

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2017

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Bewertung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter der Gabe von GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom	03
Colchicin – gut informieren, vorsichtig dosieren	15
Gibt es einen Kausalzusammenhang zwischen der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor und der Entstehung einer akuten Pankreatitis?	24
Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie	31

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie zehn Jahre nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung	36
--	----

## FORSCHUNG

Der Sturz als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Alter – Bedeutung pharmakogenetischer Risikofaktoren	40
--	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	44
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	47
--	----

### 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.

## // Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie //

C. J. BUCHHOLZ  
J. HARTMANN  
M. SCHÜSSLER-LENZ  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

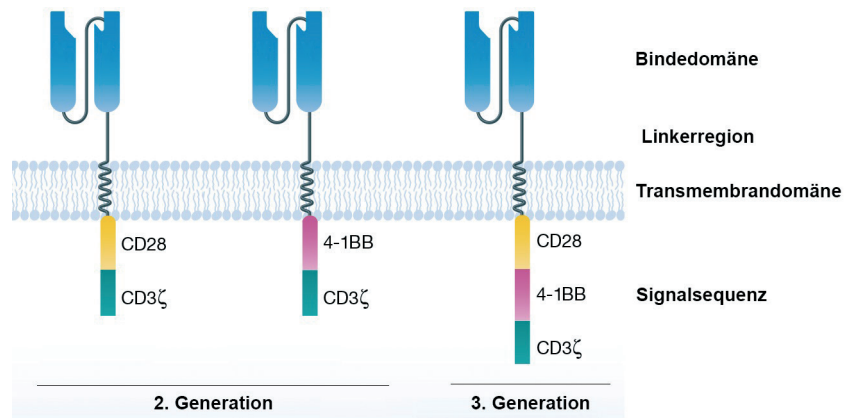
Die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen) erfährt derzeit große öffentliche Aufmerksamkeit, da sie in einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Therapieerfolgen für Krebspatienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung geführt hat. Zwei Produkte dieses neuen Arzneimitteltyps wurden vor Kurzem von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. In klinischen Prüfungen zeigten bis zu 90 Prozent der an B-Zell-Leukämien leidenden Patienten ein positives Ansprechen auf die Gabe von CD19-spezifischen CAR-T-Zellen. Gleichzeitig wurden bei einigen Patienten auch schwere Nebenwirkungen in den klinischen Studien beobachtet. Dabei handelt es sich um starke systemische Entzündungsreaktionen (Zytokinsturm) sowie neurologische Nebenwirkungen mit teilweise tödlichen Verläufen. Im vorliegenden Artikel erklären wir das Vorgehen bei der CAR-T-Zelltherapie, beschreiben den Stand der klinischen Entwicklung und geben Hinweise zur Pharmakovigilanz dieser neuen Produktgruppe.

### WIE FUNKTIONIERT DIE CAR-T-ZELLTHERAPIE?

Die Immuntherapie hat bei einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Heilungserfolgen bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt. Im Rahmen der CAR-T-Zelltherapie werden patienteneigene T-Zellen ex vivo, d. h. außerhalb des Körpers, auf genetischer Ebene mit chimären Antigenrezeptoren (CARs) ausgestattet. Dies geschieht mit Hilfe viraler Gentransfervektoren, welche die genetische Information für den CAR auf die T-Zellen übertragen und stabil in das Genom der T-Zellen inserieren. So wird auch bei Aktivierung und Teilung der T-Zellen die genetische Information für den CAR an die Tochterzellen weitergegeben. CARs setzen sich aus einer extrazellulären Bindedomäne, einer Linkerregion (hinge), einer Transmembrandomäne und einer intrazellulären Signalsequenz zusammen (Abbildung 1, Seite 32). Für das Erkennen der Tumorzellen ist die Bindedomäne zuständig, die aus einem Antikörperfragment besteht, das an ein möglichst ausschließlich auf Tumorzellen vorhandenes Oberflächenantigen bindet. Die Transmembrandomäne sorgt für eine Verankerung und Präsentation des CARs auf der Oberfläche der T-Zellen. Die zweite für die therapeutische Aktivität entscheidende Komponente ist die Signalsequenz, die nach Bindung des CARs an Tumorzellen für eine Aktivierung der T-Zellen sorgt. Unterschiedliche Signalsequenzen werden derzeit in den in klinischen Studien befindlichen CARs verwendet. In den sogenannten CARs der zweiten Generation wird zumeist eine von CD28 oder von 4-1BB abgeleitete Sequenz zusammen mit der Signaldomäne von CD3zeta verwendet. Durch Kombination mehrerer Signalsequenzen kann die Aktivierung der CAR-T-Zellen nach Tumorbindung verstärkt werden, was in CARs der dritten Generation realisiert wurde (Abbildung 1). Die mittels CAR-Gentransfer modifizierten T-Zellen werden expandiert und nach Konditionierung der Patienten wieder reimplantiert (Abbildung 2). Die Konditionierung, die zumeist aus lymphodepletierender Chemotherapie, z. B. Cyclophosphamid und Fludarabin, besteht, führt zu einer Reduzierung der Anzahl der körpereigenen Immunzellen und schafft im Körper des Patienten günstige Bedingungen für die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen. In bisherigen klinischen Studien wurde eine breite Varianz an Dosierungen verwendet, nämlich zwischen  $10^6$  und  $10^9$  Zellen pro Dosis. Bei Erkennung der Tumorzellen zerstören CAR-T-Zellen, die durch die Aktivierung nach Tumorzellbindung zu zytotoxischen T-Zellen werden, die Tumorzellen, gleichzeitig beginnen sie aufgrund der Aktivierung zu proliferieren. Letzteres macht CAR-T-Zellen zu einem einzigartigen therapeutischen Wirkstoff, der sich im Patienten vermehrt und so über die

**Abbildung 1:**  
Schematische Darstellung von  
chimären Antigenrezeptoren  
(CAR)

Quelle: modifiziert nach<sup>2</sup>



Zeit zu einer Wirkstofferrhöhung führt. Daher ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei diesem Produkt nicht wie bei herkömmlichen Arzneimitteln gegeben. Vielmehr geht man davon aus, dass nur ein Bruchteil der infundierten Zellen aktiviert wird, dann proliferiert und für die therapeutische Wirkung sorgt. Nach Verschwinden der Tumorzellen können CAR-T-Zellen zudem länger im Patienten persistieren und bei Wiederauftreten des Tumors erneut aktiv werden.

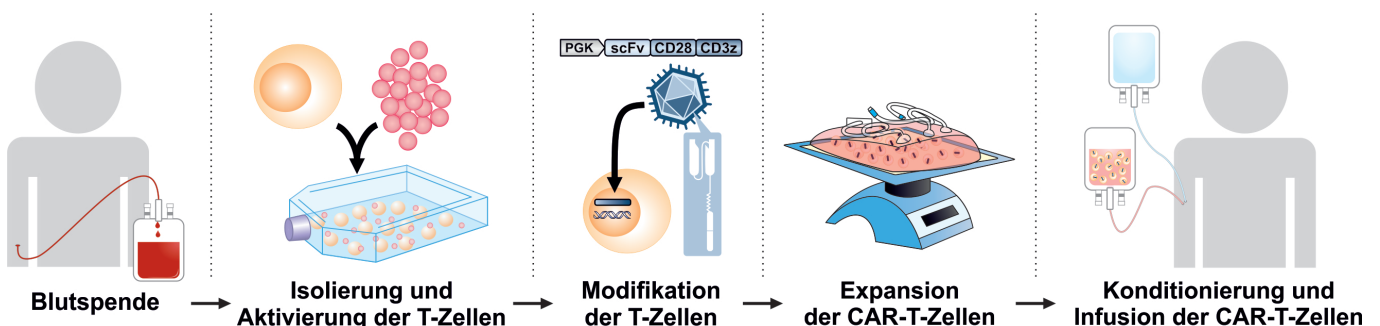
### ERFOLGE IN DER KLINISCHEN ANWENDUNG

Bis jetzt wurden mehr als 300 klinische Studien mit CAR-T-Zellen durchgeführt. Nachdem in den ersten Jahren der klinischen Anwendung die Zahl der Studien nur geringfügig zunahm, stieg sie in den letzten Jahren exponentiell an (Abbildung 3). Allein 2017 wurden bisher weltweit 87 weitere Studien initiiert. Noch überwiegen Indikationen im Bereich der hämatologischen Krebsentitäten. Hier wurden auch die bisher größten therapeutischen Erfolge mit CAR-T-Zellen erzielt, nämlich bei Patienten, die an B-Zell-Leukämien leiden. Bis zu 90 Prozent der Patienten zeigten in bestimmten Studien ein positives Ansprechen auf die Ausstattung ihrer T-Zellen mit CD19-spezifischen CARs. Zu diesen gehörte auch Emily Whitehead, die im Alter von sechs Jahren mit einer nicht mehr behandelbaren akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) diagnostiziert wurde. Anfang 2012 wurde sie dann mit der CAR-T-Zelltherapie behandelt, die zu einem schweren Zytokinsturm führte und wochenlange Behandlung auf der Intensivstation notwendig machte. Bis heute ist Emily tumorfrei (<http://emilywhitehead.com>). Für Kinder und junge Erwachsene, die an einer B-Zell-basierten ALL erkrankt sind und die auf Standardtherapie nicht mehr ansprechen, hat die CD19-spezifische CAR-T-Zelltherapie von Novartis unter dem Handelsnamen Kymriah kürzlich Marktzulassung in den USA erhalten.

