

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 3 | September 2021

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz in Deutschland und Europa 03

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Überprüfung des Leukämierisikos bei der Behandlung der Beta-Thalassämie mit dem Gentherapeutikum Zynteglo® – europäisches Risikoverfahren (Referral Procedure, Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004) 04

Pharmakovigilanz-Inspektionen und Besonderheiten in Zeiten der Pandemie 10

Aktuelles aus dem BfArM – die Sondersitzung 2021 des Sachverständigen-Ausschusses (SVA) für Verschreibungspflicht 18

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2021 26

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 28

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 39

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

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 ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



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)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

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, männliche und diverse 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 Gewebezubereitungen, 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 Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.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 an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

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/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz in Deutschland und Europa //

Liebe Leserinnen und Leser,

die letzten Monate haben gezeigt, wie wichtig eine funktionierende Pharmakovigilanz ist. Das Zusammenspiel zwischen den nationalen Arzneimittelbehörden – in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in Amsterdam ist dabei von zentraler Bedeutung. Dreh- und Angelpunkt ist hierbei der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), in dem Vertreterinnen und Vertreter der nationalen Behörden – so auch aus Deutschland – mit allen Fragen zur Arzneimittelsicherheit betraut sind.

In der zurückliegenden Zeit hat sich der PRAC mit einer Vielzahl von Fragestellungen zu Arzneimittelrisiken beschäftigt und nach eingehender Bewertung entsprechende Empfehlungen ausgesprochen. Im Vordergrund standen hierbei mögliche neue Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der Impfstoffe gegen COVID-19, die auch in Fachkreisen und der Öffentlichkeit umfangreich diskutiert werden. Darüber hinaus befasste sich der PRAC aber auch mit anderen Themen. Beispielsweise wurde im Februar 2021 ein Risikobewertungsverfahren zu Amfepramon, einem Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Übergewicht, eingeleitet, um das mögliche Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie in den kommenden Monaten weiter zu diskutieren.

Die Delegierten aus BfArM und PEI sind aktiv an den Diskussionen im PRAC beteiligt und übernehmen mit ihren jeweiligen Behörden für eine Vielzahl von Fragestellungen die Federführung bei der wissenschaftlichen Bewertung. Die Vertreterin des PEI ist hierbei als ausgewiesene Expertin für Impfstoffe in den europäischen Diskussionen sehr gefragt und kann zudem vielfältige Erfahrungen aus Deutschland als bevölkerungsreichstem Land der Europäischen Union in den Diskurs einbringen.

Dass das deutsche Engagement von den europäischen Kolleginnen und Kollegen sehr gewürdigt wird, zeigt sich auch daran, dass der Vertreter des BfArM im PRAC als Vice-Chair für weitere drei Jahre bestätigt wurde. Die Delegierten aus BfArM und PEI werden dabei von einer Vielzahl von weiteren Expertinnen und Experten aus den beiden Behörden tatkräftig unterstützt. Nur gemeinsam gelingt es uns, sowohl national in Deutschland wie auch auf europäischer Ebene die Arzneimittelsicherheit im Interesse der Patientinnen und Patienten bzw. Anwenderinnen und Anwender zu gewährleisten.

Prof. Dr. Klaus Cichutek und Prof. Dr. Karl Broich

// Überprüfung des Leukämierisikos bei der Behandlung der Beta-Thalassämie mit dem Gentherapeutikum Zynteglo® – europäisches Risikoverfahren (Referral Procedure, Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004) //

S. MÜLLER

C.J. BUCHHOLZ

M. FUNK

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

FAZIT

Aufgrund von Leukämiefällen nach der Behandlung von Patienten mit einer Sichelzellerkrankung mit einem Gentherapeutikum, das den gleichen lentiviralen Vektor wie das zur Therapie der Beta-Thalassämie zugelassene Arzneimittel Zynteglo® nutzt, wurde das Risiko einer Insertionsonkogenese bei der Verwendung dieses lentiviralen Vektors BB305 LVV diskutiert. Nach eingehender Bewertung der eingereichten Unterlagen, in denen die unterschiedlichen Aspekte einer möglichen Insertionsonkogenese untersucht wurden, kamen die Mitglieder des Ausschusses für Risikobewertung innerhalb der Pharmakovilanz (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) und des Ausschusses für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zu dem Schluss, dass die entstandenen Leukämieerkrankungen nicht durch den lentiviralen Vektor ausgelöst wurden. Als wesentliche Ursachen werden das myeloablative Therapieregime sowie eine bereits bestehende Prädisposition bedingt durch die Sichelzellerkrankung angesehen.

DARSTELLUNG DES ZU BEWERTENDEN RISIKOS

Bei dem Präparat Zynteglo®, einem Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – Arzneimittel für neuartige Therapien, ATMP), werden patienteneigene Blutstammzellen (autologe CD34⁺-Zellen) gentechnisch verändert. Ziel der Behandlung ist die Korrektur des genetischen Defektes, der bei einer Beta-Thalassämie zur Synthese nicht ausreichend funktionsfähigen Hämoglobins führt. Mit Hilfe eines lentiviralen Vektors wird eine funktionstüchtige Genvariante, das Beta-A-T87Q-Globin-Gen, in die Zellen des Patienten eingeschleust und somit die Produktion ausreichender Mengen von funktionstüchtigem Hämoglobin durch die modifizierten Zellen ermöglicht.

Zynteglo® (betibeglogene autotemcel) hat im Mai 2019 eine bedingte und jährlich zu erneuernde EU-Zulassung (conditional marketing authorisation) erhalten. Die Behandlung ist beschränkt auf Patienten ab zwölf Jahren mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie, für die kein passender HLA-identischer Geschwister-Stammzellspender zur Verfügung steht und bei denen eine Non-Beta-0/ Beta-0-Mutation vorliegt.

Der gleiche lentivirale Vektor, der für Zynteglo® verwendet wird, kommt auch bei dem Prüfpräparat bb1111 zum Einsatz, das zur Behandlung der Sichelzellanämie eingesetzt werden soll und dessen Wirksamkeit zurzeit in klinischen Prüfungen untersucht wird. Beide Gentherapeutika werden vom gleichen pharmazeutischen Unternehmer hergestellt.

2018 entwickelte ein männlicher Patient mit Sichelzellanämie, der im Rahmen einer Studie mit dem Prüfpräparat bb1111 behandelt worden war, ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), das im weiteren Verlauf in eine akute myeloische Leukämie überging. Anfang 2021 trat auch bei einer Studienpatientin

eine akute myeloische Leukämie auf. Kurz darauf wurde bei einer weiteren Patientin ebenfalls die Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms gestellt, die sich jedoch nicht bestätigte. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden in der betroffenen Studie HGB-206 insgesamt 44 Patienten behandelt.

Bei den 63 Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie, die in einer klinischen Studie mit Zynteglo® behandelt worden sind, trat hingegen in keinem Fall eine leukämische Erkrankung auf. Außerhalb klinischer Prüfungen (nach der Zulassung) wurde bisher ein 13-jähriger Junge mit Zynteglo® behandelt. Nach Angaben der Firma wurden bei der Behandlung keine schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen gemeldet. Der Hämoglobinwert liegt bis zum jetzigen Zeitpunkt stabil über 11,0 g/dl, sodass bisher keine weiteren Gaben von Erythrozytenkonzentraten erforderlich waren.

Aufgrund der dokumentierten Leukämiefälle nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat bb1111 wurde das Risiko einer Insertionsonkogenese bei der Verwendung des lentiviralen Vektors BB305 LVV diskutiert. Da dieser Vektor auch zur Herstellung von Zynteglo® verwendet wird, leitete der PRAC in enger Zusammenarbeit mit Experten des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT) ein Referral-Verfahren nach Art. 20 ein. In diesem Verfahren sollte überprüft werden, ob ein vergleichbares Risiko bei der Behandlung mit Zynteglo® wie bei der Behandlung mit dem Prüfpräparat bb1111 besteht, sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gentherapeutischen Behandlung einer Beta-Thalassämie neu bewertet werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher sofort nach dem Auftreten des zweiten Leukämiefalles bis zur endgültigen Klärung der möglichen Ursache die Vermarktung von Zynteglo® ausgesetzt.

HINTERGRUND

Um das Risiko einer Insertionsonkogenese bei der Verwendung des lentiviralen Vektors BB305 LVV bewerten zu können, müssen sowohl das erhöhte Risiko aufgrund der bestehenden Grunderkrankung berücksichtigt werden wie auch das Risiko, das durch die Gabe gentechnisch modifizierter Stammzellen bestehen könnte.

Hämoglobinopathien

Hämoglobinopathien gehören mit einem Anteil von sieben Prozent in der Weltbevölkerung zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten der Weltbevölkerung. Die beiden Hauptgruppen der Hämoglobinopathien bilden die Thalassämie-Syndrome und die Hämoglobinstrukturvarianten (anomale Hämoglobine), wie z. B. die Sichelzellerkrankheit. Die häufigsten Thalassämien sind die Alpha- und Beta-Thalassämien, die wichtigsten anomalen Hämoglobine sind HbS, HbE und HbC. Es gibt jedoch zahlreiche Subtypen und Kombinationsformen in jeder der Gruppen.¹ Die Patienten beider Hämoglobinopathien leiden unter unterschiedlichen Schweregraden einer hypochromen Anämie. Bei der Sichelzellerkrankheit kommt es bei abnehmendem Sauerstoffpartialdruck zu sichelzellartigen Verformungen der Erythrozyten, zu Gefäßverschlüssen und Hämolyse, somit zu einer Sichelzellkrise.

Die aktuelle Standardtherapie der schweren Beta-Thalassämieformen besteht in einer lebenslangen Transfusionstherapie in Kombination mit einer Eisenchelator-Therapie, die eine Elimination des bei der Transfusionstherapie anfallenden überschüssigen Eisens bewirken soll. Auch bei einer adäquaten Transfusionstherapie führen Funktionseinschränkungen aller lebenswichtigen Organe wie Niere (Glomerulonephritis-/sklerose), Leber (Eisenspeicherkrankheit) und Herz (Kardiomyopathie durch Eisenüberladung) zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung.^{2,3} Bei schweren Thalassämieformen wird daher eine frühzeitige Stammzelltransplantation bevorzugt durch einen HLA-identischen Geschwisterspender angestrebt, um die Manifestation von Organschäden zu verhindern.

Die Standardtherapie der Sichelzellkrankheit ist eine frühzeitige Therapie mit Hydroxycarbamid/Hydroxyurea, Antibiotikaphylaxe sowie regelmäßigen Transfusionen zur Reduktion der Häufigkeit der Sichelzellkrisen durch Reduktion der Hämolyseaktivität⁴, begleitet von einer adäquaten Schmerztherapie. Auch hier wird als alternativer (kurativer) Therapieansatz eine frühzeitige Stammzelltherapie empfohlen.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine klonale Neoplasie der Myelopoese, ausgelöst durch pathologische klonale Proliferation aus dem Progenitor-Zellpool CD34⁺/CD38⁺ oder dem Stammzellpool, der zu einer Depletion der gesunden Hämatopoese führt. Der Altersmedian des Erkrankungsgipfels liegt bei 72 Jahren und die Häufigkeit bei 3,7/100.000 Einwohnern (Onkopedia-Leitlinie). Risikofaktoren sind Expositionen gegenüber ionisierender Strahlung und Zytostatika (Alkylantien). Letztere Kausalität ist insbesondere charakterisiert durch Chromosomenaberrationen der Chromosomen 5 und 7 (Monosomie). Das Rauchen stellt einen weiteren Risikofaktor dar.

Die AML hat nicht selten einen Zusammenhang mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik.⁵ Dies trifft insbesondere für Patienten in bestimmten genetisch definierten Subgruppen zu.⁶

Risikofaktoren für die Entwicklung einer AML bei Patienten mit einer Sichelzellkrankheit bzw. Beta-Thalassämie

Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung hämatopoetischer Neoplasien haben.^{7,8} Das Risiko ist für leukämische Erkrankungen (myelodysplastische Syndrome und akute myeloische Leukämie) je nach untersuchter Kohorte und Land etwa vier- bis zehnfach (bei Frauen der Altersgruppe 15–39 Jahre insbesondere für AML) erhöht verglichen mit der Normalbevölkerung. Für Thalassämie-Patienten ist dieses Risiko um das Vier- bis Fünffache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht.^{9,10}

Die Ursachen dieser Prädisposition für hämato-onkologische Erkrankungen wie auch für einige solide Karzinome sind multifaktoriell. Wesentliche Faktoren für hämatopoetische Neoplasie sind für beide Patientengruppen die chronische Entzündungssituation, die hohe Eisenbelastung durch vermehrte Transfusionen¹¹ (Beta-Thalassämie) und insbesondere die erhöhte Zellproliferationsrate und der beschleunigte Zellabbau (Sichelzellkrankheit⁸). Für Sichelzellpatienten kommt als mögliches zusätzliches Risiko noch die Therapie mit Hydroxycarbamid bzw. Hydroxyurea hinzu, dessen Rolle in der Onkogenese jedoch kontrovers diskutiert wird. Bei den Thalassämiepatienten mit regelmäßigen Transfusionen spielt auch die unter der Therapie zunehmende Eisenüberladung eine wesentliche Rolle.

