



(21469) BEXSERO, GlaxoSmithKline AG

Befristete Erweiterung der Limitierung von BEXSERO per 1. Februar 2024

1 Zulassung Swissmedic

Für BEXSERO wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 16. November 2023 die folgende Indikation zugelassen:

„BEXSERO ist indiziert für die aktive Immunisierung gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen durch Neisseria meningitidis der Gruppe B von Personen im Alter von 2 Monaten bis 24 Jahren.

Bei der Impfentscheidung sollten die Auswirkungen invasiver Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen, die Abnahme der bakteriziden Antikörper, sowie die Variabilität der Antigenepidemiologie bei Stämmen der Gruppe B in verschiedenen geographischen Regionen berücksichtigt werden.

Für Informationen zur Antikörperpersistenz und zum Schutz vor spezifischen Stämmen der Gruppe B siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen».

Die Anwendung von BEXSERO sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen erfolgen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Bexsero ist ein rekombinanter Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B (MenB), der aus folgenden vier Oberflächen-Proteinantigenkomponenten von Neisseria meningitidis der Serogruppe B besteht:

- rekombinantes Neisseria-Heparin-bindendes Antigen (NHBA)-Fusionsprotein
- rekombinantes Neisseria-Adhäsion A (NadA)-Protein
- rekombinantes Faktor-H-bindendes Protein (fHbp)-Fusionsprotein
- Vesikel der äusseren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV), Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4.

Die Immunisierung mit Bexsero soll die Bildung bakterizider Antikörper stimulieren, die die Impfstoff-Antigene NHBA, NadA, fHbp und PorA P1.4 (immundominantes Antigen in der OMV-Komponente aus dem Meningokokken B Stamm Neuseeland NZ98/254) erkennen und möglicherweise vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) schützen. Da diese Antigene von verschiedenen Stämmen veränderlich exprimiert werden, sind Meningokokken, die ausreichenden Mengen dieser Antigene exprimieren, für eine Abtötung durch die Impfstoff-vermittelten Antikörper möglicherweise empfänglich.

Die Abdeckung der in der Schweiz vorkommenden Meningokokkenstämme der Serogruppe B durch Bexsero ist unbekannt. Klinische Wirksamkeitsdaten bezüglich invasiven Meningokokken B Infektionen

liegen mit Bexsero nicht vor. In einer Studie in England hatte Bexsero bei ca. 3'000 Studenten im Alter von 18-24 Jahren keinen Einfluss auf die nasopharyngeale Besiedlung mit Meningokokken B (9% unter Bexsero versus 8% unter Kontrollvaccine). Dies wurde sowohl einen Monat nach der 2. Dosis als auch im Verlaufe des anschliessenden Jahrs bestätigt.¹

Standard of Care

Bei einer Ansteckung mit Meningokokken kann es zu einer Hirnhautentzündung oder einer bakteriellen Blutvergiftung kommen. Von der Ansteckung bis zum Ausbruch einer Erkrankung dauert es in der Regel drei bis vier Tage. In manchen Fällen sind zwei bis zehn Tage möglich.

Die Symptome sind zunächst grippeähnlich, gefolgt von starken Kopfschmerzen, hohes Fieber, Übelkeit, Lichtempfindlichkeit und Nackensteifheit. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind die Symptome häufig schwieriger zu deuten.

In rund zwei Drittel der Krankheitsfälle tritt eine Hirnhautentzündung auf. Bei 10 bis 20 Prozent aller hiervon Betroffenen kommt es im Anschluss zu Komplikationen wie Krampfanfällen oder Taubheit und bei Kindern gegebenenfalls auch zu Entwicklungsstörungen. Etwa einer von 100 der Erkrankten mit Hirnhautentzündung verstirbt.

Meningokokken-Erkrankungen müssen stationär im Krankenhaus behandelt werden, da sie fast immer schwer verlaufen und häufig Komplikationen nach sich ziehen. Meningokokken-Erkrankungen werden mit Antibiotika behandelt. Engen Kontaktpersonen von Erkrankten wird empfohlen schnellstmöglich eine vorbeugende Behandlung mit Antibiotika zu beginnen, um eine Erkrankung zu verhindern.²

In der Schweiz sind MENQUADFI und MENVEO gegen die Meningokokken Subtyp ACWY und BEXSERO gegen die Meningokokken Typ B zugelassen.

Es ist kein alternativer Impfstoff gegen die Serogruppe B in der Schweiz zugelassen.

Studienlage

Für die Beurteilung des GÄLs wurden die Studienergebnisse eingereicht, die die Immunogenität von BEXSERO bei Säuglingen und Kindern untersucht in einer randomisierten offenen Phase 3b Studie. Weiterhin wurde eine Studie eingereicht, die die Immunogenität bei Jugendlichen zwischen 11-17 Jahren eingereicht, welche bereits beim Neuaufnahmedossier beurteilt wurde.

Verschiedene Real-World Evidence Daten wurden ebenfalls eingereicht, welche auch im BAG Bulletin 21/23 zusammengefasst wurden.

Studie 1- F. Martín-Torres et al. (2017). Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine, 35(28), 3548-3557

Diese multizentrische, offene Phase 3b Studie untersuchte die Immunogenität und Sicherheit eines Impfstoffes (4CMenB) Meningokokken der Serogruppe B, der bei Säuglingen nach einem reduzierten Schema oder bei Kindern nach einer Auffrischungsserie verabreicht wird.

Die Säuglinge wurden in 4 Gruppen mit unterschiedlichen Impfschemas randomisiert basierend auf ihrem Alter beim Einschluss in die Studie: im Alter von etwa 2½ (Gruppe 1), 3½ (Gruppe 2) oder 6 Monaten (Gruppe 3) und 2-10 Jahren (Gruppe 4).

Gruppe 1 erhielt die Erstimpfung im Alter von 2½, 3½ und 5 Monaten, Gruppe 2 im Alter von 3½ und 5 Monaten und Gruppe 3 im Alter von 6 und 8 Monaten. Alle Säuglinge erhielten eine Auffrischungsdosis im Alter von 11 Monaten. Kinder in Gruppe 4 erhielten eine Auffrischungsserie mit 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten.

Die Gruppen 1-3 wurden jeweils mit Hilfe eines webbasierten Randomisierungssystems in zwei Untergruppen (a und b) randomisiert (1:1), und Gruppe 4 wurde auf der Grundlage des Alters bei der Aufnahme in zwei Untergruppen aufgeteilt (2-5 Jahre [Gruppe 4a] und 6-10 Jahre [Gruppe 4b]). Säuglinge/Kinder derselben Gruppe erhielten denselben Impfplan, und die Ergebnisse wurden für die Analyse zusammengefasst.

