

Absender:

Markus Bönig
Hauptstraße 41
21266 Jesteburg

European Commission
Directorate-General for Health
and Food Safety – DG SANTE
1049 Bruxelles/Brussel
Belgium

Datum: 09. August 2026

Anregung zur regulatorischen Überprüfung von M-M-RVaxPro und zur Prüfung der Einleitung eines Verfahrens nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

M-M-RVaxPro – EMEA/H/C/000604

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit rege ich an zu prüfen, ob hinsichtlich des zentral zugelassenen Arzneimittels **M-M-RVaxPro, EMEA/H/C/000604**, eine regulatorische Überprüfung und insbesondere die Einleitung eines Verfahrens nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 veranlasst ist.

Die Eingabe stützt sich nicht auf die pauschale Behauptung, M-M-RVaxPro sei nicht untersucht worden oder seine Zulassung sei bereits nachweislich rechtswidrig.

Gegenstand der Eingabe sind vielmehr konkret anhand der ursprünglichen Zulassungsakte überprüfbare Fragen zur wissenschaftlichen Übertragung präklinischer und sonstiger Erkenntnisse des Vorgängerprodukts auf das 2006 zugelassene Arzneimittel, zu den im Rahmen dieser Entwicklung vorgenommenen Herstellungsänderungen und zu einer bei Zulassung ausdrücklich verbliebenen Sicherheitsfrage hinsichtlich des im Herstellungsprozess verwendeten rekombinanten Humanalbumins.

M-M-RVaxPro erhielt am 5. Mai 2006 eine zentrale Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union. Die positive Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel wurde am 23. Februar 2006 angenommen.

I. Nichtklinische und qualitätsbezogene Übertragung der Vorgängerevidenz

Nach den öffentlich verfügbaren Produktinformationen wurden mit M-M-RVaxPro selbst keine eigene konventionelle nichtklinische Studienserie durchgeführt.

Dies begründet für sich genommen keinen Zulassungsmangel.

Entscheidend ist vielmehr, auf welcher wissenschaftlichen Grundlage die vorhandenen nichtklinischen Erkenntnisse des Vorgängerprodukts auf das konkret zugelassene M-M-RVaxPro übertragen wurden.

Für biologische Arzneimittel war im maßgeblichen europäischen Zulassungsrahmen insbesondere die Vergleichbarkeit des in nichtklinischen und klinischen Studien verwendeten Materials mit dem zur Vermarktung vorgesehenen Arzneimittel zu bewerten. Ebenso waren Unterschiede zwischen Herstellungsprozessen der klinischen Prüfchargen und dem vorgesehenen Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels darzustellen und wissenschaftlich zu bewerten.

Ich rege deshalb an, insbesondere anhand der ursprünglichen Module 2.3, 2.4 und 2.6 sowie Modul 3 und der zugehörigen CHMP-Bewertungen festzustellen,

welche nichtklinischen Untersuchungen des Vorgängerprodukts auf M-M-RVaxPro übertragen wurden,

welche Unterschiede zwischen dem Vorgängerprodukt und der 2006 zugelassenen Produktversion bestanden,

welche dieser Unterschiede als biologisch, qualitativ oder sicherheitsrelevant bewertet wurden,

welche CMC-/Comparability-Daten für jeden einzelnen Unterschied vorlagen,

und aus welchen konkreten wissenschaftlichen Gründen zusätzliche produktbezogene nichtklinische Untersuchungen des Endprodukts als nicht erforderlich angesehen wurden.

II. Rekonstruktion der vollständigen Herstellungs- und Bridging-Kette

Die öffentlich registrierte klinische Entwicklung zeigt, dass die Änderung gegenüber dem Vorgängerprodukt nicht lediglich pauschal als Austausch von Humanserumalbumin gegen rekombinantes Humanalbumin beschrieben werden sollte.

Die Studie V205C-009 verglich einen mit rekombinantem Humanalbumin hergestellten MMR-Impfstoff unmittelbar mit einer unter Verwendung von Humanserumalbumin hergestellten Version.

