

Absender:

Markus Bönig
Hauptstraße 41
21266 Jesteburg

An das

**Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
– Informationsfreiheit –
Paul-Ehrlich-Straße 51–59
63225 Langen**

per E-Mail: ifg@pei.de

Datum: 09. August 2026

**Anregung zur Einleitung einer arzneimittelrechtlichen Überprüfung nach § 30
AMG betreffend Priorix-Tetra, Zulassungsnummer PEI.H.03395.01.1,
Zulassungsdatum 26.07.2006**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit rege ich an, die fortbestehende Zulassung des Arzneimittels **Priorix-Tetra, Zulassungsnummer PEI.H.03395.01.1**, anhand der Voraussetzungen des § 30 AMG förmlich zu überprüfen und insbesondere zu untersuchen, ob bei Erteilung der Zulassung bereits ein Versagungsgrund im Sinne des § 25 Abs. 2 AMG vorlag oder ob sonstige Voraussetzungen für Rücknahme, Widerruf, Änderung oder Ruhen der Zulassung gegeben sind.

Die Eingabe stützt sich ausdrücklich nicht auf die pauschale Behauptung, Priorix-Tetra sei „zu wenig untersucht“ worden. Gegenstand der Anregung sind vielmehr drei konkret bestimmbare zulassungsrechtliche Fragen, die anhand der dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegenden Original-Zulassungsakte überprüfbar sind.

I. Identität des untersuchten und des zugelassenen Arzneimittels sowie wissenschaftliche Übertragbarkeit der Entwicklungsdaten

Aus öffentlich zugänglichen regulatorischen Unterlagen und wissenschaftlichen Informationen ergibt sich, dass während der Entwicklung von Priorix-Tetra unterschiedliche Formulierungen verwendet wurden.

Nach Entfernung von Humanserumalbumin wurde eine veränderte MMRV-Formulierung entwickelt. Im weiteren Entwicklungsprogramm zeigte sich bei einer Entwicklungsformulierung eine gegenüber der getrennten Verabreichung beziehungsweise gegenüber Priorix verminderte Mumps-Immunantwort. Daraufhin wurde die Zusammensetzung erneut verändert.

Damit stellt sich unmittelbar die zulassungsrechtliche Frage, welche konkrete Formulierung beziehungsweise welche konkreten Chargen in den für die Zulassungsentscheidung maßgeblichen präklinischen und klinischen Untersuchungen eingesetzt wurden und in welchem Verhältnis diese zu der am 26.07.2006 zugelassenen Handelsformulierung standen.

Es wird daher angeregt zu prüfen, ob für sämtliche zulassungsrelevanten präklinischen und klinischen Erkenntnisse nachvollziehbar dokumentiert war,

welche Formulierung und Charge untersucht wurde, welche Unterschiede zur endgültig zugelassenen Formulierung bestanden, welche mögliche biologische Bedeutung diesen Unterschieden zukam und durch welche Comparability-beziehungsweise Bridging-Daten die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das zugelassene Endprodukt wissenschaftlich begründet wurde.

Von besonderer Bedeutung erscheint dabei, dass mindestens eine Formulierungsänderung im Entwicklungsprogramm einen messbaren Einfluss auf die Mumps-Immunantwort hatte. Damit kann die wissenschaftliche Gleichwertigkeit unterschiedlicher Entwicklungsformulierungen nicht lediglich vorausgesetzt werden.

Sollten wesentliche präklinische oder klinische Erkenntnisse aus einer biologisch relevant abweichenden Entwicklungsformulierung übernommen worden sein, ohne dass deren Übertragbarkeit auf die zugelassene Formulierung durch ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial belegt wurde, wäre zu prüfen, ob das zugelassene Arzneimittel im Sinne der maßgeblichen Zulassungsvoraussetzungen ausreichend geprüft war.

II. Zum Stand der Wirksamkeitsevidenz am 26.07.2006

Ein zweiter Prüfkomples betrifft die am Tag der Zulassungsentscheidung tatsächlich vorhandene Evidenz.

