

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2013

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Auswirkung der Anwendung von Valproinsäure in der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Kindern – neues Risikobewertungsverfahren 03

Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab 07

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Möglichkeiten und Grenzen nationaler Einflussnahme bei Risikobewertungsverfahren am Beispiel Hydroxyethylstärke (HES) 13

FORSCHUNG

Leberprotektion durch Interferon – Identifizierung des Wirkmechanismus 17

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 20

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 23

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.abda-amk.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/UAW-Meldebogen
www.pei.de/meldeformulare-human

// Auswirkung der Anwendung von Valproinsäure in der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Kindern – neues Risikobewertungsverfahren //

A. KLEINAU
(BfArM)

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass nach intrauteriner Valproinsäure-Exposition beobachtete Entwicklungsstörungen bei manchen Kindern dauerhaft sein könnten. Des Weiteren wurde ein erhöhtes Risiko für autistische Störungen beobachtet. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat daher im Oktober 2013 ein Risikobewertungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit von Valproinsäure in der Schwangerschaft eingeleitet.

Valproinsäure ist in Deutschland für die Behandlung von Epilepsien sowie für die Behandlung von manischen Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen. In anderen europäischen Ländern besteht auch eine Zulassung zur Migräneprophylaxe.

Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-vermittelten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.

Für die Anwendung von Antiepileptika in der Schwangerschaft gilt generell, dass die Notwendigkeit der Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Therapierisiko für das ungeborene Kind abgewogen werden muss. Das Risiko für angeborene Fehlbildungen war bei Kindern um den Faktor zwei bis drei erhöht, wenn deren Mütter während der Schwangerschaft ein Antiepileptikum eingenommen hatten. Am häufigsten wurden Lippenpalten, kardiovaskuläre Missbildungen sowie Neuralrohrdefekte beobachtet.

UNTERSUCHUNGEN ZUR SICHERHEIT DER VALPROINSÄURE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Valproinsäure ist ein bekanntes Teratogen. Das fetale Valproat-Syndrom, welches faziale Dysmorphien, Neuralrohrdefekte, Hypospadien und andere Fehlbildungen umfasst, wurde bereits in den 1980er Jahren beschrieben. Dennoch ist ein Teil der primär generalisierten Epilepsien nur mit Valproinsäure ausreichend kontrollierbar.

In prospektiven klinischen Studien fiel auf, dass die schwersten Fehlbildungen gehäuft bei höheren Dosierungen auftraten.^{1,2} Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Plasma ausgelöst werden und ihre Häufigkeit bei höheren Dosierungen (insbesondere oberhalb von 1.000 mg/Tag) steigt, sollte die Tagesdosis in drei bis vier Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden. Zusätzlich sollte die Plasmakonzentration regelmäßig kontrolliert und nach Möglichkeit unterhalb von 70 µg/ml eingestellt werden.³⁻⁵

Für Valproinsäure ist das Risiko für Neuralrohrdefekte gegenüber der Normalbevölkerung um das Zehn- bis Zwanzigfache auf ein bis zwei Prozent erhöht.⁶⁻⁹ Weitere im Zusammenhang mit Valproinsäure diskutierte Anomalien umfassen Polydaktylie, Herzfehlbildungen, Hypospadien, Porenzephalien und andere Hirnanomalien (Tabelle 1). Bei Monotherapie mit Valproinsäure wird das Gesamtfehlbildungsrisiko mit bis zu 18 Prozent angegeben⁵ und ist damit mindestens um das Zwei- bis mehr als Vierfache höher als für unbehandelte, nicht an Epilepsie erkrankte Schwangere. Im Vergleich zu anderen Antiepileptika weist die Monotherapie mit Valproinsäure ein signifikant höheres Fehlbildungsrisiko auf.⁷

Tabelle 1:
Anomalien, die im Zusammenhang mit einer intrauterinen Valproinsäure-Exposition diskutiert werden

(seltene Anomalien kursiv)

Quelle: modifiziert nach [10]

Neuralrohrdefekte	Spina bifida
	Anenzephalie
angeborene Herzfehler	Ventrikelseptumdefekt
	Vorhofseptumdefekt
	Aortenstenose
	offener Ductus arteriosus
	<i>Anomalie der rechten Pulmonalarterie</i>
Extremitätenanomalien	Radiusstrahldefekte
	Polydaktylie
	Spalthand
	überkreuzende Zehen
	Kamptodaktylie
	<i>Hypoplasie von Ulna oder Tibia</i>
	<i>fehlende Finger</i>
	Oligodaktylie
Anomalien des Urogenitaltraktes	Hypospadie
	<i>Nierenhypoplasie</i>
	<i>Hydronephrose</i>
	<i>doppeltes Kelchsystem</i>
Hirnanomalien	<i>Hydranenzephalie</i>
	<i>Porenzephalie</i>
	<i>Arachnoidalzysten</i>
	<i>zerebrale Atrophie</i>
	<i>partielle Agenesie des Corpus callosum</i>
	<i>Septum-pellucidum-Aplasie</i>
	<i>Lissenzephalie</i>
	<i>Dandy-Walker-Anomalie</i>
Augenanomalien	<i>bilateraler Katarakt</i>
	<i>Nervus-opticus-Hypoplasie</i>
	<i>Tränengangsanomalie</i>
	<i>Mikrophthalmie</i>
	<i>bilateraler Irisdefekt</i>
	<i>Korneatrübungen</i>
Anomalien des Respirationstraktes	<i>Tracheomalazie</i>
	<i>Lungenhypoplasie</i>
	<i>ausgeprägte Larynxhypoplasie</i>
	<i>abnorme Lappung der rechten Lunge</i>
	<i>Oligämie der rechten Lunge</i>
Bauchwandanomalien	<i>Omphalozele</i>
Hautveränderungen	kapilläre Hämangiome
	<i>Aplasia cutis der Kopfhaut</i>

Zusätzlich zu den beschriebenen Fehlbildungen wurden in der Literatur mentale Entwicklungseinschränkungen, Verhaltensauffälligkeiten, wie zum Beispiel Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), sowie Störungen des autistischen Formenkreises nach intrauteriner Valproinsäure-Exposition beschrieben.

AKTUELLE STUDIENERGEBNISSE

Aktuelle Ergebnisse der NEAD-Studie (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) zeigten für Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt worden waren, im Alter von sechs Jahren einen um sieben bis zehn Punkte niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ) gegenüber Kindern, deren Mütter Carbamazepin, Lamotrigin oder Phenytoin eingenommen hatten.¹¹

Die NEAD-Studie ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die in Großbritannien und den USA durchgeführt wurde. Zwischen 1999 und 2004 wurden schwangere Epilepsiepatientinnen eingeschlossen, die mit einer antiepileptischen Monotherapie (Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin oder Phenytoin) behandelt worden waren. Für die aktuelle Analyse wurden 305 Mütter und 311 Kinder in die Primärauswertung eingeschlossen, wobei in der Sechsjahresanalyse 224 Kinder berücksichtigt wurden. Der IQ im Alter von sechs Jahren war nach intrauteriner Valproinsäure-Exposition niedriger (IQ=97, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 94–101) als nach intrauteriner Exposition mit Carbamazepin (IQ=105, 95%-KI: 102–108; p=0,0015), Lamotrigin (IQ=108, 95%-KI: 105–110; p=0,0003) oder Phenytoin (IQ=108, 95%-KI: 104–112; p=0,0006), wobei die Defizite in der Valproinsäure-Gruppe vor allem die verbalen Fähigkeiten und das Gedächtnis betrafen. Die verabreichte Menge Valproinsäure korrelierte negativ mit dem IQ. Die Intelligenzquotienten der intrauterin mit Valproinsäure exponierten Kinder unterschieden sich von denen der Mütter, was für die anderen drei Antiepileptika nicht zutraf. Die fehlende Korrelation zwischen dem IQ der Mütter und der Kinder sowie die Dosisabhängigkeit der Effekte in der Valproinsäure-Gruppe geben Hinweise für einen kausalen Zusammenhang.

Bereits 2009 hatte eine Zwischenauswertung der NEAD-Kohorte mit den damals dreijährigen Kindern signifikante kognitive Entwicklungsstörungen in der Valproinsäure-Gruppe gezeigt.¹² Diese Ergebnisse werden durch die aktuellen Auswertungen bestätigt und zeigen, dass die kognitiven Entwicklungsstörungen dauerhaft sein könnten.

In der aktuellen Auswertung der NEAD-Studie zeigte sich zudem, dass der IQ der Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Folsäure eingenommen hatten, höher war, wobei dieser Effekt in der Valproinsäure-Gruppe am schwächsten ausgeprägt war (Tabelle 2). Diese Ergebnisse sollten allerdings aufgrund der geringen Fallzahl sowie der retrospektiven Erfassung der Folsäuresupplementierung der Mütter mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 2:
Intelligenzquotienten im Alter von sechs Jahren mit und ohne Folsäuresupplementierung während der Schwangerschaft

Quelle: modifiziert nach [11]

	durchschnittlicher IQ mit Folsäuresupplementierung (95%-KI; n)	durchschnittlicher IQ ohne Folsäuresupplementierung (95%-KI; n)	Differenz der IQ mit und ohne Folsäuresupplementierung
Carbamazepin	106 (102–110; 56)	103 (98–107; 38)	3
Lamotrigin	111 (108–115; 60)	103 (98–107; 40)	8
Phenytoin	112 (107–118; 23)	103 (98–108; 32)	9
Valproinsäure	98 (94–103; 40)	96 (91–102; 22)	2
alle Antiepileptika	107 (105–109; 179)	102 (99–105; 132)	5

In einer weiteren Studie wurde eine Assoziation zwischen der Exposition von Valproinsäure in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Autismus-Spektrum-Störungen beschrieben.¹³ In diese bevölkerungsbasierte Kohortenstudie wurden alle zwischen 1996 und 2006 in Dänemark geborenen Kinder eingeschlossen (655.615 Kinder). Die untersuchten Autismus-Spektrum-Störungen umfassten frühkindlichen Autismus, Asperger-Syndrom, atypischen Autismus und andere nicht spezifizierte tiefgreifende Entwicklungsstörungen. Die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen in der gesamten Kohorte betrug bis zum 14. Lebensjahr 1,53 Prozent sowie 0,48 Prozent für einen Autismus im engeren Sinn. Es wurden 5.437 Kinder mit autistischen Störungen identifiziert, von denen 2.067 einen Autismus hatten. Die 508 Kinder, die intrauterin mit Valproinsäure exponiert waren, hatten ein absolutes Risiko von 4,42 Prozent für autistische Störungen (adjustiertes Hazard Ratio 2,9) sowie ein absolutes Risiko von 2,50 Prozent für einen Autismus im engeren Sinn (adjustiertes Hazard Ratio 5,2). Für die 6.152 Kinder, die nicht intrauterin mit Valproinsäure exponiert waren, betrug das absolute Risiko für eine autistische Störung 2,44 Prozent sowie 1,02 Prozent für einen Autismus.

Ein erhöhtes Risiko für autistische Störungen konnte auch in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie mit 528 zwischen 2000 und 2004 in England geborenen Kindern gezeigt werden.¹⁴ Im Alter von sechs Jahren wiesen die intrauterin mit Valproinsäure exponierten Kinder ein sechsfach höheres Risiko für Entwicklungsstörungen auf, wobei Autismus-Spektrum-Störungen die häufigste Diagnose darstellten.

FAZIT

Die Anwendung von Valproinsäure in der Schwangerschaft erhöht nicht nur das Risiko für Fehlbildungen, sondern auch für kognitive Entwicklungsstörungen und autistische Störungen. Die aktuellen Studiendaten zeigen, dass die kognitiven Entwicklungsstörungen dauerhaft sein könnten. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat daher im Oktober 2013 ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Beurteilung der Sicherheit von Valproinsäure in der Schwangerschaft eingeleitet.

REFERENZEN

- Jäger-Roman E et al.: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*. 1986;108(6):997-1004
- Samren EB et al.: Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(9): 981-990
- Kaneko S et al.: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999;33(2-3):145-158
- Ornoy A: Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. 2009;28(1):1-10
- Vajda FJ et al.: The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*. 2010;51(5):805-810
- Wlodarczyk BJ et al.: Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*. 2013;158A(8):2071-2090
- Schaefer C et al.: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage, Urban & Fischer Verlag München 2012, S. 253
- Dansky LV et al.: Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiological and experimental findings spanning three decades; 2: Human studies. *Reprod Toxicol*. 1991;5(4):301-335
- Robert E et al.: Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982;2(8304):937
- Kini U: Fetal valproate syndrome: a review. *Paed Perinat Drug Ther*. 2006;7(3):123-130
- Meador KJ et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study). *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-252
- Meador KJ et al.: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:1597-1605
- Christensen J et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-1703
- Bromley RL et al.: The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:637-643

// Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab //

J. MÜLLER-BERGHAUS
 B. KELLER-STANISLAWSKI
 (PEI)

Im September 2013 wurden von der Europäischen Kommission die ersten Zulassungen für zwei identische Biosimilarprodukte (vermarktet als Remsima® und Inflectra®) eines monoklonalen Antikörpers (Infliximab) ausgesprochen. Bei einem Biosimilar handelt es sich um ein biomedizinisches Arzneimittel, das aufgrund der hochgradigen Ähnlichkeit zu einem bereits zugelassenen Arzneimittel (sog. Referenzarzneimittel) nach Ablauf des Unterlagenschutzes zur Zulassung kommt. Das Referenzarzneimittel Remicade® ist eines der ersten zugelassenen monoklonalen Antikörperpräparate. Der Wirkstoff Infliximab neutralisiert den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und besitzt eine nachgewiesene Wirksamkeit in mehreren Indikationen aus dem Bereich der Autoimmunerkrankungen. Für Patienten und Ärzte ergeben sich aus der Zulassung von Biosimilars besondere Aspekte, die in diesem Beitrag vorgestellt werden.

HINTERGRUND

Bei einem Biosimilar handelt es sich um ein Arzneimittel mit einem biotechnologisch erzeugten, proteinbasierten Nachahmerarzneistoff. Anders als bei klassischen niedermolekularen synthetischen Nachahmerarzneistoffen (Generika) ist es hier aufgrund der Komplexität des Eiweißmoleküls und des Herstellungsverfahrens nicht möglich, eine exakte Kopie herzustellen. Bereits das Referenzarzneimittel (Remicade®) selbst weist eine mit den heutigen Analysemethoden darstellbare Variabilität auf. Dies ist durch die biologischen Ausgangsmaterialien und die Tatsache bedingt, dass biomedizinische Arzneimittel häufig, so auch in diesem Fall, von lebenden Zellen hergestellt werden. Im Gegensatz zu den Generika werden daher erhöhte Anforderungen an Biosimilars gestellt, um eine Zulassung auszusprechen. Remicade®, das als Wirkstoff den monoklonalen Antikörper Infliximab enthält, wurde 1999 in der Europäischen Union zugelassen. Infliximab ist ein chimärer Antikörper, das heißt, es sind neben Aminosäuresequenzen eines menschlichen Antikörpers noch Aminosäuresequenzen enthalten, die denen eines Mausantikörpers entsprechen. Monoklonale Antikörper sind zwar relativ große Moleküle, haben aber eine bemerkenswerte Stabilität und lassen sich daher mit unterschiedlichen Methoden gut charakterisieren. Eine der Besonderheiten von Antikörpern sind mehrere funktionelle Domänen, die gut charakterisierbar sind.

Um die Ähnlichkeit zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Biosimilar zu belegen, sind vergleichende Untersuchungen der Charakteristika des Moleküls (Qualität), der Funktionalität des Moleküls im Tierversuch oder anderen Laboruntersuchen (Präklinik) und Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit (Klinik) erforderlich. Wie bei jedem Arzneimittel ist zudem zu belegen, dass der Herstellungsprozess robust und stabil ist und zur Produktion eines Produktes mit konsistenter Qualität führt.¹

QUALITÄT

Die Produktion des Referenzproduktes erfolgt durch transfizierte Sp2/0-Zellen einer immortalisierten Maushybridomzelllinie. Der Biosimilarhersteller entschied sich ebenfalls für die Verwendung einer Sp2/0-Zelllinie. Die Verwendung einer sehr ähnlichen oder gar identischen Zelllinie ist unter regulatorischen Aspekten nicht gefordert, führt jedoch per se schon zu einem Produkt, das dem Referenzprodukt weitgehend gleicht. Der Herstellungsprozess wurde hinreichend validiert und die durchgeführten vergleichenden Studien mit mehreren Chargen zeigten eine konsistente Produktqualität.

Sämtliche Methoden der physikochemischen Charakterisierung wurden vergleichend mit mehreren Chargen des Referenzprodukts und des Biosimilarprodukts durchgeführt. Bei der physikochemischen Charakterisierung wurden jeweils mehrere, sich ergänzende Methoden verwendet. Es wurden Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur, posttranslationale Modifikationen (z. B. Deamidierung, Oxidation, Glykosylierung) sowie Zahl und Lage der Disulfidbrücken bestimmt.

Die vergleichenden Untersuchungen zeigten insgesamt eine sehr hohe Ähnlichkeit von Referenz- und Biosimilarprodukt hinsichtlich der Moleküleigenschaften. Es wurde ein geringgradig höherer Gehalt an Aggregaten im Biosimilarprodukt festgestellt, wobei jeweils mehr als 99 Prozent des Antikörpers als nicht aggregiertes Tetramer vorlagen. Da es sich bei IgG-Antikörpern um Tetramere handelt (H₂L₂=zwei schwere Ketten H, zwei leichte Ketten L) können mehrere Molekülvarianten beobachtet werden. Bei dem Biosimilarprodukt wurde eine geringgradige Erhöhung des Anteils der Variante H₂L beobachtet. Die Ladungsvarianten glichen sich bei Referenz- und Biosimilarprodukt und zeigten nach Isolierung eine vergleichbare Bindung von TNF-alpha und Fähigkeit zur TNF-alpha-Neutralisation. Die Bindung und Neutralisation von TNF-alpha ist eine Funktion des antigenbindenden Teils des Antikörpers, der sowohl aus Aminosäuresequenzen der leichten Kette als auch der schweren Kette besteht. Weitere Funktionen, die von Domänen innerhalb der schweren Ketten übernommen werden, sind die Bindung von Komplement und die Bindung an zelluläre Rezeptoren. Die Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn), die für die lange Halbwertszeit von Antikörpern verantwortlich ist, war bei den isolierten Varianten mit dem Referenzprodukt vergleichbar. Auch bezüglich der Bindung an die Komplement-Komponente C1q konnten keine relevanten Unterschiede gezeigt werden. Bei der Analyse der Bindung an den FcγRIIIa-Rezeptor wurde eine geringere Bindungsaffinität der Varianten des Biosimilarproduktes gezeigt.

Die Glykosylierungsvarianten waren insgesamt ähnlich und es wurden keine neuen beobachtet. Es wurde ein geringer Unterschied in den Anteilen der afukosylierten Glykane gefunden, mit einer Verminderung im Biosimilarprodukt. Dies ist insofern bedeutsam, als bekannt ist, dass der Fukosylierungsstatus (Maß zusätzlicher Fukose-Zuckereinheiten) der Glykane der schweren Kette funktionelle Auswirkungen haben kann. Bei den Stabilitätsstudien wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Biosimilarprodukt und Referenzprodukt festgestellt.

PRÄKLINIK

Referenz- und Biosimilarprodukt unterschieden sich nicht hinsichtlich der TNF-alpha-Neutralisation, Induktion der Apoptose über Bindung an membranständiges TNF-alpha und der komplementvermittelten Zytotoxizität. Auch für die Bindung des konstanten Teils des Antikörpers an die zellulären Rezeptoren FcγRI, FcγRIIIa, FcγRIIIb wurden keine Unterschiede festgestellt. Die Bindung des Biosimilarproduktes an den FcγRIIIa-Rezeptor war verglichen mit dem Referenzprodukt reduziert. Dieses Ergebnis war konsistent mit dem Nachweis einer Verminderung der afukosylierten Varianten. Die Bindung eines Antikörpers an den FcγRIIIa-Rezeptor ist wichtig für die Induktion einer Zytotoxizität, zum Beispiel durch natürliche Killerzellen, einer Subpopulation der Lymphozyten. Es wird jedoch angenommen, dass für die Wirksamkeit von Infliximab die zellvermittelte Zytotoxizität über den FcγRIIIa-Rezeptor nicht von Bedeutung ist. Um das In-vitro-Ergebnis der potenziell verminderten zellvermittelten Zytotoxizität besser einordnen zu können, wurden weitere Untersuchungen eingefordert. Dabei zeigte sich, dass die verminderte Bindung des Antikörpers an den FcγRIIIa-Rezeptor keinen Einfluss auf die biologische Aktivität und mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen klinisch relevanten Effekt auf Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars hat. Die Pharmakokinetik wurde in zwei unterschiedlichen Dosen in Ratten untersucht und ergab vergleichbare Konzentrationsverläufe über die Zeit. Die toxikologischen Untersuchungen mit wiederholter Gabe

über insgesamt zwei Wochen wurden in Ratten durchgeführt. Da der Antikörper nicht an Ratten-TNF-alpha binden kann, konnte nur die unspezifische Toxizität erfasst werden. Die Studien ergaben keine Hinweise für eine Toxizität.

KLINIK

Die klinischen Daten wurden in drei Studien erhoben: eine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) und zwei Wirksamkeitsstudien bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis. Der Vergleich erfolgte jeweils mit dem Referenzprodukt der Europäischen Union, insgesamt wurden 15 unterschiedliche Chargen des Referenzproduktes verwendet.