Daneben verglich V205C-010 einen Impfstoff, der aus einem 2003 hergestellten Masern-Stock-Seed und unter Verwendung von rekombinantem Humanalbumin produziert wurde, mit der zuvor zugelassenen Version auf Grundlage eines Masern-Stock-Seeds aus dem Jahr 1967 und Humanserumalbumin.

Damit waren im Entwicklungsprogramm jedenfalls mehrere Herstellungsparameter von Bedeutung.

Ich rege deshalb eine vollständige regulatorische Veränderungsmatrix an:

Vorgängerprodukt → einzelne Herstellungsänderung → mögliche biologische Bedeutung → Qualitäts-/Comparability-Daten → nichtklinische Evidenz → klinische Bridgingdaten → CHMP-Bewertung → zugelassenes Endprodukt.

Insbesondere sollte geklärt werden, ob für jede wissenschaftlich relevante Änderung nachvollziehbar festgestellt wurde, dass deren Einfluss entweder isoliert untersucht oder durch die Gesamtheit der Qualitäts-, nichtklinischen und klinischen Daten ausreichend erfasst war.

Der Umstand, dass eine klinische Vergleichsstudie zwei oder mehrere Herstellungsänderungen gleichzeitig umfasst, ist für sich genommen kein Mangel.

Er macht jedoch eine nachvollziehbare wissenschaftliche Begründung erforderlich, wenn aus dem Gesamtergebnis Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit oder Vergleichbarkeit einzelner Herstellungsänderungen gezogen werden.

III. Bei Zulassung verbliebene Frage zum rekombinanten Humanalbumin

Die Europäische Arzneimittel-Agentur beschreibt öffentlich, dass der Hersteller die Nebenwirkungen weiter beobachten sollte, um festzustellen, ob die Verwendung rekombinanten Albumins im Herstellungsprozess von M-M-RVaxPro zu Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen führt.

Damit war die rHA-bezogene Sicherheitsfrage jedenfalls Gegenstand einer ausdrücklichen Nachbeobachtung.

Aus dem bloßen Bestehen einer solchen Maßnahme folgt kein Zulassungsmangel.

Für die regulatorische Bewertung sind jedoch insbesondere folgende Fragen entscheidend:

Welche konkrete wissenschaftliche Unsicherheit bestand zum Zeitpunkt der positiven CHMP-Stellungnahme am 23. Februar 2006?

Wie wurde begründet, dass diese Unsicherheit einer positiven Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht entgegenstand?

Welchen konkreten Rechtsstatus hatte die Nachbeobachtung?

Welche Daten musste der Zulassungsinhaber liefern?

Welche Expositions- oder Fallzahlen wurden verlangt?

Welche Fristen bestanden?

Welche Ergebnisse wurden anschließend eingereicht?

Wie bewertete der CHMP diese Ergebnisse?

Und wann sowie durch welche Entscheidung wurde die Maßnahme förmlich abgeschlossen?

Ich rege an, die vollständige Dokumentationskette von der ursprünglichen Follow-up-Maßnahme bis zu ihrer regulatorischen Closure heranzuziehen.

Sollte sich ergeben, dass die bei Zulassung verbliebene Frage durch spätere ausreichende Daten vollständig geklärt und die Maßnahme ordnungsgemäß geschlossen wurde, wäre dies bei der heutigen Bewertung selbstverständlich zugunsten der fortbestehenden Zulassung zu berücksichtigen.

Sollte dagegen eine für die ursprüngliche positive Sicherheits- oder Comparability-Bewertung wesentliche Unsicherheit nicht nachvollziehbar geschlossen worden sein, wäre deren heutige regulatorische Bedeutung zu prüfen.

IV. Klinisches Wirksamkeits-Bridging

M-M-RVaxPro wurde klinisch untersucht. Die vorliegende Eingabe behauptet daher ausdrücklich nicht, es seien keine produktbezogenen klinischen Daten vorhanden gewesen.

Zu prüfen ist vielmehr, in welchem Umfang die klinische Schutzwirkung des Vorgängerprodukts beziehungsweise der bekannten Impfviruskomponenten auf M-M-RVaxPro übertragen wurde und welche Immunogenitätsdaten diese Übertragung trugen.

Ich rege an festzustellen,

welche klinischen Wirksamkeitsdaten des Vorgängerprodukts Bestandteil der Begründung waren,

welche immunologischen Endpunkte für Masern, Mumps und Röteln verwendet wurden,

wie deren Eignung als Surrogat für klinischen Schutz begründet wurde,

und ob die für M-M-RVaxPro beobachtete vergleichbare Immunantwort aus Sicht des CHMP ausreichend war, die vorhandene klinische Wirksamkeitsevidenz auf das veränderte Produkt zu übertragen.

Auch insoweit geht es nicht darum, Immunobridging grundsätzlich in Frage zu stellen, sondern um die konkrete wissenschaftliche Tragfähigkeit der vorgenommenen Übertragung.

V. Vollständigkeit der Entwicklungs- und Zulassungsunterlagen

Ein weiterer Prüfpunkt betrifft die vollständige Abbildung des Entwicklungsprogramms im Zulassungsdossier.

Bislang liegt kein belastbarer Nachweis vor, dass relevante negative Entwicklungsstudien oder ungünstige Ergebnisse gegenüber dem CHMP verschwiegen wurden.

Gerade deshalb sollte diese Frage dokumentenbasiert geklärt werden.

Hierzu rege ich einen Abgleich an zwischen

dem vollständigen extern rekonstruierbaren V205C-Entwicklungsinventar,

dem Inhaltsverzeichnis der Module 4 und 5,

den vollständigen Clinical Study Reports,

den Non-clinical und Clinical Summaries,

den Antworten des Antragstellers im Zulassungsverfahren

und der Scientific Discussion des CHMP.

Sollte eine vor der Zulassungsentscheidung bekannte und für Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit oder die Übertragbarkeit der Vorgängerevidenz wesentliche Untersuchung im Dossier fehlen oder objektiv unrichtig beziehungsweise unvollständig dargestellt worden sein, wäre dies im Hinblick auf Art. 12 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 gesondert zu prüfen.

VI. Renewal, Variations und heutiger regulatorischer Stand

Eine gegenwärtige Bewertung sollte nicht bei der Erstzulassung enden.

Zu berücksichtigen sind insbesondere spätere Renewal-Unterlagen, relevante Variations, Risk-Management-Unterlagen, Post-Authorisation-Maßnahmen und deren Closure-Dokumente.

Entscheidend ist dabei insbesondere,

ob eine bei Erstzulassung vorhandene Restunsicherheit später ausdrücklich geschlossen wurde,

ob spätere Produktänderungen weiterhin von der ursprünglichen wissenschaftlichen Evidenz gedeckt waren,

und ob neu hinzugekommene Erkenntnisse die ursprüngliche Comparability-beziehungsweise Bridging-Begründung bestätigt oder in Frage gestellt haben.

VII. Abgrenzung zum MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013

Mir ist bekannt, dass M-M-RVaxPro 2012/2013 zusammen mit anderen Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen Gegenstand eines unionsweiten regulatorischen Verfahrens war.

Dieses Verfahren betraf insbesondere die Anwendung der Impfstoffe in der Schwangerschaft und bei Patienten mit Immundefizienz.

Die hier angeregte Prüfung besitzt einen anderen Gegenstand.

Sie betrifft insbesondere

die wissenschaftliche Übertragung der Vorgängerprälinik,

die vollständige Herstellungs-/Comparability-Kette,

die separate Bewertung der Änderungen von Humanserumalbumin zu rekombinantem Albumin und des Masern-Stock-Seeds,

die wissenschaftliche Grundlage des klinischen Wirksamkeits-Bridgings

sowie die regulatorische Schließung der bei Zulassung ausdrücklich weiter zu beobachtenden rHA-Frage.

Soweit diese Fragen bereits in einem späteren europäischen Verfahren ausdrücklich geprüft wurden, bitte ich um Benennung des jeweiligen Assessment Reports und der konkreten Stellen, an denen die Prüfung erfolgte.

VIII. Prüfung eines Verfahrens nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Soweit die vorstehenden Fragestellungen Qualität, Comparability oder Wirksamkeit betreffen und nicht aus der Bewertung von Pharmakovigilanzdaten resultieren, rege ich an zu prüfen, ob die Voraussetzungen für die Einleitung eines nicht-pharmakovigilanzbezogenen Verfahrens nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorliegen.

Soweit die Frage des rekombinanten Albumins aufgrund späterer Pharmakovigilanzdaten dem pharmakovigilanzbezogenen Verfahren zuzuordnen ist, bitte ich um entsprechende verfahrensrechtliche Zuordnung.

Mir ist bewusst, dass ein Verfahren nach Art. 20 nicht durch diese Eingabe selbst eingeleitet werden kann, sondern die formelle Einleitung der Europäischen Kommission obliegt.

Die vorliegende Eingabe ist daher ausdrücklich als **Anregung zu einer regulatorischen Vorprüfung und gegebenenfalls zur Einleitung des jeweils sachlich einschlägigen europäischen Verfahrens** zu verstehen.

IX. Konkret erbetene Prüfung

Ich rege insbesondere die Beantwortung folgender Fragen an:

1. Welche konkrete wissenschaftliche Begründung trug den Verzicht auf eine eigene nichtklinische Prüfserie des 2006 zugelassenen Endprodukts?
2. Wurden sämtliche relevanten Unterschiede zwischen Vorgängerprodukt, klinischen Prüfchargen und zugelassenem M-M-RVaxPro vollständig identifiziert und jeweils durch geeignete Comparability-, nichtklinische oder klinische Evidenz abgedeckt?
3. Welche konkrete Restunsicherheit hinsichtlich des rekombinanten Humanalbumins bestand am 23. Februar 2006, weshalb war sie mit einer positiven Zulassungsentscheidung vereinbar und wann wurde sie mit welchem Ergebnis regulatorisch geschlossen?
4. War die Übertragung der klinischen Wirksamkeit des Vorgängerprodukts auf M-M-RVaxPro mittels Immunobridging wissenschaftlich ausreichend begründet?
5. Waren sämtliche für diese Beurteilungen relevanten günstigen und ungünstigen Entwicklungsdaten vollständig und sachlich richtig Bestandteil des Zulassungsdossiers?

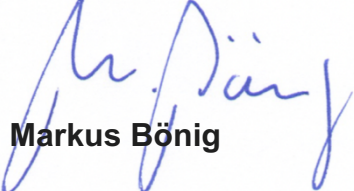
Ich bitte um schriftliche Mitteilung,

ob aufgrund dieser Eingabe eine regulatorische Vorprüfung erfolgt,

ob die Einleitung eines Verfahrens nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geprüft wird,

ob die bezeichneten Fragen bereits Gegenstand einer späteren europäischen Bewertung waren und auf welche konkreten Zulassungs- beziehungsweise Assessment-Unterlagen sich eine etwaige Einschätzung stützt, dass die dargestellten Fragen vollständig geklärt sind.

Mit freundlichen Grüßen



Markus Bönig

Anlagen

Anlage 1: Sachverhalts- und Beweismatrix ProQuad

Anlage 2: Übersicht der pivotalen ProQuad-Studien und deren zeitliche Einordnung

Anlage 3: Matrix zur nichtklinischen Evidenz und zum Komponenten-Bridging

Anlage 4: Matrix zur klinischen Wirksamkeitsübertragung/Immunobridging

Anlage 5: Übersicht der bekannten Vorzulassungsbefunde zur Reaktogenität

Anlage 6: Produkt- und Formulierungs-Genealogie ProQuad

Anlage 7: Übersicht der noch benötigten Original-Zulassungsunterlagen

Anlage 8: Abgrenzung zum Art.-20-Verfahren 2012/2013