

ANLAGENMAPPE

M-M-RVaxPro - EMEA/H/C/000604

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

Anlagen 1 bis 8

Stand: 9. August 2026

Anlagenverzeichnis

Nr.	Bezeichnung
Anlage 1	Sachverhalts- und Beweismatrix M-M-RVaxPro
Anlage 2	Entwicklungs- und Studienchronologie V205C
Anlage 3	Matrix Vorgängerprodukt -> M-M-RVaxPro / Herstellungsänderungen
Anlage 4	Matrix zur nichtklinischen Evidenz und wissenschaftlichen Ersatzbegründung
Anlage 5	Matrix zum klinischen Bridging V205C-009 / V205C-010
Anlage 6	rHA-Follow-up- und Closure-Matrix
Anlage 7	Dokumenten-Soll-Liste / 36-Punkte-Aktenprüfung
Anlage 8	Abgrenzung zum MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013

Methodischer Maßstab

Die Anlagen unterscheiden konsequent zwischen öffentlich gesichertem Ausgangssachverhalt, offenen Aktenfragen, Prüfthesen und einer roten Beweisschwelle. Eine öffentlich nicht zugängliche Unterlage wird nicht mit einer im Zulassungsdossier fehlenden Unterlage gleichgesetzt. Ein Zulassungsmangel wird erst angenommen, wenn die Originalakte einen konkreten materiellen oder dokumentarischen Befund trägt.

Quellenkürzel [Q1] bis [Q12] verweisen auf das Quellenverzeichnis am Ende dieser Anlagenmappe.

Sachverhalts- und Beweismatrix M-M-RVaxPro

Regulatorischer Ausgangspunkt, Kernprüfungen und Beweisschwellen

Kennzeichnung	Bedeutung
GESICHERT	durch derzeit verifizierte öffentliche Primär-/Behördenquelle oder Register belegt
OFFEN	Original-Zulassungsakte bzw. nicht öffentlich vorliegende Bewertungsunterlage erforderlich
PRÜFTHESE	aus gesicherten Tatsachen abgeleitete, noch zu beweisende regulatorische Frage
R3	rote Schwelle: konkreter Befund mit unmittelbarer Relevanz für Art. 12 VO (EG) 726/2004 bzw. eine heutige regulatorische Maßnahme

1. Regulatorischer Ausgangspunkt

Merkmal	Befund	Status
Produkt	M-M-RVaxPro; lebender Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff; EMA-Produktnummer EMEA/H/C/000604.	GESICHERT
CHMP-Opinion	23.02.2006.	GESICHERT
EU-Zulassung	05.05.2006.	GESICHERT
Rechtsrahmen	Art. 12 Abs. 1 VO (EG) 726/2004: Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit mussten ordnungsgemäß und ausreichend nachgewiesen sein; unrichtige Unterlagen waren ebenfalls versagungsrelevant.	GESICHERT
Nichtklinik	Die aktuelle behördliche Produktinformation/Arbeitsauswertung dokumentiert: keine eigene nichtklinische Studienserie mit M-M-RVaxPro.	GESICHERT
Klinische Brücke	Produktbezogene klinische Vergleichsdaten bestanden; V205C-009 und V205C-010 waren vor der CHMP-Opinion abgeschlossen.	GESICHERT
rHA-Nachbeobachtung	EMA beschreibt fortgesetzte Beobachtung, ob rekombinantes Albumin im Herstellungsprozess Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen verursacht.	GESICHERT

Quelle: [Q1]-[Q5], [Q10].

2. Kernprüfungen

Achse	Prüffeld	Gesicherter Ausgangspunkt	Entscheidende Frage	Schlüsseldokumente	Status
A	Nonclinical / Quality Bridging	Keine eigene M-M-RVaxPro-Prälinik; Vorgängerevidenz wurde in erheblichem Umfang übertragen.	Welche konkreten Vorgängerprüfungen deckten welche Produkt-/Herstellungsumterschiede ab, und warum war keine neue Endproduktprälinik erforderlich?	Module 2.3, 2.4, 2.6, 3, 4; Scientific Discussion	OFFEN / PRÜFTHESE
B	Veränderungsmatrix HSA/rHA/Seed	V205C-009 prüfte rHA gegen HSA; V205C-010 prüfte 2003er Masern-Stock-Seed+rHA gegen 1967er Stock-Seed+HSA.	Wurde jede biologisch relevante Änderung isoliert oder durch die Gesamtheit von CMC-, nichtklinischen und klinischen Daten hinreichend abgedeckt?	Module 3; Comparability; V205C-009/-010 CSRs	OFFEN / PRÜFTHESE
C	rHA-Restunsicherheit / Follow-up	EMA nennt fortgesetzte Beobachtung möglicher rHA-bedingter Nebenwirkungen.	Welche konkrete Unsicherheit bestand bei Zulassung, welchen Rechtsstatus hatte die Maßnahme, und wann wurde sie mit welchem Ergebnis geschlossen?	Original-FUM/PAM; Annex II; Nachreichungen; CHMP-Closure	OFFEN / PRÜFTHESE
D	Wirksamkeits-Bridging	EMA beschreibt vergleichbare Immunantwort und weitere produktbezogene Studien.	Wie wurde klinischer Schutz des Vorgängers wissenschaftlich auf das veränderte Produkt übertragen?	Module 2.5/2.7; Immunogenitätsvalidierung; Clinical Overview	OFFEN / PRÜFTHESE
E	Vollständigkeit	Bislang kein konkreter Beweis für verschwiegenen negativen Entwicklungsstrang.	Stimmt das externe V205C-Studieninventar mit Modulen 4/5 und den Behördenzusammenfassungen vollständig überein?	eCTD-Index; CSRs; LoQ; Antworten; Scientific Discussion	OFFEN
F	Renewal / heutiger Status	Die Zulassung besteht fort; die rHA-Frage sollte nachbeobachtet werden.	Wurden ursprüngliche Restfragen später ausdrücklich geschlossen und blieb die Comparability-Kette trotz Variations tragfähig?	Renewal; PAM-Closure; Variations; PSUSA/RMP	OFFEN

Nicht behauptet

Die Anlagen behaupten weder, M-M-RVaxPro sei klinisch ungeprüft, noch, der bloße Verzicht auf eine neue Produktprälinik mache die Zulassung rechtswidrig. Gerade weil direkte klinische Bridgingdaten vorhanden waren, muss die Prüfung enger auf die wissenschaftliche Ersatzbegründung, die vollständige Herstellungsänderung und die rHA-Closure ausgerichtet werden.

3. Rote Beweisschwellen

1. Die maßgeblichen nichtklinischen Sicherheitsdaten stammen vom Vorgängerprodukt; mindestens ein biologisch relevanter Unterschied zum 2006 zugelassenen Endprodukt wurde weder durch eine geeignete neue Untersuchung noch durch eine tragfähige wissenschaftliche Comparability-/Bridging-Begründung geschlossen.
2. Ein klinischer Gesamtvergleich wird zur Rechtfertigung einzelner Herstellungsänderungen verwendet, obwohl deren Einfluss weder im Studiendesign isoliert noch durch Qualität/Prälinik ausreichend bewertet werden konnte.
3. Die bei Zulassung fortbestehende rHA-bezogene Sicherheitsfrage war für die positive Sicherheits-/Comparability-Bewertung wesentlich, sollte aber erst durch nachzulassende Daten geklärt werden, ohne dass die Ausgangsevidenz die positive Entscheidung bereits hinreichend trug.
4. Eine wesentliche rHA-Follow-up-Verpflichtung wurde nicht oder nur unzureichend erfüllt bzw. ist regulatorisch nicht nachvollziehbar geschlossen.
5. Ein vor der CHMP-Opinion bekanntes, für Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit oder Bridging wesentliches negatives Ergebnis wurde nicht, unvollständig oder objektiv unrichtig dargestellt.

Quelle: [Q1]-[Q6], [Q10].

Entwicklungs- und Studienchronologie V205C

Evidence at Approval - zeitliche Einordnung und Beweisfunktion der identifizierten Studien

1. Gesicherte Studienchronologie

Studie	Register	Design	N	Zeitraum	Prüfgegenstand	Timing
V205C-009	NCT00092404	Phase 2; randomisiert; parallel; doppelt verblindet	1.210	Start 12/2001; Primary/Study Completion 06/2005	V205C mit rHA versus V205C mit gepooltem HSA; Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität	vor CHMP-Opinion abgeschlossen
V205C-010	NCT00109278	Phase 2; randomisiert; parallel; doppelt verblindet	1.100	Start 10/2004; Primary/Study Completion 05/2005	2003er Masern- Stock-Seed + rHA versus 1967er Masern-Stock- Seed + HSA	vor CHMP-Opinion abgeschlossen
EMA-Studie 1	EMA-EPAR- Zusammenfassung	klinische Vergleichsuntersuc hung	1.279*	vor Zulassung bewertet	vergleichbare Immunantwort zum Vergleichsimpfstoff ; genaue Zuordnung der 1.279 zur Registerpopulation ist Aktenfrage	vor Zulassung bewertet
EMA-Studie 2	EMA-EPAR- Zusammenfassung	Mumps-spezifische Untersuchung	1.997	vor Zulassung/EPAR- Bewertung	ausreichende Mumps- Antikörperantwort	zeitliche Originalzuordnung aus CSR zu verifizieren
EMA-Studie 3	EMA-EPAR- Zusammenfassung	Applikationsverglei ch	776	vor Zulassung/EPAR- Bewertung	vergleichbare Immunantwort bei intramuskulärer bzw. subkutaner Gabe	zeitliche Originalzuordnung aus CSR zu verifizieren

Quelle: [Q1]-[Q3], [Q10]. *ClinicalTrials.gov nennt für V205C-009 1.210 eingeschlossene Kinder; die EMA-Zusammenfassung nennt für einen zentralen Vergleich 1.279 Kinder. Diese Differenz ist ohne Original-CSR/Analysepopulation nicht als Widerspruch zu bewerten, sondern als Aktenfrage.

Vorläufiges Timing-Ergebnis

Ein Priorix-Tetra-artiger Zeitangriff ist derzeit nicht erkennbar: V205C-009 und V205C-010 waren im Mai/Juni 2005 abgeschlossen, die positive CHMP-Stellungnahme folgte am 23. Februar 2006. Der entscheidende Prüfpunkt ist daher nicht das Studienende, sondern welche finalen Datenversionen, CSRs und Behördenbewertungen zum CHMP-Stichtag tatsächlich vorlagen.

2. Zeitlicher Prüfrahmen

Zeitpunkt	Ereignis	Bedeutung
12/2001	Beginn V205C-009	rHA/HSA-Bridging startet lange vor der Zulassung
10/2004	Beginn V205C-010	Seed-/Albuminvergleich startet

Zeitpunkt	Ereignis	Bedeutung
05/2005	V205C-010 abgeschlossen	zentrale Seed-/Albumin-Vergleichsdaten grundsätzlich rechtzeitig
06/2005	V205C-009 abgeschlossen	zentrale rHA/HSA-Vergleichsdaten grundsätzlich rechtzeitig
23.02.2006	positive CHMP-Opinion	wissenschaftlicher Entscheidungstichtag
05.05.2006	EU-Zulassung	Kommissionsentscheidung
nach Zulassung	rHA-bezogene Nachbeobachtung	Restunsicherheit und deren Closure werden eigener Prüfgegenstand

3. Data-Lineage-Prüfung für jede tragende Aussage

Prüfschritt	Zu dokumentieren
1. Behauptung	z.B. "vergleichbare Sicherheit", "vergleichbare Immunogenität", "keine zusätzliche nichtklinische Prüfung erforderlich"
2. Quelle	welche Studie, welcher CMC-/Comparability-Bericht oder welche Vorgängererfahrung trägt die Aussage?
3. Produktversion	HSA/rHA; Masern-Stock-Seed; weitere Prozess-/Formulierungsmerkmale
4. Datenstand	Data cut-off; Analysepopulation; final/interim
5. CSR	Datum und Version des vollständigen Studienberichts
6. Behördlicher Eingang	wann lag die Version der EMA/CHMP vor?
7. Behördenbewertung	welcher Rapporteur-/CHMP-Bericht bewertet den Datensatz?
8. Restfrage	wurde ein Punkt geschlossen oder als Follow-up in die Nachzulassungsphase überführt?

Quelle: [Q1]-[Q3], [Q10].

Matrix Vorgängerprodukt -> M-M-RVaxPro / Herstellungsänderungen

Produktgenealogie und Zuordnung jeder relevanten Änderung zu ihrem wissenschaftlichen Nachweis

Zentrale Prüflogik

Nicht "HSA wurde durch rHA ersetzt" als einzige Änderung unterstellen. Das Entwicklungsprogramm dokumentiert mindestens den Albuminwechsel und einen Vergleich von 1967er versus 2003er Masern-Stock-Seed. Modul 3 muss zeigen, welche Version 2006 tatsächlich genehmigt wurde und welche weiteren qualitätsrelevanten Änderungen bestanden.

Quelle: [Q2], [Q3], [Q5], [Q10].

1. Veränderungsmatrix

Feld	Vorgänger / Referenz	Entwicklungs-/M-M-RVaxPro-Seite	Öffentlich belegter Nachweis	Offene Aktenfrage	Status
Albumin im Herstellungsprozess	Humanserumalbumin (HSA)	rekombinantes Humanalbumin (rHA)	V205C-009 vergleicht rHA gegen HSA	Welche nichtklinischen/CMC-Folgen wurden dem Albuminwechsel zugeordnet und wie wurde das Allergierisiko bewertet?	OFFEN
Masern-Stock-Seed	1967er Stock-Seed	2003er Masern-Stock-Seed im Entwicklungsprogramm	V205C-010 vergleicht 2003er Seed+rHA gegen 1967er Seed+HSA	War der 2003er Seed Bestandteil des 2006 zugelassenen Produkts? Welche CMC-/Seed-Charakterisierung trug die Übertragung?	OFFEN
Masern-Viruspassagen	Vorgängerprozess	2006er Endprodukt	noch aus Modul 3 zu rekonstruieren	Welche Passage-/Seed-Historie änderte sich tatsächlich?	OFFEN
Mumps-/Röteln-Seed	Vorgängerprodukt	2006er Endprodukt	derzeit keine konkrete Änderung öffentlich identifiziert	Identisch oder geändert? Falls geändert: welcher Nachweis?	OFFEN
Zellsubstrate	Vorgängerprozess	2006er Herstellung	aktuelle Produktinformation beschreibt heutige Herstellung; 2006er Vergleich fehlt	Gab es Änderungen bei Substraten, Medien oder Prozessschritten?	OFFEN
Stabilisatoren/ Hilfsstoffe	Vorgängerformulierung	2006er Formulierung	öffentliche Gesamtinformation unzureichend für historische Chargen	Welche qualitative/quantitative Änderung bestand und war sie biologisch relevant?	OFFEN
Viruspotenzen / Spezifikationen	Vorgängergrenzen	2006er Spezifikation	aus Modul 3 zu ermitteln	Waren klinische Lots repräsentativ für zugelassene Potenzgrenzen?	OFFEN
Herstellungsstandorte/ Prozess	Vorgänger	M-M-RVaxPro	aus ursprünglichem CMC-Dossier zu ermitteln	Welche Prozessänderungen wurden mit der Zulassung eingeführt?	OFFEN

2. Zuordnung der Änderungen zu Beweisen

Änderung	Qualitäts-/CMC-Beweis	Nichtklinischer Beweis	Klinischer Beweis	Behördenbewertung	Ergebnis
HSA -> rHA	[einzutragen]	[einzutragen / Vorgängerprälinik + Begründung]	V205C-009	[Scientific Discussion / Assessment]	offen
1967er -> 2003er Masern-Stock-Seed	[einzutragen]	[einzutragen]	V205C-010 (gleichzeitig rHA/HSA-Wechsel)	[Assessment]	offen
weitere Seed-/Passageänderung	[einzutragen]	[einzutragen]	[einzutragen]	[Assessment]	offen
Formulierungs-/Stabilisatoränderung	[einzutragen]	[einzutragen]	[einzutragen]	[Assessment]	offen
Prozess-/Standortänderung	[einzutragen]	[einzutragen]	[einzutragen]	[Assessment]	offen

Rote Schwelle

Ein biologisch relevanter Unterschied zwischen Vorgänger und zugelassenem Endprodukt bleibt übrig, dessen Qualität/Sicherheit/Wirksamkeit nur aus Vorgängerdaten abgeleitet wurde, ohne dass eine geeignete neue Untersuchung oder tragfähige wissenschaftliche Brücke dokumentiert ist.

Quelle: [Q2], [Q3], [Q5], [Q10].

Matrix zur nichtklinischen Evidenz und wissenschaftlichen Ersatzbegründung

Prüfung des wissenschaftlichen Ersatzes der fehlenden eigenen Endproduktprälinik

Gesicherter Ausgangspunkt

Die Arbeitsauswertung der aktuellen behördlichen Produktinformation dokumentiert, dass mit M-M-RVaxPro keine eigene nichtklinische Studienserie durchgeführt wurde. Der damalige EU-Dossierstandard erlaubte fehlende Studien nicht kommentarlos: fehlende Informationen und die Relevanz von Daten zu einem anderen Produkt mussten wissenschaftlich begründet werden; bei biologischen Arzneimitteln war die Vergleichbarkeit des Materials aus Nichtklinik, Klinik und Handelsprodukt zu bewerten.

Quelle: [Q5], [Q6], [Q10].

1. Nichtklinische Prüfmatrix

Prüffeld	Was Vorgängerkwissen leisten kann	Neue Restfrage durch Änderung	Erwarteter Nachweis	Status
Allgemeine Toxizität	langjährige Erfahrung mit früherer MMR-Formulierung kann Grundtoxizität der Viruskomponenten stützen	ändert rHA, Seed oder Prozess die Exposition/biologische Eigenschaften?	spezifische Modul-2.4-Begründung + CMC-Comparability	OFFEN
Lokale Verträglichkeit	Vorgänger- und klinische Daten können lokale Reaktionen stützen	ändert die neue Formulierung lokale Reaktogenität?	klinische Brücke + ggf. nichtklinische Begründung	TEILWEISE GEDECKT / OFFEN
Überempfindlichkeit / Antigenität	Vorgängererfahrung zu HSA deckt rHA nicht automatisch vollständig ab	rHA kann eigenes Überempfindlichkeits-/Immunogenitätsprofil haben	wissenschaftliche rHA-Risikobewertung; klinische Daten; Follow-up-Rationale	OFFEN
Virusreplikation / Interaktion	bekannte attenuierte Stämme liefern Basiswissen	Seed-/Prozessänderung kann biologische Eigenschaften beeinflussen	Seed-Charakterisierung, Potenz-/Identitätsdaten, Comparability	OFFEN
Biodistribution / Ausscheidung	Vorgängererfahrung kann relevant sein	nur bei materiell geänderter biologischer Eigenschaft neue Frage	Begründung, warum keine neue Prüfung erforderlich war	OFFEN
Reproduktion / spezielle Toxizität	bekannte Lebendimpfstoffklasse und Vorgängerdaten	nur soweit Änderung neue Exposition/Komponente schafft	wissenschaftliche Begründung der Übertragbarkeit	OFFEN
Chargen-/ Prozessrepräsentativität	Vorgängerprälinik kann nur dann tragen, wenn Produktvergleichbarkeit ausreichend ist	klinische/nichtklinische Lots könnten vom Handelsprozess abweichen	Module 3; Batch analyses; Prozessvergleich	OFFEN
Gesamtstrategie	bestehende Evidenz kann Wiederholungsstudien entbehrlich machen	muss jede relevante Änderung abdecken	kritische, produktspezifische Begründung in Module 2.4/2.6 und CHMP-Bewertung	OFFEN

2. Dokumentarischer Mindesttest

1. Modul 2.4 muss konkret benennen, welche nichtklinischen Fragen nicht erneut mit M-M-RVaxPro untersucht wurden und warum die vorhandene Vorgängerevidenz trotz der Herstellungsänderungen wissenschaftlich ausreichte.
2. Modul 2.6 bzw. die referenzierten Berichte müssen erkennen lassen, auf welche konkrete Vorgängerprälinik sich die Begründung stützte.
3. Modul 3 muss sämtliche relevanten Unterschiede zwischen Vorgängerprodukt, klinischen Prüfchargen und 2006er Handelsprodukt offenlegen und ihre Qualitäts-/Comparability-Bedeutung bewerten.
4. Die CHMP-Bewertung muss erkennen lassen, dass der Verzicht auf neue Produktprälinik nicht bloß aus der Bekanntheit der Viruskomponenten abgeleitet, sondern auf die konkrete Produktänderung bezogen geprüft wurde.
5. Die rHA-bezogene Restunsicherheit muss in ihrer wissenschaftlichen Reichweite mit der behaupteten nichtklinischen Übertragbarkeit in Einklang gebracht werden.

Entlastender Aktenbefund

Eine detaillierte CMC-/Comparability-Analyse plus nachvollziehbare Modul-2-Begründung zeigt, dass die relevanten biologischen Eigenschaften durch die Änderungen nicht nachteilig beeinflusst wurden und die klinischen Bridgingdaten die verbliebenen produktbezogenen Fragen ausreichend abdeckten.

Kritischer Aktenbefund

Die Begründung erschöpft sich im Wesentlichen in "gleiche Viruskomponenten / langjährige Erfahrung", ohne die konkreten HSA/rHA-, Seed-, Prozess- und Chargenunterschiede wissenschaftlich zu analysieren.

Quelle: [Q5], [Q6], [Q10].

Matrix zum klinischen Bridging V205C-009 / V205C-010

Was die direkten Vergleichsstudien tatsächlich prüfen - und welche Schlussfolgerungen sie allein nicht tragen

1. Studienvergleich

Merkmal	V205C-009	V205C-010	Beweisbedeutung
Register	NCT00092404	NCT00109278	öffentlicher externer Zeit-/Designanker
Population	gesunde Kinder 12-18 Monate; N=1.210	gesunde Kinder 12-18 Monate; N=1.100	produktbezogene klinische Daten vorhanden
Design	randomisiert, parallel, doppelt verblindet; Phase 2	randomisiert, parallel, doppelt verblindet; Phase 2	direkte Vergleichsevidenz
Testprodukt	V205C mit rHA	V205C aus 2003er Masern-Stock-Seed mit rHA	neue Produkt-/Prozessseite
Comparator	V205C mit gepooltem HSA	zugelassenes V205C aus 1967er Masern-Stock-Seed mit HSA	Vorgänger-/Referenzseite
Primärer Fokus	Antikörperantworten zu Masern, Mumps, Röteln; Sicherheit/Verträglichkeit	Masern-Antikörperantwort; Sicherheit/Verträglichkeit	Bridging über Immunogenität + Kurzzeitsicherheit
Dauer	6 Wochen	6 Wochen	seltene/späte Risiken nur begrenzt adressierbar
Abschluss	06/2005	05/2005	beide rechtzeitig vor CHMP-Opinion

Quelle: [Q2], [Q3].

2. Welche Aussage kann jede Studie tragen?

Frage	V205C-009	V205C-010	Aktenprüfung
Albuminwechsel isoliert?	weitgehend ja: rHA gegen HSA bei sonst als gleich beschriebenem V205C	nein: Albumin und Masern-Stock-Seed unterscheiden sich gleichzeitig	Protokoll/CSR/CMC prüfen, ob weitere Unterschiede bestanden
Seed-Wechsel isoliert?	nein / nicht Gegenstand	nicht vollständig isoliert, da zugleich rHA/HSA unterschiedlich	Seed-spezifische CMC-/Charakterisierungsdaten erforderlich
Kurzzeitsicherheit?	ja, im 6-Wochen-Rahmen	ja, im 6-Wochen-Rahmen	absolute AE/SAE/Allergie-Daten und Analysepopulation prüfen
Immunogenität?	ja für M/M/R	primär Masern, weitere Endpunkte aus CSR prüfen	Assays, Noninferiority-Kriterien und Auswertungssets prüfen
Seltene rHA-Allergie vollständig geklärt?	nicht allein durch N=1.210 / 6 Wochen	nicht allein	erklärt Relevanz der Post-Authorisation-Beobachtung; Originalrationale erforderlich
Nichtklinische Sicherheit ersetzt?	klinische Daten können stützen, ersetzen aber die wissenschaftliche Nichtklinik-/Comparability-Begründung nicht automatisch	dito	Module 2.4/2.6/3/4 gegen klinische Schlussfolgerungen legen

3. 1.210 versus 1.279 - bewusst offene Datenfrage

ClinicalTrials.gov weist V205C-009 mit einer tatsächlichen Einschreibung von 1.210 Kindern aus. Die EMA-Zusammenfassung beschreibt dagegen eine zentrale Vergleichsstudie mit 1.279 Kindern. Diese Differenz ist nicht als Manipulationshinweis zu behandeln. Sie kann unterschiedliche Studienpopulationen, eine andere Studie, zusätzliche Kohorten oder Analysepopulationen abbilden. Der Original-CSR und die Scientific Discussion müssen zeigen, welche Population die 1.279 repräsentiert und welche Daten dem CHMP tatsächlich vorlagen.

Rote Schwelle

Ein kritischer Befund entsteht nicht aus der bloßen Tatsache, dass V205C-010 mehrere Änderungen gleichzeitig vergleicht. Er entsteht erst, wenn eine für Art. 12 wesentliche Schlussfolgerung über einen einzelnen Unterschied aus diesem Gesamtvergleich gezogen wurde, obwohl weder das Studiendesign noch ergänzende CMC-/nichtklinische Evidenz diese Schlussfolgerung ausreichend tragen konnte.

Quelle: [Q1]-[Q3], [Q10].

rHA-Follow-up- und Closure-Matrix

Rekonstruktion der bei Zulassung verbleibenden Sicherheitsfrage und ihres regulatorischen Abschlusses

Gesicherter Ausgangspunkt

Die EMA beschreibt öffentlich, dass der Hersteller Nebenwirkungen weiter überwachen sollte, um festzustellen, ob die Verwendung rekombinanten Albumins im Herstellungsprozess zu Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen führt. Das beweist eine nach Zulassung weiterverfolgte rHA-Frage, aber noch keinen Zulassungsfehler.

Quelle: [Q1].

1. Fünf Pflichtfragen zur Maßnahme

Prüffrage	Zu ermittelnder Inhalt	Warum entscheidend	Status
Was war offen?	genauer Wortlaut der wissenschaftlichen Restunsicherheit	nur so lässt sich beurteilen, ob es um seltene Allergien oder eine weitergehende Comparability-/Sicherheitsfrage ging	OFFEN
Warum durfte trotzdem zugelassen werden?	CHMP-Begründung der positiven Sicherheits-/Nutzen-Risiko-Bewertung trotz Restfrage	trennt zulässige Nachbeobachtung von einer eigentlich noch nicht tragfähigen Zulassungsgrundlage	OFFEN
Welchen Rechtsstatus hatte die Maßnahme?	Annex-II-Bedingung, Follow-up Measure, Pharmakovigilanz-Commitment oder andere Kategorie	bestimmt Verbindlichkeit und regulatorische Folge	OFFEN
Was musste wann geliefert werden?	Methode, Exposition/Fallzahl, PSUR-Auswertung, Studie/Kohorte, Frist	zeigt, wie groß die Restunsicherheit regulatorisch eingeschätzt wurde	OFFEN
Wie wurde sie geschlossen?	Einreichung, Assessment, Closure/fulfilled, weitere Maßnahme oder Produktinformationsänderung	entscheidet über heutige Bedeutung	OFFEN

2. Soll-Zeitlinie

Phase	Gesuchtes Dokument	Erwartete Information	Befund
vor CHMP-Opinion	LoQ / Outstanding Issues	erste Formulierung der rHA-Bedenken	[offen]
23.02.2006	Final CHMP assessment / Opinion	warum Restfrage nicht zulassungshindernd	[offen]
05.05.2006	Annex II / Zulassungsbedingungen	Rechtsstatus und Verpflichtung	[offen]
nach Zulassung	PAM/FUM-Protokoll und MAH-Nachreichungen	geforderte Beobachtung und tatsächliche Daten	[offen]
Assessment	CHMP/PRAC-Bewertung	Ergebnis der rHA-Nachbeobachtung	[offen]

Phase	Gesuchtes Dokument	Erwartete Information	Befund
Closure	Fulfilled-/Closure-Dokument	formeller Abschluss oder Folgeaktion	[offen]
Renewal	Renewal Assessment	ob rHA-Frage erneut berücksichtigt/geschlossen wurde	[offen]

3. Bewertungslogik

Aktenbefund	Einordnung
rHA-Frage war ausdrücklich ergänzend; Ausgangsdaten bereits ausreichend; spätere Daten unauffällig; Maßnahme fulfilled	Angriff deutlich geschwächt / geschlossen
rHA-Frage war wesentlich, aber klare Begründung zeigt, warum die vorhandenen Daten bereits ausreichende Sicherheit trugen; spätere Closure bestätigt	historisch interessant, heutiger Angriff eher schwach
CHMP bezeichnet rHA-Frage als für positive Bewertung wesentlich noch ungeklärt und verlagert die entscheidende Evidenz erst nach Zulassung	R3-Prüfung
Verpflichtung blieb über lange Zeit offen oder ist nicht nachvollziehbar abgeschlossen	heutige regulatorische Relevanz erhöht
Nachreichung zeigt relevantes Risiko und führte zu Maßnahmen	gesonderte Sicherheits-/Pharmakovigilanzbewertung erforderlich; nicht automatisch Beweis eines ursprünglichen Fehlers

Aktuelle Verfahrenssystematik

EMA beschreibt heutige Post-Authorisation Measures als zusätzliche Datenanforderungen, die vorhandene Sicherheits-, Wirksamkeits- oder Qualitätsdaten ergänzen. Ihre Existenz soll keine vorzeitigen Zulassungen fördern; Hintergrund und Rationale müssen in der Bewertung beschrieben sein. Für die historische 2006er Maßnahme ist die damalige Rechtsklassifikation aus den Originalunterlagen zu rekonstruieren.

Quelle: [Q1], [Q9], [Q10].

Dokumenten-Soll-Liste / 36-Punkte-Aktenprüfung

Soll-Akte M-M-RVaxPro - Priorität, Beweiszweck und Zuordnung zu den Angriffslinien

Verwendungsregel

Ein Dokument, das öffentlich nicht verfügbar oder in einer Herausgabe nicht enthalten ist, gilt zunächst nur als OFFEN. Erst ein belastbares Aktenverzeichnis, eine Behördenauskunft oder sonstige eindeutige Evidenz kann die Aussage tragen, dass ein erforderlicher Nachweis im maßgeblichen Zulassungsdossier tatsächlich fehlte.

ID	Prio	Unterlage	Beweiszweck	Achse
MR1	P1	Ursprünglicher Zulassungsantrag	Rechtsgrundlage, beantragtes Produkt, Verfahrensumfang	A-F
MR2	P1	Vollständiges eCTD-Inhaltsverzeichnis Module 1-5	Vollständigkeit und Studieninventar	E
MR3	P1	Scientific Discussion - initial authorisation	zentrale CHMP-Begründung	A-F
MR4	P1	Rapporteur Assessment Report	ursprüngliche wissenschaftliche Bewertung	A-F
MR5	P1	Co-Rapporteur Assessment Report	zweite unabhängige Bewertung	A-F
MR6	P1	Day-80/120/150/180 Assessment Reports	Entwicklung von Einwänden und Closures	A-F
MR7	P1	List of Questions	ursprüngliche Behördenbedenken	A,C,E
MR8	P1	List of Outstanding Issues	offene Punkte kurz vor Opinion	A,C,E
MR9	P1	Merck-Antworten auf LoQ/Outstanding Issues	wie Einwände wissenschaftlich geschlossen wurden	A-F
MR10	P1	Modul 2.3 Quality Overall Summary	Produkt-/Herstellungs-Comparability	A,B
MR11	P1	Modul 2.4 Non-clinical Overview	Begründung fehlender Endproduktprälinik	A
MR12	P1	Modul 2.5 Clinical Overview	klinische Gesamtbrücke / Nutzen-Risiko	C,D,E
MR13	P1	Modul 2.6 Non-clinical Summary	konkrete Vorgängerprälinik / Ersatzdaten	A
MR14	P1	Modul 2.7 Clinical Summary	zulassungstragende klinische Studien	B,D,E
MR15	P1	Explizite Begründung für Verzicht auf neue nichtklinische Endproduktstudien	Hauptnachweis für wissenschaftlichen Ersatz	A
MR16	P1	Modul 3 - 2006 genehmigte Produktspezifikation	Referenzprodukt der Comparability-Prüfung	A,B

ID	Prio	Unterlage	Beweiszweck	Achse
MR17	P1	Herstellungsprozess des Vorgängerprodukts	Ausgangspunkt Veränderungsmatrix	A,B
MR18	P1	Herstellungsprozess M-M-RVaxPro 2006	Endpunkt Veränderungsmatrix	A,B
MR19	P1	Change-/Comparability-Matrix Altprodukt -> M-M-RVaxPro	sämtliche Änderungen und Nachweise	A,B
MR20	P1	HSA -> rHA Änderungsunterlagen	Albuminwechsel isoliert bewerten	A,B,C
MR21	P1	1967 -> 2003 Masern-Stock-Seed-Unterlagen	Seed-Wechsel bewerten	A,B
MR22	P1	Viruspassagen / Seed-Historie M/M/R	biologische Kontinuität	A,B
MR23	P1	Zellsubstrate / Ausgangsmaterialien	weitere Herstellungsunterschiede	A,B
MR24	P1	Chargenspezifikationen / pivotal clinical lots	Studienprodukt gegen Handelsprodukt	A,B
MR25	P1	Vollständiger CSR V205C-009	rHA/HSA-Brücke; AE/Immunogenität; Population	B,C,D,E
MR26	P1	Vollständiger CSR V205C-010	Seed+rHA gegen Seed+HSA	B,D,E
MR27	P1	Alle übrigen V205C-Studien vor Opinion	Entwicklungsinventar / Vollständigkeit	D,E
MR28	P1	Integrated Summary of Safety	Aggregation negativer/positiver Sicherheitsdaten	C,E
MR29	P1	Integrated Summary of Immunogenicity/Efficacy	Wirksamkeits-Bridging	D
MR30	P1	Originalwortlaut rHA-Follow-up/PAM/FUM	genaue Restunsicherheit	C
MR31	P1	Rechtsklassifikation der rHA-Maßnahme	Verbindlichkeit / Rechtsstatus	C
MR32	P1	Sämtliche rHA-Nachreichungen des MAH	gelieferte Evidenz / Exposition	C,F
MR33	P1	CHMP/PRAC Assessment + Closure der rHA-Maßnahme	ob und wie Restfrage geschlossen wurde	C,F
MR34	P1	Renewal-Antrag und Renewal Assessment	spätere Gesamtbewertung offener Fragen	C,F
MR35	P1	Liste wesentlicher Variations bis heute	Produktgenealogie / fortdauernde Comparability	A,B,F
MR36	P1	MMR/MMRV-Referral 2012/2013 - M-M-RVaxPro-Unterlagen	Abgrenzung und spätere Neubewertung	C,F

Empfohlene erste Lesereihenfolge

- MR3, MR7 und MR8: Was hielt der CHMP selbst für entscheidend oder noch offen?
- MR10, MR11, MR13 und MR15: Wie wurde der Verzicht auf neue Endproduktprälinik wissenschaftlich begründet?
- MR16 bis MR24: Welche Herstellungs-/Seed-/Chargenunterschiede bestanden wirklich?
- MR25 und MR26: Was tragen V205C-009 und V205C-010 tatsächlich, und welche Restfragen bleiben?
- MR30 bis MR34: Was war die rHA-Restunsicherheit, und wurde sie förmlich geschlossen?
- MR2, MR27 bis MR29: Ist das Entwicklungsinventar vollständig und konsistent dargestellt?

Schnellsuchbegriffe für digitale Akten

Suchwortsatz

recombinant human albumin; rHA; human serum albumin; HSA; 2003 measles stock seed; 1967 measles stock seed; comparability; non-clinical; no new toxicology; bridging; justification; major objection; outstanding issue; concern; hypersensitivity; allergic; commitment; follow-up measure; post-authorisation; fulfilled; closure; data cut-off; pivotal batch; clinical lot; process change; seed lot; master seed; working seed.

Quelle: [Q1]-[Q10] sowie Arbeitsdossier, insbesondere die konsolidierte M-M-RVaxPro-Prüfung S. 194-203.

Abgrenzung zum MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013

Warum die hier angeregte Prüfung einen anderen Kerngegenstand hat

1. Gegenstand des damaligen europäischen Verfahrens

Die EMA schloss am 13. Dezember 2012 eine unionsweite Überprüfung monovalenter und kombinierter Masern-, Mumps-, Röteln- und/oder Varizellenimpfstoffe ab. Im Mittelpunkt standen insbesondere die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Patienten mit Immundefizienz. Für M-M-RVaxPro erging am 20. Februar 2013 eine Art.-20-Entscheidung der Europäischen Kommission.

Quelle für Abschnitt 1 und 2: [Q8]. Verfahrensrechtliche Einordnung in Abschnitt 3: [Q7], [Q12].

2. Gegenstandsvergleich

Prüffeld	MMR/MMRV-Review 2012/2013	Gegenstand der vorliegenden Anregung
Schwangerschaft	zentraler Gegenstand	nicht Kerngegenstand
Immundefizienz	zentraler Gegenstand	nicht Kerngegenstand
HSA -> rHA Herstellungsänderung	nicht als zentraler Gegenstand der öffentlichen Review-Zusammenfassung ausgewiesen	Kernfrage: wissenschaftliche Comparability und nichtklinischer Ersatz
1967er -> 2003er Masern-Stock-Seed	nicht als zentraler Gegenstand der öffentlichen Review-Zusammenfassung ausgewiesen	Kernfrage der vollständigen Veränderungsmatrix
fehlende eigene Endproduktprälinik	nicht als zentraler Gegenstand der öffentlichen Review-Zusammenfassung ausgewiesen	Kernfrage: Begründung in Modul 2.4/2.6 und CHMP-Bewertung
rHA-Follow-up / Closure	nicht als zentraler Gegenstand der öffentlichen Review-Zusammenfassung ausgewiesen	Kernfrage: genaue Restunsicherheit, Rechtsstatus, Ergebnisse, Closure
Wirksamkeits-Bridging	nicht Kern des damaligen Schwangerschaft/Immundefizienz-Reviews	Prüfung der Übertragung von Vorgängerwirksamkeit über Immunogenität

Keine Doppelprüfung behauptet

Die Abgrenzung bedeutet nicht, dass die genannten Fragen niemals in einem späteren Verfahren berührt wurden. Deshalb soll die Kommission ausdrücklich mitteilen, ob und in welchem konkreten Assessment Report die hier bezeichneten Herstellungs-, Nichtklinik-, Bridging- und rHA-Closure-Fragen bereits vollständig geprüft wurden.

3. Verfahrensrechtliche Einordnung

Punkt	Aktuelle EMA-Verfahrensbeschreibung
Art. 20 non-PV	für ausschließlich zentral zugelassene Produkte, wenn die auslösenden Daten nicht aus Pharmakovigilanz stammen, z.B. Qualität oder Wirksamkeit
Initiator	ein Art.-20-non-PV-Verfahren kann nur von der Europäischen Kommission eingeleitet werden
Art. 20 PV	wenn die auslösenden Daten aus Pharmakovigilanz stammen; Sicherheitsfrage mit PRAC-Beteiligung
Klassen-/Mischsachverhalt	betrifft ein gemeinsames Problem zentral und national zugelassene Produkte, kann ein Art.-31-Verfahren einschlägig sein

4. Fünf Fragen, die ausdrücklich beantwortet werden sollen

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 M-M-RVaxPro vollständig identifiziert und jeweils durch geeignete Comparability-, nichtklinische oder klinische Evidenz abgedeckt?
3. Welche konkrete Restunsicherheit hinsichtlich 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?

Erbetene behördliche Antwortform

Für jede Frage sollte entweder (a) das konkrete Assessment-/Dossierdokument benannt werden, das die Frage schließt, oder (b) die Frage in eine regulatorische Vorprüfung bzw. das sachlich einschlägige europäische Verfahren überführt werden. Dadurch wird eine bloße Behauptung gegen eine dokumentenbasierte Prüfung ersetzt.

Quellenverzeichnis

Öffentliche Primär-/Behördenquellen und Register, auf die die Anlagen verweisen. Abrufstand: 9. August 2026.

Kürzel	Quelle	URL
[Q1]	European Medicines Agency (EMA): M-M-RVaxPro - EPAR / Produktseite; Autorisierungsdaten, Studienzusammenfassung und rHA-Nachbeobachtung.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/m-m-rvaxpro
[Q2]	ClinicalTrials.gov: V205C-009 / NCT00092404 - rHA versus HSA; Design, Enrollment, Abschlussdaten.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00092404?tab=table
[Q3]	ClinicalTrials.gov: V205C-010 / NCT00109278 - 2003er Masern-Stock-Seed+rHA versus 1967er Stock-Seed+HSA.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00109278
[Q4]	EUR-Lex: Verordnung (EG) Nr. 726/2004, insbesondere Art. 12 und Art. 20.	https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng
[Q5]	EUR-Lex: Richtlinie 2003/63/EG zur CTD-Fassung des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG; u.a. Comparability biologischer Arzneimittel, Herstellungsentwicklung und Begründung fehlender Daten.	https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/eng
[Q6]	EMA: Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95; seit 01.06.1998 wirksam (später zurückgezogen).	https://www.ema.europa.eu/en/preclinical-pharmacological-toxicological-testing-vaccines-scientific-guideline
[Q7]	EMA: Questions and answers - Article 20 non-pharmacovigilance procedures.	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/questions-answers-article-20-non-pharmacovigilance-procedures
[Q8]	EMA: Monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and/or varicella vaccines - referral; M-M-RVaxPro Art.-20-Entscheidung 20.02.2013.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/monovalent-multivalent-measles-mumps-rubella-or-varicella-vaccines
[Q9]	EMA: Post-authorisation measures - questions and answers; aktuelle Systematik von PAMs und Closure.	https://www.ema.europa.eu/en/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-measures-questions-and-answers
[Q10]	Arbeitsdossier: 2026_08_09 Angriff Zulassungen.docx; konsolidierte M-M-RVaxPro-Prüfung, insbesondere S. 194-203 und die vorangehenden Blöcke zu Bridging, Evidence at Approval und Commitments.	interne Arbeitsgrundlage / beigefügtes Recherche-Dossier
[Q11]	EMA: Note for guidance / Guideline on clinical evaluation of vaccines (2005/2007 Entwicklungslinie) - ergänzender wissenschaftlicher Kontext zu Immunogenität, Wirksamkeit und Schutzkorrelaten.	https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline
[Q12]	EMA: Questions and answers - Article 20 pharmacovigilance procedures; Abgrenzung für aus Pharmakovigilanzdaten resultierende Sicherheitsfragen.	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/questions-answers-article-20-pharmacovigilance-procedures

Hinweis zur Beweisqualität

Die Quellen Q1-Q12 belegen den öffentlich zugänglichen Ausgangssachverhalt. Sie ersetzen nicht die Original-Zulassungsakte. Die entscheidenden Aussagen zur wissenschaftlichen Ersatzbegründung, zu sämtlichen Herstellungs-/Seed-/Chargenunterschieden, zum damaligen Rechtsstatus der rHA-Nachbeobachtung und zu deren Closure können erst anhand der Originalunterlagen belastbar abgeschlossen werden. Bis dahin werden diese Punkte in den Anlagen ausdrücklich als OFFEN oder PRÜFTHESE geführt.