Die vergleichende Pharmakokinetikstudie (auswertbar für Pharmakokinetik: 110 Patienten beim Referenzprodukt, 112 Patienten beim Biosimilarprodukt) zeigte, dass bei einer Dosierung von je 5 mg/kg (in Woche 0, 2, 6, danach alle acht Wochen Erhaltungsdosen) mit dem Referenzprodukt und dem Biosimilarprodukt vergleichbare Konzentrations-Zeitverläufe im Steady State erreicht wurden. Das 90%-Konfidenzintervall des Quotienten der geometrischen Mittel für die Maximalkonzentration (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) nach der fünften Dosis (Woche 22–30) lag innerhalb der präspezifizierten Grenzen von 80–125 Prozent (AUC_τ: 104,10, 90%-KI: 93,93–115,36; C_{max,ss} [steady state]: 101,47, 90%-KI: 94,57–108,86). Supportive Pharmakokinetikdaten in Kombination mit Methotrexat wurden in der klinischen Äquivalenzstudie in der Indikation rheumatoide Arthritis gewonnen. Auch hier zeigte sich eine vergleichbare Pharmakokinetik.

Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Pharmakokinetik von Remicade® in den verschiedenen Populationen unterschiedlich ist. Da die Patienten mit AS als die homogenste und damit sensitivste Population angesehen werden, erlauben die Daten eine Extrapolation auf die Äquivalenz der Pharmakokinetik in den anderen Indikationen.

Insgesamt 44/128 (34,4%) der Patienten, die das Biosimilarprodukt, und 39/122 Patienten (32%), die das Referenzprodukt erhalten hatten, entwickelten Antikörper gegen Infliximab. Die meisten dieser Antikörper waren neutralisierend.

Die Therapiestudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die trotz Methotrexat-Therapie Aktivitätszeichen hatten, erfolgte zum Nachweis der äquivalenten Wirksamkeit. Die Patienten wurden randomisiert und verblindet einer Therapie mit Referenzprodukt oder Biosimilarprodukt zugeordnet. Primärer Endpunkt war der klinische Endpunkt ACR20 (eine mindestens 20-prozentige Besserung im Vergleich zum Ausgangswert) nach 30-wöchiger Therapie mit Infliximab in Kombination mit Methotrexat. Die präspezifizierte Äquivalenzschranke wurde bei 15 Prozent angesetzt, das heißt, die therapeutische Äquivalenz ist gegeben, wenn das 95%-Konfidenzintervall des Unterschieds der ACR20-Ansprechraten zwischen –15 Prozent und +15 Prozent liegt. Sekundäre Endpunkte waren ACR50, ACR70, DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index) und SF-36 (Short-Form-Gesundheitsbogen).

606 Patienten wurden randomisiert, 604 begannen die Studie. Von diesen erhielten 300 das Biosimilarprodukt und 302 Patienten das Referenzprodukt. Zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunktes waren noch 248/302 (82,1%) und 251/304 (82,6%) der Patienten in der Studie. Die ACR20-Ansprechraten lagen für das Referenzprodukt bei 58,6 Prozent und für das Biosimilarprodukt bei 60,9 Prozent. Der Schätzer für den Unterschied der ACR20-Ansprechraten war somit zwei Prozent (95%-KI: –6%–10%) und lag innerhalb der gesetzten Grenzen. Weitere Analysen hinsichtlich der Ansprechraten über die Zeit, Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Populationen und sekundäre Endpunkte unterstützten die Aussage einer äquivalenten Wirksamkeit. Ergebnisse nach einem Jahr Therapiedauer ergaben keine neuen Aspekte und bestätigten die primäre Analyse.

Auch die Pharmakokinetikstudie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurde verwendet, um Wirksamkeitsdaten zu erheben. Die Auswertung bezüglich ASAS20- und ASAS40-Ansprechraten ergab wiederum keinen Anhalt für eine unterschiedliche Wirksamkeit. Die Sicherheitsdaten wurden in allen drei klinischen Studien erhoben. Insgesamt 871 Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen, 439 mit Biosimilarprodukt und 432 mit Referenzprodukt behandelt. Für 339 mit dem Biosimilarprodukt behandelte Patienten lagen Sicherheitsdaten von über einem Jahr Behandlung vor. Bei einer Therapie mit Infliximab treten die meisten Nebenwirkungen während der ersten 26 Wochen auf. Der Zeitraum von einem Jahr ist daher geeignet, das Spektrum von unerwünschten Ereignissen und Arzneimittelreaktionen vergleichend zu beschreiben.

Art und Inzidenz der unerwünschten Ereignisse waren vergleichbar und in Übereinstimmung mit den erwarteten und in der Fachinformation von Infliximab beschriebenen Nebenwirkungen. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die unter Therapie auftraten, waren von geringem oder mittlerem Schweregrad. Insgesamt war die Rate der unerwünschten Ereignisse mit 65 Prozent im Biosimilararm und 64 Prozent im Referenzarm in einer Studie mit rheumatoider Arthritis vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen, Erhöhung der Leberenzyme, Infusionsreaktionen, Hypertonie und Kopfschmerzen.

Die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE, serious adverse events) war im Biosimilararm der Studie mit rheumatoider Arthritis höher (42 Patienten entsprechend 14 % mit 49 SAE gegenüber 30 Patienten entsprechend 10 % mit 38 SAE) und beruht auf einer numerisch unterschiedlichen Häufigkeit von Infektionen und vaskulären Ereignissen. Es traten bei mehr Patienten unter Biosimilartherapie Hypertonien auf (19 gegenüber 11 Patienten bzw. 4,4 % gegenüber 2,6 %). Weitere Analysen führten zu der Bewertung, dass diese Unterschiede sehr wahrscheinlich auf eine ungleiche Randomisierung von Patienten mit entsprechender Grunderkrankung zurückzuführen war.

Die Unterschiede im Bereich der schwerwiegenden Infektionen für den gesamten Sicherheitsdatensatz (16 Biosimilar, 10 Referenz) war durch ein vermehrtes Auftreten von Tuberkulose (6 Biosimilar, 1 Referenz) und Pneumonie (5 Biosimilar, 0 Referenz) bedingt. Die Pneumoniefälle ließen sich durch eine Ungleichverteilung hinsichtlich der Risikofaktoren erklären. Hinsichtlich des Unterschieds der Tuberkuloseraten wurden die folgenden Argumente des Herstellers akzeptiert, die dafür sprechen, dass es sich um ein Zufallsergebnis handelt:

- a) Die Tuberkuloserate im Referenzarm war ungewöhnlich niedrig, während sie im Biosimilararm historischen Kontrollen entsprach.
- b) Die Gesamtrate der Infektionen war vergleichbar.
- c) Vier Fälle erfüllten nicht die diagnostischen Kriterien für eine Tuberkulose beziehungsweise hatten bereits suspekta präexistierende Lungenbefunde.
- d) Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine verminderte Bindung des Antikörpers an den Fc γ R11a-Rezeptor einen Einfluss auf die Reaktivierung der latenten Tuberkulose hat.
- e) Auch andere TNF-alpha-Blocker ohne Fc-Funktion können Tuberkulose reaktivieren.

Es gab keine Hinweise für eine erhöhte Immunogenität des Biosimilarprodukts und/oder für eine unterschiedliche Abnahme der Wirksamkeit durch Immunogenität zwischen beiden Behandlungsarmen. Wie erwartet war in den Gruppen, die Antikörper gegen Infliximab entwickelten, die Rate des Nichtansprechens höher.

Die Extrapolation der Wirksamkeit und Sicherheit auf die anderen zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels wurde auf der Basis der etablierten Vergleichbarkeit zugelassen. Somit sind die beiden Infliximab-Biosimilar-Produkte Remsima[®] und Inflectra[®] bei folgenden Indikationen zugelassen: rheu-

matoide Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern über sechs Jahren und Erwachsenen, Colitis ulcerosa bei Kindern über sechs Jahren und Erwachsenen, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis und Psoriasisarthritis. Aus der Extrapolation der Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit folgt, dass die Fach- und Gebrauchsinformation des Biosimilarprodukts mit der des Referenzproduktes identisch sein muss.²

PHARMAKOVIGILANZ BEI BIOSIMILARS

Es gibt bereits mehrere zugelassene Biosimilars (in der Zuständigkeit des BfArM), jetzt erstmals auch von einem monoklonalen Antikörper. Hinsichtlich der Pharmakovigilanz ist eine eindeutige Unterscheidung zwischen Referenz- und Biosimilarprodukt wesentlich. Dies ist nicht allein anhand des internationalen Freinamens des im Produkt enthaltenen aktiven Wirkstoffs (International Nonproprietary Name, INN) möglich, da dieser identisch zum Referenzprodukt sein kann. Ein INN wird seit über 50 Jahren für potenzielle pharmazeutische Wirkstoffe auf Antrag des Unternehmens, das das Arzneimittel entwickelt, von der WHO vergeben. Der Name ist mit der im Antrag dokumentierten molekularen Struktur der Substanz verknüpft, die nach Vergabe eines INN von der WHO publiziert wird. Da der INN ein „non-proprietary“ Name ist, kann er von jedem benutzt werden. Ein Biosimilar ist im Gegensatz dazu ein regulatorischer Begriff, der nicht nur den Wirkstoff umfasst, sondern den regulatorischen Prozess um ein Produkt beschreibt. Bei der Festlegung eines INN für einen neuen Wirkstoff (i. d. R. während Phase I/II der klinischen Prüfung) spielen aber nur die analytisch ermittelte molekulare Struktur und pharmakologische Eigenschaften für die Namensgebung eine Rolle.

Es gibt bereits zugelassene Biosimilars, die sich durch ihren Wirkstoffnamen (INN) unterscheiden (z. B. Epoetine: Epoetin alfa, beta etc.), aber auch solche, die den gleichen INN wie das Referenzprodukt verwenden (z. B. Filgrastim, Somatostatin). Für die Nachverfolgbarkeit von Nebenwirkungen im Rahmen der Pharmakovigilanz und für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit ist die eindeutige Dokumentation sowohl bei Spontanmeldungen als auch im Rahmen von Beobachtungsstudien oder Registern eine unverzichtbare Grundvoraussetzung.³ Eindeutig ist diese aus den oben genannten Gründen aber nur, wenn außer dem INN auch mindestens die Handelsbezeichnung (in diesem Fall Remsima[®] oder Inflectra[®]) und möglichst auch die Chargenbezeichnung dokumentiert werden. Eine produktbezogene Meldung ist allgemein auch im Hinblick auf unterschiedliche Hilfsstoffe oder Darreichungsformen bei gleichem Wirkstoff sinnvoll.

Im Rahmen der Zulassung eines Biosimilars wird auch die Vorlage eines Risiko-Management-Plans (RMP) gefordert. Inhaltlich sollten alle identifizierten und potenziellen Risiken des Referenzproduktes berücksichtigt werden, ebenso wie zusätzliche potenzielle Risiken, die während der Entwicklung des Biosimilars identifiziert wurden. Im Risikominimierungsplan werden alle Aktivitäten erfasst, die zur Charakterisierung und Minimierung von identifizierten und potenziellen Risiken geplant sind.³ Eine häufig angewandte Maßnahme bei Biosimilars stellt die standardisierte kontinuierliche Datensammlung und -auswertung im Rahmen von Therapieregistern dar. Im Fall von Remsima[®] und Inflectra[®] sind eine Beteiligung am deutschen und britischen Rheumaregister (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy, RABBIT bzw. British Society for Rheumatology Biologics Register, BSRBR-RA) sowie Sicherheitsstudien in den bisher nicht untersuchten Indikationen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa vorgesehen. Endgültige Registeranalysen zum Auftreten von Tuberkulose und anderen schweren Infektionen sind für 2017 geplant, in der Zwischenzeit werden dem PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) jährliche Interimsanalysen vorgelegt. Die Immunogenität eines Biosimilars sollte im Risiko-Management-Plan speziell adressiert werden.³ Aufgrund der gut vergleichbaren Immunogenität in den Zulassungsstudien sind für Remsima[®] und Inflectra[®] keine über die Routine-Pharmakovigilanz hinausgehenden risikominimierenden Maßnahmen geplant.

