

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2020

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Impfstoffe gegen COVID-19 03

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Verordnung von teratogenen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland 04

## FORSCHUNG

Small interfering RNA (siRNA) als Arzneimittel: Wirkprinzipien und Effekte 10

## NEUES IN KÜRZE

Pharmakovigilanz-Inspektionen – Fragebogen des BfArM und des PEI zur risikobasierten Inspektionsplanung 22

## PRAC-MELDUNGEN

Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0 27

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Meldungen aus BfArM und PEI 32

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis November 2020 34

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen 36

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 46

### 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](mailto: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](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin)) 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/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Newsletter/newsletter\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Newsletter/newsletter_node.html)

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://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 Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto: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/uaw-meldebogen](http://www.bfarm.de/uaw-meldebogen)  
[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Impfstoffe gegen COVID-19 //

Liebe Leserinnen und Leser,

in weniger als einem Jahr nach Beginn der Pandemie ist die Zulassung der ersten Impfstoffe gegen COVID-19 in Europa und damit in Deutschland erfolgt. Zuvor hatten die Expertinnen und Experten der Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten im Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur auf Basis der Ergebnisse der nicht klinischen und klinischen Untersuchungen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt. Der relativ kurze Zeitraum der Entwicklung ist dadurch möglich geworden, dass es bereits Vorerfahrungen mit pandemischen Coronaviren gab (SARS-CoV-1 2003/2003 und MERS-CoV 2012), nicht klinische Untersuchungen zum Teil parallel zur klinischen Prüfung durchgeführt und Phasen der klinischen Prüfungen kombiniert wurden. Hinzu kommt eine umfassende Fokussierung auf die COVID-19-Impfstoffentwicklung bei den Entwicklern und bei den Arzneimittelbehörden sowie eine umfassende Unterstützung durch die Bundesregierung, die Europäische Kommission und weitere Drittmittelgeber.

In der EU ermöglichen bedingte Zulassungen (conditional marketing authorisation) in einer Krisensituation wie der COVID-19-Pandemie einen beschleunigten Prozess der Zulassung in Erwartung weiterer Impfstoffdaten. Auch für die bedingte Zulassung wird eine ausreichende Datenlage vorausgesetzt, um eine zuverlässige Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen.

Impfstoffe gehören zu den sichersten Arzneimitteln, die aber, wie alle Arzneimittel, Nebenwirkungen haben. Die Erfahrungen über viele Jahre haben gezeigt, dass die meisten Nebenwirkungen – Rötung und Schmerzen an der Einstichstelle oder auch Kopfschmerzen oder Fieber – vorübergehend und innerhalb der ersten ein bis drei Tage nach der Impfung auftreten. Selten können Nebenwirkungen auch noch einige Wochen nach der Impfung auftreten. Nebenwirkungen wurden in den klinischen Prüfungen bis zur Zulassung in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten erfasst und werden natürlich in den weiterlaufenden klinischen Prüfungen der Phase 3 für insgesamt etwa ein bis zwei Jahre weiter beobachtet. Die Impfung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der Phase-1-Studien lag zum Zeitpunkt der ersten EU-Zulassung sogar mehr als acht Monate zurück.

Neben der Nebenwirkungsbeobachtung auf Basis eingehender Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplicationen wird sich das Paul-Ehrlich-Institut mit aktiven Pharmakovigilanz-Studien für eine hohe Impfstoffsicherheit engagieren. Dazu gehört beispielsweise, dass alle Geimpften eingeladen werden, die vom Paul-Ehrlich-Institut entwickelte Smartphone-App SafeVac 2.0 zu nutzen, mit deren Hilfe die Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe während der Impfungen beobachtet und untersucht werden soll. Die App soll zeitnah zum Impfbeginn verfügbar sein.

Die veröffentlichten Daten zu einigen COVID-19-Impfstoffen zeigen, dass diese immunogen sind und eine gute bis sehr gute Wirksamkeit zeigen. Bei der Impfaufklärung sind die Impfwilligen auf die erwarteten Impfnebenwirkungen hinzuweisen. Eine offene Kommunikation ist auch eine Voraussetzung für eine hohe Impfakzeptanz in der Bevölkerung. Der Nutzen der COVID-19-Impfung für die Gesundheit Einzelner und der Bevölkerung sowie ihr Effekt im Kampf gegen die Pandemie wird ganz wesentlich vom Vertrauen in die Impfung abhängen. Die Impfung soll dazu beitragen, die Bevölkerung vor einer COVID-19-Infektion zu schützen, deren Verlauf für einzelne Personen sehr schwerwiegend ist.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird auf seiner Website regelmäßig und zeitnah über alle gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen berichten – unabhängig vom Meldeweg. Mit Hilfe der SafeVac 2.0-App und weiteren aktiven Pharmakovigilanz-Studien wird das Paul-Ehrlich-Institut möglichst schnell umfangreiche Daten sammeln, um auch sehr seltene Nebenwirkungen – sofern es sie geben sollte – früh zu erkennen und ggf. Maßnahmen zu ergreifen.

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

## // Verordnung von teratogenen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland //

U. HAUG

(Abteilung Klinische Epidemiologie, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen  
Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften, Universität Bremen)

Die Einnahme bestimmter Arzneimittel während der Schwangerschaft kann – insbesondere im ersten Trimester – schädliche Auswirkungen auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf und auf die Gesundheit des ungeborenen Kindes haben. Für viele dieser Arzneimittel wurden deshalb regulatorische Maßnahmen ergriffen, um das Risiko einer Exposition während der Schwangerschaft zu minimieren. In diesen Fällen erfolgt die Etablierung eines sogenannten Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Die hierin vorgegebenen Maßnahmen können z. B. die Aufnahme einer (relativen) Kontraindikation für die Anwendung in der Schwangerschaft, die Beauftragung von Schulungsmaterial für Fachkreise und Patientinnen<sup>1</sup> und/oder die Verschreibung auf Sonderrezepten, sogenannten T-Rezepten,<sup>2</sup> umfassen. Da schätzungsweise die Hälfte der Schwangerschaften ungeplant eintritt,<sup>3</sup> richten sich diese regulatorischen Maßnahmen in der Regel an alle Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter und nicht nur an diejenigen, die eine Schwangerschaft planen. Nach Implementierung der Maßnahmen stellt sich die zentrale Frage, ob sie ausreichend wirksam sind. In vielen Ländern werden zur Bewertung der Maßnahmen beispielsweise Auswertungen von Krankenversicherungsdaten herangezogen, da sie eine Reihe von Vorteilen bieten, u. a. die große Fallzahl und die Vermeidung einiger wichtiger Verzerrungseffekte (Erinnerungs-Bias, Freiwilligen-Bias). Aus Deutschland gab es dahingehend bislang wenig Erfahrung. Das hier vorgestellte Projekt verfolgte das Ziel, basierend auf deutschen Krankenversicherungsdaten, Analysen zu Verschreibungen ausgewählter entwicklungstoxischer Arzneimittel bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter durchzuführen. Im Folgenden wird das Projekt beschrieben und das Potenzial dieser Datenquelle beispielhaft anhand einzelner Ergebnisse erläutert.

### **DIE PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHE FORSCHUNGSDATENBANK GEPARD**

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database, GePaRD). Sie enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenversicherungen versichert waren. Neben demografischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelverordnungen sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten. Für diese Auswertungen wurden die Daten der Jahre 2004 bis 2016 genutzt. Als Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter wurde in diesem Projekt die Altersgruppe von 13 bis 49 Jahren definiert. Anders als in Patientenakten sind in Abrechnungsdaten keine direkten Informationen enthalten, ob oder wann bei einer Frau eine Schwangerschaft eingetreten ist und wie der jeweilige Schwangerschaftsausgang war. Stattdessen muss man sich diese Informationen indirekt anhand einer Vielzahl von Abrechnungs-codes aus dem ambulanten und stationären Bereich erschließen und die verfügbaren Datumsangaben in eine zeitliche Reihenfolge bringen. Für GePaRD wurden die dazu notwendigen, komplexen Algorithmen im Rahmen eines durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderten Projekts entwickelt und standen damit für die hier beschriebenen Auswertungen zur Verfügung.<sup>4-7</sup>

## ANZAHL UND ALTERSVERTEILUNG DER FRAUEN MIT EINER VERORDNUNG TERATOGENER ARZNEIMITTEL

In einem ersten Schritt wurde ermittelt, wie viele Frauen im gebärfähigen Alter insgesamt und pro Kalenderjahr mindestens eine Verordnung der in Tabelle 1 genannten Wirkstoffe erhalten hatten. Wie erwartet, variierte diese Anzahl je nach Arzneimittel erheblich. So lag sie für Thalidomid im gesamten Betrachtungszeitraum bei nur 23 Frauen, während sie beispielsweise für Valproat, Isotretinoin und Methotrexat mehr als 30.000 betrug. Um den zukünftigen Handlungsbedarf bzgl. Risikominimierung abzuschätzen, ist die Betrachtung der Ordnungsprävalenz im Zeitverlauf und innerhalb einzelner Altersgruppen von besonderer Relevanz. So zeigte sich beispielsweise für Fingolimod und Teriflunomid, beides orale Immunmodulatoren, die im Jahr 2011 bzw. 2013 zur Therapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen wurden, ein kontinuierlicher Anstieg der Ordnungsprävalenz in den Altersgruppen ab 26 Jahren (Fingolimod) bzw. ab 31 Jahren (Teriflunomid).

**Tabelle 1: Liste der teratogenen Wirkstoffe, die im Rahmen des Forschungsprojekts untersucht wurden**

ATC-Code	Wirkstoff	Zugelassene Indikation(en)
C02KX01	Bosentan	pulmonal arterielle Hypertonie
C02KX04	Macitentan	pulmonal arterielle Hypertonie
C02KX02	Ambrisentan	pulmonal arterielle Hypertonie
D05BB02	Acitretin	schwere Verhornungsstörungen der Haut
D10BA01	Isotretinoin	schwere Formen der Akne
D11AH04	Alitretinoin	schwere Formen des chronischen Handekzems
L04AA06	Mycophenolat	Prophylaxe der Abstoßung von Herz-, Leber- oder Nierentransplantaten
L04AA13	Leflunomid	rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis
L04AA27	Fingolimod	schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
L04AA31	Teriflunomid	schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
L01BB04	Cladribin*	Haarzell-Leukämie
L04AX02	Thalidomid	multiples Myelom
L04AX04	Lenalidomid	multiples Myelom, myelodysplastisches Syndrom, Mantelzell-Lymphom
L04AX06	Pomalidomid	multiples Myelom
L01XX14	Tretinoin	akute promyelozytische Leukämie
L01XX43	Vismodegib	symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom, lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
N03AG01	Valproat	Epilepsie, bipolare Störung
L01BA01, L04AX03, M01CX01	Methotrexat	u. a. rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, akute lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom
C03XA01, G04BX21	Tolvaptan	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Hyponatriämie als Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons

\* Für den weiteren ATC-Code L04AA40 lagen bis zum Jahr 2016 noch keine Verordnungen vor, weil die Zulassung für die Indikation hochaktive schubförmige Multiple Sklerose erst im August 2017 erfolgte.

## VERSCHREIBUNGSMUSTER UND VERSCHREIBENDE ÄRZTE

Neben der Ermittlung der Anzahl an Personen, die jemals eine Verordnung eines bestimmten Arzneimittels erhielten, ermöglichen es Abrechnungsdaten außerdem, das Verordnungsmuster näher zu betrachten. So lässt sich ermitteln, wie viele Verordnungen und wie viele definierte Tagesdosen in dem jeweiligen Jahr pro Frau abgegeben wurden. Dies ist in Tabelle 2 anhand des Beispiels Thalidomid im Jahr 2011 bzw. 2015 veranschaulicht. Im Fall von Thalidomid müssen Unterschiede zwischen den Jahren aufgrund der kleinen Fallzahl zwar vorsichtig interpretiert werden, doch grundsätzlich kann diese Art der Auswertung wertvolle Hinweise liefern, ob es Veränderungen in der Dosierung oder der Dauer des Einsatzes eines Arzneimittels gegeben haben könnte. Die Tatsache, dass GePaRD über longitudinale Daten verfügt, ermöglicht neben der Querschnitt- auch eine Längsschnittbetrachtung. So wurde berechnet, dass Frauen mit erstmaliger Verordnung von Thalidomid im Verlauf durchschnittlich 5,8 solcher Verordnungen erhielten und die Gesamtzahl an verordneten mittleren Tagesdosen pro Frau durchschnittlich bei 60,2 lag.

**Tabelle 2: Anzahl Thalidomid-Verordnungen und Anzahl verordneter Tagesdosen (defined daily dose, DDD) pro Frau im Alter von 13 bis 49 Jahren mit mindestens einer Thalidomid-Verordnung, beispielhaft für die Jahre 2011 und 2015**

	2011	2015
Anzahl Nutzerinnen	6	4
Verordnungen pro Nutzerin		
Mittelwert (Standardabweichung)	6 (3,8)	8 (3,9)
Median (Q1; Q3)	7 (3; 9)	10 (6; 10)
Minimum; Maximum	2; 11	2; 10
DDD pro Nutzerin		
Mittelwert (Standardabweichung)	70 (34,6)	58 (30,4)
Median (Q1; Q3)	70 (42; 84)	67 (39; 77)
Minimum; Maximum	28; 126	14; 84
Verhältnis pro Nutzerin (Anzahl DDD/Anzahl Verordnungen)		
Mittelwert (Standardabweichung)	13 (5,3)	7 (0,7)
Median (Q1; Q3)	14 (7; 14)	7 (7; 8)
Minimum; Maximum	7; 21	7; 8

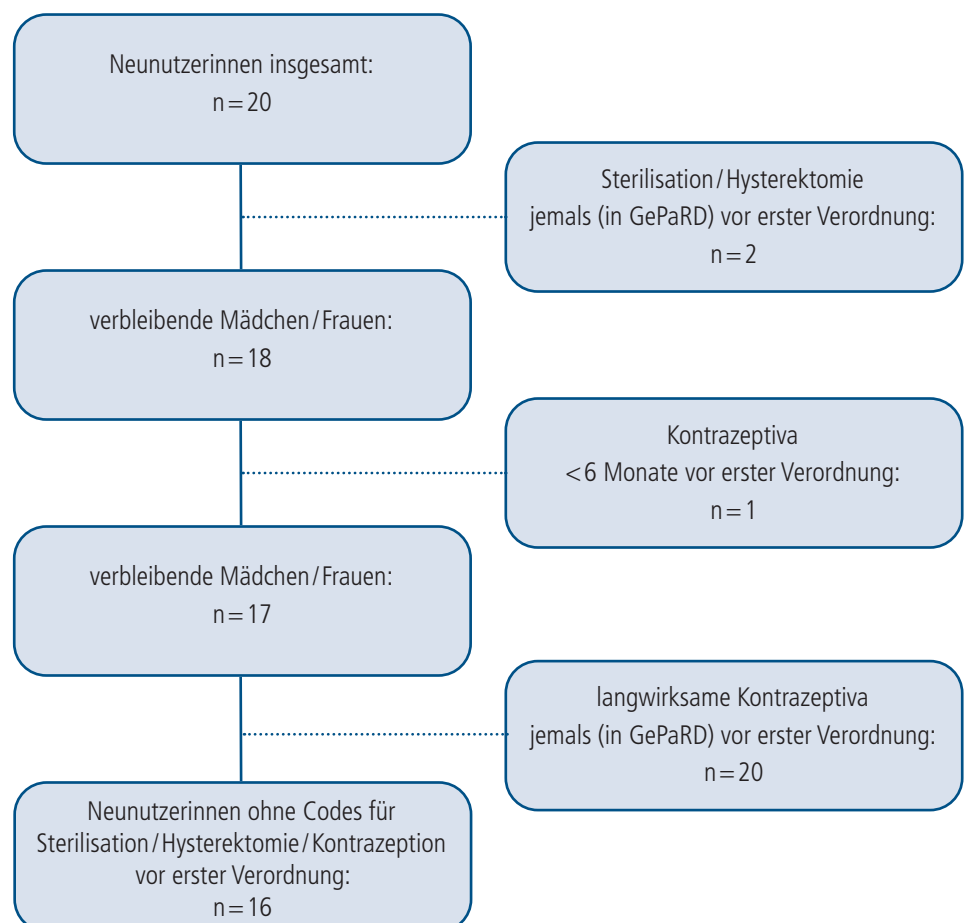
Q1: 25. Perzentil, Q3: 75. Perzentil

Da Maßnahmen zur Risikominimierung möglicherweise nicht in allen ärztlichen Fachgebieten gleichermaßen wirken, kann eine Betrachtung nach ärztlichem Fachgebiet relevant sein, um etwaigen Verbesserungsbedarf zu erkennen. Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wurde deshalb eruiert, mit welcher Vollständigkeit es anhand der Abrechnungsdaten gelingt, die Verordnungen der teratogenen Arzneimittel unterschiedlichen ärztlichen Fachgebieten zuzuordnen und ob die Ergebnisse aussagekräftig sind. Bei Thalidomid konnte für 87 Prozent der insgesamt 247 Verordnungen ein ärztliches Fachgebiet zugeordnet werden. 52 Prozent der Verordnungen entfielen auf Ärzte mit der Fachrichtung Dermatologie, 23 Prozent auf Allgemeinmediziner. Bei bestimmten Arzneimitteln (z. B. Macitentan) war der Anteil der Verordnungen ohne zuordenbares ärztliches Fachgebiet höher, was zum Teil darauf zurückzuführen

sein könnte, dass sie im ambulanten Krankenhausbereich verschrieben wurden, wo meist Ärzte tätig sind, denen noch keine lebenslange Arztnummer zugeteilt worden ist.

### VERFÜGBARE INFORMATIONEN ZUR VERHÜTUNG BEI NUTZERINNEN TERATOGENER ARZNEIMITTEL

Die Maßnahmen zur Risikominimierung bei teratogenen Arzneimitteln beinhalten in der Regel ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm, d. h., bei Verordnung eines teratogenen Arzneimittels an eine Frau im gebärfähigen Alter muss sichergestellt werden, dass eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird oder keine Schwangerschaft mehr eintreten kann (z. B. nach einer Sterilisation). Bei einer medizinisch indizierten Kontrazeption sind Verhütungsmittel unabhängig vom Alter der Patientin erstattungsfähig,<sup>8</sup> d. h., sie könnten bei diesen Frauen theoretisch in den Krankenversicherungsdaten abgebildet sein. Inwiefern dies tatsächlich der Fall ist, wurde ebenfalls im Rahmen dieses Forschungsprojekts untersucht. Es zeigte sich, dass über alle betrachteten Arzneimittel hinweg nur bei einem kleinen Teil der Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Verordnung des teratogenen Arzneimittels Abrechnungs-codes für Verhütungsmethoden vorlagen. Dies bestätigte sich auch in weitergehenden Analysen, in denen zusätzlich untersucht wurde, ob ggf. vor Verordnung des Arzneimittels – so weit, wie für die jeweilige Patientin in den Daten von GePaRD zurückgeblickt werden konnte – eine Sterilisation oder eine langwirksame Verhütungsmethode abgerechnet wurde. Die Auswertungsschritte sind in der Abbildung exemplarisch für Thalidomid veranschaulicht.