Die Immunreaktion auf jede der vier Impfstoffkomponenten wurde als Prozentsatz der Säuglinge/Kinder mit einer bakteriziden Aktivität im Serum unter Verwendung von humanem Komplement (hSBA)

¹ Fachinformation Stand September 2022

² www.impfen-info.de, Stand September 2023

mit Titern ≥ 4 (als schützend angesehen) gegen vier MenB-Referenzstämme bewertet. Die Immunreaktion bei Säuglingen wurde als ausreichend definiert, wenn der Prozentsatz der Teilnehmer mit hSBA-Titern ≥ 4 für fHbp, NadA und PorA die untere Grenze (LL) des 97,5 %-Konfidenzintervalls [CI] 1 Monat nach der Erstimpfung $\geq 70\%$ und die LL des 95%CI 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung $\geq 75\%$ in den Gruppen 1, 2 und 3 betrug. Eine ausreichende Immunantwort bei Kindern wurde definiert als eine LL $\geq 70\%$ für den 95 %CI für den Prozentsatz der Kinder, die hSBA-Titer ≥ 4 für die 3 Impfstoffantigene erreichen, 1 Monat nach Verabreichung der 2-Dosen-Auffrischungsimpfung.

Relevante Einschlusskriterien:

- Gesunde Säuglinge und Kinder in den jeweiligen definierten Altersgruppen (2,5 Monate – 10 Jahre)
- In gutem Gesundheitszustand, festgestellt durch Anamnese, körperliche Untersuchung und dem klinischen Urteil des Prüferarztes

Relevante Ausschlusskriterien:

- Gegenwärtige oder frühere, bestätigte oder vermutete durch N. meningitidis verursachte Krankheit oder frühere Verabreichung einer MenB Impfung
- Haushaltskontakt mit und/oder intimer Kontakt zu einer Person mit einer im Labor bestätigter N. meningitidis-Infektion;
- Signifikante akute oder chronische Infektion innerhalb der letzten 7 Tage oder Fieber innerhalb des Vortages der Verabreichung des Studienimpfstoffes
- Antibiotikaeinnahme innerhalb von 6 Tagen vor der Aufnahme in die Studie

Es wurden 754 Säuglinge und 404 Kinder in die Studie eingeschlossen.

Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis einer ausreichenden Immunantwort auf die drei Referenzstämme, die für fHbp, NadA und PorA spezifisch sind, einen Monat nach der Primärimpfserie mit zwei Dosen bei gesunden Säuglingen der Gruppen 2 und 3.

Ergebnis:

Nach der Erstimpfung wiesen 98-100 % der Säuglinge in allen Gruppen hSBA-Titer ≥ 4 für fHbp, NadA, PorA.

Die bakterizide Reaktion auf den NHBA-Referenzstamm variierte zwischen den Gruppen, wobei 59 %, 49 % bzw. 77 % der Säuglinge in den Gruppen 1, 2 und 3 und 95 % der Kinder in Gruppe 4 hSBA-Titer ≥ 4 erreichten.

Table 1
Percentage of infants/children with hSBA titres ≥ 4 against strains specific for vaccine components, by timepoint.

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
<i>fHbp (strain H44/76)</i>								
Pre-vaccination	112	13% (8%–21%)	114	15% (8%–22%)	120	19% (13%–27%)	385	18% (14%–22%)
1 month after primary/catch-up series	237	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	234	100% (98%–100%)	386	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	227	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	–	–
<i>NadA (strain 5/99)</i>								
Pre-vaccination	114	4% (1%–10%)	115	6% (2%–12%)	123	1% (0.02%–4%)	388	6% (4%–9%)
1 month after primary/catch-up series	238	100% (98%–100%)	230	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	390	99% (98%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	239	100% (98%–100%)	–	–
<i>PorA (strain N298/254)</i>								
Pre-vaccination	115	2% (0%–6%)	114	3% (1%–7%)	119	0% (0%–3%)	387	6% (4%–8%)
1 month after primary/catch-up series	238	99% (96%–100%)	230	98% (95%–99%)	233	99% (97%–100%)	389	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	231	100% (98%–100%)	226	99% (96%–100%)	236	100% (98%–100%)	–	–
<i>NHBA (strain M10713)</i>								
Pre-vaccination	72	35% (24%–47%)	66	26% (16%–38%)	69	17% (9%–28%)	352	62% (57%–67%)
1 month after primary/catch-up series	171	59% (52%–66%)	166	49% (41%–65%)	148	77% (70%–83%)	370	95% (92%–97%)
1 month post-booster dose	203	84% (78%–89%)	181	88% (83%–93%)	193	87% (81%–91%)	–	–

Group 1, infants receiving 4CMenB vaccine at 2%–3%–5–11 months; Group 2, infants receiving 4CMenB vaccine at 3%–5–11 months of age; Group 3, infants receiving 4CMenB vaccine at 6–8–11 months of age; Group 4, children receiving 2 catch-up doses of 4CMenB vaccine at least 2 months apart; hSBA, human complement serum bactericidal activity; N, number of infants/children in each group for which analyses were carried out; CI, confidence interval; fHbp, factor H binding protein; NadA, Neisseria adhesin A; PorA, porin A protein; NHBA, Neisseria heparin binding antigen.

Relevante sekundäre Endpunkte:

- die Immunogenität der 2-Dosen-Auffrischungsserie bei Kindern im Alter von 2-10 Jahren
- Sicherheit und Verträglichkeit

Ergebnis:

Zwischen 95 - 99 % der Probanden in der Gruppe 4 erreichten 1 Monat nach der 2. Dosis hSBA-Titers ≥ 4 gegenüber den vier Men-B Referenzstämmen respektive den exprimierten Impfantigenen fHbp, NadA, PorA P1.4 und NHBA

Mindestens eine erwünschte Reaktion wurde von 84 % - 97 % der Säuglinge und Kinder nach einer der Studienimpfungen angegeben. In den Gruppen 1-3 waren die am häufigsten gemeldeten lokalen Reaktionen nach den Impfungen Druckempfindlichkeit (41 % - 53 % der Säuglinge) und Erytheme (33 % - 42 % der Säuglinge).

Die Raten der systemischen Nebenwirkungen bei Säuglingen waren in allen 3 Gruppen ähnlich und nach der ersten Impfung am höchsten. Die an der häufigsten gemeldeten lokalen Reaktion in Gruppe 4 waren Schmerzen (85 % - 93 % der Kinder).

Studie 2– Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. Lancet 2012;379:617-624. NCT00661713/V72P10

Multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Phase-2b/3-Studie mit gesunden Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren zur Evaluierung von Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von Bexsero, verabreicht in verschiedenen Impfschemas.

Insgesamt wurden 1’625 Probanden in die Studie eingeschlossen und für die erste Phase in 5 Gruppen in einem Verhältnis von 3:3:3:3:1 und für die zweite Phase in einem Verhältnis von 1:2:1:2:1:2:3:1 randomisiert.