Informationsmaterialien für Ärzte, Pflegepersonal, Patienten etc., wie Informationsbroschüren, Patientenkarten („Patient Alert Card“) und Checklisten, stellen einen wesentlichen Teil des Risikominimierungsplans dar. Das Informationsmaterial des Biosimilars sollte dem Informationsmaterial des Referenzprodukts so weit wie möglich ähneln.⁴ Wie für das Referenzprodukt Remicade® ist auch für Patienten, die mit einem entsprechenden Biosimilar behandelt werden, eine Patientenkarte vorgesehen. Auch hier ist die Dokumentation der vollständigen Arzneimittelbezeichnung mit Angabe des tatsächlichen Produktnamens von Bedeutung.

Die Umstellung von Patienten von einer Therapie mit dem Infliximab-Referenzprodukt auf eine Therapie mit einem Biosimilarprodukt ist derzeit nicht ausreichend untersucht. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies problematisch sein könnte, aber erhöhte Aufmerksamkeit erscheint bei bisher fehlenden Daten angebracht. Die theoretischen Überlegungen beziehen sich vor allem auf eine mögliche Immunität bei einem Wechsel von einem auf das andere Produkt. Dies unterstreicht die Bedeutung der genauen Dokumentation des Produktnamens, um im Falle von klinischen relevanten Ereignissen robuste Analysen durchführen zu können.

FAZIT

Die ersten (identischen) Biosimilarprodukte Inflectra® und Remsima® für eines der ersten monoklonalen Antikörperpräparate (Remicade®) wurden im September 2013 zugelassen und es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere folgen werden. Wie bei jedem neu eingeführten Arzneimittel ist die Pharmakovigilanz von zentraler Bedeutung, um das Wissen zu dem spezifischen Produkt zu mehren und die Evidenzlage zu erweitern. Wegen des identischen Wirkstoffnamens (INN) von Referenzprodukt und Biosimilar(s) ist es unabdingbar, dass Produktname und Charge in der Patientenakte dokumentiert und gegebenenfalls Nebenwirkungen unter Nennung des Produktnamens gemeldet werden.

REFERENZEN

1. European Public Assessment Report (EPAR) zu Remsima® und Inflectra®:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf
3. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
4. Guideline on good pharmacovigilance practice, Module V Risk management systems, EMA/838713/2011

// Möglichkeiten und Grenzen nationaler Einflussnahme bei Risikobewertungsverfahren am Beispiel Hydroxyethylstärke (HES) //

M. WITTSTOCK

A. THIELE

(BfArM)

Hydroxyethylstärke (HES oder HAES) wird seit Jahrzehnten in Lösungen als Volumenersatzmittel bei Blutverlusten angewendet. Die Arzneimittel werden aus Kartoffel- oder Wachsmaisstärke hergestellt. Um einen zu schnellen Abbau der Amylopektin-Hydrolysate im Blut durch Alpha-Amylase zu verhindern, findet eine Substitution durch Hydroxyethylgruppen statt (Abbildung unten). Die unterschiedlichen HES-Lösungen unterscheiden sich in ihrer Molekülmasse und in ihrem Substitutionsgrad voneinander. Die mit der Anwendung verbundenen Arzneimittelrisiken werden auch im Vergleich zu anderen kolloidalen und kristalloiden Volumenersatzmitteln seit langer Zeit intensiv diskutiert. Dies gilt insbesondere auch für die Risiken bei bestimmten Patientengruppen, wie zum Beispiel Patienten mit Nierenerkrankung oder Sepsis.

Als im Juni 2012 im New England Journal of Medicine die Ergebnisse der Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock-Studie (6S-Studie)¹ veröffentlicht wurden, die auf erhöhte Risiken für bestimmte Patientengruppen hinwies, entschied das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das diese Arzneimittel schon seit Längerem auch europäisch in der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) in London betreut hatte, zunächst eine nationale Risikobewertung durchzuführen. Das Ziel war es zu prüfen, ob sich die Hinweise aus der 6S-Studie auf ein höheres Risiko für schwere Blutungen und Nierenersatztherapie bestätigen würden, um dann gegebenenfalls ein europäisches Risikobewertungsverfahren einzuleiten.

Bei den HES-haltigen Infusionslösungen handelt es sich zu zwei Dritteln um rein nationale Zulassungen, das restliche Drittel sind Zulassungen im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Zulassungen. Da diese Arzneimittel aber in mehr als einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen sind, besteht ein sogenanntes Gemeinschaftsinteresse. Dies führt dazu, dass einzelne nationale Behörden nicht mehr die Möglichkeit haben, dauerhaft regulatorische Maßnahmen national zu beschließen, sondern es müssen immer die dafür zuständigen europäischen Gremien eingeschaltet werden. Dadurch soll ein europäisch abgestimmtes und harmonisiertes Vorgehen gewährleistet werden.² Die Bewertung

der 6S-Studie durch das BfArM in der nationalen Signalbewertung bestätigte bei Patienten mit schwerer Sepsis bei Einsatz von HES im Vergleich zu Ringer-Acetat-Lösung ein erhöhtes Risiko für Nierenschädigungen und schwere Blutungen. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse der CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial) für Intensivpatienten ein höheres Risiko, eine Nierenersatztherapie zu benötigen.³

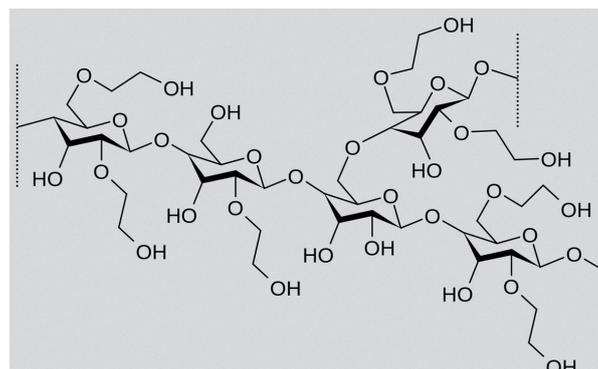


Abbildung:
Ausschnitt aus einem
HES-Molekül

BFARM INITIIERT RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Als Ergebnis der Risikobewertung aus dem nationalen Signalverfahren leitete das BfArM im November 2012 beim europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Dadurch wurde Deutschland automatisch zu einem der beiden Berichterstatter. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht absehbar, dass möglicherweise als regulatorische Maßnahme das Ruhen der Zulassungen oder neue Kontraindikationen vom PRAC beschlossen werden würden, sodass kein Dringlichkeitsverfahren nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für nötig befunden wurde. Nach intensiver Diskussion der von den Zulassungsinhabern eingereichten Daten im PRAC, zwei mündlichen Anhörungen der betroffenen Firmen und einem Treffen von externen Experten im Rahmen des Verfahrens kam der PRAC, unter anderem mit den Stimmen Deutschlands, im Juni 2013 zu dem Ergebnis, das Ruhen der Zulassungen für diese Arzneimittel zu empfehlen. Als besonders wichtig für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurden neben der 6S-Studie auch die Ergebnisse der im Oktober 2012 veröffentlichten CHEST-Studie eingestuft, bei der HES mit physiologischer Kochsalzlösung verglichen wurde. Nach der Empfehlung des PRAC zum Ruhen der Zulassungen empfahl das BfArM, HES-haltige Infusionslösungen bei Patienten mit Sepsis bis zum Abschluss des Verfahrens nicht weiter anzuwenden. Die BfArM-Empfehlung wurde über eine Homepagemitteilung und einen Artikel im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit im Juni 2013 veröffentlicht.⁴

WIDERSPRUCH DURCH ZULASSUNGSINHABER

Die Zulassungsinhaber haben nach einer Entscheidung im Artikel-31-Verfahren die Möglichkeit, Widerspruch gegen die Entscheidung einzulegen. Dies taten einige der Firmen, sodass das Verfahren in ein sogenanntes Widerspruchsverfahren (Re-Examination) nach Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG mündete. Bei diesem Verfahren haben die Firmen 15 Tage Zeit, ihren Widerspruch anzumelden, und insgesamt 60 Tage Zeit, eine Begründung für ihren Widerspruch einzureichen. Vom PRAC müssen für die Bewertung zwei neue Berichterstatter benannt werden. Grundlage der Bewertung sind die bisher vorgelegten Daten; neue Daten dürfen nicht mit in diese Bewertung einbezogen werden. Über den Widerspruch der Zulassungsinhaber wurde vom PRAC im Oktober 2013 entschieden. Im Widerspruchsverfahren wurde die vorherige Empfehlung des PRAC, die Zulassungen für HES-haltige Infusionslösungen ruhen zu lassen, mit 26 Stimmen bei zehn Gegenstimmen zunächst bestätigt.

MARKTRÜCKNAHME HES-HALTIGER INFUSIONSLÖSUNGEN IN GROSSBRITANNIEN

Im Juni 2013 beschloss die britische Behörde, die abschließende Bewertung durch die europäischen Gremien nicht abzuwarten, sondern vorab eine Marktrücknahme in Großbritannien für alle HES-haltigen Infusionslösungen anzuordnen. Dies führte automatisch zu einem Artikel-107i-Dringlichkeitsverfahren. Auch hierfür wurden wieder zwei neue Berichterstatter aus dem PRAC bestimmt. Im 107i-Verfahren konnten aber im Gegensatz zum Widerspruchsverfahren nach Artikel 32 nun auch neue Daten vorgelegt werden. Von dieser Möglichkeit wurde auch Gebrauch gemacht. Die Firmen schlugen zusätzlich gravierende Anwendungseinschränkungen und neue Studien vor. Aus dem 107i-Verfahren resultierte im Oktober 2013 eine Empfehlung des PRAC, mit der das zuvor im Artikel-31/32-Verfahren empfohlene Ruhen der Zulassungen wieder aufgehoben wurde.^{5,6} In der neuen Empfehlung wurde für die Behandlung der Hypovolämie nach akutem Blutverlust und wenn gleichzeitig kristalloide Volumenersatzlösungen als nicht ausreichend erachtet werden, das Nutzen-Risiko-Verhältnis HES-haltiger Infusionslösungen als positiv bewertet. HES ist damit nur noch Mittel der zweiten Wahl. Die positive Bewertung gilt allerdings

Neue Kontraindikationen
➤ Sepsis
➤ Verbrennungen
➤ eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie
➤ intrakranielle oder zerebrale Blutungen
➤ kritisch kranke Patienten (in der Regel auf der Intensivstation)
➤ Hyperhydratation
➤ Lungenödem
➤ Dehydratation
➤ schwere Gerinnungsstörung
➤ schwere Leberfunktionsstörungen

Tabelle 1

nur bei Berücksichtigung zahlreicher neuer Kontraindikationen (Tabelle 1), Warnhinweise, weiterer Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation und zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen. Die Empfehlung, das Ruhen nun nicht mehr anzuordnen, unterstützten 14 der 36 PRAC-Mitglieder nicht. Entscheidend für den Meinungsumschwung scheinen aber auch die nun vorgelegten Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen mit den Anwendungsbeschränkungen und die vorgeschlagenen Studien gewesen zu sein. Das von den Firmen vorgelegte Gesamtpaket gab letztendlich für die Mehrheit der PRAC-Mitglieder den Ausschlag, nicht weiter das Ruhen der Zulassungen zu empfehlen.

