



## (20995) PROQUAD, MSD Merck Sharp & Dohme AG

### Änderung der Limitierung von (20995) PROQUAD per 1. Januar 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

PROQUAD wurde von Swissmedic per 26. Januar 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

*„ProQuad ist indiziert zur gleichzeitigen aktiven Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen bei Personen ab 12 Monaten.*

*ProQuad kann unter besonderen Umständen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden (z.B. in Übereinstimmung mit nationalen Impfeempfehlungen, in epidemischen Situationen oder bei Reisen in eine Region mit hoher Masern-Prävalenz). Kinder unter 12 Monaten, die während einer Masern-Epidemie oder aus einem anderen Grund einen Impfstoff mit einer Masern-Komponente erhalten, könnten aufgrund des Vorhandenseins von zirkulierenden Antikörpern mütterlichen Ursprungs und/oder der Unreife des Immunsystems nicht auf den Impfstoff ansprechen (siehe Abschnitte Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen und Eigenschaften/Wirkungen).*

*ProQuad sollte gemäss den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

PROQUAD ist ein tetravalenter Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen.

##### Studie 1

**Shinefield H et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. The Pediatric infectious disease journal 24.8 (2005): 670-675.**

In dieser partiell doppelblinden, randomisierten Studie wurde die optimale Konzentration von abgeschwächten Varizella-Zoster-Viren (VZV) mit niedrigen, mittleren oder hohen plaquebildenden Einheiten (plaque-forming units; PFU) für den quadrivalenten Impfstoff im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung von zwei zugelassenen Impfstoffen untersucht.

Gesunde Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten, die keine Varizellen, Herpes zoster, Masern, Mumps oder Röteln aufwiesen, waren teilnahmeberechtigt. Die Probanden wurden 1:1:1:1 randomisiert in 1 von 4 Behandlungsgruppen:

Gruppe 1: MMRV mit niedriger Konzentration VZV [3.48 log<sub>10</sub> (~3019) PFU VZV / Dosis]

Gruppe 2: MMRV mit mittlerer Konzentration VZV [3.97 log<sub>10</sub> (~9333) PFU VZV / Dosis]

Gruppe 3: MMRV mit hoher Konzentration VZV [4.25 log<sub>10</sub> (~17738) PFU VZV / Dosis]

Gruppe 4: MMR und VV an separaten Injektionsstellen

Die Probanden der Gruppen 1–3 erhielten eine zweite Injektion des Studienimpfstoffs an Tag 90. Die Studie wurde als offene Studie in Bezug auf die Zuweisung zur Kontroll- oder Behandlungsgruppe durchgeführt, jedoch doppelblind in Bezug auf die spezifische Formulierung des quadrivalenten Impfstoffs.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Der primäre Endpunkt war die Bestimmung der durch MMRV induzierten Immunantwort auf Varizellen im direkten Vergleich mit der separaten Gabe von MMR und VV.

Die Ansprechraten definiert als Varizellen-Antikörperkonzentration von  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml 6 Wochen nach der ersten Injektion betragen 63.9% bei MMRV mit niedriger Konzentration VZV, 80.8% bei MMRV mit mittlerer Konzentration VZV, 88.6% bei MMRV mit hoher Konzentration VZV und 93.1% bei MMR und VV. Die Antikörperreaktion auf VZV war ähnlich wie in der Kontrollgruppe (die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Unterschieds lag bei  $< 10\%$ -Punkten) nach Verabreichung einer Injektion MMRV mit hoher Konzentration oder zwei Injektionen von MMRV mit beliebiger VZV-Konzentration. Die Immunreaktionsraten auf Varizellen nach einer einzigen Injektion der MMRV-Formulierungen mit niedriger und mittlerer Konzentration waren niedriger als in der Kontrollgruppe.

Sekundäre Endpunkte umfassten geometrischen Mittelwerte der Antikörpertiter (GMT) gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen und die Ansprechraten auf Masern, Mumps und Röteln.

Die GMT gegen Varizellen nach zwei Injektionen einer der drei MMRV-Formulierungen waren statistisch gesehen mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar; die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Verhältnisses der GMTs lag bei  $< 0.50$  (d. h.  $< 2$ facher Unterschied). Einzelne Injektionen der mittel- und hochkonzentrierten MMRV-Formulierungen ergaben ebenfalls Varizellen-GMTs, die statistisch gesehen mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar waren.

Die Serokonversionsraten für Masern, Mumps und Röteln nach einer oder zwei Injektionen von MMRV beliebiger Konzentration waren mit der gleichzeitigen Verabreichung von MMR + VV vergleichbar (die untere Grenze des Konfidenzintervalls für den Unterschied lag bei  $< 10\%$ -Punkten). Obwohl nicht formell als vordefinierte Hypothese getestet, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass nach der ersten Injektion von MMRV die Gruppen mit mittlerer und hoher VZV-Konzentration statistisch höhere Masern-GMTs aufwiesen als die Kontrollgruppe.

Nach Verabreichung einer zweiten MMRV-Injektion waren die Antikörperreaktionsraten auf Masern, Mumps, Röteln und VZV bei allen drei MMRV-Formulierungen ähnlich oder höher als in der Kontrollgruppe. Die Verabreichung einer zweiten MMRV-Injektion führte zu einem signifikanten Anstieg der VZV-Antikörper-GMTs und zu einer Serokonversion bei der Mehrheit der Probanden, die nach der ersten MMRV-Injektion nicht auf die VZV-Komponente reagiert hatten.

## Studie 2

**Lieberman JM et al. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children: a study of manufacturing consistency and persistence of antibody. The Pediatric infectious disease journal 25.7 (2006): 615-622.**

Mit dieser partiell blinden, randomisierten Studie sollte nachgewiesen werden, dass jede der drei Konsistenzchargen eines kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffs (MMRV) gut verträglich ist, klinisch akzeptable und ähnliche Immunantworten auf jedes Antigen hervorruft und ähnliche Immunantworten hervorruft wie der Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoff (MMR), der gleichzeitig mit dem Varizellenimpfstoff (V) verabreicht wird. Ein weiteres Ziel war es, die Persistenz der Antikörper 1 Jahr nach der Impfung zu bewerten.

Gesunde Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten mit negativer klinischer Anamnese für Varizellen, Zoster, Masern, Mumps und Röteln waren teilnahmeberechtigt. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 in 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

MMRV Lot 1 (n=985)

MMRV Lot 2 (n=968)

MMRV Lot 3 (n=962)

MMR und VV (n=1012)

Die 3 Behandlungsgruppen erhielten eine einzige subkutane Injektion einer von 3 Chargen von MMRV. Die Kontrollgruppe erhielt die zugelassenen MMR- und V-Impfstoffe gleichzeitig an separaten Injektionsstellen.

Im primären Endpunkt wurde untersucht, ob der Herstellungsprozess über verschiedene Chargen hinweg konsistente Ergebnisse liefert.

Die Ansprechraten auf den Impfstoff und die GMTs für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen waren 6 Wochen nach der Impfung bei den 3 Chargen von MMRV ähnlich. Wenn die Ansprechraten und GMTs der 3 Chargen zusammengefasst wurden, waren die Ergebnisse ähnlich wie bei Personen, die MMR + V gleichzeitig an getrennten Injektionsstellen erhielten. Die Masern-GMTs bei Empfängern von MMRV waren signifikant höher als die Masern-GMTs bei Empfängern von MMR + V. Diese Immunogenitätsprofile für MMRV und MMR + V waren bei Personen, die ursprünglich seropositiv auf Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen waren, ähnlich.

Ein sekundärer Endpunkt war die Bewertung der Persistenz von Antikörpern gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen 1 Jahr nach der Impfung.

Die 1-Jahres-Persistenzraten für Antikörper gegen Masern-, Mumps-, Röteln- und Varzellenviren lagen jeweils bei über 95% und waren bei den Empfängern der drei Chargen von MMRV vergleichbar. Wenn die Persistenzraten der Antikörper gegen alle 4 Impfstoffantigene über die 3 Chargen von MMRV gepoolt wurden, waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen von Probanden, die MMR + V erhalten hatten. Die GMTs 1 Jahr nach der Impfung bei Empfängern jeder der 3 Chargen waren auch für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen miteinander vergleichbar. Bei der Kombination der Antworten der drei Gruppen, die verschiedene MMRV-Chargen erhalten hatten, wurden mehrere Unterschiede festgestellt. Die Empfänger von MMRV hatten ein Jahr nach der Impfung eine höhere Masern-GMT und eine niedrigere Röteln-GMT als die Kontrollgruppe. Darüber hinaus waren die Masern-GMTs 1 Jahr nach der Impfung höher als 6 Wochen nach der Impfung bei den MMRV-Empfängern. Die Varizellen-GMTs waren 1 Jahr nach der Impfung höher als 6 Wochen nach der Impfung, sowohl in der MMRV- als auch in der Kontrollgruppe.

### **Studie 3**

**Kuter BJ et al. Safety and Immunogenicity of a Combination: Measles, Mumps, Rubella and Varicella Vaccine (ProQuad®). Human Vaccines 2.5 (2006): 205-214.**

Es handelt sich um eine Übersichtsstudie, die die Ergebnisse von fünf klinischen Studien zusammenfasst, um die kombinierten Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms von PROQUAD darzustellen.

Insgesamt 5833 gesunde Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten erhielten in den Studien 1 bis 4 eine erste Dosis von PROQUAD. Eine Untergruppe von 1395 dieser 5833 Kinder erhielt eine zweite Dosis PROQUAD ~3 Monate nach der ersten Dosis. PROQUAD mit einer VZV-Potenz auf oder über dem klinisch akzeptablen Mindestniveau wurde 5446 Kindern verabreicht, die eine erste Dosis erhielten, und 1035 Kindern, die eine zweite Dosis erhielten. Weitere 399 Kinder erhielten PROQUAD im Alter von 4 bis 6 Jahren in Studie 5. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 in 4 Behandlungsgruppen randomisiert. Die 3 Versuchsgruppen erhielten eine einzige subkutane Injektion einer von 3 Chargen von MMRV. Die Kontrollgruppe erhielt die zugelassenen MMR- und V-Impfstoffe gleichzeitig an Injektionsstellen in getrennten Gliedmassen.

Für die Studien 1 bis 4 wurde die Gleichwertigkeit der Antikörperreaktion auf alle vier Antigene in jeder Studie durch Vergleich der Ansprechraten nach einer Primärdosis von PROQUAD mit den Ansprechraten nach Primärdosen von M-M-R II und VARIVAX bewertet. In jeder dieser Studien wurde die Ähnlichkeit der Antikörperreaktionen auf eine Einzeldosis PROQUAD und auf M-M-R II und VARIVAX, die gleichzeitig verabreicht wurden, festgestellt. Die kombinierten Immunogenitätsergebnisse für anfänglich seronegative 12- bis 23-monatige Probanden sechs Wochen nach Verabreichung einer Primärdosis von PROQUAD bestätigen, dass eine Einzeldosis PROQUAD hoch immunogen war, mit Ansprechraten sechs Wochen nach der Impfung von 97.4% für Masern, 98.8% für Mumps (Impfstamm-ELISA), 95.8% für Mumps (Wildtyp-ELISA), 98.5% für Röteln und 91.2% für VZV (5 gpELISA-Einheiten/ml). Die Gesamt-GMTs sechs Wochen nach der Impfung mit einer Einzeldosis PROQUAD lagen bei 3125 für Masern, 105 für Mumps (Impfstamm-ELISA), 93 für Mumps (Wildtyp-ELISA), 92 für Röteln und 16 für VZV.

Diese kombinierten Ergebnisse sind mit denen vergleichbar, die in der grössten mit PROQUAD durchgeführten Vergleichsstudie (Studie 3) erzielt wurden.

## Medizinische Leitlinien

### BAG-Bulletin 44/2022

#### Impfempfehlungen

[...]

a) Als **Basisimpfung** wird eine erste Dosis eines **MMRV-Impfstoffs** (alternativ: MMR+V) für alle Säuglinge im Alter von **9 Monaten** empfohlen. Die **zweite Dosis MMRV** (alternativ: MMR+V) soll im Alter von 12 Monaten verabreicht werden. Falls die erste Dosis im Alter von >9 Monaten verabreicht wird, sollte die zweite Dosis im Abstand von mindestens 4 Wochen, jedoch nicht vor dem Alter von **12 Monaten** verabreicht werden.

b) Ausserdem wird eine **Nachholimpfung (1 bzw. 2 Dosen)** gegen **Varizellen** allen empfänglichen\* Personen im Alter zwischen **13 Monaten und 39 Jahren** (d.h. vor ihrem 40. Geburtstag) empfohlen, welche bislang anamnestisch noch nicht an Varizellen erkrankt waren und die noch nicht insgesamt zwei Impfdosen erhalten hatten.

Darüber hinaus wird die Varizellenimpfung auch für empfängliche\* enge Kontaktpersonen (im Haushalt oder im Gesundheitswesen tätige Personen) von Empfängerinnen und Empfängern von Blutstammzellen oder für schwer immungeschwächte Patientinnen und Patienten aus anderen Gründen empfohlen.

Eine **postexpositionelle Prophylaxe (1 bzw. 2 Dosen)** soll bei allen empfänglichen\* Personen, die VZV ausgesetzt waren, so bald wie möglich, idealerweise innert 72 Stunden (=3 Tagen) und maximal innert 5 Tagen nach Exposition begonnen werden, um eine Varzellenerkrankung zu verhindern oder zumindest deren Verlauf zu mildern.

\*) Als **empfänglich** gelten alle nicht immunen Personen, die jünger als 40 Jahre sind, d.h. mit negativer Varizellen-Anamnese oder mit negativer IgG-Serologie gegenüber VZV.

#### **Antikörpertests/Serologie:**

Es wird im Allgemeinen keine VZV-Serologie empfohlen, weder vor noch nach einer Impfung mit einem varizellenhaltigen Impfstoff, auch nicht bei Nachholimpfungen. Einzig bei Unklarheiten hinsichtlich der Varizellenanamnese und/oder früherer Impfungen kann eine Varizellen-IgG-Serologie zur Klärung des Immunstatus bei immungeschwächten Personen, bei schwangeren Frauen oder bei Jugendlichen und Erwachsenen in Betracht gezogen werden.

#### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Die Formulierung von PROQUAD beinhaltet die bewährten Impfstämme aus MMRVAXPRO und VARI-VAX. Die Daten von PROQUAD zur Immunogenität sind vergleichbar zu der zeitgleichen, kontralateralen Impfung mit MMRVAXPRO und VARIVAX.

#### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Immunantwort, die von einer Einzeldosis PROQUAD ausgelöst wird, ist vergleichbar mit derjenigen der separaten Gabe von MMRVAXPRO und VARIVAX.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Es wird wie bisher eine Packung mit einer Dosis angeboten.

Personen ab einem Alter von 12 Monaten sollten zwei Dosen PROQUAD erhalten oder eine Dosis PROQUAD, gefolgt von einer zweiten Dosis eines monovalenten Varizellen-Impfstoffs, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten. Zwischen der ersten und zweiten Dosis von Virus-Lebendimpfstoffen muss ein Mindestabstand von einem Monat eingehalten werden. Die zweite Dosis sollte vorzugsweise innerhalb von drei Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Daten zur Immunogenität und Sicherheit zeigen, dass PROQUAD unter besonderen Umständen Personen im Alter von 9 bis 12 Monaten verabreicht werden kann (z.B. in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen oder wenn ein früher Impfschutz für notwendig gehalten wird). In diesen Fällen sollte diesen Personen zur Erzielung eines optimalen Impfschutzes gegen Masern und Varizellen im Abstand von mindestens drei Monaten eine zweite Dosis PROQUAD verabreicht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PROQUAD bei Kindern unter 9 Monaten wurde nicht nachgewiesen.

Wenn zuvor ein Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff und ein Varizellen-Impfstoff verabreicht wurden, kann PROQUAD Personen ab 12 Monaten als 2. Dosis verabreicht werden.

### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

#### **EMA**

*Because ProQuad contains well known weakened viruses, which are used in other vaccines, the company presented data from vaccines that are already on the market. Five main studies were carried out in 6,987 healthy children (aged 12 to 23 months). In these studies, after one dose, the response rates in children (measuring how well the immune system had responded to the viruses) were: 98% for measles, 96 to 99% for mumps, 99% for rubella and 91% for chickenpox. After the second dose, the rates were around 99% for measles, 100% for mumps, 98% for rubella, and 99% for chickenpox.*

*Another study in 1,620 children from 9 to 12 months of age showed that, after two doses of ProQuad given 3 months apart, the immune response against mumps, rubella and chickenpox in children who received the first dose at 9 months of age was comparable with those who received the first dose at 12 months of age. However, children who received the first dose at 9 months of age had a lower immune response against measles.*

#### **FDA**

*Clinical efficacy of measles, mumps, rubella, and varicella vaccine strains were shown previously in a series of clinical trials using each monovalent vaccine. No formal clinical efficacy trial was conducted with ProQuad. Efficacy of ProQuad was inferred using immunological assays to demonstrate that vaccine specific antibody responses for each vaccine antigen (measles, mumps, rubella, and varicella) following a single dose of ProQuad were not inferior to those seen following immunization with licensed MMRII and VARIVAX given concurrently at separate sites.*

### **Beurteilung ausländischer Institute**

Keine Beurteilungen vorhanden.

### **Medizinischer Bedarf**

Varicella-Zoster-Viren sind weltweit verbreitet. In der Schweiz treten Windpocken das ganze Jahr über auf. Praktisch die ganze erwachsene Bevölkerung (98%) weist Antikörper gegen das Virus auf, hat also die Krankheit bereits in der Kindheit durchgemacht. Von den Personen, die erst mit 16 Jahren oder älter erkranken, müssen jährlich etwa 50 aufgrund von Komplikationen hospitalisiert werden und bei den über 16-Jährigen sterben etwa 20 pro 100'000 daran, was ca. 10- bis 20-mal häufiger als bei Kindern der Fall ist.

PROQUAD eignet sich für Personen, bei denen eine gleichzeitige Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen indiziert ist. Die Verabreichung von PROQUAD anstelle von zwei Impfstoffen bietet den Vorteil einer vereinfachten Anwendung. Gemäss Swissmedic Fachinformation ist PROQUAD für Personen ab 12 Monaten indiziert, kann aber unter besonderen Umständen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Varizellen-Impfung ist seit dem 1. Januar 2023 als Basis- und Nachholimpfung in Art. 12a KLV aufgeführt. PROQUAD kann gemäss Fachinformation als Basisimpfung bei Säuglingen im Alter von 9 bis 12 Monaten angewendet werden. Die Immunisierung kann mit der bestehenden Packung durchgeführt werden.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Die Kostenübernahme der Impfstoffe als Teil einer präventiven Massnahme im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung richtet sich nach den in Artikel 12a KLV für die jeweiligen Impfungen abschliessend festgelegten Voraussetzungen und erfolgt nur innerhalb der Zulassung durch Swissmedic. Bei beruflicher und reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.  
Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen. Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3<sup>bis</sup> KVG.“*
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für PROQUAD 1 Fertigspritze, 0.5 ml:

Präparat	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Kosten [Fr.]	
PRIORIX	1 Fertigspritze, 0.5 ml	17.57	1 Fertigspritze	17.57	
MMRVAXPRO	1 Fertigspritze, 0.5 ml	18.68	1 Fertigspritze	18.68	
Mittelwert MMR				18.13	
VARILRIX	1 Fertigspritze, 0.5 ml	42.53	1 Fertigspritze	42.53	
VARIVAX	1 Fertigspritze, 0.5 ml	43.25	1 Fertigspritze	43.25	
Mittelwert V				42.89	
				TQV-Niveau	61.02
				TQV-Preis (FAP)	61.02

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 16. November 2022, Preisen aus 4 Referenzländern (A, B, D, FI) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 66.95

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 63.99	Fr. 89.85