In der ersten Phase (priming) erhielten alle Probanden im Totalen drei Injektionen im Abstand von je 1 Monat. Je nach dem entsprechenden Impfschema erhielten die Probanden somit über 3 Monate entweder 1 Dosis Bexsero (+ 2x Placebo), 2 Dosen Bexsero mit entweder 1 Monat oder 2 Monaten Abstand (+ 1x Placebo), 3 Dosen von Bexsero (kein Placebo) oder 3 Dosen Placebo (kein Bexsero) (Tabelle 1).

In der zweiten Phase («booster phase» bei Zeitpunkt 6 Monaten) erhielten diejenigen Probanden, welche in der «priming» Phase jeweils total 1 oder 2 Dosen Bexsero bekamen, entweder zusätzlich 1x Dosis Bexsero oder 1x Placebo.

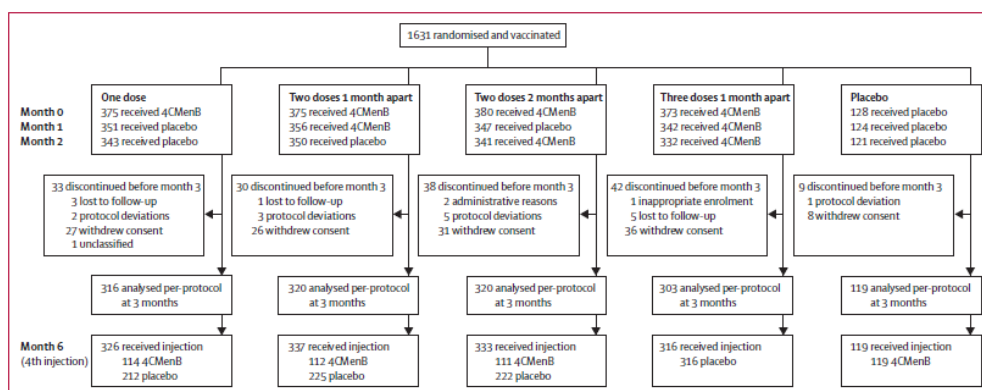


Figure 1: Study profile

Somit resultierten insgesamt 8 Gruppen mit Probanden mit dediziertem 1-Dosis-, 2-Dosis- oder 3-Dosis-Impfschemas: (0), (0, 1), (0, 1, 2), (0, 1, 6), (0, 2), (0, 2, 6), (0, 6) und (6) Monate (siehe Tabelle 1).

Gruppe	Priming Phase				Gruppe	Booster Phase		
	Monat 0	Monat 1	Monat 2	Monat 3		Monat 6	Monat 7	Monat 12
1a & 1b	B	P	P	A	1a	B	A	SFU
					1b	P	A	SFU
2a & 2b	B	B	P	A	2a	B	A	SFU
					2b	P	A	SFU
3a & 3b	B	P	B	A	3a	B	A	SFU
					3b	P	A	SFU
4	B	B	B	A	4	P	A	SFU
5	P	P	P	A	5	B	A	SFU

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Impfschemas. B: Bexsero, P: Placebo, A: Analyse, SFU: Safety-Follow-up.

- Verumarm: rMenB+OMV (Bexsero)
Intramuskuläre Injektion in die deltoide Region des nicht-dominanten Arm. Jede Dosis von 0.5 ml enthielt jeweils 50 µg von den drei aufgereinigten rekombinanten Proteinen (NHBA, fHba,

NadA) und 25 µg OMV und Hilfsstoffe (1.5 mg Aluminiumhydroxid, 3.12 mg NaCl, 10 mg Sucrose, 10 mM Histidin) ad 0.5 ml Injektionswasser.

- Kontrollarm: Placebo

Jeweils 0.5 ml Lösung mit Hilfsstoffen (1.5 mg Aluminiumhydroxid, 3.12 mg NaCl, 10 mg Sucrose, 10 mM Histidin) ad 0.5 ml Injektionswasser.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Gegenwärtige oder frühere, bestätigte oder vermutete durch N. meningitidis verursachte Krankheit oder frühere Verabreichung einer MenB Impfung
- Haushaltskontakt mit und/oder intimer Kontakt zu einer Person mit einer im Labor bestätigter N. meningitidis-Infektion innerhalb von 60 Tagen vor der Einschreibung;
- Signifikante akute oder chronische Infektion innerhalb der letzten 7 Tage oder Fieber innerhalb des Vortages
- Antibiotikaeinnahme innerhalb von 6 Tagen vor der Aufnahme in die Studie

Immunogenität

Die Immunantwort bzw. die Immunogenität der Probanden gegen die verabreichten Impfantigene (fHbp, NadA, PorA P1.4) wurde mit Hilfe dem Bakterizidie-Test mit exogenem humanem Komplement (hSBA) mit drei MenB Referenzstämmen (44/76-SL (fHbp), 5/99 (NadA), NZ98/254 (PorA P1.4)) gemessen.

Ein hSBA-Titeranstieg >4 gegenüber den verschiedenen Impfantigenen 1 Monat nach Vollendung der primären Impfschema wird als Surrogat für Schutz angenommen (BAG, 2022).

In dieser Studie wurde unter anderem der prozentuale Anteil derjenigen Probanden untersucht, welche mindestens einen 4-fachen Anstieg des hSBA-Titers für jeden der drei oben genannten MenB Referenzstämmen erreichten. Die Titeranstiege wurden dazu 1 Monat nach der letzten Dosis des respektiven Impfschemas gemessen.

Nachfolgend sind diese Anteile der Probanden mit 4-fachen Anstieg des hSBA-Titers für die Impfschemas der ersten Studienphase mit jeweils 2 Dosen Bexsero im Abstand von 1 Monat (0, 1 Monate) oder 2 Monaten (0, 2 Monate) (Gruppe 2b und 3b, siehe Tabelle 1) aufgeführt (Tabelle 2).

≥4-fache hSBA-Antwort 1 Monat nach Dosis 2 (Schema: 0, 1 Monate, Gruppe 2b)			
Stamm (Antigen)	N	%	95%-KI
H44/76 (fHbp)	329	95	93, 97
5/99 (NadA)	329	98	96, 99
NZ98/254 (PorA P1.4)	329	91	88, 94
≥4-fache hSBA-Antwort 1 Monat nach Dosis 2 (Schema: 0, 2 Monate, Gruppe 3b)			
Stamm (Antigen)	N	%	95%-KI
H44/76 (fHbp)	319	94	91, 96
5/99 (NadA)	320	98	96, 99
NZ98/254 (PorA P1.4)	319	91	87, 94

Tabelle 2: Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer, mit einem 4-fachen Anstieg der hSBA Titers von Baseline (vor Studienbeginn) für das Impfschema 0,1 Monate (oben) und 0, 2 Monate (unten).