VERABSCHIEDUNG DER PRAC-EMPFEHLUNG DURCH DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION

Mit den beiden Empfehlungen des PRAC aus dem Artikel-31/32- und dem Artikel-107i-Verfahren war das Gesamtverfahren noch nicht beendet. Da keine zentralen Zulassungen betroffen waren, mussten die PRAC-Empfehlungen noch in der Koordinierungsgruppe, CMD(h), verabschiedet werden. Bei Einstimmigkeit wird der Beschluss dann den Mitgliedstaaten zur Umsetzung weitergeleitet. Gibt es in der CMD(h) jedoch nur einen Mehrheitsbeschluss, so muss dieser nach Konsultation des Ständigen Aus-

Verfahren	Gremium	Beschluss	Divergierende Stimmen
Art. 31	PRAC	Ruhen	9 von 35 (27 MS + 6 + 2*)
Art. 32	PRAC	Ruhen	10 von 36 (Beitritt Kroatiens)
Art. 107i	PRAC	neue Kontraindikationen, Warnhinweise ...	14 von 36
Art. 107i/31/32	CMD(h)	neue Kontraindikationen, Warnhinweise ...	8 von 28 MS

**Tabelle 2:
Abstimmungsverhalten
in PRAC und CMD(h)**

MS = Mitgliedstaat

* Zum PRAC gehören neben den 27 bzw. jetzt 28 Mitgliedstaaten auch 6 Experten der EU-Kommission und jeweils ein Vertreter der Ärzte- und Patientenschaft.

schusses von der EU-Kommission verabschiedet werden. Erst dieser Durchführungsbeschluss wird dann den Mitgliedstaaten zur Umsetzung übermittelt. Die CMD(h) bestätigte im Oktober 2013 mit 20 von 28 Stimmen mehrheitlich, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin unter den genannten Bedingungen positiv ist.^{5,7} Somit gab es im Fall von HES kein einheitliches Meinungsbild (sogenanntes „Agreement“), sodass die Position der CMD(h) an die Europäische Kommission verwiesen wurde. Im November 2013 wurde von den betroffenen Firmen ein gemeinsamer Rote-Hand-Brief mit den Neuerungen versendet. Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission, der das Gesamtverfahren abschließen wird, steht noch aus.

FAZIT

Dieses Beispiel für ein Risikobewertungsverfahren zeigt, wie vielschichtig und aufwendig diese Verfahren nicht nur in wissenschaftlicher, sondern auch in verfahrenstechnischer Hinsicht sind. Im HES-Verfahren wurden letztendlich sechs Rapportureure benötigt, um den Sachverhalt zu bearbeiten. Die unterschiedlichen Abstimmungsergebnisse zeigen, dass in den Gremien, aber auch mit externen Experten intensiv um ein Ergebnis gerungen wurde. Große Mitgliedstaaten haben zwar durch ihre personellen Ressourcen häufiger die Möglichkeit, Verfahren auszulösen und als Berichterstatter mitzuwirken. Die Entscheidungen werden allerdings immer von den europäischen Gremien als Ganzes getroffen. Divergierende Positionen werden mittlerweile sichtbarer gemacht. In den Gremien PRAC, CMD(h) und CHMP haben aber auch die großen Mitgliedstaaten bei Abstimmungen meist nur eine Stimme. Nationale Alleingänge sind selbst bei rein nationalen Zulassungen, wie man am Beispiel von Großbritannien sieht, kaum noch möglich. Diese beschränken sich dann bei Gefahr im Verzug auf vorläufige Maßnahmen, bis die entsprechenden Verfahren durchgeführt und abgeschlossen werden können.

REFERENZEN

1. Perner A et al.: Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-134
2. Wittstock M et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil III): Risikobewertungsverfahren in der Europäischen Union. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2011;2:17-21
3. Myburgh J et al.: Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med.* 2012; 367:1901-1911
4. Krappweis J et al: Hydroxyethylstärke (HES). Start eines europäischen Risikoverfahrens. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2013;1:3-6
5. EMA: Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations. 25. Oktober 2013, EMA/640658/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/10/WC500153125.pdf
6. EMA: PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. 11. Oktober 2013, EMA/606303/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151963.pdf
7. Assessment report for solutions for infusion containing hydroxyethyl starch, Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data; 11. November 2013, EMA/667674/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500154414.pdf

// Leberprotektion durch Interferon – Identifizierung des Wirkmechanismus //

T. RESCH

C. VOLZ-ZANG

Z. WAIBLER

(PEI)

REFERENZEN

1. Isaacs A et al.: Virus interference. I. The interferon. *J. Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957;147(927):258-267
2. Lopusná K et al.: Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity. *Acta Virol.* 2013;57(2):171-179
3. Brierley MM et al.: Review: IFN-alpha/beta receptor interactions to biologic outcomes: understanding the circuitry. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22(8):835-845
4. Muller U et al.: Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science.* 1994;264(5167):1918-1921
5. Waibler Z et al.: Modified vaccinia virus Ankara induces Toll-like receptor-independent type I interferon responses. *J Virol.* 2007;81(22):12102-12110
6. Mogensen KE et al.: The type I interferon receptor: structure, function, and evolution of a family business. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19(10):1069-1098
7. Mitani Y et al.: Cross talk of the interferon-alpha/beta signalling complex with gp130 for effective interleukin-6 signalling. *Genes Cells.* 2001;6(7):631-640
8. Takaoka A et al.: Cross talk between interferon-gamma and -alpha/beta signaling components in caveolar membrane domains. *Science.* 2000;288(5475):2357-2360
9. Taylor P et al.: IRF family proteins and type I interferon induction in dendritic cells. *Cell Res.* 2006;16(2):134-140

Typ-I-Interferone werden wegen ihrer antiviralen Wirkung zur Behandlung der Virushepatitis eingesetzt. Allerdings ist die Interferonbehandlung mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Forscher um die Nachwuchsgruppenleiterin PD Dr. Zoe Waibler vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben untersucht, über welche Mechanismen Interferon die Leber schützt. Im Mittelpunkt stehen hierbei spezifische Suppressorzellen und das Gleichgewicht zwischen dem Entzündungsmediator Interleukin-1beta und seinem Inhibitor, dem Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. Die Forschungsarbeiten, die zu diesen Erkenntnissen geführt haben und kürzlich in der Zeitschrift *Hepatology* publiziert wurden, werden im Folgenden kurz dargestellt.

HINTERGRUND

Interferone (IFN) gehören zu den Zytokinen, die als Botenstoffe des Immunsystems agieren. Interferon wurde erstmals 1957 von Alick Isaacs und Jean Lindenmann beschrieben.¹ Inzwischen werden auf Basis struktureller Eigenschaften und biologischer Aktivität die drei Gruppen Typ-I-, Typ-II- und Typ-III-Interferone unterschieden.² Zu den Typ-I-Interferonen gehören unter anderem IFN-alpha, -beta, -omega, -kappa und -tau,³ Interferon-gamma ist ein anderer Name für das Typ-II-Interferon und Lambda-Interferone gehören in die Gruppe der Typ-III-Interferone.

Typ-I-Interferone werden vor allem mit ihrer immunstimulierenden, antiviralen und antitumoralen Wirkung in Verbindung gebracht. So sind sie überlebenswichtig bei einer Reihe viraler Infektionen und werden innerhalb von Stunden nach Pathogenkontakt sezerniert.^{4,5} Typ-I-Interferone binden an den Typ-I-beziehungsweise Interferon-alpha/-beta-Rezeptor (IFNAR), der auf quasi allen kernhaltigen Zellen exprimiert wird.⁶ Typ-I-Interferone können ein proinflammatorisches Zytokinmilieu induzieren,^{7,8} sehr potent die Reifung und Aktivierung dendritischer Zellen vermitteln^{9,10} sowie das zytolytische Potenzial von natürlichen Killerzellen¹¹ und die Expansion und das Überleben viruspezifischer T-Lymphozyten aktivieren.^{12,13}

Typ-I-Interferone vermitteln aber auch antiinflammatorische Effekte.¹³ So wurde in einem Mausmodell für rheumatoide Arthritis gezeigt, dass die Gabe von IFN-beta die entzündungsassoziierte Zerstörung von Knochen und Knorpel vermindert, indem es hier zu einer Reduktion der proinflammatorischen Zytokine TNF (Tumornekrosefaktor) und Interleukin (IL)-1beta und zu einer Zunahme des antiinflammatorischen IL-10 kommt.¹⁴ Auch konnten mit Hilfe von Typ-I-Interferonen Mäuse vor einer experimentellen Kolitis geschützt werden.¹⁵

Die antiinflammatorische bzw. immunmodulatorische Wirkung des Typ-I-Interferons wird beispielsweise bei der Behandlung der multiplen Sklerose genutzt.¹⁶ Hier schwächt die Langzeitbehandlung mit IFN-beta bei Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose deutlich den Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung ab und kann die Frequenz der Schübe bei etwa einem Drittel der Patienten reduzieren.^{17,18}

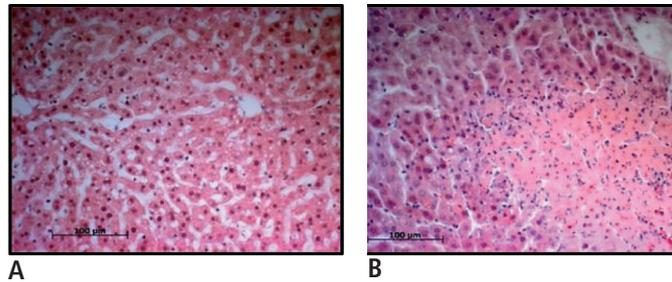
LEBERPROTEKTIVE WIRKUNG

Besonders ausgeprägt scheint der immunmodulatorische Effekt der Typ-I-Interferone auf die Leber zu sein.^{19,20} So verbessert Typ-I-Interferon bei Patienten mit Leberentzündung aufgrund einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion den Zustand der Leber. Dies ist auch dann noch der Fall, wenn durch die Behandlung die Viruslast bereits erheblich gesenkt wurde.¹³ Aus dem Grund ist Interferon alpha

Abbildung 1: Leberhistologie von Mäusen nach Behandlung mit leberschädigender RNA

Während die Kontrollmäuse (A) durch eine Interferon-vermittelte Wirkung geschützt sind, entwickeln Mäuse ohne Interferonrezeptoren (B) schwere Leberschäden wie Lebernekrosen.

