

Absender:

Markus Bönig
Hauptstraße 41
21266 Jesteburg

European Commission

Directorate-General for Health and Food Safety – DG SANTE

1049 Bruxelles/Brussel
Belgium

Datum: 09. August 2026

**Anregung zur Prüfung der Einleitung eines Verfahrens nach Art. 20 der
Verordnung (EG) Nr. 726/2004 betreffend ProQuad – EMEA/H/C/000622**

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich rege hiermit an, zu prüfen, ob hinsichtlich des zentral zugelassenen Arzneimittels **ProQuad, EMEA/H/C/000622**, ein Verfahren nach **Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004** einzuleiten ist.

Gegenstand dieser Eingabe ist ausdrücklich nicht die pauschale Behauptung, ProQuad sei unwirksam oder unsicher. Ebenso wird nicht behauptet, dass bereits aufgrund des Fehlens einzelner produktbezogener Untersuchungen ein Zulassungsmangel feststehe.

Gegenstand der Eingabe sind vielmehr mehrere konkret überprüfbare Fragen zur **materiellen wissenschaftlichen Grundlage der ursprünglichen zentralen Zulassungsentscheidung**, insbesondere zur wissenschaftlichen Ersetzung fehlender produktbezogener nichtklinischer Untersuchungen, zur Übertragung der klinischen Wirksamkeit der Einzelkomponenten auf die konkrete Vierfachkombination, zur Berücksichtigung produktspezifischer Kombinationseffekte sowie zur Vollständigkeit und Richtigkeit der bei Zulassung vorhandenen Evidenz.

ProQuad erhielt im April 2006 eine zentrale Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union und wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur weiterhin unter EMEA/H/C/000622 geführt.

Für die ursprüngliche Zulassungsentscheidung war Art. 12 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von grundlegender Bedeutung. Danach war die Genehmigung zu versagen, wenn Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen waren. Gleiches galt bei unrichtigen Angaben oder Unterlagen des Antragstellers.

Die nachfolgenden Punkte sollen deshalb nicht eine wissenschaftliche Neubewertung nach beliebigen heutigen Maßstäben verlangen. Vielmehr soll anhand der ursprünglichen Zulassungsakte und der späteren regulatorischen Entwicklung überprüft werden, ob die für die Genehmigung erforderlichen wissenschaftlichen Voraussetzungen tatsächlich ausreichend belegt waren und weiterhin tragfähig sind.

I. Wissenschaftlicher Ersatz fehlender produktbezogener nichtklinischer Untersuchungen

Nach den öffentlich verfügbaren Produkt- und Zulassungsinformationen sowie der hierzu durchgeführten Dokumentenanalyse wurde ProQuad als Vollantrag geprüft. Gleichzeitig ist dokumentiert, dass keine konventionellen nichtklinischen Untersuchungen mit dem konkreten Vierfachprodukt durchgeführt wurden und erhebliche Teile der wissenschaftlichen Begründung auf Erkenntnissen zu seinen Komponenten beziehungsweise Vorgängerimpfstoffen beruhten.

Das Fehlen neuer produktbezogener nichtklinischer Untersuchungen ist für sich genommen ausdrücklich nicht Gegenstand des Vorwurfs.

Die entscheidende Frage lautet vielmehr:

Mit welcher konkreten wissenschaftlichen Begründung wurde festgestellt, dass die vorhandenen nichtklinischen Erkenntnisse zu den Einzelkomponenten und Vorgängerprodukten geeignet waren, die nichtklinische Prüfung der konkreten Vierfachkombination ProQuad zu ersetzen?

Diese Frage gewinnt dadurch an Bedeutung, dass die klinischen Daten zeigen, dass die Kombination beziehungsweise bestimmte ProQuad-Formulierungen hinsichtlich ihrer Reaktogenität nicht vollständig mit der getrennten Verabreichung der Komponenten übereinstimmen.

Die vorhandenen Unterlagen dokumentieren insbesondere Unterschiede bei Fieber und masernähnlichem Ausschlag. Damit bestand jedenfalls eine tatsächliche Möglichkeit produktspezifischer beziehungsweise kombinationsbedingter biologischer Effekte.

Ich rege deshalb an, anhand insbesondere des ursprünglichen **Non-clinical Overview**, der **Non-clinical Summaries**, der Qualitätsunterlagen sowie der vollständigen CHMP-Bewertung zu prüfen,

ob die durch die Vierfachkombination entstehenden eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen identifiziert wurden,

welche dieser Fragen durch vorhandene Komponentendaten als beantwortet angesehen wurden,

auf welchen Daten diese Übertragung beruhte,

welche möglichen Wechselwirkungen der gleichzeitig verabreichten lebenden Impfviruskomponenten berücksichtigt wurden,

und weshalb zusätzliche produktbezogene nichtklinische Untersuchungen wissenschaftlich nicht erforderlich erschienen.

Entscheidend erscheint insbesondere, ob die Begründung über die bloße Feststellung hinausging, dass die einzelnen Komponenten bereits umfangreich untersucht waren.

Sollte sich aus der ursprünglichen Zulassungsakte ergeben, dass gerade für kombinationsspezifische biologische Fragen weder geeignete produktbezogene Untersuchungen noch ein wissenschaftlich tragfähiger Ersatznachweis vorhanden waren, wäre zu prüfen, ob die Anforderungen des Art. 12 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 tatsächlich erfüllt waren.

II. Übertragung klinischer Wirksamkeit auf die konkrete Vierfachkombination

Ein zweiter Prüfkomples betrifft den Nachweis der klinischen Wirksamkeit.

Die öffentlich rekonstruierbare Zulassungsstrategie beruhte nicht ausschließlich auf eigenen klinischen Krankheitsendpunktstudien des konkreten Vierfachimpfstoffs.

Vielmehr wurden unter anderem die bekannte klinische Schutzwirkung der einzelnen beziehungsweise vorausgehenden MMR- und Varizellenimpfstoffe, immunologische Schutzparameter und die mit ProQuad erzielten Immunantworten miteinander verknüpft.

Auch ein solcher Immunobridging-Ansatz ist nicht allein deshalb ungeeignet, weil anstelle eines klinischen Krankheitsendpunkts Antikörperantworten herangezogen werden.

Zu prüfen ist jedoch,

ob die verwendeten immunologischen Endpunkte für jede der vier Komponenten nach dem bei der Zulassungsentscheidung maßgeblichen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend geeignet waren, die klinische Schutzwirkung auf die konkrete Vierfachkombination zu übertragen.

Hierzu sollte insbesondere nachvollzogen werden,

welche klinischen Schutzdaten der Vorgängerprodukte als Referenz dienten,

welche immunologischen Korrelate für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen jeweils verwendet wurden,

wie deren Validität wissenschaftlich begründet wurde,

welche Nichtunterlegenheits- beziehungsweise Vergleichbarkeitsgrenzen verwendet wurden,

und ob die gleichzeitige Kombination der vier lebenden Impfviruskomponenten die Aussagekraft dieser Übertragung beeinflussen konnte.

Die vorliegende Analyse ergibt bislang ausdrücklich **keinen Nachweis**, dass die verwendeten Surrogatmarker wissenschaftlich unzulässig waren. Sie zeigt lediglich, dass die Tragfähigkeit dieser Übertragung eine der zentralen Voraussetzungen der produktbezogenen Wirksamkeitsbegründung darstellte.

Gerade deshalb sollte die entsprechende ursprüngliche CHMP-Begründung vollständig nachvollziehbar gemacht und überprüft werden.

III. Produktspezifische Reaktogenität und bereits vor Zulassung vorhandene Kombinationseffekte

Ein dritter Prüfkomples betrifft die Sicherheitsevidenz, die bereits vor Erteilung der Zulassung vorhanden war.

Es wird ausdrücklich nicht behauptet, dass später identifizierte oder genauer quantifizierte Risiken rückwirkend automatisch die ursprüngliche Zulassungsentscheidung fehlerhaft machen.

Vielmehr soll eine strikte **Evidence-at-Approval-Prüfung** durchgeführt werden.

Hierzu sollten insbesondere die vollständigen Clinical Study Reports der pivotalen ProQuad-Studien – einschließlich V221-011, V221-012 und weiterer zulassungsrelevanter Studien – daraufhin ausgewertet werden,

welche Fälle von hohem Fieber,

Fieberkrämpfen,

anderen Krampfereignissen,

masernähnlichem Ausschlag,

schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen,

Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse

und sonstigen medizinisch relevanten Reaktogenitätsunterschieden

in den jeweiligen Studienarmen vor der positiven CHMP-Bewertung bereits beobachtet worden waren.

Von besonderer Bedeutung ist der Abgleich zwischen

den einzelnen Clinical Study Reports,

der Integrated Summary of Safety,

dem Clinical Overview,

den Antworten des Antragstellers auf Fragen des CHMP

und der abschließenden Scientific Discussion.

Die entscheidende Frage lautet:

Wurden sämtliche für die Bewertung der Vierfachkombination relevanten ungünstigen Vorzulassungsbefunde vollständig und sachlich zutreffend dargestellt und in ihrer Bedeutung für das Komponenten-Bridging bewertet?

Die bestehende Analyse zeigt, dass produktspezifische Reaktogenitätsunterschiede vorhanden waren. Sie beweist dagegen bislang nicht, dass diese gegenüber dem CHMP verschwiegen oder unrichtig bewertet wurden.

Genau diese Unterscheidung sollte durch die Originalunterlagen geklärt werden.

Sollte sich zeigen, dass ein für die Zulassungsentscheidung wesentliches negatives Ergebnis zum Zeitpunkt der Antragstellung beziehungsweise während des Verfahrens bereits bekannt war, in den maßgeblichen Zulassungsunterlagen aber nicht oder objektiv unrichtig dargestellt wurde, wäre dies im Hinblick auf Art. 12 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von besonderer regulatorischer Bedeutung.

IV. Vergleichbarkeit des in den Studien verwendeten Produkts mit der zugelassenen Formulierung

Ein vierter Prüfkomples betrifft die Identität und Vergleichbarkeit der untersuchten ProQuad-Formulierungen.

Nach den bislang verfügbaren Informationen wurde die Vergleichbarkeit einer früheren gefrorenen und einer külschrankstabilen Formulierung bereits vor Zulassung in der Studie V221-016 klinisch untersucht.

Ein Angriff auf die Zulassung allein mit der Behauptung, die külschrankstabile Formulierung sei vor Zulassung nicht untersucht worden, wäre daher nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht gerechtfertigt.

Offen bleibt jedoch, ob neben diesem bekannten Formulierungsunterschied weitere regulatorisch relevante Änderungen hinsichtlich

Herstellungsverfahren,

Virus-Seeds beziehungsweise Passagierung,

Viruspotenzen,

Zellsubstraten,

Stabilisatoren,

Hilfsstoffen,

Produktionsbedingungen

oder sonstiger qualitätsbestimmender Merkmale

zwischen den pivotal untersuchten Chargen und dem tatsächlich zugelassenen Handelsprodukt bestanden.

Ich rege deshalb an, anhand von Modul 3, den Chargenunterlagen und den vollständigen Comparability Assessments für jede pivotal verwendete Charge nachvollziehbar festzustellen,

welche Produktversion untersucht wurde,

welche Produktversion Gegenstand der positiven CHMP-Stellungnahme war,

welche Produktversion schließlich genehmigt wurde

und durch welche wissenschaftlichen Nachweise etwaige Unterschiede überbrückt wurden.

V. Abgrenzung zum bereits durchgeführten Art.-20-Verfahren 2012/2013

Mir ist bewusst, dass ProQuad bereits Gegenstand eines europäischen Verfahrens nach Art. 20 war.

Die EMA dokumentiert für ProQuad eine Kommissionsentscheidung vom **18. Februar 2013** im Zusammenhang mit der unionsweiten Überprüfung von Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Gegenstand dieses Verfahrens waren insbesondere Fragen zur Anwendung in der Schwangerschaft und bei immungeschwächten Personen.

Die vorliegende Eingabe wiederholt diese Fragestellung nicht.

Sie betrifft vielmehr:

1. den wissenschaftlichen Ersatz fehlender produktbezogener nichtklinischer Untersuchungen,
2. die Tragfähigkeit der Wirksamkeitsübertragung von Komponenten beziehungsweise Vorgängerimpfstoffen auf die konkrete Vierfachkombination,
3. die vollständige Darstellung und Bewertung bereits vor Zulassung vorhandener produktspezifischer Kombinationseffekte,
4. sowie die vollständige Comparability-Kette zwischen Studienmaterial und zugelassenem Arzneimittel.

Soweit diese Fragen nicht bereits ausdrücklich und vollständig Gegenstand einer späteren europäischen Neubewertung waren, rege ich deren aktuelle regulatorische Prüfung an.

Sollten sie bereits Gegenstand eines späteren Verfahrens gewesen sein, bitte ich um Mitteilung, in welchem konkreten Verfahren und anhand welcher Assessment Reports diese vier Fragen behandelt und abschließend beantwortet wurden.

VI. Post-Authorisation-Verpflichtungen, Renewal und Variations

Eine gegenwärtige regulatorische Bewertung sollte nach meiner Auffassung nicht auf die historische Genehmigungsentscheidung beschränkt bleiben.

Zu prüfen ist ebenso, ob ursprünglich offene wissenschaftliche Fragen durch spätere Studien, Post-Authorisation Commitments, Verlängerungsverfahren oder Variations tatsächlich geschlossen wurden.

Deshalb sollten insbesondere herangezogen werden:

der ursprüngliche und spätere Risk Management Plan,

sämtliche für die dargestellten Fragen relevanten Follow-up Measures und Post-Authorisation Commitments,

deren Abschluss- beziehungsweise Closure-Dokumente,

die Unterlagen des Renewal-Verfahrens,

sowie sämtliche wesentlichen Variations, die Formulierung, Herstellung oder sonstige biologische Eigenschaften des Produkts betreffen.

Die EMA führt auf der ProQuad-Produktseite eine umfangreiche regulatorische Historie nach der ursprünglichen Zulassung.

Eine ursprüngliche Unsicherheit ist für die heutige regulatorische Bewertung selbstverständlich anders zu gewichten, wenn sie später durch zusätzliche Evidenz ausdrücklich und nachvollziehbar geschlossen wurde.

Umgekehrt wäre es von erheblicher Bedeutung, wenn sich eine für die ursprüngliche positive Bewertung wesentliche Evidenzlücke auch in späteren regulatorischen Verfahren nicht nachvollziehbar geschlossen findet.

VII. Anlass für eine Prüfung nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Nach der aktuellen Verfahrensbeschreibung der Europäischen Arzneimittel-Agentur kommt ein nicht-pharmakovigilanzbezogenes Verfahren nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 insbesondere in Betracht, wenn aufgrund von Daten zu Qualität oder Wirksamkeit eines zentral zugelassenen Arzneimittels regulatorische Maßnahmen geprüft werden sollen.

Ein solches Verfahren kann ausschließlich von der Europäischen Kommission eingeleitet werden.

Aus diesem Grund wird mit dieser Eingabe nicht beansprucht, selbst ein Art.-20-Verfahren einzuleiten.

Vielmehr wird die **Europäische Kommission ausdrücklich angeregt zu prüfen, ob die vorstehend beschriebenen Fragen einen hinreichenden Anlass darstellen, die Angelegenheit gemäß Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Ausschuss für Humanarzneimittel zur wissenschaftlichen Bewertung vorzulegen.**

Im Zentrum steht dabei eine nicht primär pharmakovigilanzbezogene Fragestellung zur ursprünglichen und fortdauernden wissenschaftlichen Tragfähigkeit von Qualität und Wirksamkeit.

Soweit einzelne Teilfragen aufgrund späterer Pharmakovigilanzdaten einem anderen unionsrechtlichen Verfahren zuzuordnen sein sollten, bitte ich um entsprechende regulatorische Einordnung, ohne dass hierdurch die hiervon unabhängigen Qualitäts- und Wirksamkeitsfragen unbehandelt bleiben.

VIII. Konkret erbetene Prüfung

Ich rege an, insbesondere folgende vier Fragen einer regulatorischen Bewertung zuzuführen:

1. Nichtklinischer Nachweis

War die wissenschaftliche Begründung für den Verzicht auf konventionelle produktbezogene nichtklinische Untersuchungen der konkreten Vierfachkombination ausreichend, insbesondere angesichts nachweisbarer produktspezifischer beziehungsweise kombinationsbedingter biologischer Effekte?

2. Klinischer Wirksamkeitsnachweis

War die Übertragung der klinischen Schutzwirkung der einzelnen beziehungsweise vorausgehenden Impfstoffkomponenten auf ProQuad mittels Immunobridging für alle vier Bestandteile wissenschaftlich hinreichend validiert?

3. Vollständigkeit der Vorzulassungsevidenz

Wurden sämtliche bereits vor Zulassung bekannten ungünstigen produktspezifischen oder kombinationsbezogenen Ergebnisse vollständig und sachlich zutreffend vorgelegt und vom CHMP in ihrer Bedeutung für die Zulassungsentscheidung berücksichtigt?

4. Produktvergleichbarkeit

Ist die vollständige wissenschaftliche Verbindung zwischen den in nichtklinischen beziehungsweise klinischen Untersuchungen verwendeten Formulierungen und Chargen und dem tatsächlich genehmigten beziehungsweise heute vermarkteten Produkt durch geeignete Comparability- und Bridging-Nachweise dokumentiert?

Sollten sich diese Fragen anhand der vorhandenen Zulassungs- und Nachzulassungsakte vollständig beantworten lassen, bitte ich um Mitteilung der jeweils maßgeblichen Dokumente beziehungsweise öffentlich zugänglichen Assessment Reports.

Sollte sich dagegen ergeben, dass für eine dieser Fragen keine hinreichende wissenschaftliche Begründung vorhanden war beziehungsweise ist oder dass für die ursprüngliche Zulassungsentscheidung wesentliche Angaben unvollständig oder unrichtig waren, bitte ich um Prüfung der nach dem Unionsrecht vorgesehenen regulatorischen Maßnahmen.

IX. Verfahrensbitte

Ich bitte um schriftliche Mitteilung,

ob die Europäische Kommission aufgrund dieser Eingabe eine regulatorische Vorprüfung vornimmt,

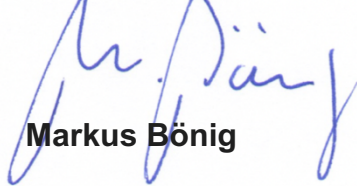
ob eine Befassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur beziehungsweise des CHMP veranlasst wird,

ob die vier bezeichneten Sachfragen bereits Gegenstand früherer europäischer Bewertungsverfahren waren,

und – sofern von einer weiteren Prüfung abgesehen wird – auf welche konkreten regulatorischen Bewertungen sich die Annahme stützt, dass die dargestellten Fragen bereits wissenschaftlich ausreichend beantwortet sind.

Die Eingabe verfolgt das Ziel einer dokumentenbasierten regulatorischen Klärung. Sie soll insbesondere zwischen einer lediglich öffentlich nicht zugänglichen Begründung und einer tatsächlich fehlenden oder unzureichenden wissenschaftlichen Grundlage unterscheiden.

Mit freundlichen Grüßen



Markus Bönig

Anlagen

Anlage 1: Sachverhalts- und Beweismatrix ProQuad

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

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

Anlage 4: Matrix zur klinischen Wirksamkeitsübertragung/Immunobridging

Anlage 5: Übersicht der bekannten Vorzulassungsbefunde zur Reaktogenität

Anlage 6: Produkt- und Formulierungs-Genealogie ProQuad

Anlage 7: Übersicht der noch benötigten Original-Zulassungsunterlagen

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