**Abbildung 2:**  
Schematische Darstellung der  
CAR-T-Zell-Therapie

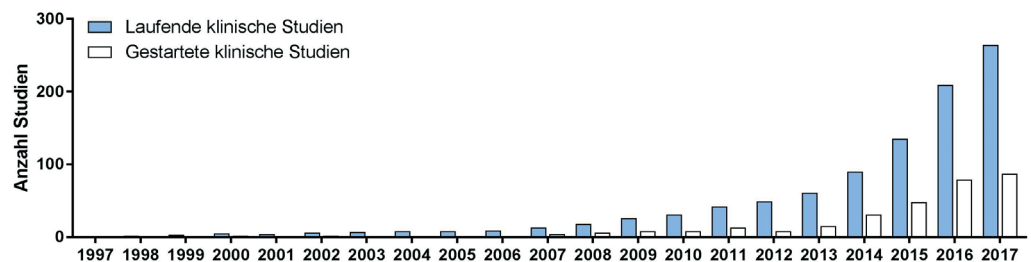
Nach der Isolierung von T-Zellen aus dem Blut des Patienten werden die Zellen vermehrt und genetisch verändert, sodass sie einen krebszellspezifischen CAR auf ihrer Oberfläche bilden. Anschließend werden die CAR-T-Zellen expandiert, zum Arzneimittel formuliert und dem Patienten rückinfundiert.

Quelle: modifiziert nach<sup>2</sup>



**Abbildung 3:**  
**CAR-T-Zell-Studien im zeitlichen Verlauf, Anzahl der weltweit pro Jahr initiierten Studien sowie Gesamtzahl der laufenden Studien**

Quelle: entnommen aus clinicaltrials.gov, entsprechend<sup>2</sup>



Kürzlich wurde mit Yescarta der Firma KitePharma eine zweite CD19-CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem großzelligem B-Zell-Lymphom von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. 82 Prozent der behandelten erwachsenen Patienten zeigten in der der Zulassung zugrunde liegenden Phase-2-Studie ein zumindest kurzfristiges positives Ansprechen auf die Behandlung mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen. Mindestens sechs Monate nach Behandlung wiesen immer noch 39 Prozent der Patienten eine vollständige Remission des Tumors auf.<sup>1</sup> Bemerkenswerterweise war bei all diesen Patienten eine Behandlung mit der Standardtherapie sowie der Zweitlinientherapie zuvor fehlgeschlagen. Neben CD19 werden derzeit mindestens 15 weitere Zielantigene bei unterschiedlichsten hämatologischen malignen Erkrankungen angesteuert. Dazu gehören insbesondere auch weitere Antigene auf B-Zell-Lymphomzellen wie CD20, CD22 oder BCMA.<sup>2</sup> Diese könnten bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen die CD19-spezifische CAR-Therapie nicht anschluss oder es danach zu einer Wiederkehr des Tumors bei Herabregulation des CD19-Antigens kam. Bei soliden Tumoren ist die CAR-T-Zelltherapie bisher weniger erfolgreich. Dennoch sind auch hier viele laufende klinische Prüfungen zu verzeichnen (Stand November 2017: 78), wobei mehr als 20 verschiedene tumorassoziierte Antigene angesteuert werden.<sup>2</sup>

### SCHWERE NEBENWIRKUNGEN

Die vielfach dokumentierte anhaltende antitumorale Wirkung der CD19-CAR-T-Zelltherapie wird oftmals von Nebenwirkungen begleitet, insbesondere einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen (Cytokine Release Syndrome, CRS).<sup>3,4</sup> So haben in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung 79 Prozent (Kymriah) bzw. 94 Prozent der Patienten (Yescarta) ein CRS entwickelt (Tabelle, Seite 34). Das CRS wird begleitet von hohem Fieber, Müdigkeit, Übelkeit und Herz-Kreislauf-Störungen, ausgelöst durch die Interleukine (IL) IL-10, IL-12, IL-2 und IL-6 sowie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). In den allermeisten Fällen lässt sich der Zytokinsturm durch die Gabe von Tocilizumab, einem therapeutischen Antikörper, der den IL-6-Rezeptor blockiert,<sup>5</sup> und/oder zusätzlich Kortikosteroiden behandeln. Teilweise verlief das CRS schwerwiegend, vereinzelt tödlich (Tabelle Seite 33). Es gibt Hinweise, dass die Kinetik der CAR-T-Zellen (z. B. die Expansionsrate) sowohl mit der Wirksamkeit als auch mit dem Auftreten des CRS assoziiert sein könnte.

Weiterhin sind bei einer Vielzahl von Patienten Neurotoxizität, wie z. B. Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Aphasie (Sprachstörung) oder Delirium, beobachtet worden. Über sechs Fälle von Hirnödemen/ Neurotoxizität mit tödlichem Ausgang bei Patienten aus klinischen Studien wurde berichtet (Tabelle). Interessanterweise traten in anderen Studien mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen deutlich weniger oder gar keine Todesfälle aufgrund von Hirnödemen auf (Tabelle). Ob es eine Verbindung zwischen Neurotoxizität und der bei vielen Patienten auftretenden Zytokinfreisetzung gibt, wird in Fachkreisen intensiv diskutiert.<sup>6</sup> Denkbar ist es, dass es bei der CAR-T-Zelltherapie in seltenen Fällen zu einer Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und zum Einwandern von CAR-T-Zellen ins Gehirn kommt.

Kennung (Synonyme)	NCT02535364 (ROCKET)	NCT02348216 (ZUMA-1)	NCT02435849 (ELIANA)	NCT01865617	NCT01864889
<b>Sponsor</b>	Juno Therapeutics*	Kite Pharma	Novartis	FHCRC	CPLA
<b>Prüfsubstanz Handelsname (INN)</b>	JCAR015	KTE-C19 <i>Yescarta</i> (axicabtagene ciloleucel)	CTL019 <i>Kymriah</i> (tisagenlecleucel)	N.A.	N.A.
<b>CAR</b>	CD19/CD28/CD3z	CD19/CD28/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z
<b>Indikation</b>	ALL	NHL	ALL	ALL	ALL, NHL
<b>Anzahl Patienten</b>	N.A.	101	63	29	9
<b>Wirkung</b>	N.A.	51 % CR	83 % CR	90 % CR	55 % CR
<b>Dosis</b>	N.A.	2x10 <sup>6</sup> /kg	2,9x10 <sup>6</sup> /kg	2x10 <sup>6</sup> /kg	≥3x10 <sup>6</sup> /kg
<b>Persistenz</b>	N.A.	bis zu 12 Monaten	≥12 Monate	>8 Monate	bis zu 3 Monaten
<b>Konditionierung</b>	cy+flu oder cy**	cy+flu (niedrig dosiert)	cy+flu	cy+flu	optional
<b>berichtete Todesfälle</b>	5 (Hirnödem)	4 (Zytokinsturm)	2 (Zytokinsturm)	1 (neurologische Toxizität)	1 (Tumorlysesyndrom)
<b>neurologische Toxizität (Grad ≥3)</b>	N.A.	31 % der behandelten Patienten	18 % der behandelten Patienten	34 % der behandelten Patienten	keine
<b>Literatur</b>	<sup>10</sup> Pressemitteilung	<sup>11</sup> Zulassungsunterlagen der FDA <sup>3</sup>	<sup>12</sup> Zulassungsunterlagen der FDA <sup>4</sup>	<sup>13</sup>	<sup>7</sup>

**Tabelle: Charakteristika ausgewählter CD19-spezifischer CAR-T-Zellstudien**

ALL= Akute Lymphatische Leukämie; NHL= Non-Hodgkin-Lymphom; INN= internationaler Freiname; N.A. = nicht angegeben; cy=Cyclophosphamid; flu= Fludarabin; CPLA= Chinese PLA General Hospital; FHCRC = Fred Hutchinson Cancer Research Center; CR= komplette Remission

\* In anderen klinischen Studien von Juno Therapeutics wird Cyclophosphamid in Kombination mit Fludarabin zur Konditionierung der Patienten für die gleichen oder andere Prüfsubstanzen verwendet ohne bisher gemeldete Todesfälle aufgrund von neurologischer Toxizität (NCT01044069, NCT01840566, NCT02028455, NCT02631044, NCT01865617). Diese klinische Prüfung wurde eingestellt.

\*\* Die Konditionierung von Cyclophosphamid in Kombination mit Fludarabin wurde nach den ersten berichteten Todesfällen auf alleinige Gabe von Cyclophosphamid umgestellt.<sup>14</sup>

Neben Neurotoxizität und Zytokinsturm ist als weitere Nebenwirkung das Tumorlysesyndrom zu erwähnen. Dies korreliert oftmals mit der Tumormasse und kann in einzelnen Fällen ebenfalls tödlich enden.<sup>7</sup> Daneben ist in Abhängigkeit von der Art des Antigens, das der CAR erkennt, mit spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen zu rechnen. Eine spezifische Nebenwirkung entsteht, wenn normales, also Nicht-Tumorgewebe das Zielantigen des CARs exprimiert und von den CAR-T-Zellen attackiert wird. Im Fall des CD19-CARs kann es zur B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie kommen, die durch die Gabe von Immunglobulin behandelt werden kann. Werden CARs mit Spezifität für andere Zelloberflächenantigene verwendet, ist diese spezifische Toxizität zu berücksichtigen. So kam es bei der Verwendung eines ErbB2-spezifischen CARs zu Multiorganversagen.<sup>8</sup> Die richtige Auswahl des Zielantigens steht daher im Fokus laufender Forschungsbemühungen, bei denen es darum geht, die CAR-T-Zelltherapie auf andere Tumorentitäten anzuwenden.

**AUSBLICK UND FAZIT**

Derzeit investiert die pharmazeutische Industrie in großem Maßstab in die Entwicklung von CAR-T-Zelltherapien. So ist neben Glaxo-Smith-Kline (GSK) und Novartis vor Kurzem auch Gilead mit 11,9 Milliarden US-Dollar für die Firma Kite Pharma mit dem bisher höchsten Investment in der Geschichte der Gen- und Zelltherapie in dieses Feld eingestiegen.<sup>9</sup> Grund für dieses Investment ist sicher auch die Erwartung, dass mit Hilfe von CAR-T-Zellen nicht nur bestimmte Formen der Leukämie erfolgreich behandelt werden können, sondern auch andere maligne Tumore mit bislang ungünstiger Prognose.

Es ist davon auszugehen, dass nach den soeben erfolgten ersten Marktzulassungen für CD19-spezifische CAR-T-Zellen in den USA in Zukunft CAR-T-Zellen für die Behandlung anderer Krebsformen, einschließlich solider Tumoren, geprüft und bei positiven Ergebnissen auch zugelassen werden. Dies würde die Anwendung dieses vollkommen neuen Arzneimittelprinzips bei unterschiedlichsten Tumoren ermöglichen. Untersuchungen zur Entstehung und Vermeidung der Nebenwirkungen und die Implementierung von entsprechenden risikominimierenden Maßnahmen bekommen dann eine noch höhere Priorität. Hierzu gehören die Anwendung der Produkte in spezialisierten Zentren, die Unterweisung des medizinischen Personals und die Bereitstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des Zytokinsturms. Um potenzielle Langzeiteffekte zu untersuchen, ist die Aufnahme von mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten in Register sinnvoll.

**REFERENZEN**

1. Roberts ZJ et al.: Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2017;1–12
2. Hartmann J et al.: Clinical development of CAR T cells – challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO molecular medicine*. 2017;9:1183-1197
3. FDA: Beipackinformation YESCARTA; [www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf)
4. FDA: Beipackzettel KYMRIAH; [www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf)
5. Bonifant CL. et al.: Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular therapy oncolytics*. 2016;3:16011
6. Hay KA et al.: Kinetics and Biomarkers of Severe Cytokine Release Syndrome after CD19 Chimeric Antigen Receptor-modified T Cell Therapy. *Blood*. 2017; DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.
7. Dai H et al.: Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. *Oncoimmunology*. 2015;4: e1027469
8. Morgan RA et al.: Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18:843-851
9. Dolgin E: Epic \$12 billion deal and FDA's approval raise CAR-T to new heights. *Nature biotechnology*. 2017;35:891-892
10. DeFrancesco L: CAR-T's forge ahead, despite Juno deaths. *Nature biotechnology*. 2017;35:6-7
11. Locke FL et al.: Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2017;25:285-295
12. Grupp SA et al.: Analysis of a Global Registration Trial of the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2016;128:221
13. Turtle CJ et al.: CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126:2123-2138
14. DeFrancesco L: Juno's wild ride. *Nature biotechnology*. 2016;34:793





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

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](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)