

# PRIORIX

Regulatorische Prüfanregung an das Paul-Ehrlich-Institut mit vollständiger Anlagenmappe

Zulassungsnummer: 86a/97

Zulassungsdatum: 25.11.1997

Zulassungsinhaber: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stand der Zusammenstellung: 09.08.2026

## **Prüfgegenstand**

Dokumentenbasierte Prüfung, ob die 1997 zugelassene Priorix-Formulierung nach dem damaligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft war, insbesondere hinsichtlich des RIT-4385-Mumpsstamms und der Übertragung von Immunogenitäts- und Vorgängerstammdaten auf die klinische Schutzwirkung. Die Mappe behauptet keinen bereits bewiesenen Zulassungsmangel.

*Hinweis zur historischen Rechtslage: Die ursprüngliche Zulassung ist nach dem am 25.11.1997 geltenden deutschen Arzneimittelrecht und den damals anwendbaren gemeinschaftsrechtlichen Prüfstandards zu beurteilen. Die heutige CTD-Systematik wird nicht rückwirkend als Zulassungsmaßstab verwendet.*

*Für die heutige regulatorische Reaktion werden insbesondere § 30 Abs. 1 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 AMG sowie § 30 Abs. 2 Nr. 1 AMG als Prüfpfade benannt. Eine bloß unzureichende Wirksamkeitsbegründung nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG wird nicht fälschlich als automatischer Rücknahmegrund nach § 30 Abs. 1 dargestellt.*

Markus Bönig  
Hauptstraße 41  
21266 Jesteburg  
[mboenig@me.com](mailto:mboenig@me.com)

vorab per Email: [ifg@pei.de](mailto:ifg@pei.de)

Paul-Ehrlich-Institut  
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen

09. August 2026

## **Anregung zur Einleitung einer arzneimittelrechtlichen Überprüfung nach § 30 AMG betreffend Priorix, Zulassungsnummer 86a/97, Zulassungsdatum 25.11.1997**

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich rege hiermit an, die fortbestehende Zulassung des Impfstoffs Priorix (Zulassungsnummer 86a/97) arzneimittelrechtlich zu überprüfen. Das Paul-Ehrlich-Institut führt für Priorix als deutschen Zulassungstichtag den 25. November 1997. Gegenstand dieser Eingabe ist ausdrücklich nicht die pauschale Behauptung, Priorix sei unwirksam oder unsicher. Gegenstand sind mehrere konkret anhand der ursprünglichen Zulassungs- und Verlängerungsakte überprüfbare Fragen zur damaligen wissenschaftlichen Grundlage der Zulassung.

Die heutige Produktinformation beschreibt Priorix als MMR-Lebendimpfstoff mit Schwarz-Masernstamm, RIT-4385-Mumpsstamm (abgeleitet vom Jeryl-Lynn-Stamm) und Wistar-RA27/3-Rötelnstamm. Sie weist zugleich darauf hin, dass keine direkten Daten zur protektiven Wirksamkeit von Priorix vorliegen und Immunogenität als Indikator der Schutzwirkung akzeptiert wird; für Mumps wird darauf hingewiesen, dass Feldstudien eine geringere tatsächliche Effektivität als die beobachteten Serokonversionsraten nahelegen können. Dieser heutige Hinweis beweist keinen Fehler der Entscheidung von 1997. Er macht jedoch die damalige wissenschaftliche Begründung der Übertragung von Immunogenität und Vorgängerstammdaten auf den klinischen Schutz zu einer klar bestimmbareren Aktenfrage.

### **I. Historischer Prüfmaßstab**

Die Rechtmäßigkeit der ursprünglichen Zulassung ist nach der am 25.11.1997 geltenden Rechtslage zu beurteilen. Eine rückwirkende Anwendung der erst später eingeführten CTD-Struktur wäre methodisch unzutreffend.

Der damals geltende europäische Rahmen enthielt jedoch bereits substanzielle Anforderungen: Die Richtlinie 75/318/EWG verlangte kontrollierte klinische Prüfungen, die Übermittlung günstiger und ungünstiger Versuchsergebnisse und eine wissenschaftlich tragfähige Beurteilung therapeutischer Wirksamkeit und Sicherheit. Sie stellte außerdem klar, dass der bloße Nachweis pharmakodynamischer Effekte für sich allein keine Schlussfolgerung auf eine konkrete therapeutische Wirkung trägt. Durch die Richtlinie 89/342/EWG wurde das gemeinschaftliche Arzneimittelregime ausdrücklich auf immunologische Arzneimittel einschließlich Impfstoffe erstreckt.

Die verwaltungsgerichtliche Rechtsprechung hatte bereits 1993 herausgearbeitet, dass eine therapeutische Wirksamkeitsbegründung unzureichend ist, wenn die eingereichten Unterlagen nach dem gesicherten Stand der

wissenschaftlichen Erkenntnisse den geforderten Schluss nicht zulassen, sachlich unvollständig sind oder inhaltlich unrichtig sind. Für die heutige regulatorische Bewertung ist daneben § 30 AMG maßgeblich.

## **II. RIT-4385-Mumpsstamm und Übertragung der Vorgängerevidenz**

Der zentrale wissenschaftliche Prüfpunkt betrifft den Mumpsbestandteil. RIT-4385 ist aus dem Jeryl-Lynn-Mumpsstamm abgeleitet. Eine frühe randomisierte Vergleichsstudie mit 700 Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten verglich den neuen SB-MMR-Impfstoff mit Merck MMR und berichtete bei zuvor seronegativen Kindern vergleichbare Serokonversionsraten und Antikörpertiter. Damit existiert eine direkte produktbezogene Immunogenitäts- und Verträglichkeitsbrücke.

Diese Studie beantwortet jedoch nicht unmittelbar die Frage, ob der RIT-4385-Stamm klinischen Mumpsschutz in demselben Umfang vermittelt wie der etablierte Jeryl-Lynn-Stamm. Die regulatorisch entscheidende Frage lautet deshalb, auf welcher wissenschaftlichen Grundlage die klinische Schutzwirkung des Vorgängerstamms auf RIT-4385 übertragen wurde.

Ich rege an, insbesondere zu prüfen, welche Daten 1997 zur Abstammung und Passagierung von Jeryl Lynn zu RIT-4385, zu genetischen und biologischen Unterschieden, zur Neurovirulenzcharakterisierung, zu Neutralisationsantikörpern, zur Dauerhaftigkeit der Immunantwort und zu damals anerkannten Korrelaten des klinischen Mumpsschutzes vorlagen und wie das PEI diese Daten bewertete.

## **III. Immunogenität als Surrogat für protektive Wirksamkeit**

Ein zweiter Schwerpunkt betrifft die wissenschaftliche Validität der Schlusskette: etablierte Wirksamkeit bekannter MMR-Komponenten → vergleichbare Immunantwort des neuen Priorix-Produkts → Übertragung auf klinischen Schutz.

Die Frage ist nicht, ob Immunogenitätsdaten grundsätzlich verwendet werden durften. Zu prüfen ist vielmehr, ob der konkrete Immunogenitätspunkt für den RIT-4385-Mumpsstamm nach dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand von 1997 ausreichend validiert war oder ob zusätzliche epidemiologische, klinische oder sonstige wissenschaftliche Bridgingdaten erforderlich und vorhanden waren.

Insbesondere sollte aus der Originalakte hervorgehen, ob das PEI zwischen Serokonversion, Antikörpertiter und tatsächlicher Schutzwirkung differenzierte und welche Unsicherheiten es hinsichtlich des Mumpsbestandteils identifizierte.

## **IV. Evidence at Approval am 25.11.1997**

Mehrere zentrale Publikationen erschienen erst nach 1997. Das erlaubt keinen Schluss darauf, dass die zugrunde liegenden Studien bei Zulassung nicht vorlagen. So veröffentlichte eine Arbeit von 1999 die zusammengefassten Ergebnisse von acht randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 4.702 Kindern; eine weitere Publikation beschrieb den randomisierten 700-Kinder-Vergleich. Publikationsdatum und Evidenzdatum dürfen nicht gleichgesetzt werden.

Für jede zulassungstragende Studie sollte deshalb eine vollständige Data Lineage erstellt werden: Studienbeginn → letzter Patient → Datenbankschluss → finaler Clinical Study Report → Einreichung beim PEI → bewertete Berichtsversion → Verwendung im Zulassungsbescheid beziehungsweise Gutachten.

Von besonderer Bedeutung wäre eine Konstellation, in der eine für die positive Zulassungsentscheidung tragende Schlussfolgerung auf Daten beruhte, die am 25.11.1997 noch nicht vollständig vorlagen und auch nicht durch anderes hinreichendes Erkenntnismaterial ersetzt waren.

## **V. Vollständigkeit und Richtigkeit der Zulassungsunterlagen**

Der damalige europäische Prüfraum verlangte ausdrücklich auch die Übermittlung ungünstiger Versuchsergebnisse. Deshalb sollte die ursprüngliche Akte nicht nur auf positive Studien geprüft werden, sondern auch auf abgebrochene Studien, verworfene Entwicklungsvarianten, unzureichende Immunantworten, auffällige Reaktogenität, Protokolländerungen und sonstige Ergebnisse, die gegen eine einfache Übertragung von Immunogenität auf klinischen Schutz sprechen konnten.

Ein bloßes Fehlen einer Unterlage in einer heutigen IFG-Lieferung ist kein Beweis dafür, dass sie 1997 nicht Bestandteil des Zulassungsdossiers war. Ein relevanter Befund entstünde erst, wenn eine vor Zulassung bekannte und für die Entscheidung wesentliche Information nachweislich nicht vorgelegt oder objektiv unrichtig beziehungsweise unvollständig dargestellt wurde.

## **VI. Produktidentität, Qualität und nichtklinische Grundlage**

Zusätzlich sollte die Produktidentität der 1997 zugelassenen Formulierung rekonstruiert werden. Die heutige Zusammensetzung darf nicht ohne Weiteres mit der ursprünglichen Produktspezifikation gleichgesetzt werden. Benötigt werden insbesondere die damalige qualitative und quantitative Zusammensetzung, Viruspotenzen, Seed- und Passagehistorie, Zellsubstrate, Herstellungsprozess, Freigabespezifikationen sowie die Identität der in nichtklinischen und klinischen Untersuchungen eingesetzten Chargen.

Zu prüfen ist, ob die nichtklinische und klinische Evidenz tatsächlich die 1997 zugelassene Produktversion repräsentierte oder ob relevante Unterschiede durch eine gesonderte wissenschaftliche Übertragungsbegründung geschlossen werden mussten.

## **VII. Verlängerung und spätere europäische Verfahren**

Die heutige Bewertung darf nicht bei der Erstzulassung stehen bleiben. Zu berücksichtigen sind insbesondere die erste Verlängerungsentscheidung, spätere Verlängerungen und wesentliche Änderungen sowie die regulatorische Entwicklung bis heute.

Das 2012 abgeschlossene Verfahren nach Art. 30 der Richtlinie 2001/83/EG diente der Harmonisierung divergierender Produktinformationen in der EU. Es war keine Wiederholung der ursprünglichen deutschen Zulassungsentscheidung von 1997. Ebenso befasste sich das unionsweite MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013 vor allem mit Schwangerschaft und Immundefizienz. Beide Verfahren können spätere Erkenntnisse enthalten, ersetzen aber nicht automatisch die Prüfung, welche Evidenz dem PEI am 25.11.1997 tatsächlich vorlag.

Soweit eine ursprünglich offene Evidenzfrage später durch zusätzliche Daten ausdrücklich geschlossen wurde, ist dies bei der heutigen Bewertung zu berücksichtigen. Umgekehrt wäre relevant, wenn eine zentrale ursprüngliche Unsicherheit auch in Verlängerungs- oder Harmonisierungsverfahren nicht nachvollziehbar geschlossen wurde.

## **VIII. Konkret erbetene Prüfung**

1. Welche wissenschaftliche Evidenz trug am 25.11.1997 die Annahme, dass die Immunantwort gegen den RIT-4385-Mumpsstamm einen hinreichenden Schluss auf klinischen Mumpsschutz zuließ?
2. Welche Vorgängerstamm- beziehungsweise Jeryl-Lynn-Wirksamkeitsdaten wurden auf RIT-4385 übertragen, und wie wurde die Übertragbarkeit wissenschaftlich begründet?
3. Welche der später publizierten acht randomisierten Studien und der 700-Kinder-Vergleich lagen dem PEI am 25.11.1997 bereits in vollständiger oder auswertbarer Form vor?
4. Waren sämtliche für Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und die Bridging-Begründung relevanten günstigen und ungünstigen Ergebnisse Bestandteil der Zulassungsakte?
5. Entsprach das in nichtklinischen und klinischen Untersuchungen verwendete Studienmaterial der 1997 zugelassenen Produktversion; falls nicht, wie wurde die Übertragbarkeit begründet?
6. Welche Auflagen, Nachreichungen oder sonstigen offenen Punkte bestanden bei Zulassung, und wie wurden sie anschließend geschlossen?
7. Welche späteren Verlängerungs- oder europäischen Bewertungsverfahren behandelten ausdrücklich die ursprüngliche RIT-4385-/Wirksamkeits-Bridging-Frage?

Ich bitte ferner um Prüfung, ob die aus der Originalakte gewonnenen Befunde heute einen Tatbestand nach § 30 AMG berühren, insbesondere eine bei Erteilung bereits bestehende nicht ausreichende Prüfung im Sinne des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 AMG oder unrichtige beziehungsweise unvollständige Angaben in den Unterlagen nach §§ 22 oder 24 AMG. Dabei wird ausdrücklich nicht unterstellt, dass eine bloß unzureichende

Wirksamkeitsbegründung nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG für sich allein zwingend einen Rücknahmetatbestand nach § 30 Abs. 1 AMG auslöst.

## **IX. Verfahrensbitte**

Ich bitte um schriftliche Mitteilung, ob aufgrund dieser Eingabe eine arzneimittelrechtliche Überprüfung eingeleitet wird. Falls keine Maßnahmen veranlasst werden, bitte ich um Benennung derjenigen Zulassungs-, Verlängerungs- oder Bewertungsunterlagen, aus denen sich die wissenschaftliche Tragfähigkeit der RIT-4385-/Immunogenitäts-Brücke sowie die vollständige Evidence-at-Approval-Grundlage am 25.11.1997 ergibt.

Die bereits gestellten Informationsfreiheitsanträge dienen der ergänzenden Dokumentenbeschaffung und sind von dieser regulatorischen Prüfanregung zu unterscheiden.

Mit freundlichen Grüßen

**Markus Bönig**

## Anlagenverzeichnis

| Anlage | Bezeichnung                                                                              | Status    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1      | Sachverhalts- und Beweismatrix Priorix                                                   | beigefügt |
| 2      | Evidence-at-Approval und Studienchronologie zum Stichtag 25.11.1997                      | beigefügt |
| 3      | RIT-4385-/Jeryl-Lynn-Bridging-Matrix                                                     | beigefügt |
| 4      | Immunogenität, Surrogatvalidierung und protektive Wirksamkeit                            | beigefügt |
| 5      | Produktidentität, Qualität und nichtklinische Evidenz                                    | beigefügt |
| 6      | Historischer Rechts- und Bewertungsrahmen 1997 / Data-Lineage-Prüfung                    | beigefügt |
| 7      | Dokumenten-Soll-Liste Priorix / 40-Punkte-Aktenprüfung                                   | beigefügt |
| 8      | Abgrenzung zu Verlängerung, Art.-30-Harmonisierung 2012 und MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013 | beigefügt |

### Statuslogik der Prüfung

G = Frage durch Akte geschlossen; O = offen / Unterlage fehlt; K1 = formale Inkonsistenz; K2 = wissenschaftlich relevante Inkonsistenz; K3 = Inkonsistenz trifft unmittelbar eine Zulassungsvoraussetzung; R1 = ernsthafter Verdacht; R2 = Aktenmaterial spricht überwiegend für konkreten Zulassungsmangel; R3 = dokumentierter Befund lässt sich unmittelbar einem regulatorisch relevanten Tatbestand zuordnen.

# Sachverhalts- und Beweismatrix Priorix

Kernfragen, Befundstatus und rote Beweisschwellen

Die Matrix trennt gesicherte Tatsachen von offenen Prüfthesen. Ein R3-Befund wird nur vergeben, wenn die Originalakte die zugrunde liegende Tatsachenkette trägt.

| ID | Prüfachse                   | Gesicherter Ausgangspunkt                                                                                        | Aktenfrage                                                                                | Rote Schwelle                                                                                         |
|----|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A  | Historischer Rechtsmaßstab  | Erstzulassung 25.11.1997; heutige CTD-Struktur nicht rückwirkend anwendbar.                                      | Exakte 1997er AMG-Fassung und damalige PEI-Prüfgrundlagen gegen Originalakte legen.       | R3 nur bei konkret belegtem Verstoß gegen den damals maßgeblichen Zulassungsmaßstab.                  |
| B  | RIT-4385 / Jeryl Lynn       | RIT-4385 ist Jeryl-Lynn-abgeleitet; randomisierter Immunogenitätsvergleich existiert.                            | Welche Daten rechtfertigten die Übertragung klinischer Jeryl-Lynn-Erfahrung auf RIT-4385? | Biologisch relevanter Unterschied + keine tragfähige wissenschaftliche Übertragung.                   |
| C  | Immunogenität → Schutz      | Heutige Produktinfo akzeptiert Immunogenität als Schutzindikator, nennt aber keine direkten Priorix-Schutzdaten. | War der Surrogatansatz 1997 für Mumps hinreichend validiert?                              | Zulassungstragender Schluss auf Schutz ohne ausreichende Validierung oder Ersatznachweis.             |
| D  | Evidence at Approval        | Zentrale Publikationen erschienen 1999/2000; Studien können dennoch vor 1997 abgeschlossen gewesen sein.         | Welche Daten/CSRs lagen am 25.11.1997 tatsächlich vor?                                    | Tragende Evidenz entstand erst nach Zulassung und war nicht durch anderes Erkenntnismaterial ersetzt. |
| E  | Vollständigkeit/Richtigkeit | 75/318/EWG verlangte günstige und ungünstige Ergebnisse.                                                         | Waren alle relevanten Studien und Ergebnisse vollständig/richtig eingereicht?             | Wesentlicher vorbekannter Befund fehlt nachweislich oder wurde materiell falsch dargestellt.          |
| F  | Produktidentität            | Heutige Produktform ist nicht automatisch identisch mit 1997er Zulassungsform.                                   | Welche Formulierung/Charge wurde 1997 bewertet?                                           | Studienmaterial und Zulassungsprodukt unterscheiden sich relevant, ohne ausreichende Brücke.          |
| G  | Auflagen/Nachreichungen     | Öffentlich keine konkrete 1997er Auflage belastbar identifiziert.                                                | Gab es Bedingungen, Auflagen, Nachreichungen oder offene Fragen?                          | Zentrale Zulassungsvoraussetzung blieb offen und wurde nur nachgelagert bearbeitet.                   |
| H  | Renewal/spätere Verfahren   | Art. 30 2012 harmonisierte Produktinformationen; Art. 31 2012/13 betraf v.a. Schwangerschaft/Immundefizienz.     | Wurde die ursprüngliche RIT-4385-/Wirksamkeitsfrage später ausdrücklich geschlossen?      | Fortbestehende zentrale Evidenzlücke trotz späterer Überprüfung/Verlängerung.                         |

## R3-Schwellen

1. R3-A - RIT-4385-Brücke nicht tragfähig: Die Zulassung stützt klinischen Mumpsschutz wesentlich auf Vorgängerstamm-/Immunogenitätsdaten, obwohl ein relevanter Unterschied zu Jeryl Lynn bestand und weder direkter Schutzdatensatz noch tragfähige wissenschaftliche Übertragung vorhanden war.
2. R3-B - Evidence-at-Approval-Lücke: Eine für die positive Entscheidung notwendige Studie oder entscheidende Datenauswertung lag am 25.11.1997 noch nicht vor und wurde auch nicht durch anderes hinreichendes Erkenntnismaterial ersetzt.
3. R3-C - unvollständige/unrichtige Unterlagen: Ein vor Zulassung bekannter, für Wirksamkeit, Sicherheit oder Bridging wesentlicher ungünstiger Befund wurde nicht oder objektiv unrichtig/unvollständig eingereicht.
4. R3-D - Produktidentitätsbruch: Pivotal untersuchtes Material und die 1997 zugelassene Formulierung unterscheiden sich biologisch relevant, ohne dokumentierte wissenschaftliche Vergleichbarkeitsbegründung.
5. R3-E - offene Zulassungsvoraussetzung: Die Behörde dokumentiert selbst, dass eine für die positive Zulassungsentscheidung zentrale Frage noch nicht abschließend geklärt war und erst nach Zulassung beantwortet werden sollte, ohne hinreichende bereits vorhandene Grundlage.

# Evidence-at-Approval und Studienchronologie zum Stichtag 25.11.1997

Nicht Publikationsjahr, sondern tatsächlicher Datenstand entscheidet

Priorix ist beim Timing derzeit eine Black Box, kein festgestellter Red Flag. Der Kernfehler wäre, aus einer Publikation von 1999 oder 2000 auf ein Fehlen der zugrunde liegenden Studien im Jahr 1997 zu schließen.

| Zeitpunkt  | Ereignis                                                                | Quelle               | Bedeutung                                                                                   |
|------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25.11.1997 | Deutsche Zulassung Priorix 86a/97                                       | PEI                  | Fixer regulatorischer Stichtag.                                                             |
| 1999       | Publikation: 4.702 Kinder in acht randomisierten kontrollierten Studien | PubMed PMID 9951979  | Publikationsdatum beweist nicht Studienabschluss. Einzelstudienchronologie erforderlich.    |
| 2000       | Publikation: randomisierter 700-Kinder-Vergleich SB MMR vs. Merck MMR   | PubMed PMID 10774661 | Studie kann vor Veröffentlichung bereits zulassungsrelevant vorgelegen haben.               |
| 2012       | Art.-30-Harmonisierung Priorix                                          | EMA EMEA/H/A-30/1283 | Spätere Harmonisierung der Produktinformationen; keine neue Erstzulassung.                  |
| 2012/2013  | MMR/MMRV-Klassenreview                                                  | EMA EMEA/H/A-31/1333 | Schwerpunkt Schwangerschaft und Immundefizienz; nicht Ersatz für Evidence-at-Approval 1997. |

## Data-Lineage-Felder je zulassungstragender Studie

| Feld                   | Zu dokumentieren                                                     |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Studien-ID             | Originale Studiennummer / Protokollnummer                            |
| First Patient In       | Beginn der Datenerhebung                                             |
| Last Patient Out       | Abschluss der Datenerhebung                                          |
| Database Lock          | Zeitpunkt der finalen Datenbasis                                     |
| Interim/Final Analysis | Welche Auswertung lag wann vor?                                      |
| CSR Final Date         | Datum des finalen Studienberichts                                    |
| PEI Receipt            | Eingangsdatum der jeweiligen Fassung beim PEI                        |
| PEI Use                | Wo und wie wurde die Studie in der Zulassungsentscheidung verwendet? |
| Product/Lot            | Welche konkrete Formulierung/Charge wurde verabreicht?               |
| Result status          | G/O/K/R                                                              |

### Entscheidende Regel

Publikation nach dem 25.11.1997 ist kein Befund. Ein relevanter Timing-Befund entsteht erst, wenn die für die positive Zulassungsentscheidung notwendige Datengrundlage selbst nachweislich erst nach dem Stichtag entstand oder dem PEI erst später vorlag.

## RIT-4385-/Jeryl-Lynn-Bridging-Matrix

Bridging vom etablierten Mumpsstamm zur RIT-4385-Komponente

Der RIT-4385-Mumpsstamm ist der zentrale produktwissenschaftliche Prüfpunkt von Priorix. Die Akte muss die gesamte Übertragungskette nachvollziehbar machen.

| Schritt | Ebene                    | Prüffrage                                                                                                  | Soll-Unterlage                           |
|---------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1       | Ausgangsevidenz          | Welche klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bestanden für Jeryl Lynn bzw. etablierte MMR-Produkte? | Vorgängerdateninventar                   |
| 2       | Abstammung               | Wie wurde RIT-4385 aus Jeryl Lynn abgeleitet?                                                              | Seed-/Passagehistorie                    |
| 3       | Biologische Unterschiede | Welche genetischen, phänotypischen, Replikations- oder Potenzunterschiede wurden festgestellt?             | Charakterisierungsberichte               |
| 4       | Neurovirulenz            | Welche nichtklinischen/virologischen Daten adressierten mögliche stammspezifische Unterschiede?            | Nichtklinische Berichte                  |
| 5       | Immunogenität            | Welche Serokonversions-, GMT- und Neutralisationsdaten lagen vor?                                          | CSRs/klinische Zusammenfassungen         |
| 6       | Vergleich                | Welche aktiven Vergleichsimpfstoffe und Chargen wurden verwendet?                                          | 700-Kinder-RCT und weitere Studien       |
| 7       | Surrogatvalidierung      | Warum durfte vergleichbare Immunantwort als hinreichender Indikator klinischen Schutzes gelten?            | Wissenschaftliche Begründung / Gutachten |
| 8       | Behördenbewertung        | Wie bewertete das PEI die Übertragbarkeit und Restunsicherheit?                                            | Assessment/Gutachten/Fragen-Antworten    |
| 9       | Spätere Bestätigung      | Welche späteren Feld-/Wirksamkeitsdaten bestätigten oder relativierten die Annahme?                        | Renewal/Variations/Art.30                |
| 10      | Ergebnis                 | Ist die Brücke geschlossen, teilweise oder offen?                                                          | G/O/K/R                                  |

### Warum der 700-Kinder-Vergleich allein die Frage nicht abschließend beantwortet

Der veröffentlichte Vergleich zeigt vergleichbare Serokonversionsraten und Antikörpertiter zwischen SB MMR und Merck MMR. Damit ist eine direkte klinische Immunogenitätsbrücke dokumentiert. Der Vergleich misst jedoch nicht unmittelbar die Erkrankungsinzidenz an Mumps. Für die Übertragung auf klinischen Schutz muss daher entweder ein hinreichend validiertes Immunitätskorrelat, ein epidemiologischer Datensatz oder eine andere wissenschaftlich tragfähige Begründung vorgelegen haben.

# Immunogenität, Surrogatvalidierung und protektive Wirksamkeit

Prüfung der Schlusskette Antikörperantwort → klinischer Schutz

| Komponente       | Ausgangslage                                                    | Übertragungsmechanismus                                   | Kernfrage                                                       | Status                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------|
| Masern           | Etablierte Impfkomponekte / bekannte Schutzdaten                | Immunantwort + Vorgängerevidenz                           | Welche damaligen Schutzkorrelate wurden anerkannt?              | offen bis Originalakte |
| Röteln           | Etablierte RA27/3-Komponente                                    | Immunantwort + Vorgängerevidenz                           | Welche damaligen Schutzkorrelate wurden anerkannt?              | offen bis Originalakte |
| Mumps / RIT-4385 | Jeryl-Lynn-abgeleiteter Stamm; direkte Immunogenitätsvergleiche | Serokonversion/GMT/ggf. Neutralisation + Vorgängerevidenz | War der Surrogatansatz für RIT-4385 1997 ausreichend validiert? | Hauptprüfpunkt         |

## Prüfschritte

1. Feststellen, welche serologischen Assays 1997 verwendet wurden und welche Schwellenwerte Seropositivität beziehungsweise Serokonversion definierten.
2. Prüfen, ob neutralisierende Antikörper oder lediglich Bindungsantikörper gemessen wurden und wie deren Beziehung zu klinischem Schutz begründet wurde.
3. Ermitteln, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse 1997 zur Korrelation zwischen Mumps-Antikörpertitern und tatsächlicher Erkrankungsverhütung vorlagen.
4. Feststellen, ob das PEI eine Nichtunterlegenheits- oder Vergleichbarkeitslogik gegenüber einem etablierten Impfstoff verwendete und welche Grenzen hierfür galten.
5. Prüfen, ob stammspezifische Unterschiede von RIT-4385 die Übertragbarkeit der Jeryl-Lynn-Schutzdaten beeinflussen konnten.
6. Spätere Feldstudien nur als nachträgliche Validierung oder Widerlegung der damaligen Annahme behandeln, nicht als unbemerkten Ersatz für 1997 fehlende Evidenz.

### Keine voreilige Schlussfolgerung

Die heutige Fachinformation, wonach keine direkten Priorix-Daten zur protektiven Wirksamkeit vorliegen, belegt nicht, dass die Zulassung 1997 ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis erteilt wurde. Sie zeigt lediglich, dass die Zulassungslogik wesentlich auf Immunogenität und Übertragung vorhandener Erkenntnisse angewiesen war.

## Produktidentität, Qualität und nichtklinische Evidenz

Welche Produktversion wurde 1997 tatsächlich geprüft und zugelassen?

| ID  | Element                                | Benötigte Unterlage                                                | Prüfziel                            |
|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| P1  | Zugelassene Zusammensetzung 25.11.1997 | Original-Zulassungsbescheid, Spezifikation, Herstellungsunterlagen | Referenzprodukt definieren          |
| P2  | Schwarz-Masernkomponente               | Seed-/Passagehistorie, Potenz, Zellsubstrat                        | Kontinuität/Identität               |
| P3  | RIT-4385-Mumpskomponente               | Seed-/Passagehistorie, Charakterisierung, Potenz                   | Hauptproduktfrage                   |
| P4  | Wistar RA27/3-Rötelnkomponente         | Seed-/Passagehistorie, Zellsubstrat, Potenz                        | Kontinuität/Identität               |
| P5  | Hilfsstoffe/Stabilisatoren             | Originalformulierung vs. heutige Form                              | Relevante Änderungen erkennen       |
| P6  | Herstellungsverfahren                  | Virusbulks, Kultur, Reinigung, Lyophilisation, Rekonstitution      | Studien-/Handelsprodukt vergleichen |
| P7  | Klinische Chargen                      | Lotnummern, Potenzen, Spezifikationen                              | Pivotaler Studienbezug              |
| P8  | Nichtklinische Prüfmateriel            | Produktcode/Lot/Formulierung                                       | Repräsentativität für Endprodukt    |
| P9  | Freigabespezifikationen                | Potenz, Reinheit, Sterilität, Stabilität                           | Qualitätsbasis der Zulassung        |
| P10 | Änderungen nach 1997                   | Variations / MRP / Harmonisierung                                  | Produktgenealogie bis heute         |

### Nichtklinische Mindestfragen

- Welche konventionellen nichtklinischen Sicherheitsuntersuchungen lagen 1997 für die tatsächlich zugelassene Priorix-Formulierung oder ausreichend vergleichbares Material vor?
- Welche Untersuchungen bezogen sich speziell auf RIT-4385 und welche auf Vorgänger- oder Einzelkomponenten?
- Wurden unerwartete oder stammspezifische Befunde identifiziert und gegebenenfalls zusätzliche Prüfungen durchgeführt?
- Entsprachen nichtklinisches Material, klinische Chargen und Zulassungsprodukt hinsichtlich der relevanten biologischen Merkmale einander?

# Historischer Rechts- und Bewertungsrahmen 1997 / Data-Lineage-Prüfung

Historische Normen sauber von heutigen Rücknahmevorschriften trennen

| Quelle                                      | Relevanter Maßstab                                                                                                                                                                                                                                     | Funktion in der Prüfung                                                                 |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 75/318/EWG                                  | Klinische Prüfungen grundsätzlich kontrolliert; günstige und ungünstige Ergebnisse vorzulegen; wissenschaftlich tragfähige Beurteilung von Wirksamkeit/Sicherheit; pharmakodynamischer Effekt allein genügt nicht für konkrete therapeutische Wirkung. | Historischer EU-Prüfrahmen.                                                             |
| 89/342/EWG                                  | Erstreckte die gemeinschaftlichen Arzneimittelregelungen ausdrücklich auf immunologische Arzneimittel einschließlich Impfstoffe.                                                                                                                       | Anwendbarkeit auf Impfstoffe.                                                           |
| BVerwG 14.10.1993 / spätere Zusammenfassung | Unzureichende Wirksamkeitsbegründung, wenn Unterlagen Schluss nicht zulassen, sachlich unvollständig oder inhaltlich unrichtig sind.                                                                                                                   | Deutscher wissenschaftlicher Zulassungsmaßstab bereits vor 1997.                        |
| Heutiger § 30 Abs. 1 AMG                    | Rücknahme u.a., wenn ein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 bei Erteilung vorlag.                                                                                                                                                           | Heutiger Prüfpfad bei damaliger nicht ausreichender Prüfung.                            |
| Heutiger § 30 Abs. 2 Nr. 1 AMG              | Kann-Rücknahme bei unrichtigen oder unvollständigen Angaben in Unterlagen nach §§ 22/24 AMG.                                                                                                                                                           | Heutiger Prüfpfad bei Dokumentenmängeln.                                                |
| Heutiger § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG              | Therapeutische Wirksamkeit fehlt oder ist unzureichend begründet.                                                                                                                                                                                      | Wissenschaftliche Einordnung; nicht automatisch als §30(1)-Pflichttatbestand behandeln. |

## Data-Lineage-Prüfung jeder zentralen Behördenaussage

| Behördenaussage            | Studie/Quelle | Datenversion | Cut-off | CSR-Datum | PEI-Eingang | Produkt/Lot | Status |
|----------------------------|---------------|--------------|---------|-----------|-------------|-------------|--------|
| safe / well tolerated      |               |              |         |           |             |             |        |
| immunogenic                |               |              |         |           |             |             |        |
| comparable                 |               |              |         |           |             |             |        |
| protective / efficacious   |               |              |         |           |             |             |        |
| RIT-4385 bridge acceptable |               |              |         |           |             |             |        |

### Historische Vorsicht

Die genaue am 25.11.1997 geltende deutsche Gesetzesfassung und etwaige damalige PEI-spezifische Prüfrichtlinien sollten aus der Originalakte beziehungsweise amtlichen historischen Gesetzesmaterialien dokumentiert werden. Die Mappe verwendet deshalb keine erst 2001/2003 eingeführte CTD-Struktur als rückwirkenden Zulassungsmaßstab.

# Dokumenten-Soll-Liste Priorix / 40-Punkte-Aktenprüfung

Soll/Ist-Verzeichnis für die bereits laufende Dokumentenbeschaffung

Die Liste dient zum Abgleich mit bereits gestellten IFG-Anträgen. Nur nicht erfasste oder unvollständig gelieferte Kategorien sollten ergänzend angefordert werden.

| ID   | Prio | Dokument/Unterlage                                                          | Beweisfrage                                      |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| PR1  | P1   | Original-Zulassungsantrag Priorix 86a/97                                    | Rechtsgrundlage, beantragtes Produkt, Indikation |
| PR2  | P1   | Vollständiges Inhaltsverzeichnis der 1997er Zulassungsakte                  | Akte/Dossier vollständig inventarisieren         |
| PR3  | P1   | Original-Zulassungsbescheid vom 25.11.1997                                  | Gegenstand, Produkt, Bedingungen                 |
| PR4  | P1   | Sämtliche Anlagen zum Zulassungsbescheid                                    | Spezifikation/Fachinformation/Packungsangaben    |
| PR5  | P1   | Sämtliche Nebenbestimmungen/Auflagen/Nachreichungen                         | Offene Zulassungsfragen                          |
| PR6  | P1   | Originale PEI-Bewertung/Sachverständigengutachten                           | Tragende wissenschaftliche Begründung            |
| PR7  | P1   | Behördliche Fragen/Mängelschreiben                                          | Vom PEI erkannte Zweifel                         |
| PR8  | P1   | Antworten des Antragstellers                                                | Wie Zweifel geschlossen wurden                   |
| PR9  | P1   | Chronologie des Zulassungsverfahrens                                        | Einreichungen und Entscheidungszeitpunkte        |
| PR10 | P1   | 1997 genehmigte qualitative/quantitative Zusammensetzung                    | Referenzprodukt                                  |
| PR11 | P1   | 1997 genehmigte Viruspotenzen und Freigabegrenzen                           | Komponentenidentität                             |
| PR12 | P1   | Herstellungsverfahren 1997                                                  | Produktidentität                                 |
| PR13 | P1   | Seed-/Passagehistorie Schwarz-Masern                                        | Kontinuität                                      |
| PR14 | P1   | Seed-/Passagehistorie RIT-4385 einschließlich Ableitung aus Jeryl Lynn      | Haupt-Bridgingfrage                              |
| PR15 | P1   | Seed-/Passagehistorie Wistar RA27/3                                         | Kontinuität                                      |
| PR16 | P2   | Zellsubstrate/Ausgangsmaterialien                                           | Qualität/biologische Identität                   |
| PR17 | P2   | Hilfsstoffe/Stabilisatoren und Originalformulierungsentwicklung             | Abweichungen heutige/1997er Form                 |
| PR18 | P1   | Nichtklinisches Gesamtinventar                                              | Welche Produkt-/Komponentenstudien lagen vor?    |
| PR19 | P1   | RIT-4385-spezifische nichtklinische Charakterisierung                       | Neurovirulenz/biologische Unterschiede           |
| PR20 | P1   | Prüfartikel-/Lot-Zuordnung nichtklinischer Studien                          | Repräsentativität                                |
| PR21 | P1   | Vollständiges klinisches Studieninventar bis 25.11.1997                     | Evidence at Approval                             |
| PR22 | P1   | Einzel-CSRs der acht später 1999 zusammengefassten RCTs                     | Chronologie + Originalergebnisse                 |
| PR23 | P1   | Protokolle/SAPs der acht RCTs                                               | Endpunkte, Auswertung, Änderungen                |
| PR24 | P1   | CSR des 700-Kinder-Vergleichs SB MMR vs. Merck MMR                          | RIT-4385-Immunogenitätsbrücke                    |
| PR25 | P1   | Protokol/SAP des 700-Kinder-Vergleichs                                      | Vergleichslogik und Endpunkte                    |
| PR26 | P1   | Studienchargen/Lotnummern aller pivotalen Studien                           | Studienprodukt vs. Zulassungsprodukt             |
| PR27 | P1   | Serokonversions-/GMT-Roh- und Zusammenfassungsdaten                         | Immunogenitätsbegründung                         |
| PR28 | P1   | Neutralisationsantikörperdaten, soweit vorhanden                            | Surrogatvalidierung                              |
| PR29 | P1   | Wissenschaftliche Begründung Immunogenität → klinischer Schutz              | Kern Wirksamkeits-Bridging                       |
| PR30 | P1   | Jeryl-Lynn-Wirksamkeits-/Feldevidenz, auf die Bezug genommen wurde          | Vorgängerevidenz                                 |
| PR31 | P1   | Begründung der Übertragbarkeit Jeryl Lynn → RIT-4385                        | Kern Stammes-Bridging                            |
| PR32 | P1   | Alle ungünstigen/negativen/abgebrochenen Vorzulassungsstudien               | Vollständigkeit                                  |
| PR33 | P1   | Interne/behördlich eingereichte Entwicklungsübersicht verworfener Varianten | Vollständigkeit/Produktgenealogie                |

| ID   | Prio | Dokument/Unterlage                                           | Beweisfrage                                        |
|------|------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PR34 | P1   | Erste Verlängerungsanträge und -entscheidungen               | Spätere Schließung offener Fragen                  |
| PR35 | P1   | Renewal Assessment Reports / Gutachten                       | Aktualisierte Wirksamkeit/Sicherheit               |
| PR36 | P1   | Closure-Dokumente zu Auflagen/Nachreichungen                 | Erfüllung offener Verpflichtungen                  |
| PR37 | P1   | Wesentliche Variations seit 1997                             | Produktgenealogie                                  |
| PR38 | P2   | MRP DE/H/0137/001-Unterlagen                                 | Spätere europäische Verfahrensspur                 |
| PR39 | P1   | Art.-30-Assessment Report 2012 und eingereichte Datensätze   | Welche Wirksamkeitsfragen wurden später behandelt? |
| PR40 | P1   | MMR/MMRV-Art.-31-Unterlagen 2012/13 soweit Priorix betroffen | Abgrenzung und spätere Sicherheitsbewertung        |

## Empfohlene erste Lesereihenfolge

PR6 → PR7/PR8 → PR14/PR19 → PR21-31 → PR3/PR5 → PR34-36 → PR39. Damit werden zuerst die tragende Behördenlogik, dann die RIT-4385-/Wirksamkeitsbrücke, anschließend mögliche offene Bedingungen und deren spätere Schließung geprüft.

## Abgrenzung zu Verlängerung, Art.-30-Harmonisierung 2012 und MMR/MMRV-Verfahren 2012/2013

Spätere Verfahren sind wichtige Gegenproben, aber keine automatische Heilung oder Wiederholung der Erstzulassung

| Stufe                              | Gegenstand                                            | Prüffrage                                                                                                                 | Einordnung                                             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Erstzulassung 25.11.1997           | Deutsche Zulassung 86a/97                             | Welche Evidenz lag damals vor?                                                                                            | Primärer historischer Prüfpunkt                        |
| Erste/weitere Verlängerungen       | Aktualisierte regulatorische Bewertung                | Wurden ursprüngliche Unsicherheiten ausdrücklich geschlossen?                                                             | Für heutige Relevanz sehr wichtig                      |
| MRP DE/H/0137/001                  | Spätere europäische Verfahrensspur                    | Welche Produkt-/Bewertungsbasis wurde im MRP verwendet?                                                                   | Nicht mit Erstzulassung verwechseln                    |
| Art. 30 EMEA/H/A-30/1283 (2012)    | Harmonisierung divergierender EU-Produktinformationen | Welche Wirksamkeits-/Dosierungsfragen wurden neu bewertet?                                                                | Keine neue deutsche Erstzulassung                      |
| Art. 31 EMEA/H/A-31/1333 (2012/13) | Klassenreview MMR/MMRV                                | Schwerpunkt Schwangerschaft und Immundefizienz                                                                            | Nicht primär RIT-4385-Efficacy-at-Approval             |
| Heutige Produktinformation         | Aktueller Kenntnisstand                               | Keine direkten Priorix-Schutzdaten; Immunogenität als Indikator; Mumps-Effektivität kann geringer als Serokonversion sein | Anlass zur Aktenfrage, kein rückwirkender Fehlerbeweis |

### Entscheidungslogik nach Eingang der Akte

1. Originalakte zeigt vollständig abgeschlossene, produktbezogene Studien und tragfähige RIT-4385-/Surrogatbegründung → Angriff in diesem Punkt weitgehend geschlossen (G).
2. Akte zeigt Studien und Bridging, aber zentrale wissenschaftliche Verbindung ist nicht dokumentiert → offene beziehungsweise wissenschaftlich relevante Inkonsistenz (O/K2).
3. Tragende Schutzannahme stützt sich auf Daten, die am Zulassungsstichtag noch nicht vorlagen oder auf anderes Produktmaterial ohne ausreichende Übertragung → K3/R1-R2.
4. Wesentlicher negativer Vorzulassungsbefund fehlt nachweislich oder wird materiell falsch dargestellt → besonders starker §30 Abs.2 Nr.1-Prüfpunkt.
5. Spätere Verlängerung/Art.30 schließt die ursprünglich offene Frage ausdrücklich mit ausreichenden Daten → heutiger Angriff wird an dieser Stelle schwächer.
6. Spätere Verfahren behandeln die ursprüngliche Kernfrage nicht oder dokumentieren fortbestehende zentrale Unsicherheit → heutige Prüfung bleibt relevant.

## Quellenverzeichnis

- Q1.** Paul-Ehrlich-Institut: Priorix, Zulassungsnummer 86a/97, Zulassungsdatum 25.11.1997, Produktseite (Abruf 09.08.2026).
- Q2.** AEMPS/CIMA: Ficha Técnica Priorix, Produktinformation, Abschnitt 5.1; RIT-4385, Immunogenität und Hinweis auf fehlende direkte protektive Wirksamkeitsdaten (Abruf 09.08.2026).
- Q3.** European Medicines Agency: Priorix - Article 30 referral, EMEA/H/A-30/1283; CHMP opinion 15.03.2012, EC decision 25.05.2012.
- Q4.** European Medicines Agency: Monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and/or varicella vaccines - Article 31 referral, EMEA/H/A-31/1333; CHMP opinion 13.12.2012.
- Q5.** Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975, EUR-Lex: analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols; controlled trials; favourable and unfavourable results; therapeutic efficacy evidence.
- Q6.** Council Directive 89/342/EEC of 3 May 1989, EUR-Lex: extension to immunological medicinal products including vaccines.
- Q7.** BVerwG, Urteil vom 01.12.2016 - 3 C 14.15, mit Darstellung der bereits 1993 entwickelten Maßstäbe zur unzureichenden Begründung therapeutischer Wirksamkeit.
- Q8.** BVerwG, Urteil vom 16.10.2003 - 3 C 28.02, zur wissenschaftlichen Tragfähigkeit, Vollständigkeit und Richtigkeit eingereichter Unterlagen sowie zur Übertragung von Erkenntnissen bei abweichender Produktgestaltung.
- Q9.** Gesetze im Internet: § 25 AMG, aktuelle Fassung (Abruf 09.08.2026).
- Q10.** Gesetze im Internet: § 30 AMG, aktuelle Fassung (Abruf 09.08.2026).
- Q11.** Usonis V. et al.: Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; PMID 9951979.
- Q12.** A randomized comparative trial ... new measles mumps rubella vaccine ... 700 infants, SB MMR vs Merck MMR. PMID 10774661.
- Q13.** Interne konsolidierte Rechercheakte: „2026\_08\_09 Angriff Zulassungen.docx“, insbesondere Priorix-Blöcke zu RIT-4385, Evidence at Approval, historischem Rechtsrahmen und späteren Verfahren.

### Quellenhinweis

Spätere Produktinformationen und Verfahren werden in dieser Mappe als Gegenprobe und Kontext verwendet. Für die Behauptung eines ursprünglichen Zulassungsmangels ist allein maßgeblich, was am 25.11.1997 nach damaligem Rechts- und Wissenschaftsstand erforderlich und tatsächlich belegt war.