Insgesamt erwiesen sich die drei Impfstoffantigene von Bexsero (fHBP, NadA und PorA P1.4) bei den Probanden aller oben aufgeführten Impfschemas als hoch immunogen. Die Impfschemas mit zwei Dosen, die im Abstand von einem oder zwei Monaten verabreicht wurden (0,1 Monate und 0,2 Monate, Gruppe 2b und 3b), zeigten eine ähnlich hohe Immunantwort. Die Immunantwort war bei dem Impfschema mit nur einer Dosis relativ geringer (Gruppe 1b); ein Impfschema mit drei Dosen (Gruppe 4) führte im Vergleich zu den Schemata mit zwei Dosen nicht zu einer wesentlich höheren Immunantwort (hier nicht weiter aufgeführt). Diese Daten unterstützen damit das vom BAG empfohlene Impfschema von 2 Dosen mit einem zeitlichen Abstand von 2 Monaten zwischen den beiden Impfungen.

Relevante Resultate

Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem die Persistenz der Antikörper in Bezug auf die verschiedenen 1-, 2- oder 3-Dosen Impfschemas der ersten Phase (Gruppe 1b, 2b, 3b und 4) bei Monat 7 untersucht.

91 – 100 % der Probanden mit einem 2- und 3-Dosen Schema (Gruppe 2b, 3b, 4) wiesen bei Monat 7 immer noch eine hohe Immunantwort gegenüber den einzelnen MenB Referenz-stämmen auf. Im Vergleich dazu persistierte in nur 73 – 76 % der Probanden des 1-Dosen Impfschemas (Gruppe 1b) eine hohe Immunantwort.

Insgesamt unterstützen diese Resultate das vom BAG empfohlene Impfschema von 2 Dosen.

Abbildung 1 zeigt die Übersicht über die häufigsten systemischen und lokalen Reaktionen der Phase-2b/3-Studie mit gesunden Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Santolaya et al., 2012). Bexsero wurde allgemein gut toleriert.

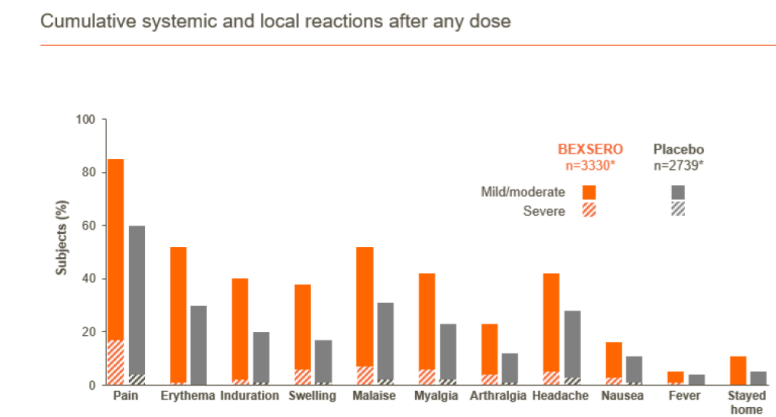


Abbildung 1: Sicherheitsprofil Bexsero (Santolaya et al., 2012)

Studie 3- Real World Evidence: BAG Bulletin 21/23

Wirksamkeit

Zur klinischen Effektivität der Impfung liegen mittlerweile Daten aus Grossbritannien, Kanada, Italien, Portugal und Australien vor. Im UK konnte bereits 10 Monate nach Implementierung des nationalen Säuglingsimpfprogramms mit 3 Dosen 4CMenB (Bexsero®) im Alter von 2, 4 und 12 Monaten bei einer Impfbeteiligung von 82,9 % eine Reduktion der Serogruppen-B-IME-Fälle um 50 % (74 erwartete und 37 beobachtete Fälle) gezeigt werden [25]. Folgedaten über 3 Jahre nach Implementierung der Säuglingsimpfkampagne im UK ergaben sogar eine 75 %ige Reduktion der Serogruppen-B-IME-Inzidenz im Zielgruppenalter (253 erwartete und 63 beobachtete Fälle), wobei eine Impfeffektivität von 60 % mit einer Impfserie von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten ermittelt wurde [26]. Nach Implementierung einer Impfkampagne für 2–20-Jährige mit 4CMenB (Bexsero®) in Zusammenhang mit einem Serogruppen-B-Ausbruch in Kanada (Quebec) fand sich, verglichen mit Zahlen vor der Kampagne, ein deutlich reduziertes relatives Risiko für Serogruppen-B-IME von 0,22 (95 % CI, 0,05–0,92, $p = 0,04$) [27–28]. Die Impfeffektivität lag in der Zielgruppe in den ersten 2, 4 und 5 Jahren nach Implementierung der Kampagne bei 100 %, 79 %, bzw. 59 %, sodass eine durchschnittliche Schutzdauer von ca. 4 Jahren angenommen wird [27–28]. In Italien (Toskana) konnte nach Einführung der Routinesäuglingsimpfung mit 4 Dosen 4CMenB (Bexsero®) im Alter von 2, 4, 6, und 12 Monaten und einer Impfbeteiligung von 83,9 % eine deutliche Abnahme der Inzidenzrate von 1,96 pro 100 000 Einwohner auf 0,62 pro 100 000 Einwohner verzeichnet werden, was einer IME-Fallreduktion von 68 % entspricht [29]. Die Impfeffektivität lag bei 93,6 % [29]. Zudem zeigten Daten einer Fallkontrollstudie aus Portugal zwischen 2014 und 2019 eine Impfeffektivität von 79 % (95 % CI, 45 %–92 %) bei vollständig geimpften Säuglingen [30]. Auch für Adoleszente liegen inzwischen erfreuliche Daten aus Australien vor, wobei die Serogruppen-B-IME-Inzidenz in der Zielgruppe der 15–17-Jährigen mit einer zweifachen Impfung mit 4CMenB (Bexsero®) und einer Impfbeteiligung von 62 % um 71 % (95 % CI, 15 %–90 %) reduziert werden konnte [31]. Trotz guten individuellen Schutzes gegenüber IME der Serogruppe B hat 4CMenB (Bexsero®) jedoch gemäss kürzlich publizierten Daten aus Australien keinen Einfluss auf das Trägertum von Serogruppe-B-Meningokokken und bietet somit auch kein Potenzial für Herdenimmunität [31–32].

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation Stand August 2023

Die Sicherheit von Bexsero wurde in 13 Studien einschliesslich 9 randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit 7802 Probanden (ab einem Alter von 2 Monaten) untersucht, die mindestens eine Dosis Bexsero erhielten, sowie in einer Folgestudie an 974 jungen Erwachsenen. Unter den Personen, die mit Bexsero geimpft wurden, waren 5849 Säuglinge und Kinder (unter 2 Jahren), 250 Kinder (2 bis 10 Jahre) und 2677 Jugendliche und Erwachsene. Von den Personen, die im Säuglingsalter mit Bexsero grundimmunisiert wurden, erhielten 3285 eine Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr. Zusätzlich wurden Daten von 988 Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) sowie 801 Kindern (2 bis 10 Jahre), die in nachfolgenden Studien mit Bexsero behandelt wurden, ausgewertet.

In klinischen Studien mit Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurden Druckschmerzen und Erytheme an der Injektionsstelle, Fieber und Reizbarkeit als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen beobachtet.

In klinischen Studien mit Säuglingen, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten geimpft wurden, trat Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) bei 69% bis 79% der Probanden auf, wenn Bexsero gleichzeitig mit Routineimpfstoffen (mit den folgenden Antigenen: 7-valentes Pneumokokken-Konjugat, Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Hepatitis B, Poliomyelitis (inaktiviert) und Haemophilus influenzae Typ b) verabreicht wurde, im Vergleich zu 44% bis 59% der Personen, wenn die Routineimpfstoffe alleine verabreicht wurden.

Bei Säuglingen, die Bexsero und Routineimpfstoffe erhielten, wurden zudem häufiger Antipyretika verabreicht. Wurde Bexsero alleine verabreicht, trat Fieber mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf wie bei der Verabreichung von Routineimpfstoffen für Säuglinge im Rahmen von klinischen Studien. Trat Fieber auf, so folgte der Verlauf in der Regel einem vorhersehbaren Muster, bei dem das Fieber in der Mehrzahl der Fälle bis zum Tag nach der Impfung abklang. [...]

Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Essstörungen (25-59%).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit (30-73%), ungewöhnliches Schreien/Weinen (19-71%), Kopfschmerzen (10-11%).

Gelegentlich: Krampfanfälle (einschliesslich Fieberkrämpfe).

Gefässerkrankungen

Gelegentlich: Blässe (selten nach Auffrischimpfung).

Selten: Kawasaki-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö (2-37%), Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung) (0-17%).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung) (3-10%).

Häufig: Hautausschlag (Säuglinge und Kinder von 2 bis 10 Jahren).

Gelegentlich: Ekzeme.

Selten: Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie (19-31%).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (10-84%), Druckschmerzen an der Injektionsstelle (einschliesslich erhebliche Druckschmerzen an der Injektionsstelle, definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird) (37-89%), Erythem an der Injektionsstelle (41-98%), Schwellung an der Injektionsstelle (23-63%), Verhärtung an der Injektionsstelle (33-57%), Reizbarkeit (43-81%).

Gelegentlich: Fieber ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).

BAG Bulletin 21/23

Nebenwirkungen

Lokale wie auch systemische Nebenwirkungen sind mild bis moderat, in der Regel kurz dauernd und betreffen vor allem Säuglinge. Insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von 4CMenB (Bexsero®) mit Routineimpfungen (DTPa-IPV-Hib-HBV und PCV13) fand sich bei Säuglingen ein häufiges Auftreten von Fieber (74 %), ausgeprägten Lokalreaktionen (30%) und Erbrechen (26 %) [15–16]. Unter Einnahme einer prophylaktischen Antipyrese konnte das Fieber bei Säuglingen deutlich auf 19 % (bei Verabreichung mit anderen Impfungen) und auf 13 % bei isoliert verabreichter 4CMenB-Impfung (Bexsero®) reduziert werden [33], ohne die Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero®), PCV13 und DTPa-IPV-Hib-HBV zu beeinträchtigen [34]. Auch Jugendliche und Erwachsene litten in 3,7 % bzw. in 1,9 % an Fieber, dies aber verglichen mit Säuglingen in deutlich geringerem Masse [17, 29]. Eine ähnliche Tendenz konnte bezüglich Lokalreaktionen beobachtet werden.

Medizinische Leitlinien

Die länderspezifischen Impfeempfehlungen hängen von der jeweiligen Krankheitslast sowie der Serogruppeninzidenz ab.

Schweiz – Bulletin BAG 21/22

Impfempfehlung

Definierten Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für invasive Meningokokken-erkrankungen (siehe Tabelle 1) wird zusätzlich zur Impfung mit MCV-ACWY eine Impfung gegen invasive Meningokokken der Gruppe B (4CMenB, Bexsero®) gemäss Tabelle 2 empfohlen. Die Empfehlung basiert auf der hohen Letalität und den häufig schwerwiegenden Langzeitfolgen einer invasiven Meningokokken-Erkrankung bei diesen Personen, der mittlerweile auch in dieser Patientengruppe dokumentierten Immunogenität von 4CMenB (Bexsero®) und der daraus auch für diese Personen abgeleiteten klinischen Wirksamkeit. Aufgrund der relevanten Abnahme der schützenden Antikörpertiter nach Grundimmunisierung [20–24] ist bei fortbestehendem Risiko eine Boosterdosis alle 5 Jahre empfohlen.

Tabelle 1

Definition erhöhtes Erkrankungsrisiko für invasive Meningokokken mit Indikation zur Impfung mit 4CMenB (Bexsero®)

- Defizit der Terminalfaktoren des Komplementsystems (angeboren oder medikamentös, z.B. Eculizumab)
- Defekt bei der Komplementaktivierung des alternativen Wegs
- Homozygote Protein-S- und -C-Defizite
- Funktionelle und anatomische Asplenie
- Mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide
- Mangel an Mannose-bindendem Lektin
- Personal von Laboratorien, die direkt mit Meningokokken arbeiten
- Personengruppen, die in engen räumlichen Verhältnissen leben, z.B. Rekrutenschule

Tabelle 2

Empfohlenes Impfschema für definierte Risikopersonen (off label ausserhalb von 11–24 Jahren)

Alter	Anzahl Dosen	Schema (Monate)	Booster
2–11 Monate	3 Dosen	0/2 und 3. Dosis im 2. Lebensjahr UND minimal 6 Monate nach 2. Dosis	alle 5 Jahre nach letzter Dosis der Grundimmunisierung
12–23 Monate ¹⁾	3 Dosen	0/2 und 3. Dosis 12 Monate nach 2. Dosis	
≥ 24 Monate	2 Dosen	0/2	

1) CAVE: Das Impfschema für Kleinkinder zwischen 12 und 23 Monaten weicht vom Impfschema der postexpositionellen Impfung ab.

Deutschland – Robert-Koch-Institut – Epidemiologisches Bulletin Stand 04/2023

Meningokokken B (MenB)

In Deutschland stehen zwei Impfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe B zur Verfügung: Bexsero ist für Personen ab dem Alter von ≥ 2 Monaten und Trumenba ab dem Alter von ≥ 10 Jahren zugelassen. Die STIKO kam in ihrer Stellungnahme (Epid Bull 3/2018) zu dem Schluss, dass die vorliegenden Studienergebnisse und die daraus resultierende Evidenz für eine abschließende Entscheidung über eine generelle MenB-Impfempfehlung noch nicht ausreichen. Allerdings empfiehlt die STIKO für Personen mit spezifischen Grundkrankheiten (z.B. bei Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz) zusätzlich zu einer Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y auch eine MenB-Impfung (s. Tab.2, S.12). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit der MenB-Impfung bei diesen Personen vor; in einer kleineren Studie war die Immunogenität jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit Komplementdefekten geringer als bei gesunden oder asplenischen Probanden. Zudem ist das Risiko, an einer invasiven Meningokokken-Infektion zu erkranken je nach Grundkrankheit unterschiedlich hoch, wie in der „Wissenschaftlichen Begründung für die Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung“ detailliert ausgeführt wird (s. Epid Bull 37/2015).²⁶ Bei KatastrophenhelferInnen und je nach Exposition auch bei EntwicklungshelferInnen und medizinischem Personal wird ebenfalls eine Impfung gegen MenB empfohlen (s. Reiseimpfempfehlungen der STIKO). Somit sollte die Entscheidung für eine MenB-Impfung nach individueller Risiko-Nutzen-Abschätzung getroffen werden.

Antigene/ Zielkrankheit	Handelsname	Zulassung ab*	Anwendung bis*
Meningokokken B	Bexsero	2 Monaten	ohne Altersgrenze
	Trumenba	10. Geburtstag	ohne Altersgrenze

England

GOV.UK Stand 30. Juni 2015³

Meningococcal B (MenB) vaccination programme

Meningococcal disease is caused by invasive infection with the bacterium Neisseria meningitidis, also known as the meningococcus.

There are 12 identified capsular groups of which groups B, C, W and Y were historically the most common in the UK.

The new MenB vaccine (Bexsero®) will protect against meningococcal disease capsular group B. The vaccine will be added to the childhood immunisation programme as part of the routine schedule in England from 1 September 2015.

Greenbook – Chapter 22: Meningococcal [Stand: 17. Mai 2022]⁴

Recommendations for the routine use of meningococcal vaccines

The objective of the routine immunisation programme is to protect directly or indirectly those at greatest risk of meningococcal disease.

Immunisation schedule

Age	Primary/Booster	Dose
8 weeks	Primary	One dose – 4CMenB vaccine†
16 weeks	Primary	One dose – 4CMenB vaccine†
One year	Primary (MenC) & Booster (Hib)	One dose - Hib/MenC conjugate vaccine
	Booster	One dose – 4CMenB vaccine
Around 14 years	Primary (MenAWY), Booster (MenC)	One dose - MenACWY conjugate vaccine

† Prophylactic paracetamol is advised where 4CMenB is administered to infants concomitantly with other routine vaccinations at 8 and 16 weeks – see ‘Adverse Reactions’ section below

Frankreich - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 (Stand Juni 2023)⁵

Recommandations générales

³ [Meningococcal B \(MenB\) vaccination programme - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/news/meningococcal-b-menb-vaccination-programme)

⁴ [Meningococcal Green Book Chapter \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/115441/meningococcal-green-book-chapter-22.pdf)

⁵ [calendrier_vaccinal_mai-juin23.pdf \(sante.gouv.fr\)](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mai-juin23.pdf)

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B par Bexsero® est recommandée chez l'ensemble des nourrissons selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination peut toutefois être initiée dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans. Deux doses de primovaccination doivent être administrées à au moins deux mois d'intervalle et une dose de rappel est nécessaire (voir infra schéma vaccinaux).

Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B par Bexsero® est recommandée chez l'ensemble des nourrissons selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination peut être initiée dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans. Deux doses de primovaccination doivent être administrées à au moins deux mois d'intervalle et une dose de rappel est nécessaire, en respectant les schémas suivants en fonction de l'âge : • Vaccination initiée entre 2 et 5 mois : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel entre 12 et 15 mois en respectant un délai d'au moins six mois entre la dernière dose de primovaccination et la dose de rappel. • Nourrissons âgés de 6 à 11 mois : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ; • Nourrissons âgés de 12 à 23 mois : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses suivi d'une dose de rappel avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel.

Österreich – Impfplan Österreich 2023/2024, Version 1.0 vom 05.09.2023

Impfungen gegen Meningokokken der Gruppe B

Die klinischen Studien zu Bexsero, dem derzeit einzigen für Kinder ab 2 Monaten in Österreich zugelassenen Impfstoff gegen Meningokokken B, zeigen eine gute Immunogenität bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Epidemiologische Daten aus England weisen auf eine hohe Wirksamkeit (über 80 %) dieser Impfung bei Kindern im 1. Lebensjahr hin. Aufgrund des gehäufteten Auftretens von Fieber bei der Kombination mit anderen Kinderimpfungen (6-fach-, Pneumokokken- und MMR-Impfung) kann bei gleichzeitiger Verabreichung entsprechend der Fachinformation eine prophylaktische Gabe antipyretischer Medikamente in Erwägung gezogen werden. Für Personen ab dem vollendeten 10. Lebensjahr ist zudem ein zweiter Impfstoff gegen invasive Meningokokkenkrankungen der Sero-Gruppe B, Trumenba, zugelassen. Dieser Impfstoff enthält 2 Subgruppen von rekombinantem Faktor H bindenden Protein. Kinderimpfung: Die Impfung ist nicht im kostenfreien Impfprogramm enthalten. Aufgrund der epidemiologischen Situation ist zur Erreichung eines Individualschutzes gegen invasive Meningokokken B-Erkrankungen die Impfung für alle Kinder und Jugendliche möglichst früh ab dem vollendeten 2. Lebensmonat empfohlen. Nachholimpfungen sind bis zum vollendeten 25. Lebensjahr empfohlen.

Tabelle 5: Impfschema für Bexsero – Details siehe auch Fachinformation

Alter bei Erstimpfung	Grund-immunisierung	Mindestabstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung	Weitere Impfungen
Säuglinge, 2-5 Monate	2 Dosen	2 Monate	Eine Dosis im Alter von 12-15 Monaten, mindestens 6 Monate nach 2. Dosis Bei Verzögerung spätestens im Alter von 24 Monaten
6-11 Monate	2 Dosen	2 Monate	Eine Dosis im 2. Lebensjahr, mindestens 2 Monate nach 2. Dosis
12-23 Monate	2 Dosen	2 Monate	Eine Dosis mindestens 12-23 Monate nach 2. Dosis
2-10 Jahre	2 Dosen	1 Monat	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt
Ab 11 Jahren und älter			

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Derzeit ist in der Schweiz kein weiterer Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B bei Personen im Alter von 2 Monaten bis 10 bzw. bis 24 Jahren zugelassen. Ein direkter Vergleich mit einem anderen Wirkstoff ist deshalb nicht möglich.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Studien konnten zeigen, dass Bexsero zur Auslösung einer Immunantwort gegen *N. meningitidis* Gruppe B auch bei Säuglingen ab 2 Monaten wirksam war. Sehr häufige Nebenwirkungen von Bexsero bei Kindern bis 10 Jahren (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Essstörungen, Schläfrigkeit, ungewöhnliches Weinen, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Ausschlag, Arthralgie (Gelenkschmerzen), Fieber und Reizbarkeit sowie Schmerzempfindlichkeit, Schwellung, Verhärtung und Rötung der Haut an der Injektionsstelle.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

BEXSERO wird als 1 Fertigspritze mit 0.5 ml angeboten. Für Säuglinge/Kinder von 2 Monaten bis 10 bzw. 24 Jahren sind jeweils drei bzw. zwei Dosen notwendig. Es kommt zu keinem Verwurf.

Dosierung⁶

Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis	Grundimmunisierung	Abstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung	Auffrischimpfung
Säuglinge, 2 bis 5 Monate	Drei Dosen zu je 0,5 mL	Mindestens 1 Monat	Ja, eine Dosis im Alter von 12 bis 15 Monaten mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung
	Zwei Dosen zu je 0,5 mL	Mindestens 2 Monate	
Säuglinge, 6 bis 11 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 mL	Mindestens 2 Monate	Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung
Kinder, 12 bis 23 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 mL	Mindestens 2 Monate	Ja, eine Dosis mit einem Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung
Kinder, 2 bis 10 Jahre	Zwei Dosen zu je 0,5 mL	Mindestens 1 Monat	Basierend auf offiziellen Empfehlungen sollte bei Personen mit

⁶ Fachinformation Stand August 2023

Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 11-24 Jahren*			fortbestehendem Risiko einer Exposition gegenüber Meningokokken-Erkrankungen eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden
---	--	--	---

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic – Vorbescheid Gutheissung 23. August 2023

Aspekte Clinical Assessment

In unserer Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zu den folgenden beantragten Änderungen der Arzneimittelinformation:

- Die Erweiterung der Indikation bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 11 bis 24 Jahren zur Aufhebung der Beschränkung der Verwendung von Bexsero «in epidemischen Situationen» kann genehmigt werden. Basierend auf der Gesamtheit der Daten muss die Formulierung der Indikation jedoch angepasst werden. Siehe Voraussetzung 1 weiter unten.
- Die Aufnahme eines Hinweises zur Auffrischimpfung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 11 bis 24 Jahren mit fortbestehendem Risiko einer Exposition gegenüber Meningokokken-Erkrankungen in die Rubrik «Dosierung/Anwendung» und Aufnahme von Langzeit-Persistenzdaten in die Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen» kann zugelassen werden.
- Die Anpassung der Rubrik «Interaktionen» mit der Aufnahme von Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Bexsero mit anderen Impfstoffen kann genehmigt werden.
- Der beantragten Erweiterung der Indikation für die Verwendung von Bexsero bei Kindern von 2 Monaten bis 10 Jahren kann genehmigt werden, unter den folgenden Voraussetzungen.

EMA – Stand 19. Juli 2023

*Bexsero is a vaccine used to protect individuals from the age of two months against invasive meningococcal disease caused by one group of the bacterium *Neisseria meningitidis* (group B). Invasive disease occurs when the bacteria spread through the body causing serious infections such as meningitis (infection of the membranes that surround the brain and spine) and septicaemia (blood infection).*

*Bexsero contains parts of the bacteria *N. meningitidis* group B.*

*The European Medicines Agency decided that Bexsero's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU. Bexsero has been shown to produce a robust immune response to *N. meningitidis* group B and the risks are acceptable. Although group B meningococcal disease is relatively uncommon in Europe, it is more common in certain regions of Europe. Young children are most at risk, followed by adolescents.*

FDA – Clinical Review Stand 23. Januar 2015⁷

Risk-Benefit Summary and Assessment

*Safety and immunogenicity data submitted to this original BLA under the accelerated approval regulatory pathway establish a substantial likelihood of benefit of rMenB+OMV vaccination in a general population of males and females aged 10 years through 25 years for the prevention of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B. Clinical benefit is based on the demonstration of immune response as measured by serum bactericidal activity against three serogroup B strains representative of prevalent strains in the United States. The safety profile of the vaccine based on the available data demonstrate that both the nature and frequency of events reported were consistent with events commonly observed following other vaccinations administered to adolescents and young adults. No adverse safety signals following vaccination were observed. Therefore the overall risk-benefit profile is favorable.*

CDC – Meningococcal Vaccine Recommendations Stand 25. September 2020⁸

⁷ Original Application STN: 125546/0 (fda.gov)

⁸ ACIP Meningococcal Vaccine Recommendations | CDC

*In addition, ACIP recommends routine use of MenB vaccine series among persons aged ≥ 10 years who are at increased risk for serogroup B meningococcal disease, including persons who have persistent complement component deficiencies; persons receiving a complement inhibitor; persons who have anatomic or functional asplenia; microbiologists who are routinely exposed to isolates of *N. meningitidis*; and persons identified to be at increased risk because of a meningococcal disease outbreak caused by serogroup B. ACIP recommends MenB booster doses for previously vaccinated persons who become or remain at increased risk. In addition, ACIP recommends a MenB series for adolescents and young adults aged 16–23 years on the basis of shared clinical decision-making to provide short-term protection against disease caused by most strains of serogroup B *N. meningitidis*.*

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA - Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen (Stand 14. September 2023)

Meningo- kokken	Grundimmunisierung: Grundimmunisierung im Alter von 12 Monaten.	Impfung mit einer Dosis Meningokokken-C-Konjugat-Impfstoff.
	Indikationsimpfung: Indikationsimpfung für gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere - Komplement-/Properdindefekte - Therapie mit C5-Komplement-Inhibitoren (z. B. Eculizumab oder Ravulizumab) - Hypogammaglobulinämie - funktioneller oder anatomischer Asplenie.	Impfung gegen die Serogruppen A, C, W, Y und/oder B, sofern die verfügbaren Impfstoffe für die Altersgruppe zugelassen sind. Nähere Erläuterungen zur Anwendung siehe Epidemiologisches Bulletin Nr. 34 vom 24. August 2015, S. 338f. und Epidemiologisches Bulletin Nr. 37 vom 14. September 2015.
	Berufliche Indikation: Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines <i>N. meningitidis</i> -haltigen Aerosols).	Impfung mit 4-valentem ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem MenB-Impfstoff.
	Reiseindikation: Reisende in Länder mit epidemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung (z. B. EntwicklungshelferInnen, KatastrophenhelferInnen; medizinisches Personal, bei Langzeitaufenthalt (> 4 Wochen)); dies gilt auch für Aufenthalte in Regionen mit Krankheitsausbrüchen und Impfpflicht für die einheimische Bevölkerung (WHO- und Länderhinweise beachten), vor Pilgerreise nach Mekka (Hadj, Umrah), vor Langzeitaufenthalten, besonders Kinder und Jugendliche sowie Personen in Studium oder Ausbildung	Bei Impfung aufgrund von Auslandsaufenthalten besteht ein Leistungsanspruch nur im Rahmen des § 11 Absatz 3. Impfung mit 4-valentem ACWY-Konjugat-Impfstoff. Zusätzliche Impfung mit Men-B-Impfstoff: - nur bei KatastrophenhelferInnen und je nach Exposition auch bei EntwicklungshelferInnen und medizinischem Personal; Epidemisches Vorkommen siehe auch Empfehlungen der STIKO zu Reiseimpfungen (Ländertabelle). Impfung mit 4-valentem ACWY-Konjugat-Impfstoff (Einreisebestimmungen beachten). Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff entsprechend den Empfehlungen der Zielländer

HAS – Stand 07. Juli 2021

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogruppe B, des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.

La HAS a élaboré en juin 2021 des recommandations vaccinales pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogruppe B et a défini la place des vaccins méningococciques groupe B : BEXSERO et TRUMENBA dans la stratégie de prévention. En France, il est désormais recommandé pour la prévention des infections invasives à méningocoques, la vaccination par :

- BEXSERO et TRUMENBA chez les personnes ayant un risque accru d'infection à méningocoques et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques ;
- BEXSERO chez tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus.

La Commission considère que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogruppe B chez l'ensemble des nourrissons et les sujets à haut risque. La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (purpura fulminans). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.

Medizinischer Bedarf

Bulletin BAG 2022; Nr. 2: 8-14

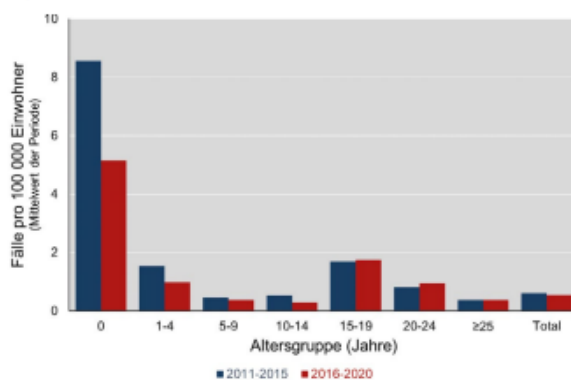
Die altersspezifischen invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME)-Inzidenzen der Schweiz zeigen, dass Kinder unter 5 Jahren (altersspezifische IME-Inzidenz 1.0 pro 100000 Einwohner) und insbesondere unter 1 Jahr (altersspezifische IME-Inzidenz 5,1 pro 100000 Einwohner) sowie Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren (altersspezifische IME-Inzidenz 1,8 pro 100000 Einwohner) überproportional häufig an einer IME erkranken (siehe Abb. 1). Bei den über 24-Jährigen lag die Inzidenz bei 0,4 Fällen pro 100000 Einwohner (Abb. 1). Die Letalität der IME betrug in der Schweiz über die letzten 10 Jahre durchschnittlich 7,3%. Häufigste Manifestationen waren Sepsis (56%), Meningitis (49%) und Gerinnungsstörungen (27%). Langzeitkomplikationen wie Hörverlust, neurologische Beeinträchtigung oder Amputationen von Extremitäten sind in der internationalen Literatur bei 10–20% aller Überlebenden beschrieben [4–7].

Zwischen 2011 und 2020 war für 84% aller in der Schweiz gemeldeten IME-Fälle die Serogruppe bekannt. Davon machte die Serogruppe B durchschnittlich 40% aller Fälle aus, dies über die Jahre mit leicht abnehmender Tendenz (2011: 53%; 2020: 33%). In den Altersgruppen der 0–10-Jährigen und der 11–24-Jährigen wird die Serogruppe B am häufigsten nachgewiesen. Die Serogruppe C war insgesamt für knapp ein Fünftel aller IME-Fälle verantwortlich, ebenfalls mit abnehmender Tendenz (2011: 25%; 2020: 8%), wohingegen der Anteil der Serogruppe W bis 2018 zunahm (2011: 2%, 2018: 42%), in den letzten zwei Jahren jedoch eher wieder eine abnehmende Tendenz zeigte (2019: 18%, 2020: 33%). Der Anteil der durch Meningokokken der Serogruppe Y verursachten IME hatte einen schwankenden Verlauf; er ist mittlerweile in etwa gleich häufig wie die Serogruppe C. Die Serogruppen A und X sind aktuell epidemiologisch in der Schweiz nicht relevant. Somit waren über die letzten 10 Jahre im Mittel fast 60% der Fälle durch die Serogruppen C, W, Y und 40% durch die Serogruppe B verursacht. Die Zulassung der MeningokokkenB-Impfung bietet somit die Möglichkeit, einen Impfschutz.

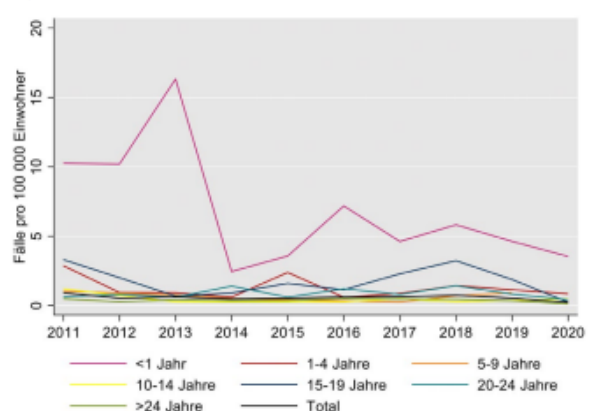
Abbildung 1

Altersspezifische IME-Inzidenzen, 2011–2020 in der Schweiz

a) Zeitraum 2011–2015 versus 2016–2020



b) Jährliche Inzidenz



Basierend auf der überproportionalen Inzidenz bei Kindern unter 24 Jahren (besonders bei Kindern unter 1 Jahr) und die damit verbundenen schwerwiegenden Manifestationen besteht in der Schweiz ein medizinischer Bedarf für eine Meningokokkenimpfung der Serogruppe B für diese Altersgruppe.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aktuell ist kein weiterer Impfstoff für die Meningokokken Serogruppe B zugelassen. Die Vergütung für dieses neue Altersgruppe kann erst nach Anpassung von Art. 12a KLV und Änderung der Empfehlungen im neuen Impfplan erfolgen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. Januar 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)
Fertigspritze, 1 x 0.5 ml Injektionssuspension	Fr. 78.14

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Fertigspritze, 1 x 0.5 ml Injektionssuspension	Fr. 78.14	Fr. 106.20

- mit einer Limitierung:

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

Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen.

Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3^{bis} KVG.“

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2026

„Kostenübernahme bei Säuglingen und Kleinkindern ab 2 Monaten bis 5 Jahren als empfohlene ergänzende Impfung.

Kostenübernahme bei Kindern und Jugendlichen ab 11 Jahren bis 20 Jahren als empfohlene ergänzende Impfung.

Kostenübernahme bei Personen ab 2 Monaten bis 24 Jahren als empfohlene Impfung für Risikogruppen (Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Erkrankung oder Exposition).“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der GlaxoSmithKline AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Januar 2026.