Erhöhtes Risiko nach Präkonditionierung

Bei beiden Patientengruppen ist vor der Therapie mit bb1111 (Sichelzellkrankheit) und Zynteglo® (Beta-Thalassämie) eine myeloablative Therapie (Präkonditionierung) vor der Re-Transplantation der genetisch modifizierten hämatopoetischen Stammzellen erforderlich. Diese Myeloablation erfolgt mit Chemotherapeutika aus der Gruppe der Alkylantien, die alle onkogenes/kanzerogenes Potenzial besitzen. Bei der Therapie mit bb1111 bzw. Zynteglo® wird hierzu Busulfan eingesetzt, das die International Agency for Research on Cancer (IARC) eindeutig als Kanzerogen klassifiziert hat, das bei Menschen akute myeloische Leukämie hervorrufen kann.¹²

Hintergrund lentiviraler Vektor

Lentivirale Vektoren, abgeleitet vom humanen Immundefizienzvirus (HIV), sind in der Gentherapie zur genetischen Modifikation von hämatopoetischen Stammzellen weit verbreitet. Sie integrieren das therapeutische Gen in das Genom der Stammzelle, sodass alle von der Stammzelle abgeleiteten Zellen des hämatopoetischen Systems ebenfalls die Modifikation tragen und das therapeutische Gen exprimieren. Um unerwünschte genetische Aberrationen, bedingt durch die Insertion des Vektors in das Genom, zu unterbinden, tragen die lentiviralen Vektoren, so auch der Vektor für Zynteglo®, Deletionen (sogenannte SIN-Konfiguration) in ihren „long terminal repeats“ (LTRs). Dadurch soll das Anschalten von Genen in der Nachbarschaft der chromosomalen Insertionsstelle verhindert werden. Tatsächlich hatten retrovirale Vektoren ohne diese Modifikationen in den LTRs in klinischen Studien zur Behandlung der schweren Immundefizienz (X-SCID) oder des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) bei einigen Patienten zur Insertionsonkogenese mit nachfolgender Leukämieentstehung geführt. Seit die beschriebenen LTR-Modifikationen in die Vektoren eingeführt worden waren, hat sich das Risiko für diese Nebenwirkung erheblich verringert.

EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

In seiner Funktion als PRAC-Rapporteur für Zynteglo® erarbeitete das Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit dem Ausschuss für Neuartige Therapien, CAT, eine umfangreiche Fragenliste zur Klärung des Sachverhaltes, die der pharmazeutische Unternehmer beantworten musste. Im Wesentlichen wurde der pharmazeutische Unternehmer gebeten, weiterführende Informationen zur Verfügung zu stellen bzw. die folgenden Fragen zu beantworten:

- Übersicht über alle bekannten Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML)/myelodysplastischem Syndrom (MDS)
- Darstellung des klinischen Verlaufs und der Diagnostik aller AML-/MDS-Fälle
- Darstellung der Herstellungs- und Qualitätsaspekte des Gentherapeutikums
- Kontrolle von Therapieerfolg und Therapiekomplikation
- Wissenschaftliche Aspekte und Eigenschaften des lentiviralen Vektors
- Bewertung des Risikos einer Insertionsonkogenese
- Genetische Aspekte möglicher Driver-Mutationen
- Vorschläge zu möglichen Risikominimierungsmaßnahmen

ZUSAMMENFASSUNG DER ANTWORT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

In seiner Bewertung verweist der pharmazeutische Unternehmer auf veröffentlichte Studiendaten, mit denen eine erhöhte Rate onkologischer Erkrankungen bei Patienten mit Hämoglobinopathien (insbesondere Patienten mit einer Sichelzellerkrankung) belegt wird. Ergänzend wurden die folgenden Risikofaktoren und Aspekte dargestellt:

- Aufgrund der geringeren Zellzahl (bedingt durch die initiale Gewinnung der Stammzellen aus Knochenmark) kam es bei einem Patienten auch nach der Transplantation zu einer andauernden hämatopoetischen Stresssituation des Knochenmarks mit fortbestehenden hohen Proliferationsraten malformierter Sichelzellen sowie einem Proliferationsstress durch das Engraftment des Transplantats.
- Hinweis auf die onkogene Wirkung der myeloablativen Konditionierung mit Busulfan (betrifft beide Gruppen gleichermaßen).

- Keine wissenschaftlichen Hinweise, die belegen, dass der lentivirale Vektor (LVV) der Auslöser für die beiden AML-/MDS-Fälle ist: insbesondere keine replikativen Eigenschaften, da Selbstinaktivierungssequenz eingebaut wurde.
- Keine wissenschaftlichen Hinweise, die belegen, dass die Integrationsstelle des LV-Vektors im VAMP4-Locus ein Treiber der Onkogenese sein könnte, da keine Funktion bei der Zellzykluskontrolle.
- Mit Ausnahme der AML-Patientin kein Nachweis eines dominanten Stammzellklons bei Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer schlägt daher folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor:

- Aktualisierung des Schulungsmaterials für Zynteglo®, um auf die aufgetretenen Fälle bei den Sichelzellpatienten hinzuweisen.
- Durchführung der Integrationsstellenanalyse (ISA) in kürzeren Intervallen sowohl in der laufenden REG-501-Studie für kommerziell behandelte Patienten als auch für die LTF-303-Studie (Langzeit-Follow-up der klinischen Studien).
- Kürzere Intervalle der ISA-Analyse für kommerziell behandelte Patienten im Rahmen der REG-501-Langzeit-Register-Studie (einmal jährlich über den gesamten 15-Jahreszeitraum, vorher nach fünf Jahren nur noch bei begründetem Verdacht).

PRAC-ASSESSMENT

Der PRAC stützte sich in seiner Bewertung auf die vorliegenden (Studien-) Daten, Literaturrecherchen sowie die Antworten des pharmazeutischen Unternehmers.

Zwei Studienpatienten mit einer Sichelzellkrankheit erkrankten 5,5 Jahre (im Mittel) nach der Therapie mit bb1111 an einer akuten myeloischen Leukämie. Bei der Behandlung mit Zynteglo® traten bisher keine vergleichbaren Fälle auf. Zur Herstellung der Studiensubstanz bb1111 und Zynteglo® wird der gleiche lentivirale Vektor verwendet. Es handelt sich um einen HIV-1-basierten lentiviralen Vektor der dritten Generation, der keine replikativen Eigenschaften besitzt und in den eine Selbstinaktivierungssequenz (SIN) eingefügt wurde.

Bei einer der beiden Patientinnen mit AML konnte jedoch eine Integration des lentiviralen Vektors in den transduzierten Blasten nachgewiesen werden. Es wurde vermutet, dass ein Zellklon der transduzierten Blasten eine wesentliche Bedeutung bei der AML-Entstehung hatte. Daher sollte geklärt werden, ob der lentivirale Vektor oder andere Mechanismen eine klonale Hämatopoese ausgelöst haben. Diese Frage konnte nicht abschließend beantwortet werden, es ist jedoch davon auszugehen, dass der lentivirale Vektor nicht der Treiber für die Entstehung der AML war. Wahrscheinlicher ist, dass das tumorauslösende Agens zufällig eine Zelle mit genetischer Insertion getroffen hatte und in der Folge zu deren unkontrollierter Zellproliferation führte. Zudem liegt die Insertionsstelle in einem Gen (VAMP4), für das kein onkogenes Potenzial beschrieben wurde, und es konnte keine Überexpression anderer benachbarter Gene gefunden werden. Schließlich wurde die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers geteilt, dass eine permanente Proliferation im Knochenmark (bedingt durch die Grunderkrankung) und eine chronische Entzündungssituation die Expansion des Zellklons begünstigt haben könnten.^{13, 14}

Der PRAC kam zu der abschließenden Bewertung, dass ein Auftreten myeloischer Leukämien in der Studienpopulation der Sichelzellpatienten durch Faktoren ausgelöst wurde, die nicht mit dem eingesetzten lentiviralen Vektor in Verbindung stehen. Das Entstehen der Leukämie lässt sich hinreichend erklären durch das erhöhte Risiko für maligne hämatologische Erkrankungen aufgrund der Sichelzellerkrankung, durch den Einsatz alkylirender Substanzen im Rahmen der Myeloablation sowie durch eine Begüns-

REFERENZEN

1. Kohne E: Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011; 108(31-32):532-540
2. Bonifazi F et al.: Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. Curr Med Res Opin. 2017;33:1525-1533
3. Betts M et al.: Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent beta-thalassemia. Clin Ther. 2020;42(2):322-337.e2
4. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie A-WMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“. 2. Auflage vom 2. Juli 2020
5. Weinberg OK et al.: Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood. 2009;113:1906-1908
6. Wörmann B et al.: Onkopedia-Leitlinie der DGHO zu AML-Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Januar 2021
7. Brunson A et al.: Increased risk of leukemia among sickle cell disease patients in California. Blood. 2017;130(13):1597-1599
8. Seminog O et al.: Risk of individual malignant neoplasms in patients with sickle cell disease: English national record linkage study. J R Soc Med. 2016;109(8):303-309
9. Halawi R et al.: A higher prevalence of hematologic malignancies in patients with thalassemia: Background and culprits. Am J Hematol. 2017; 92:414-416
10. Chung WS et al.: Thalassemia and risk of cancer: a population-based cohort study. J Epidemiol Community Health. 2015;69(11):1066-1070
11. Torti SV et al.: Iron and Cancer. Annu Rev Nutr. 2018;38:97-125
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Pharmaceuticals volume 100 A A review of human carcinogens. 2012

tigung der oligoklonalen Entwicklung des Transplantats durch den primären Herstellungsprozess (der Herstellungsprozess wurde im Laufe der Studie weiterentwickelt und optimiert).

Da bisher unter der Therapie mit Zynteglo® in der Studienpopulation (nach der Zulassung wurde erst vor Kurzem ein Patient behandelt) kein Fall einer myeloischen Leukämie oder anderer Tumorerkrankungen aufgetreten ist und sich die beiden Populationen hinsichtlich ihrer Risikoprofile deutlich unterscheiden, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zynteglo® durch den PRAC unverändert positiv bewertet.

RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN

Aufgrund der abschließenden PRAC-Bewertung beschränken sich die Maßnahmen für Zynteglo® auf kleine Ergänzungen der Fachinformation, des Schulungsmaterials und des Risiko-Management-Plans (RMP).

Änderungen der Fachinformation:

- Bei der Langzeitüberwachung maligner Neuerkrankungen wird zusätzlich zur Leukämie und zum Lymphom explizit das **myelodysplastische Syndrom** erwähnt.
- Während der ersten 15 Jahre nach der Behandlung zur Kontrolle für hämato-onkologische Erkrankungen muss **mindestens** einmal jährlich eine komplette Untersuchung des Blutbildes durchgeführt werden.

Änderungen des Schulungsmaterials:

- Das onkogene Risiko der myeloablativen Vorbehandlung muss explizit erwähnt werden, inklusive des Verweises auf das Statement der International Agency for Research on Cancer (IARC) zu Busulfan.

Änderungen des Risikomanagementplans (RMP):

- Veränderungen, welche die Frequenz des Langzeitmonitorings durch Integrationsseitenanalysen (ISA) betreffen, werden auch in das REG-501-Protokoll für die kommerziell behandelten Patienten (einmal jährlich) und in das Protokoll der klinischen Langzeit-Follow-Up-Studie LTF-303 (sechs-monatlich) aufgenommen.

Da das Risiko einer Insertionsonkogenese und die Bedeutung der langfristigen Überwachung der Patienten bereits vorher in den Abschnitten 4.4 und 4.8 genannt worden ist, gibt es hier keinen Änderungsbedarf.

Es wurden lediglich kleinere sprachliche Änderungen vorgenommen, um die Behandler stärker zu sensibilisieren, insbesondere im Hinblick auf die Überwachung nach der Therapie.

// Pharmakovigilanz-Inspektionen und Besonderheiten in Zeiten der Pandemie //

K. STEPHAN

K. SHERWOOD

P. TEKLENBURG-TODT

(BfArM)

Inhaber von Zulassungen für Humanarzneimittel müssen gesetzliche Verpflichtungen zur Pharmakovigilanz gem. § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG einhalten. Dies wird im Rahmen von Pharmakovigilanz(PV)-Inspektionen in Deutschland durch die Bundesoberbehörden überprüft.

Da bei PV-Inspektionen nicht immer zwingend eine Besichtigung der Unternehmensräumlichkeiten, Produktionsstätten etc. erforderlich ist, wurden diese Inspektionen während der Pandemie nicht ausgesetzt, sondern es wurden gut vorbereitete, IT-gestützte Remote(Fern)-Inspektionen als geeignet angesehen, das PV-System und die Compliance der Zulassungsinhaber bewerten zu können. Die Erfahrung zeigt, dass in vielen Fällen mit sorgfältiger Vorbereitung, guter IT-Anbindung und Bereitschaft auf beiden Seiten ein PV-System gleichwertig zu Vor-Ort-Inspektionen remote inspiziert werden kann.

Gerade in jüngster Zeit werden die Vorteile von Remote-Inspektionen diskutiert:

- geeignet in Krisenzeiten (Pandemien, unsichere politische Lage)
- umweltfreundlich, oft zeit- und ressourcensparend

Jedoch sollte risikobasiert, z. B. bei kritischen Zulassungsinhabern, d. h. solchen mit erkennbar unzureichender Compliance schon bei Routineabläufen, eine Vor-Ort-Inspektion durchgeführt werden, wenn die pandemische und die politische Situation dies zulassen.

Neben Vor-Ort- und Remote-Inspektionen gibt es auch In-House-Inspektionen (im BfArM).

Aufgrund der vielen verwendeten Abkürzungen werden diese am Ende des Beitrags in Tabelle 5 aufgeführt.

HINTERGRUND

Alle Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln sind gemäß § 63 b AMG, Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 21 Absatz 1 der Verordnung (EU) 726/2004 verpflichtet, Pharmakovigilanz-Pflichten zu beachten. Zu diesen Pharmakovigilanz-Pflichten gehören u.a.

- die Einrichtung und das Betreiben eines Pharmakovigilanz-Systems
- die Beauftragung eines Stufenplanbeauftragten
- die wissenschaftliche Auswertung sämtlicher Informationen
- die Prüfung von Möglichkeiten zur Risikominimierung und -vermeidung
- das unverzügliche Ergreifen von Maßnahmen zur Risikominimierung und -vermeidung, sofern erforderlich
- die Ermittlung von Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln überprüfen das BfArM bzw. das PEI im Auftrag der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) als Supervisory Authority die Einhaltung der Pharmakovigilanz-Pflichten durch den Zulassungsinhaber (Artikel 18 Absatz 3 und Artikel 19 Absatz 1 der Verordnung (EU) 726/2004). Bei national zugelassenen Arzneimitteln (einschließlich Zulassungen aus MRP- und DCP-Verfahren) überwachen diese beiden Bundesoberbehörden als zuständige Behörden die Einhaltung

der Pharmakovigilanz-Pflichten durch den Zulassungsinhaber als sog. Non-CAP-Supervisory Authority. Die rechtliche Grundlage hierzu findet sich in Artikel 111 Absatz 1g und Absatz 8 der Richtlinie RL 2001/83/EG bzw. in § 62 Absatz 6 AMG. Die Duldungs- und die Mitwirkungspflicht des Zulassungsinhabers sind in § 66 Absatz 2 AMG geregelt.

Bei einem Großteil der durchgeführten Inspektionen handelt es sich um Routine-Inspektionen, bei denen in der Regel das gesamte Pharmakovigilanz-System überprüft wird. Davon zu unterscheiden sind die anlassbezogenen Inspektionen (for cause/triggered). Bei diesen Inspektionen handelt es sich um zielgerichtete Inspektionen nach Erkennung eines Anlasses. Sie sind meistens auf spezifische Prozesse oder Produkte beschränkt.

DURCHFÜHRUNG VON PHARMAKOVIGILANZ-INSPEKTIONEN

Eine Inspektion gliedert sich in die folgenden Bereiche:

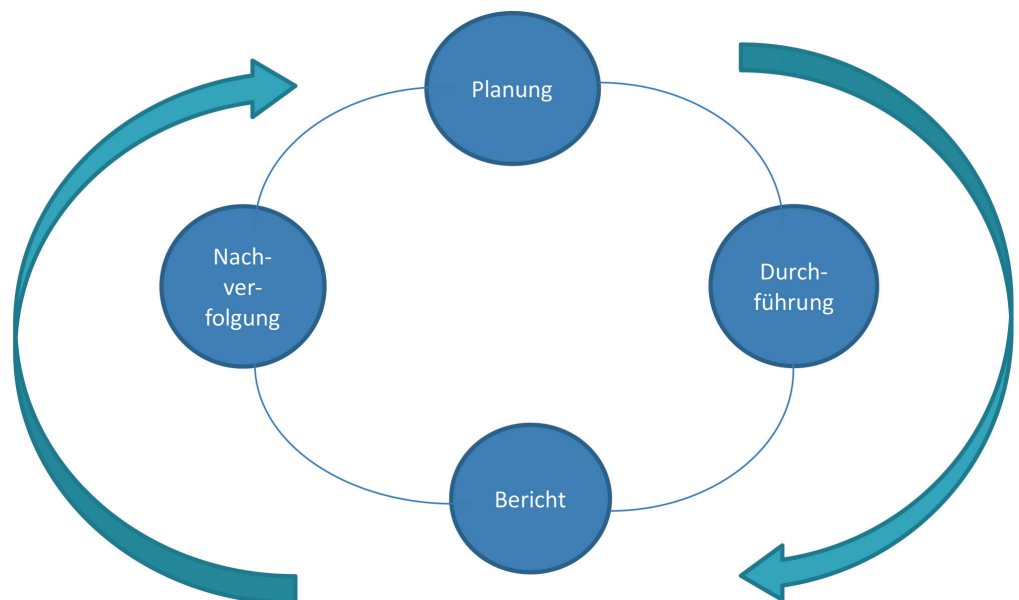


Abbildung 1:
Bereiche der Inspektion

Das BfArM plant seine Pharmakovigilanz-Inspektionen im Herbst des Vorjahres für das komplette nächste Jahr. Dabei werden die individuellen Risikoaspekte der Zulassungsinhaber und ihrer Zulassungen berücksichtigt.

Üblicherweise wird eine Inspektion dem Zulassungsinhaber ca. zwei bis drei Monate vor dem Inspektionstermin ggf. mit dem Hinweis auf eine Remote-Inspektion angekündigt. Zusammen mit der Inspektionsankündigung wird der Zulassungsinhaber aufgefordert, diverse Dokumente zusammenzustellen und der zuständigen Behörde zur Verfügung zu stellen. Auf Basis der eingereichten Dokumentation wird dann die Agenda erstellt, die dem Zulassungsinhaber ca. vier bis acht Wochen vor der Inspektion zugesandt wird. Häufig werden weitere Dokumente kurzfristig angefordert.

Der Umfang der Inspektion ist abhängig von der Art der Inspektion (Systeminspektion oder anlassbezogene Inspektion) und erstreckt sich in aller Regel über einen Zeitraum von ein bis drei Tagen. Eine Inspektion umfasst üblicherweise folgende Bereiche, wobei sich der Fokus je nach Inspektionsart verschieben kann.

Tabelle 1

• Eröffnungsgespräch
• Überblick über die Firma
• Überblick über das Pharmakovigilanz-System
• EU-QPPV & Stufenplanbeauftragter
• Qualitätsmanagementsystem
• Fortbildungssystem
• Datenbanken
• Meldesystem Pharmakovigilanz
• Archivierung
• Studien nach Zulassung
• Verträge
• PSURs
• Literaturrecherche
• Signaldetektion & -evaluierung
• Schnittstellen zu Qualität/GMP/PTC
• Risikomanagement & Kommunikation von Arzneimittelrisiken
• Risikomanagementsystem
• PSMF
• Abschlussbesprechung

Auf Basis der bis zum Ende der Inspektion geführten Gespräche und gesichteten Dokumente werden dem Zulassungsinhaber während der Abschlussbesprechung die im Rahmen der Inspektion festgestellten Mängel mündlich mitgeteilt. Diese werden anschließend im vorläufigen Inspektionsbericht schriftlich festgehalten. Nach dessen Erhalt hat der Zulassungsinhaber Gelegenheit, innerhalb einer vorgegebenen Frist zu den Mängelpunkten Stellung zu nehmen und eine CAPA (korrektive und präventive Maßnahmen) vorzulegen. Dieser vorgelegte CAPA-Plan wird dann erneut durch die Behörde geprüft und bewertet. Anschließend wird ein finaler Inspektionsbericht erstellt und dem Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellt, in dem auch Vorgaben zu möglichen Reinspektionsintervallen gemacht werden. Sofern die Vorlage von Evidenz zu einzelnen CAPA für notwendig erachtet wird, ist dieses im finalen Inspektionsbericht vermerkt. Im Fall von signifikanten (schwerwiegenden und/oder kritischen) Mängeln wird die EMA darüber informiert.

Bis März 2020 wurden die Inspektionen seitens des BfArM in der Regel als Vor-Ort-Inspektionen beim Zulassungsinhaber durchgeführt. In begründeten Einzelfällen, z. B. wenn es sich um eine Reinspektion eines Zulassungsinhabers mit niedrigem Risiko handelte oder wenn die Teilnahme an einzelnen Themenblöcken eines weiteren Kollegen des BfArM erforderlich war, wurden die Inspektionen auch im BfArM als sog. In-House-Inspektionen durchgeführt. In diesen Fällen wurden die seitens des Zulas-

sungsinhabers erforderlichen Mitarbeitenden ins BfArM eingeladen und die Inspektionen im BfArM durchgeführt. Inhaltlich sind beide Inspektionsarten vergleichbar.

Durch die Regelungen im Zusammenhang mit der Pandemie seit Frühjahr 2020 wurden Reisen jeglicher Art kurzfristig unmöglich und das BfArM sah sich gezwungen, innerhalb sehr kurzer Zeit alternative Formen für die Pharmakovigilanz-Inspektionen zu entwickeln, um dem gesetzlichen Auftrag nachkommen zu können. Als einziges Instrumentarium wurde die Remote-Inspektion angesehen. Da die Umstellung in sehr kurzer Zeit erfolgte und auch die Technik zunächst bereitgestellt bzw. erprobt werden musste, fanden die ersten Remote-Inspektionen teilweise nur eingeschränkt mit Videoübertragung und mit telefonischer Unterstützung statt. Mit zunehmender Anzahl der Remote-Inspektionen entwickelten sich Routineprozesse und aufgrund der technischen Voraussetzungen wurde die Videokonferenz mit verschiedenen Anbietern schnell zum Standard.

Im Folgenden ist der derzeit übliche zeitliche Ablauf einer Remote-Inspektion dargestellt (Abbildung 2).

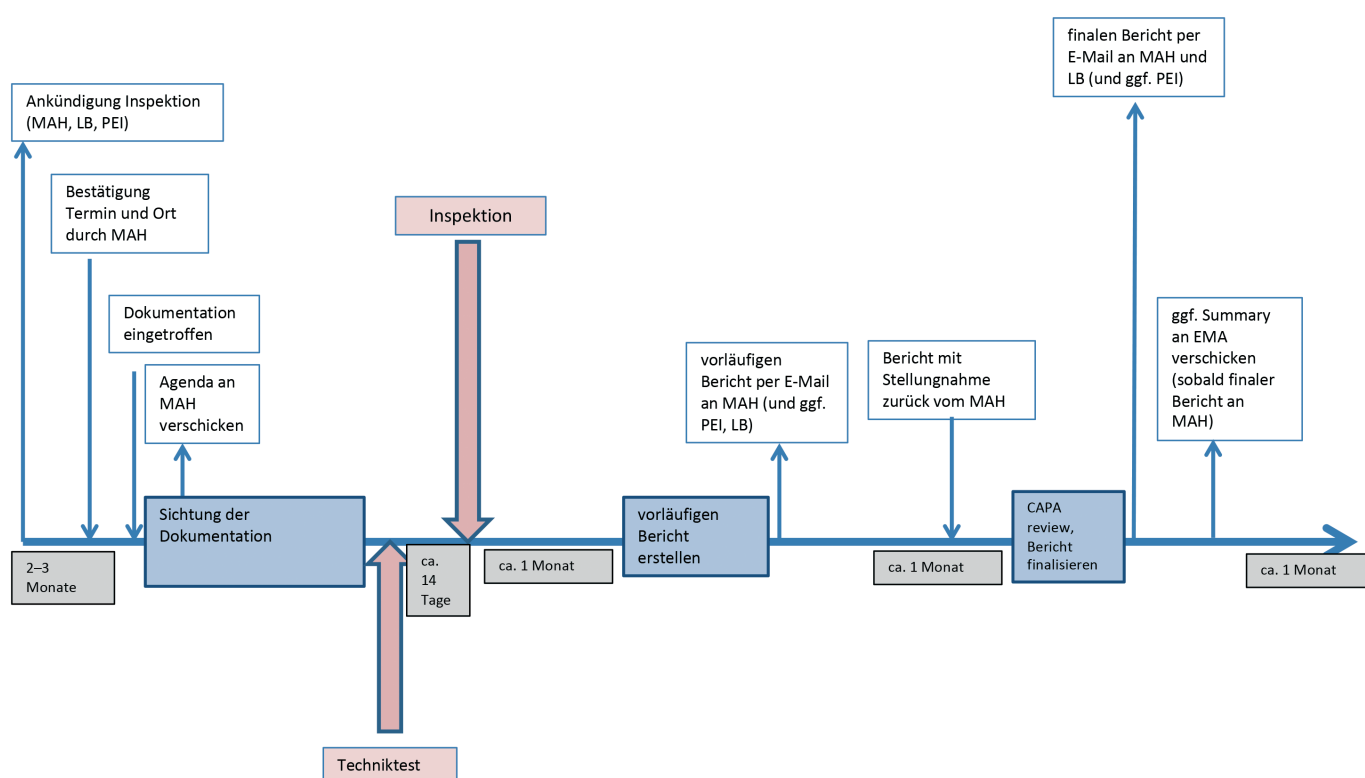


Abbildung 2:
Zeitlicher Ablauf einer Remote-Inspektion im BfArM

Selbstverständlich gibt es Vor- und Nachteile bei Vor-Ort-, In-House- und Remote-Inspektionen, auf die nun aus Sicht des BfArM näher eingegangen werden soll (Tabellen 2 bis 4).

Tabelle 2: Vor- und Nachteile bei Vor-Ort-Inspektionen

Vor-Ort-Inspektionen Vorteile	Vor-Ort-Inspektionen Nachteile
einfacheres persönliches Gespräch, auch nonverbale Kommunikation möglich	zum Teil aufwendige Reiseplanung
keine technischen Hürden bei der Kommunikation	klimaschädigend durch Anreise
Dokumente oder Datenbanken können in Zweifelsfällen gemeinsam angesehen werden	verzögerter Beginn durch Verspätungen bei der Reise
einfaches Ansehen eines Arbeitsplatzes in der Regel möglich	teilweise lange Reisezeiten
Ansehen eines Archivs im Einzelfall, sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden	Reisekosten
kurzfristige Teilnahme von zunächst für die Inspektion nicht vorgesehenen Mitarbeitenden des Zulassungsinhabers, wenn vor Ort.	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den Zulassungsinhaber im Vorfeld, Anwesenheit vor Ort, ggf. aufwendige Anreise
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können
	schwere Verständlichkeit der Gespräche z. T. bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland per Telefon oder Video

Tabelle 3: Vor- und Nachteile bei In-House-Inspektionen

In-House-Inspektionen Vorteile	In-House-Inspektionen Nachteile
einfacheres persönliches Gespräch, auch nonverbale Kommunikation möglich	intensive Vorbereitung der In-House-Inspektion (Räume, Technik)
keine technischen Hürden bei der Kommunikation	eventuell verzögerter Beginn durch Verspätungen bei der Reise der Mitarbeitenden des Zulassungsinhabers
gemeinsame Betrachtung von Dokumenten oder Datenbanken in Zweifelsfällen bzw. Teilung per Videokonferenz, sofern erforderlich	Ansehen eines Arbeitsplatzes nur per Videokonferenz
Zuschaltung von nicht mitgereisten Kollegen per Telefon oder Video	Betrachtung eines Archivs (sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden) nur per Videokonferenz möglich
kein Reiseaufwand und keine Reiseplanung für das BfArM	Bestimmung der an der Inspektion vor Ort im BfArM teilnehmenden Mitarbeitenden durch den Zulassungsinhaber im Vorfeld
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können
	schwere Verständlichkeit der Gespräche z.T. bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland per Telefon oder Video
	klimaschädigend durch Anreise

Tabelle 4: Vor- und Nachteile bei Remote-Inspektionen

Remote-Inspektionen Vorteile	Remote-Inspektionen Nachteile
Reiseplanung entfällt	Techniktest im Vorfeld erforderlich für eine reibungslose Inspektion
Reisekosten entfallen	Unterstützung durch die IT während des Techniktests und der Inspektion z. T. erforderlich (Videokonferenzsoftware)
Verzögerung durch Reise entfällt und pünktlicher Beginn mit zunehmender Erfahrung mit der Konferenztechnik möglich	z. T. schlechte Audio- und Videoqualität sowie Unterbrechungen mit Verzögerungen oder auch Unklarheiten im Inspektionsablauf, insbesondere bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland
zusätzliche Unterstützung einfach (z. B. zur Pflege der Dokumentenanforderungsliste durch Verwaltungsangestellte)	Ansehen eines Arbeitsplatzes, soweit dies erforderlich ist, nur per Videokonferenz
Hinzuschalten von BfArM-Experten zu einzelnen Themen einfach (z. B. Fachgebietsleitung zur Abschlussbesprechung oder Experten zu einzelnen Agendapunkten)	Betrachtung eines Archivs (sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden) nur per Videokonferenz
kurzfristig einfache Zuschaltung weiterer Kollegen aus dem In- und Ausland durch den Zulassungsinhaber	Entfallen von persönlichen Gesprächen, nur eingeschränkte nonverbale Kommunikation
klimaschonend, da keine Reisetätigkeit	zusätzliches technisches Equipment eventuell notwendig (Konferenzsoftware, schnelles Internet, Computer außerhalb des Netzwerks, Kameras, Headsets etc.)
	z. T. Verlagerung der Inspektion vom Gespräch in die Dokumentensichtung und dadurch teilweise erheblicher zeitlicher Mehraufwand
	Übersicht der Gesprächsrunde bei gleichzeitiger Dokumentenansicht ggf. schwierig, in Abhängigkeit der Konferenztechnik.
	Notwendigkeit eines sehr disziplinierten Diskussionsverhaltens bei Zuschaltung von Teilnehmenden aus verschiedenen Orten
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können

FAZIT UND AUSBLICK

Alle vorgestellten Inspektionsarten haben Vor- und Nachteile. Durch die während der Pandemie durchgeführten Remote-Inspektionen haben sowohl das BfArM als auch zahlreiche Zulassungsinhaber Erfahrungen in diesem Bereich sammeln können und die technischen Voraussetzungen wurden optimiert, sodass insgesamt festzuhalten ist, dass das BfArM größtenteils gute Erfahrungen mit dieser Inspektionsart gemacht hat. Daher wird die Remote-Inspektion auch zukünftig neben den tatsächlichen Vor-Ort-Inspektionen und den In-House-Inspektionen als weitere Inspektionsart in die Inspektionsplanung mit einbezogen werden. Dabei sind eine bedienerfreundliche Konferenzsoftware und gute technische Ausstattung (ausreichende Bandbreite) notwendig. Auch Mischformen, bei denen zum Beispiel nur einzelne Teilnehmer Remote zugeschaltet werden, sind denkbar.

Um für die anstehenden Inspektionen die möglichst optimale Inspektionsart vorsehen zu können, sind Kriterien zu definieren, auf deren Basis unter Einbeziehung des Risikoprofils zukünftig entschieden werden wird, für welchen Zulassungsinhaber welche Art der Inspektion am geeignetsten erscheint. Mögliche Fragen müssen dabei mit in Betracht gezogen werden:

- Handelt es sich um eine Erst- oder Reinspektion?
- Bei Reinspektion: Welche Ergebnisse hatte die letzte Inspektion?
- Handelt es sich um ein international agierendes Unternehmen?
- Werden Pharmakovigilanz-Tätigkeiten an Dienstleister ausgelagert?
- Welches Risikoprofil haben die Zulassungen?
- Sollen Experten für einzelne Sessions hinzugezogen werden?
- Welche Reisebedingungen bestehen?

Dabei muss die Qualität der Prüftiefe und eine optimale Sichtung von Inspektionsdokumentationen und Verständnis für das jeweilige Pharmakovigilanz-System oberste Priorität haben.

Weitergehende Informationen zum Thema Pharmakovigilanz-Inspektionen finden Sie auf BfArM-Homepage an der folgenden Stelle: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Pharmakovigilanzinspektionen/_node.html

Tabelle 5: Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAP	Centralised Procedure/zentralisiertes Verfahren
CAPA	Corrective Action and Prevention Action/Korrektur- und Vorbeugemaßnahme
DCP	Decentralised Procedure/dezentrales Verfahren
EMA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittelagentur
GMP	Good Manufacturing Practice/Gute Herstellungspraxis
LB	Landesbehörde
MAH	Marketing Authorisation Holder/Zulassungsinhaber
MRP	Mutual Recognition Procedure/Verfahren der gegenseitigen Anerkennung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSMF	Pharmacovigilance System Master File/Pharmakovigilanz-Stammdokumentation
PSUR	Periodic Safety Update Report/periodischer Sicherheitsbericht
PTC	Pharmaceutical-Technical Complaint/pharmazeutisch-technischer Mangel
QPPV	Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz

// Aktuelles aus dem BfArM – die Sommersitzung 2021 des Sachverständigen-Ausschusses (SVA) für Verschreibungspflicht //

A. BLUMBERG

S. CHATTERJEE

E. KOMMAS

M. HUBER

(BfArM)

Der SVA für Verschreibungspflicht hat auf seiner Sommersitzung am 13.07.2021 Anträge zur Änderung der Verkaufsabgrenzung für die Wirkstoffe Levodropropizin, Dexibuprofen und die Kombination aus Ibuprofen und Paracetamol sowie zur Änderung der (Sammel-) Position „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) diskutiert. Nachfolgend sollen die Anträge und deren inhaltliche Bewertung, die Diskussion im Ausschuss sowie die Abstimmungsergebnisse dargestellt werden. Zudem wird über einige Aspekte der Arbeit des SVA für Verschreibungspflicht berichtet.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT VON ARZNEIMITTELN UND DER ZUSTÄNDIGE SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS

Die gesetzlichen Grundlagen für die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln sind im § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt und auf Grundlage dieses Paragraphen wurde die Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV) erlassen. Diese enthält in Anlage 1 eine alphabetisch geordnete Auflistung der verschreibungspflichtigen (Wirk-) Stoffe und Zubereitungen. Sofern ein Wirkstoff in Anlage 1 der AMVV genannt ist, sind alle Arzneimittel (Mono- wie Kombinationsarzneimittel), die diesen Wirkstoff enthalten, verschreibungspflichtig, ggf. mit den aufgeführten Beschränkungen bzw. Ausnahmetatbeständen (z. B. können nur bestimmte Wirkstoffstärken oder Darreichungsformen betroffen sein). Die AMVV und ihre Anlagen werden regelmäßig durch Rechtsverordnungen aktualisiert.

Zur Änderung der AMVV können Anträge gestellt werden. Diese können von unterschiedlichen Interessenten eingereicht werden, in der Regel sind dies pharmazeutische Unternehmer oder Behörden. Die eingereichten Anträge werden im Regelfall auf der nächsten Sitzung des SVA für Verschreibungspflicht, der i. d. R. zweimal jährlich tagt, verhandelt. Der SVA für Verschreibungspflicht (Details zur Anhörung der Sachverständigen sind in § 53 AMG geregelt) spricht in seinen Sitzungen in Form eines Abstimmungsvotums Empfehlungen hinsichtlich Ablehnung bzw. Annahme dieser Anträge aus. Diese Empfehlungen richten sich an den Verordnungsgeber, d. h. an das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) bzw. bei Tierarzneimitteln an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Die Geschäftsstelle dieses Ausschusses ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angesiedelt. Im Vorfeld der Ausschusssitzungen bereiten – je nach Zuständigkeit – das BfArM, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) den jeweiligen Antrag in Form einer Stellungnahme wissenschaftlich auf. Diese Stellungnahme dient dem SVA für Verschreibungspflicht als Diskussionsgrundlage in der Ausschusssitzung.

Wichtige Regelungen zur Arbeit dieses Ausschusses sind in der Geschäftsordnung (GO) desselben festgelegt. Im Jahr 2020 wurde die GO des SVA für Verschreibungspflicht überarbeitet und trat mit Wirkung vom 14. Oktober 2020 in Kraft. In der überarbeiteten Fassung wurde u. a. geregelt, dass der Antragsteller die Möglichkeit hat, seinen Antrag im Ausschuss vorzustellen.

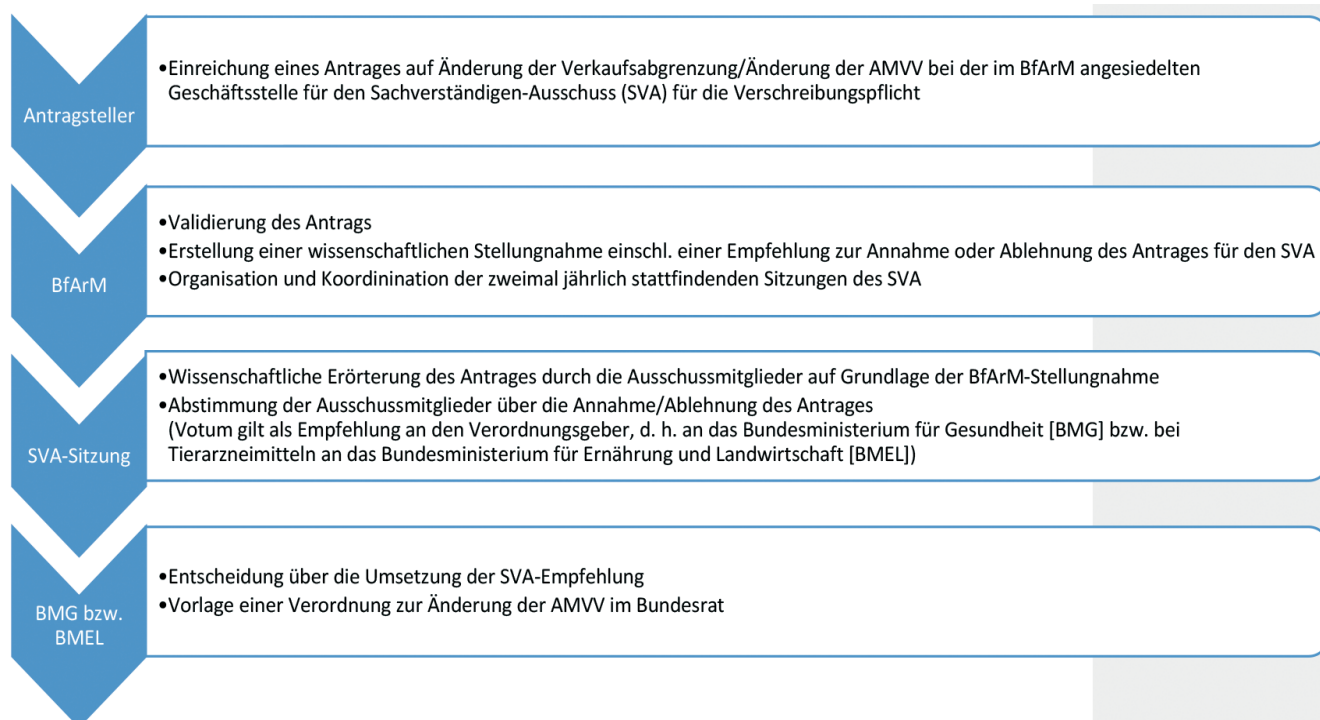


Abbildung:
Übersicht über die Prozessierung eines Antrages zur Änderung der Verkaufsabgrenzung

Weitere, allgemeine Informationen zum Thema Verschreibungspflicht und SVA für Verschreibungspflicht sind im Bulletin für Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3, September 2017, dargestellt und auf der Website des BfArM abrufbar (www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/node.html).

SOMMERSITZUNG DES SVA FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT AM 13.07.2021

Von den auf der Sitzung diskutierten vier Anträgen wurden drei von pharmazeutischen Unternehmen gestellt, ein Antrag („Schilddrüsenwirkstoffe“) durch das BfArM. Die Sitzung fand aufgrund der Coronapandemie-Situation virtuell statt. Alle drei antragstellenden pharmazeutischen Unternehmer nutzten die Möglichkeit, ihre Anträge im Ausschuss zu präsentieren und nachfolgend Fragen der Ausschussmitglieder zu beantworten. Danach verließen die pharmazeutischen Unternehmer jeweils den virtuellen Raum.

Zubereitung aus Ibuprofen und Paracetamol

In der Ausschusssitzung wurde ein Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für paracetamol-/ibuprofenhaltige Kombinationsarzneimittel zur oralen Anwendung zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen verhandelt. Beantragt wurde dabei die Freistellung einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und 10 g Paracetamol pro Packung und in einer Konzentration bis zu 400 mg Ibuprofen je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1.200 mg Ibuprofen und 3.000 mg Paracetamol bei einer maximalen Anwendungsdauer von drei Tagen.

Diese Wirkstoffkombination ist in drei bislang verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in Deutschland für über 18-Jährige zugelassen. Diese enthalten die Wirkstoffkombination 500 mg Paracetamol mit 200 mg Ibuprofen (bislang nicht vermarktet) bzw. 500 mg Paracetamol mit 150 mg Ibuprofen.

Paracetamol weist eine schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung auf, ebenso wie Ibuprofen, das zusätzlich noch entzündungs- und blutgerinnungshemmend wirkt. Beide Einzelsubstanzen sind als Monoarzneimittel langjährig zur kurzzeitigen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen zur Selbstmedikation etabliert, wobei für Paracetamol eine Packungsgrößenbeschränkung von 10 g und für Ibuprofen eine Dosierungsbeschränkung auf bis zu 400 mg pro abgeteilter Dosis besteht. In der genannten Indikation sind in Deutschland bereits Kombinationsarzneimittel mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein sowie mit Ibuprofen und Coffein verschreibungsfrei erhältlich.

Die Nebenwirkungen der Kombination ergeben sich prinzipiell aus den Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen, sodass das Kombinationsarzneimittel ein breiteres Nebenwirkungsspektrum als die einzelnen Monoarzneimittel aufweist. Zu den bekannten Nebenwirkungen von Ibuprofen (gastrointestinale, kardio- und zerebrovaskuläre Effekte) kommen im Kombinationsarzneimittel die Nebenwirkungen von Paracetamol (Hepatotoxizität) hinzu. Das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere von Magen-Darm-Blutungen, ist generell abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Eine entsprechende Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance ergab, dass die Nebenwirkungsmeldungen der Ibuprofen-/Paracetamol-Fixkombination abdominale Beschwerden, Kopfschmerz, Erbrechen und Arzneimittelunwirksamkeit betrafen, die als nicht schwerwiegend klassifiziert worden waren. Die Risiken bei der bestimmungsgemäßen Anwendung von Paracetamol-Ibuprofen-Kombinationsarzneimitteln scheinen die Risiken der bereits in gleicher Indikation verschreibungsfrei in Apotheken erhältlichen Kombination aus 250 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein nicht zu übersteigen.

Die vom Antragsteller vorgeschlagene Ergänzung der AMVV stellte jedoch eine unübliche separate Positionsformulierung für eine Wirkstoffkombination dar, die mit der vorgeschlagenen Höchstdosis von 400 mg Ibuprofen je abgeteilter Form für die Kombination durch keine entsprechende Zulassung eines Kombinationsarzneimittels aus Paracetamol und Ibuprofen in Deutschland abgedeckt war. Zugelassen sind lediglich Arzneimittel mit 200 bzw. 150 mg Ibuprofen und jeweils 500 mg Paracetamol je abgeteilter Form. Das BfArM vertrat daher die Auffassung, dass der Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die Stoffkombination nur auf Grundlage der in Deutschland bestehenden Zulassungen befürwortet werden könne. Des Weiteren sollte die bereits vorhandene Position von Ibuprofen – wie für andere Ibuprofen-Kombinationen bereits erfolgt – ergänzt und ein zusätzlicher Hinweis unter der Position zu Paracetamol integriert werden.

Das BfArM schlägt daher folgende Ergänzung der Anlage 1 der AMVV bezüglich der Position zu Ibuprofen vor, der sich der Antragsteller ebenfalls anschloss:

Ibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1.200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3.000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen

Korrespondierend dazu wird eine Ergänzung der Positionsformulierung von Paracetamol in Anlage 1 der AMVV vorgeschlagen:

Paracetamol

– ausgenommen Humanarzneimittel zur

...

c) oralen Anwendung in Kombinationen mit Ibuprofen

Auf der Sitzung wurden an den Antragsteller nur wenige, formale Anmerkungen (OTC-Zulassungen in anderen EU-Ländern, Zuordnung von Literaturaussagen) gerichtet.

In der Diskussion nach der Präsentation des BfArM wurden von einigen Ausschussmitgliedern u. a. Bedenken bezüglich überadditiver Nebenwirkungen und einer Gefährdung insbesondere von Älteren und Patienten mit vielen Komorbiditäten bei Anwendung der Kombination thematisiert. Andere Ausschussmitglieder sahen unter der Voraussetzung der vorgesehenen Beschränkung der Einzeldosis sowie der Gesamtwirkstoffmenge pro Packung und der Kurzzeitanwendung die Kombination als sicher an und hielten sie für pharmakologisch sinnvoll. Der Ausschuss empfahl dann mehrheitlich die Entlassung der Kombination aus der Verschreibungspflicht mit den o. g. Beschränkungen.

Levodropropizin

Verhandelt wurde auf der Sitzung ein Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Levodropropizin zur oralen Anwendung bei Reizhusten für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsenen. Für den Wirkstoff, der eine hustenhemmende Wirkung aufweist, sind in Deutschland zwei Arzneimittel zugelassen. Levodropropizin ist derzeit hierzulande ohne Ausnahme verschreibungspflichtig. In mehreren europäischen Ländern (z. B. Portugal, Spanien, Griechenland, Polen, Tschechien und Ungarn) ist die Substanz ohne ärztliche Verordnung erhältlich.

Die Selbstbehandlung bei akutem Husten, insbesondere im Rahmen von akuten Atemwegsinfekten, ist in Deutschland gängige Praxis. Eine Reihe chemisch definierter Wirkstoffe zur antitussiven Therapie – Dropropizin, Pentoxyverin, Dextromethorphan (DXM) und Benproperin – steht hierfür rezeptfrei zur Verfügung. Daneben sind eine Vielzahl von pflanzlichen Präparaten sowohl als Mono- als auch als Kombinationsarzneimittel verfügbar.

Ein akuter Husten im Rahmen einer Erkältung oder einer akuten Bronchitis/Sinusitis heilt auch ohne spezifische medikamentöse Therapie in der Regel folgenlos aus. Optional kann eine medikamentöse Behandlung zur Linderung von Beschwerden erwogen werden, sofern Patienten dies wünschen.¹

Das Nebenwirkungsspektrum von Levodropropizin ist insgesamt im Vergleich zu anderen, bereits seit Langem apothekenpflichtigen Antitussiva nicht problematischer oder bedenklicher. Die in den Produktinformationen aufgeführten und in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance verzeichneten Nebenwirkungen sind in der Regel nicht schwerwiegend und reversibel.

Der Antragsteller schlug zunächst eine Positionsformulierung ohne Nennung der Anwendungsdauer, die laut Gebrauchsinformation sieben Tage beträgt, vor und hielt eine Anwendungsdauer von bis zu 14 Tagen für angemessen. Bei anderen OTC verfügbaren Antitussiva ist die Anwendungsdauer ohne ärztliche Anweisung heterogen (z. B. DXM drei bis fünf Tage, Eibischsirup eine Woche, Pentoxyverin zwei Wochen). Das BfArM vertrat die Ansicht, dass die Anwendungsdauer laut Gebrauchsinformation (sieben Tage) in der Position benannt werden sollte. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund, dass Husten im Regelfall innerhalb von neun (bis zwölf) Tagen selbstlimitierend ist,² angemessen. Der Antragsteller hat dieser Position dann zugestimmt.

Das BfArM vertrat die Auffassung, dass dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Levodropropizin zur Behandlung des Reizhustens zugestimmt werden könne, und schlug folgende Positionsformulierung für die Anlage 1 der AMVV vor:

Levodropropizin

- ausgenommen Zubereitungen zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten zweiten Lebensjahr, Jugendlichen und Erwachsenen zur symptomatischen Therapie des Reizhustens und einer Anwendungsdauer bis zu sieben Tagen

Im Rahmen der Sitzung hatten die Ausschussmitglieder an den Antragsteller insbesondere Fragen zum Wirkmechanismus und zu Untersuchungen bezüglich möglicher QT-Zeitverlängerungen. Der Antragsteller führte aus, dass am Wirkmechanismus afferente C-Fasern beteiligt seien, Humandaten zur Rezeptoraffinität lägen nicht vor. Auch Studien speziell zu potenziellen QT-Zeitverlängerungen seien nicht bekannt.

Nach der Präsentation des BfArM wurde u. a. diskutiert, ob eine Substanz von der Verschreibungspflicht freigestellt werden könne, deren Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt sei, und ob eine Begrenzung der Anwendungsdauer erforderlich sei. Die Bedenken konnten jedoch ausgeräumt werden und die o. g. Positionsformulierung wurde einstimmig empfohlen.

Dexibuprofen

Der Antragsteller beantragte die Freistellung von der Verschreibungspflicht für Dexibuprofen in oralen Darreichungsformen in Einzeldosen bis 200 mg und einer maximalen Tagesdosis bis 600 mg zur „kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen und Fieber“. Er begründete dies im Wesentlichen mit einem identischen Nutzen-Risiko-Profil von Dexibuprofen und dem im OTC-Bereich etablierten Ibuprofen bzw. einer bei geringerer Dosierung zu erreichenden vergleichbaren Wirksamkeit des (S)-(+)-Enantiomers.

Ibuprofen liegt bei den in Deutschland erhältlichen Arzneimitteln als Racemat vor, das in gleichen Anteilen aus seinen Enantiomeren (R)-(-)-Ibuprofen und (S)-(+)-Ibuprofen besteht. Das (S)-(+)-Enantiomer (= Dexibuprofen) bedingt dabei die eigentliche pharmakologische Wirkung. Ein Teil des therapeutisch inaktiven, linksdrehenden Enantiomers wird in der Leber enzymatisch in die aktive (S)-(+)-Form umgewandelt.

Während oral einzunehmendes Ibuprofen als Monoarzneimittel in festen Zubereitungen in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1.200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber bereits seit Jahrzehnten verschreibungsfrei erworben und angewendet werden kann, ist Dexibuprofen seit seiner Zulassung in Deutschland 2001 der Verschreibungspflicht unterstellt.

Nach Prüfung der Antragsdokumente sowie der Analyse der wissenschaftlichen Literatur bzw. der einschlägigen Datenbanken stufte das BfArM das Sicherheitsprofil, einschließlich Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen, von Dexibuprofen und dem verschreibungsfrei erhältlichen Ibuprofen als vergleichbar ein. Den Eckpunkten des Antrages konnte unter Berücksichtigung der bestehenden Datenlage dennoch nicht vollumfänglich zugestimmt werden:

Zum gegenständlichen Zeitpunkt gab es nur ein Arzneimittel in Deutschland mit Einzeldosen von 200 mg Dexibuprofen (also der Wirkstoffstärke entsprechend Antrag). Die Bedingungen einer potenziellen Freistellung von Dexibuprofen mussten sich demnach an den Zulassungsbedingungen dieses Arzneimittels als Mindestkriterien hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit orientieren. Somit konnte eine Freistellung von der Verschreibungspflicht von Dexibuprofen in Einzeldosen bis 200 mg und einer maximalen Tagesdosis von 600 mg zur Behandlung von Regelschmerzen und Gelenkschmerzen sowie

Fieber nicht unterstützt werden, da diese Indikationen nicht bzw. nicht in der zur Freistellung beantragten Wirkstärke dem zugelassenen Präparat entsprechen.

Zudem machen weder Fach- noch Gebrauchsinformation des zugelassenen Dexibuprofen-Präparates eine Angabe zur Dauer der Einnahme. Die Angabe einer solchen war aber aus Sicht des BfArM Grundvoraussetzung für die sichere Anwendung im OTC-Bereich und sollte sich an der von nicht verschreibungspflichtigen Ibuprofenmonopräparaten (vier Tage bei Schmerzen) orientieren.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte schlug das BfArM die folgende Erweiterung der Positionsformulierung für Dexibuprofen zur Aufnahme in Anlage 1 der AMVV vor:

Dexibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in maximaler Einzeldosis von 200 mg und einer maximalen Tagesdosis von 600 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und einer Anwendungsdauer bis zu vier Tagen

Auf der Sitzung wurde der Antragsteller nach Vorstellung seiner Präsentation gefragt, was der Nutzen der Entfernung des linksdrehenden Enantiomers sei und ob es klinische Studien gebe, die eine bessere Verträglichkeit infolge der Entfernung dieses Enantiomers belegten. Der Antragsteller sieht den Nutzen darin, dass der Körper dieses Enantiomer nicht metabolisieren müsse, bezüglich der Verträglichkeitsstudien sei ihm nichts bekannt. Nebenwirkungsdaten würden aber eine mit Ibuprofen vergleichbare Verträglichkeit zeigen. Es wurde erwidert, dass der Nutzen der nicht notwendigen Verstoffwechselung des linksdrehenden Enantiomers eher theoretischer Natur sei. Zudem wurde angemerkt, dass die Beratung der Patienten hinsichtlich der Dosierungsvorgaben im Unterschied zu Ibuprofen bei einer Abgabe in der Apotheke wichtig sei.

Im Anschluss an die Präsentation des BfArM wurde durch die Ausschussmitglieder die Gefahr der Verwechslung mit Ibuprofen und damit verbunden der Überdosierung bei Anwendung von Dexibuprofen thematisiert und die Befürchtung geäußert, dass es zu einem Mehrverbrauch an Analgetika kommen könnte. Diesbezüglich wurde eingebracht, dass die Gefahr des Mehrgebrauchs durch die vorgesehene Beschränkung der Anwendungsdauer auf vier Tage begrenzt sei. Bei Ibuprofen fehle eine solche Begrenzung in der AMVV. Das BfArM wurde um Klarstellung gebeten, ob durch eine Beschränkung der Anwendungsdauer auch die Packungsgröße für den OTC-Bereich begrenzt werden würde. Das BfArM verneinte dies; sofern eine Packungsgrößenbegrenzung erforderlich erscheine, müsste diese in der AMVV verankert werden. Die Ausschussmitglieder befürworteten mehrheitlich eine Packungsgrößenbegrenzung auf maximal 20 Tabletten und empfahlen bei der nachfolgenden Abstimmung mehrheitlich die Freistellung von Dexibuprofen von der Verschreibungspflicht mit o.g. Beschränkungen und zusätzlich der Angabe „und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g pro Packung“.

Schilddrüsenwirkstoffe

In Anlage 1 der AMVV ist derzeit die (Sammel-) Position „Schilddrüsenwirkstoffe“ aufgeführt. An das BfArM wurde die Frage herangetragen, ob mit dieser Position „nur“ Wirkstoffe aus der Schilddrüse bzw. Schilddrüsenhormone oder allgemein Wirkstoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen gemeint seien. Das BfArM hat daraufhin eine Prüfung dieser Sammelposition vorgenommen.

Recherchen ergaben, dass die Position bereits in einer entsprechenden Verordnung aus dem Jahr 1968 aufgeführt war.³ Die damalige Formulierung lautete:

„Schilddrüsen-Wirkstoffe (z. B. Dijodtyrosin, Thyroxin, Trijodthyronin) und ihre Salze“.

REFERENZEN

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Leitlinie Husten. Stand: 01.02.2021; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-013.html
2. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. Stand: 01.01.2019; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-003.html
3. Verordnung nach § 35 des Arzneimittelgesetzes über verschreibungspflichtige Arzneimittel vom 7. August 1968. Bundesgesetzblatt. Teil I. Nr. 56, 14. August 1968; www.bgbl.de

Der Eintrag umfasste somit sowohl Schilddrüsenhormone (z. B. Thyroxin), als auch Thyreostatika (z. B. Diiodtyrosin) und damit verschiedene Wirkstoffe zur Behandlung unterschiedlicher Schilddrüsenerkrankungen.

Zur Prüfung, welche Substanzen unter den Begriff „Schilddrüsenwirkstoffe“ fallen, wurde der ATC-Code H03 „Schilddrüsenentherapie“ herangezogen und die dort aufgeführten Wirkstoffe hinsichtlich Zulassungsstatus und gegenwärtiger Abbildung in der AMVV geprüft. Die zum ATC-Code H03 „Schilddrüsenentherapie“ gehörenden Wirkstoffe sind in drei Unterkategorien untergliedert: H03A Schilddrüsenpräparate; H03B Thyreostatika und H03C Iodtherapie.

Das BfArM kam zu dem Schluss, dass die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ aufgrund verschiedener Aspekte überdacht werden sollte:

- Es besteht ein Interpretationsspielraum, ob (nur) Schilddrüsenhormone oder insgesamt Wirkstoffe, die bei Schilddrüsenerkrankungen angewendet werden, gemeint sind.
- Einige Wirkstoffe/Arzneimittel, die entsprechend ATC-Code H03 „Schilddrüsenentherapie“ zu den „Schilddrüsenwirkstoffen“ gezählt werden können, sind apothekenpflichtig (Iodide, Wolfstrappkraut).
- Zu einigen Wirkstoffen zur Schilddrüsenentherapie (z. B. Carbimazol) sind zusätzlich zur Sammelposition Einzelpositionen in der AMVV vorhanden.

Das BfArM plädierte daher dafür, die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ zwecks Klarstellung und Vermeidung von Fragen aufzulösen und einige Wirkstoffe, für die es bisher keine separate Positionsformulierung gibt, in Anlage 1 der AMVV zu verankern.

Für andere, ebenfalls zu H03 „Schilddrüsenentherapie“ gehörende Substanzen wurde kein Handlungsbedarf gesehen, da diese entweder bereits über Einzelpositionen verankert sind (Thiouracile, Carbimazol, Thiamazol), über andere AMVV-Positionen verschreibungspflichtig wären („Zubereitungen aus Schilddrüsengewebe“, derzeit keine zugelassenen Arzneimittel) oder seit Langem apothekenpflichtig sind und keine neuen Daten vorliegen, die eine Änderung der Verkaufsabgrenzung begründen könnten (pflanzliche Thyreostatika/Wolfstrappkraut und Iodide).

Im Ausschuss gab es zu diesem Tagesordnungspunkt nur eine formale Nachfrage. Danach empfahl der SVA einstimmig, die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der AMVV aufzulösen und die Wirkstoffe Levothyroxin, Liothyronin, Tiratricol, Kaliumperchlorat, Natriumperchlorat, Diiodtyrosin und Dibromtyrosin als Einzelpositionen aufzunehmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Sommersitzung des SVA lagen vier Anträge zur Diskussion und Abstimmung vor (Tabelle). Die Ausschussmitglieder empfahlen diesen – z. T. mit weitergehenden Beschränkungen als im Antrag formuliert – stattzugeben und folgten damit auch der jeweiligen Empfehlung des BfArM. Bei Dexibuprofen wurde darüber hinaus eine Begrenzung der Gesamtwirkstoffmenge pro Packung (und damit eine Packungsgrößenbegrenzung) für erforderlich gehalten.

Unterlagen und Darstellungen zum Diskussionsverlauf zu den Sitzungen des SVA werden spätestens sechs Wochen nach der jeweiligen Sitzung im Rahmen eines Ergebnisprotokolls auf der Website des BfArM veröffentlicht. Das Ergebnisprotokoll der Sommersitzung ist abrufbar unter www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/84Sitzung/protokoll_84.html

Tabelle: Übersicht über die Anträge, Voten und Empfehlungen der Sommersitzung des SVA 2021

Kurzfassung Antrag	Ergebnis Votum SVA	Empfehlung für Anlage 1 der AMVV
Zubereitung aus Ibuprofen und Paracetamol Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung	angenommen entsprechend Vorschlag des BfArM	Aufnahme folgender Positionsformulierungen: Ibuprofen – ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1.200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3.000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen Paracetamol – ausgenommen Humanarzneimittel zur ... c) oralen Anwendung in Kombinationen mit Ibuprofen
Levodropropizin Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung bei Reizhusten für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene	angenommen entsprechend Vorschlag des BfArM	Aufnahme folgender Positionsformulierung: Levodropropizin – ausgenommen zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten zweiten Lebensjahr zur symptomatischen Therapie des Reizhustens und einer Anwendungsdauer bis zu sieben Tagen
Dexibuprofen Antrag auf Freistellung von der Verschreibungspflicht von Dexibuprofen in oralen Darreichungsformen in Einzeldosen bis 200 mg und einer maximalen Tagesdosis bis 600 mg	angenommen wurde eine gegenüber dem Vorschlag des BfArM erweiterte Positionsformulierung	Aufnahme folgender Positionsformulierung: Dexibuprofen – ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in maximaler Einzeldosis von 200 mg und einer maximalen Tagesdosis von 600 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und einer Anwendungsdauer bis zu vier Tagen und einer Gesamtwirkstoffmenge von 4 g pro Packung
Schilddrüsenwirkstoffe Auflösung der Sammelposition	angenommen entsprechend Vorschlag des BfArM	Auflösung der Sammelposition und Einzelnennung der folgenden Wirkstoffe: • Levothyroxin • Liothyronin • Tiratricol • Kaliumperchlorat • Natriumperchlorat • Diiodytyrosin • Dibromtyrosin

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2021 //

(STAND 15.09.2021)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

EMA findet keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem viralen Vektor in Zynteglo® und Blutkrebs

Der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) ist zu dem Schluss gekommen, dass es keine Belege dafür gibt, dass Zynteglo® eine akute myeloische Leukämie (AML) verursacht. Zynteglo®, ein Gentherapeutikum zur Behandlung der Beta-Thalassämie, verwendet einen viralen Vektor (oder ein modifiziertes Virus), um ein funktionierendes Gen in die Blutzellen des Patienten zu bringen.

Der PRAC untersuchte zwei Fälle von AML bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung der Sichelzellenkrankheit mit dem Prüfpräparat bb1111 behandelt wurden. Obwohl es keine Berichte über AML mit Zynteglo® gab, verwenden beide Arzneimittel denselben viralen Vektor, und es bestand die Sorge, dass der Vektor an der Entstehung der Krebserkrankungen beteiligt sein könnte (Insertions-Onkogenese). Die Überprüfung ergab, dass es unwahrscheinlich ist, dass der virale Vektor die Ursache ist. Bei einem der Patienten war der virale Vektor in den Krebszellen nicht vorhanden und bei dem anderen Patienten befand er sich an einer Stelle (VAMP4), die an der Krebsentstehung nicht beteiligt zu sein scheint.

Nach Prüfung aller Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass plausiblere Erklärungen für die AML-Fälle die Konditionierungstherapie, welche die Patienten erhielten, um die Knochenmarkszellen zu entfernen, und das höhere Blutkrebsrisiko bei Menschen mit Sichelzellenanämie sind. Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens finden Sie auf den Seiten 4 bis 9 dieser Ausgabe. Informationen zu dem Verfahren sind auch auf den Seiten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abrufbar: www.ema.europa.eu/en/news/ema-finds-no-evidence-linking-viral-vector-zynteglo-blood-cancer

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)

keine

GESTARTETE ODER FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

Amfepramon: Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie – Überprüfung gestartet

Die EMA hat eine Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel, die zur Behandlung der Adipositas eingesetzt werden, eingeleitet. Diese Arzneimittel sind in einigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Behandlung von betroffenen Patienten (Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²), die auf andere gewichtsreduzierende Maßnahmen allein nicht angesprochen haben, zugelassen. Amfepramonhaltige Arzneimittel sind für eine Anwendung von vier bis sechs Wochen und nicht länger als drei Monate zugelassen.

Bei der Überprüfung des jüngsten regelmäßigen, aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts von Amfepramon durch den PRAC der EMA wurden Bedenken geäußert, die eine weitergehende Bewertung erforderlich machen. Hierzu gehören Herzprobleme, Lungenhochdruck, eine Anwendung des Arzneimittels für mehr als drei Monate, die Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis und die Anwendung während der Schwangerschaft trotz gegenteiliger Empfehlungen. Aufgrund dieser Bedenken forderte die rumänische Arzneimittelagentur eine Überprüfung der Sicherheit amfepramonhaltiger Arzneimittel im Zusammenhang mit deren Nutzen. Nach Abschluss der Überprüfung wird die EMA über die Empfehlungen des PRAC informieren.

Amfepramon ist ein Sympathomimetikum, das im Gehirn wirkt und dort zu Effekten führt, die denen von Adrenalin ähneln. Solche Arzneimittel reduzieren das Hungergefühl. Innerhalb der EU sind amfepramonhaltige Arzneimittel in Dänemark, Deutschland und Rumänien unter verschiedenen Handelsnamen wie Regenon® und Tenuate retard® zugelassen. Die EMA hatte bereits 1996 den Nutzen und die Risiken von Arzneimitteln wie Amfepramon überprüft.

Die Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Rumäniens gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da alle amfepramonhaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgeben wird. Das noch laufende Stufenplanverfahren wird nicht weitergeführt, da die weitere Bewertung der Risiken von Amfepramon nunmehr in dem Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf europäischer Ebene erfolgt. Das Ergebnis dieser Bewertung wird ggf. auf nationaler Ebene durch entsprechende Maßnahmen umgesetzt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/amfepramone-containing-medical-products

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 July 2021 PRAC meeting. 2 August 2021, EMA/PRAC/380226/2021 Corr

PRAC-SITZUNG VOM 05. BIS 08. JULI 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juli 2021

Donepezil – Erregungsleitungsstörungen, einschließlich QT-Verlängerung und Torsade de Pointes (EPITT-Nr. 19667)

Nach Prüfung der in EudraVigilance und in der Literatur verfügbaren Informationen ist der PRAC der Ansicht, dass der Kausalzusammenhang zwischen Donepezil und der Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de Pointes zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt, und stimmt überein, dass die Hersteller von donepezilhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

Nach Markteinführung wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestehender QTc-Verlängerung oder QTc-Verlängerung in der Familienanamnese, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanter bestehender Herzerkrankung (z. B. nicht kompensierte Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Bradyarrhythmien) oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie). Eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein.

Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Pembrolizumab; Nivolumab – immunvermittelte Zystitis (EPITT-Nr. 19610)

In Anbetracht der verfügbaren Daten (z. B. EudraVigilance, Literatur) sowie aufgrund eines plausiblen Wirkmechanismus wird ein potenzieller Klasseneffekt der Checkpoint-Inhibitoren angenommen, der durch das Auslösen einer immunvermittelten nicht infektiösen Zystitis gekennzeichnet ist. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Zulassungsinhaber von Keytruda® (Merck Sharp & Dohme B.V.), Opdivo® und Yervoy® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG), Tecentriq® (Roche Registration GmbH), Bavenio® (Merck Europe B. V.), Imfinzi® (AstraZeneca AB) und Libtayo® (Regeneron Ireland U.C.) innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Octreotid – exokrine Pankreasinsuffizienz (EPITT-Nr. 19661)

Nach Prüfung der in EudraVigilance und in der Literatur verfügbaren Informationen stimmt der PRAC überein, dass, um das Risiko einer fehlenden Diagnose und dadurch bedingten verzögerten Behandlung einer gleichzeitigen exokrinen Pankreasinsuffizienz zu minimieren, die Hersteller von octreotidhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation entsprechend zu ergänzen.

Exokrine Pankreasinsuffizienz wurde bei einigen Patienten beobachtet, die eine Octreotid-Therapie gegen gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore erhielten. Symptome von EPI können Steatorrhö, lockerer Stuhl, abdominale Blähungen und Gewichtsverlust sein. Bei symptomatischen Patienten sollten ein Screening und eine angemessene Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty® – Myokarditis und Perikarditis (EPITT-Nr. 19712)

Nach Prüfung der verfügbaren Information aus den vom Zulassungsinhaber (MAH) vorgelegten Daten und der EudraVigilance-Datenbank, einschließlich Daten aus klinischen Studien, Post-marketing-Daten, aus der Literatur und aus Observed-versus-Expected-Analysen, ist der PRAC übereingekommen, dass auf der Grundlage der bewerteten Informationen ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit Comirnaty® und dem Auftreten von Myokarditis/Perikarditis zumindest als hinreichend wahrscheinlich angesehen wird. Der PRAC stimmt daher überein, dass der Zulassungsinhaber für Comirnaty® (BioNTech Manufacturing GmbH) folgende Empfehlung berücksichtigen und bis zum 12. Juli 2021 eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformation wie vom PRAC vorgeschlagen zu ergänzen (siehe Produktinformation).

COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® (früher COVID-19 Vaccine Moderna) – Myokarditis und Perikarditis (EPITT-Nr. 19713)

Nach Prüfung der verfügbaren Information aus den vom Zulassungsinhaber (MAH) vorgelegten Daten und der EudraVigilance-Datenbank, einschließlich Daten aus klinischen Studien, Post-marketing-Daten, aus der Literatur und aus Observed-versus-Expected-Analysen, ist der PRAC übereingekommen, dass auf der Grundlage der bewerteten Informationen ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit Spikevax® und dem Auftreten von Myokarditis/Perikarditis zumindest als hinreichend wahrscheinlich angesehen wird. Der PRAC stimmt daher überein, dass der Zulassungsinhaber für Spikevax® (Moderna Biotech Spain, S.L.) folgende Empfehlung berücksichtigen und bis zum 12. Juli 2021 eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformation wie vom PRAC vorgeschlagen zu ergänzen (siehe Produktinformation).

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juli 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Atezolizumab	19708	sklerosierende Cholangitis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19721	Erythema multiforme
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19722	Glomerulonephritis und nephrotisches Syndrom
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® (früher COVID-19 Vaccine Moderna)	19720	Erythema multiforme
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® (früher COVID-19 Vaccine Moderna)	19724	Glomerulonephritis und nephrotisches Syndrom
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® (früher COVID-19 Vaccine Moderna)	19679	Immunthrombozytopenie
Ertapenem	19498	toxische Enzephalopathie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Propylthiouracil	19692	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juli 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) – Comirnaty®	19712	Myokarditis und Perikarditis	BioNTech Manufacturing GmbH: • Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des vereinbarten Kommunikationsplans versenden • Beantwortung der Fragenliste (Einreichung bis zum 2. August 2021) • Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) – Spikevax® (früher COVID-19 Vaccine Moderna)	19713	Myokarditis und Perikarditis	Moderna Biotech Spain, S.L.: • Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des vereinbarten Kommunikationsplans versenden • Beantwortung der Fragenliste (Einreichung bis zum 2. August 2021) • Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP)
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19678	Immunthrombozytopenie	AstraZeneca AB: • Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP) • Beantwortung der Fragenliste (Einreichung bis zum 27. August 2021) • Bereitstellung von Anti-PF4-Antikörper-Testergebnissen in MSSR
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19703	akute äußere makuläre Retinopathie	AstraZeneca AB: • Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP) • Beurteilung im MSSR
Octreotid	19661	exokrine Pankreasinsuffizienz	Zulassungsinhaber: siehe Seite 28 Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) (Übermittlung bis 28.09.2023)
Olaparib	19651	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 June 2021 PRAC meeting. 5 July 2021, EMA/PRAC/319259/2021

PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10. JUNI 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2021

Ceftriaxon – Hepatitis (EPITT-Nr. 19603)

Unter Berücksichtigung sowohl der verfügbaren Evidenz (z. B. EudraVigilance-Datenbank, Literatur) als auch eines plausiblen biologischen Wirkmechanismus ist der Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Hepatotoxizität und der Anwendung von Ceftriaxon ausreichend, um eine entsprechende Aktualisierung der Produktinformationen zu begründen. Daher sollen alle Zulassungsinhaber von Ceftriaxon enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Hepatitis und cholestatische Hepatitis zu ergänzen.

Tofacitinib – schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Malignome, ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs (NMSC), aus einer klinischen Studie (EPITT-Nr. 19382)

Nach Prüfung der Daten aus der abgeschlossenen Sicherheitsstudie A3921133 nach der Zulassung und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Antworten stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber für Xeljanz (Pfizer) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige vorlegen soll, um die Produktinformationen um Informationen zum Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) und Malignomen, ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs (NMSC), zu ergänzen.

Weitere Informationen sind der Veröffentlichung der EMA zu entnehmen: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 June 2021 PRAC meeting.

COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria® – Kapillarlecksyndrom (EPITT-Nr. 19672)

Nach Prüfung der verfügbaren Belege aus Fallberichten in der EudraVigilance-Datenbank und der Antworten des Zulassungsinhabers stimmt der PRAC überein, dass zumindest eine begründete Möglichkeit besteht, dass die Impfung mit Vaxzevria® mit dem sehr seltenen Auftreten von Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS) in Verbindung gebracht werden kann. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten sich dieses Risikos bewusst sein. Vaxzevria® darf nicht Personen verabreicht werden, bei denen in der Vergangenheit ein CLS aufgetreten ist. Der Zulassungsinhaber für Vaxzevria® (AstraZeneca AB, Schweden) ist aufgefordert, bis zum 12. Juli 2021 eine Änderungsanzeige mit der Änderung der Produktinformation einzureichen ([siehe Produktinformation](#)).

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	19688	erworbene Hämophilie
Bupropion	19704	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Comirnaty®	19712	Myokarditis und Perikarditis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Spikevax® (COVID-19 Vaccine Moderna)	19713	Myokarditis und Perikarditis
Lenvatinib	19691	Kolitis
Lumacaftor, Ivacaftor	19702	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Cannabidiol; Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin; Tacrolimus); Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)-Hemmer zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus)	19614	Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zum Anstieg der Serumspiegel von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führen kann	Innovatoren von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus und Temsirolimus): ¹ - Diskussion aller neuen relevanten Daten bezüglich der Wechselwirkung mit Cannabidiol, die seit der letzten PRAC-Empfehlung aufgetaucht sein könnten (Einreichung bis 25.08.2021) - Kommentar zu den vorgeschlagenen Texten für ihre jeweiligen Wirkstoffe/Produkte (Einreichung bis 25.08.2021)
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19672	Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome)	AstraZeneca AB: - Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des mit dem PRAC vereinbarten Textes und Kommunikationsplans versenden - Beantwortung des Fragenkatalogs (Einreichung bis 08.07.2021)
Olanzapin	19663	Kardiomyopathie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Tofacitinib	19382	schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von nicht melanomem Hautkrebs (NMSC) in einer klinischen Studie	Pfizer Europe MA EEIG: - siehe Seite 31 - Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des vereinbarten Kommunikationsplans versenden - Aktualisierung der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen (Annex II D) - Aktualisierung des Pharmakovigilanzplans im Risikomanagementplan (RMP)

¹ Während des laufenden Follow-up-Signalverfahrens sollen die Zulassungsinhaber mit der Einreichung der in der Empfehlung aus der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. Oktober 2020 geforderten Änderung warten und eine neue Empfehlung abwarten, die nach Abschluss des Verfahrens (voraussichtlich viertes Quartal 2021) auf der EMA-Website veröffentlicht wird.

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
– Draft agenda for the meeting on 30 August–02 September 2021. 30 August 2021, EMA/PRAC/425079/2021

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 30.08. bis 02.09.2021 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Alemtuzumab (EPITT 19710)	Autoimmunenzephalitis
COVID-19-mRNA2-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) (Comirnaty®) (EPITT 19732)	multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern
Durvalumab (EPITT 19709)	Arthralgie
Obinutuzumab (EPITT 19711)	non-overt disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Pregabalin (EPITT 19723)	toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Tocilizumab (EPITT 18860)	Sarkoidose
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Ibrutinib (EPITT 19726)	plötzlicher Tod oder Herztod bei gleichzeitiger Therapie Ibrutinib (in Kombination mit Rituximab) und ACE-Hemmer ² (Signal aus klinischer Studie) ³
laufende Signalverfahren	
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) (Comirnaty®) – EMEA/H/C/005735/SDA/032 (EPITT 19712)	Myokarditis und Perikarditis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) – Spikevax® – EMEA/H/C/005791/SDA/033 (EPITT 19713)	Myokarditis und Perikarditis
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria® – EMEA/H/C/005675/SDA/047.1 (EPITT 19672)	Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome)
Fluorchinolone ⁴ (EPITT 19669)	erworbene thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)
Methotrexat (EPITT 18473)	progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)
Ponatinib (EPITT 19681)	Pannikulitis
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosid-modifiziert) – Spikevax® – EMEA/H/C/005791/II/0028	Myokarditis und Perikarditis

² Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril und Kombinationen

³ Studie 2013-001944-76 (FLAIR)

⁴ Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin, Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 August–2 September 2021. News 03/09/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-august-2-september-2021

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 August 2021. News 06/08/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-august-2021

THEMEN VON INTERESSE AUS DER ERWEITERTEN ÜBERWACHUNG VON COVID-19-IMPFSTOFFEN

COVID-19-Impfstoffe: EMA prüft Fälle von Multisystem-Entzündungssyndrom

Der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) prüft, ob bei COVID-19-Impfstoffen das Risiko eines Multisystem-Entzündungssyndroms (multisystem inflammatory syndrome, MIS) besteht, nachdem ein Fall von MIS mit Comirnaty® gemeldet worden war. Der Fall trat bei einem 17-jährigen Jungen in Dänemark auf, der sich inzwischen vollständig erholt hat. Einige Fälle von MIS wurden auch im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) nach Impfungen mit anderen COVID-19-Impfstoffen gemeldet.

MIS ist eine schwerwiegende entzündliche Erkrankung, die viele Teile des Körpers betrifft. Symptome können Müdigkeit, anhaltendes hohes Fieber, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Atembeschwerden sein. MIS wurde bereits früher als Folge einer COVID-19-Erkrankung gemeldet. Der dänische Patient hatte jedoch keine Vorgeschichte mit COVID-19. MIS ist selten und die Inzidenzrate vor der COVID-19-Pandemie lag nach Schätzungen aus fünf europäischen Ländern bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren bei etwa zwei bis sechs Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr und bei Erwachsenen im Alter von 20 Jahren oder mehr bei unter zwei Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Änderung der derzeitigen EU-Empfehlungen für die Verwendung von COVID-19-Impfstoffen. Der PRAC fordert alle Angehörigen der Gesundheitsberufe auf, alle Fälle von MIS und andere unerwünschte Ereignisse bei Personen, die diese Impfstoffe erhalten, zu melden.

Der PRAC wird die verfügbaren Daten zu MIS auswerten, um festzustellen, ob die Erkrankung durch den Impfstoff verursacht werden kann, und empfehlen, ob Änderungen an den Produktinformationen der Impfstoffe erforderlich sind. Die EMA und die nationalen Behörden werden bei Bedarf weitere Informationen zur Verfügung stellen.

COVID-19- Vaccine Janssen® und venöse Thromboembolien

Im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberwachung der COVID-19-Impfstoffe prüft der PRAC Daten über Fälle von venösen Thromboembolien nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. Sie unterscheiden sich von der sehr seltenen Nebenwirkung des Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndroms (TTS) (d. h. Blutgerinnsel mit niedrigen Blutplättchen).

Venöse Thromboembolien wurden in den Risikomanagementplan für den Impfstoff COVID-19 von Janssen als zu untersuchender Sicherheitsaspekt aufgenommen, da in den ersten klinischen Studien zur Zulassung dieses Impfstoffs in der geimpften Gruppe ein höherer Anteil an venösen Thromboembolien beobachtet wurde als in der Placebogruppe.

Der PRAC wird zusätzliche Daten aus zwei großen klinischen Studien mit dem Impfstoff auswerten, die der Zulassungsinhaber des Impfstoffs in Kürze vorlegen wird, um weiter zu prüfen, ob die Erkrankung mit dem Impfstoff zusammenhängt.

COVID-19 Vaccine Janssen®: Aktuelles zu Sicherheitsfragen

Der PRAC empfahl, die Produktinformation von COVID-19 Vaccine Janssen® zu aktualisieren, um die Immunthrombozytopenie als Nebenwirkung aufzunehmen und einen Warnhinweis zu ergänzen, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Personen, die mit dem Impfstoff geimpft werden, vor dieser möglichen Nebenwirkung zu warnen. Darüber hinaus empfahl der PRAC eine Aktualisierung des

Risikomanagementplans für den COVID-19-Impfstoff Janssen, um die Thrombozytopenie, die derzeit ein wichtiges potenzielles Risiko darstellt, als wichtiges identifiziertes Risiko einzustufen.

Immunthrombozytopenie ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise Blutplättchen, die für die normale Blutgerinnung benötigt werden, angreift und zerstört. Der Ausschuss bewertete die verfügbaren Daten, darunter die wissenschaftliche Literatur und Fälle, die der europäischen Datenbank für vermutete Nebenwirkungen (EudraVigilance-Datenbank), dem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in den Vereinigten Staaten und der globalen Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers gemeldet wurden.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass Fälle von Schwindel und Tinnitus (Klingeln oder andere Geräusche in einem oder beiden Ohren) mit der Verabreichung des Impfstoffs COVID-19 von Janssen in Verbindung stehen. Bei dieser Schlussfolgerung berücksichtigte der Ausschuss alle derzeit verfügbaren Belege. Dazu gehörte eine Analyse von 1.183 Fällen von Schwindel, die im Rahmen von Spontanberichten über angstbedingte Reaktionen auf die Impfung ermittelt wurden. In Bezug auf Tinnitus untersuchte die EMA sechs Fälle, die in klinischen Studien beobachtet wurden, und 108 Fälle, die das Unternehmen bei der Überwachung von Spontanberichten identifiziert hatte.

Vor diesem Hintergrund hat der PRAC empfohlen, die Produktinformationen zu ändern und Schwindel und Tinnitus als Nebenwirkungen hinzuzufügen, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Personen, die mit dem Impfstoff geimpft werden, auf diese möglichen Nebenwirkungen hinzuweisen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffs bleibt unverändert.

Die EMA wird diese Angelegenheit weiterhin aufmerksam verfolgen und darüber informieren, sobald neue Informationen vorliegen.

PRAC prüft weiter Berichte über das Guillain-Barré-Syndrom bei Vaxzevria®

Im Rahmen der Überprüfung der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte für Vaxzevria® analysiert der PRAC weiterhin die vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten über Fälle von Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die nach der Impfung gemeldet wurden. GBS ist eine seltene Erkrankung des Immunsystems, die eine Nervenentzündung verursacht und zu Schmerzen, Taubheit, Muskelschwäche und Gehbehinderung führen kann. In den schwersten Fällen kann sie zu Lähmungen führen. Die meisten Menschen erholen sich vollständig von dieser Krankheit. Im Zusammenhang mit dem nächsten monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsbericht hat der PRAC den Zulassungsinhaber aufgefordert, zusätzliche Daten vorzulegen, um zu klären, ob weitere Aktualisierungen der Produktinformationen und des Risikomanagementplans erforderlich sind.

Dies folgt einer Empfehlung des PRAC, eine Warnung in die Produktinformationen von Vaxzevria® aufzunehmen, um die Angehörigen der Gesundheitsberufe und die Impflinge auf Fälle von GBS aufmerksam zu machen, die nach der Impfung gemeldet wurden.

Personen, die mit dem Impfstoff geimpft werden, wird empfohlen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Schwäche und Lähmungen in den Extremitäten entwickeln, die auf Brust und Gesicht übergreifen können. Diese Nebenwirkungen sind sehr selten und das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffs bleibt unverändert.

Die EMA wird die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs weiterhin überwachen und aktuelle Informationen veröffentlichen.

Weitere Sicherheitsfragen

Der PRAC erörtere gemeldete Fälle von Menstruationsstörungen, die nach einer Impfung gegen COVID-19 auftraten. Bislang wurde kein kausaler Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und Menstruationsstörungen festgestellt. Menstruationsstörungen sind sehr häufig und können auch ohne eine zugrunde liegende Erkrankung auftreten. Die Ursachen können von Stress und Müdigkeit bis hin zu medizinischen Grunderkrankungen wie Myomen und Endometriose reichen. Frauen, bei denen unerwartete vaginale Blutungen auftreten (z. B. bei Frauen nach der Menopause) oder die sich Sorgen über anhaltende oder schwere Menstruationsstörungen machen, sollten einen Arzt aufsuchen.

Die Zulassungsinhaber für alle in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe wurden gebeten, im Rahmen der monatlichen Sicherheitsberichte weitere Daten vorzulegen. Der PRAC wird alle verfügbaren Daten, einschließlich der Berichte über vermutete unerwünschte Ereignisse und der wissenschaftlichen Literatur, prüfen und das Thema weiter verfolgen.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5–8 July. News 0 09/07/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021

EMA rät von der Anwendung von COVID-19 Vaccine Janssen® bei Personen mit Kapillarlecksyndrom in der Vergangenheit ab

Der PRAC hat empfohlen, dass Personen, bei denen in der Vergangenheit ein Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS) aufgetreten ist, nicht mit COVID-19 Vaccine Janssen® geimpft werden dürfen. Der Ausschuss empfahl außerdem, das Kapillarlecksyndrom als neue Nebenwirkung des Impfstoffs in die Produktinformation aufzunehmen, zusammen mit einem Warnhinweis, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten für dieses Risiko zu sensibilisieren. Der Ausschuss überprüfte drei Fälle von Kapillarlecksyndrom bei Personen, die den COVID-19-Impfstoff von Janssen erhalten hatten, die innerhalb von zwei Tagen nach der Impfung auftraten. Einer der Betroffenen hatte eine Vorgeschichte mit Kapillarlecksyndrom und zwei von ihnen starben anschließend. Bis zum 21. Juni 2021 waren weltweit mehr als 18 Millionen Dosen des COVID-19 Vaccine Janssen® verabreicht worden. Das Kapillarlecksyndrom ist eine sehr seltene, schwerwiegende Erkrankung, bei der Flüssigkeit aus kleinen Blutgefäßen (Kapillaren) austritt, was zu Schwellungen vor allem in Armen und Beinen, niedrigem Blutdruck, Verdickung des Blutes und niedrigen Albuminwerten im Blut führt.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten über die Anzeichen und Symptome des Kapillarlecksyndroms und das Risiko eines erneuten Auftretens bei Personen, bei denen diese Erkrankung bereits diagnostiziert wurde, informiert sein. Die Empfehlungen werden im Abschnitt „Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe“ näher beschrieben. Der Ausschuss für Risikobeurteilung wird weiterhin Fälle dieser Erkrankung beobachten und gegebenenfalls weitere Maßnahmen ergreifen. Weitere Informationen finden Sie in der Mitteilung der EMA zur öffentlichen Gesundheit.

Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 August–2 September 2021. News 03/09/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-august-2-september-2021

Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Imbruvica: Neues Sicherheitssignal für die Verwendung in Kombination mit Rituximab und ACE-Hemmern

Im Rahmen seiner Sitzung im September erörtere der PRAC ein neues Sicherheitssignal für plötzlichen Tod oder Herztod unter der Therapie mit Imbruvica (Ibrutinib) in Kombination mit Rituximab und Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern. Das Signal wurde nach einer Überprüfung der Ergebnisse einer klinischen Studie erkannt. Imbruvica ist ein Arzneimittel zur Behandlung der hämatologischen Erkrankungen Mantelzell-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie (CLL) und Makroglobulinämie Waldenström.

Eine Zwischenanalyse der klinischen Studie deutet darauf hin, dass das Risiko eines plötzlichen Todes oder eines Herztodes bei Patienten, die zu Beginn der Studie einen ACE-Hemmer einnahmen, im Studienarm mit Ibrutinib- und Rituximab-Therapie höher war als bei Patienten, die Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab im anderen Studienarm erhielten.

Nach der Plenarsitzung im September erörterte der PRAC neue Informationen und beschloss, dass eine Überprüfung der zusätzlichen Daten erforderlich ist, bevor Empfehlungen für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten gegeben werden können. Eine Entscheidung darüber, auf welche Weise die Ergebnisse der Überprüfung und die empfohlenen Maßnahmen am besten vermittelt werden können, wird zu einem späteren Zeitpunkt getroffen. Während die Bewertung noch andauert, sollten die Angehörigen der Gesundheitsberufe weiterhin die aktuellen Produktinformationen für Imbruvica beachten. Die Patienten werden daran erinnert, die Einnahme von Imbruvica oder ACE-Hemmern nicht abzusetzen, ohne zuvor ihren Arzt zu konsultieren, und bei Fragen oder Bedenken ärztlichen Rat einzuholen.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 07. bis 10. Juni, 05. bis 08. Juli, 02. bis 05. August sowie 30. August bis 02. September 2021 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

39

21.09.2021 MITEM® 20 MG (MITOMYCIN): ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN BEI INTRAVENÖSER GABE

Die Firma Substipharma informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass das Arzneimittel Mitem® 20 mg (Mitomycin) – Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung – bei intravenöser Gabe bis auf Weiteres nicht mehr angewendet werden darf. Die Anwendungsbeschränkung erfolgt im Interesse der Patientensicherheit aufgrund eines möglichen Arzneimittelrisikos bei der intravenösen Gabe.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG**16.09.2021 AZIDO-VERUNREINIGUNG IN LOSARTAN**

Auf Grundlage der toxikologischen Untersuchungen und unter Berücksichtigung internationaler Richtlinien werden derzeit in Abstimmung mit dem EDQM, der EMA und den europäischen Mitgliedstaaten harmonisierte Grenzwerte für diese Verunreinigung auf Basis der Behandlungsdauer und der maximalen Tagesdosis des Wirkstoffs festgelegt. Zwischenzeitlich kann es zu eigenverantwortlichen Rückrufen betroffener losartanhaltiger Arzneimittel durch pharmazeutische Unternehmer auf den europäischen Märkten kommen. Dies ist eine vorbeugende Maßnahme, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, während die noch laufenden Untersuchungen zu diesen Arzneimitteln abgeschlossen werden. Die pharmazeutischen Unternehmen wurden aufgefordert, geeignete Kontrollstrategien hinsichtlich der entdeckten Verunreinigung zu implementieren und, falls erforderlich, ihre Herstellungsprozesse zu verbessern.

Weitere Informationen siehe Link.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG**24.08.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DER WIRKSTOFFKOMBINATION LIDOCAINHYDROCHLORID/PHE-
NYLEPHRINHYDROCHLORID/TROPICAMID: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG IRIDOZELE
UND FLOPPY-IRIS-SYNDROM ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EIN-
STIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/89542/2021 VOM
25.02.2021**

Zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination Lidocainhydrochlorid/Phenylephrinhydrochlorid/Tropicamid wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 25.02.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss ist die Fachinformation der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Lidocainhydrochlorid/Phenylephrinhydrochlorid/Tropicamid wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: In Anbetracht der vorliegenden Daten zu berichteten Fällen von Iridozele und Floppy-Iris-Syndrom hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zumindest für möglich. In den meisten Fällen wurden bekannte Risikofaktoren, eine Begleiterkrankung oder andere Faktoren, die das Ereignis erklären, berichtet. Es wurde jedoch ein Muster bei diesen Risikofaktoren festgestellt: Sie scheinen mit der Anwendung bei Patienten mit flacher Augenvorderkammer und der Anwendung bei Patienten mit ungenügender Pupillendilatation zusammenzuhängen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Produkten, die Lidocain/Phenylephrin/Tropicamid enthalten, entsprechend geändert werden sollte. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 19.08.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

24.08.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF PRIMIDON: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG DRESS-SYNDROM ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/89536/2021 VOM 19.08.2021

LINK
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Primidon wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 25.02.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst.

Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Primidon wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts der verfügbaren Daten zu Arzneimittelwirkungen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) aus der Literatur und Spontanmeldungen und angesichts der Tatsache, dass das DRESS-Syndrom eine bekannte Nebenwirkung von Phenobarbital ist, zu dem Primidon weitgehend metabolisiert wird, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Primidon und einem DRESS-Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation primidonhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 19.08.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

24.08.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF RIBAVIRIN (DARREICHUNGSFORMEN ZUM EINNEHMEN): AUFNAHME VON ANÄMIE, ÜBELKEIT, ERBRECHEN, ASTHENIE, ERMÜDUNG, SCHLAFLOSIGKEIT, HUSTEN, DYSPNOE, PRURITUS UND HAUTAUSSCHLAG ALS NEBENWIRKUNGEN IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 01.06.2021

LINK
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ribavirin (Darreichungsformen zum Einnehmen) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 01.06.2021 einen Durchführungsbeschluss erlassen. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Ribavirin (Darreichungsformen zum Einnehmen) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt: Die aktuellen Sicherheitsinformationen, die in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt werden, sind hauptsächlich auf das Sicherheitsprofil von Ribavirin in Kombination mit interferonhaltigen Arzneimitteln bezogen, was nicht mehr dem Behandlungsstandard entspricht. In Anbetracht dessen und der vorliegenden klinischen Daten war der PRAC der Ansicht, dass zu Beginn des Abschnittes 4.8 eine kurze Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen, die mit Ribavirin in Kombination mit direkt wirkenden Virustatika assoziiert waren, ergänzt werden sollte. Folgende Nebenwirkungen wurden aufgenommen: Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Ermüdung, Schlaflosigkeit, Husten, Dyspnoe, Pruritus und Hautausschlag. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 19.08.2021 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

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

BfArM: www.bfarm.de --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb