

ANLAGENMAPPE

ProQuad - EMEA/H/C/000622

zu der Anregung 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 ProQuad
Anlage 2	Übersicht der pivotalen ProQuad-Studien und deren zeitliche Einordnung
Anlage 3	Matrix zur nichtklinischen Evidenz und zum Komponenten-Bridging
Anlage 4	Matrix zur klinischen Wirksamkeitsübertragung / Immunobridging
Anlage 5	Übersicht der bekannten Vorzulassungsbefunde zur Reaktogenität
Anlage 6	Produkt- und Formulierungs-Genealogie ProQuad
Anlage 7	Übersicht der noch benötigten Original-Zulassungsunterlagen
Anlage 8	Abgrenzung zum Art.-20-Verfahren 2012/2013

Methodischer Maßstab

Die Anlagen unterscheiden konsequent zwischen öffentlich belegtem Sachverhalt, offener Aktenfrage und regulatorischer Prüfthese. Eine öffentlich nicht zugängliche Begründung wird nicht mit einer im Zulassungsdossier fehlenden Begründung gleichgesetzt.

Quellenkürzel [Q1] bis [Q13] verweisen auf das Quellenverzeichnis am Ende dieser Anlagenmappe.

Sachverhalts- und Beweismatrix ProQuad

Regulatorischer Ausgangspunkt, vier Kernprüfungen und Beweisschwellen

Kennzeichnung	Bedeutung
GESICHERT	durch derzeit verifizierte öffentliche Primär-/Behördenquelle oder Studienregister belegt
OFFEN	entscheidende Aussage lässt sich ohne Original-Zulassungsakte nicht abschließend beurteilen
PRÜFTHESE	konkrete regulatorische Hypothese; kein festgestellter Zulassungsmangel
ENTKRÄFTET	diese Angriffslinie wird durch den bisherigen Befund nicht getragen

1. Regulatorischer Ausgangspunkt

Merkmal	Befund	Status
Produkt	ProQuad, lebender MMRV-Vierfachimpfstoff; EMA-Produktnummer EMEA/H/C/000622.	GESICHERT
Verfahren	Zentrale EU-Zulassung; Rechtsgrundlage des Antrags: Art. 8 Abs. 3 Richtlinie 2001/83/EG (Full application).	GESICHERT
Zulassung	EU-Zulassung im April 2006; EMA nennt eine unionsweit gültige Zulassung ab 6. April 2006.	GESICHERT
Rechtsmaßstab	Art. 12 Abs. 1 VO (EG) Nr. 726/2004: Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit mussten ordnungsgemäß und ausreichend nachgewiesen sein; unrichtige Unterlagen/Angaben waren ebenfalls versagungsrelevant.	GESICHERT
Dossiermaßstab	Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG in der 2006 geltenden CTD-Fassung verlangte u.a. Module 1-5, Begründung fehlender Informationen sowie bei Daten zu einem anderen Produkt eine wissenschaftliche Relevanz-/Übertragbarkeitsbegründung.	GESICHERT

Quelle: [Q1]-[Q5].

2. Vier Kernprüfungen

Achse	Prüffeld	Gesicherter Ausgangspunkt	Entscheidende Frage	Schlüsseldokument e	Status
A	Nichtklinische Ersatzbegründung	Keine konventionellen nichtklinischen ProQuad-Studien; Komponenten-/Vorgäng erdaten wurden herangezogen.	Hat Modul 2.4/2.6 konkret begründet, warum die Vierfachkombination keine eigene konventionelle Präklinik benötigte?	Module 2.4, 2.6, 3, 4; CHMP Scientific Discussion	OFFEN / PRÜFTHESE
B	Klinische Wirksamkeitsübertragung	Keine formalen ProQuad-Krankheitswirksamkeits studien; Wirksamkeit wurde über Komponentenevidenz und Immunantworten hergeleitet.	Waren die Surrogate/Immunobridging-Endpunkte 2005 für jede Komponente hinreichend validiert und auf die Kombination übertragbar?	Module 2.5, 2.7, pivotal CSRs, assay/correlate validation	OFFEN / PRÜFTHESE
C	Vorzulassungs-Reaktogenität	Die behördliche Fachinformation dokumentiert bei einer früheren Formulierung mehr hohes Fieber und masernähnlichen Ausschlag als bei getrennter MMR+V-Gabe.	Waren alle kombinations-/formulierungsbezogenen negativen Befunde vollständig und sachlich zutreffend im CHMP-Dossier dargestellt?	CSRs, Integrated Summary of Safety, Clinical Overview, LoQ/Responses	OFFEN / PRÜFTHESE
D	Produkt- und Chargenvergleichbarkeit	Frozen und refrigerator-stable ProQuad wurden direkt in V221-016 verglichen; weitere relevante Herstellungsunterschiede sind öffentlich nicht vollständig rekonstruierbar.	Entsprachen pivotal geprüfte Chargen dem 2005 bewerteten/2006 genehmigten Produkt oder besteht für Abweichungen eine belastbare Comparability-Kette?	Modul 3, Lot-Mapping, Comparability Assessments, V221-016 CSR	OFFEN

Nicht behauptet

Die Akte behauptet nicht, ProQuad sei vereinfacht zugelassen worden, es habe überhaupt keine ProQuad-Studien gegeben, die maßgeblichen klinischen Studien seien erst nach Zulassung abgeschlossen worden oder frozen und refrigerator-stable seien nie verglichen worden. Diese Angriffslinien sind nach dem bisherigen Befund unzutreffend oder jedenfalls nicht tragfähig.

3. Rote Beweisschwellen

1. Fehlende konventionelle Produktpräklinik wurde im Art.-8(3)-Vollantrag nicht durch eine konkrete, wissenschaftlich tragfähige Kombinationseffekt- und Übertragbarkeitsbegründung ersetzt.
2. Ein für die Vierfachkombination relevanter biologischer Effekt konnte durch Komponentendaten nicht erfasst werden und wurde auch durch die produktbezogenen klinischen ProQuad-Studien nicht ausreichend beantwortet.
3. Die Wirksamkeitsübertragung über Immunogenität war für mindestens eine Komponente nach dem bei der CHMP-Entscheidung maßgeblichen Erkenntnisstand nicht hinreichend validiert und war dennoch für die positive Wirksamkeitsbeurteilung erforderlich.
4. Ein wesentlicher ungünstiger Vorzulassungsbefund war vorhanden und bekannt, wurde gegenüber dem CHMP jedoch nachweislich nicht, unvollständig oder objektiv unrichtig dargestellt.

Quelle: [Q4], [Q5], [Q6] sowie die im Arbeitsdossier konsolidierte ProQuad-Prüfung, S. 185-193.

Übersicht der pivotalen ProQuad-Studien und deren zeitliche Einordnung

Evidence at Approval - Chronologie und Beweisfunktion der öffentlich identifizierten Studien

1. Studienübersicht

Studie	Register	Design	N	Zeitraum	Hauptfunktion	Timing
V221-011	NCT00986232	Phase 2, randomisiert, doppelblind	1.551	04/1999 - 09/2000	Dosisfindung; drei ProQuad-Dosierungen vs. M-M-R II + PUVV; Immunogenität/Sicherheit	Vor CHMP abgeschlossen
V221-012	NCT00985153	Phase 3, randomisiert, doppelblind	3.927	03/2000 - 05/2001	Drei frozen-ProQuad-Chargen; Chargenkonsistenz sowie Vergleich mit M-M-R II + Varivax; Immunogenität/Sicherheit	Vor CHMP abgeschlossen
V221-013	NCT00984295	randomisiert, offen	1.913	06/2000 - 10/2001*	Gleichzeitige vs. nicht gleichzeitige Gabe weiterer Kinderimpfstoffe; Interaktions-/Koadministrationsfrage	Vor CHMP abgeschlossen
V221-014	noch zu verifizieren	-	-	-	Im Arbeitsdossier als weiterer im Originaldossier zu suchender CSR genannt; öffentliche Detailzuordnung bislang nicht hinreichend verifiziert.	OFFENER AKTENPUNKT
V221-016	NCT00092430	Phase 3, randomisiert, doppelblind	1.200	09/2002 - 06/2003	Direkter Vergleich refrigerator-stable vs. frozen ProQuad; Immunogenität/Sicherheit	Vor CHMP abgeschlossen

Quelle: [Q7]-[Q10]. *Zeitangabe V221-013 gemäß ClinicalTrials-Datensatz/Arbeitsdossier; letzter Teilnehmerbesuch 23.10.2001 ist öffentlich registriert.

EMA-Gesamtangabe

Die EMA fasst das Zulassungsprogramm als fünf Hauptstudien mit insgesamt 6.987 gesunden Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten zusammen. Diese Gesamtzahl wird hier nicht arithmetisch mit den einzelnen Registerzahlen gleichgesetzt, weil die genaue Zuordnung der fünf von der EMA gemeinten Hauptstudien nur anhand der ursprünglichen Scientific Discussion bzw. des Dossierindex sicher festgestellt werden kann.

2. Zeitlicher Prüfraumen

Zeitpunkt	Ereignis	Bedeutung
1999-2003	Die öffentlich identifizierten Kernstudien V221-011, -012, -013 und -016 werden durchgeführt/abgeschlossen.	Wesentlicher Teil der produktbezogenen Immunogenitäts-/Kurzzeitsicherheitsdaten lag zeitlich vor der CHMP-Entscheidung.

Zeitpunkt	Ereignis	Bedeutung
18.10.2004	Beginn der EMA/CHMP-Bewertung laut bisheriger Verfahrensrekonstruktion.	Ab hier ist für jede Dossieraussage nicht nur Studienabschluss, sondern auch tatsächliche Einreichung/CSR-Version relevant.
09/2005	Positive CHMP-Stellungnahme nach der bisherigen EMA-Verfahrenshistorie.	Wissenschaftlicher Hauptstichtag für Evidence at Approval.
04/2006	Zentrale EU-Zulassung.	Formaler Genehmigungszeitpunkt.

Vorläufiges Ergebnis

Ein Priorix-Tetra-artiger Timing-Angriff ("entscheidende Studie erst nach Zulassung fertig") ist für ProQuad derzeit nicht erkennbar. Offen bleibt, ob die finalen CSRs und die jeweils im CHMP-Assessment zitierten Datenstände tatsächlich vor der positiven Stellungnahme eingereicht und bewertet waren.

3. Data-Lineage-Prüfung für jede zulassungstragende Aussage

Prüfschritt	Zu dokumentieren
1	Konkrete Aussage im CHMP-Bericht, z.B. "vergleichbare Immunantwort" oder "akzeptables Sicherheitsprofil".
2	Studie und Studienarm, aus denen die Aussage stammt.
3	Daten-Cut-off und Analyseversion.
4	Datum des finalen oder interimistischen CSR/Tabellenpakets.
5	Datum des Eingangs bei EMA/CHMP.
6	Assessment-Report-Version, die die Daten tatsächlich bewertet.
7	Etwaige Rückfragen (List of Questions / Outstanding Issues) und deren Schließung.

Quelle: [Q1], [Q7]-[Q10].

Matrix zur nichtklinischen Evidenz und zum Komponenten-Bridging

Prüfung des wissenschaftlichen Ersatzes fehlender konventioneller ProQuad-Prälinik

Gesicherter Ausgangspunkt

Die aktuelle behördliche Fachinformation hält fest, dass mit ProQuad keine konventionellen nichtklinischen Studien durchgeführt wurden. Das ist kein automatischer Zulassungsmangel. Der Prüfpunkt ist die Qualität der wissenschaftlichen Ersatz- und Übertragbarkeitsbegründung im Art.-8(3)-Vollantrag.

Quelle: [Q2], [Q3], [Q5], [Q6].

1. Nichtklinische Prüfmatrix

Prüffeld	Was Komponentendaten leisten können	Produktbezogene Restfrage	Erwarteter Nachweis	Status
Virusinteraktion / Replikation	Komponentendaten können Eigenschaften der Einzelstämme beschreiben.	Ob gemeinsame Formulierung Replikation/Interferenz verändert und wie dies ausgeschlossen/begrenzt wurde.	2.4 / 2.6 / 4; ggf. produktbezogene klinische Immunogenität	OFFEN
Attenuierung / Neurovirulenz	Historische Charakterisierung der Einzelstämme.	Ob Kombination/Herstellung die relevanten biologischen Eigenschaften beeinflussen konnte.	2.4 / 3 / 4; Seed-/Passageunterlagen	OFFEN
Immunologische Interferenz	Einzelimpfstoffe liefern Ausgangsevidenz.	Ob gleichzeitige Vierfachgabe einzelne Immunantworten abschwächt/verstärkt; klinische Bridgingdaten sind hierfür zentral.	2.5 / 2.7 / V221-011/-012/-016	TEILWEISE ÖFFENTLICH BELEGT
Systemische Reaktogenität	Komponentensicherheit ist relevante Basisevidenz.	Produkt-/formulierungsbezogene Unterschiede bei hohem Fieber/Ausschlag zeigen, dass reine Komponentenübertragung Grenzen hat.	2.4 / 2.5 / Integrated Safety / CSRs	OFFEN
Lokale Verträglichkeit	Einzelkomponenten + klinische ProQuad-Daten können Frage weitgehend tragen.	Ob zusätzliche nichtklinische lokale Verträglichkeit wissenschaftlich entbehrlich war.	2.4 / 2.6; klinische Sicherheitsdaten	OFFEN
Biodistribution / Shedding / Transmission	Vorgängerimpfstoffe können bekannte Virusbiologie liefern.	Welche produktspezifische Fragestellung verblieb bei simultaner Gabe der vier Lebendviren?	2.4 / 2.6 / Literatur-/Vorgängerdaten	OFFEN
Stabilität / Potenz	Modul 3 kann qualitätsbezogene Brücke liefern.	Ob Formulierungs-/Prozessänderungen biologische Potenz, Verhältnis der vier Komponenten oder Stabilität beeinflussten.	2.3 / 3 / Comparability	OFFEN
Studienmaterial vs. Handelsprodukt	V221-016 liefert direkten klinischen frozen/refrigerated-Vergleich.	Ob daneben weitere relevante Unterschiede zwischen pivotalen Lots und 2006 genehmigtem Produkt bestanden.	3 / Lot-Mapping / Comparability / V221-016 CSR	OFFEN

2. Dokumentarischer Mindesttest

1. Modul 2.4 muss erkennbar darlegen, welche nichtklinischen Fragen mit ProQuad selbst nicht erneut untersucht wurden und warum dies wissenschaftlich vertretbar war.
2. Modul 2.6 bzw. die referenzierten Unterlagen müssen zeigen, auf welche konkreten Vorgänger-/Komponentendaten sich diese Begründung stützte.
3. Modul 3 muss die Vergleichbarkeit des verwendeten Studienmaterials mit dem genehmigten Produkt nachvollziehbar machen, soweit dies für die biologische Aussagekraft relevant ist.
4. Die CHMP-Bewertung muss erkennen lassen, dass die Kombinationseigenschaften und bekannte produktspezifische Unterschiede nicht lediglich vorausgesetzt, sondern in die Gesamtbewertung einbezogen wurden.

Entlastender Aktenbefund

Eine spezifische, nachvollziehbare Argumentation "bekannte Komponenten + geeignete nichtklinische Vorgängerdaten + qualitätsbezogene Comparability + produktbezogene klinische Immunogenitäts-/Sicherheitsdaten" würde den Angriff deutlich schwächen.

Kritischer Aktenbefund

Problematisch wäre eine im Kern nur zirkuläre Begründung ("keine neue Präklinik nötig, weil die Komponenten bekannt sind"), obwohl die Kombination nachweislich eigene biologische/Reaktogenitätsmerkmale aufwies und diese Restfragen weder anderweitig nichtklinisch noch klinisch hinreichend beantwortet wurden.

Quelle: [Q3]-[Q6].

Matrix zur klinischen Wirksamkeitsübertragung / Immunobridging

Prüfung der Übertragung klinischer Schutzwirkung auf die konkrete Vierfachkombination

Gesicherter Ausgangspunkt

Nach der aktuellen behördlichen Produktinformation wurden keine formalen ProQuad-Studien mit klinischen Krankheitsendpunkten zur Wirksamkeit durchgeführt. Die Wirksamkeitsbegründung stützt sich auf bekannte Schutzdaten der Vorgängerimpfstoffe, serologische Schutzbeziehungen und die mit ProQuad erzielten Immunantworten.

Quelle: [Q1], [Q6].

Komponente	Klinische Ausgangsevidenz	Surrogat/Brücke	ProQuad-Evidenz	Entscheidende Aktenfrage	Status
Masern	Klinische Schutzdaten früherer Merck-Masern/MMR-Impfstoffe	Serokonversion/ Antikörperantwort	ProQuad erzeugt hohe serologische Antwort; öffentliches Programm enthält Vergleichsstudien.	War der verwendete Endpunkt 2005 als ausreichender Surrogatnachweis etabliert und wurde eine Nichtunterlegenheit sauber begründet?	OFFEN
Mumps	Klinische Schutzdaten früherer Merck-Mumps/MMR-Impfstoffe	Serokonversion/ Antikörperantwort	ProQuad zeigt hohe Mumps-Antworten in den klinischen Studien.	Welche assay-/cut-off-basierte Schutzvalidierung lag dem CHMP vor und wie wurde mögliche Interferenz der Vierfachkombination bewertet?	OFFEN
Röteln	Klinische Schutzdaten früherer Merck-Röteln/MMR-Impfstoffe	Serokonversion/ Antikörperantwort	Sehr hohe serologische Antwort nach ProQuad.	War die Brücke wissenschaftlich hinreichend dokumentiert und die Vergleichsgrenze vorab definiert?	OFFEN
Varizellen	Klinische Schutzdaten des Oka/Merck-Varizellenimpfstoffs	gpELISA-Schwelle; in der Fachinformation wird ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml als stärker mit längerfristigem Schutz korrelierender Marker verwendet.	ProQuad-Immunantwort wurde anhand dieses Schwellenwerts bewertet.	Welche ursprüngliche Validierung dieses Schwellenwerts und welche Übertragbarkeit auf ProQuad lagen 2005 vor?	OFFEN

1. Was die vorhandene Evidenz bereits ausschließt

- Der Angriff darf nicht auf der bloßen Aussage beruhen, es seien "nur Antikörper" gemessen worden. Eine wissenschaftliche Surrogat- und Bridging-Strategie ist öffentlich erkennbar.
- Die produktbezogenen klinischen Studien waren nicht bedeutungslos: V221-011 und V221-012 prüften die Immunantwort und die kurzfristige Sicherheit der Vierfachkombination in großen randomisierten Populationen.
- Der fehlende klinische Krankheitsendpunkt ist deshalb nur dann zulassungsrechtlich relevant, wenn der verwendete Ersatznachweis für mindestens eine Komponente den damaligen wissenschaftlichen Maßstab nicht trug.

2. Prüfunterlagen

Unterlage	Zu prüfender Inhalt
Clinical Overview (Modul 2.5)	Explizite logische Kette von Krankheitswirksamkeit der Vorgängerprodukte zu den ProQuad-Immunogenitätsendpunkten.
Clinical Summary (Modul 2.7)	Studienweise Antikörperantworten, Nichtunterlegenheitskriterien, Konfidenzintervalle und Populationen.
Assay-/Correlate-Validierung	Wissenschaftliche Grundlage der verwendeten Schwellenwerte und deren Aussagekraft für klinischen Schutz.
Pivotal CSRs	Präspezifizierte Endpunkte, SAP, Per-Protocol/ITT-Population, Missing Data, Assaymethoden, Chargen.
CHMP LoQ/Outstanding Issues	Ob die Behörde Zweifel an Immunobridging, Mumps-/Varizellenantworten oder Schutzkorrelaten formulierte.
Applicant Responses	Welche zusätzliche Analyse/Literatur die offenen Fragen schließen sollte.

Rote Schwelle

Ein ernsthafter Art.-12-Befund setzt hier voraus, dass eine für die positive Wirksamkeitsbeurteilung notwendige Surrogatübertragung für mindestens eine Komponente zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht hinreichend validiert war und die Lücke nicht durch andere geeignete Evidenz geschlossen wurde. Dieser Nachweis liegt derzeit nicht vor.

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

Übersicht der bekannten Vorzulassungsbefunde zur Reaktogenität

Evidence at Approval - Abgrenzung vorzulassungsbekannter Befunde von späterer Pharmakovigilanz

1. Behördlich dokumentierte Befunde aus dem klinischen Zulassungsprogramm

Befund	Derzeit belegter Sachverhalt	Beweisbedeutung
Sicherheitskollektiv	Die aktuelle Fachinformation beschreibt fünf Studien, in denen 6.038 Kinder im Alter von 12-23 Monaten ProQuad ohne gleichzeitig verabreichte weitere Impfstoffe erhielten und sechs Wochen nachbeobachtet wurden.	Substantielles produktbezogenes Kurzzeitsicherheitsprogramm; widerlegt die These, ProQuad sei klinisch praktisch ungeprüft.
Hohes Fieber	Bei der früheren ProQuad-Formulierung war impfstoffbezogenes systemisches Fieber $\geq 39,4$ °C häufiger als nach getrennter Gabe des Merck-MMR- und Oka/Merck-Varizellenimpfstoffs.	Belegt einen produktspezifischen/formulierungsbezogenen Reaktogenitätsunterschied; macht die Kombinationseffektfrage konkret.
Masernähnlicher Ausschlag	Bei der früheren ProQuad-Formulierung wurde masernähnlicher Ausschlag ebenfalls häufiger berichtet als nach getrennter MMR+V-Gabe.	Weiterer Hinweis, dass Komponenten-/Kombinationsverhalten nicht einfach als vollständig identisch vorausgesetzt werden kann.
Frozen vs. refrigerator-stable	V221-016 verglich die beiden Formulierungen direkt, randomisiert und doppelblind.	Formulierungswechsel wurde klinisch gebrückt; pauschaler Angriff auf fehlenden Formulierungsvergleich ist nicht tragfähig.

Quelle: [Q6], [Q10].

2. Was aus der Originalakte pro Studie zu extrahieren ist

Parameter	Erforderliche Detailprüfung
Fieber	Alle Schwellenwerte, absolute Fallzahlen, Prozentwerte, Zeitfenster und Studienarme; insbesondere 5-12 Tage nach Impfung, soweit erfasst.
Krampf/Fieberkrampf	Absolute Zahlen pro Arm; Definitionen; Zusammenhang mit Fieber; SAE-Klassifizierung; Zeitpunkt nach Impfung.
Ausschlag	Masern-/varizellenähnlicher Ausschlag, Schweregrad, zeitlicher Verlauf, Unterschiede nach Formulierung.
SAE	Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Kausalitätsbewertung und Gruppenvergleich.
Studienabbruch	Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und deren Begründung.
Medizinisch relevante Ereignisse	Arztkontakte/Hospitalisationen, soweit im damaligen Sicherheitsplan erfasst.
Daten-Cut-off	Welcher Sicherheitsdatensatz floss in Integrated Summary/Clinical Overview/CHMP-Bericht ein?
Formulierung/Charge	Welches Lot bzw. welche ProQuad-Formulierung betraf jeder Befund?

Spätere Pharmakovigilanz - strikt getrennt

Die aktuelle Fachinformation beschreibt aus einer Post-Marketing-Beobachtungsstudie nach der ersten ProQuad-Dosis ungefähr eine Verdoppelung des Fieberkrampfrisikos im Zeitraum Tag 5-12 (0,70 je 1.000 gegenüber 0,32 je 1.000 bei getrennter MMR+V-Gabe; ungefähr ein zusätzlicher Fieberkrampf je 2.600 ProQuad-Empfänger). Dieser spätere Befund beweist für sich keinen Fehler der Erstzulassung. Relevant für Evidence at Approval wäre er nur, wenn ein entsprechendes Signal bereits vor der CHMP-Entscheidung in den Studien erkennbar war und nicht angemessen offengelegt oder bewertet wurde.

Quelle: [Q6], [Q13].

3. Cross-Validation der Sicherheitsdarstellung

Ebene	Prüfung	Kritischer Befund
Einzel-CSR	Was zeigen Tabellen und Listings tatsächlich?	Wesentlicher negativer Befund im Primärbericht.
Integrated Summary of Safety	Wie werden die Einzelergebnisse zusammengeführt?	Befund fällt ohne nachvollziehbare Begründung aus der integrierten Darstellung heraus.
Clinical Overview	Wie wird das Gesamtsicherheitsprofil argumentiert?	Zusammenfassung ist mit den Primärdaten objektiv nicht vereinbar oder lässt wesentliche Differenz aus.
CHMP Assessment	Welche Unterschiede erkennt und bewertet die Behörde?	Relevanter Kombinationseffekt wird nicht erkennbar geprüft, obwohl er für die Übertragbarkeit von Komponentendaten bedeutsam war.
SmPC bei Zulassung	Welche Risiken/Unterschiede wurden kommuniziert?	Zulassungsaussage setzt ein Sicherheitsbild voraus, das durch die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Primärdaten nicht getragen wird.

Produkt- und Formulierungs-Genealogie ProQuad

Vom Komponentenwissen über frühe/frozan Formulierungen zum refrigerator-stable Handelsprodukt

Heutige Produktidentität

ProQuad enthält lebende attenuierte Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenviren: Enders' Edmonston, Jeryl Lynn (Level B), Wistar RA 27/3 und Oka/Merck. Für den Zulassungstest genügt die heutige Zusammensetzung jedoch nicht; entscheidend ist die exakte 2005 bewertete und 2006 genehmigte Produktspezifikation.

Quelle: [Q6].

1. Rekonstruierte Genealogie

Stufe	Produkt-/Evidenzebene	Bekannter Nachweis	Offene Vergleichbarkeitsfrage
G1	M-M-R II / historische MMR-Komponentenevidenz	Klinische Schutz- und Sicherheitsdaten der etablierten MMR-Komponenten werden als Ausgangsevidenz herangezogen.	Welche konkreten Vorgängerformulierungen/Herstellprozesse wurden für welche ProQuad-Schlussfolgerung referenziert?
G2	Oka/Merck-Varizellenimpfstoff / Varivax-/PUVV-Evidenz	Klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Varizellenkomponente dienen als Ausgangsevidenz.	Welche Varizellenformulierung/Prozessversion war Referenz und wie wurde sie auf ProQuad übertragen?
G3	Frühe/frozan ProQuad-Entwicklungsformulierungen	V221-011 (Dosis), V221-012 (drei Konsistenzchargen) und weitere frühe Studien liefern produktbezogene Immunogenitäts-/Sicherheitsdaten.	Welche Lotnummer, Potenzen, Stabilisatoren und Herstellversionen wurden verwendet?
G4	Refrigerator-stable ProQuad	V221-016: direkter randomisierter doppelblinder Vergleich mit frozan ProQuad bei 1.200 Kindern.	Welche qualitativen/prozessualen Änderungen wurden durch V221-016 tatsächlich abgedeckt und welche nur über Modul 3/Qualitätsdaten?
G5	CHMP-bewertetes Produkt 2005	Scientific Discussion / Assessment definiert den bewerteten Stand.	Exakte Module-3-Spezifikation und Zuordnung zu den pivotalen Lots erforderlich.
G6	EU-genehmigtes Produkt April 2006	Zentrale Genehmigung EMEA/H/C/000622.	Stimmt genehmigte Spezifikation mit G5 überein; falls nein, welches Bridging deckt Änderung?
G7	Post-Authorisation-Produkt bis heute	Variations und weitere Studien verändern/erweitern Produkt- und Evidenzstand.	Welche qualitäts-/formulierungsrelevanten Variations berühren die ursprüngliche Evidenzbrücke?

Wichtig

Die direkte frozan/refrigerator-stable-Brücke durch V221-016 ist ein entlastender Befund. Die offene Frage ist nicht, ob überhaupt verglichen wurde, sondern ob V221-016 plus Modul-3-Comparability sämtliche für das genehmigte Produkt relevanten Unterschiede abdeckten.

2. Vergleichsfelder für jede Produktstufe

Nr.	Zu vergleichendes Feld
1	Virusstamm / Seed-Lot / Passagehistorie
2	Zellsubstrat / Ausgangsmaterial
3	Soll- und Ist-Potenz jeder Viruskomponente
4	Stabilisatoren und sonstige Hilfsstoffe
5	Herstellungsprozess und relevante Prozessparameter
6	Lyophilisat / Rekonstitution / Behältnis
7	Lagerbedingungen und Haltbarkeit
8	Freigabe- und Reinheitsspezifikationen
9	Konkrete klinische Lotnummern
10	Bridging-/Comparability-Dokument und Behördenbewertung

3. Soll-Ausgabe der Aktenprüfung

Studie/Lot	Studienformulierung	2006-Handelsprodukt	Unterschied	biologische Relevanz	Bridging-Dokument	Ergebnis
[auszufüllen]	[auszufüllen]	[auszufüllen]	[auszufüllen]	[auszufüllen]	[auszufüllen]	geschlossen / teilweise / offen

Quelle: [Q6]-[Q10].

Übersicht der noch benötigten Original-Zulassungsunterlagen

Soll-Akte ProQuad - Priorität, Beweiszweck und Zuordnung zu den vier Angriffslinien

Verwendungsregel

Ein Dokument, das öffentlich nicht verfügbar oder in einer Aktenlieferung nicht enthalten ist, gilt nicht automatisch als im ursprünglichen Zulassungsdossier fehlend. Für einen belastbaren Fehlbefund sind Dossierindex, Aktenverzeichnis, regulatorische Referenzen und ggf. behördliche Auskunft gegeneinander zu prüfen.

ID	Prio	Unterlage	Beweiszweck	Achse
PQ1	P1	Ursprünglicher vollständiger Zulassungsantrag	Verfahrensgegenstand und beantragte Produktversion	A-D
PQ2	P1	Vollständiger eCTD-/Dossierindex Module 1-5	Feststellen, welche Berichte/Versionen tatsächlich Teil des Dossiers waren	A-D
PQ3	P1	CHMP Scientific Discussion / initialer EPAR	Materielle Gesamtbegründung der positiven Bewertung	A-D
PQ4	P1	Rapporteur Assessment Report	Erste detaillierte wissenschaftliche Bewertung	A-D
PQ5	P1	Co-Rapporteur Assessment Report	Zweite wissenschaftliche Bewertung / Abweichungen	A-D
PQ6	P1	Day-Assessment-Reports, soweit im Verfahren erstellt/archiviert	Entwicklung der Einwände und Datenlage über das Verfahren	A-D
PQ7	P1	List of Questions / Major Objections	Welche Kernprobleme identifizierte der CHMP?	A-D
PQ8	P1	List of Outstanding Issues	Welche Punkte waren unmittelbar vor positiver Stellungnahme noch offen?	A-D
PQ9	P1	Antworten des Antragstellers auf PQ7/PQ8	Welche Daten/Argumente schlossen die Einwände?	A-D
PQ10	P1	Modul 2.3 - Quality Overall Summary	Qualitäts-/Produktentwicklung und Comparability	D
PQ11	P1	Modul 2.4 - Non-clinical Overview	Kernbegründung für fehlende konventionelle Produktpraktik	A
PQ12	P1	Modul 2.5 - Clinical Overview	Gesamtlogik Wirksamkeit/Sicherheit/Bridging	B,C
PQ13	P1	Modul 2.6 - Non-clinical Summaries	Konkrete nichtklinische Ersatzdaten und Literatur	A
PQ14	P1	Modul 2.7 - Clinical Summary	Studienweise Immunogenitäts-/Sicherheitsbasis	B,C
PQ15	P1	Explizite Begründung fehlender produktbezogener nichtklinischer Studien	Prüfen, ob Fehlen wissenschaftlich spezifisch gerechtfertigt wurde	A
PQ16	P1	Begründung der Übertragbarkeit von MMR- und Varizellen-Komponentendaten	Komponenten -> Vierfachkombination	A,B
PQ17	P1	Validierung der verwendeten Immunogenitäts-/Schutzendpunkte	Surrogat -> klinischer Schutz	B

ID	Prio	Unterlage	Beweiszweck	Achse
PQ18	P1	Modul 3 inkl. Pharmaceutical/Manufacturing Development	Exakte Formulierungs-/Herstellungsentwicklung	D
PQ19	P1	Lot-/Chargenzuordnung aller pivotalen Studien	Studienprodukt -> Handelsprodukt	D
PQ20	P1	Comparability Assessments relevanter Formulierungs-/Prozessänderungen	Wissenschaftliche Brücke zwischen Produktstufen	D
PQ21	P1	Vollständiger CSR V221-011	Dosis, Immunogenität, Sicherheit, armbezogene Ereignisse	B,C,D
PQ22	P1	Vollständiger CSR V221-012	Chargenkonsistenz, Immunogenität, Sicherheit	B,C,D
PQ23	P1	Vollständiger CSR V221-016	Frozen/refrigerator-stable Comparability	C,D
PQ24	P1	CSRs aller weiteren vom CHMP als pivotal/major eingestuft Studien, einschl. V221-013 und nach Identifizierung V221-014	Vollständigkeit des klinischen Programms	B,C,D
PQ25	P1	Integrated Summary of Safety	Zusammenführung sämtlicher Sicherheitsdaten	C
PQ26	P1	Armbezogene Tabellen/Listings zu SAE, Krampf/Fieberkrampf, hohem Fieber und Ausschlag	Evidence-at-Approval und negative Signale	C
PQ27	P1	Integrierte Entwicklungs-Sicherheitsbewertung / damalige Safety Updates	Zeitpunkt und regulatorische Kenntnis von Signalen	C
PQ28	P1	Verzeichnis abgebrochener, negativer oder verworfener Entwicklungsstudien/-formulierungen	Vollständigkeit ungünstiger Evidenz	A,C,D
PQ29	P1	Ursprünglicher RMP bzw. Follow-up Measures/Commitments	Welche Restunsicherheiten erkannte die Behörde?	A-C
PQ30	P1	Alle Post-Authorisation Commitments und Closure-Dokumente	Wurden Restunsicherheiten später geschlossen?	A-D
PQ31	P1	Renewal-Antrag und Renewal Assessment Report(s)	Spätere Neubewertung der ursprünglichen Evidenz	A-D
PQ32	P1	Liste und Akten wesentlicher qualitäts-/formulierungs-/sicherheitsrelevanter Variations	Produktgenealogie bis heute	C,D
PQ33	P1	Vollständige Unterlagen des Art.-20-Verfahrens 2012/2013 zu ProQuad	Abgrenzung und mögliche bereits erfolgte Prüfung	C
PQ34	P2	Post-Marketing-Fieberkrampfstudien und regulatorische Bewertungen	Rückvergleich späterer Signale mit Vorzulassungsdaten	C
PQ35	P2	Aktuelle PSUSA-/PRAC-/CHMP-Sicherheitsbewertungen	Heutige regulatorische Einordnung; keine rückwirkende Ersatzbegründung	C

Empfohlene erste Lesereihenfolge

- PQ3, PQ7 und PQ8: Was hielt der CHMP selbst für entscheidend oder offen?
- PQ11 bis PQ17: Wie wurden fehlende Prälinik und klinische Wirksamkeitsendpunkte wissenschaftlich ersetzt?
- PQ18 bis PQ20: Ist die Produkt-/Chargenbrücke geschlossen?
- PQ21 bis PQ28: Stimmen Primärdaten, Zusammenfassungen und negative Entwicklungsevidenz überein?
- PQ29 bis PQ35: Welche offenen Fragen wurden nach Zulassung weiterverfolgt und tatsächlich geschlossen?

Schnellsuchbegriffe für digitale Akten

Suchwortsatz

major objection; outstanding issue; concern; insufficient; not adequately demonstrated; not justified; reformulation; lower response; higher reactogenicity; seizure; febrile; rash; data cut-off; interim; additional analysis; applicant was requested to clarify; follow-up measure; commitment; post-authorisation; comparability; bridging; commercial formulation; study lot; batch.

Quelle: [Q1], [Q11], [Q12] sowie Arbeitsdossier, insbesondere die konsolidierten Aktenfragen zu ProQuad.

Abgrenzung zum Art.-20-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 die Anwendung während der Schwangerschaft sowie bei Personen mit Immundefekten. Für ProQuad erging die Kommissionsentscheidung im Art.-20-Verfahren am 18. Februar 2013.

Quelle: [Q12].

2. Gegenstandsvergleich

Prüffeld	Art.-20/Art.-31-Review 2012/2013	Gegenstand der vorliegenden Anregung
Schwerpunkt	Schwangerschaft und Immundefizienz; entsprechende Kontraindikationen/Warnhinweise und Nutzen-Risiko-Fragen dieser Populationen.	Materielle wissenschaftliche Basis der ursprünglichen Zulassung und ihre fortdauernde Tragfähigkeit.
Nichtklinische Evidenz	Nicht als hier verifizierter Hauptgegenstand des Verfahrens identifiziert.	War der Verzicht auf konventionelle produktbezogene ProQuad-Präklinik wissenschaftlich ausreichend ersetzt/begründet?
Wirksamkeits-Bridging	Nicht als hier verifizierter Kerngegenstand identifiziert.	War die Übertragung klinischer Schutzwirkung über Immunogenität für alle vier Komponenten hinreichend validiert?
Vorzulassungs-Reaktogenität	Nur insoweit relevant, wie sie den damaligen Referral-Gegenstand berührte; hier nicht als vollständige Erstzulassungsprüfung verifiziert.	Waren vor Zulassung vorhandene Kombinationseffekte vollständig und zutreffend dargestellt und in das Bridging einbezogen?
Produktvergleichbarkeit	Nicht als hier verifizierter Schwerpunkt des 2012/2013-Referrals identifiziert.	Ist die Kette Studiencharge -> CHMP-bewertete Formulierung -> genehmigtes/heutiges Produkt durch Comparability geschlossen?
Gewünschte Klärung	Umsetzung der damaligen Referral-Fragen.	Falls die vier jetzigen Fragen bereits später bewertet wurden: Benennung des konkreten Assessment Reports und der Fundstellen; andernfalls eigenständige Prüfung.

Keine Doppelprüfung behauptet

Die Abgrenzung bedeutet nicht, dass die vier heutigen Fragen sicher nie in späteren Verfahren berührt wurden. Genau dies soll anhand der vollständigen Assessment-Historie geprüft werden. Eine spätere ausdrückliche, belastbare Neubewertung ist bei der heutigen regulatorischen Beurteilung zu berücksichtigen.

3. Verfahrensrechtliche Einordnung

Punkt	Aktuelle EMA-Verfahrensbeschreibung
Art. 20 non-pharmacovigilance	Kann bei zentral zugelassenen Produkten Fragen betreffen, die nicht primär aus Pharmakovigilanzdaten stammen, z.B. Qualität oder Wirksamkeit.
Initiierung	Ein Art.-20-non-PV-Verfahren kann nach EMA-Angaben nur von der Europäischen Kommission eingeleitet werden.

Punkt	Aktuelle EMA-Verfahrensbeschreibung
Breiteres MMR/MMRV-Thema	Wenn dieselbe nicht-pharmakovigilanzbezogene Frage zentral und national zugelassene Arzneimittel gemeinsam betrifft, verweist die EMA auf das Art.-31-Verfahren als unionsweiten Mechanismus.
Konsequenz für diese Eingabe	Die Eingabe ist eine Anregung zur regulatorischen Prüfung, keine Behauptung eines eigenen Initiierungsrechts.

Quelle: [Q11].

4. Vier Fragen, die ausdrücklich beantwortet werden sollen

1. Wurde die fehlende konventionelle ProQuad-Prälinik im ursprünglichen Vollantrag mit einer spezifischen und tragfähigen wissenschaftlichen Ersatzbegründung versehen?
2. War die klinische Wirksamkeitsübertragung über Immunobridging für alle vier Komponenten ausreichend validiert?
3. Wurden alle bereits vor Zulassung bekannten relevanten produktspezifischen/kombinationsbezogenen ungünstigen Befunde vollständig und sachlich zutreffend vorgelegt und bewertet?
4. Ist die vollständige Comparability-Kette zwischen pivotalem Studienmaterial, 2005 bewerteter Formulierung, 2006 genehmigtem Produkt und heutiger Produktversion dokumentiert?

Erbetene behördliche Antwortform

Für jede Frage sollte entweder (a) der konkrete Assessment Report mit Fundstelle benannt werden, der sie bereits abschließend beantwortet, oder (b) die Frage in eine aktuelle regulatorische Prüfung einbezogen werden.

Quellenverzeichnis

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

Kürzel	Quelle	URL
[Q1]	European Medicines Agency (EMA), ProQuad - EPAR / Produktseite.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/proquad
[Q2]	ŠÚKL (State Institute for Drug Control, Slowakei), ProQuad - Produktdetail; Rechtsgrundlage Article 8(3) application.	https://www.sukl.sk/hlavna-stranka-1/english-version/special-pages/medical-product-detail?lie_id=35466&page_id=842
[Q3]	EMA, Pre-authorisation guidance - Full application nach Art. 8(3) und Begründung fehlender Studienberichte.	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance
[Q4]	EUR-Lex, Verordnung (EG) Nr. 726/2004, insbesondere Art. 12.	https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/deu
[Q5]	EUR-Lex, Richtlinie 2003/63/EG zur Änderung von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG (CTD, Module, wissenschaftliche Übertragbarkeit).	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32003L0063
[Q6]	AEMPS/CIMA, Fachinformation ProQuad, insbesondere Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.3.	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05323001/FT_05323001.html
[Q7]	ClinicalTrials.gov, V221-011 / NCT00986232, ProQuad Dose Selection Study.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00986232
[Q8]	ClinicalTrials.gov, V221-012 / NCT00985153, ProQuad Consistency Lots.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00985153
[Q9]	ClinicalTrials.gov, V221-013 / NCT00984295, Frozen ProQuad concomitant vs. nonconcomitant pediatric vaccines.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00984295
[Q10]	ClinicalTrials.gov, V221-016 / NCT00092430, Frozen versus refrigerator-stable MMRV.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00092430
[Q11]	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
[Q12]	EMA, Referral: monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and/or varicella vaccines (2012/2013).	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/monovalent-multivalent-measles-mumps-rubella-or-varicella-vaccines
[Q13]	HMA-EMA Catalogues, Risk of Febrile Convulsions after 1st dose MMRV vaccination; regulatorisch verlangte Priorix-Tetra-Studie unter Bezug auf das ProQuad-Post-Licensure-Signal.	https://catalogues.ema.europa.eu/node/1928/administrative-details

Hinweis zur Beweisqualität

Die Quellen Q1-Q13 belegen den öffentlich zugänglichen Ausgangssachverhalt. Die Anlagen kennzeichnen ausdrücklich, welche Fragen erst durch die Original-Zulassungsakte (insbesondere Module 2-5, CSRs, Assessment Reports, Questions/Responses, Commitments und Comparability-Unterlagen) abschließend beantwortet werden können. Aus einer fehlenden öffentlichen Veröffentlichung wird nicht auf ein Fehlen im Zulassungsdossier geschlossen.