**Abbildung:**  
Veranschaulichung der Auswertungsschritte hinsichtlich verfügbarer Informationen zur Kontrazeption

Der niedrige Anteil an Frauen mit Abrechnungs-codes für Verhütungsmittel muss jedoch vorsichtig interpretiert werden. Es ist nicht auszuschließen, dass Verhütungsmittel trotz der Erstattungsfähigkeit über Privatrezepte verordnet wurden. Möglicherweise haben die verordnenden Ärzte die Erstattungsfähigkeit nicht bedacht oder waren darüber nicht informiert. Außerdem sind in den Abrechnungsdaten Verordnungen nicht sichtbar, die nachträglich erstattet wurden. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass Leistungen, die abgerechnet worden waren, bevor die jeweilige Patientin bei einer der an GePaRD beteiligten Krankenversicherungen versichert war, nicht sichtbar sind, ebenso wie Verhütungsmethoden, die den Partner der Patientin betreffen.

### AUFTRETEN VON SCHWANGERSCHAFTEN BEI NUTZERINNEN TERATOGENER ARZNEIMITTEL

Im Idealfall dürften im Rahmen von etablierten Schwangerschaftsverhütungsprogrammen keine Schwangerschaften während der Einnahme teratogener Arzneimittel auftreten. Bei elf der im Rahmen dieses Projekts untersuchten Wirkstoffe zeigte sich jedoch, dass es Frauen gab, bei denen das Zeitfenster der Verordnung mit dem Beginn einer Schwangerschaft überlappte, d. h., man kann anhand der Daten von einer Exposition im ersten Trimester ausgehen (Tabelle 3). Bei Fingolimod waren davon beispielsweise 40 Schwangerschaften betroffen, wovon 24 in einer Lebendgeburt endeten. Bei einer dieser Schwangerschaften war ein induzierter Abort codiert. Bei 15 Schwangerschaften war der Ausgang unklar, wohinter sich vermutlich größtenteils Spontanaborte verbergen. Für Spontanaborte gibt es zwar Abrechnungs-codes, doch ist davon auszugehen, dass Spontanaborte nicht immer mit abrechnungsrelevanten Leistungen einhergehen und damit in den Abrechnungsdaten untererfasst sind. Je nach Arzneimittel kann es auch interessant sein, die auftretenden Schwangerschaften stratifiziert nach Jahren zu betrachten, da manche Schwangerschaftsverhütungsprogramme erst während des Studienzeitraums eingeführt oder aktualisiert bzw. ergänzt wurden. Ebenfalls bieten die Daten vielfältige Möglichkeiten, die Behandlungspfade vor und während der Schwangerschaft abzubilden, da sie Informationen zu allen über die gesetzliche Krankenversicherung abgerechneten Leistungen enthalten. Dies ist beispielsweise bei Wirkstoffen wie Valproat von Bedeutung, die bei Epilepsiepatientinnen im gebärfähigen Alter nur zum Einsatz kommen sollen, wenn sich andere Therapieoptionen als unwirksam erwiesen haben.

**Tabelle 3: Wirkstoffe aus Tabelle 1, deren Abgabe in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Eintreten einer Schwangerschaft stand**

Bosentan
Ambrisentan
Acitretin
Isotretinoin
Alitretinoin
Mycophenolat
Leflunomid
Fingolimod
Teriflunomid
Valproat
Methotrexat



**FAZIT UND AUSBLICK**

Insgesamt zeigen die Erkenntnisse aus diesem Forschungsprojekt, dass Auswertungen, basierend auf der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank GePaRD, einen wertvollen Beitrag leisten können, um die Verordnung von teratogenen Arzneimitteln in Deutschland zu monitorieren und weiteren Handlungsbedarf bzgl. Maßnahmen zur Risikominimierung und Kommunikation einschließlich relevanter Aspekte zur Erstattungsfähigkeit von Verhütungsmitteln zu erkennen. Eine gewisse Einschränkung ergibt sich in der direkten Bewertung der Einhaltung von Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung, da Informationen zur Anwendung von Verhütungsmethoden für diese Personengruppe offenbar nur begrenzt in den Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen abgebildet sind. Mittels der für GePaRD entwickelten Algorithmen zur präzisen Beschreibung von auftretenden Schwangerschaften lässt sich die Wirksamkeit der Maßnahmen jedoch indirekt bewerten, sodass Problemstellen identifiziert und hinsichtlich möglicher Verbesserungen bewertet werden können. Ziel dieses Artikels war es, einen Gesamtüberblick über das Forschungsprojekt zu vermitteln und einzelne Ergebnisse exemplarisch darzustellen. Detaillierte Ergebnisse werden in weiteren Publikationen, die auf einzelne Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen fokussieren, berichtet und damit der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Da in GePaRD bei circa 75 Prozent der Schwangerschaften, die in einer Lebendgeburt endeten, eine Nachbeobachtung der Kinder möglich ist, wird in weitergehenden Analysen auch der Gesundheitszustand exponierter Kinder sowie das Vorliegen möglicher Fehlbildungen untersucht.

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-18281/68605/2019–2020) gefördert.

Danksagung: Die Projektbeteiligten danken den Gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, Die Techniker (TK), DAK-Gesundheit und hkk Krankenkasse, dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

**REFERENZEN**

1. BfArM: Schulungsmaterial (Educational Material); [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html) (letzter Zugriff am 27.11.2020)
2. BfArM: T-Register; [www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Register/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Register/_node.html) (letzter Zugriff am 27.11.2020)
3. Singh S et al.: Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann.* 2010 Dec;41(4):241-250
4. Wentzell N et al.: Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1005-1010
5. Mikołajczyk RT et al.: Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(8):873-880
6. Garbe E et al.: Linkage of mother-baby pairs in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):258-264
7. Schink T et al.: Estimating the beginning of pregnancy in German claims data: Development of an algorithm with a focus on the expected delivery date. *Front Public Health.* 2020;8:350
8. Bundessozialgericht: Urteil verkündet am 24. Januar 1990, Az: 3 RK 18/88; [www.prinz.law/urteile/bundessozialgericht/BSG\\_Az\\_3-RK-18-88-1988-07-04](http://www.prinz.law/urteile/bundessozialgericht/BSG_Az_3-RK-18-88-1988-07-04) (letzter Zugriff am 27.11.2020)

## // Small interfering RNA (siRNA) als Arzneimittel: Wirkprinzipien und Effekte //

T. MEIER  
 H. BROHMANN  
 B. SACHS  
 C. SCHOLL  
 (BfArM)

**Nukleinsäurebasierte Wirkstoffe ermöglichen eine Erweiterung der therapeutischen Ansätze auf Zielstrukturen, die nicht von konventionellen Wirkstoffen erreicht werden können.<sup>1</sup> Zu der Gruppe dieser Wirkstoffe zählen unter anderem auch small interfering RNA (siRNA), die derzeit neueste Molekülgruppe unter den RNA-Wirkstoffen, aus der zugelassene Arzneimittel hervorgegangen sind.<sup>1</sup> Der folgende Artikel ordnet siRNA-Wirkstoffe innerhalb der nukleinsäurebasierten Therapeutika ein und beschreibt deren Wirkprinzip sowie damit verbundene Effekte. Abschließend wird ein Ausblick gegeben, wie diese neuartigen Wirkstoffe und Wirkprinzipien nach Zulassung überwacht werden.\***

### EINFÜHRUNG UND EINORDNUNG DER SMALL INTERFERING RNA INNERHALB DER NUKLEINSÄUREBASIERTEN WIRKSTOFFE

Bei klassischen Wirkstoffen in Arzneimitteln handelt es sich meistens um niedermolekulare Substanzen oder Proteine, die durch Interaktion mit körpereigenen Proteinen, wie z. B. Rezeptoren, Transportern, Hormonen oder anderen Botenstoffen<sup>1</sup> eine therapeutische Wirkung entfalten oder auch humane Proteine funktionell ersetzen können. Als Voraussetzung muss hierfür das entsprechende Zielprotein bekannt sein und zusätzlich der Wirkstoff sterisch zur komplexen dreidimensionalen Struktur des Zielproteins passen.<sup>2</sup>

**Tabelle 1: Typische Eigenschaften von Wirkstoffgruppen**

Quelle: modifiziert nach<sup>3</sup>

	Niedermolekulare anorganische / organische Wirkstoffe	Hochmolekulare Wirkstoffe mit Proteinstruktur	RNA-basierte Wirkstoffe
<b>typisches Molekulargewicht</b>	< 500 Da	> 100 kDa	> 7 kDa
<b>Ladung</b>	pos. / neg. / neutral	pos. / neg. / neutral	neg.
<b>Applikationsweg</b>	oral, parenteral (einschließlich topisch)	parenteral (meist intravenös oder subkutan)	parenteral, topisch: intravitreal, inhalativ, intrathekal
<b>typische Dosierungshäufigkeit</b>	täglich für unretardierte Formen	häufig wöchentlich / 14-tägig	wöchentlich bis zu vierteljährlich
<b>Zielstrukturen</b>	hauptsächlich Proteine	Proteine	hauptsächlich RNA (neben DNA, Proteinen)
<b>Angriffsort auf Zellebene</b>	extra- / intrazellulär	extrazellulär, Zellmembran	primär intrazellulär
<b>Pharmakokinetik / Pharmakodynamik</b>	Wirksamkeit korreliert mit systemischer oder lokaler Verfügbarkeit	Wirksamkeit korreliert z. T. mit systemischer Verfügbarkeit	Wirksamkeit korreliert mit zellulärer Verfügbarkeit im Zielgewebe

Die Tabelle hat exemplarischen Charakter und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

\* Am Ende des Textes befindet sich ein Glossar.

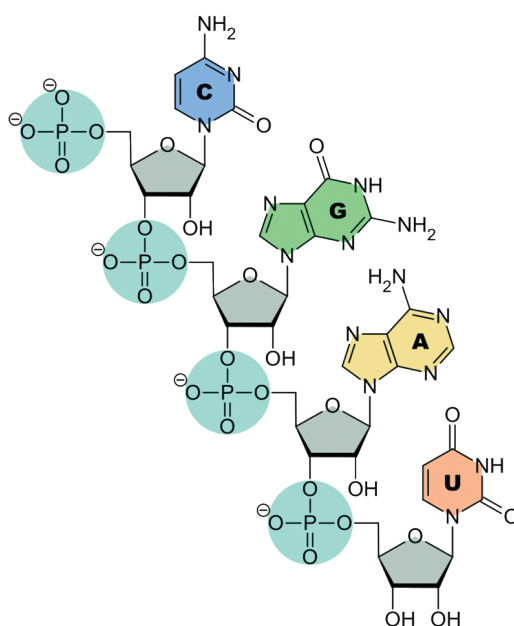
Weit weniger komplex sind die Nukleotidsequenzen der Gene aufgebaut, die für die krankheitsverursachenden Proteine kodieren. Dementsprechend kann die fehlerhafte Gensequenz eines Proteins, das für eine Erkrankung verantwortlich ist, einen alternativen Angriffspunkt für einen Wirkstoff darstellen. Der naheliegende therapeutische Weg einer durch eine Genmutation hervorgerufenen Erkrankung besteht im Ersetzen des fehlerhaften Gens durch ein gesundes. Das erste genehmigte Forschungsverfahren zur Einschleusung eines artifiziiellen Gens in einen menschlichen Körper wurde in den USA 1990 zur therapeutischen Behandlung eines angeborenen schweren kombinierten Immundefekts (severe combined immunodeficiency, SCID) durchgeführt.<sup>4</sup> Diese genetisch modifizierten weißen Blutkörperchen stärkten das Immunsystem der Patientin; sie konnten die Erkrankung aber nicht heilen; die Wirkung ließ nach ein paar Monaten nach.

Neben den Genen selbst spielen bestimmte Ribonukleinsäuren der Gruppe der messenger RNA (mRNA) für die Entstehung von Erkrankungen eine wesentliche Rolle, da sie das Produkt der Transkription des genetischen Codes sind und damit den ersten Schritt in der Synthese eines Zellproteins darstellen. Sie sind daher ebenfalls als therapeutische Ansätze interessant.<sup>5</sup>

**Abbildung 1:**  
Darstellung einer RNA, bestehend aus dem Zucker (Ribose)-Phosphat-Gerüst und den jeweiligen Basen

Struktur einer Ribonukleinsäure (RNA) mit der Verknüpfung der Nucleobasen Cytosin (C=blau), Guanin (G=grün), Adenin (A=gelb) und Uracil (U=orange) über ein Zucker-Phosphat-Rückgrat (Ribose=grau, Phosphat=türkis).

Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Ribonukleins%C3%A4ure#/media/Datei:RNA-Nucleobases.svg>



Unter RNA-Therapeutika werden in diesem Artikel Oligonukleotide (Nucleinsäuren mit kurzer Kettenlänge) verstanden, die RNA als Zielstruktur zu therapeutischen Zwecken angreifen.<sup>6</sup> Oligonukleotide zur Funktionsbestimmung bestimmter Gene oder niedermolekulare Wirkstoffe, die ebenfalls RNA als Zielmolekül haben, wie beispielsweise einige Antibiotika werden hier nicht weiter betrachtet.<sup>1,6</sup>

RNA-basierte Therapeutika sind Oligonukleotide, die eine RNA-Struktur besitzen, aber nicht unbedingt eine RNA als Zielstruktur haben müssen, sondern auch DNA oder Proteine angreifen können.<sup>1</sup> RNA-basierte Therapeutika sind wie Wirkstoffe mit Proteinstruktur oral unzureichend bioverfügbar und müssen daher parenteral, z. B. intravenös, intrathekal oder intravitreal verabreicht werden. Zu den

RNA-basierten Therapeutika zählen unter anderem **Aptamere, Guide-RNA, mRNA, ASO** und auch **siRNA** (siehe unten).

### Aptamere

Aptamere sind Oligonukleotide, die an nahezu alle Stoffklassen von Zielmolekülen aufgrund ihrer dreidimensionalen Konfiguration passgenau, analog einer Antigen-Antikörper-Bindung, binden können.<sup>7</sup> Das erste als Arzneimittel zugelassene Aptamer war Pegaptanib, das bei der feuchten Makuladegeneration eingesetzt wurde und die Gefäßneubildung hemmt, indem es extrazellulär selektiv den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) antagonisiert.<sup>8</sup> Die Zulassung von Pegaptanib wurde 2019 vom Zulassungsinhaber zurückgezogen. Andere Aptamere können auch an eine Wirksubstanz gekoppelt werden, um über die Bindung an spezifische Rezeptoren die selektive Einschleusung des Wirkstoffes in Zellen bestimmter Gewebe zu bewirken.<sup>3</sup>

### Guide-RNA

Zu den RNA-basierten Therapeutika zählt auch die Gruppe der Guide RNA (gRNA). Diese nutzen die CRISPR/Cas-Methode, die in Verbindung mit der Cas-Nuklease (CRISPR=clustered regularly interspaced short palindromic repeats, Cas=Crispr associated proteins) einen natürlichen antiviralen Abwehrmechanismus von Bakterien darstellt.<sup>9</sup> Beide bilden einen Cas-gRNA-Ribonukleoprotein (RNP)-Komplex, bei dem die gRNA durch komplementäre Basenpaarung mit der Sequenz ihres Zielgens die Cas-Nuklease an diese Gensequenz heranführt und die Cas-Nuklease diese Zielsequenz ausschneidet und spaltet. Dadurch können Gensequenzen komplett eliminiert werden. Arzneimittel, die dieses Prinzip nutzen, sind noch in der klinischen Erprobung.<sup>1</sup>

### Messenger RNA (mRNA) als Ziel

Therapeutika mit RNA als Ziel können von ihrer Struktur her aus Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und/oder Ribonukleinsäure (RNA)-Anteilen bestehen.<sup>6</sup> Sie können einzelsträngig oder doppelsträngig sein.

### Antisense-Oligonukleotide

Antisense-Oligonukleotide (ASO) aus DNA- oder RNA-Bestandteilen binden an die entsprechende mRNA oder eine ihrer Vorstufen (z. B. pre-mRNA). Das Grundprinzip dieser spezifischen Interaktion besteht darin, dass das ASO eine komplementäre Nukleotidsequenz zur Ziel-mRNA besitzt und als Folge seiner Bindung an die mRNA die Translation der mRNA in ein Protein verhindert wird. Dieser Mechanismus kann auch gegen Infektionen mit Viren eingesetzt werden, die in der menschlichen Wirtszelle den Mechanismus für die Replikation ihres Genoms nutzen. Als Beispiel sei hier das erste zugelassene mRNA-Therapeutikum Fomiviren genannt. Fomiviren ist ein DNA-Antisense-Oligonukleotid (ASO) mit komplementärer Sequenz zu einer Region innerhalb des Transkripts des Cytomegalovirus (CMV), das die Replikation des Virus bei HIV-Patienten mit CMV-Retinitis verhindert.<sup>3</sup> Es wurde 1999 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen, jedoch wurde bereits 2002 vom Zulassungsinhaber aus kommerziellen Gründen auf die Zulassung verzichtet.

### Messenger RNA (mRNA)

Ein anderer RNA-Wirkstoff ist die synthetische mRNA, die fehlerhafte mRNA ersetzen oder als Impfstoff eingesetzt werden kann.<sup>1</sup> Ihre Verwendung wird zurzeit klinisch erprobt.

### Small interfering RNA (siRNA)

1998 identifizierten Andrew Fire und Craig Mello beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* eine doppelsträngige RNA (dsRNA), die eine posttranskriptionale Unterdrückung der Genexpression (gene silencing) bewirkte. Diesen neu entdeckten natürlichen Mechanismus zur Abwehr von Viren und zur Genregulation durch dsRNA an mRNA nannten sie RNA interference (RNAi).<sup>10</sup> Beide bekamen 2006 für diese Entdeckung den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. 2001 zeigten Elbashir et al., dass eine 21 Basenpaar lange doppelsträngige RNA (small interfering RNA, siRNA) auch in Säugetieren die Expression eines Gens spezifisch unterbinden kann.<sup>10</sup> Das war der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Wirkstoffen, da man glaubte, mit einer kurzen Nukleotidsequenz leicht die Expression jedes Gens unterdrücken und damit auch die Bildung von krankheitsverursachenden Proteinen verhindern zu können, was mit klassischen Wirkstoffen nicht erreicht werden konnte.<sup>10</sup>

Neben der siRNA ist in den letzten Jahren auch die miRNA (micro RNA) in den Fokus zur Erforschung neuer Arzneimittelwirkstoffe gerückt.<sup>11</sup> Im Gegensatz zu siRNA bindet die miRNA unspezifischer an

mRNA, womit ein breiteres Spektrum an mRNA erreicht werden kann.<sup>6</sup> Man unterscheidet hier miRNA mimics (siRNA, die miRNA nachahmt), miRNA inhibitors (anti-mirs; ASO, die als Ziel-mRNA-Attrappe miRNA binden) und miRNA competitor (block-mirs; ASO, die die Zielregion der mRNA blockieren, sodass miRNA nicht binden kann).<sup>6</sup> Die miRNA befinden sich noch in der Wirkstoffentwicklung.<sup>6</sup>

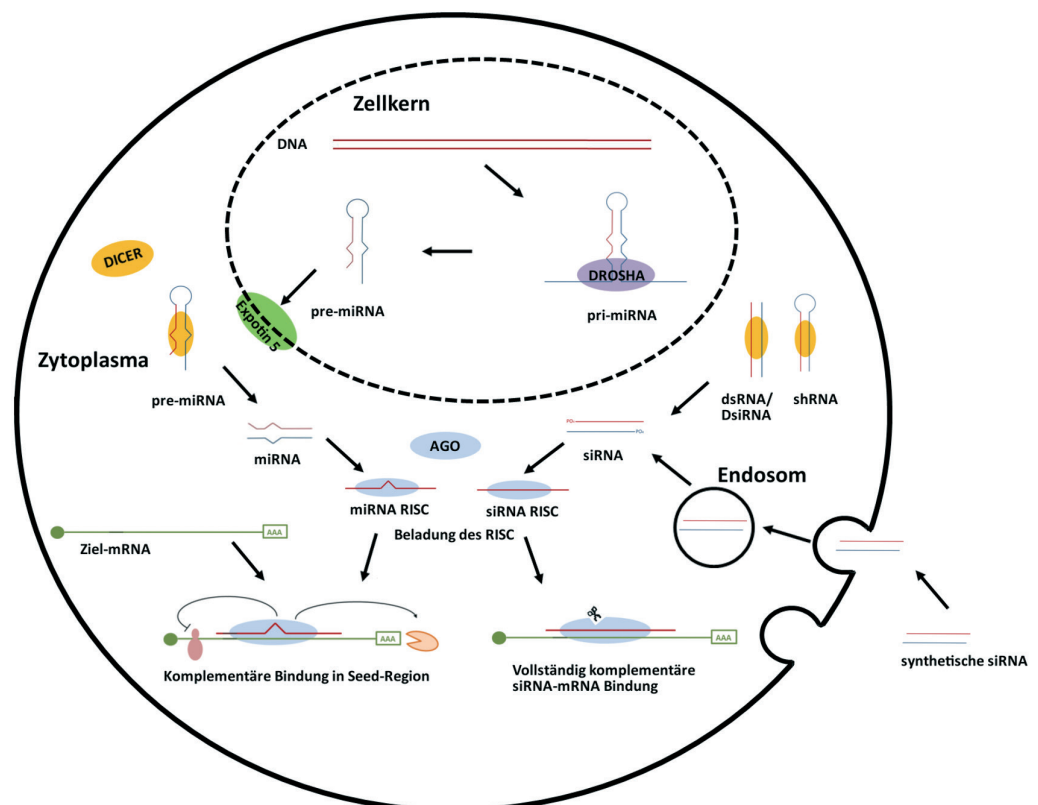
### MOLEKULARBIOLOGISCHE MECHANISMEN DER SMALL INTERFERING RNA

Small-interfering-RNA (siRNA)-Moleküle bestehen aus einem Leit (guide)- und einem Begleit (passenger)-Strang (in der Literatur auch häufig als Antisense- und Sense-Strang bezeichnet).<sup>12</sup> Der Leit (Antisense)-Strang weist eine Sequenz auf, die komplementär zu einer spezifischen mRNA ist. Meistens sind siRNA-Stränge 19–21 Nucleotide (nt) lang, am 5'-Ende phosphoryliert und besitzen am 3'-Ende einen Überhang aus zwei Nucleotiden. Unter Nutzung des zellulär vorhandenen RNA-interference (RNAi)-Mechanismus führt siRNA zum Abbau spezifischer, z. B. krankheitsrelevanter, mRNA (Abbildung 2). Zentral ist dabei die Aufnahme des Leitstrangs in den RNA-induced silencing complex (RISC), einem Ribonukleinsäure-Protein-Komplex, der unter anderem das katalytisch aktive Argonaut-Protein AGO2 enthält. Durch die Aufnahme der siRNA in den RISC wird dieser zur Ziel-mRNA geleitet und bindet dort an die komplementäre Base (Watson-Crick Bindung). Besteht eine perfekte Komplementarität zwischen dem siRNA-Antisense-Strang und der mRNA, schneidet AGO2 die mRNA zwischen dem 10. und 11. Nucleotid aufwärts vom 5'-Ende der siRNA, was anschließend zum Abbau der mRNA führt.<sup>12</sup>

Durch ihre komplementäre Watson-Crick-Bindung inhibiert siRNA die Translation der Ziel-mRNA spezifisch und effektiv (Abbildung 2). Small interfering RNA hat daher ein großes Potenzial, therapeutisch genutzt zu werden.

**Abbildung 2:**  
Schematische Darstellung der  
Genese und Funktionsweise  
von miRNA und siRNA  
in der Zelle

Im Zellkern wird die Vorläufer-miRNA (pri-miRNA) transkribiert und mittels des RNase-III-Enzyms DROSHA zu einer ca. 30 nt pre-miRNA prozessiert. Die pre-miRNA wird mittels Exportin5 in das Zytoplasma exportiert. Im Zytoplasma prozessiert das RNase-III-Enzym DICER die pre-miRNA bzw. double strand oder small hairpin RNA (dsRNA/shRNA) zu reifen doppelsträngigen miRNA oder siRNA. Der Antisense (Leit)-Strang (rot) wird in den RNA-induced silencing complex (RISC), der ein Argonaut-Protein (AGO) enthält, aufgenommen. Der Sense (Begleit)-Strang (blau) wird verworfen. Synthetische siRNA wird über Endozytose und Freisetzung aus dem Endosom in das Zytoplasma freigesetzt und in den RISC aufgenommen. SiRNA-RISC bindet vollständig komplementär an der Ziel-Boten-RNA (mRNA) und führt zum endonukleolytischen Abbau der Ziel-mRNA. MiRNA-RISC bindet komplementär zur Seed-Region (Bereich der Nucleotide 2–8 vom 5' Ende der mRNA) und führt zur Repression der Zielprotein-Translation und zur mRNA-Degradation.



Allerdings ist die systemische Anwendung mit einigen Hürden verbunden. Ihre orale Bioverfügbarkeit ist gering, sodass sie meistens parenteral verabreicht wird.<sup>11</sup> Unmodifizierte siRNA ist instabil gegenüber Endo- und Exonukleasen. Bei Injektion in den Körper werden sie innerhalb kurzer Zeit im Plasma oder im Gewebe abgebaut. Außerdem wird sie mit ca. 7–8 nm Länge und 2–3 nm Durchmesser leicht über die Niere ausgeschieden, was eine kurze Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten bis zu einer Stunde zur Folge hat.<sup>2</sup> Zusätzlich erschweren das relativ hohe Molekulargewicht (13–15 kDa) und die negative Ladung einen effektiven Transport über Zellmembranen und damit die Aufnahme wirksamer Mengen in Zielgewebe.<sup>13</sup> Da der Prozess der RNA-Interferenz im Zytoplasma abläuft, ist die Aufnahme der siRNA in die Zielzelle sowie die Freisetzung aus Endosomen in das Zytoplasma für eine effektive Wirkung notwendig.<sup>2</sup> Es mussten daher Transportsysteme entwickelt werden, um die Aufnahme in die Zelle zu verbessern. Hierzu zählen das Verpacken der siRNA in kationische Nanolipidpartikel bzw. die Verknüpfung mit Konjugaten aus Polymeren, Dendrimeren, Peptiden oder Antikörpern.<sup>14, 15</sup>

SiRNA weisen eine perfekte Basenkomplementarität des gesamten Leitstranges der siRNA mit der Ziel-mRNA auf und bewirken so mit Hilfe von AGO2 im RISC die Spaltung der Ziel-mRNA (on-target effect). SiRNA können sich jedoch auch wie miRNA verhalten, d.h. die Komplementarität der Seed-Region (Region um die Nukleotide 2–8 vom 5'-Ende) ihres Leitstranges zur mRNA reicht aus, um die Translation der mRNA zu unterdrücken und/oder die mRNA abzubauen. Da dieser Seed-Bereich nur 7 nt lang ist, ergibt sich eine sehr hohe Zahl möglicher mRNA, die durch eine siRNA reguliert werden kann.<sup>10, 12</sup> Grundsätzlich wird der Strang mit dem thermoinstabileren 5'-Ende zum Leitstrang; prinzipiell kann aber jeder der beiden Stränge in der doppelsträngigen siRNA zum Leitstrang werden, was die Zahl möglicher mRNA-Andockstellen nochmals erhöht.<sup>12</sup> Hieraus können potenziell Off-Target-Effekte resultieren, die ein Problem für die Anwendung von siRNA als Arzneimittel sind, da sie direkt die Arzneimittelsicherheit negativ beeinflussen können. Außerdem kann siRNA das angeborene Immunsystem aktivieren,<sup>2</sup> woran Vertreter der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen und dendritischen Zellen beteiligt sind, die natürlicherweise eine Rolle bei der Erkennung verschiedener zellulärer Komponenten von mikrobiellen Krankheitserregern spielen. Dazu zählen beispielsweise virale Nukleinsäuren.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von siRNA-Wirkstoffen entwickelt, die durch die Einführung von chemischen Modifikationen oder ihre Formulierung optimiert wurden und damit den oben genannten Problemen begegnen. Einen Überblick über gängige chemische Modifikationen und Formulierungen und ihren Einfluss auf die Charakteristik der siRNA ist in Tabelle 2 dargestellt.<sup>2</sup>

### ZULASSUNGSSTATUS

Seit der grundlegenden Entdeckung der gezielten Repression eines Gens durch siRNA bis zu ersten Zulassung eines siRNA-Arzneimittels im Jahr 2018 sind mehr als 20 Jahre vergangen.<sup>16</sup>

Der wohl erste (first-in class) siRNA-Wirkstoff, der in einer klinischen Phase-III-Studie getestet wurde, war Bevasiranib, das zur Behandlung der feuchten, altersbedingten Makuladegeneration eingesetzt werden sollte. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF A) spielt in der Pathogenese dieser Erkrankung eine zentrale Rolle.<sup>17, 18</sup> Bevasiranib sollte über ein silencing des VEGF-Gens zu einer Hemmung der VEGF-Expression führen.<sup>18</sup> Die Studie wurde allerdings vorzeitig beendet,<sup>18, 19</sup> da eine Zwischenauswertung ergab, dass das primäre Studienziel nicht erreicht werden konnte.<sup>17</sup>

Tabelle 2: Modifikationen von siRNA und ihre Funktion

Modifikation	Funktion der Modifikation
<b>Änderungen am Phosphatgerüst</b>	
Phosphorothioat (PS)	Vermeidung der Degradation Erhöhung der Plasmahalbwertszeit Transport in die Zelle
Phosphorodithionat (PS2)	Erhöhung der Affinität zwischen RISC und siRNA
Chiralität	Vermeidung der Degradation
<b>Änderungen am Zucker</b>	
2'-OMe	Erhöhung der Stabilität Erhöhung der Affinität der siRNA zur Ziel-mRNA Verminderung der Immunogenität (Reduktion der Zytokinproduktion )
2'-F	Aktivierung von RISC
UNA	Leitstrangselektion
GNA	Leitstrangselektion in der Seed-Region, dadurch Vermeidung von Hepatotoxizität
LNA	Erhöhung der RNA-Bindungsaffinität
<b>Änderungen der Basen</b>	
Basenanaloga	Verminderung der Immunogenität (Reduktion der angeborenen Immunerkennung)
<b>Strukturänderungen</b>	
pH-sensible Region	endosomale Freisetzung
Nukleotidanordnung	Verringerung der miRNA-ähnlichen Off-Target-Effekte
GalNac	Anreicherung in Zielzelle

Die Tabelle nennt vereinfachte Beispiele und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

**Phosphorothioat (PS)-Modifikation:** Ersetzen eines ungebundenen Sauerstoffes durch Schwefel (S) am Phosphodiestergerüst

**2'-OMe-Modifikation:** Substitution –OH durch –OCH<sub>3</sub> an Position 2 der Ribose (full modification = alle Ribose-Moleküle betroffen, partial modification = nur ein Teil der Ribose-Moleküle betroffen; 2'-OMe und 2'-F werden an Leit- und Begleitstrang komplementär eingesetzt)

**2'-F-Modifikation:** Substitution –OH durch –F an Position 2 der Ribose (drei aufeinanderfolgende 2'-F-Modifikationen in der Mitte des Begleitstranges erleichtern die Trennung des Leit- vom Begleitstrang, eine Voraussetzung der RISC-Aktivierung, zu viele 2'-F-Substitute erhöhen die Lebertoxizität, sie wurden in der Weiterentwicklung durch 2'-OMe ersetzt)

**Chiralität:** räumliche Anordnung von Atomen (hier S in PS) im Molekül (Sp der PS-Bindung am 3'-Ende und Rp-Konfiguration am 5'-Ende des Leitstranges)

**UNA:** unlocked nucleic acid: Öffnung des Ribose-Rings im Leitstrang, dadurch thermodynamisch instabiler, in der Folge Bevorzugung des Leitstranges an RISC (Leitstrangselektion)

**LNA:** locked nucleic acid: Brückenbildung zwischen 2'O und 4'C der Ribose (wenn in der Seed-Region, dann blockiert dies eine Basenpaarung und verhindert damit einen miRNA-ähnlichen Off-Target-Effekt)

**GNA:** glycol nucleic acid: Ersetzen der Ribose durch Glykol in der Seed-Region des Leitstranges, dadurch thermoinstabiler, in Folge dessen Bevorzugung des Leitstranges an RISC (Leitstrangselektion)

**Basenanaloga:** Ersetzen der Basen durch modifizierte Basen wie N-Ethylpiperidin-Triazol, modifiziertes Adenosin und andere; kann Immunreaktionen vermindern

**Umorganisation der Nukleotide** in der Seed-Region des Leitstranges, ohne die 2'-F, 2'-OMe oder PS-Modifikationen zu ändern, oder das Platzieren von GNA an Position 7 des Leitstranges kann die Hepatotoxizität durch miRNA-ähnliche Off-Target-Effekte vermindern

**pH-sensible Region** („Protonenschwamm“): reagiert auf veränderte pH-Bedingung in den Endosomen mit positiver Ladung an der Oberfläche, was zu einem osmotisch bedingten Wassereinstrom in die Endosomen und schließlich zum Platzen der Endosomenmembran und Entlassen der siRNA aus dem Endosom ins Cytoplasma führt

**GalNac:** N-acetylgalactosamin-Ligand interagiert mit dem Asialoglycoprotein-Rezeptor der Leberzellmembran

Durch diese Entwicklung wurden siRNA-Wirkstoffe in den letzten Jahren zunehmend in klinischen Studien untersucht, was in der Zulassung erster siRNA-Arzneimittel mündete.

Aktuell sind zwei siRNA-haltige Arzneimittel zugelassen und im Verkehr:

- Das Arzneimittel Onpattro als Infusionslösung mit dem Wirkstoff Patisiran (das Suffix „siran“ wird für siRNA-Wirkstoffe verwendet<sup>20</sup>), das zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen ist (Zulassung 2018).<sup>21</sup> An der Transthyretin-assoziierten familiären Amyloid-Polyneuropathie sind weltweit ca. 10.000 Patienten erkrankt.<sup>16</sup> Ursächlich für die Erkrankung sind Punktmutationen im Gen des humanen Proteins Transthyretin (auch Präalbumin genannt), das in großen Mengen von der Leber produziert wird.<sup>16</sup> Achtzig von 150 Mutationen im Transthyretin-Gen führen zu fehlerhaften Transthyretin-Proteinen, die amyloide Ablagerungen des Transthyretin in unterschiedlichen Geweben verursachen und diese dadurch schädigen können.<sup>16</sup> Patisiran enthält doppelsträngige siRNA, die spezifisch auf eine genetisch konservierte Sequenz in der 3'-untranslatierten Region der gesamten mRNA von mutiertem und Wildtyp-Transthyretin abzielt. Durch RNA-Interferenz bewirkt Patisiran den katalytischen Abbau der Transthyretin-mRNA in der Leber, was zu einer Reduktion des Transthyretins im Serum führt.<sup>21</sup>
- Das Arzneimittel Givlaari als Lösung zur subkutanen Injektion mit dem Wirkstoff Givosiran, das zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren zugelassen ist (Zulassung 2020).<sup>22</sup> Unter den akuten hepatischen Porphyrien ist die akute intermittierende Porphyrie die schwerste Form und tritt bei etwa einem von 1.600 Kaukasiern, jedoch mit einer geringen klinischen Penetranz (etwa 2%–3%) auf.<sup>23</sup> Die Induktion der hepatischen Aminolävulinsäure-Synthase 1 führt bei der akuten hepatischen Porphyrie zur Akkumulation neurotoxischer Häm-Zwischenprodukte, einschließlich Aminolävulinsäure und Porphobilinogen.<sup>24</sup> Givosiran ist eine doppelsträngige siRNA, die den Abbau von Aminolävulinsäure-Synthase-1-mRNA in den Leberzellen durch RNA-Interferenz bewirkt.<sup>24</sup> In der Folge werden hierdurch die Blutspiegel der Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen gesenkt.<sup>22, 24</sup>

Neben den zwei zugelassenen siRNA-Wirkstoffen haben kürzlich zwei weitere siRNA-Wirkstoffe, Inclisiran bei primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie [25] und Lumasiran zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1,<sup>26</sup> vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Empfehlung zur Zulassung erhalten.

## SICHERHEIT

### Mechanistische Überlegungen – Molekül-Design

Arzneimittelwirkstoffe auf Basis von siRNA besitzen durch ihre komplementäre Sequenz zur humanen Ziel-mRNA generell eine hohe Spezifität. Allerdings gibt es verschiedene Off-Target-Effekte, die bei der Bewertung der Sicherheit dieser Wirkstoffe berücksichtigt werden müssen und die Entwicklung beeinflussen.

Da es sich bei siRNA um eine doppelsträngige Nucleinsäure mit komplementären Basenpaaren handelt (Leit- und Begleitstrang), kann fälschlicherweise anstelle des Leitstranges der Begleitstrang an RISC gebunden werden und eine mRNA degradiert werden, die (partiell) komplementär zur Ziel-mRNA ist. Eine Stabilisierung des Begleitstranges mit einer Erhöhung der thermodynamischen Asymmetrie zwischen beiden Strängen erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass an die richtige Ziel-mRNA gebunden wird.

Bei hoher Akkumulation des siRNA-Wirkstoffes in der Zelle kann wie bei der miRNA eine partielle Komplementarität von nur sieben Nucleotiden der Seed-Region ausreichen, um alle mRNA mit dieser



Kurzsequenz herunterzuregulieren. Dies wird vermieden durch die initiale Auswahl der siRNA-Sequenz über bioinformatische Methodik, bei der gegebenenfalls auch Polymorphismen in der Zielsequenz berücksichtigt werden.<sup>10</sup>

Bei hoher Akkumulation des siRNA-Wirkstoffes in der Zielzelle können siRNA-Wirkstoffe mit shRNA/miRNA um gemeinsame Stoffwechselwege (RISC, Exportin 5) konkurrieren, sodass miRNA seine genregulierenden Funktionen in der Zelle nicht mehr ausführen kann.<sup>10</sup> Effektivere Wirkstoffe, die eine Reduktion der Dosis ermöglichen, verhindern eine zu große Akkumulation.

Zusätzlich wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um die zelltypspezifische Aufnahme von siRNA im Zielgewebe zu verbessern und dadurch die Akkumulation in anderem als dem Zielgewebe zu vermeiden.<sup>2</sup> Die beiden kürzlich als Arzneimittel zugelassenen siRNA-Wirkstoffe Patisiran und Givosiran werden dazu über chemische Modifikationen entweder als Lipid-Nanopartikel verpackt intravenös infundiert (Onpattro, Wirkstoff: Patisiran<sup>2</sup>) oder mit einem synthetischen N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Liganden verknüpft subkutan injiziert (Givlaari, Wirkstoff: Givosiran<sup>28</sup>), um ihre zielgerichtete Aufnahme in die Leber zu erhöhen. Das Lipid-Nanopartikel (LNP) interagiert dabei mit den Serum-Lipoproteinen, beispielsweise Apolipoprotein E, wodurch sie von dem Lipoprotein-Rezeptor erkannt werden. Der GalNAc-Ligand wiederum bindet an den fast ausschließlich in Leberzellen vorkommenden Asialoglycoprotein-Rezeptor (ASGPR). Dieser sorgt für die Endozytose des GalNAc-Konjugates.<sup>2</sup>

### Präklinische Entwicklung

Die nach den oben beschriebenen Erkenntnissen konstruierten und ausgewählten siRNA-Wirkstoffe zeigten demgegenüber in der präklinischen Entwicklung in erster Linie proinflammatorische Off-Target-Effekte, die auf die Aktivierung des angeborenen Immunsystems zurückzuführen waren.<sup>29</sup> Als Folge traten bei Tieren in verschiedenen Geweben Entzündungsreaktionen auf, die durch die Pharmakokinetik der siRNA (Anreicherung in Zellen) bedingt war.

In Tierstudien von Patisiran und Givosiran wurde unter anderem eine Anreicherung der siRNA an der Applikationsstelle (bei subkutaner Injektion), als basophile Granula in Kupffer-Zellen der Leber sowie in den renalen Tubuli identifiziert. Außerdem wurden Nekrosen einzelner Hepatozyten in Verbindung mit Leberenzym erhöhungen, inflammatorische Infiltrate in der Leber und an der Applikationsstelle, lymphoide Hyperplasien in den Lymphknoten sowie Blutbildveränderungen im Knochenmark und in der Milz mit speziesspezifischen Ausprägungen bei Nagern und Affen nachgewiesen.<sup>27, 28, 30</sup> Darüber hinaus war die Aktivierung des Komplementsystems bei Affen charakteristisch.

Des Weiteren wurden beispielsweise nach Langzeitgabe von Patisiran über sechs Monate an Ratten in ungefähr der Hälfte der Studientiere Antikörper gegen eine Komponente der Nanolipidhülle bestimmt.<sup>27</sup>

Ähnliche Befunde wurden meist in deutlich ausgeprägter Form auch für Antisense-Oligonukleotide beschrieben,<sup>31</sup> sodass es sich hierbei um gemeinsame Effekte der Nukleinsäure-Wirkstoffe handeln könnte, deren Ausmaß jedoch offenbar zwischen den einzelnen Vertretern in Abhängigkeit der Sequenz, der durch chemische Modifikationen und der Formulierung bestimmten Pharmakokinetik sowie der Applikationsroute variiert.<sup>30, 31</sup>

Im Gegensatz zu unspezifischen proinflammatorischen Reaktionen auf die Gabe synthetischer siRNA kann die Speziesspezifität der Reduktion des humanen Zieltranskriptes durch die siRNA die präklinische Charakterisierung der primären Pharmakodynamik und Toxizität infolge evolutiver Unterschiede in der Zielsequenz zwischen Mensch und Tier erschweren, sodass die üblichen Testbatterien an Nagern nicht aussagekräftig sind. Bei größeren Abweichungen der mRNA-Sequenz zwischen Mensch und Versuchs-

tier erfolgt die Prüfung der pharmakologischen Wirkung deshalb in der Regel durch Expression der komplementären humanen mRNA in heterologen (artfremden) Zellkultursystemen *in vitro* oder in transgenen Nagern *in vivo*. Außerdem werden wegen geringerer Abweichungen zur humanen Zielsequenz häufig die phylogenetisch näher verwandten Primaten (Makaken) für notwendige Toxizitätsprüfungen empfohlen, sollten Nager aufgrund größerer Sequenzabweichungen pharmakologisch keine relevante Tierspezies repräsentieren und somit allenfalls zur Prüfung potenzieller Off-Target-Effekte dienen können.<sup>33</sup> Zusätzlich wurden bereits spezifische siRNA-Analoga mit gleichem Nucleinsäure-Grundgerüst, d. h. identischen chemischen Modifikationen im Ribose-Phosphat-Rückgrat wie in der humanspezifischen siRNA, aber nagerspezifischer Zielsequenz in solchen Untersuchungen getestet, für die Primaten ungeeignet sind (z. B. Reproduktionstoxizität).<sup>27</sup>

Aufgrund der wenigen bislang zugelassenen siRNA-basierten Arzneimittel ist die Erfahrung mit präklinischen Untersuchungen zur Langzeittoxizität und Karzinogenität von siRNA gegenwärtig gering, jedoch zeigten die verfügbaren Erkenntnisse zu Patisiran, Givosiran und anderen Oligonukleotiden bisher kein humanrelevantes karzinogenes Potenzial.<sup>27, 28, 30</sup>

Im Hinblick auf die Anwendung von siRNA-Wirkstoffen in der Schwangerschaft oder nach der Geburt ist zu berücksichtigen, dass der Übergang von siRNA über die Plazenta bei Schwangeren und in die Muttermilch bei Stillenden grundsätzlich durch ihre makromolekulare Größe begrenzt wird, wodurch eine unmittelbare schädigende Exposition des Kindes eher unwahrscheinlich ist. Dementsprechend waren die in Tierstudien zur Reproduktionstoxizität von Givosiran beobachteten Postimplantationsverluste sekundäre Effekte der Toxizität der Muttertiere.<sup>22, 28</sup>

Dennoch kann durch die pharmakologische Wirkung der siRNA indirekt ein Risiko für den Fötus bestehen. Beispielsweise senkt Patisiran spezifisch den Vitamin-A-Spiegel im Blut, wodurch sich das Risiko für fötale Fehlbildungen erhöht.<sup>21</sup> Deshalb muss vor Behandlungsbeginn mit Patisiran eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie effektiv verhüten.<sup>21, 22</sup>

Gegenwärtig können wegen der noch geringen Erfahrung mit siRNA-basierten Wirkstoffen keine allgemeinen Empfehlungen zur Anwendung in der Stillzeit gegeben werden, sodass dies eine Einzelfallentscheidung des Arztes unter Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens für die Mutter bleibt.<sup>21, 22</sup>

### Klinische Studien

In klinischen Studien der derzeit bereits zugelassenen siRNA-Wirkstoffe (Givosiran, Patisiran) zeigten sich ähnlich wie in den präklinischen Studien Reaktionen an der Einstichstelle wie Rötungen und Schwellungen, Entzündungsreaktionen wie Bronchitis oder Phlebitis oder Transaminasenerhöhungen.<sup>21, 22</sup>

Zusätzlich traten bei Patisiran Reaktionen in engem zeitlichen Kontext zur Infusion (infusion related reactions, IRR) auf, die eine Prämedikation mit Kortikoiden, Paracetamol und Antihistaminika erforderlich machen. Bei Givosiran gab es einen Fall von Anaphylaxie.

Entsprechend des immunogenen Potenzials wurde in den klinischen Studien auch untersucht, ob es unter der Behandlung zur Bildung von Antikörpern gegen das Arzneimittel kommt. Die Bildung dieser Antikörper konnte aber nur bei wenigen Patienten (0,9 % [Givosiran] bzw. 3,6 % [Patisiran]) festgestellt werden.<sup>21, 22</sup>

Da beide Wirkstoffe zur Behandlung seltener Erkrankungen vorgesehen sind, also nur wenige Patienten betreffen, war auch die Fallzahl in den klinischen Studien gering. Als Folge bedingt das Auftreten einer

Nebenwirkung bei einer kleinen Anzahl an Patienten bereits eine prozentual hohe Häufigkeit.

Da Schwangere und Stillende in der Regel von klinischen Studien ausgeschlossen werden, lagen für die beiden siRNA-Arzneimittel zum Zeitpunkt ihrer Zulassung keine Daten aus Studien in diesen Personengruppen vor. Aufgrund dessen wird derzeit für die Empfehlungen zur Anwendung der zugelassenen siRNA-Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit auf die Erkenntnisse von präklinischen Studien zurückgegriffen. Aus diesen Studien wurden für Patisiran die Maßnahmen für Schwangerschaft und Stillzeit abgeleitet. Generell gilt, dass Daten im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels während der Schwangerschaft, die nach dessen Zulassung bekannt werden, im Rahmen der Pharmakovigilanz gesammelt und u. a. im Hinblick auf die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen bewertet werden.

### Pharmakovigilanz

Die Pharmakovigilanz, d. h. die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Zulassung, folgt bei siRNA-basierten Wirkstoffen grundsätzlich den gleichen Prinzipien wie bei klassischen Wirkstoffen. Wie oben erwähnt und ähnlich wie bei Proteinen, die zur Arzneimitteltherapie eingesetzt werden, besitzen siRNA das Potenzial, Immunreaktionen auszulösen. Grundsätzlich können sich solche körpereigenen Abwehrreaktionen im Auftreten von Entzündungssymptomen zeigen, wie lokalen Schwellungen, Rötungen an der Einstichstelle (bei Infusionen) bzw. lokalen Entzündungszeichen im Zielgewebe wie Leberwerterhöhungen oder aber durch systemische Symptome wie Atembeschwerden oder Hypotonie.

Durch Design und gezielte Auswahl der verwendeten siRNA-Wirkstoffe wird versucht, bereits vor der Zulassung das Risiko von Off-Target-Effekten so gering wie möglich zu halten. Nach Tierstudien und klinischen Prüfungen am Menschen zeigen sich lediglich einige Entzündungs- und Hypersensitivitätsreaktionen. Letztlich aber fehlen derzeit noch Erfahrungen in der Langzeitanwendung beim Menschen, in der Anwendung größerer Personengruppen und in Subpopulationen wie z. B. bestimmten Altersklassen. Die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung erfolgt durch Routinemaßnahmen wie dem Sammeln von Nebenwirkungsmeldungen und gegebenenfalls durch gezielte Studien. Bei den beiden bereits zugelassenen Arzneimitteln mit siRNA-Wirkstoffen werden solche Studien nach Zulassung zur Evaluation von Langzeiteffekten durchgeführt. Da es sich bei den meisten zugelassenen oder in der Zulassung befindlichen Arzneimittel um Orphan drugs (Arzneimittel für seltene Leiden) handelt, ist die Patientenzahl in den Zulassungsstudien klein und die Erfahrungen sind bei Zulassung begrenzt. Nebenwirkungen, die nur gelegentlich oder gar selten auftreten, können in diesen Zulassungsstudien nicht erfasst werden. Off-Target-Effekte und andere seltene unerwünschte Wirkungen können sich daher gegebenenfalls erst in der breiteren Anwendung zeigen. Sie werden neben den Studien zur Evaluation von Langzeiteffekten durch die Sammlung und Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen erfasst.

Hinzu kommt, dass es sich bei den siRNA-Therapeutika um ein sehr neues Therapiekonzept handelt. Das erste siRNA-Arzneimittel wurde erst 2018 zugelassen, sodass die Erfahrung auch deshalb noch sehr limitiert ist. Die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung durch die Behörden erfolgt daher für diese siRNA-Arzneimittel mit besonderer Aufmerksamkeit.

## REFERENZEN

1. Yu AM et al.: RNA Drugs and RNA Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4): 862-898
2. Hu B et al.: Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):101
3. Bajan S et al.: RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells.* 2020;9(1); [www.mdpi.com/2073-4409/9/1/137](http://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/137)
4. Coutts MC: Human gene therapy. *Kennedy Inst Ethics J.* 1994;4(1):63-83
5. Wu X et al.: Current Trends in RNA Therapeutics Development. 2018 [cited 2020 12.11.2020]; Available from: [www.ddv-online.com/media/32/\(2\)-current-trends-in-rna.pdf](http://www.ddv-online.com/media/32/(2)-current-trends-in-rna.pdf)
6. Chery J: RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications. *Postdoc J.* 2016;4(7):35-50
7. Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung: Aptamere – neue molekulare Erkennungselemente [cited 2020 12.11.2020]; [www.ufz.de/index.php?de=39403](http://www.ufz.de/index.php?de=39403).
8. Fachinformation Macugen 0,3 mg Injektionslösung. 2012.
9. Amitai G et al.: CRISPR-Cas adaptation: insights into the mechanism of action. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):67-76
10. Setten RL et al.: The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(6):421-446
11. Chakraborty C et al.: Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;8:132-143
12. Rana TM et al.: Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(1):23-36
13. Hu B et al.: Clinical advances of siRNA therapeutics. *J Gene Med.* 2019;21(7):e3097
14. Nair JK et al.: Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(19):10969-10977
15. Baumer NEW et al.: Immunoprotein-Mediated siRNA Delivery. *Mol Pharm.* 2017;14(5):1339-1351
16. Zibert A et al.: Transthyretin-Amyloidose: Oligonukleotide als Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2018; 115(48):A2232
17. Garba AO et al.: Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Ophthalmol Eye Dis.* 2010;2:75-83
18. Jiang J et al.: Progress on ocular siRNA gene-silencing therapy and drug delivery systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020; doi: 10.1111; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/fcp.12561>
19. National Library of Medicine: ClinicalTrials.gov; [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)
20. WHO: 59th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances Geneva, 14–16 October 2014. Executive Summary. 2015;INN Working Doc. 15.360; [www.who.int/medicines/services/inn/59th\\_Executive\\_Summary.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/59th_Executive_Summary.pdf)
21. EMA: Product information: Onpattro. 2020;EMA/H/C/4699-IAIN/0013/G
22. EMA: Product Information: Givlaari. 2020;EMA/H/C/4775
23. Wang B et al.: Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *HepatoL Commun.* 2019;3(2):193-206
24. Balwani M et al.: Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2289-2301
25. EMA: Summary of Opinion Leqvio. 2020;EMA/CHMP/520993/2020
26. EMA: Summary of Opinion Oxlumo. 2020;EMA/CHMP/529305/2020
27. EMA: European Public Assessment Report Onpattro. 2018;EMA/554262/2018
28. EMA: European Public Assessment Report Givlaari. 2020;EMA/CHMP/70703/2020
29. Jackson AL et al.: Recognizing and avoiding siRNA off-target effects for target identification and therapeutic application. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(1):57-67
30. Mustonen EK et al.: Oligonucleotide-based pharmaceuticals: Non-clinical and clinical safety signals and non-clinical testing strategies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;90:328-341
31. Henry SP et al.: Chapter 12. Toxicologic Properties of 2-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: *Antisense Drug Technology.* S.E. Crooke, Editor. 2008, CRC Press.
32. Selvam C et al.: Therapeutic potential of chemically modified siRNA: Recent trends. *Chem Biol Drug Des.* 2017;90(5):665-678
33. Marlowe JL et al.: Recommendations of the Oligonucleotide Safety Working Group's Formulated Oligonucleotide Subcommittee for the Safety Assessment of Formulated Oligonucleotide-Based Therapeutics. *Nucleic Acid Ther.* 2017;27(4):183-196

### Glossar\*

**Aptamere:** Oligonukleotide, die passgenau an Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratstrukturen binden können

**Antisense-Oligonukleotide (ASO):** Oligonukleotide, die mit komplementärer Nukleotidsequenz an Ziel-mRNA binden und so ihre Translation verhindern können

**Off-Target-Effekt der siRNA:** ungewollter Effekt zum Beispiel durch unspezifische Spaltung von Nicht-Ziel-mRNA aufgrund komplementärer Bindung

**On-Target-Effekt:** gewünschter Effekt, Spaltung der Ziel-mRNA

#### RNA:

**guide RNA (gRNA):** bildet mit einem Abbauenzym (Cas Nuklease) einen Komplex, der in Abhängigkeit der Komplementarität der gRNA spezifisch eine Gensequenz entfernt

**messenger RNA (mRNA):** Transkript einer Gensequenz, welches im Zytoplasma in ein Protein translatiert wird

**micro RNA (miRNA):** bindet an mRNA (unspezifischer als siRNA) und kann so die Translation von Genen unterdrücken (gene silencing)

**small interfering RNA (siRNA):** doppelsträngige RNA (Leit- und Begleitstrang), bindet an mRNA und kann so die Translation von Genen unterdrücken (gene silencing)

**synthetische messenger RNA (mRNA):** RNA-Therapeutikum, das fehlerhafte mRNA ersetzen oder als Impfstoff eingesetzt werden kann

**RNA-induced silencing complex (RISC):** Protein-Komplex mit siRNA oder miRNA, in dem mRNA abgebaut oder deren Translation gehemmt wird (gene knock-down)

**RNA-Therapeutika:** Oligonukleotide, die entweder RNA als Zielstruktur zu therapeutischen Zwecken angreifen oder die man einsetzt, um die Funktion bestimmter Gene zu verändern; seit Neuestem auch niedermolekulare Wirkstoffe, die RNA als Zielmolekül haben.<sup>1</sup>

**RNA-basierte Therapeutika:** Oligonukleotide, die eine RNA Struktur besitzen, aber nicht unbedingt eine RNA als Zielstruktur haben müssen, sondern auch DNA oder Proteine angreifen können.<sup>1</sup>

\* Kurze Beschreibung, wie die Begriffe in diesem Artikel verwendet werden.

## // Pharmakovigilanz-Inspektionen – Fragebogen des BfArM und des PEI zur risikobasierten Inspektionsplanung //

K. STEPHAN  
(BfArM)

Auf dem deutschen Markt sind aktuell rund 83.000 Humanarzneimittel zugelassen. Für diese Arzneimittel sind für den Zulassungsinhaber Verpflichtungen zur Pharmakovigilanz gem. § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG zu beachten, deren Einhaltung im Rahmen von Pharmakovigilanz-Inspektionen<sup>1</sup> durch die zuständigen Bundesoberbehörden überprüft wird. Der große Arzneimittelmarkt in Deutschland führt auch zu einer beträchtlichen Anzahl an möglichen Inspektionen. Dies und die Komplexität der Inspektionsinhalte verursachen einen großen Aufwand, sowohl bei den zu inspizierenden pharmazeutischen Unternehmen als auch bei den inspizierenden Behörden. Daher haben BfArM und PEI beschlossen, für eine risikobasierte Inspektionsplanung einen Fragebogen zu den Pharmakovigilanz-Systemen der Zulassungsinhaber zu entwickeln und zu versenden. Die daraus abgeleiteten Informationen und die Einstufung des potenziellen Risikos, die nach einem Punktesystem erfolgt, dienen unter anderem als Grundlagen für die Inspektionsplanung.

### HINTERGRUND

Bei jeder Einreichung eines Antrages auf Arzneimittelzulassung nach § 21 Arzneimittelgesetz (AMG) ist der Antragsteller aufgefordert, eine zusammenfassende Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems einzureichen. Damit erklärt er u. a., dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um seinen im Arzneimittelgesetz festgelegten Pharmakovigilanz-Pflichten nachzukommen. Diese regeln u. a., dass

- ein Pharmakovigilanzsystem eingerichtet und betrieben werden muss,
- ein Stufenplanbeauftragter beauftragt wurde,
- sämtliche Informationen wissenschaftlich ausgewertet werden,
- Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung geprüft und
- erforderlichenfalls unverzüglich Maßnahmen zur Risikominimierung und -vermeidung ergriffen werden müssen, Pharmakovigilanz-Daten überwacht sowie
- Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln ermittelt werden.<sup>2</sup>

Dieses Pharmakovigilanz-System und die Einhaltung der damit verbundenen rechtlichen Pharmakovigilanz-Pflichten<sup>3</sup> werden von den zuständigen Bundesoberbehörden gemäß europäischem wie nationalem Recht geprüft. Hierfür können Beauftragte der zuständigen Bundesoberbehörden Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel herstellen oder in den Verkehr bringen oder klinisch prüfen, entsprechend überprüfen und die Betriebs- und Geschäftsräume betreten, Unterlagen zum Pharmakovigilanz-System einsehen sowie Auskünfte verlangen.<sup>4</sup>

Über diese Inspektion wird ein Bericht mit möglicherweise festgestellten Mängeln geschrieben, zu dem der Zulassungsinhaber zunächst Stellung nehmen kann. Aufgezeigte Mängel werden gemäß eines CAPA-Plans\* bearbeitet und behoben.

\* Abkürzungsverzeichnis am Ende des Beitrags

Ziel dieser Inspektionen ist es, durch Prüfung des PV-Systems wichtige Pharmakovigilanz-Verpflichtungen und die damit verbundenen Prozesse beim Zulassungsinhaber oder beauftragten Unternehmen zu überprüfen, Mängel und ggf. Optimierungen aufzuzeigen und damit die Patientensicherheit zu verbessern.

Das BfArM wie auch das PEI führen neben Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gem. Artikel 19 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 als Supervisory authority<sup>5</sup> auch nationale Inspektionen durch, also bei Zulassungsinhabern, die über keine zentrale Arzneimittelzulassung verfügen.

Die Regelungen der o.g. Verordnung werden ergänzt und näher ausgeführt im Good Vigilance Practice (GVP) Guide der EMA. Im GVP-Modul III (III.B.2.)<sup>6</sup> – Pharmacovigilance Inspections – werden Kriterien zur risikobasierten Inspektionsplanung aufgeführt. Die Auswahl von Inspektionskandidaten erfolgt bei BfArM und PEI nach einem risikobasierten Ansatz.

Auf dieser Grundlage wurde von BfArM und PEI mit dem „Questionnaire zu risikobasierten PV-Inspektionen“ eine entsprechende Datenerhebung initiiert. Darüber hinaus war die Verifizierung der Anzahl der Pharmakovigilanz-Systeme für Zulassungen in Deutschland, insbesondere für den PSMF-Standort in Deutschland, ein weiterer Grund für diese Befragung. Die Erhebung dieser Angaben wurde auch notwendig, weil aufgrund des Brexits die Zahl der Inspektionen im Auftrag der EMA, die von den deutschen Behörden bei begrenzten Personalressourcen geplant und durchgeführt werden müssen, deutlich gestiegen ist. Die Notwendigkeit einer risikobasierten Auswahl der zu inspizierenden Unternehmen erlangt dadurch besondere Bedeutung und führte zur Initiierung des Fragebogens zum jetzigen Zeitpunkt. Zur Vorbereitung der Befragung wurden Fragebögen anderer Mitgliedstaaten (u. a. Großbritannien, Frankreich, Dänemark, Niederlande und Österreich) zu Pharmakovigilanz-Inspektionen gesichtet und geprüft und ein erster Entwurf wurde an die Verbände zur Kommentierung versandt. Rückmeldungen wurden entsprechend geprüft und in der weiteren Entwicklung der Fragen berücksichtigt.

## DURCHFÜHRUNG

Die Befragung wurde vom 20. Januar bis 30. April 2020 durchgeführt. Dafür wurde die Applikation „LimeSurvey“ genutzt, die es ermöglicht, Online-Umfragen zu entwickeln, zu veröffentlichen sowie deren Ergebnisse in einer Datenbank zu erfassen.

Dabei wurden unter Berücksichtigung der Kontaktinformationen (E-Mail-Adresse der QPPV) der Artikel-57-Datenbank der EMA<sup>7</sup> jedem pharmazeutischen Unternehmer mit eigenem Pharmakovigilanz-System, der Zulassungen für Humanarzneimittel in Deutschland hält, entsprechend der MFL-Nummer der Fragebogen mit einem „Nur-einmal“-Token individuell zugänglich gemacht.

Zulassungsinhaber, deren Kontaktdaten nicht in der Artikel-57-Datenbank hinterlegt sind, konnten durch direkten Kontakt mit dem BfArM (über die Funktionsmailbox: pv-inspektionen@bfarm.de) den Zugang durch Anforderung eines Tokens erhalten. Ebenfalls konnten über die funktionale Mailbox Fehler (z. B. Doppelmeldungen) der Artikel-57-Datenbank mitgeteilt werden.

Während des Ausfüllungszeitraums konnten die pharmazeutischen Unternehmer jederzeit Kontakt mit dem BfArM zur Klärung von Fragen aufnehmen, die jeweils zeitnah beantwortet wurden. Häufig gestellte Fragen wurden zudem als FAQs auf der BfArM-Homepage hinterlegt.<sup>8</sup>

Es wurden insgesamt zu zwölf Fragenbereichen Informationen angefordert. Diese sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

**Tabelle: Aspekte der Befragung**

1. Firmenname und Adresse	2. Unterscheidung BfArM – PEI
3. Stufenplanbeauftragter	4. PSMF
5. Zulassungen/Registrierungen	6. Additional Monitoring
7. Risikominimierungsmaßnahmen	8. Versorgungsrelevante Wirkstoffe
9. Vertragspartner	10. Zukauf von Zulassungen
11. Wechsel der QPPV oder des StpB	12. PV-Dienstleister
13. Studientypen/Patientenbetreuungsprogramme	14. Anzahl Vollzeitäquivalente
15. Fallaufkommen und Compliance	16. PSUR-, PSUSA- und PBRER-Einreichung
17. Datenbankwechsel	18. Risikoverfahren
19. PV-Audits	20. PV-Inspektionen durch andere europäische Behörden

### AUSWERTUNG

Im Anschluss an den Befragungszeitraum erfolgte die Auswertung der Antworten des Fragebogens im Hinblick auf die Datenerfassung. So konnten Informationen zur Gesamtzahl der Pharmakovigilanz-Systeme in Deutschland oder Informationen zu einzelnen Aspekten wie PV-Systeme von Parallelimporteuren, Inverkehrbringer von traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln etc. ausgewertet werden. Der Schwerpunkt der Auswertung lag jedoch in der Bewertung des potenziellen Risikos des jeweiligen Pharmakovigilanz-Systems.

So dienen einige dieser Fragen der Information und Identifizierung (Nr. 1, Nr. 2 und teilweise Nr. 5). Es können anhand dieser Fragen die Anzahl der Pharmakovigilanz-Systeme mit deutschen Zulassungen insgesamt und mit Standort in Deutschland getrennt nach der Zuständigkeit der beiden Bundesoberbehörden BfArM und PEI erfasst werden. Ferner können Informationen u. a. zur Anzahl von generischen Zulassungen, Homöopathika, traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln, Parallelimporten oder Biosimilars differenziert betrachtet werden.

Von den insgesamt 941 versendeten E-Mails mit Token wurden 749 Fragebögen beantwortet zurückgeschickt, d. h., diese Informationen wurden ausgewertet. 690 davon fallen in die Zuständigkeit des BfArM. Es wurden keine Fragebögen für falsche MFL-Nummern oder Duplikate in der Artikel-57-Datenbank zurückgesendet. Hier waren wir über die entsprechenden Informationen, die auch der EMA mitgeteilt wurden, dankbar.

Einige Zulassungsinhaber haben trotz mehrfacher Aufforderung den Fragebogen nicht ausgefüllt. Sie wurden daraufhin aufgefordert, die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation an die Behörde zu übersenden.

Andere Fragen dienen der Ermittlung des potenziellen Risikos. Dabei wurden keine Punkte vergeben, wenn das potenzielle Risiko für den jeweiligen Aspekt als gering angesehen wurde, 3–5 Punkte wurden für ein mittleres Risiko und 10 bis 30 Punkte für ein hohes bis sehr hohes Risiko vergeben. So werden z. B. für Frage 5h bei mind. einem vermarkteten Biosimilar 5 Punkte vergeben, ebenso für Frage 5j, hier werden für mind. eine Neuzulassung in den letzten zwei Jahren 5 Punkte vergeben.

Für einen Wechsel der QPPV in den letzten zwei Jahren, abgefragt in Frage 11, werden ebenfalls 5 Punkte vergeben. Bei extern tätigen QPPV oder Stufenplanbeauftragten (Frage 12c), also bei einem Dienstleister, werden jeweils 10 Punkte vergeben. Hier könnten Probleme bei der Schnittstelle zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Dienstleister entstehen, abhängig von den abgeschlossenen Verträgen.



Abbildung 1 (links):  
Antworten der QPPV der  
Zulassungsinhaber mit  
Zulassungen in Deutschland

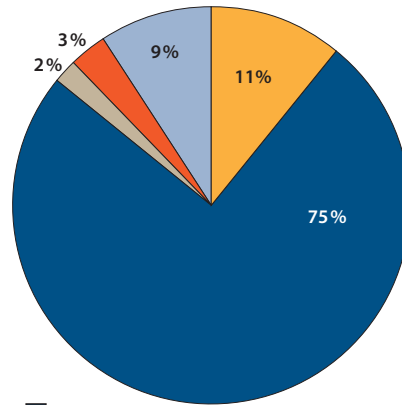
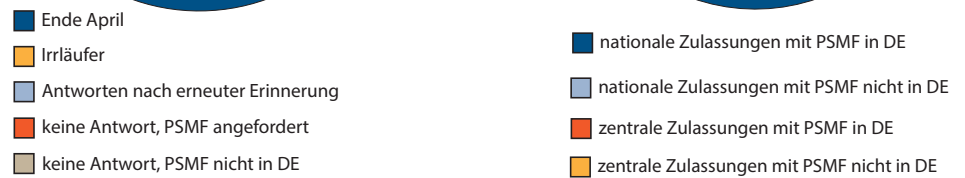


Abbildung 2 (rechts):  
Aufteilung der Antworten  
nach Standort des PSMF und  
Art der Zulassung

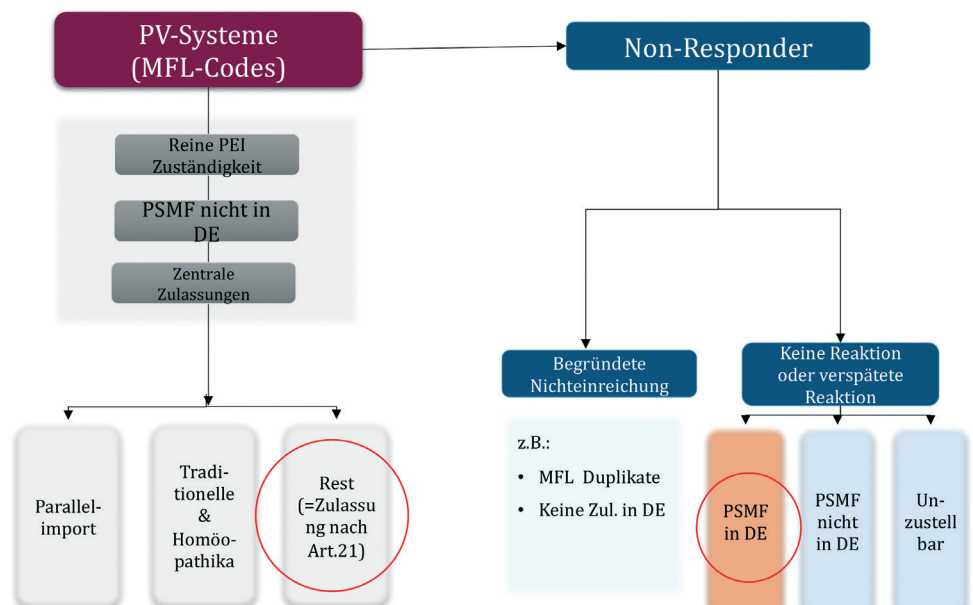


Zu Fragen der Auditierung von Partnern, Dienstleistern o.ä. werden gestaffelt Punkte vergeben: Wurden alle Partner oder Dienstleister in den letzten drei Jahren auditiert, werden keine Punkte vergeben, wurden 50 bis 99 Prozent der Partner/Dienstleister in den letzten drei Jahren auditiert, werden 5 Punkte vergeben, bei weniger Auditierungen 10 Punkte.

Aber auch ein Punkteabzug ist möglich: Wurden das PV-System oder Teile davon innerhalb der letzten vier Jahre durch eine europäische Behörde inspiziert, werden 5 Punkte abgezogen.

Mittels der vergebenen Punkte erfolgt nun eine Einstufung der PV-Systeme in die Risikogruppen hoch, mittel oder niedrig, entsprechend des Mittelwerts und der Standardabweichung, und somit eine Priorisierung der zu inspizierenden pharmazeutischen Unternehmer. Mit niedrigem Risiko sind Systeme mit einer Punktzahl von bis zu 34 Punkten einzustufen, von 35 bis 112 Punkten wird das Risiko als mittel eingestuft, bei 113 bis 230 Punkten wird das Risiko als hoch gewertet.

Abbildung 3:  
Schema möglicher  
Aufteilung für eine  
risikobasierte Planung



## REFERENZEN

1. Hinsichtlich der Kopplung wurde an einigen Stellen die Schreibweise des Gesetzestextes übernommen.
2. Siehe § 63b Arzneimittelgesetz
3. Siehe Titel IX der Richtlinie 2001/83/EG
4. Siehe §62 Abs. 6 AMG
5. Siehe Artikel 18 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004
6. Good Pharmacovigilance Practices (GVP), siehe auch: [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices)
7. Entsprechend Artikel 57 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 müssen pharmazeutische Unternehmer für ihre in der EU zugelassenen Arzneimittel Informationen im elektronischen Format, das als „Artikel-57-Format“ oder als „eXtended EudraVigilance Product Report Message“ (XEVPRM)-Format bezeichnet wird, bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einreichen.
8. Siehe unter: [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PharmakovigilanzInspektionen/fragen\\_und\\_antworten\\_zum\\_questionnaire.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PharmakovigilanzInspektionen/fragen_und_antworten_zum_questionnaire.html)

## AUSBLICK/FAZIT

Die Ergebnisse des dargestellten Bewertungssystems fließen bereits bei der Inspektionsplanung des BfArM für das Jahr 2021 ein, sind aber nicht das alleinige Kriterium für die Auswahl der Inspektionskandidaten. Andere Kriterien sind u. a. Erfahrungen aus der PSUR-Einreichung, Umsetzung von risikominimierenden Maßnahmen nach Referrals oder PSUSA oder Erfahrungen anderer Mitgliedstaaten.

Ziel ist es auch, vermehrt PV-Systeme von pharmazeutischen Unternehmen mit ausschließlich nationalen Zulassungen zu inspizieren, da diese vom EMA-Inspektionsprogramm nicht berücksichtigt werden, mitunter aber über eine große Anzahl von Zulassungen mit entsprechend hohen Vermarktungszahlen verfügen. Aber auch die Systeme von pharmazeutischen Unternehmen mit zentralen Zulassungen und PSMF-Standort in Deutschland können anhand der oben beschriebenen Auswertung priorisiert werden. So können notwendige Verschiebungen besser risikobasiert entschieden werden.

Insgesamt sind die aus dem Fragebogen generierten Informationen wertvoll für aktuelle, aber auch zukünftige Auswertungen. Neben der risikobasierten Inspektionsplanung dienen die erhobenen Daten auch der weiteren Personalplanung in den Inspektoraten der Bundesoberbehörden.

Die Kooperation mit den pharmazeutischen Unternehmen einschließlich der Verbände war gut und hat dazu beigetragen einen aussagekräftigen Fragebogen zu entwickeln und die Priorisierung von Inspektionen objektiver zu gestalten.

Das Konzept, die Durchführung sowie die ersten Auswertungen wurden auf der letzten Sitzung der Pharmacovigilance Inspectors Working Group (PhV-IWG) bei der EMA vorgestellt und der Questionnaire stieß bei den anderen Mitgliedstaaten auf großes Interesse.

Es kann daher erwartet werden, dass auch Inspektorate anderer Mitgliedstaaten ähnliche Fragebögen konzipieren und versenden werden, um ähnliche risikobasierte Priorisierungskonzepte zu entwickeln.

## Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
CAPA	Corrective and Preventive Action
EMA	European Medicines Agency
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
MFL	Master File Location
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
PSUSA	PSUR Single Assessment
PSUR	Periodic Safety Update Report
QPPV	Qualified Person responsible for Pharmacovigilance
StpB	Stufenplanbeauftragter

## // Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0 //

D. OBERLE  
D. MENTZER  
G. WEBER  
(PEI)

In den vergangenen Monaten sind weltweit verschiedenste Impfstoffkonzepte zum Schutz gegen COVID-19 entwickelt worden, die in klinischen Prüfungen getestet werden. Erste Zulassungsanträge sind bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht worden. Derzeit bewerten die Behörden der EU-Mitgliedstaaten diese Daten. Dies lässt hoffen, dass bald wirksame COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung stehen werden. Gerade bei neuartigen Impfstoffen ist es wichtig, das Sicherheitsprofil der Impfstoffe auch nach der Zulassung weiter zu untersuchen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat als Teil einer proaktiven Surveillance der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen eine Smartphone-App, SafeVac 2.0, entwickelt. Über diese sollen möglichst zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe erhalten werden. Des Weiteren sollen Daten zum Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von zwölf Monaten erhoben werden.

### EINLEITUNG

Seit fast einem Jahr hält die Corona-Pandemie die Welt in Atem. Deutschland befindet sich seit November 2020 in der „zweiten Welle“, nachdem die Zahl der Neuinfektionen nach der „ersten Welle“ im Frühjahr 2020 in den Sommermonaten zunächst stark rückläufig war.

Das klinische Bild der neuartigen Lungenerkrankung COVID-19 (Coronavirus disease 2019), verursacht durch das Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Virus-2), umfasst u. a. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Auswurf, Dyspnoe, Pneumonie, Niesen, Rhinorrhö, Halsschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Myalgie sowie gastrointestinale Symptome wie Diarrhö. Obwohl in der Therapie der neuen Lungenerkrankung seit Beginn der Pandemie große Fortschritte gemacht wurden, ist der Ausgang der Erkrankung im Einzelfall ungewiss. Risikofaktoren für COVID sind u. a. höheres Alter, männliches Geschlecht, Vorerkrankungen der Lunge und Übergewicht. Aber auch bei jungen, vormals gesunden Menschen wurde über sehr schwere Verläufe und Todesfälle berichtet.

Ärzte haben in Deutschland eine gesetzliche Verpflichtung, den Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung nach Impfung (syn. Impfkomplication) an das Gesundheitsamt zu melden (§ 6 [3] IfSG)<sup>1</sup>, das eine pseudonymisierte Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut macht. Ärzte und Apotheker haben außerdem eine standesrechtliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die jeweiligen Arzneimittelkommissionen, die mit dem Paul-Ehrlich-Institut Daten austauschen. Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen können Ärzte, Apotheker, Angehörige von Heilberufen oder Verbraucher aber auch direkt an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) melden. Dies kann online<sup>2</sup> oder per Post, Fax oder Telefon erfolgen. Vielfach melden Angehörige der Gesundheitsberufe und Verbraucher auch dem Zulassungsinhaber, der wiederum den Zulassungsbehörden melden muss.

Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplicationen erfolgen oft zeitverzögert und unvollständig. Hier bietet die zunehmende Verbreitung mobiler Technologien (Apps, Smartphones, Tablets) Potenzial für Verbesserungen.<sup>2</sup> Wilson et al.<sup>4</sup> veröffentlichten 2016 Ergebnisse eines Projekts zur Erfassung von uner-

wünschten Ereignissen (UE) nach Influenzaimpfung über eine Smartphone-App in Kanada. Die Autoren zeigten, dass sich die Smartphone-App für diesen Zweck eignet.

SafeVac 2.0 ist eine Weiterentwicklung der Smartphone-App Safevac 1.0, die in Zusammenarbeit mit Materna Information & Communications SE und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig, entworfen wurde und der Erfassung von UE nach saisonaler Influenzaimpfung diente; das PEI hat in einer früheren Ausgabe des Bulletins für Arzneimittelsicherheit darüber berichtet.<sup>5</sup>

Die geplante Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe über die Smartphone-App SafeVac 2.0 ist Teil einer aktiven Surveillance der Impfstoffsicherheit. Sie dient dazu, möglichst zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe zu erhalten, wobei in Abhängigkeit von der Teilnehmerzahl auch (sehr) seltene und/oder verzögert auftretende unerwünschte Ereignisse (UE) detektiert werden können. Zudem soll untersucht werden, wie viele der Teilnehmer keine UE berichten, d. h. die Impfung gut vertragen haben. Des Weiteren gibt sie Auskunft über den Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von zwölf Monaten.

## METHODE

### Smartphone-App

Die App wurde als Cross-Plattform-App<sup>6</sup> für die Betriebssysteme iOS (Apple) und Android (Google) entwickelt und unterstützt iOS 12-14 sowie Android 5.0-10.0. Bereits vor der COVID-19-Impfung kann sie entweder über eine Suchfunktion im App Store, im Google Play Store oder über eine Verlinkung (QR-Code) heruntergeladen werden (siehe Icon Abbildung 1). SafeVac 2.0 ist zweisprachig (deutsch, englisch).

Zur Initialisierung der App werden folgende Angaben benötigt: Impfstoffname (Handelsname), Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum und Indikation.



**Abbildung 1:**  
Icon der Smartphone-App  
SafeVac 2.0

### Studiendesign

Im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG) handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung. Eine Anzeige gemäß AMG § 67 Abs. 6 erfolgt durch das Paul-Ehrlich-Institut. Das Design entspricht damit einer prospektiven einarmigen nicht interventionellen Kohortenstudie.

An der Studie kann jede Person teilnehmen, die

- 18 Jahre oder älter ist,
- Deutsch oder Englisch spricht,
- mindestens einmal mit einem Impfstoff zum Schutz gegen COVID-19 geimpft worden ist,
- die Impfung vor nicht mehr als 48 Stunden erhalten hat,
- im Besitz eines eigenen kompatiblen Smartphones (IOS  $\geq$  12, Android  $\geq$  5.0) ist,
- Zugang zum Apple App Store bzw. Google Play Store hat und
- elektronisch in die Teilnahme an der Befragung einwilligt.

Die Studie und die Möglichkeit zur Teilnahme soll über die PEI-Website publik gemacht werden. Daneben sollen Informationsbroschüren in den von den Bundesländern eingerichteten Impfzentren zur Verfügung gestellt werden.

Mittels Smartphone-App sollen die Teilnehmer die Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe zu sieben (erste Dosis) beziehungsweise acht (zweite Dosis) Zeitpunkten innerhalb von drei beziehungsweise vier

**Abbildung 2:**  
Übersicht der Meldezeitpunkte links und ausgeklappte Detailinformationen rechts



Wochen nach jeder Impfung (erste/zweite Dosis) dokumentieren (siehe Abbildung 2). Zusätzlich werden sie nach sechs und zwölf Monaten nach ihrem Gesundheitszustand befragt und gebeten mitzuteilen, ob seit der letzten Impfung eine COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist und, wenn ja, wie schwer die Erkrankung war.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Benutzerfreundlichkeit der App zu bewerten und Verbesserungsvorschläge zu machen.

Für Fragen zum technischen Support wird eine Hotline neu eingerichtet und für Fragen zu Impfreaktionen besteht eine dafür vorgesehene Hotline beim Paul-Ehrlich-Institut.

### Datenschutz

Die von den Teilnehmern eingegebenen Informationen werden verschlüsselt auf dem Smartphone gespeichert und mit einer Zufallsnummer an das Paul-Ehrlich-Institut übermittelt, sobald eine Online-Verbindung besteht. Optional kann ein Passwort für die App gesetzt werden. Das Paul-Ehrlich-Institut kann zu keinem Zeitpunkt die Meldung nachverfolgen und erfährt weder Namen, Vornamen, Adressen noch Mobilfunknummern der Teilnehmer. Die Teilnahme an den Befragungen ist freiwillig und kann jederzeit beendet werden. Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) hat das Projekt beraten.

### Ethik

Die Befragung über die SafeVac 2.0 App wurde von der zuständigen Ethik-Kommission berufsethisch und berufsrechtlich beraten.

## Finanzierung

Das Projekt wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert.

## DISKUSSION

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln, da so rasch neue Signale detektiert werden können. Eine Einschränkung dieser Routineüberwachung ist, dass nicht klar ist, bei wie vielen der Geimpften UE auftreten, da erfahrungsgemäß aus unterschiedlichen Gründen nicht alle UE gemeldet werden. Die fehlende Erfassung einer Nennergröße kann aus epidemiologischer Sicht und hinsichtlich der Methodik evidenzbasierter Medizin zu Verzerrungen und Einschränkung der Aussagekraft führen. Da in der geplanten Studie prospektiv in einer definierten Population sowohl das Auftreten wie auch das Ausbleiben von UE nach Impfung erhoben werden, erlaubt sie die Erfassung einer Nennergröße. Somit können, eine hohe Anzahl an Teilnehmern vorausgesetzt, robuste Schätzer für UE-Inzidenzen berechnet werden.

Im Rahmen des Pilotprojekts<sup>5</sup> zur Erfassung von UE nach Influenzaimpfung über die Smartphone-App SafeVac 1.0 hat sich die App-Technologie bewährt.\* Die App wurde von den Teilnehmern gut angenommen, sodass auch für die Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe über SafeVac 2.0 eine hohe Akzeptanz zu erwarten ist. Gemäß einer Untersuchung zur Haltung von Nutzern gegenüber Gesundheits-Apps aus den USA von Peng et al.<sup>6</sup> spielt die Benutzerfreundlichkeit eine große Rolle, des Weiteren wird negativ bewertet, wenn Eingaben in die App viel Zeit in Anspruch nehmen. Vor allem für die kontinuierliche Nutzung über eine längere Zeit ist ein gewisses Maß an Motivation und Disziplin erforderlich. Die in Kanada durchgeführte Erfassung von UE nach Influenzaimpfung über die Smartphone-App weist darauf hin, dass der Download und eine lange Nachbeobachtungszeit Barrieren für die Akzeptanz und Compliance darstellen können.<sup>4</sup>

Unklar ist auch, ob die App von allen Impfungen gleich gut angenommen wird. Obwohl Apps heute sehr vielseitig genutzt werden, z. B. zur Information (Wetter-Apps), Kommunikation (z. B. WhatsApp), und auch Gesundheits-Apps inzwischen bei Verbrauchern gut etabliert sind,<sup>7</sup> könnte der Umgang mit der Technik insbesondere für ältere Menschen eine Barriere darstellen.

Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass es keine ungeimpfte beziehungsweise mit Placebo geimpfte Kontrollgruppe gibt. Somit können keine Schätzer für relative Risiken von UE berechnet werden. Das Paul-Ehrlich-Institut plant daher einen Vergleich mit Hintergrundinzidenzen für ausgewählte UE, die auf Basis von Sekundärdatenanalysen ermittelt wurden.

Impfungen sind für viele Menschen ein sensibles Thema, vor allem wenn es um neuartige Vakzine geht, die quasi im Zeitraffer entwickelt und zugelassen wurden. Durch die aktive Beteiligung der Bevölkerung kann hier die Impfakzeptanz gefördert werden.

\* Cross-Plattform-App – genutzt wird das Flutter Framework. Dabei wird eine Code-Basis mit der Programmiersprache Dart generiert. Diese wird durch einen Transpiler dann in die native Sprache des jeweiligen Betriebssystems übersetzt.

## REFERENZEN

1. [www.gesetze-im-internet.de/ifsg](http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg)
2. <https://nebenwirkungen.pei.de>
3. Berrewaerts J et al.: Patient Participation and the Use of Ehealth Tools for Pharmacovigilance. *Front Pharmacol* 2016; 7: 90
4. Wilson Ket al.: An evaluation of the feasibility and usability of a proof of concept mobile app for adverse event reporting post influenza vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(7):1738-1748
5. Mentzer D et al.: Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung. *Bulletin für Arzneimittelsicherheit* 2018(3): 30-32
6. Peng W et al.: A qualitative study of user perceptions of mobile health apps. *BMC Public Health* 2016;16(1):1158
7. Kao C-K, Liebovitz DM: Consumer Mobile Health Apps: Current State, Barriers, and Future Directions. *PM R* 2017; 9(5S):S106-S115

## FAZIT

- Die Digitalisierung eröffnet neue Möglichkeiten der Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen.
- Da in der geplanten Studie prospektiv in einer definierten Population sowohl das Auftreten wie auch das Ausbleiben von unerwünschten Ereignissen (UE) nach Impfung erhoben werden, erlaubt sie die Erfassung einer Nennergröße.
- Mit den über die neu entwickelte Smartphone-App SafeVac 2.0 erhobenen Daten können alters- und geschlechtsspezifische robuste Schätzer für Inzidenzen von UE nach Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen berechnet werden.
- Voraussetzung ist die Teilnahme einer ausreichenden Anzahl an Impfungen, insbesondere wenn es um die Erfassung seltener UE geht.
- Mit der Studie kann ermittelt werden, wie viele der Teilnehmer den Impfstoff gut vertragen haben.
- Es werden keine personenbezogenen Daten wie Name, Vorname, Adresse oder Telefonnummer erhoben.
- Die App trägt zu einer proaktiven Post-Marketing-Surveillance bei, über die mögliche Impfstoffrisiken rasch erkannt, untersucht und minimiert werden können.
- Durch die aktive Beteiligung der Bevölkerung kann die Impfkzeptanz gefördert werden.

## DANKSAGUNG

Wir möchten allen Personen danken, die zu Entwicklung und Testung der Smartphone-App SafeVac 1.0 beigetragen haben und damit den Weg für SafeVac 2.0 geebnet haben.

## WEITERE INFORMATIONEN

Wer an der Befragung zur Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen teilnehmen möchte, kann die SafeVac 2.0 App über folgenden QR-Code herunterladen:



Weitere Informationen zu SafeVac 2.0 finden Sie auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts unter folgendem Link: [www.pei.de](http://www.pei.de)

## NEUES IN KÜRZE

### CHMP GLEICHT EMPFEHLUNGEN FÜR MÖGLICHE NITROSAMINVERUNREINIGUNGEN IN SARTANEN DENEN FÜR ANDERE ARZNEIMITTEL AN

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Empfehlungen zur Begrenzung von Nitrosaminverunreinigungen in sartanhaltigen Arzneimitteln an die jüngsten Empfehlungen angeglichen, die er für andere Arzneimittel herausgegeben hat. Die wichtigste Änderung betrifft die Grenzwerte für Nitrosamine, die bisher für die Wirkstoffe galten, jetzt aber auf die Fertigprodukte (z. B. Tabletten) übertragen werden. Diese auf international vereinbarten Standards (ICH M7[R1]) basierenden Grenzwerte sollen sicherstellen, dass das von Nitrosaminen ausgehende erhöhte Krebsrisiko bei einer Person, die das Arzneimittel lebenslang einnimmt, unter 1:100.000 liegt. Im Einklang mit früheren Empfehlungen sollten die Hersteller über geeignete Kontrollstrategien verfügen, um das Vorhandensein von Nitrosaminverunreinigungen so weit wie möglich zu vermeiden oder zu minimieren und, falls erforderlich, ihre Herstellungsverfahren zu verbessern. Die Hersteller sollten auch das Risiko für das Vorhandensein von Nitrosaminen in ihren Arzneimitteln bewerten und entsprechende Tests durchführen. Nitrosamine werden als mutmaßliche Humankarzinogene eingestuft. In der überwiegenden Mehrzahl der sartanhaltigen Arzneimittel wurden diese Verunreinigungen entweder nicht gefunden oder waren nur in sehr geringen Mengen vorhanden.

Der CHMP gab ein erstes Gutachten zur Überprüfung der sartanhaltigen Arzneimittel im Januar 2019 ab. Der Ausschuss führte anschließend eine umfassendere Überprüfung durch und berücksichtigte dabei die Erfahrungen mit Sartanen und anderen Arzneimitteln, bei denen Nitrosamine nachgewiesen wurden. Die

überarbeiteten Auflagen, die Hersteller für sartanhaltige Arzneimittel erfüllen müssen, stehen in Einklang mit denen für andere Arzneimittelklassen, die im Juni 2020 herausgegeben wurden.

Die EMA wird weiterhin mit den nationalen Behörden und der Europäischen Kommission zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass die Hersteller alle notwendigen Maßnahmen ergreifen. Die EMA wird auch ihre enge Zusammenarbeit mit der Europäischen Direktion für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitspflege EDQM und internationalen Partnerbehörden fortsetzen.

Die Überprüfung von Sartanen bezog sich auf Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan, die zu einer Arzneimittelklasse namens Sartane (auch bekannt als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) gehören. Diese sartanhaltigen Arzneimittel weisen eine spezifische Ringstruktur (Tetrazol) auf, deren Synthese möglicherweise zur Bildung von Nitrosaminverunreinigungen führen könnte. Andere sartanhaltige Arzneimittel, die diesen Ring nicht aufweisen, wie Azilsartan, Eprosartan und Telmisartan, wurden nicht in diese Überprüfung einbezogen, werden jedoch von der umfassenden Überprüfung zu anderen Arzneimitteln abgedeckt.

Sartane werden zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie (Bluthochdruck) und Patienten mit bestimmten Herz- oder Nierenerkrankungen eingesetzt. Sie wirken, indem sie die Wirkung von Angiotensin II blockieren, einem Hormon, das die Blutgefäße verengt und den Blutdruck ansteigen lässt.

Die Überprüfung von valsartanhaltigen Arzneimitteln wurde von der Europäischen Kommission am 05. Juli 2018 gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

eingeleitet. Am 20. September 2018 wurde die Überprüfung auf Arzneimittel ausgedehnt, die Candesartan, Irbesartan, Losartan und Olmesartan enthalten.

Die Überprüfung wurde vom CHMP der EMA durchgeführt, der für Fragen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln zuständig ist. Die Stellungnahme des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die zwischen dem 02. April und dem 17. April 2019 rechtsverbindliche Entscheidungen erließ, die in allen EU-Mitgliedstaaten gelten. Die Empfehlungen aus dieser Überprüfung wurden nun aktualisiert und an die Empfehlungen aus dem Verfahren nach Artikel 5 (3) angepasst, das im Juni 2020 abgeschlossen wurde.

Details zu dem Verfahren können unter den Links der entsprechenden Risikoinformation vom 13.11.20 abgerufen werden: [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_ST-P/s-z/valsartan.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_ST-P/s-z/valsartan.html)

Aktuelle Vorgaben zum Verfahren finden sich bei den Questions & Answers der Koordinierungsgruppe, CMDh, vom Juni 2019: CMDh Questions & Answers on implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group.

Am 20. Dezember 2019 wurden auf der CMDh- und der EMA-Homepage ein Schreiben an die Zulassungsinhaber sartanhaltiger Arzneimittel veröffentlicht. Dieses Schreiben bezieht sich auf das Q&A-Dokument der EMA und des CMDh. Es gibt für die sartanhaltigen Arzneimittel zusätzliche Hinweise, wie die Risikobewertung und die Kontrollstrategie in Bezug auf Nitrosamine von den Zulassungsinhabern umgesetzt werden soll: [www.hma.eu/226.html](http://www.hma.eu/226.html)



## NEUES IN KÜRZE

### **OTRIVEN GEGEN SCHNUPFEN 0,025% NASENTROPFEN – TEMPORÄRE EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG BEI KINDERN UNTER EINEM JAHR**

Das BfArM hat seit 2017 mehrere Berichte erhalten, die Anwendungsprobleme im Zusammenhang mit der Anwendung von Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG) bei Säuglingen beschreiben. Bei dem in den Nasentropfen enthaltenen Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid handelt es sich um ein Sympathomimetikum, das zur Behandlung von Entzündungszuständen der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum (z. B. bei Schnupfen oder zur Erleichterung des Sekretabflusses bei Nasennebenhöhlenentzündung und bei Tubenmittelohrkatarrh) angewendet wird. Zugelassen war das Arzneimittel bisher zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren.

Medikationsfehler, insbesondere eine mögliche unabsichtliche Überdosierung bei Säuglingen, können auftreten, wenn nicht ein Tropfen pro Nasenloch appliziert wird, sondern eine nicht definierte Tropfenanzahl durch den Pipettenapplikator. Diese Fehlanwendung kann gerade bei Säuglingen leicht zu Überdosierungen mit der Gefahr erheblicher Nebenwirkungen führen, u. a. zu Somnolenz bis hin zum Koma. Die vorliegenden Meldungen legen nahe, dass dieses Risiko bei Eltern oder anderen Betreuungspersonen nicht hinreichend bekannt ist.

Deshalb wurde jetzt die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr als temporäre Maßnahme kontraindiziert. Die aktualisierte Fach- und Gebrauchsinformation enthält darüber hinaus verbesserte Hinweise zur Applikation der Tropfen bei Kleinkindern. Die Firma GSK Consumer Healthcare entwickelt derzeit einen verbesserten Applikator, der speziell für die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr geeignet ist. Nach Einführung des Applikators ist geplant, die aus Gründen der Arzneimittelsicherheit vorsorglich eingeführte Kontraindikation aufzuheben und diese Altersgruppe als Anwendungsgruppe wieder mit einzuschließen. Das BfArM bittet daher um verstärkte Aufmerksamkeit bei der Verordnung und der Abgabe dieses OTC-Arzneimittels.

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis November 2020 //

(STAND 01.12.2020)

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**

**keine**

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

**keine**

### **FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)**

#### **Ifosfamid: EMA leitet Überprüfung zum Enzephalopathierisiko ein**

#### **(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1495)**

Die EMA hat ein Risikobewertungsverfahren zu einigen ifosfamidhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, um das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie (Gehirnerkrankung) zu untersuchen. Dabei soll geklärt werden, ob bei Fertiglösungen oder dem Konzentrat zur Zubereitung einer Lösung ein höheres Risiko besteht als bei der Pulverform. Die Arzneimittel sind als Fertiglösung sowie als Konzentrat oder Pulver zur Herstellung von Lösungen in Deutschland und Frankreich erhältlich. In den meisten anderen EU-Mitgliedsländern sind sie nur als Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen erhältlich.

Ifosfamid wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten, u. a. verschiedener solider Tumore und Lymphome, eingesetzt. Das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie ist bereits bekannt und spiegelt sich in der Produktinformation für diese Arzneimittel wider.

Im Jahr 2016 zeigte eine Untersuchung in Frankreich eine drei- bis vierfach höhere Inzidenz von Enzephalopathie bei Fertiglösungen im Vergleich zum Pulver auf. Die damals durchgeführten Analysen kamen zu dem Schluss, dass das Risiko mit dem Abbau des Wirkstoffs und den sich im Laufe der Zeit entwickelnden Verunreinigungen zusammenhängen könnte. Infolgedessen wurde die Haltbarkeitsdauer der Lösung in Frankreich verkürzt. Zwei kürzlich durchgeführte Studien<sup>1,2</sup> haben jedoch gezeigt, dass das Risiko des Auftretens einer Enzephalopathie nach Anwendung der gebrauchsfertigen Lösung weiterhin höher ist als nach Anwendung des Pulvers, und eine eingehendere Überprüfung wurde als notwendig erachtet.

Die EMA wird nun die verfügbaren Daten zum Risiko einer Enzephalopathie bei Verwendung einer Ifosfamid-Fertiglösung oder einem Konzentrat zur Herstellung einer Lösung bewerten und empfehlen, ob die Zulassungen für diese Produkte weiterhin gültig bleiben, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

1. Hillaire-Buys D et al.: Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. *Therapie*. 2020;75(5):471-480, Epub 2019 Oct 28; <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>

2. Chambord J et al.: Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HOLOXAN®) vs generic formulation (IFOSFAMIDE EG®). *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:372-380; <https://doi.org/10.1111/jcpt.12823>

Die Überprüfung von ifosfamidhaltigen Arzneimitteln wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Da alle ifosfamidhaltigen Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die PRAC-Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Human (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, EU-weit harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die über nationale Verfahren zugelassen werden.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ifosfamide-solutions](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ifosfamide-solutions)

### **SONSTIGE FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN**

#### **PRAC überprüft Leitlinie der EMA zu Anforderungen an Risikomanagementpläne für COVID-19-Impfstoffe**

Der PRAC hat die von der EMA für Pharmaunternehmen erarbeitete Leitlinie für die Erstellung von Risikomanagementplänen (RMP) für COVID-19-Impfstoffe überprüft.

Wie für jedes Medikament müssen Unternehmen auch für COVID-19-Impfstoffe einen RMP einreichen, wenn sie eine Marktzulassung beantragen. In einem solchen Plan wird erläutert, wie das Unternehmen, das den Impfstoff vermarktet, dessen Sicherheit überwachen und darüber Bericht erstatten muss und welche Maßnahmen es zum Managen etwaiger Risiken ergreifen muss. Wichtig ist, dass RMP während des gesamten Lebenszyklus des Impfstoffs kontinuierlich aktualisiert werden, sobald neue Informationen verfügbar werden.

Die Leitlinien gelten nur für COVID-19-Impfstoffe und ergänzen die bereits bestehenden Leitlinien zum RMP-Format in der EU, die für alle Arzneimittel gelten.

Die Leitlinien werden nun dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA zur Annahme vorgelegt und nach ihrer Annahme durch den CHMP veröffentlicht.

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26–29 October 2020 PRAC meeting. 23 November 2020, EMA/PRAC/570588/2020

### **PRAC-SITZUNG VOM 26. BIS 29. OKTOBER 2020**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. Oktober 2020**

##### **Ceftriaxon – Enzephalopathie (EPITT-Nr. 19492)**

Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen aus nicht klinischen Untersuchungen, Postmarketing-, klinischen Studien sowie der wissenschaftlichen Literatur und unter Berücksichtigung des plausiblen biologischen Mechanismus stimmt der PRAC überein, dass die Hinweise für den kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Enzephalopathie und der Verwendung von ceftriaxonhaltigen Arzneimitteln ausreicht, um die Nebenwirkung Enzephalopathie in die Produktinformation von Ceftriaxon mit der Häufigkeitsangabe „selten“ aufzunehmen. Der Originator von Ceftriaxon (Roche) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Änderungsanzeige der Produktinformation einreichen.

Unter Anwendung von Ceftriaxon wurden Enzephalopathien berichtet, insbesondere bei älteren Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Störungen des zentralen Nervensystems. Bei Verdacht auf eine durch Ceftriaxon bedingte Enzephalopathie (z. B. vermindertes Bewusstsein, veränderte psychische Verfassung, Myoklonus, Krämpfe) sollte ein Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung gezogen werden.

##### **Dabrafenib; Trametinib – Sarkoidose (EPITT-Nr. 19574)**

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen und nach Bewertung der vom betroffenen Zulassungsinhaber eingereichten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Dabrafenib und Trametinib aktualisiert werden sollten, um das Risiko für das Auftreten einer Sarkoidose bei kombinierter Anwendung beider Produkte widerzuspiegeln. Falls in Zukunft zusätzliche Hinweise vorliegen, soll geprüft werden, ob weitere Aktualisierungen der Produktinformationen bezüglich des Auftretens einer Sarkoidose erforderlich sind, wenn die Produkte als Monotherapie angewendet werden. Der Zulassungsinhaber von Tafinlar und Mekinist (Novartis Europharm Limited) soll innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

Es wurde bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, über Fälle von Sarkoidose berichtet. Betroffen waren vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib fortgesetzt. Wird die Diagnose Sarkoidose gestellt, sollte eine entsprechende Behandlung in Erwägung gezogen werden. Es ist wichtig, die Sarkoidose nicht mit einem Fortschreiten der Grunderkrankung zu verwechseln.

##### **Ibrutinib – Hepatitis E (EPITT Nr. 19569)**

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen und nach Bewertung der vom betroffenen Zulassungsinhaber vorgelegten Daten stimmt das PRAC überein, dass die Produktinformationen für Ibrutinib aktualisiert werden sollen, um das mögliche Risiko für das Auftreten von Hepatitis E unter einer Therapie mit Ibrutinib widerzugeben.

Der Zulassungsinhaber von Imbruvica (Janssen-Cilag International NV) soll innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

### **Lamotrigin – Lichtempfindlichkeit (EPITT-Nr. 19548)**

Basierend auf der Bewertung der Daten bezüglich des Risikos einer Lichtempfindlichkeit unter einer Therapie mit Lamotrigin stimmte der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von lamotriginhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern und auf dieses Risiko hinzuweisen.

Unter Anwendung von Lamotrigin wurde auch über Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet. In einigen Fällen trat die Reaktion bei hohen Dosen (400 mg oder mehr), nach Dosiserhöhung oder schnellem Auftitrieren auf. Bei Verdacht auf eine mit Lamotrigin assoziierte Lichtempfindlichkeit bei einem Patienten, der Zeichen von Lichtempfindlichkeit (wie etwa starken Sonnenbrand) aufweist, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Wenn ein Fortsetzen der Behandlung mit Lamotrigin als klinisch gerechtfertigt erachtet wird, sollte der Patient angewiesen werden, Sonneneinstrahlung und künstliches UV-Licht zu vermeiden und Schutzmaßnahmen zu ergreifen (z. B. Schutzkleidung und Sonnencreme).

### **Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. Oktober 2020)**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Anakinra; Canakinumab	19566	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19610	immunvermittelte Zystitis
Trastuzumab Emtansin	19611	Extravasation und epidermale Nekrose

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. Oktober 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Cannabidiol; Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin); Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Hemmer (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus)	19614	Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zum Anstieg der Serumspiegel von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führen kann	Aus dem Signalverfahren für Epidyolex ergibt sich keine Notwendigkeit für eine Aktion.  Aktualisierung der Produktinformation (Abschnitt 4.5 der Fachinformation und Packungsbeilage) mit dem Wortlaut des laufenden Verfahrens für Epidyolex (EMA/H/C/004675/II/0005).  Betroffene Zulassungsinhaber sollen für die Aktualisierung des Wortlauts der Produktinformation die Aktualisierung der Epidyolex-Produktinformation hinsichtlich des Risikos einer Wechselwirkung mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren beachten. Eine Änderungsanzeige soll innerhalb von 60 Tagen nach der Veröffentlichung dieser Aktualisierung eingereicht werden.
Cefepim	17866	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Überwachung des evtl. Auftretens von DRESS-Fällen und Bereitstellung einer kumulativen Übersicht von DRESS-Fällen in der kommenden Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) (Zulassungsinhaber von cefepimhaltigen Produkten)  Diskussion von neuen DRESS-Fällen im kommenden PSUR (Bristol-Myers Squibb)
Ibrutinib	19569	Hepatitis E	· siehe Seite 36 · Überprüfung des Auftretens von Fällen von Hepatotoxizität im PSUR (Einreichung bis 21. Januar 2021)
Immuneckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19567	eosinophile Fasziitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28 September – 1 October 2020 PRAC meeting. 26 October 2020, EMA/PRAC/513083/2020

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September – 1 October 2020

## **PRAC-SITZUNG VOM 28. SEPTEMBER BIS 01. OKTOBER 2020**

### **Remdesivir (Veklury®): PRAC überprüft Signal zu Nierenschädigungen**

Der PRAC hat mit der Überprüfung eines Sicherheitssignals begonnen, um Berichte über akute Nierenschädigungen bei einigen COVID-19-Patienten, die mit Veklury® (Remdesivir) behandelt wurden, zu bewerten.

Veklury® hat in der Europäischen Union eine „bedingte Zulassung“ für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit Lungenentzündung, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen, erhalten, da der Nutzen für diese schwerkranken Patienten die Risiken der Bereitstellung des Medikaments überwiegt, obwohl weniger vollständige Daten, als normalerweise erwartet werden, vorliegen. Das bedeutet, dass in der Phase nach der Zulassung mehr Daten vorgelegt werden müssen.

Für Veklury® wurde die Nierentoxizität zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags vor allem auf der Grundlage von Tierversuchen bewertet. Nierentoxizität wurde im Risikomanagementplan als ein wichtiges potenzielles Risiko hervorgehoben, zu dem weitere Informationen erforderlich sind, um die Auswirkungen von Remdesivir auf die Niere besser zu verstehen. Es gibt eine verstärkte Überwachung der Arzneimittelsicherheit, um Berichte über unerwünschte Wirkungen zu sammeln. Akute Nierenschädigungen werden als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI) in den monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichten für Remdesivir beobachtet.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht geklärt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Veklury® und den Berichten über akute Nierenschädigungen besteht. Die Berichte bilden ein „Sicherheitssignal“, das heißt Informationen über ein neues oder unvollständig dokumentiertes unerwünschtes Ereignis, das möglicherweise durch ein Medikament verursacht wird und das eine weitere Untersuchung rechtfertigt. Nierenschädigungen können auch durch andere Faktoren verursacht werden, wie zum Beispiel durch Diabetes. Wichtig ist, dass COVID-19 selbst eine bekannte Ursache für Nierenschädigungen ist.

Der PRAC wird nun alle verfügbaren Daten sorgfältig auswerten, um zu beurteilen, ob das Arzneimittel für die Nierenschäden verantwortlich gewesen sein könnte und ob es notwendig ist, die vorhandenen Informationen über Veklury® zu aktualisieren. Die Empfehlungen für die Anwendung dieses Arzneimittels haben sich nicht geändert. Die Produktinformation rät Ärzten bereits jetzt, Patienten vor und während der Behandlung auf Nierenfunktionsstörungen zu überwachen und die Behandlung bei Patienten mit einer erheblich eingeschränkten Nierenfunktion nicht zu beginnen.

Der PRAC hat mit dieser Überprüfung auf der Grundlage der Ergebnisse der im Rahmen von EudraVigilance durchgeführten kontinuierlichen Signalerfassung begonnen. Die EMA prüft alle neuen Informationen, die durch monatliche zusammenfassende Sicherheitsberichte (ein Instrument zur verbesserten Sicherheitsüberwachung), durch periodische Berichte zur Aktualisierung der Sicherheit und durch Signalerkennung verfügbar werden.

In Fällen, in denen sich ein Kausalzusammenhang bestätigt oder als wahrscheinlich erachtet wird, können behördliche Maßnahmen erforderlich sein. Dies geschieht in der Regel in Form einer Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage. Die EMA wird weiterhin über das Ergebnis der Überprüfung des PRAC informieren.

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. September bis 01. Oktober 2020

#### Citalopram; Desvenlafaxin; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Milnacipran; Paroxetin; Sertralin; Venlafaxin; Vortioxetin – postpartale Hämorrhagie (EPITT Nr. 19552)

Der PRAC berücksichtigte den bekannten Zusammenhang zwischen Blutungsereignissen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) als auch mit Vortioxetin sowie weitere Erkenntnisse aus mehreren Beobachtungsstudien (namentlich in Übersichtsarbeiten von Bruning et al. 2015 und Jiang et al. 2016 sowie von Heller et al. 2017, Huybrechts et al. 2020, Palmsten et al. 2013 und 2020 und Skalkidou et al. 2020) über das Auftreten von postpartalen Hämorrhagien im Zusammenhang mit der Einnahme von Antidepressiva durch Schwangere, insbesondere SSRI und SNRI.

Auf der Grundlage der überprüften Informationen sind derzeit keine Aktualisierungen der Produktinformationen von Mirtazapin, Trazodon, Amitriptylin und Bupropion (einschließlich seiner Kombination mit Naltrexon) erforderlich. Der Originator von Amitriptylin (Lundbeck) wird aufgefordert, im nächsten PSUSA-Verfahren Blutungen und postpartale Hämorrhagien zu überwachen. Der bereits vereinbarte Wortlaut für Duloxetine wird weiterhin als angemessen angesehen.

Der PRAC berücksichtigt die eingegangenen Kommentare zum vorgeschlagenen Wortlaut der Originatoren, die von diesem Verfahren betroffen sind, sowie deren Diskussion über die Häufigkeit des Auftretens von postpartalen Hämorrhagien und stimmt darin überein, dass der/die Zulassungsinhaber von citalopram-, desvenlafaxin-, escitalopram-, fluoxetin-, fluvoxamin-, milnacipran-, paroxetin-, sertralin-, venlafaxinhaltigen Produkten innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für postpartale Hämorrhagien hinzuweisen.

#### Pembrolizumab – Sjögren-Syndrom (EPITT Nr. 19564)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der wissenschaftlichen Literatur sowie dem Zusammenhang der Anwendung von Pembrolizumab mit dem Auftreten eines Sjögren-Syndroms stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Keytruda (Merck Sharp & Dohme B.V.) innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen soll, um die Produktinformationen um das Risiko des Auftretens eines Sjögren-Syndroms zu ergänzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. September bis 01. Oktober)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Efavirenz	19595	Mikrozephalie
Isatuximab	19598	anaphylaktische Reaktion
Prednisolon und Prednison	19613	Bradykardie
Remdesivir		akute Nierenschädigung



### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. September bis 01. Oktober 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amitriptylin; Bupropion (inkl. seiner Kombinationen mit Naltrexon); Citalopram; Desvenlafaxin; Duloxetin; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamine; Milnacipran; Mirtazapin; Paroxetin; Sertralin; Trazodon; Venlafaxin; Vortioxetin	19552	postpartale Hämorrhagien	Zulassungsinhaber von Citalopram, Desvenlafaxin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Milnacipran, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Vortioxetin enthaltende Arzneimittel: siehe Seite 40  Mirtazapine, Trazodon, Amitriptylin und Bupropion (inkl. seiner Kombinationen mit Naltrexon) enthaltende Arzneimittel: keine Aktualisierung der Produktinformation  Lundbeck (Originator von Amitriptylin): Abklärung von Hämorrhagien und postpartalen Hämorrhagien im Rahmen des nächsten PSUR-Verfahrens  Duloxetin enthaltende Arzneimittel: keine Maßnahmen erforderlich (bereits vereinbarter Text ist angemessen)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 31 August – 3 September 2020 PRAC meeting. 28 September 2020, EMA/PRAC/458924/2020

### PRAC-SITZUNG VOM 31. AUGUST BIS 03. SEPTEMBER 2020

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 31. August bis 03. September 2020

##### Abirateron – anaphylaktische Reaktion (EPITT-Nr. 19535)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und den vom Zulassungsinhaber bereitgestellten Daten hat der PRAC zugestimmt, dass der Zulassungsinhaber von Zytiga (Janssen-Cilag) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um das Risiko für anaphylaktische Reaktionen bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

##### Fluorchinolone für die systemische und inhalative Anwendung<sup>3</sup> – Herzklappenregurgitation, zervikale arterielle Dissektion, Aortenaneurysma und Aortendissektion (EPITT Nr. 19522)<sup>4</sup>

Der PRAC hat die verfügbaren Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur, aus EudraVigilance und aus den von Sanofi und Bayer bereitgestellten Übersichtsarbeiten hinsichtlich der Risiken für das Auftreten von Herzklappeninsuffizienz sowie von Aortenaneurysma und -dissektion im Zusammenhang

3. Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

4. Die deutsche Übersetzung der Produktinformationen für Fluorchinolone wurde am 08. Oktober 2020 überarbeitet.

mit der Verwendung von Fluorchinolonen in systemischen und inhalativen Formulierungen bewertet. Der PRAC stimmt überein, dass es genügend Daten gibt, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Fluorchinolonen und dem Auftreten dieser Nebenwirkungen zu belegen. Daher empfiehlt der PRAC, dass die Zulassungsinhaber von systemischen und inhalativen Fluorchinolon-Formulierungen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation entsprechend zu ergänzen und auf das Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen hinzuweisen.

### **Interferon Alfa-2a; Peginterferon Alfa-2a – Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (EPITT Nr. 19532)**

Nach Bewertung der Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und der von den Zulassungsinhabern von IntronA, PegIntron, ViraferonPeg, Roferon-A, Pegasys zur Verfügung gestellten Daten ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für das Auftreten einer Optikusneuritis bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

### **Pomalidomid – progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (EPITT-Nr. 19546)**

Nach Bewertung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und der von den Zulassungsinhabern zur Verfügung gestellten Daten ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber von Imnovid (Celgene Europe B. V.) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um das Risiko für das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie zu ergänzen.

Im Zusammenhang mit Pomalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang, berichtet, die mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Pomalidomid auftraten. Die Fälle traten im Allgemeinen bei Patienten auf, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Zeichen oder Symptomen berücksichtigen. Die Patienten sollten ebenfalls angewiesen werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken könnten, die dem Patienten nicht bewusst sind.

Die Bewertung in Bezug auf PML sollte auf einer neurologischen Untersuchung, einer Kernspintomografie des Gehirns sowie einer Liquoranalyse auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV beruhen. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Bewertung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann.

Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Dosierung bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Falls PML bestätigt wurde, ist Pomalidomid dauerhaft abzusetzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 31. August bis 03. September 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren <sup>5</sup>	19586	bullöses Pemphigoid
Anastrozol	19592	depressive Störungen
Ceftriaxon	19603	Hepatitis
Chloroquin; Hydroxychloroquin	19572	psychiatrische Störungen
Filgrastim	19587	Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)
Pembrolizumab	19591	systemische Sklerose
Sacubitril, Valsartan	19600	Psychosen und psychotische Störungen
Tofacitinib	19585	psychiatrische Störungen

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 31. August bis 03. September 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Fluoroquinolone (systemische und inhalierbare Formulierungen) <sup>6</sup>	19522	Herzklappeninsuffizienz, Dissektion der Arteria carotis sowie Aortenaneurysma und -dissektion	<p>siehe Seite 41</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Information der Fachkreise (DHPC) bis 29. Oktober 2020</li> <li>Berücksichtigung der Risiken für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sowie Aortenaneurysma und -dissektion in PSUR als wichtige identifizierte Risiken und Bereitstellung von Informationen bzgl. der Wirksamkeit der neuen Risikominimierungsmaßnahmen</li> <li>enge Überwachung von weiteren Arterien-erkrankungen im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)</li> </ul>
Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b; Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b	19532	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maßnahmen für Interferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2a: siehe Seite 42</li> <li>keine weiteren Maßnahmen für Interferon alfa-2b und Peginterferon alfa-2b</li> </ul>
Paclitaxel	19553	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Pembrolizumab	19578	Vaskulitis	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformation und Schätzung der Häufigkeit des Auftretens einer Vaskulitis (Vorlage am 23. Oktober 2020)
Pomalidomid	19546	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	siehe Seite 42 Überwachung im Rahmen künftiger Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) als eigenständiges Thema
Vedolizumab	19547	Evans-Syndrom, autoimmunhämolytische Anämie, immunthrombozytopenische Purpura	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

5. Atorvastatin; Fenofibrat, Simvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Pravastatin Natrium, Fenofibrat; Rosuvastatin; Simvastatin

6. Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23–26 November 2020. News 27/11/2020; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020)

## **Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 23. bis 26.11.2020**

### **Hydroxychloroquin und Chloroquin: psychiatrische Störungen**

#### **(PRAC- Empfehlung veröffentlicht am 27.11.2020 (EPITT 19572))**

Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformationen für alle chloroquin- oder hydroxychloroquinhaltigen Arzneimittel zu aktualisieren, nachdem eine Überprüfung aller verfügbaren Daten einen Zusammenhang zwischen der Verwendung dieser Arzneimittel und dem Risiko für psychiatrische Störungen und suizidales Verhalten bestätigt hat.

Die Überprüfung wurde im Mai 2020 eingeleitet, nachdem die EMA von der spanischen Arzneimittelbehörde AEMPS über sechs Fälle psychiatrischer Störungen bei Patienten mit COVID-19 informiert worden war, denen höhere als die zugelassenen Dosen von Hydroxychloroquin verabreicht worden waren. Chloroquin und Hydroxychloroquin sind in der Europäischen Union für die Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses sowie für die Prophylaxe und Behandlung von Malaria zugelassen. Sie sind nicht für die Behandlung von COVID-19 zugelassen, aber beide Arzneimittel wurden dennoch (off-label) bei Patienten mit dieser Krankheit eingesetzt. Chloroquin und Hydroxychloroquin haben jedoch in großen randomisierten klinischen Studien keine positive Wirkung bei der Behandlung von COVID-19 gezeigt.

Angesichts ihres Einsatzes während der COVID-19-Pandemie hatte die EMA im April und im Mai 2020 Angehörige der Heilberufe an die Risiken dieser Medikamente erinnert. Es ist bereits bekannt, dass Chloroquin und Hydroxychloroquin, selbst in zugelassenen Dosen für zugelassene Indikationen eingesetzt, ein breites Spektrum psychiatrischer Störungen verursachen können. Psychotische Störungen und suizidales Verhalten werden in der Produktinformation einiger chloroquin- oder hydroxychloroquinhaltiger Arzneimittel als seltene Nebenwirkungen oder als Nebenwirkungen, die mit einer unbekanntenen Häufigkeit auftreten, aufgeführt.

Die Überprüfung bestätigte, dass psychiatrische Störungen aufgetreten sind und manchmal schwerwiegend sein können, sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige psychische Gesundheitsprobleme. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zeigte die Überprüfung, dass bei Hydroxychloroquin die Nebenwirkungen im ersten Monat nach Beginn der Behandlung auftreten können. Für Chloroquin lagen keine ausreichenden Daten vor, um einen klaren Zeitrahmen festzulegen.

Der PRAC empfiehlt, die Produktinformationen für diese Medikamente zu aktualisieren, um Angehörige der Heilberufe und Patienten besser über das Risiko suizidalen Verhaltens und psychiatrischer Störungen zu informieren.

Patienten, die chloroquin- oder hydroxychloroquinhaltige Arzneimittel einnehmen, sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie psychische Gesundheitsprobleme (zum Beispiel irrationale Gedanken, Angst, Halluzinationen, Verwirrtheit oder Depressionen, einschließlich Selbstverletzungs- oder Selbstmordgedanken) selbst wahrnehmen oder andere Personen in ihrer Umgebung diese Nebenwirkungen bemerken.

Die EMA weist auf ihrer Website auch auf das Risiko psychiatrischer Nebenwirkungen hin, die auch schwerwiegend sein können: [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020)

Das BfArM hatte bereits am 29.04.2020 und am 02.06.2020 über das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hydroxychloroquin zur Behandlung von COVID-19 informiert. Risikoinformation vom 29.04.2020: [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html)

Risikoinformation vom 02.06.2020: [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin2.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin2.html)

Das BfArM weist auch auf seine aktualisierten ausführlichen Hinweise zum Off-Label-Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19 auf der Sonderseite zum Coronavirus SARS-CoV-2 hin: [www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html)

### Weitere Signalverfahren, behandelt auf PRAC-Sitzung vom 23. bis 26.11.2020 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)</b>	
Azathioprin (EPITT 19623)	Erythema nodosum
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
Methotrexat (EPITT 18473)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Capecitabin (EPITT 19561)	anaphylaktische Reaktionen
Chloroquin; Hydroxychloroquin (EPITT 19572)	psychiatrische Störungen
Pembrolizumab (EPITT 19578)	Vaskulitis
Teriparatid (EPITT 19511)	multiples Myelom

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 31. August bis 03. September, 28. September bis 01. Oktober, 26. bis 29. Oktober sowie 23. bis 26. November 2020 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](http://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 15.12.2020 METAMIZOL: RISIKO FÜR ARZNEIMITTELBEDINGTEN LEBERSCHADEN

Die Zulassungsinhaber von metamizolhaltigen Arzneimitteln informieren in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens (drug-induced liver injury, DILI) unter der Behandlung mit Metamizol berichtet wurden. Basierend auf der kumulativen klinischen Erfahrung mit Metamizol von nahezu 100 Jahren und dem Ausmaß der Patientenexposition gegenüber dem Arzneimittel wird das Auftreten eines Leberschadens durch Metamizol als sehr selten eingeschätzt. Allerdings kann die genaue Häufigkeit nicht berechnet werden.

Es ist sehr wichtig, dass ein möglicher Leberschaden frühzeitig erkannt wird. Patienten sollten daher darüber aufgeklärt werden, auf Symptome eines möglichen Leberschadens zu achten, und angewiesen werden, die Einnahme/Anwendung von Metamizol zu beenden und einen Arzt aufzusuchen, sollten entsprechende Symptome auftreten. Dem medizinischen Fachpersonal wird empfohlen, die Leberfunktion bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, zu überprüfen und zu überwachen.

Metamizol sollte nicht erneut angewendet werden, wenn zuvor unter der Behandlung mit Metamizol ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden werden konnte.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 08.12.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DER WIRKSTOFFKOMBINATION EZETIMIB/SIMVASTATIN: AUFNAHME MEHRERER NEBENWIRKUNGEN IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/600227/2019 VOM 14.11.2019

Zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination Ezetimib/Simvastatin 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 Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 14.11.2019 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 Ezetimib/Simvastatin wurden vom CMDh u. a. folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Eine Aktualisierung der Produktinformation zur Aufnahme von verschwommenem Sehen, Sehverschlechterung (Häufigkeit „selten“), Lichenoide Arzneimittlexantheme (Häufigkeit „sehr selten“), Muskelriss (Häufigkeit „sehr selten“) und Gynäkomastie (Häufigkeit „sehr selten“) als Nebenwirkungen ist gerechtfertigt.

Nähere Angaben zur Bewertung sind den Positions of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports (PSUSA/00001347/201903) zu entnehmen.

Mit Bescheid vom 03.12.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 01.12.2020 GLIOLAN® (5-AMINOLÄVULINSÄURE, 5-ALA): VORGEHEN BEI ZEITLICH VERSCHOBENEN OPERATIONEN UND INFORMATIONEN ZU FLUORESZENZEN BEI NICHT HOCHGRADIGEN GLIOMEN

Die Firma medac informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass es weitgehend unbekannt ist, wie lange eine verwertbare Fluoreszenz nach dem für einen hohen Kontrast in Tumorzellen definierten Zeitfenster anhält. Verschiebt sich der Operationsbeginn um mehr als zwölf Stunden, sollte die Operation auf den nächsten Tag oder später verschoben werden. Eine weitere Dosis des Arzneimittels kann dann zwei bis vier Stunden vor der Narkose eingenommen werden.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 27.11.2020 HYDROXYCHLOROQUIN UND CHLOROQUIN: PSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN

Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformationen für alle chloroquin- oder hydroxychloroquinhaltigen Arzneimittel zu aktualisieren, nachdem eine Überprüfung aller verfügbaren Daten einen Zusammenhang zwischen der Verwendung dieser Arzneimittel und dem Risiko für psychiatrische Störungen und suizidales Verhalten bestätigt hat.

Weitere Informationen auf Seite 44.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

## 27.11.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DER WIRKSTOFFKOMBINATION BUDESONID/FORMOTEROL: AUFNAHME VON DYSPHONIE ALS NEBENWIRKUNG IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 16.07.2020

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

Zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination Budesonid/Formoterol 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 Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 16.07.2020 einen Durchführungsbeschluss erlassen.

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.

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt: Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zu Dysphonie aus klinischen Studien, der Literatur und den dargelegten Fallberichten ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Budesonid/Formoterol und Dysphonie erwiesen ist. In der aktuellen Produktinformation wird „Heiserkeit“ als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ aufgeführt.

Nähere Angaben zur Bewertung sind dem DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.07.2020, betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Budesonid/Formoterol“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (C[2020] 5006 final), zu entnehmen.

Mit Bescheid vom 26.11.2020 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

## 25.11.2020 ARZNEIMITTEL MIT RISIKO DER N-NITROSAMINBILDUNG: INFORMATIONEN FÜR ZULASSUNGSINHABER: AKTUELLE INFORMATIONEN ZUR EINREICHUNG ZUM SCHRITT 2

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

In Schritt 2 des Risikobewertungsverfahrens sollen bei den Arzneimitteln, bei denen in Schritt 1 ein Risiko der N-Nitrosaminbildung festgestellt wurde oder eine mögliche (Kreuz-) Kontamination nicht ausgeschlossen werden konnte, zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind analog zu Schritt 1 vom Zulassungsinhaber über das PharmNet.Bund-Portal beim BfArM einzureichen. Hierfür wurden die SKNR 6362 (das Nitrosaminrisiko wurde analytisch durch den Fund von Verunreinigungen mit Nitrosamin bestätigt) und die SKNR 6363 (bei den aufgrund der Risikobewertung durchgeführten Tests des Arzneimittels wurden keine Verunreinigungen mit Nitrosamin gefunden) zur Übersendung der Rückmeldungsvorlage eingerichtet. Die für die Rückmeldung verwendete SKNR soll nicht mit einer anderen SKNR kombiniert werden. Die Einreichung ist kostenfrei und wird nicht als Änderungsanzeige gewertet. Wurde in Schritt 1 das Risiko einer N-Nitrosaminbildung oder einer (Kreuz-) Kontamination festgestellt, soll die Testung so bald wie möglich vorgenommen werden.

## 13.11.2020 ULIPRISTALACETAT 5 MG (ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON GEBÄRMUTTERMYOMEN): RISIKO FÜR LEBERSCHÄDIGUNGEN

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat empfohlen, die Anwendung von 5 mg ulipristalacetathaltigen Arzneimitteln (Esmya® und Generika) einzuschränken, da sie schwere Leberschäden verursachen können. Die Arzneimittel dürfen jetzt nur noch zur Behandlung von Gebärmuttermyomen bei prämenopausalen Frauen eingesetzt werden, bei denen chirurgische Eingriffe (einschließlich einer Uterusmyom-Embolisation) nicht geeignet sind oder nicht zum Erfolg geführt haben. Sie dürfen im Vorfeld einer chirurgischen Behandlung nicht mehr zur Kontrolle der Symptome von Gebärmuttermyomen eingesetzt werden.

Weitere Informationen siehe Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 3/2020.

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 12.11.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF PANCURONIUM: AUFNAHME VON MYOPATHIE ALS NEBENWIRKUNG IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/375930/2020 VOM 23.07.2020

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Pancuronium wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 23.07.2020 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 zum PSUR für Pancuronium wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts verfügbarer Daten zu Risiken aus der Literatur und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus geht der PRAC davon aus, dass die Anwendung neuromuskulärer Blocker, einschließlich Pancuronium, während der Anästhesie mit einem erhöhten Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen verbunden sein könnte. Angesichts verfügbarer Daten zu Risiken aus der Literatur und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus geht der PRAC davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Pancuronium und einer Myopathie besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen zu Arzneimitteln, die Pancuronium enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Mit Bescheid vom 09.11.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 11.11.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF CLOFARABIN: AUFNAHME DER NOTWENDIGKEIT DER FILTRATION IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 24.09.2020

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Clofarabin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 24.09.2020 einen Durchführungsbeschluss erlassen. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformation sowie die Kennzeichnung der äußeren Umhüllung und Primärverpackung der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II und Anhang III an den in Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Clofarabin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Im Berichtszeitraum wurden mehrere Fälle gemeldet, in denen Evoltra nicht filtriert wurde. Aus diesen Fällen ist kein Sicherheitssignal hervorgegangen. Da jedoch, wenn nicht filtriert wird, das theoretische Risiko des Vorhandenseins von Partikeln, die zu Nebenwirkungen oder Produktneutralisation führen können, besteht und in Anbetracht der Tatsache, dass während des Berichtszeitraums auch in der Europäischen Union einige Fälle gemeldet wurden, in denen die Filtration während der Arzneimittelzubereitung weggelassen wurde, ist der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformationen von Clofarabin-Produkten aktualisiert werden sollten, um die Notwendigkeit der Filtration explizit zu erklären. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 27.10.2020 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 10.11.2020 GILENYA® (FINGOLIMOD): AKTUALISIERTE EMPFEHLUNGEN, UM DAS RISIKO ARZNEIMITTEL-INDUZIERTER LEBERSCHÄDEN ZU MINIMIEREN

Die Firma Novartis informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, sowie klinisch relevante Leberschäden bei mit Fingolimod behandelten Patienten berichtet wurden. Die Handlungsempfehlungen für die Überwachung der Leberfunktion und die Kriterien für einen Therapieabbruch wurden mit zusätzlichen Details ergänzt, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden (DILI) zu minimieren.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

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

BfArM: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)