Quelle: PEI



beeinflusst, kaum verstanden. Insbesondere die Frage, welche Zelltypen über IFN-I getriggert werden, um so die schützende Wirkung auszulösen, ist unklar.

Aufgrund ihrer pleiotropen Wirkungen wird die Behandlung mit Interferonen häufig schlecht toleriert und führt zu zusätzlichen Komplikationen wie grippeähnlichen Symptomen, Myalgien, psychiatrischen Komplikationen und einer Einschränkung der Lebensqualität.^{22, 23, 16} Ließe sich der genaue Wirkmechanismus aufklären, könnte hier möglicherweise gezielter und nebenwirkungsärmer behandelt werden. Aus dem Grund befassten sich Waibler und Kollegen eingehend mit der Interferon-I-vermittelten leberprotektiven Wirkung.

Um die leberprotektive Wirkung des Interferon alpha bei Infektionen beispielsweise durch Hepatitis-C-Viren zu untersuchen, ohne sich gleichzeitig beispielsweise mit sogenannten Escape-Mechanismen der Viren befassen zu müssen, bedienten sich Waibler und Kollegen eines Hilfsmittels: Sie verwendeten eine künstliche Doppelstrang-RNA, Poly(I:C), die in Abwesenheit eines intakten Typ-I-Interferonsystems zu Schädigungen der Leberzellen im Wirt führt. So ist bekannt, dass Poly(I:C) über den Toll-ähnlichen-Rezeptor 3 oder RIG-I (retinoic acid inducible gene I)-ähnliche-Rezeptoren eine Immunantwort induzieren kann, wie dies auch für Nukleinsäuren von Viren der Fall ist.²⁴

Sowohl Interferonrezeptor-defiziente (IFNAR-defiziente) Mäuse als auch genetisch unveränderte Kontrollmäuse wurden mit Poly(I:C) behandelt. Bei IFNAR-defizienten Mäusen traten durch die Behandlung mit Poly(I:C) entzündliche Leberveränderungen mit Nekrosen auf, während die Kontrolltiere geschützt waren (Abbildung 1), was einen Schutzmechanismus durch Interferon belegt.

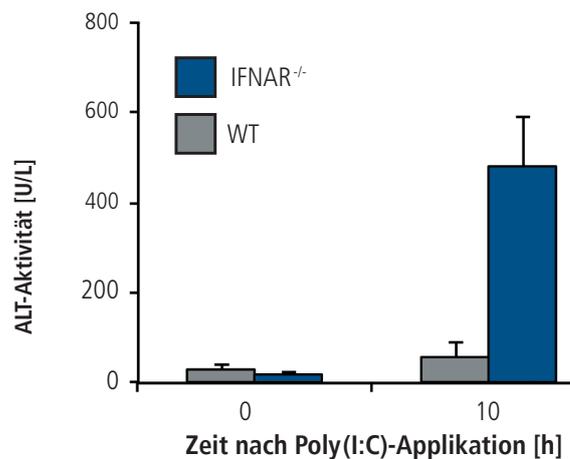


Abbildung 2:
Erhöhte ALT-Aktivität in IFNAR-defizienten Mäusen nach Poly(I:C)-Applikation

Kontrolltiere (WT, Wildtyp) und IFNAR-defiziente Mäuse wurden mit Poly(I:C) behandelt und ihnen wurde zu den angegebenen Zeitwerten Blut abgenommen. Das Serum wurde auf Aktivität des leberspezifischen Enzyms Alanin-Aminotransaminase (ALT) untersucht. Eine erhöhte ALT-Aktivität korreliert mit einer Leberschädigung.

Quelle: PEI

10. Toma-Hirano M et al.: Type I interferon regulates pDC maturation and Ly49Q expression. *Eur J Immunol.* 2007;37(10):2707-2714

11. Nguyen KB et al.: Coordinated and distinct roles for IFN-alpha beta, IL-12, and IL-15 regulation of NK cell responses to viral infection. *J Immunol.* 2002;169(8):4279-4287

12. Frenz T et al.: Concomitant type I IFN receptor-triggering of T cells and of DC is required to promote maximal modified vaccinia virus Ankara-induced T-cell expansion. *Eur J Immunol.* 2010 Oct;40(10):2769-2777

13. Billiau A: Anti-inflammatory properties of Type I interferons. *Antiviral Res* 2006;71(2-3):108-116

14. van Holten J et al.: Treatment with recombinant interferon-beta reduces inflammation and slows cartilage destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):R239-R249

15. Katakura K et al.: Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest.* 2005;115(3):695-702

16. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; AWMF-Leitlinie; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf

17. Lublin FD et al.: Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology.* 1996;46(1):12-18

18. McCormack PL et al.: Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(8):521-546

19. Wegert M et al.: Impaired interferon type I signalling in the liver modulates the hepatic acute phase response in hepatitis C virus transgenic mice. *J Hepatol*. 2009;51(2):271-278

20. Petrasek J et al.: Type I interferons protect from Toll-like receptor 9-associated liver injury and regulate IL-1 receptor antagonist in mice. *Gastroenterology*. 2011;140(2):697-708

21. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Leitlinie: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_abgelaufen.pdf. (Überprüfung seit 12/2012)

22. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-07.pdf

23. Manns MP et al.: Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006; 55: 1350-1359

24. Kawai T et al.: Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1143:1-20

25. Arai T et al.: IL-10 is involved in the protective effect of dibutyl cyclic adenosine monophosphate on endotoxin-induced inflammatory liver injury. *J Immunol*. 1995;155(12):5743-5749

26. Sun R et al.: IL-6 prevents T cell-mediated hepatitis via inhibition of NKT cells in CD4+ T cell- and STAT3-dependent manners. *J Immunol*. 2004;172(9):5648-5655

27. Mokhtarian F et al.: Defective production of anti-inflammatory cytokine, TGF-beta by T cell lines of patients with active multiple sclerosis. *J Immunol*. 1994;152(12):6003-6010

28. Ki SH et al.: Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology*. 2010;52(4):1291-1300

Bei den IFNAR-defizienten Mäusen stiegen zudem die Alanin-Aminotransferasespiegel im Blut an, nicht dagegen bei den Kontrollmäusen (Abbildung 2). Dabei waren die entzündlichen Prozesse bei den IFNAR-defizienten Mäusen offenbar auf die Leber beschränkt. Weder waren die Körpertemperatur verändert oder andere Organe wie Nieren oder Milz in ihrer Funktion eingeschränkt oder geschädigt.

SUPPRESSORZELLEN VERMITTELN INTERFERONINDUZIERTE WIRKUNG

Um zu prüfen, welcher Zelltyp für die interferonvermittelte Wirkung verantwortlich ist, analysierten Waibler und Kollegen nach dem Ausschlussprinzip Mäuse mit IFNAR-Deletionen auf T- und B-Zellen, myeloiden sowie dendritischen Zellen. In Zusammenarbeit mit Prof. Christian Bogdan, Mikrobiologisches Institut der Universitätsklinik Erlangen, gelang es den PEI-Forschern auf diesem Weg, bestimmte Suppressorzellen (myeloid derived suppressor cells, MDSC) als die Zellen zu identifizieren, die von Interferon getriggert in die Leber einwandern und dort die schützende Wirkung vermitteln. Bei diesen Zellen handelt es sich um monozytenähnliche Zellen mit immunsuppressiver Wirkung.

Dass die Suppressorzellen die Leber Poly(I:C)-behandelter Kontrollmäuse infiltrieren, geschieht nach Einschätzung der PEI-Forscher als Folge der Induktion eines bestimmten Chemokins in der Leber durch Interferon. Dadurch sollen die spezifischen Suppressorzellen (MDSC) angelockt werden.

GESTÖRTES GLEICHGEWICHT ZWISCHEN IMMUNMODULATOREN

Wie vermitteln die MDSC den Schutz der Leber? Waibler und Kollegen verglichen die Induktion der Zytokine IL-6, TGF-beta, IL-10 und IL-22 bei Poly(I:C)-behandelten IFNAR-defizienten und Kontrollmäusen. Für diese Zytokine gibt es zwar Hinweise auf antiinflammatorische oder leberprotektive Effekte,^{20,25-28} jedoch konnten die PEI-Forscher hier keine Effekte ausmachen. Dagegen stellten sie fest, dass die MDSC in der Leber das Gleichgewicht zwischen dem hochpotenten entzündungsfördernden Zytokin IL-1beta und seinem natürlich vorkommenden Inhibitor, dem antiinflammatorischen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1RA) beeinflussen. Bei den IFNAR-defizienten Mäusen ist das Gleichgewicht nach Behandlung mit Poly(I:C) stark in Richtung des entzündungsfördernden IL-1beta verschoben, bei den Kontrollmäusen dagegen in Richtung des entzündungshemmenden IL-1RA.

Dass tatsächlich IL-1beta und IL-1RA die entzündlichen beziehungsweise protektiven Effekte in der Leber auslösen, wiesen Waibler und Kollegen nach, indem sie bei IFNAR-defizienten Mäusen durch Gabe von IL-1RA den mit Poly(I:C)-induzierbaren Leberschaden verhinderten. Hier kann zwar Interferon wegen des fehlenden Interferon-Rezeptors die Schutzwirkung nicht anschalten, aber die interferonvermittelte Wirkung (nachgeschaltete Effekte) war mit Hilfe von IL-1RA wiederhergestellt worden. Und ebenso verbesserte sich die Leber bei IFNAR-defizienten Mäusen, wenn durch Zugabe eines IL-1beta-spezifischen Antikörpers das entzündungsfördernde Zytokin IL-1beta neutralisiert wurde.

Interferone wirken stark pleiotrop – sie regulieren mehr als 300 Gene und rufen dadurch sehr viele Wirkungen hervor. Nur ein geringer Teil davon ist für den gewünschten Lebereffekt verantwortlich. Wünschenswert wäre hier eine organspezifischere Therapie. Biotechnologisch hergestelltes IL-1RA wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Ebenso gibt es bereits einen monoklonalen Antikörper, der gegen IL-1beta gerichtet ist und bei Patienten mit einem bestimmten Gendefekt eingesetzt wird. Möglicherweise könnte die Identifizierung des interferonvermittelten Effekts dazu beitragen, hier eine nebenwirkungsärmere Therapie zu entwickeln.

ORIGINALPUBLIKATION

Conrad E et al.: Protection against RNA-induced liver damage by myeloid cells requires type I IFN and IL-1 receptor antagonist. *Hepatology*. 2013

NEUES IN KÜRZE

KEIN HINWEIS AUF EIN ERHÖHTES RISIKO FÜR AUTOIMMUNERKRANKUNGEN NACH HPV-IMPfung

Im November wurde in den Medien berichtet, dass in Frankreich eine 18-Jährige, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs neu an multipler Sklerose (MS) erkrankt war, wegen potenzieller schwerer Nebenwirkungen gegen den Hersteller der Vakzine geklagt habe.¹ Drei weitere junge Frauen im Alter zwischen 20 und 25 Jahren haben sich inzwischen auch zur Klage entschieden.