Die große randomisierte Phase-III-Studie **100388 / NCT00226499 / EudraCT 2004-002676-41** mit rund 5.800 Kindern untersuchte unter anderem die klinische Varizellen-Wirksamkeit des Impfstoffs. Nach den öffentlich dokumentierten Studiendaten lag ihr primärer Abschluss nach dem deutschen Zulassungsdatum vom 26.07.2006.

Allein daraus folgt ausdrücklich noch kein Zulassungsmangel.

Entscheidend ist vielmehr, welche Funktion diese Studie im ursprünglichen Zulassungsverfahren hatte.

Es wird daher angeregt, anhand der Zulassungsakte insbesondere zu prüfen,

ob Studie 100388 als pivotal, supportive, ongoing oder als nach Zulassung fortzuführende Untersuchung eingeordnet wurde; welcher konkrete Daten-Cut-off dem Paul-Ehrlich-Institut am 26.07.2006 vorlag; ob eine vorab definierte Zwischenanalyse durchgeführt worden war; welche klinischen Wirksamkeitsdaten zu diesem Zeitpunkt bereits ausgewertet waren; welche Ergebnisse noch ausstanden;

und auf welche sonstige wissenschaftliche Evidenz das Paul-Ehrlich-Institut seine positive Beurteilung der Wirksamkeit stützte.

Von besonderem Interesse ist dabei, ob die positive Zulassungsentscheidung für eine wesentliche Wirksamkeitsannahme Erkenntnisse voraussetzte, die zum Entscheidungszeitpunkt noch nicht vorlagen, oder ob für sämtliche offenen Punkte bereits wissenschaftlich tragfähige Ersatz- beziehungsweise Bridgingnachweise vorhanden waren.

Soweit die endgültigen Ergebnisse der Studie 100388 erst nach Zulassung zur Verfügung standen, sollte ferner nachvollzogen werden, ob und in welchem regulatorischen Verfahren diese Ergebnisse nachgereicht, bewertet und gegebenenfalls zur Schließung einer ursprünglich bestehenden Erkenntnislücke herangezogen wurden.

III. Vollständigkeit und Richtigkeit der im Zulassungsverfahren berücksichtigten Entwicklungsdaten

Ein dritter eigenständiger Prüfkomples betrifft die vollständige Vorlage und zutreffende Darstellung auch ungünstiger Entwicklungsergebnisse.

Aus später veröffentlichten regulatorischen Unterlagen ergibt sich, dass während der Priorix-Tetra-Entwicklung eine verminderte Mumps-Immunantwort festgestellt wurde und die Formulierung anschließend verändert wurde.

Die rechtlich entscheidende Frage ist deshalb nicht, ob solche ungünstigen Entwicklungsergebnisse existierten, sondern ob sie dem Paul-Ehrlich-Institut im ursprünglichen Zulassungsverfahren vollständig und zutreffend vorlagen und in die behördliche Bewertung einbezogen wurden.

Ich rege daher insbesondere einen Abgleich zwischen den bekannten Entwicklungsstudien und dem vollständigen Inhaltsverzeichnis der ursprünglichen Zulassungsunterlagen einschließlich der Clinical Study Reports, der nichtklinischen Berichte, der Qualitätsunterlagen und der wissenschaftlichen Zusammenfassungen an.

Dabei sollte geprüft werden, ob sämtliche Studien und Ergebnisse betreffend die verminderte Mumps-Immunantwort, Reformulierungen, abgebrochene oder verworfene Entwicklungsstufen, relevante Reaktogenitätsunterschiede sowie sonstige ungünstige Befunde vollständig erfasst und inhaltlich zutreffend dargestellt wurden.

Sollte sich ergeben, dass für die Zulassungsentscheidung wesentliche Angaben in den Unterlagen nach §§ 22 oder 24 AMG unrichtig oder unvollständig waren, wäre insbesondere eine Prüfung des § 30 Abs. 2 Nr. 1 AMG veranlasst.

IV. Verlängerungen, Änderungen und nachträgliche Schließung etwaiger Evidenzlücken

Für die heutige regulatorische Bewertung darf die Prüfung nicht bei der Erstzulassung 2006 enden.

Sollte sich ergeben, dass bei Erstzulassung einzelne Fragen noch offen waren oder erst später abschließend beantwortet wurden, bitte ich zusätzlich zu prüfen, ob und wann diese Fragen im Rahmen von Verlängerungsverfahren, Variations, pädiatrischen Work-Sharing-Verfahren, Pharmakovigilanzmaßnahmen oder sonstigen regulatorischen Verfahren ausdrücklich geschlossen wurden.

Insbesondere sollte nachvollzogen werden, ob die vollständigen Ergebnisse der Studie 100388 Gegenstand einer späteren behördlichen Bewertung waren und welche Schlussfolgerungen hieraus für Wirksamkeit, Sicherheit und Nutzen-Risiko-Verhältnis gezogen wurden.

Ebenso sollte überprüft werden, ob die im Entwicklungsprogramm dokumentierten Formulierungsänderungen und die hierzu erforderlichen Comparability-Nachweise vollständig Gegenstand der ursprünglichen oder späteren regulatorischen Entscheidungen waren.

V. Erbetene behördliche Prüfung

Vor diesem Hintergrund rege ich an, die Zulassung **PEI.H.03395.01.1** unter Heranziehung der vollständigen Original-Zulassungsakte sowie der späteren Verlängerungs- und Änderungsvorgänge daraufhin zu überprüfen,

ob das konkret am 26.07.2006 zugelassene Arzneimittel nach dem damals maßgeblichen wissenschaftlichen Erkenntnisstand ausreichend geprüft war,

ob die Übertragung von Daten anderer Entwicklungsformulierungen auf die zugelassene Formulierung wissenschaftlich hinreichend begründet war,

ob sämtliche für die Zulassungsentscheidung relevanten günstigen und ungünstigen Entwicklungsergebnisse vollständig und zutreffend vorgelegt und berücksichtigt wurden,

ob am Zulassungstag noch wesentliche Wirksamkeits- oder Sicherheitsfragen offen waren und auf welcher Grundlage diese mit einer positiven Zulassungsentscheidung vereinbar angesehen wurden,

und ob etwaige ursprüngliche Erkenntnislücken im Rahmen späterer regulatorischer Verfahren tatsächlich und nachvollziehbar geschlossen wurden.

Sollte die Prüfung ergeben, dass bei Erteilung ein in § 30 Abs. 1 AMG in Bezug genomener Versagungsgrund vorlag, unrichtige oder unvollständige Angaben im Sinne des § 30 Abs. 2 Nr. 1 AMG gemacht wurden oder sonstige Voraussetzungen des § 30 AMG erfüllt sind, rege ich die Einleitung der gesetzlich vorgesehenen Maßnahmen bis hin zu Änderung, Ruhen, Widerruf oder Rücknahme der Zulassung an.

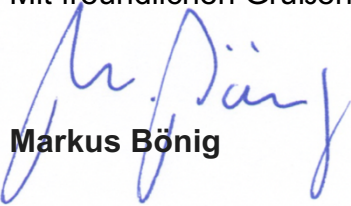
Die von mir bereits gestellten Anträge nach dem Informationsfreiheitsgesetz verfolgen ergänzend die Dokumentenebene. Diese Eingabe ist davon unabhängig als Anregung zu einer eigenständigen arzneimittelrechtlichen Sachprüfung zu verstehen.

Ich bitte um schriftliche Mitteilung,

ob aufgrund dieser Eingabe eine regulatorische Überprüfung eingeleitet wird, welche der vorstehend bezeichneten Sachfragen bereits anhand der vorhandenen Zulassungsakte beantwortet werden können und ob die genannten Punkte bereits Gegenstand früherer behördlicher Prüfungen waren.

Soweit das Paul-Ehrlich-Institut zu dem Ergebnis gelangt, dass kein Anlass für Maßnahmen nach § 30 AMG besteht, bitte ich um eine nachvollziehbare sachliche Darstellung, aus welchen konkreten Zulassungsunterlagen und behördlichen Bewertungen sich insbesondere die geschlossene Formulierungs-/Bridging-Kette sowie die am 26.07.2006 vorhandene Wirksamkeitsevidenz ergeben.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Bönig', is written over the printed name.

Markus Bönig