraten, zu protokollieren.

Die Körpertemperatur wurde bei Kindern im Alter von 1-2 Jahren rektal und bei Kindern ≥ 3 Jahren oral gemessen. Wenn eine lokale oder systemische Reaktion über den 3.

Tag hinaus anhielt, wurde sie als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst und entsprechend überwacht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) wurden während des gesamten Studienzeitraums erfasst.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Beurteilung der Immunogenität, definiert als der Anteil der Kinder, die auf die Impfung ansprechen. Die Untersuchung der kinetischen Reaktion der Impfung war nicht Gegenstand dieser Studie.

Resultate des NT mit dem K23-Stamm (FSME IMMUN JUNIOR) mit dem Standardschema:

Am Tag 300, vor der Verabreichung von Dosis 3, erreichten 100% (95% CI:95-100%) der Kinder, in der ENCEPUR-28-Gruppe einen $NT \geq 10$, verglichen mit 38 % (95 % CI: 27-49 %)

der Kinder in der FSME-28-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ($P < 0,001$) (Fig. 1).

Resultate des NT mit dem K23-Stamm (FSME IMMUN JUNIOR) mit dem Schnellimpfschema:

Bei Verwendung des Schnellimpfschemas erreichte ein höherer Anteil der Kinder, die mit ENCEPUR N KINDER (Encepur-14) geimpft wurden, einen $NT \geq 10$ an den Tagen 28, 42, 300 und 321, verglichen mit den mit FSME-IMMUNR JUNIOR (FSME-14) geimpften Kindern. An den Tagen 42 und 300 waren diese Unterschiede signifikant ($P < 0,001$) (Fig. 1).

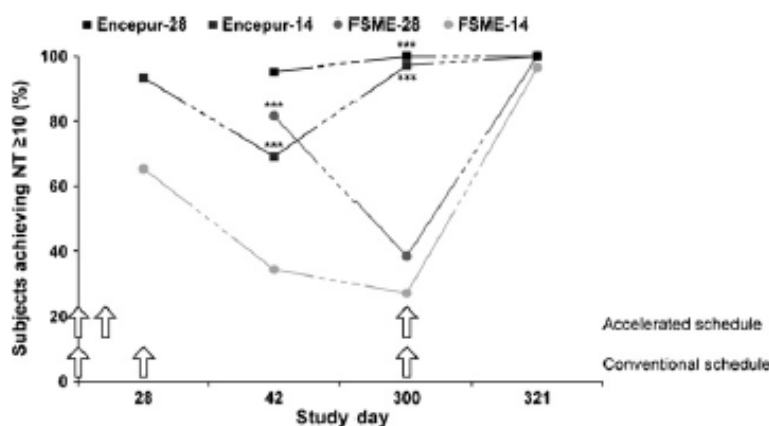


Fig. 1. Percentage of subjects achieving an $NT \geq 10$ following vaccination with Encepur® Children or FSME-IMMUN® Junior, using the conventional or accelerated schedule, tested against the K23 strain. *** $P < 0.001$ Day 42 Encepur-14 versus FSME-14 and FSME-28 versus FSME-14; Day 300 Encepur-28 versus FSME-28 and Encepur-14 versus FSME-14. NT, neutralization titre. Encepur-28, Encepur® Children conventional schedule; Encepur-14, Encepur® Children; accelerated schedule; FSME-28, FSME-IMMUN® Junior conventional schedule; FSME-14, FSME-IMMUN® Junior accelerated schedule. Arrows represent administration of vaccine.

Alle Kinder in der Studie sprachen gut auf die letzte Dosis der Grundimmunisierung (dritte Dosis) an, die immer mit ENCEPUR N KINDER durchgeführt wurde. In der ENCEPUR N KINDER Gruppe erreichten 100% der Probanden einen NT \geq 10; in der FSME-IMMUN JUNIOR-Gruppe stieg der Anteil der Kinder, die einen NT \geq 10 erreichten, von 27% auf 96% (Fig 1).

Sekundäre Endpunkte

Als sekundärer Endpunkt wurde die Sicherheit beider Impfstoffe beurteilt. Dosis 1 und 2 boten die Möglichkeit zum Vergleich zwischen beiden Impfstoffen.

Die Daten sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

	First dose, N (%)				Second dose, N (%)			
	Encepur-28	Encepur-14	FSME-28	FSME-14	Encepur-28	Encepur-14	FSME-28	FSME-14
Children assessed for pain ^a	61	56	58	62	61	55	56	62
Any pain	22 (36)	20 (36)	11 (19)	19 (31)	16 (26)	13 (24)	8 (14)	19 (31)
Severe pain	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Children assessed for tenderness ^b	23	26	25	23	23	26	25	23
Any tenderness	8 (35)	6 (23)	8 (32)	4 (17)	2 (9)	2 (8)	6 (24)	6 (26)
Severe tenderness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Children assessed for malaise ^a	61	56	58	62	61	55	56	62
Any malaise	10 (16)	7 (13)	6 (10)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	2 (4)	7 (11)
Severe malaise	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Children assessed for headache ^a	61	56	58	62	61	55	56	62
Any headache	9 (15)	5 (9)	4 (7)	3 (5)	6 (10)	1 (2)	1 (2)	6 (10)
Severe headache	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Children assessed for sleepiness ^b	23	26	25	23	23	26	24	23
Any sleepiness	4 (17)	4 (15)	4 (16)	4 (17)	2 (9)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
Children assessed for fever >39°C	84	82	83	85	84	81	81	85
Fever >39°C	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Fever assessed in all age groups.

Encepur-28, Encepur[®] Children conventional schedule; Encepur-14, Encepur[®] Children accelerated schedule; FSME-28, FSME-IMMUN[®] Junior conventional schedule; FSME-14, FSME-IMMUN[®] Junior accelerated schedule.

^a Pain at injection site, malaise, and headache assessed in children \geq 3 years of age.

^b Tenderness and sleepiness assessed in children 1–2 years of age.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass beide FSME-Impfstoffe in allen untersuchten Altersgruppen gut vertragen wurden.

Es wurde über keine schweren Nebenwirkungen berichtet. Es gab keine vorzeitigen Abbrüche der Studie. Die am häufigsten gemeldete lokale Reaktion war Schmerzen an der Injektionsstelle, welche bei \leq 36 % der mit ENCEPUR N KINDER geimpften Kinder und \leq 31 % der mit FSME-IMMUN Junior geimpften Kinder nach Dosis 1 auftraten. Die am häufigsten gemeldete systemische Nebenwirkung war Schläfrigkeit bei Kindern im Alter von 1-2 Jahren.

Konklusion

Bei dieser Studie handelt es sich um den ersten direkten Vergleich von ENCEPUR N KINDER und FSME-IMMUN JUNIOR, bei dem zwei verschiedene Impfschemata untersucht wurden.

Es ist auch die erste umfassende klinische Studie, die die Austauschbarkeit von Impfstoffen unter Verwendung von ENCEPUR N KINDER als dritte Dosis bei der Grundimmunisierung untersucht hat.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass:

- bei beiden Impfschemata signifikant ($P \leq 0,001$) mehr Kinder eine Immunantwort hatten (NT \geq 10) am Tag 300, wenn sie mit ENCEPUR N KINDER geimpft wurden, verglichen mit FSME-IMMUN JUNIOR; dies galt auch am Tag 42 für den beschleunigten Zeitplan.
- insgesamt erreichte ein höherer Anteil der Kinder, die mit dem konventionellen Schema geimpft wurden einen NT \geq 10 als diejenigen, die mit dem beschleunigten Schema geimpft wurden.
- Kinder im Alter zwischen 1 bis 11 Jahren können erfolgreich von FSME-IMMUN JUNIOR auf ENCEPUR N KINDER umgestellt werden, um die Grundimmunisierung abzuschließen.

Beide Impfstoffe sind gut verträglich und weisen vergleichbare Sicherheitsprofile auf.

Studie 3

Wittermann Ch. et al (2009). Long-term persistence of tickborne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur® Children. *Vaccine* 27 (2009), 1585-1588.

Design

Offene, multizentrische Phase IV Studie.

Ziel dieser Studie war es, die Persistenz von FSME-Antikörpern bei Kindern 3 und 5 Jahre nach der ersten Auffrischungsimpfung mit ENCEPUR N KINDER zu untersuchen und die Empfehlungen für Auffrischungsimpfungen zu aktualisieren.

Kinder im Alter zwischen 1 bis 11 Jahren wurden in diese Studie eingeschlossen, wenn sie bei einer vorangegangenen klinischen Studie mit dem Schnellimpfschema mit ENCEPUR N KINDER geimpft wurden.

Die Probanden erhielten eine erste Auffrischungsimpfung (Booster) mit ENCEPUR N KINDER 12-18 Monate nach Abschluss des Schnellimpfschemas (Grundimmunisierung).

Serologische Nachuntersuchungen 3 Jahre (frühere Studie) bzw. 5 Jahre (aktuelle Studie) nach der ersten Auffrischungsimpfung fanden statt.

Ausschlusskriterien

- Durchgemachte FSME Erkrankung
- Hypersensitivität auf einen Bestandteil des Impfstoffes
- Schwere Erkrankung

Intervention

Blutproben wurden am Tag der ersten Booster-Dosis (Tag 0), sowie an Tagen 21, 3 Jahre danach, 5 Jahre danach abgenommen.

Die FSME-Antikörper wurden mit einem Virusneutralisationstest (NT) sowie mit einem Anti-FSME-IgG-ELISA gemessen.

Primärer Endpunkt

Die Studie untersuchte die Persistenz von FSME-Antikörpern bei Kindern (1-11 Jahre) 3 und 5 Jahre nach der ersten Auffrischungsimpfung mit ENCEPUR N KINDER.

Resultate NT:

3 Jahre nach der ersten Booster-Dosis hatten 275 von 278 (99 %) einen NT-Titer ≥ 10 .

5 Jahre nach der ersten Booster-Dosis hatten 190 von 190 (100%) einen NT-Titer ≥ 10 .

(Resultate in untenstehender Tabelle ersichtlich)

Resultate ELISA:

3 Jahre nach der ersten Booster-Dosis wurden 275 von 278 (99 %) positiv getestet im ELISA.

5 Jahre nach der ersten Booster-Dosis wurden 188 von 190 (99 %) der Probanden positiv im ELISA getestet.

(Resultate in untenstehender Tabelle ersichtlich)

Study assessment point	Subjects with NT titres ≥ 10		Subjects with positive ELISA [†] results	
	n (enrolled)	% (95% CI)	n (enrolled)	% (95% CI)
Booster Day 0	333 (335)	99 (98–100)	58 (62)	94 (84–98)
Booster Day 21	331 (331)	100 (99–100)	–	–
Year 3	275 (278)	99 (98–100)	275 (278)	99 (98–100)
Year 5	190 (190)	100 (98–100)	188 (190)	99 (96–100)

[†] ELISA was determined in a subset of subjects; –, not determined; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese serologische Nachuntersuchung gezeigt hat, dass die anfänglich hohen Antikörpertiter nach der Auffrischungsimpfung bei der Mehrheit der Probanden langfristig anhalten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Intervall zwischen der ersten und der zweiten Auffrischungsimpfung in der pädiatrischen Bevölkerung von 3 auf 5 Jahre verlängert werden könnte

Sicherheit / Verträglichkeit

Aus dem Clinical Overview:

Im Allgemeinen wurde die ENCEPUR N KINDER Impfung gut vertragen.

Die meisten lokalen SARs waren leicht bis mittelschwer. Die am häufigsten berichteten lokalen Nebenwirkungen nach einer ENCEPUR N KINDER Impfung bei Kindern im Alter von 1 bis ≤ 2 Jahren war Schmerzempfindlichkeit (13% bis 18%) und bei Kindern im Alter von 3 bis ≤ 11 Jahren Schmerzen an der Injektionsstelle (24% bis 34%), gefolgt von Erythemen. Die Häufigkeit von Schmerzen und Empfindlichkeit an der Injektionsstelle nahm mit der Anzahl der Impfungen ab.

Die am häufigsten berichtete systemische Nebenwirkungen nach im Alter von 1 bis ≤ 2 Jahren war Fieber (11% bis 16%), gefolgt von Schläfrigkeit (7% bis 12%).

Bei Kindern von 3 bis ≤ 11 Jahren waren es Kopfschmerzen (5% bis 10%), gefolgt von Unwohlsein und

Myalgie (jeweils 4 % bis 7 %).

Schweres Fieber (Körpertemperatur > 40°C) trat bei weniger als 1% der Kinder auf.

Weniger als 1% der Kinder hatte eine lokale oder systemische Nebenwirkung, die als schwerwiegend eingestuft wurde.

Medizinische Leitlinien

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

Schweiz

Der jährlich aktualisierte Schweizerische Impfplan⁵ wird von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Swissmedic ausgearbeitet.

Abbildung 2: 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 Gené 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 Impfeempfehlung seitens der EKIF und dem BAG für ENCEPUR N KINDER ab 3 Jahren und bei individueller Indikation ab 1 Jahr wird am 01. Juli 2024 in Kraft treten.

⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html> (Zugriff 10.04.2024)

KLV-Änderung (Artikel 12a)

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

- i. Impfung gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) Gemäss Impfpfehlungen des BAG und der EKIF vom 26. April 2024 bei Personen ab 3 Jahren (im Individualfall ab 1 Jahr), die sich zumindest zeitweilig in Risikogebieten aufhalten.
Bei beruflicher Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die Versicherung.

Deutschland

In Deutschland werden Impfpfehlungen durch das Robert-Koch-Institut (RKI) ⁶ ausgesprochen.

Wer soll sich impfen lassen?

«Die Ständige Impfkommission (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 Impfpfehlung 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 Fälle⁷. Schwere Verläufe kommen jedoch selten auch bei Kindern vor. Im Einzelfall kann nicht vorhergesagt werden, ob eine Infektion mild oder schwerer verläuft⁸.

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 Impfpfehlungen durch das Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)⁹ ausgesprochen. Dieses hat für TICOVAC folgende Empfehlung 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.

⁶ <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html>

⁷ Kaiser R. Frühsommer-Meningoenzephalitis Prognose für Kinder und Jugendliche günstiger als für Erwachsene. Deutsches Ärzteblatt. 2004;101(33):C1822-C6.

⁸ 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

⁹ [Tick-borne Encephalitis \(TBE\) Vaccine Information Statement | CDC](#)

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

Die FSME-Impfstoffe beider Hersteller (FSME-IMMUN JUNIOR und ENCEPUR N KINDER) 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.¹⁰

Sicherheit

Es gibt Head-to-Head-Sicherheits-Daten. In obengenannter Studie 2 wurde die Sicherheit von FSME IMMUN JUNIOR und ENCEPUR N KINDER untersucht.

Beide Impfungen sind bei Kindern im Alter zwischen 1-11 Jahren sicher.

Wie auch im Faktenblatt von FSME IMMUN JUNIOR betont wurde, traten lokale Schmerzen bei der Einstichstelle nach der ersten Dosis häufiger bei Kindern auf, welche mit ENCEPUR N KINDER geimpft wurden im Vergleich zu den Kindern, die mit FSME IMMUN JUNIOR geimpft wurden (vergleich Studie 2, Wittermann et. al.)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der für diese Beurteilung relevanten Altersklassen von 3-6 Jahren konnte die Wirksamkeit durch den Parameter «NT ≥10» klar gezeigt werden. Kinder, die gemäss dem Standardimpfschema geimpft wurden, erreichten am Tag 300, vor der Verabreichung von Dosis 3, 100% (95% CI:95-100%) der Kinder, in der ENCEPUR-28-Gruppe einen NT≥10.

Die Antikörper-Titer halten auch nach der Grundimmunisierung mit ENCEPUR N KINDER lange an. Mit Auffrischimpfungen kann die Wirksamkeit der Impfung aufrechterhalten werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen unter Erfüllung einer Auflage zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Grundimmunisierung (aus Schweizer Fachinformation)

Für einen ausreichenden Schutz während der Risikosaison (Frühling/Sommer) erfolgt die Grundimmunisierung vorzugsweise in der kalten Jahreszeit. Sie besteht aus je 3 Dosen mit 0.25 mL (Encepur N Kinder) bzw. mit 0.5 mL (Encepur N) ab 12 Jahren.

Konventionelles Schema:

- 1. Impfdosis am Tag 0.
- 2. Impfdosis 1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung.
- 3. Impfdosis 9 bis 12 Monate nach der 2. Impfung.

Die zweite Impfung kann vorgezogen werden und 14 Tage nach der 1. Impfung erfolgen.

Das konventionelle Impfschema ist das bevorzugte Impfschema bei Personen, die einem kontinuierlichen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Eine frühestmögliche Serokonversion ist 14 Tage nach der 2. Impfung zu erwarten.

Für Personen, die eine schnelle Immunisierung benötigen, kann ein Schnellschema verwendet werden.

Schnellschema:

- 1. Impfdosis am Tag 0.
- 2. Impfdosis am Tag 7.

¹⁰ <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html> (Zugriff 10.04.2024)

- 3. Impfdosis am Tag 21.

Eine frühestmögliche Serokonversion ist 14 Tage nach der 2. Impfung zu erwarten.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bleiben die Antikörper beim konventionellen Impfschema für mindestens 3 Jahre und beim Schnellschema für mindestens 12-18 Monate bestehen, danach ist eine erste Auffrischimpfung zu empfehlen.

Auffrischimpfung, Booster (aus Fachinformation)¹¹

Aufgrund von klinischen Studienergebnissen zur Langzeitpersistenz des Immunschutzes sollten folgende Abstände bei der Auffrischimpfung eingehalten werden:

Konventionelles Schema:

Alter	1. Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
1 – 49 Jahre	Nach 3 Jahren	Alle 5 Jahre
Ab 50 Jahre	Nach 3 Jahren	Alle 3 Jahre

Schnellschema:

Alter	1. Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
1 – 49 Jahre	Nach 12 – 18 Monaten	Alle 5 Jahre
Ab 50 Jahre	Nach 12 – 18 Monaten	Alle 3 Jahre

Unterschied zwischen ENCEPUR N KINDER (1-11 Jahre) und ENCEPUR N (ab 12 Jahren)?

Die zwei Impfstoffe sind identisch 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 Applikation erfolgt intramuskulär, vorzugsweise in den Oberarm (M. deltoideus). Wenn indiziert (z.B. bei hämorrhagischer Diathese), kann Encepur N und Encepur N Kinder auch subkutan injiziert werden.

Vollständigkeit der Packung

Die Packung ist vollständig. Eine Nadel ist enthalten. ENCEPUR N KINDER ist eine Fertigspritze. Es müssen keine Zusatzmaterialien organisiert werden.

Verwurf

Unabhängig vom Alter (1-11 Jahre) wird das gleiche Volumen (0.25 ml) ENCEPUR N KINDER injiziert. Es entsteht kein Verwurf.

Packungsgrösse

Es steht zurzeit eine Einzelpackung zur Verfügung.

¹¹ Gemäss Schweizerischer Impfplan wird eine Auffrischung alle 10 Jahre empfohlen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Zulassungsverfügung

„Das Präparat ENCEPUR N KINDER wird für die Indikation zur aktiven Immunisierung gegen Früh-sommer-Meningoenzephalitis ab dem vollendeten 1. Bis zum vollendeten 12. Lebensjahr in der Abgabekategorie B zugelassen.“

Beurteilung ausländischer Institute

Es gibt keine Beurteilung von ENCEPUR N KINDER durch ausländische Institute.

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Im Durchschnitt der letzten 10 Jahren erkranken 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.¹² Durch eine Impfempfehlung bereits ab 3 Jahren können in Zukunft Fälle von FSME in der Altersklasse zwischen 3-6 Jahren verhindert werden. Als Alternative Impfung steht FSME IMMUN JUNIOR zur Verfügung, welche auch von der OKP vergütet wird.

Medizinischer Bedarf gemäss Zulassungsinhaberin¹³

“In Switzerland, from 1984 to 2004, among the 370 TBE cases reported, the age distribution showed two peaks in the age ranges of 6 to 14 and 60 to 69 years, while cases in children under six years of age were sporadic. However, the epidemiological picture changed from 2005 to 2011, showing lower incidence rates among children compared to adults, with an incidence rate for 6–14 years old and under six years old around 2/105 pop. and 0.75/105 pop., respectively.

During the last decade, increased TBE incidence was observed in many countries, including some of those believed to be of low endemicity/devoid of TBEV circulation. However, data dealing with TBE in children are far less profuse than with adults. Historically, children are known to have mild TBEV infection with favorable outcomes. That said, recent case reports and observational studies on pediatric cohorts have challenged this point of view. Like adults, children may present severe forms and fail to completely recover following TBE infection, at times leading to long-term cognitive impairment. Needless to say, it is important to protect a young developing brain from cognitive impairment. Although no specific antiviral treatment presently exists, safe and effective vaccines are available”

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG sieht die Aufnahme einer 10er Packung in die SL als notwendig, in Anbetracht der Grösse der Population für welche ENCEPUR N KINDER 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 (pro-*

¹² <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html> (Zugriff am 10.04.2024)

¹³ [Parfut A. et al. Tick-borne encephalitis in pediatrics: An often-overlooked diagnosis \(Review\). Infectious Diseases Now, 53 \(2023\).](#)

phylaktische) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern für ENCEPUR N KINDER Inj. Susp., 0.25 ml, 1 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten pro Impfung
FSME IMMUN JUNIOR	Inj. Susp. mit Nadel, 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 (APV) mit Datum vom 17. April 2024, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, S) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

ENCEPUR N KINDER	APV (FAP)
Inj. Susp. mit Nadel, 0.25 ml, 1 Stk.	Fr. 26.57

- 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

- 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 ENCEPUR N KINDER in Frage kommt, sieht das BAG die Zweckmässigkeit von ENCEPUR N KINDER 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 ENCEPUR N KINDER 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.“