Gebärmutterhalskrebs kann durch Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) verursacht werden. Mit einer Impfung gegen HPV können sich Mädchen und junge Frauen dagegen schützen. HPV-Impfstoffe sind seit 2006 in der EU zugelassen. Klinische Studien vor und nach der Zulassung zeigten kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dennoch wurde in der Vergangenheit u.a. ein Zusammenhang zwischen der Impfung gegen HPV und Autoimmunerkrankungen vermutet.² Inzwischen liegen neue Erkenntnisse dazu vor: Im Rahmen einer in Dänemark und Schweden von Oktober 2006 bis Dezember 2010 durchgeführten registerbasierten Kohortenstudie³ wurde untersucht, ob die Impfung gegen HPV mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen sowie

neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen assoziiert ist. An der Studie nahmen 997.585 Mädchen und junge Frauen im Alter von zehn bis 17 Jahren teil, von denen 296.826 gegen HPV (Gardasil[®]) geimpft waren. Die Wissenschaftler fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der geimpften und der nicht geimpften Gruppe.

An einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie⁴ nahmen 189.629 Mädchen und junge Frauen teil, die zwischen August 2006 und März 2008 mindestens eine Dosis HPV-Impfstoff (Gardasil[®]) erhalten hatten. Es traten nicht mehr Neuerkrankungen auf, als aufgrund der Inzidenz der 16 untersuchten Autoimmunerkrankungen in der nicht geimpften weiblichen Population der gleichen Altersgruppe zu erwarten war. So war beispielsweise die Inzidenz für MS in der geimpften Kohorte nicht signifikant höher als in der ungeimpften Kohorte (Incidence Rate Ratio 1,37; 95%-Konfidenzintervall 0,74–3,20).

In einer gepoolten Analyse der Daten von elf klinischen Studien mit fast 30.000 Teilnehmerinnen über zehn Jahre, von denen 16.142 mindestens eine Dosis Cervarix[®] und 13.811 Placebo (Aluminiumhydroxid-Adjuvans bzw. zwei verschiedene Hepati-

tis-A-Impfstoffe) erhielten, wurde kein erhöhtes Risiko für das Neuaufreten von Autoimmunerkrankungen nach Gabe von Cervarix[®] im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt.⁵

Zusammenfassend weisen die neuen Forschungsergebnisse nicht auf einen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen hin. Bei Impfung großer Kohorten und entsprechend hoher altersspezifischer Hintergrundinzidenz muss grundsätzlich mit koinzidenten Neuerkrankungen gerechnet werden.

REFERENZEN

1. <http://www.faz.net/agenturmeldungen/unternehmensnachrichten/klagen-gegen-impfstoffs-gegen-gebaermutterhalskrebs-in-frankreich-12680219.html>
2. Balofsky A et al.: The new H1N1 and HPV vaccines and old fears. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):431-436
3. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5906
4. Chao C et al.: Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papilloma virus vaccine. *J Internal Med.* 2012;271:193-203
5. Descamps D et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccin.* 2009;5(5):332-340

NEUES IN KÜRZE

PRAC: NUTZEN KOMBINIRTER HORMONALER KONTRAZEPTIVA ÜBERWIEGT DEREN RISIKEN

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat eine von Frankreich im Februar 2013 initiierte Bewertung des Risikos von venösen Thromboembolien (VTE) unter Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (Artikel-31-Verfahren der Richtlinie 2001/83/EG) im Oktober 2013 abgeschlossen. Der PRAC bestätigt, dass der Nutzen von allen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, ungewollte Schwangerschaften zu verhindern, weiterhin die mit der Anwendung einhergehenden Risiken überwiegt.

Der Ausschuss empfiehlt, dass Frauen und verschreibende Ärzte vor Verschreibung besser über das bekannte Risiko von Thromboembolien informiert und für Anzeichen, Symptome sowie zu beachtende Risikofaktoren sensibilisiert werden sollen. Ärzte sollten regelmäßig vor Verschreibung die individuellen Risikofaktoren für Blutgerinnsel bei den zu behandelnden Frauen überprüfen, da sich das Risiko im Laufe der Zeit ändert. Risikofaktoren sind unter anderem Rauchen, Übergewicht, zunehmendes Alter, Migräne, positive Familienanamnese für VTE und eine wenige Wochen zurückliegende Geburt. Die Produktinformationen werden entsprechend aktualisiert.

Für Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva bisher ohne Probleme angewendet haben, besteht auf Basis dieser Bewertung kein Grund, die Einnahme nicht fortzuführen. Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva einnehmen, sollten sich der möglichen Anzeichen und Symptome von Throm-

boembolien bewusst sein. Dazu gehören starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen, plötzliche unerklärliche Atemnot, schnelle Atmung oder Husten, Schmerzen in der Brust und Schwäche oder Taubheit in Gesicht, Armen oder Beinen. Bei Auftreten eines oder mehrerer Symptome sollen betroffene Frauen sofort ärztlichen Rat einholen.

Die jetzt durchgeführte Überprüfung hat bestätigt, dass das Risiko einer VTE unter allen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva gering ist, jedoch kleine Unterschiede zwischen den verschiedenen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bestehen. Beim Vergleich der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva untereinander war das Risiko für Thromboembolien abhängig von den in den Kontrazeptiva enthaltenen Gestagenen. Nach Beurteilung der verfügbaren Daten ergeben sich nachfolgende Einschätzungen:

- Das Risiko ist bei Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die die Gestagene Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, am niedrigsten: Es wird geschätzt, dass jährlich zwischen fünf bis sieben Fälle von VTE pro 10.000 Frauen, die diese Kontrazeptiva anwenden, auftreten.
- Das Risiko ist vermutlich höher bei Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die die Gestagene Etonogestrel oder Norelgestromin enthalten: Es wird geschätzt, dass jährlich zwischen sechs und zwölf Fällen von VTE pro 10.000 Frauen auftreten.
- Das Risiko steigt vermutlich auch bei Anwendung von kombinierten hor-

monalen Kontrazeptiva, die die Gestagene Gestoden, Desogestrel oder Drospirenon enthalten: Es wird geschätzt, dass jährlich zwischen neun und zwölf Fällen pro 10.000 therapierten Frauen auftreten.

- Für kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die die Gestagene Chlormadinon, Dienogest oder Nomegestrol enthalten, sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend, um das Risiko im Vergleich zu den anderen hormonalen Kontrazeptiva abzuschätzen. Hierzu sind weitere Studien geplant beziehungsweise laufen bereits.

Beim Vergleich verschiedener kombinierter hormonaler Kontrazeptiva zeigte sich außerdem eine Abhängigkeit des VTE-Risikos vom Östrogengehalt.

Zum Vergleich: Bei Frauen, die nicht mit hormonalen Kontrazeptiva verhüten und die nicht schwanger sind, treten rund zwei Fälle von VTE pro Jahr und pro 10.000 Frauen auf.

Die PRAC-Empfehlung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) auf seiner Sitzung im November 2013 angenommen. Die finale Verabschiedung einer rechtlich verbindlichen Entscheidung obliegt nun der Europäischen Kommission. Das BfArM hatte bereits in der Vergangenheit im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (Ausgabe 4, Dezember 2011; Seiten 3–7) zu diesem Thema berichtet.

In der Zwischenzeit sollten Frauen, die Fragen oder Bedenken hinsichtlich ihrer Empfängnisverhütung mit hormonalen Kontrazeptiva haben, diese beim nächsten routinemäßigen Termin mit ihrem Arzt besprechen.

NEUES IN KÜRZE

ERHÖHTES RISIKO VON GEFÄSSVERSCHLÜSSEN UNTER THERAPIE MIT ICLUSIG® (PONATINIB) WEITERES EU-RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN GESTARTET

Iclusig® (Wirkstoff Ponatinib) ist seit dem 01.07.2013 in der Europäischen Union zugelassen und wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) und der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) akuten Lymphoblastenleukämie (ALL) eingesetzt. Iclusig® wird bei Patienten angewendet, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen oder auf Dasatinib oder Nilotinib nicht ansprechen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib nicht geeignet ist. Es wird außerdem bei Patienten angewendet, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, die sie behandlungsresistent gegenüber Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib macht.

Zum Zeitpunkt der Zulassung war ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und deren Folgeerkrankungen unter der Therapie mit Iclusig® bekannt und die Produktinformationen der zentralen Zulassung führten als Nebenwirkungen das Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle und damit zusammenhängende Störungen auf.

Im Oktober wurde die EMA darüber informiert, dass in einer Untersuchung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine gegenüber der Zulassung nochmals erhöhte Rate von Gefäßverschlüssen festgestellt worden war. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragte daraufhin eine Änderungsanzeige (type II variation) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), um die neuen Daten in die Produktinformation aufzunehmen. Während der Bewertung informierte der pU weiterhin über den Abbruch einer Phase-3-Studie. Darüber hinaus informierte die FDA am 31. Oktober, dass der pU einer freiwilligen Suspendierung der Zulassung für Iclusig® aufgrund des Risikos für das Auftreten von Blutgerinnseln und Stenosen von Blutgefäßen zugestimmt habe. Ausnahmen wurden für Patienten ohne verfügbare Alternativen festgelegt.

Im Rahmen seiner Novembersitzung schloss der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA seine Bewertung zum vermehrten Auftreten von Blutgerinnseln durch Iclusig® (Ponatinib) im Rahmen der Änderungsanzeige ab. Die Bewertung des CHMP basiert auf der Analyse klinischer Studien. Diese beinhaltet zwei laufende Studien (eine Phase-I-Dosisfindungsstudie und eine pivotale

Phase-II-Studie), die darauf hindeuteten, dass Blutgerinnsel mit einer höheren Rate auftreten, als bis zum Zeitpunkt der Zulassung in der Europäischen Union im Juli 2013 beobachtet worden war. In der Phase-I-Studie (vorläufige Auswertung der Follow-up-Daten im September 2013) traten bei 22 Prozent (18 von 81) der Patienten schwerwiegende Gefäßverschlüsse auf. In der Phase-II-Studie traten derartige Nebenwirkungen entsprechend der vorläufigen Auswertung bei 13,8 Prozent (62 von 449) der Patienten auf. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,7 Jahre in der Phase-I-Studie und 1,3 Jahre in der Phase-II-Studie.

In einer kürzlich abgebrochenen Phase-III-Studie (mediane Behandlungsdauer drei Monate), die Ponatinib mit Imatinib verglich, wurden mehr Gefäßverschlüsse im Ponatinibarm berichtet. Es handelt sich jedoch um vorläufige Daten.

Die in den Studien beobachteten Nebenwirkungen umfassten kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Thrombosen peripherer Gefäße und venöse Thrombosen. Diese Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren beobachtet; jedoch häufiger bei alten Patienten und Patienten mit Ischämien, wie Herzinfarkten, und Schlaganfällen in der Anamnese sowie Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie.

Der CHMP empfiehlt, dass Iclusig® weiterhin verfügbar bleiben, allerdings mit erhöhter Vorsicht angewendet werden soll. Hierzu schlägt der CHMP vor, die Produktinformation mit umfangreichen Warnhinweisen zu Blutgerinnseln zu versehen. Iclusig® sollte nicht bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese angewendet werden; es sei denn, dass der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko voraussichtlich übersteigt. Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten beurteilt und Herz-Kreislauf-Risikofaktoren sollten behandelt werden. Der kardiovaskuläre Status sollte weiterhin überwacht und die Therapie während der Behandlung mit Ponatinib optimiert werden. Patienten mit Hypertonie sollten eine antihypertensive Therapie erhalten und beim Auftreten von Symptomen, die auf eine Thrombose schließen lassen, muss die Gabe von Iclusig® sofort beendet werden.

Die Patienten sollten über das Fortbestehen der Zulassung und den Nutzen sowie die Risiken beziehungsweise risikomindernden Maßnahmen, insbesondere hinsichtlich Thrombosen und ihrer klinischen Folgen (wie Herzinfarkt, Schlaganfälle und tiefe Venenthrombose) informiert werden. Dies umfasst auch die Aufklärung über eine gegebenenfalls notwendige Blutdruckkontrolle beziehungsweise einen notwendigen Therapieabbruch bei persistierendem Bluthochdruck. Die Patienteninformation schließt Hinweise hinsichtlich der Risiken vorausgegangener Herzinfarkte oder Schlaganfälle mit ein. Die Patienten sollten darüber hinaus über klinische Zeichen und Symptome von Thrombosen informiert werden. Konkret sollten starke Schmerzen, Schwellungen der Beine, akute Atemnot ohne andere Ursachen, Anstieg der Atemfrequenz, Husten, Thoraxschmerzen und Lähmungen oder Schwächen des Gesichts, der Arme oder Beine genannt werden. Die Patienten sind aufgefordert, in diesen Fällen sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Die Angehörigen der Heilberufe sollten entsprechend den genannten Informationen informiert werden.

Der CHMP folgte damit weitgehend den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).¹

Da weitere Fragen zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Iclusig® im Rahmen der Bearbeitung der Änderungsanzeige offen sind, hat die EU-Kommission ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Es sollen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zur Dosisoptimierung, die Ursachen, der Schweregrad sowie die Häufigkeit durch das Arzneimittel verursachter Gefäßverschlüsse, Herzinsuffizienzen und die pathophysiologischen Mechanismen der Gefäßverschlüsse bewertet werden. Der PRAC befasste sich mit der erweiterten Risikobewertung erstmals auf seiner Dezember-Sitzung.²

1. EMA: European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots. 22.11.2013. EMA/716841/2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001968.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1

2. EMA: Further review of Iclusig started. 06.12.2013. EMA/745969/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500157081.pdf

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

17.12.2013 ARZERRA® (OFATUMUMAB): HEPATITIS-B-VIRUS (HBV)-SCREENING VOR BEHANDLUNGSBEGINN

GlaxoSmithKline informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine Aktualisierung der Empfehlung zum Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening vor Behandlungsbeginn mit Arzerra®. Eine Analyse der US Food and Drug Administration (FDA) und betroffener pharmazeutischer Hersteller zu Anti-CD20-Antikörpern ergab, dass Fälle von Hepatitis-B-Virusinfektionen und -Reaktivierungen bei Patienten aufgetreten sind, die mit zytolytischen Anti-CD20-Antikörpern, wie Arzerra®, behandelt wurden. Einige dieser Fälle führten zu einer fulminanten Hepatitis und zu Leberversagen, auch mit tödlichem Ausgang. Daher wird nun bei allen Patienten (nicht nur bei Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion) in allen Indikationen vor Behandlungsbeginn mit Arzerra® ein HBV-Screening empfohlen. Bei Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion soll ein Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung zur Überwachung und Einleitung einer antiviralen Therapie zu Rate gezogen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

16.12.2013 XELODA® (CAPECITABIN): RISIKO VON SCHWEREN HAUTREAKTIONEN

Die Firma Roche Pharma AG weist in einem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass während der Behandlung mit Xeloda® (Capecitabin) sehr selten Fälle schwerer Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), aufgetreten sind, die in manchen Fällen tödlich verliefen. Bei Auftreten solcher Reaktionen muss die Behandlung mit Xeloda® sofort abgebrochen und das Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

13.12.2013 TEMOZOLOMID-HALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO VON SCHWERER LEBERTOXIZITÄT

Die betroffenen Firmen weisen in einem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass bei Anwendung von Temozolomid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Leberschäden, einschließlich letalen Leberversagens, berichtet wurden. Die Lebertoxizität kann auch erst mehrere Wochen nach Beginn der Behandlung (evtl. noch später, ggf. erst nach Absetzen von Temozolomid) auftreten. Daher sollten die Leberwerte zu festgelegten Zeitpunkten bestimmt werden, die im Rote-Hand-Brief erläutert werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

13.12.2013 OCTAGAM® (NORMALES IMMUNGLOBULIN VOM MENSCHEN, IVIG): WIDERRUF VON CHARGENFREIGABEN

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat am 10.12.2013 die Freigaben von zwei Chargen Octagam 10% mit der Bezeichnung Ch.-B.: A328Y858A und Ch.-B.: B3388858A widerrufen. Der Widerruf der Chargenfreigabe erfolgte wegen des gehäuften Auftretens von Unverträglichkeitsreaktionen (Hypersensitivität), die dem Hersteller nach der Verabreichung der benannten Chargen gemeldet wurden. Auf eine Anordnung des Rückrufes konnte verzichtet werden, da die Firma Octapharma den Rückruf eigenverantwortlich durchführt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

09.12.2013 ICLUSIG® (PONATINIB): RISIKO FÜR GEFÄSSVERSCHLÜSSE

Der Zulassungsinhaber ARIAD Pharma Ltd. informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko für Gefäßverschlüsse unter Therapie mit Ponatinib. Das Arzneimittel kann unter Einhaltung der zugelassenen Indikationen weiterhin verwendet werden, allerdings ist dabei erhöhte Vorsicht geboten. Der pharmazeutische Unternehmer empfiehlt, Ponatinib bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte nicht zu verwenden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt. Weitere Informationen siehe Neues in Kürze, Seite 22.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.12.2013 DICLOFENAC-HALTIGE ARZNEIMITTEL: KARDIOVASKULÄRE RISIKEN

Nach Abschluss des auf der Grundlage von Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführten europäischen Risikobewertungsverfahrens hat die Europäische Kommission basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und auf dem Beschluss der Koordinierungsgruppe CMD(h) am 25.09.2013 entschieden, die Fach- und Gebrauchsinformation für die Zulassungen Diclofenac-haltiger Arzneimittel an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Bescheid vom 04.12.2013 diese Textanpassungen angeordnet. Zur Minderung kardiovaskulärer Risiken unter der Therapie mit Diclofenac-haltigen Arzneimitteln enthalten die Produktinformationen nun eine aktualisierte Gegenanzeige für Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung. Darüber hinaus sollen Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren, wie etwa Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Rauchen, Diclofenac nur nach sorgfältiger Abwägung anwenden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

03.12.2013 EFIENT® (PRASUGREL): ERHÖHTES RISIKO SCHWERWIEGENDER BLUTUNGEN BEI PATIENTEN MIT INSTABILER ANGINA PECTORIS (UA/NSTEMI), DIE EFIENT® VOR EINER DIAGNOSTISCHEN KORONARANGIOGRAFIE ERHALTEN

Die Firmen Lilly und Daiichi Sankyo informieren in einem Rote-Hand-Brief über ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (UA/NSTEMI), die das Arzneimittel vor einer diagnostischen Koronarangiografie erhalten. Sie empfehlen, bei diesen Patienten, bei denen die Koronarangiografie innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der perkutanen Koronarintervention (PCI) zu verabreichen, um das Risiko von Blutungen zu minimieren. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer kürzlich abgeschlossenen klinischen Studie bei NSTEMI-Patienten.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

02.12.2013 NUMETA G13 % E UND G16 % NÄHRLÖSUNGEN: RUHEN DER ZULASSUNG BZW. ÄNDERUNG DER FACH- UND GEBRAUCHSINFORMATION AUFGRUND DES RISIKOS EINER HYPERMAGNESIÄMIE

Nach Abschluss des EU-Risikobewertungsverfahrens hat die Koordinierungsgruppe CMD(h) auf Empfehlung des PRAC der EMA am 18.09.2013 entschieden, die Zulassung von Numeta G13 % E ruhen zu lassen. Für Numeta G16 % E wurde festgestellt, dass angesichts der verfügbaren Sicherheitsdaten das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur dann weiterhin positiv ist, wenn zusätzliche Warnhinweise zur Hypermagnesiämie in die Produktinformationen aufgenommen werden. Für das Arzneimittel Numeta G16 % E wurden außerdem ein revidierter Risiko-Management-Plan (RMP) und eine prospektive, nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudie (Post-Authorisation Safety Study, PASS) beauftragt, um die Magnesiumspiegel in reifen Neugeborenen und Kindern bis zu zwei Jahren weitergehend zu bewerten. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Bescheid vom 21.11.2013 diese Maßnahmen angeordnet.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.11.2013 KETOCONAZOLHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG: WIDERRUF DER ZULASSUNG AUFGRUND HEPATOTOXISCHER EFFEKTE

Das BfArM widerruft die Zulassung ketoconazolhaltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung wegen des Risikos für das Auftreten hepatotoxischer Effekte. Der Widerruf erfolgt aufgrund der Empfehlung der EMA nach einem EU-Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG, für ketoconazolhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung, die Genehmigungen des Inverkehrbringens aufgrund der ungünstigen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auszusetzen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

19.11.2013 ONCASPAR®-INJEKTIONS-LÖSUNG (PEGASPARAGINASE): MÖGLICHER QUALITÄTSMANGEL

Die Firma Sigma-Tau Arzneimittel GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass einzelne Behälter verschiedener Chargen feine Risse aufweisen, die zu einer Undichtigkeit führen können (vermutete Inzidenz: eine in 5.000 Injektionsflaschen). Durch die feinen Risse ist die Möglichkeit einer mikrobiellen Kontamination der Lösung gegeben, die ein Infektionsrisiko für Patienten darstellen kann. In Fällen, in denen eine Alternativbehandlung nicht zur Verfügung steht und die Behandlung mit Oncaspar®-Injektionslösung zwingend indiziert ist, sollten die betroffenen Chargen nur im Einzelfall unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

19.11.2013 PIXUVRI® 29 MG PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONS-LÖSUNG (PIXANTRON): RISIKO VON DOSIERUNGSFEHLERN

Die Firma CTI Life Sciences Limited in Großbritannien weist in einem Informationsbrief darauf hin, dass bei Anwendung von Pixuvri® (Wirkstoff Pixantron) ein Risiko für Dosierungsfehler besteht, da die in der EU empfohlene Dosis im Vergleich zu einigen Studien und Veröffentlichungen anders angegeben ist. Die in der europäischen Fachinformation empfohlene Dosis beträgt 50 mg/m² und bezieht sich auf die Wirkstoffbase (Pixantron).

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb