



# Vigilance-News

Edition 30 – Mai 2023

## Newsletter abonnieren

Abonnieren Sie die Swissmedic Vigilance-News und registrieren Sie sich beim Newsletter Arzneimittelsicherheit.

Sie erhalten laufend per E-Mail neue Informationen aus der Pharmacovigilance (Healthcare Professional Communication) und Marktkontrolle (Chargenrückrufe, Out-of-Stock):

[www.swissmedic.ch/newsletter](http://www.swissmedic.ch/newsletter)



Scannen Sie den QR-Code und verbinden Sie sich mit Swissmedic auf den sozialen Medien!

## Kennen Sie das Magazin «Visible» ?

«Visible» erscheint zweimal jährlich mit Themen rund um die vielfältigen Tätigkeiten von Swissmedic. Jetzt kostenlos abonnieren!

[https://www.swissmedic.ch/ueber-uns-publikationen-visible](https://www.swissmedic.ch/ueber-uns/publikationen-visible)

## Impressum

### Redaktionsteam

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Helena Bill

### Autoren

Tugce Akyüz, Julia Engels, Eva Eyal,  
Max Mendez Lopez, Irene Scholz,  
Thomas Schwartz, Thomas Stammschulte,  
Valeriu Toma, Oliver Wildner

### Regionale Pharmacovigilance-Zentren

RPVZ Genf: Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,  
Maja Ratajczak Enselme, Caroline Samer  
RPVZ Lausanne: François Girardin, David Haefliger,  
Jérémie Tachet

RPVZ Ticino: Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi,  
Laura Müller, Roberta Nosedà

### Layout & Satz

Swissmedic, Abteilung Kommunikation

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

## In dieser Ausgabe

### 4 Editorial

### 5 Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

- 5 Eine Analyse schwangerschaftsbezogener Outcomes bei Immuncheckpoint-Inhibitoren in VigiBase®
- 10 Zusammenhang zwischen Ibrutinib bzw. Venetoclax und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie
- 13 Sicherheitsprofil von Remdesivir bei Myasthenia gravis, Erfahrungen aus einem Universitätsspital
- 16 JAK-Inhibitoren: Braucht es individualisierte Dosierungen?
- 20 Erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), maligne Erkrankungen, Thrombosen und Gesamtmortalität bei Januskinase-Inhibitoren (JAKi) zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen
- 26 Myokarditis und Perikarditis nach COVID-19-Impfung bei älteren Patienten: Auswertung der bei Swissmedic eingegangenen Meldungen
- 28 Verdachtsmeldungen von unerwünschten Wirkungen nach Impfung mit einem bivalenten COVID-19-Impfstoff
- 29 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen nach der Affenpocken-Impfung in der Schweiz

### 32 Das Haemovigilance-System in der Schweiz

- 32 Fehltransfusionen (IBCT) und Beinahe-Fehler (Near Misses)

### 36 Informationen auf der Swissmedic Webseite

- 36 Pharmacovigilance im Blickpunkt
- 36 Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz
- 37 Healthcare Professional Communication
- 38 Allgemeine Mitteilungen

## Kontakt

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an: [news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

In der Arzneimittelsicherheit ist es unerlässlich, auf neue Erkenntnisse in der Wissenschaft sowie auf Tendenzen in der Pharmakovigilanz zu reagieren. Ganz aktuell ist die Diskussion um die Januskinase-Inhibitoren (JAKi), bei denen ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), maligne Erkrankungen, Thrombosen und Gesamtmortalität festgestellt wurde. Ein Artikel dieser Ausgabe befasst sich mit Massnahmen zur Risikominimierung und Kommunikation von Risiken der JAKi durch die US FDA, EMA und Swissmedic, ein zweiter Beitrag mit der Dosis-Wirkungs-Beziehung von JAKi.

Neue Daten zum Risikoprofil eines Arzneimittels können durch die Analyse von spontanen Fallberichten erfasst und bewertet werden. Der mögliche Zusammenhang zwischen Ibrutinib bzw. Venetoclax und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie wird in einem Artikel beleuchtet. Ein weiterer Beitrag schildert die Erfahrungen eines Universitätsspitals beim Einsatz von Remdesivir bei Myasthenia gravis.

Besonders bei exponierten Gruppen, zum Beispiel bei Schwangeren, spielen aktuelle Erkenntnisse eine wichtige Rolle. Spontanmeldungen zur Exposition mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im perinatalen Zeitraum und das mögliche Auftreten von schwangerschaftsbezogenen Outcomes wurden evaluiert.

Bei den Impfstoffen werden die unerwünschten Ereignisse nach der Impfung, sogenannte AEFI («Adverse Events Following Immunization»), auch nach den grossen Impfkampagnen zu den COVID-19-Impfstoffen weiter verfolgt. Swissmedic hat die Meldungen zu Myokarditis und Perikarditis nach COVID-19-Impfung bei älteren Patienten und Patientinnen ausgewertet, wie auch die Verdachtsmeldungen von unerwünschten Wirkungen nach Impfung mit einem bivalenten COVID-19-Impfstoff.

Die AEFI-Meldungen nach der Affenpocken-Impfung in der Schweiz stehen ebenfalls im Fokus eines Artikels.

In der Haemovigilance werden sowohl Fehltransfusionen («Incorrect Blood Component Transfused», IBCT) als auch Fehler, die noch vor der Transfusion entdeckt wurden (Beinahe-Fehler oder «Near Misses») gemeldet und analysiert, um die Sicherheit von Transfusionen zu erhöhen. Dieses Vorgehen wird im zweiten Teil unserer Haemovigilance-Serie beschrieben.

Um weiterhin aktuelle Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit zu erhalten, bitten wir Sie, Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und AEFI oder zur Haemovigilance bei Swissmedic einzureichen. Alle Informationen zur Meldungseingabe finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Mit der hier vorliegenden 30. Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News haben wir uns zudem für eine Auffrischung des Layouts nach zeitgemässen Kriterien entschieden.

Wir wünschen Ihnen, liebe Leser und Leserinnen, viel Freude mit unserem «Relaunch».

### **Eva Eyal**

Pharmazeutin und Redaktorin der Swissmedic Vigilance-News

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

## Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

### Eine Analyse schwangerschaftsbezogener Outcomes bei Immuncheckpoint-Inhibitoren in VigiBase®

Dr. Roberta Nosedà, PhD; Laura Müller, MSc; Dr. med. Francesca Bedussi; Prof. Dr. med. Alessandro Ceschi, MSc

Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie,  
Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Kantonsspital Lugano, Schweiz

#### Einleitung

Immuncheckpoints sind an der Aufrechterhaltung der mütterlichen Immuntoleranz gegenüber dem sich entwickelnden Fötus beteiligt (1, 2). Die Blockierung des Immuncheckpoints PD-1 (programmed cell death protein 1), seiner Liganden (PD-L1 und PD-L2) sowie von CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) könnte deshalb eine Immunantwort gegen den Fötus auslösen (3). Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) während der Schwangerschaft das Risiko eines fetalen Todes erhöht (4). Entsprechend werden ICI bei schwangeren Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter (ohne wirksame Verhütung) nicht empfohlen (5). Es wurde jedoch über einige klinische Fälle von ICI-Exposition vor, während oder nach der Empfängnis berichtet, bei denen günstige fetale Outcomes ohne Entwicklungsanomalien festgestellt wurden (6–17).

Aufgrund inhärenter Herausforderungen und Grenzen der Schwangerschaftsforschung, einschliesslich ethischer Fragen bezüglich der Aufnahme in klinische Studien, sind umfassende Spontanmeldesysteme eine wichtige Quelle für Real-World-Daten zur Sicherheit der Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft.

Zur Erweiterung der Kenntnisse über die Sicherheit der ICI-Anwendung während der Schwangerschaft stellten Nosedà R et al. (18) aus Daten in VigiBase®, der Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO, die bisher umfassendste Serie von Spontanmeldungen aus der klinischen Praxis zusammen, die sich auf die Exposition gegenüber ICI im perinatalen Zeitraum und das mögliche Auftreten von schwangerschaftsbezogenen Outcomes beziehen.

#### Methoden

In dieser Studie wurde neben Disproportionalitätsanalysen auch Einzelfallbewertungen anhand von Meldungen (nach Bereinigung von Duplikaten) durchgeführt, die in der VigiBase®-Datenbank seit deren Einrichtung bis zum 30. April 2022 gesammelt wurden. Dieses ergänzende Konzept wurde im Hinblick auf eine umfassende Pharmakovigilanz umgesetzt. Berücksichtigt wurden Arzneimittel mit gemeldetem Verdacht, die ICI als Wirkstoffe enthielten, darunter Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Cemiplimab und Dostarlimab. Die berücksichtigten Ereignisse waren schwangerschaftsbezogene Outcomes, die mit Hilfe der standardisierten Abfrage "pregnancy and neonatal topics" (Themen rund um Schwangerschaft und Neugeborene) gemäss dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) ermittelt wurden, auf dem die VigiBase® beruht. Nach der Auswahl wurden die Fallberichte manuell überprüft, um sicherzustellen, dass die Meldungen eine ICI-Exposition während des perinatalen Zeitraumes und/oder die Meldung spezifischer schwangerschaftsbezogener Outcomes betrafen. Die in die Studienkohorte aufgenommenen Fallberichte wurden im Hinblick auf demografische und klinische Merkmale beschrieben. Die schwangerschaftsbezogenen Outcomes wurden in maternale und fetale/neonatale Outcomes unterteilt. Um potenzielle Sicherheitssignale zu erkennen, wurden Disproportionalitätsanalysen (für die gesamte Datenbank und für die Subgruppe der Fallberichte über Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren – basierend auf den Merkmalen der Studienkohorte) zu den schwangerschaftsbezogenen Outcomes durchgeführt, die in mindestens fünf der berücksichtigten Fallberichte aufgeführt sind. Es wurde die Reporting Odds Ratio (ROR) berechnet

und als signifikant beurteilt, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (CI) > 1 war. Drei Gruppen von Fallberichten wurden als Vergleich herangezogen: (i) die gesamte Datenbank, (ii) nur Fallberichte, bei denen ein Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen als ICI vermutet wird, um eine Verwechslung mit der Indikation zu vermeiden, und (iii) nur Fallberichte, bei denen ein Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen als ICI vermutet wird und die nach 2011 eingereicht wurden (als mit Ipilimumab der erste Wirkstoff der Klasse der ICI von der US Food and Drug Administration die Zulassung erhielt).

## Ergebnisse

Bis zum 30. April 2022 wurden 103 von 123'289 Fallberichten, bei denen ein Zusammenhang mit einem ICI vermutet wurde, in die Studienkohorte

**Tabelle 1:** In VigiBase® erfasste Meldungen schwangerschaftsbezogener Outcomes bei der Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (Stand: 30. April 2022).

Pregnancy-related outcomes	n (%), N=56
<b>Maternal outcomes</b>	
<i>Specific pregnancy complications</i>	
Pre-eclampsia	1 (1.8)
HELLP syndrome	1 (1.8)
Placental disorder	1 (1.8)
Placental infarction	1 (1.8)
<i>More general outcomes</i>	
Diarrhoea	3 (5.4)
Nausea	2 (3.6)
Fatigue	2 (3.6)
Abdominal pain	2 (3.6)
Pruritus	2 (3.6)
Chest pain	2 (3.6)
Diabetes mellitus	1 (1.8)
Hypophysitis	1 (1.8)
Arthralgia	1 (1.8)

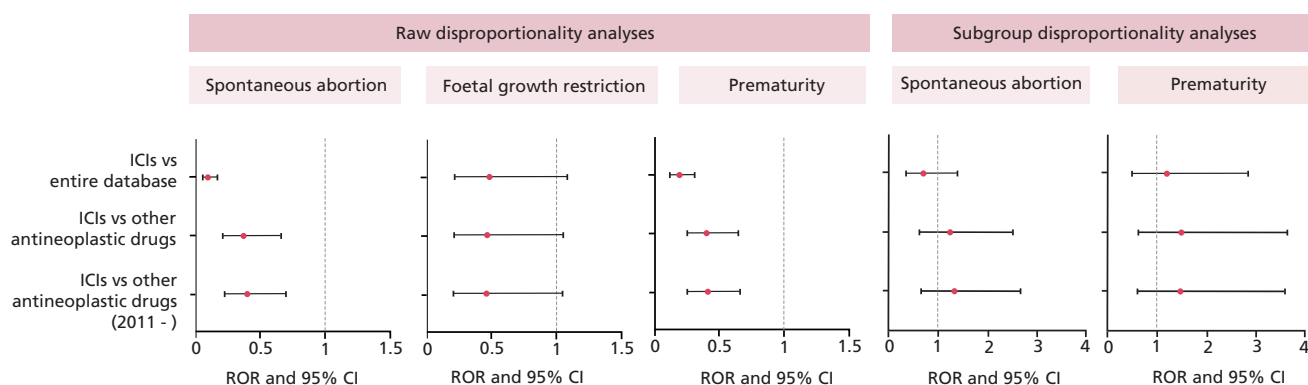
Hypophagia	1 (1.8)
Starvation	1 (1.8)
Ketoacidosis	1 (1.8)
Urinary tract infection	1 (1.8)
Neutropenia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
Iron deficiency anaemia	1 (1.8)
Antiphospholipid syndrome	1 (1.8)
Abdominal distension	1 (1.8)
Autoimmune disorder	1 (1.8)
Anxiety	1 (1.8)
Cardiac disorder	1 (1.8)
Tri-iodothyronine increased	1 (1.8)
Insomnia	1 (1.8)
Dyspnoea	1 (1.8)

## Foetal / neonatal outcomes

Normal newborn	4 (7.1)
Live birth	1 (1.8)
Foetal death	1 (1.8)
Stillbirth	1 (1.8)
Spontaneous abortion	12 (21.4)
Abortion induced	7 (12.5)
Spontaneous abortion incomplete	1 (1.8)
Foetal growth restriction	6 (10.7)
Foetal distress syndrome	1 (1.8)
Small for gestational age	1 (1.8)
Umbilical cord compression	1 (1.8)
Prematurity	18 (32.1)
Neonatal respiratory distress syndrome	2 (3.6)
Hypoxia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
C-reactive protein increased	1 (1.8)
White blood cell count increased	1 (1.8)
Retinopathy of prematurity	1 (1.8)
Neonatal intraventricular haemorrhage	1 (1.8)
Motor developmental delay	1 (1.8)
Neonatal type 1 diabetes mellitus	1 (1.8)
<b>Birth defects</b>	
Congenital hand malformation	1 (1.8)
Congenital pulmonary valve disorder	1 (1.8)
Congenital hypothyroidism	1 (1.8)
Hypospadias	1 (1.8)

aufgenommen. 65 Fallberichte (63,1 %) betrafen Fälle aus den USA, 2 Berichte (1,9 %) Fälle aus der Schweiz. Bei 86 Fallberichten (83,5 %) war die meldende Person eine medizinische Fachperson, bei 15 Fallberichten (14,6 %) ein Patient/Anwender. Das Alter lag im Median bei 32 Jahren (Bereich 20 bis 44 Jahre, n = 45), die mütterliche Exposition gegenüber

ICI fand häufiger während der Schwangerschaft statt (n = 77, 74,8 %), in den meisten Fallberichten war der PD-1/PD-L1-Signalweg das Ziel der ICI-Behandlung (n = 76, 73,8 %) und das maligne Melanom war die häufigste zugrunde liegende Krebsart, von der 28 Patienten (27,2 %) der Studienkohorte betroffen waren.



**Abbildung 1:** Disproportionalitätsanalysen insgesamt und nach Subgruppen (nach Geschlecht und Alter, Frauen im Alter von 20-44 Jahren) für Meldungen mit Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zu den Meldungen der gesamten Datenbank, zu den Meldungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen und zu Meldungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen seit 2011, im Hinblick auf Spontanaborte, fetale Wachstumsrestriktionen und Frühgeburten. Die Forest-Plots zeigen die Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen. Abkürzungen: ICI = Immuncheckpoint-Inhibitor; ROR = Reporting Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall.

### Charakterisierung der schwangerschaftsbezogenen Outcomes

In 47 der 103 Fallberichte (45,6 %) wurde lediglich die ICI-Exposition im perinatalen Zeitraum gemeldet. Dagegen wurde in 56 Fallberichten (54,4 %) auch über insgesamt 104 schwangerschaftsbezogene Outcomes berichtet (bei einem Teil der Fallberichte wurde mehr als ein Outcome angegeben). 36 der angegebenen Outcomes bezogen sich auf maternale und 68 auf fetale/neonatale Outcomes (Tabelle 1). Spezifische Schwangerschaftskomplikationen traten in drei Fällen auf: Präeklampsie, das HELLP-Syndrom (Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und niedrige Thrombozytenzahl) mit einer Plazentastörung und ein Fall von Plazentainfarkt. Bei 32 allgemeineren maternalen Outcomes wurden keine spezifischen Toxizitätsmuster beobachtet. Bei den fetalen/neonatalen schwangerschaftsbezogenen Outcomes betrafen fünf Fallberichte eine normale Lebendgeburt, zwei Fallberichte dagegen ein tödliches Ereignis. Es wurden keine Muster schwerer Geburtsfehler oder spezifischer fetaler/neona-

taler immunbedingter unerwünschter Ereignisse festgestellt.

### Disproportionalitätsanalysen

Die Disproportionalitätsanalysen für die gesamte Datenbank zu Spontanaborten, fetalen Wachstumsrestriktionen und Frühgeburten ergaben keine Hinweise auf eine disproportional hohe Zahl von Meldungen bei einer ICI-Anwendung für die drei vordefinierten Vergleichsgruppen (Abbildung 1). Die Disproportionalitätsanalysen für die Subgruppe der Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren ergaben keine Sicherheitssignale für Spontanaborte oder Frühgeburten, unabhängig von der verwendeten Vergleichsgruppe (Abbildung 1).

### Diskussion

In dieser Pharmakovigilanz-Studie mit Daten der VigiBase® wurde die bisher umfangreichste Serie von Fällen mit einer ICI-Exposition während des pe-

perinatalen Zeitraumes und gemeldeten schwangerschaftsbezogenen Outcomes untersucht. In Übereinstimmung mit zuvor veröffentlichten klinischen Einzelfällen (6–17) wurden keine spezifischen Muster maternaler, fetaler oder neonataler Toxizität festgestellt. Es wurde keine disproportional hohe Zahl von Meldungen von Spontanaborten, fetalen Wachstumsrestriktionen oder Frühgeburten bei einer ICI-Exposition festgestellt, die auf ein Sicherheitssignal hindeutet.

Bemerkenswert ist, dass die meisten der in die vorliegende Studie einbezogenen Fallberichte von medizinischen Fachpersonen stammten, was darauf hinweist, dass das Bewusstsein dafür wächst, dass bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter negative Auswirkungen der Anwendung von ICI möglich sind. Ausserdem bezog sich etwas weniger als die Hälfte der Meldungen auf eine ICI-Exposition während des perinatalen Zeitraums, ohne irgendeine Art von schwangerschaftsbezogenen Outcomes zu erwähnen. Dies könnte ein weiterer Beleg dafür sein, dass medizinische Fachpersonen die Anwendung von ICI im perinatalen Zeitraum kritisch sehen und die Off-Label-Anwendung spontan melden, selbst wenn keine Schwangerschaftskomplikationen aufgetreten sind.

Mit VigiBase® als Datenquelle konnten 56 Patientinnen mit insgesamt 104 schwangerschaftsbezogenen Outcomes identifiziert und beschrieben werden – eine erheblich grössere Zahl als die bisher veröffentlichten klinischen Fälle mit einer ICI-Exposition während der Schwangerschaft (6–17). Zwar fehlt es an klinischen Details, die für die umfassende Charakterisierung der Toxizität von ICI während der Schwangerschaft wichtig wären, durch die hohe Zahl erfasster Fallberichte liess sich VigiBase® aber im Sinne eines Data-Mining-Ansatzes nutzen. Für die Bewertung der Sicherheit der Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft werden Disproportionalitätsanalysen im Rahmen von Pharmakovigilanzstudien auf der Grundlage von Datenbanken mit Spontanmeldungen immer wichtiger. Die wichtigsten Nachteile von Spontanmeldesystemen gelten jedoch auch für VigiBase®, darunter Over- und Underreporting, unvollständige und fehlende Informationen, die Unmöglichkeit, die Kausalität eindeutig zu bestimmen, fehlende Informationen über Differential-

diagnosen und – was das Ziel dieser spezifischen Studie betrifft – fehlende Informationen zur Nachverfolgung von Kindern.

Aufgrund der zunehmenden Anwendung von ICI, auch bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, ist eine sorgfältige Überwachung der Spontanmeldesysteme durch Experten aus der klinischen Praxis und aus der Pharmakovigilanz wichtig. Da Disproportionalitätsanalysen von der Anzahl der im Rahmen des Spontanmeldesystems erfassten Sicherheitsmeldungen abhängen, können sich die Ergebnisse dieser Analysen zu schwangerschaftsbezogenen Outcomes im Laufe der Zeit ändern, weshalb eine Neubewertung des Sicherheitsprofils von ICI bei einer Anwendung im perinatalen Zeitraum von grösster Bedeutung ist. Schliesslich braucht es pharmakoepidemiologische Studien auf der Grundlage verschiedener Quellen aus der Praxis, wie z. B. Geburtsregister, um den genauen Zeitpunkt der ICI-Exposition im perinatalen Zeitraum zu ermitteln und relevante Outcomes genauer zu beschreiben.



## Literatur

- (1) Beenen, A.C.; Sauerer, T.; Schaft, N.; Dörrie, J. Beyond Cancer: Regulation and Function of PD-L1 in Health and Immune-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8599.
- (2) Borgers, J.S.W.; Heimovaara, J.H.; Cardonick, E.; Dierickx, D.; Lambertini, M.; Haanen, J.B.A.G.; Amant, F. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2021, 22, e550–e561.
- (3) Zhang, Y.H.; Tian, M.; Tang, M.X.; Liu, Z.Z.; Liao, A.H. Recent Insight into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015, 74, 201–208.
- (4) Poulet, F.M.; Wolf, J.J.; Herzyk, D.J.; DeGeorge, J.J. An Evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2016, 107, 108–119.
- (5) Electronic Medicine Compendium Searched for Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Dostarlimab. Available online: [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk) (accessed on 6 March 2023).
- (6) Mehta, A.; Kim, K.B.; Minor, D.R. Case Report of a Pregnancy During Ipilimumab Therapy. *J. Glob. Oncol.* 2018, 4, 1–3.
- (7) Burotto, M.; Gormaz, J.G.; Samtani, S.; Valls, N.; Silva, R.; Rojas, C.; Portiño, S.; de la Jara, C. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin. Oncol.* 2018, 45, 164–169.
- (8) Menzer, C.; Beedgen, B.; Rom, J.; Duffert, C.M.; Volckmar, A.L.; Sedlacek, O.; Richtig, E.; Enk, A.; Jäger, D.; Hassel, J.C. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur. J. Cancer* 2018, 104, 239–242.
- (9) Xu, W.; Moor, R.J.; Walpole, E.T.; Atkinson, V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: Case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2019, 29, 333–337.
- (10) Bucheit, A.D.; Hardy, J.T.; Szender, J.B.; Glitza Oliva, I.C. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.* 2020, 30, 423–425.
- (11) Haiduk, J.; Ziemer, M. Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2021, 19, 762–765.
- (12) Salehi, I.; Porto, L.; Elser, C.; Singh, J.; Saibil, S.; Maxwell, C. Immune Checkpoint Inhibitor Exposure in Pregnancy: A Scoping Review. *J. Immunother.* 2022, 45, 231–238.
- (13) Anami, Y.; Minami, S.; Kumegawa, A.; Matsukawa, H.; Nishioka, K.; Noguchi, T.; Iwahashi, N.; Mizoguchi, M.; Nanjo, S.; Ota, N.; et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2021, 15, 242.
- (14) Andrikopoulou, A.; Korakiti, A.M.; Apostolidou, K.; Dimopoulos, M.A.; Zagouri, F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: A case series. *ESMO Open* 2021, 6, 100262.
- (15) Hutson, J.R.; Eastabrook, G.; Garcia-Bournissen, F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin. Toxicol.* 2022, 60, 535–536.
- (16) Le-Nguyen, A.; Rys, R.N.; Petrogiannis-Haliotis, T.; Johnson, N.A. Successful pregnancy and fetal outcome following previous treatment with pembrolizumab for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Cancer Rep.* 2022, 5, e1432.
- (17) Gambichler, T.; Susok, L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2022, 32, 131–132.
- (18) Nosedo R, Müller L, Bedussi F, Fusaroli M, Raschi E, Ceschi A. Immune Checkpoint Inhibitors and Pregnancy: Analysis of the VigiBase® Spontaneous Reporting System. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 28;15(1):173. doi: 10.3390/cancers15010173.

## Zusammenhang zwischen Ibrutinib bzw. Venetoclax und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

David Haefliger, MD; Prof. Dr. med. François Girardin, MSc, eMBA

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsspital Lausanne (CHUV), Schweiz

### Einleitung

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das JC-Polyomavirus verursacht wird (1). Die Mehrzahl der PML-Fälle tritt bei Patienten auf, die gleichzeitig mit HIV infiziert sind. Weitere Risikofaktoren sind hämatologische Malignome, Autoimmunerkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Sarkoidose, rheumatoide Arthritis) oder Immunsuppression nach Organtransplantationen. Einige Medikamente wurden mit einem erhöhten PML-Risiko in Verbindung gebracht, z. B. solche mit B-Zell-Depletion (Rituximab) und VLA4-Integrin-Antagonisten (Natalizumab). Bei anderen Arzneimitteln ist der Zusammenhang mit PML nicht eindeutig nachgewiesen (1–4). Fälle von arzneimittelinduzierter PML manifestieren sich meist mit motorischen und/oder kognitiven Defiziten mit radiologisch nachweisbaren Läsionen vorwiegend im Frontal- und Parietalbereich (5). In der Onkologie tritt eine arzneimittelinduzierte PML im Durchschnitt 14 Monate nach erstmaliger Gabe des betreffenden Arzneimittels auf (5). Wir berichten über einen Patienten, der im Rahmen einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) eine PML mit wahrscheinlicher Beteiligung von Ibrutinib und Venetoclax entwickelte.

### Fallbericht

Bei einem Patienten in seinen Siebzigern mit einer 2014 diagnostizierten CLL wurde nach 15 Zyklen Rituximab und Bendamustin (letzte Verabreichung im September 2019) angenommen, dass er sich in Remission befindet. Aufgrund eines hämatologischen Rückfalls wurde im Januar 2022 eine Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) 400 mg 1 x täglich und Ibrutinib (Imbruvica®) 280 mg

1 x täglich begonnen. Die Standarddosis von Ibrutinib ist 420 mg 1 x täglich, der Patient erhielt jedoch eine niedrigere Dosis aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Ibrutinib und CYP3A4-Inhibitoren (d. h. Amiodaron und Diltiazem gegen Vorhofflattern). Weitere verschriebene Medikamente waren Apixaban, Olmesartan und Cholecalciferol/Calcium. Im Dezember 2022 wurde eine schnell einsetzende kognitive Beeinträchtigung mit Gedächtnisverlust und exekutiver Dysfunktion gemeldet. Mitte Februar 2023 wurde der Patient zur Untersuchung eines Hemin neglect-Syndroms eingewiesen. Vitalparameter bei der Aufnahme: Blutdruck 140/73 mmHg, Herzfrequenz 67 min<sup>-1</sup>, O<sub>2</sub>-Sättigung 95 %, Körpertemperatur 36,8°C. Bei der neurologischen Untersuchung war der Patient desorientiert und zeigte rechts einen multimodalen Hemin neglect, eine Labial-Ptosis, Schläffheit der rechten Extremität und Babinski-Reflex beim rechten Fuss. Die Labortests zeigten eine stabile Nierenfunktion mit einem Kreatininwert von 136 µmol/l (N 62-106 µmol/l) und mit Leberwerten, einschliesslich der Transaminasen, im Normbereich. Das Blutbild zeigte keine Anomalien bezüglich neutrophiler Granulozyten. Lymphozyten-Zellzahlen: Die Zellzahl lag für B-Zellen bei 8 Zellen/mm<sup>3</sup> (N 80-490 Zellen/mm<sup>3</sup>), für CD4+ T-Zellen bei 359 Zellen/mm<sup>3</sup> (N 490-1640 Zellen/mm<sup>3</sup>) und für CD8+ T-Zellen bei 1709 Zellen/mm<sup>3</sup> (N 170-880 Zellen/mm<sup>3</sup>). Der serologische HIV-Test war negativ. Die zerebralen MRT-Befunde bestätigten die PML-Merkmale: Es wurden multifokale periventriculäre und subkortikale Bereiche mit hyperintensiven Signalen bei T2-Gewichtung festgestellt, hauptsächlich bilateral in den Frontal-, Parietal- und Okzipitalregionen. Eine Lumbalpunktion ergab erhöhte Proteine von 707 mg/l (N 150-460 mg/l), aber Glukose und Laktate blieben

im Normbereich. Die zytologische Untersuchung ergab keine Tumorzellen, und die Zellularität war normal. Bei der mikrobiologischen Untersuchung des Liquors wurde das JC-Polyomavirus nachgewiesen (PCR mit 900 Kopien/ml). Die Reaktivierung des JC-Virus wurde auf die mit der CLL verbundene Immunsuppression und auf die Behandlung mit Venetoclax und Ibrutinib (beide abgesetzt) zurückgeführt. Der Krankheitsverlauf war ungünstig und es wurde eine palliative Behandlung eingeleitet. Der Patient starb vier Wochen nach der Einweisung.

### Diskussion

Der Patient entwickelte eine PML im Zusammenhang mit CLL ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit Venetoclax und Ibrutinib.

Venetoclax ist wie Navitoclax ein selektiver Inhibitor des antiapoptotischen Proteins BCL-2 (B-Zell-Lymphom): Es hemmt das BCL-2-Protein, was zur mitochondrialen Apoptose durch Aktivierung der Caspasen führt, einer Familie von Proteasen, die eine wesentliche Rolle beim programmierten Zelltod spielen. Die immunsuppressive Wirkung von Venetoclax ist letztlich auf anhaltende Zytopenien zurückzuführen (6). Häufige unerwünschte Ereignisse sind Neutropenie und Lymphopenie mit Atemwegs- und Harnwegsinfektionen. Opportunistische Infektionen (wie z. B. die Reaktivierung des JC-Virus) werden jedoch nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet, auch nicht langfristig. In der Datenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur sind fünf Fälle von PML in Zusammenhang mit Venetoclax verzeichnet. Gemäss einer Untersuchung der European Society of Infectious Diseases entwickeln 3,6 % der Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden, opportunistische Infektionen (einschliesslich Aspergillose, Pneumocystis, Nocardiose, Toxoplasmose). Die Autoren berichten jedoch nicht über einen Zusammenhang zwischen Venetoclax und PML (7). Uns ist kein Fallbericht bekannt, bei dem ein Zusammenhang zwischen Venetoclax und PML beschrieben wird. Hingegen existiert ein Fallbericht zu einem Patienten mit CLL, der eine PML überlebte. Etwa sieben Jahre nach der PML-Diagnose wurde bei ihm ein Rezidiv seiner malignen Erkrankung festgestellt. Die Behandlung mit Venetoclax führte nicht zu einer Reaktivierung des JC-Virus (8).

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt ist. Die BTK spielt eine Rolle bei der Proliferation, dem Überleben und der Differenzierung von B-Zellen. Das mögliche Auftreten von PML während einer Ibrutinib-Behandlung ist in der Fachinformation aufgeführt. Die Datenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur enthält derzeit 31 Fälle von PML im Zusammenhang mit einer Ibrutinib-Behandlung. In der Literatur wurde Ibrutinib mit einem erhöhten Risiko für PML in Verbindung gebracht. In einer Studie auf der Grundlage von Postmarketing-Daten der FDA wurde das Auftreten von PML bei verschiedenen Biologika- und Krebsbehandlungen beobachtet. Es wurden dabei 10 Fälle von PML im Zusammenhang mit Ibrutinib-Behandlungen identifiziert (9). In einer Fallserie wurden fünf CLL-Patienten beschrieben, die nach der Behandlung mit Ibrutinib (n = 1), Ibrutinib + Rituximab (n = 3) oder Ibrutinib + Rituximab + Bendamustin (n = 1) an PML starben. Der Median der Ibrutinib-Behandlungsdauer betrug 11 Monate (Intervall: 1,5-24 Monate), und die PML trat im Durchschnitt acht Jahre nach der CLL-Diagnose auf (Intervall: 3-17 Jahre) (10). Als Mechanismus, der den Zusammenhang zwischen dem Auftreten der PML und der Ibrutinib-Behandlung erklärt, wird die Hemmung der B-Zell-Proliferation durch Ibrutinib vorgeschlagen. Es wird angenommen, dass B-Zellen und die humorale Immunantwort eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der JC-Virus-Replikation spielen (Zusammenspiel von B- und T-Zellen bei der antiviralen Antwort) (5, 11).

Im vorliegenden Fall erfolgte die letzte Verabreichung von Rituximab und Bendamustin im September 2019. Ihre Beteiligung am Auftreten der PML erscheint unwahrscheinlich. Die Mehrzahl der PML-Fälle mit einer Rituximab-Behandlung entwickelt sich innerhalb von zwei Jahren nach Behandlungsbeginn (12). Ein Zusammenhang zwischen Bendamustin und PML ist in der Literatur nicht nachgewiesen, und die lange Zeitspanne seit der letzten Verabreichung macht den ursächlichen Zusammenhang sehr unwahrscheinlich (13–14).

### Schlussfolgerungen

PML ist eine seltene Erkrankung, die vor allem im Zusammenhang mit spezifischen immunsuppres-

siven Bedingungen auftritt, wie sie bei HIV oder bei Behandlungen mit VLA4-Integrin-Antagonisten vorliegen. Im hier beschriebenen Fall könnten Venetoclax und Ibrutinib, die nur in wenigen Fallberichten erwähnt werden, als Auslöser in Frage kommen. Da es sich bei PML um ein sehr seltenes Ereignis handelt, liegen noch zu wenig Daten vor, um einen Kausalzusammenhang mit einem der beiden Arzneimittel (Ibrutinib, von der FDA seit 2013 zugelassen, und Venetoclax, von der FDA seit 2016 zugelassen) formal auszuschliessen oder zu bestätigen. Aufgrund der immer häufigeren Kombination eines selektiven BCL-2-Inhibitors mit einem BTK-Inhibitor sollte jedoch deren Beitrag beim Auftreten von PML sorgfältig beobachtet werden.

#### Literatur

- (1) Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021.
- (2) Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain*. 2023.
- (3) Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. *CNS Drugs*. 2015.
- (4) Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, Peterson I; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology*. 2018.
- (5) Maas RP, Muller-Hansma AH, Esselink RA, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol*. 2016.
- (6) Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019.
- (7) Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018.
- (8) O'Connor-Byrne N, Quinn J, Glavey SV, Lavin M, Brett F, Murphy PT. Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia associated immune thrombocytopenia following recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Res*. 2020.
- (9) Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf*. 2016.
- (10) Bennett CL, Berger JR, Sartor O, et al. Progressive multi-focal leukoencephalopathy among ibrutinib-treated persons with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2018.
- (11) Lutz M, Schulze AB, Rebber E, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Ibrutinib Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2017.
- (12) Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol*. 2019.
- (13) Warsch S, Hosein PJ, Maeda LS, Alizadeh AA, Lossos IS. A retrospective study evaluating the efficacy and safety of bendamustine in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012.
- (14) D'Alò F, Malafrente R, Piludu F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with follicular lymphoma treated with bendamustine plus rituximab followed by rituximab maintenance. *Br J Haematol*. 2020.
- (15) Jancar N, Sousa Gonçalves F, Duro J, Lessa Simões M, Aguiar P. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Chemotherapy-Naive Patient With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report. *Cureus*. 2022.

## Sicherheitsprofil von Remdesivir bei Myasthenia gravis, Erfahrungen aus einem Universitätsspital

Dr. Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini; Dr. Maja Ratajczak Enselme; Prof. Dr. med. Caroline Samer

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Genf, Schweiz

### Einleitung

Remdesivir (Veklury®) ist ein Nukleotidanalogen, das die viralen Polymerasen von RNA-Viren hemmt (1). Es ist ein Pro-Drug und wird intravenös verabreicht. Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung der durch das SARS-CoV-2 ausgelösten Krankheit COVID-19, entweder bei Patienten mit Lungenentzündung, die eine Sauerstofftherapie benötigen, oder bei Patienten, die keine Sauerstofftherapie benötigen, aber bei denen das Risiko des Fortschreitens der Krankheit zu einer schweren Verlaufsform besteht, z. B. wenn Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) aufgrund bedeutender Arzneimittelwechselwirkungen kontraindiziert ist. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt bei Patienten mit schwerem Verlauf von COVID-19 unter bestimmten Bedingungen die Verabreichung von Remdesivir. Dieser Wirkstoff verringert möglicherweise die Mortalität und wahrscheinlich die Notwendigkeit einer nicht-invasiven mechanischen Beatmung. In klinischen Studien war das Arzneimittel gut verträglich und unerwünschte Ereignisse waren selten. Auch bei Patienten mit nicht-schwerem Verlauf von COVID-19, aber hohem Risiko für eine Hospitalisierung, empfiehlt die WHO die Anwendung von Remdesivir unter bestimmten Bedingungen (2).

Da das Arzneimittel erst seit Kurzem auf dem Markt ist, gibt es noch keinen Überblick über sein Sicherheitsprofil in bestimmten Bevölkerungsgruppen wie schwangere Frauen, Kinder oder Erwachsene mit bestimmten Komorbiditäten, z. B. nicht dialysepflichtige oder dialysepflichtige Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium oder Patienten mit Myasthenia gravis. Die Post-Marketing-Überwachung bietet hier die Möglichkeit, Daten über mögliche Risiken zu liefern. Ziel des vorliegenden

Artikels ist es, über unsere klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei erwachsenen Patienten mit Myasthenia gravis (MG) zu berichten.

### Methoden

Wir überprüften die Krankengeschichte aller Patienten mit diagnostizierter MG, die für die Einführung einer Behandlung mit Remdesivir die Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie aufsuchten.

### Ergebnisse

Wir wurden um unsere Stellungnahme bezüglich Einführung einer Behandlung mit Remdesivir bei insgesamt sechs Patienten gebeten. Eine Patientin wurde von unserer Analyse ausgeschlossen, da aufgrund einer unzureichenden Nierenfunktion auf eine Remdesivir-Behandlung verzichtet wurde. Ausserdem wurde die MG bei ihr nur vermutet und nicht nachgewiesen. Schliesslich erhielten fünf Patienten (4 Männer, 1 Frau) mit bekannter MG im Alter von 27 bis 84 Jahren Remdesivir. Die Behandlungsdauer betrug je nach Indikation 3 bis 5 Tage. Alle Patienten erhielten zusätzlich ein Kortikosteroid. Bei keinem dieser fünf Patienten verschlechterte sich die MG nach der Einnahme von Remdesivir.

### Diskussion

MG ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper an die Acetylcholinrezeptoren oder funktionell verwandte Moleküle in der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte binden, was

eine Schwäche der Skelettmuskulatur zur Folge hat. Die Schwäche kann generalisiert oder lokalisiert sein und schliesst fast immer die Augenmuskeln ein, wobei Diplopie und Ptosis auftreten können. Die Prävalenz liegt bei 150 bis 250 Fällen pro 1 Million (3).

Bestimmte Medikamente können sich negativ auswirken, wobei sie eine MG auslösen oder verschlimmern können. Zu den Arzneimitteln, die MG de novo verursachen können, wobei eine Autoimmunreaktion in der motorischen Endplatte ausgelöst wird, gehören hauptsächlich Checkpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinaseinhibitoren. Arzneimittel, die die neuromuskuläre Signalübertragung stören, können eine Verschlechterung der Krankheitssymptome verursachen. Zu diesen Medikamenten gehören hauptsächlich bestimmte Antibiotika (Makrolide, Aminoglykoside, Fluorchinolone, Penicilline), Curare und Antiarrhythmika der Klasse IA. Es wurden für viele anderen Arzneimittel, darunter Statine, Betablocker, Kalziumkanalblocker oder Lithium, Fälle einer Verschlechterung der MG in Form von Fallberichten gemeldet (4).

Wir berichten über unsere klinischen Erfahrungen bei der Anwendung von Remdesivir bei fünf Patienten mit bekannter MG ohne Verschlechterung der zugrunde liegenden Krankheit. MG wird in den Kontraindikationen der Fachinformation von Remdesivir nicht erwähnt (5, 6). Es liegen allerdings noch keine umfassenden Daten zur Anwendung dieses neuen Arzneimittels vor. Sein Wirkmechanismus lässt keine Wirkung auf Acetylcholin und Acetylcholinrezeptoren vermuten (7). In der Literatur wurde über fünf mit Remdesivir behandelte Patienten mit MG berichtet (7–9). In einer ersten Serie mit drei Patienten wurde keine Verschlechterung der MG bei der Anwendung von Remdesivir beobachtet (7). Ein Fallbericht beschreibt einen Patienten, der wegen einer SARS-Cov2-Infektion mit gleichzeitiger Verschlechterung der MG eingeliefert wurde. Er wurde mit Dexamethason und Remdesivir sowie durch Plasmapherese behandelt und der klinische Verlauf war günstig (8). Der letzte Fallbericht beschreibt eine junge Patientin, die mit der Diagnose MG eingeliefert wurde und bei der später eine SARS-Cov2-Infektion nachgewiesen wurde, die die Verabreichung von Dexamethason und Remdesivir erforderte. Sie sprach gut auf die Behandlung an (9).

In einer Kohorte von 93 mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit MG, von denen 72 mit einem Acetylcholinesterasehemmer und einem Kortikosteroid, 44 mit einem Immunsuppressivum (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin oder Tacrolimus) und 6 mit einem Biologikum, davon 4 mit Rituximab, behandelt wurden, war nur bei 14 Patienten (15 %) eine Verschlechterung der GM nach der SARS-CoV-2-Infektion zu beobachten (3 dieser Patienten starben und alle 3 hatten Rituximab erhalten). Bei den aufgrund der Infektion mit Remdesivir, Favipiravir und Rekonvaleszenten-serum behandelten Patienten wurde keine Verschlechterung der MG festgestellt (10).

In einer Literaturübersicht zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten mit MG wurde Remdesivir als sicher eingestuft, da keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf MG vorliegen (11).

Gemäss der Website der britischen Gesundheitsbehörde (NHS – National Health Service) ist die Verschreibung von Remdesivir bei Patienten mit einer neurologischen Erkrankung wie MG angezeigt (12).

In der globalen Datenbank der WHO zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind keine Fälle zu finden, bei denen sich die MG unter Remdesivir verschlechtert hat. Es wurden von insgesamt 10'706 Meldungen über unerwünschte Wirkungen dieses Wirkstoffs zwei Fälle von myasthener Krise gemeldet (wahrscheinlich derselbe Patient, also Duplikat). Es sind keine detaillierten Informationen verfügbar, da es sich um eine Spontanmeldung ohne klinische Details handelt.

### Schlussfolgerung

Als Remdesivir auf den Markt kam, gab es noch keine Erfahrungen mit seiner Anwendung in bestimmten Bevölkerungsgruppen, wie z. B. Patienten mit MG. In unserem Spital wurde das Medikament bei fünf Patienten mit diagnostizierter MG eingesetzt, ohne dass im Patientendossier eine Verschlechterung der zugrunde liegenden Krankheit vermerkt wurde. Unsere klinische Erfahrung sowie die Daten in der Literatur legen den Schluss nahe, dass dieses Medikament bei MG sicher angewendet werden kann, wenn eine nachgewiesene Indikation besteht.

## Referenzen

- (1) Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, Lutz JD, Cao H, Osinusi A, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2021;60(5):569-83.
- (2) WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline 2023 [Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/noRNGw>].
- (3) Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.
- (4) Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. J Clin Med. 2021;10(7).
- (5) EMA. Veklury. Public assessment report 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- (6) Veklury. Summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf).
- (7) Peters BJ, Rabinstein AA, DuBrock HM. Use of Remdesivir in Myasthenia gravis and COVID-19. Pharmacotherapy. 2021;41(6):546-50.
- (8) Bhagavan SM, Ramaswamy SB, Govindarajan R. A case report of COVID-19 in refractory myasthenia: Outcome with remdesivir and dexamethasone. Medicine (Baltimore). 2021;100(18):e25701.
- (9) Rahimian N, Alibeik N, Pishgar E, Dini P, Abolmaali M, Mirzaasgari Z. Manifestation of Ocular Myasthenia Gravis as an Initial Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Case Report. Iran J Med Sci. 2022;47(4):385-8.
- (10) Jakubíková M, Týblová M, Tesař A, Horáková M, Vlažná D, Ryšánková I, et al. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival. Eur J Neurol. 2021;28(10):3418-25.
- (11) Županić S, Lazibat I, Rubinić Majdak M, Jeličić M. TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS WITH COVID-19: REVIEW OF THE LITERATURE. Acta Clin Croat. 2022;60(3):496-509.
- (12) NHS. Who can and cannot have remdesivir 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/remdesivir-veklury/who-can-and-cannot-have-remdesivir/>.

## JAK-Inhibitoren: Braucht es individualisierte Dosierungen?

Jérémie Tachet, Doktorand der Pharmazie; Prof. Dr. med. François Girardin, MSc, eMBA

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie,  
Universitätsspital Lausanne (CHUV), Schweiz

Januskinasen (JAK) sind Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase mit mehreren Domänen, die zentrale Funktionen bei der zellulären Signaltransduktion haben und einzigartige Möglichkeiten zur Modulation und langfristigen Kontrolle pathogener Immunreaktionen bei verschiedenen Erkrankungen bieten (1). JAK-Inhibitoren (JAKi) werden bei zahlreichen entzündlichen und onkologischen Erkrankungen eingesetzt, z. B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis, immunvermittelten Gelenkerkrankungen (z. B. Spondyloarthritis), zahlreichen Autoimmunerkrankungen der Haut, myeloproliferativen Neoplasien, Polycythaemia vera, essentieller Thrombozythämie und neuerdings auch bei der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR). Die ersten in der Schweiz zugelassenen JAKi waren Ruxolitinib (Jakavi®, 2012) und Tofacitinib (Xeljanz®, 2013).

Die Affinität des jeweiligen JAKi zum Rezeptor spielt eine Schlüsselrolle bei der Wahl dieser hochselektiven Arzneimittel in Bezug auf Stoffeigenschaften und spezifischem Krankheitsbild. Alle zur Behandlung chronischer Entzündungskrankheiten angewendeten JAKi hemmen zumindest teilweise die JAK1-Isoform: Diese spezifische Hemmung könnte mit einem Klasseneffekt in Bezug auf ihre Sicherheit verbunden sein (1).

Die schnelle Synthese (2–4h) der Isoformen JAK1, JAK2 und TYK2 hat Auswirkungen auf das Spektrum der JAKi-Eigenschaften und ihre Wirkungsdauer (2). Die Hemmung eines oder mehrerer JAK-Isomere führt zu einer breiten Palette biologischer Reaktionen (d. h. erwünschte und unerwünschte Wirkungen).

Die Pharmakodynamik der JAKi wird durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften beeinflusst, wie z. B. die biologische Halbwertszeit, die ma-

ximale Konzentration, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration am Zielort und die Ausscheidungswege sowie die Bindungsart und die Affinität zu den vier Isomeren.

JAKi sind eine chemisch heterogene Gruppe von Wirkstoffen mit unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften, welche die physiologischen Wirkungen festlegen: Die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung sowie zwischen Konzentration und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind substanzspezifisch. Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen hängen im Wesentlichen von der Konzentration-Wirkungs-Beziehung ab, aufgrund derer die Arzneimitteldosierung so bestimmt wird, dass die beabsichtigten Konzentrationen innerhalb der therapeutischen Breite erreicht werden. So wurde beispielsweise bei Patienten mit Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis, die mit Upadacitinib behandelt wurden, ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Wirksamkeit festgestellt. Ähnliche Zusammenhänge wurden für schwere Infektionen, erhöhte Werte für Lebertransaminasen oder CPK, Lymphopenie und eine Abnahme des Hämoglobins festgestellt (3–5).

Neuartige Mechanismen der Immunsuppression bergen das unvermeidbare Risiko, dass entweder eine unzureichende Wirksamkeit erreicht oder toxische Wirkungen verursacht werden, was eine Optimierung der Dosierung für eine Vielzahl von Nicht-Standard-Patienten erforderlich macht. Fragen zur Sicherheit von JAKi (z. B. Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen, Krebserkrankungen, opportunistischen Infektionen, Reaktivierung von Herpes zoster, chronischer Virushepatitis und latenter Tuberkulose) werden in einem separaten Artikel dieses Newsletters behandelt.



**Tabelle 1:** Pharmakologische Beschreibung der wichtigsten in der Schweiz zugelassenen JAKi

Molecule	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Abrocitinib	Cibinqo®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> Prurigo nodularis, chronic pruritus, plaque psoriasis</li> </ul>	3–5 h	100–200 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (&lt;1% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP2C19 (major), CYP2C9 (major)</li> <li>• Active metabolites (renal elimination)</li> </ul>
Baricitinib	Olumiant®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, AD</li> <li>• <b>Swissmedic, FDA:</b> COVID-19</li> <li>• <b>FDA, EMA:</b> alopecia areata</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> SLE, lupus nephritis, type I diabetes, giant cell arteritis, PJA, Sjögren's syndrome, pyoderma gangrenosum, HIV, dermatomyositis, ...</li> </ul>	12–16 h	2–4 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly renal (69% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4, P-gp (minor)</li> </ul>
Fedratinib	Inrebic®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MF</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> chronic neutrophilic leukaemia, acute myeloid leukaemia, essential thrombocythaemia, chronic beryllium disease</li> </ul>	41 h	Depends on the platelet count and adverse effects: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelets <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> :400 mg QD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (3% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major) and FMO3.</li> <li>• Inhibits: CYP2C19 (moderate), CYP3A4 (moderate).</li> </ul>
Ruxolitinib	Jakavi®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MF, PV, aGvHD</li> <li>• <b>EMA, FDA:</b> cGvHD</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> AD, vitiligo, CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome, COVID-19, breast cancer, acute lymphoblastic leukaemia, chronic myeloid leukaemia ...</li> </ul>	3h–5.8h	Depends on the platelet count: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelets <math>&gt; 200,000/mm^3</math>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: 20 mg BID</li> <li>• PV: 10 mg BID</li> </ul> </li> <li>• Platelets 100,000–200,000/ <math>mm^3</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: 15 mg BID</li> <li>• PV: 10 mg BID</li> </ul> </li> <li>• Platelets 50,000–100,000/<math>mm^3</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: max. 10 mg BID</li> <li>• PV: 5 mg BID</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (&lt;1% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> <li>• Active metabolites (renal elimination)</li> </ul>

Molecule	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Tofacitinib	Xeljanz®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, PsA, UC</li> <li>• EMA, FDA: AS, UC, PJI</li> <li>• Clinical studies: COVID-19, systemic sclerosis, Crohn's disease, alopecia areata, dermatomyositis, psoriasis, SLE, AD, AS, uveitis, sarcoidosis ...</li> </ul>	3 h	5–10 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic – 70% (30% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> </ul>
Upadacitinib	Rinvoq®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, PsA, AS, AD</li> <li>• EMA, FDA: UC</li> <li>• Clinical studies: Crohn's disease, PJI, hidradenitis suppurativa, vitiligo, SLE, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis</li> </ul>	9–14 h	15–45 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (24% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> </ul>

AD, atopic dermatitis; aGvHD, acute graft versus host disease; AS, ankylosing spondylitis; BID, twice a day; CES, carboxylesterase; cGvHD, chronic graft versus host disease; CYP, cytochrome P450; DVT, deep vein thrombosis; FMO, Flavin-containing monooxygenase; GI, gastrointestinal; MACE, major adverse cardiovascular events; MF, myelofibrosis; PE, pulmonary embolism; P-gp, P glycoprotein; PJI, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; PV, polycythaemia vera; PsA, psoriatic arthritis; QD, once a day; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; UC, ulcerative colitis. Table adapted from Tachet Revue Médicale Suisse, 2022 (7).

Im Allgemeinen erfolgt eine immunsuppressive Behandlung durch eine Standardbehandlung mit einfacher oraler Verabreichung, unabhängig von Alter, Geschlecht, pharmakogenetischem Profil, Arzneimittelinteraktionen oder krankheitsbedingter metabolischer Phänokonversion (6). Pharmakokinetische Eigenschaften von JAKi und Interaktionen zwischen Arzneimitteln können die Wirksamkeit und Verträglichkeit jedoch beeinträchtigen. Insbesondere die Cytochrome P450 (CYP), deren Aktivität stark von genetischem Polymorphismus und Interaktionen zwischen Arzneimitteln (Induktion oder Hemmung) beeinflusst wird, spielen eine entscheidende Rolle bei der Biotransformation von JAKi zu den aktiven Metaboliten, die als Wirkstoffe gelten.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen JAKi sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die Wirksamkeit wird durch unterschiedliche Dosierungen für verschiedene Indikationen bei einer Vielzahl von Krankheiten in der Rheumatologie, Dermatologie, Hämatologie, Infektiologie und Immunologie verbessert (**Tabelle 1**). Kürzlich wurden die Indikationen von Tofacitinib, Filgotinib oder Upadacitinib um chronisch-entzündliche Darmerkrankungen erweitert. In klinischen Studien wurden Morbus-Crohn-Patienten im Rahmen eines Off-Label-Use mit Upadacitinib behandelt, wobei die Dosis im Vergleich zur Dosis bei rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis (15 mg/d) für die Induktionsphase verdreifacht (45 mg/d) und für die Erhaltungsphase verdoppelt (30 mg/d) wurde (8, 9). Die Dosierungen von Tofacitinib und Filgotinib (in der EU, aber nicht in der Schweiz zugelassen) waren jedoch nicht hoch genug, um in klinischen Zulassungsstudien zur Behandlung von Morbus Crohn (Phase 3) die Anforderungen zu erfüllen, im Gegensatz zur Behandlung von Colitis ulcerosa, die niedrigere Dosierungen erfordert (10 mg BID bzw. 200 mg/d in der Induktionstherapie) (10, 11). Der Unterschied bei der

optimalen Dosis zwischen diesen Patientengruppen mit CED hängt mit der unterschiedlichen Dosis-Wirkungs-Beziehung und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis zusammen (5).

Aufgrund der inhomogenen pharmakokinetischen Eigenschaften und der unterschiedlichen Dosierungen, die für die biologischen Wirkungen relevant sind, erfordern JAKi für eine optimale Wirksamkeit und Sicherheit eine individuelle Dosisanpassung. Somit könnten dosisabhängige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprobleme durch Ansätze zur Behandlungsindividualisierung angegangen werden, z. B. durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), bei dem die Plasmakonzentration als Marker für eine Optimierung der Dosis bezüglich der damit erreichten Wirkung verwendet wird (12).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Vielzahl von intrinsischen und extrinsischen Faktoren (z. B. Interaktionen zwischen Arzneimitteln, Patientencharakteristika, einschliesslich des pharmakogenetischen Profils) die krankheitsspezifische Wirksamkeit und Verträglichkeit von JAKi beeinflussen. In jüngster Zeit wurden in klinischen Studien neue relevante Informationen zur entscheidenden Rolle der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Abwägung des erwarteten Nutzen-Risiko-Verhältnisses geliefert. Der Einsatz des therapeutischen Drug-Monitorings zur Individualisierung der Behandlung mit einer Optimierung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung bzw. Konzentration und Verträglichkeit könnte ein neuer klinischer Marker für die Wirksamkeit und Sicherheit von JAKi darstellen.

#### Literatur

- (1) Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402.
- (2) Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 2: Pharmacodynamics. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2022;20(12):1621-31.
- (3) Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients - Analyses of phase III clinical trials. (1752-8062 (Electronic)).
- (4) Nader A, Mohamed M-EF, Winzenborg I, Doelger E, Noertersheuser P, Pangan AL, et al. Exposure-Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Safety in Phase II and III Studies to Support Benefit-Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020;107(4):994-1003.
- (5) Ponce-Bobadilla AV, Stodtmann S, Eckert D, Zhou W, Liu W, Mohamed MA-O. Upadacitinib Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships in Ulcerative Colitis Patients. (1179-1926 (Electronic)).
- (6) Ing Lorenzini K, Desmeules J, Rollason V, Bertin S, Besson M, Daali Y, et al. CYP450 Genotype—Phenotype Concordance Using the Geneva Micrococktail in a Clinical Setting. *Front Pharmacol.* 2021;12.
- (7) Tachet J, Dumusc A, Conrad C, Grandoni F, Chalandon Y, Ribi C, et al. Janus kinase inhibitors: new perspectives for precision medicine? *Revue Médicale Suisse.* 2022;8(800):1979-83.
- (8) Traboulsi C, Ayoub F, Silfen A, Rodriguez TG, Rubin DT. Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences.* 2023;68(2):385-8.
- (9) Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023;72(2):264.
- (10) Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. (1468-3288 (Electronic)).
- (11) Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017;389(10066):266-75.
- (12) Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020;11:177.

## Erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), maligne Erkrankungen, Thrombosen und Gesamtmortalität bei Januskinase-Inhibitoren (JAKi) zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen

### Massnahmen zur Risikominimierung und Kommunikation von Risiken durch FDA, EMA und Swissmedic

Prof. Dr. med. Oliver Wildner

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

#### Kernbotschaften:

1. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, MACE, Malignome, Thrombosen und Gesamtmortalität mit JAKi für chronisch entzündliche Erkrankungen im Vergleich zu TNFi (1).
2. Die oben genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) gelten als Klasseneffekt von JAKi für chronisch entzündliche Erkrankungen (2).
3. JAKi haben eine dosisabhängige Toxizität (1).
4. Es wurde kein dosisabhängiger Unterschied in der klinischen Wirksamkeit von Tofacitinib bei RA festgestellt (1). Aus Gründen der Sicherheit sollte daher die niedrigste zugelassene/wirksame Dosis von JAKi für die jeweilige Indikation angewendet werden.
5. In der ORAL Surveillance war die Wirksamkeit von TNFi der von JAKi ähnlich (1). Vor Beginn der Behandlung mit JAKi sollten individuelle Risikofaktoren berücksichtigt werden.
6. JAKi werden im Gegensatz zu TNFi oral verabreicht, was für die Behandlung einer fortgeschrittenen RA relevant sein könnte.
7. Die Massnahmen zur Risikominimierung und die Kommunikation der Risiken durch FDA, EMA und Swissmedic waren für JAKi für chronisch entzündliche Erkrankungen ähnlich, mit Ausnahme der Einschränkung der Indikation nach Nicht-Ansprechen auf eine Behandlung mit TNFi und der Dosisanpassung für bestimmte Patientengruppen mit Risikofaktoren.

#### Einleitung

In diesem Artikel werden die Januskinase-Inhibitoren (JAKi) Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib) untersucht, die in der Schweiz für die

Behandlung verschiedener chronischer entzündlicher Erkrankungen zugelassen sind, unter anderem für rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans, Colitis ulcerosa und atopi-

sche Dermatitis. Die zugelassenen Indikationen variieren je nach Arzneimittel, wie in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben.

Zwei weitere JAKi, Jakavi® (Ruxolitinib) und Inrebic® (Fedratinib), sind für die Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen zugelassen und nicht Gegenstand dieses Artikels.

Zytokine sind wichtige Entzündungstreiber bei RA und anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen. JAKi zielen auf und blockieren die Zytokin-Signalübertragung, die durch den Janus-Kinase-Signaltransducer und Aktivator der Transkription (JAK-STAT) vermittelt wird, und regulieren dadurch die Immunantwort und das Zellwachstum (3). JAKi hemmen die vier JAK-Isoformen (JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2) mit unterschiedlicher Selektivität (4):

- Tofacitinib (JAK3 > JAK2 > JAK1)
- Baricitinib (JAK1 and JAK2, und mässige Aktivität gegen TYK2)
- Upadacitinib (JAK1 > JAK2 und JAK3)
- Abrocitinib (JAK1)

Alle in diesem Artikel berücksichtigten JAKi hemmen jedoch die JAK1, die vermutlich ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von RA und anderer entzündlicher Erkrankungen ist, da sie mit Rezeptoren für  $\gamma_c$ -Zytokine, Interferonen und Typ-II-Zytokinrezeptoren (z. B. IL-6) und anderen Interleukinen (5) assoziiert. Die Auswirkungen der diskutierten JAKi auf die Zytokin-Rezeptor-Signalübertragung sind ähnlich, wenn man sie bei klinisch wirksamen Dosen für die RA-Behandlung vergleicht (6, 7).

Erhöhte Cholesterinwerte und maligne Erkrankungen in den klinischen Zulassungsstudien von Tofacitinib veranlassten die FDA, eine grosse, lang andauernde, randomisierte kontrollierte Studie als Zulassungsaufgabe anzuordnen (A3921133; ORAL Surveillance) (1).

An dieser Studie nahmen 4362 Patienten mit RA und  $\geq 50$  Jahren teil, die MTX erhielten und mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 5 bzw. 10 mg Tofacitinib 2 x täglich oder einen Tumornekrosefaktor-

Inhibitor (TNFi). Die FDA legte vorgängig fest, dass  $\geq 1500$  Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren untersucht werden müssen, wobei 103 MACE und 138 maligne Erkrankungen (ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), von dem bereits bekannt war, dass er unter Tofacitinib häufiger auftritt) auftreten müssen.

Die Studie hatte folgende Endpunkte:

1. Sicherheit: MACE (tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen, nicht-tödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) und Krebserkrankungen, ohne NMSC.
2. Wirksamkeit: Simplified Disease Activity Index (SDAI) und Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

Die ORAL Surveillance zeigte (8):

### 1. Sicherheit

- i. MACE (definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) und maligne Erkrankungen (einschliesslich Lymphome und Lungenkrebs) traten unter Tofacitinib (5 und 10 mg) häufiger auf als unter einem TNFi. In dieser Studie betrug die NNH (Number Needed to Harm) für Tofacitinib in der Dosierung 5 mg 2 x täglich im Vergleich zu einem TNFi 567 Patientenjahre für MACE und 276 Patientenjahre für Krebs. Das bedeutet, dass 113 bzw. 55 Patienten 5 Jahre lang mit Tofacitinib (anstelle eines TNFi) behandelt werden müssten, damit ein zusätzliches MACE bzw. eine zusätzliche maligne Erkrankung verursacht wird.
- ii. In einer vorab festgelegten Subgruppenanalyse waren die Unterschiede im Risiko für MACE und Krebserkrankungen zwischen Tofacitinib und einem TNFi bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ausgeprägter als bei jüngeren Patienten.
- iii. Das Risiko für Infektionen insgesamt, einschliesslich und ausschliesslich Reaktivierung von Herpes zoster, war bei Patienten, die mit Tofacitinib (5 oder 10 mg) behandelt wurden, signifikant höher als bei Patienten, die einen TNFi erhielten.

- iv. Die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache und von Lungenembolien war signifikant höher bei Patienten, die mit Tofacitinib 10 mg (aber nicht 5 mg) behandelt wurden, im Vergleich zu einem TNFi.
- v. Höhere Inzidenz von Thrombosen (einschliesslich Lungenembolie, venöser und arterieller Thrombose) unter Tofacitinib im Vergleich zu einem TNFi.

## 2. Wirksamkeit

- i. Die Wirksamkeit von JAKi und TNFi war ähnlich und wurde anhand von Verbesserungen der Werte für den SDAI und HAQ-DI bewertet.

## 3. Dosierung

- i. Es gab einen dosisabhängigen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von schweren Infektionen, Thrombosen (PE, VTE) und Todesfällen jeglicher Ursache. Für MACE und maligne Erkrankungen erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.
- ii. Es gab keinen dosisabhängigen Unterschied in der klinischen Wirksamkeit von Tofacitinib (5 mg gegenüber 10 mg) bei RA.

## Diskussion

Die Spontanmeldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen weist mehrere Einschränkungen auf, die hauptsächlich mit der unzureichenden Meldung zusammenhängen (9). Integrierte klinische Datensätze könnten die Sensitivität für die Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhöhen, wenn die Dauer der Nachbeobachtung, die Grösse der Behandlungsgruppen und die gewählte Kontrolle angemessen sind. Derzeit ist die ORAL Surveillance die mit Abstand umfassendste Sicherheitsbewertung eines JAKi.

Trotz unterschiedlicher JAK-Inhibitionsprofilen teilen alle JAKi den gleichen Wirkmechanismus. In Ermangelung detaillierter Sicherheitsdaten zu Nicht-Tofacitinib-JAKi kam die FDA zu dem Schluss, dass die identifizierten Risiken, die mit Tofacitinib

bei RA beobachtet wurden, für alle JAKi gelten, die für die Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen zugelassen sind, und extrapolierte diese Daten auf alle Patienten und alle zugelassenen Indikationen (2). Swissmedic und die EMA haben diesen Ansatz übernommen (10, 11).

Die FDA, EMA und Swissmedic haben die folgenden Massnahmen zur Risikominimierung angeordnet:

## 1. Aktualisierung der Warnhinweise

- i. Auf der Grundlage der Ergebnisse der ORAL Surveillance forderten alle drei nationalen Zulassungsbehörden eine Verschärfung der Warnhinweise in den Arzneimittelinformationen der in diesem Artikel berücksichtigten JAKi in Bezug auf MACE, maligne Erkrankungen, Thrombose und eine erhöhte Gesamtmortalität.
- ii. Ausserdem ist in den Arzneimittelinformationen von EMA und Swissmedic zu den in diesem Artikel untersuchten JAKi festgehalten, dass JAKi bei den folgenden Patienten nur dann eingesetzt werden sollten, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
  - Patienten über 65 Jahre,
  - Patienten, die derzeit rauchen oder früher geraucht haben,
  - Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen,
  - Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

## 2. Black-Box-Warning

Die von FDA, EMA und Swissmedic genehmigten Arzneimittelinformationen der in diesem Artikel untersuchten JAKi enthalten nun eine Black-Box-Warning, die strengste und schwerwiegendste Art von Warnung.

Die FDA aktualisierte die Black-Box-Warning am Anfang der Arzneimittelinformation, die nun schwere Infektionen, eine höhere Gesamtmortalität, maligne Erkrankungen, MACE und Thrombose aufführt. Swissmedic hat einen ähnlichen Warnhinweis am Anfang der Arzneimittelinformation

(Patienten- bzw. Fachinformation) hinzugefügt, der alle diese wichtigen AESI abdeckt.

In der Black-Box-Warning der EMA SmPC im Abschnitt 4.4 «Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung» wird darauf hingewiesen, dass JAKi bei Patienten  $\geq 65$  Jahre, bei derzeitigen oder früheren Rauchern oder bei Patienten mit Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs nur verwendet werden sollten, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

### **3. Einschränkung der Indikation**

Die FDA beschränkte die Anwendung der in diesem Artikel berücksichtigten JAKi für alle zugelassenen Indikationen auf Patienten, die auf einen oder mehrere TNFi unzureichend ansprachen oder diese nicht vertrugen. Die ORAL Surveillance zeigte eine ähnliche Wirksamkeit von Tofacitinib und TNFi, wobei TNFi ein besseres Sicherheitsprofil hatten. Die Ergebnisse wurden auf alle Patientenpopulationen für alle zugelassenen Indikationen extrapoliert.

### **4. Aktualisierung der Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Risikofaktoren**

Die EMA überarbeitete die Dosierungsempfehlungen für bestimmte Patientengruppen mit Risikofaktoren und ordnete eine Dosisreduktion auf die nächst niedrigere zugelassene Dosis für bestimmte Indikationen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen sowie bei Patienten  $\geq 65$  Jahren und bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen an.

Wie bereits erwähnt, zeigte die ORAL Surveillance für Tofacitinib eine dosisabhängige Toxizität, während die Wirksamkeit von Tofacitinib nicht dosisabhängig war.

### **5. Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit / DHPC**

Basierend auf den Ergebnissen der ORAL Surveillance haben die FDA, die EMA und Swissmedic in den Jahren 2019 und 2021 Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit angeordnet. Im März 2023 veröffentlichten die Zulassungsinhaberinnen der in diesem Artikel behandelten JAKi auf Anordnung




von Swissmedic und der EMA jeweils gemeinsame DHPCs zu den Klasseneffekten von JAKi.

Zusammenfassend hat die FDA eine grosse Post-Marketing-Sicherheitsstudie mit einer langen Nachbeobachtungszeit zu Tofacitinib im Vergleich zu TNFi bei RA-Patienten angeordnet. Diese Studie ergab, dass Tofacitinib im Vergleich zu TNFi mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Infektionen, MACE, maligne Erkrankungen, Thrombosen und Gesamtmortalität verbunden ist. Im Gegensatz zu den Sicherheitsprofilen war die Wirksamkeit in den drei Behandlungsarmen ähnlich.

Aufgrund fehlender detaillierter Sicherheitsdaten zu anderen JAKi als Tofacitinib bewerten die FDA, die EMA und Swissmedic diese AESI als Klasseneffekte aller JAKi zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen.

Die Massnahmen zur Risikominimierung und die Kommunikation der Risiken durch FDA, EMA und Swissmedic waren ähnlich, mit Ausnahme der Einschränkung der Indikation und der Dosisanpassung für Patienten mit Risikofaktoren (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der Risikokommunikation zu JAKi, die in dieser Übersichtsarbeit behandelt werden

	FDA	EMA	SMC
Label update of Warnings and Precautions	✓	✓	✓
Boxed warning in label	✓	✓ (Last line treatment in patients with risk factors)	✓
Limiting indication to post-TNFi	✓	-	- (Further measures are under evaluation)
Update of dose recommendations in patients with increased risk for thrombosis, MACE and malignancies	-	✓	- (Further measures are under evaluation)
DSC / DHPC	✓  Link	✓  Link	✓  Link



## Abkürzungen

AESI	adverse event of special interest
BID	twice a day
DHPC	direct healthcare professional communication
DSC	drug safety communication
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index
IL	interleukin
JAK	Janus kinase
JAKi	Janus kinase inhibitor
MACE	major adverse cardiovascular events
MAH	marketing authorisation holder
MTX	methotrexate
NMSC	non-melanoma skin cancers
PE	pulmonary embolism
RA	rheumatoid arthritis
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SmPC	Summary of Product Characteristic
STAT	signal transducer and activator of transcription
TNFi	tumour necrosis factor inhibitor
VTE	venous thromboembolism

## Literatur

- (1) U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: NDA 203214 Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis - Approval Letter. 2012; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf).
- (2) FDA Drug Safety Communication - FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/media/151936/download>.
- (3) Shalabi, M.M.K., et al., Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization, Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett*, 2022. 27(1): p. 4-9.
- (4) McLornan, D.P., et al., Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*, 2021. 398(10302): p. 803-816.
- (5) Clark, J.D., M.E. Flanagan, and J.B. Telliez, Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*, 2014. 57(12): p. 5023-38.
- (6) Dowty, M.E., et al., Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*, 2019. 7(6): p. e00537.
- (7) McInnes, I.B., et al., Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*, 2019. 21(1): p. 183.
- (8) Ytterberg, S.R., et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2022. 386(4): p. 316-326.
- (9) Palleria, C., et al., Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013. 4(Suppl 1): p. S66-72.
- (10) EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf).
- (11) Swissmedic DHPC - JAK-Inhibitoren - Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib) - Erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität. 2023; Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-dhpc-januskinase-jak-inhibitoren.html>.

## Myokarditis und Perikarditis nach COVID-19-Impfung bei älteren Patienten: Auswertung der bei Swissmedic eingegangenen Meldungen

Dr. med. Valeriu Toma; Dr. med. Irene Scholz, MPH; Dr. med. Thomas Schwartz;

Tugce Akyüz, Apothekerin; Dr. med. Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

### Einführung

Myokarditis und Perikarditis sind zu einem bedeutenden Sicherheitsrisiko der mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffe geworden, wobei der Schwerpunkt auf den hauptsächlich betroffenen jungen männlichen Patienten liegt (1). Bisher war wenig über ähnliche Fälle nach Impfungen bei älteren Personen bekannt. Kürzlich wurden allerdings auch Fälle mit tödlichem Ausgang veröffentlicht, bei denen ein Verdacht auf einen möglichen Zusammenhang mit dieser Impfung besteht (2). Die Einheit Pharmacovigilance der Swissmedic hat deshalb die eingegangenen Fall-Meldungen in dieser Altersgruppe eingehend überprüft.

### Methoden

Deskriptive Statistik der Fall-Meldungen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) in der Schweizer Pharmakovigilanz-Datenbank.

### Resultate

Bis Ende 2022 wurden Swissmedic 32 Fälle von Myokarditis (n=9), Perikarditis (n=14) oder Perimyokarditis (n=9) bei älteren Patienten gemeldet. Davon wurden 20 Fälle im Zusammenhang mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna und 11 mit dem Impfstoff von Pfizer-BioNTech gemeldet. Basierend auf den Kriterien der US CDC (3) wurde die klinische Diagnose der Myokarditis und/oder Perikarditis meist als «wahrscheinlich» (n=11) oder «bestätigt» (n=10) eingestuft. Mehrere Fälle von Myokarditis (5/9) und Perimyokarditis (4/9) blieben klinisch unbestätigt als Fälle von Perikarditis (2/14).

Das Alter der Patienten lag zwischen 65 und 88 Jahren (Mittelwert = 72 Jahre), und es wurden

mehr Ereignisse bei Männern (n=21; 65,6 %) als bei Frauen (n=9; 28 %) gemeldet. Bei 13 der 32 Patienten wurde eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Meldung waren 22 Fälle klinisch erholt oder in Erholung. Allerdings mussten 6 Patienten auf der Intensivstation behandelt werden, und 1 Fall hatte einen tödlichen Ausgang.

Es wurden mehr Fälle nach der zweiten Impfstoffdosis gemeldet (n=16; 50%) als nach der ersten (n=9; 28 %) oder dritten Dosis (n=4; 12 %). Das Zeitfenster bis zum Auftreten der Symptome (time to onset, TTO) reichte von  $<1$  bis 327 Tage (Median 14,5 Tage), mit einem schnelleren Auftreten der Symptome nach der zweiten (Median 11,5 Tage) oder dritten Impfstoffdosis (Median 12,5 Tage) als bei der ersten Dosis (Median 22 Tage). In den meisten der 32 Fälle (n=23; 72 %) war die TTO kürzer als 28 Tage.

### Schlussfolgerungen

Diese Ergebnisse erweitern das Wissen über kardi-ale unerwünschte Wirkungen von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 in der älteren Bevölkerung. Bei Swissmedic sind auch in dieser Altersgruppe Fall-Meldungen von Myokarditis und/oder Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 eingegangen. Der klinische Ausgang war in den meisten gemeldeten Fällen gut, wobei wenige Fälle einen schwerwiegenden Verlauf zeigten. Daher sollten diese möglichen Diagnosen, bei älteren Patienten mit kardialer Symptomatik, nach einer Impfung in Betracht gezogen und sorgfältig abgeklärt werden.

## Literatur

- (1) [DHPC – mRNA Impfstoffe gegen COVID-19 \(COVID-19 Vaccine Moderna und Comirnaty\) - Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Swissmedic Website, 13.08.2021.](#)
- (2) Schwab C, Domke LM, Hartmann L, Stenzinger A, Longerich T, Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. Clin Res Cardiol. 2022 Nov 27.
- (3) CDC-Overview of Myocarditis and Pericarditis: [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf).

## Verdachtsmeldungen von unerwünschten Wirkungen nach Impfung mit einem bivalenten COVID-19-Impfstoff

Dr. med. Irene Scholz, MPH; Dr. med. Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Swissmedic genehmigte die bivalente COVID-19 Auffrischimpfung von Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) im August 2022 bzw. März 2023 (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) sowie die bivalente Auffrischimpfung von Pfizer im Oktober 2022. Neben dem ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm sind mit diesen Impfungen somit auch die entsprechenden Omikron-Untervarianten abgedeckt.

Bis zum 15.03.2023 sind insgesamt 299 Meldungen zu Nebenwirkungen nach Impfung mit einem bivalenten Impfstoff eingegangen. In weiteren 127 Fällen zur 4. bzw. 5. Impfung bleibt unklar, ob es sich um den bivalenten Impfstoff handelt. Diese Fälle wurden in dieser Auswertung nicht eingeschlossen.

Aus den 299 Meldungen ergibt sich eine Melderate von 0,3 Meldungen pro 1'000 Impfdosen für die bivalenten Impfstoffe. Die Melderate ist somit niedriger als für die COVID-19-Impfstoffe insgesamt (1). Der grössere Teil (N=166, 56 %) der Meldungen stammte von medizinischen Fachpersonen, in 44 % (N=133) der Fälle wurden die Meldungen durch die Betroffenen selber oder einen Angehörigen übermittelt. Die meisten Meldungen (N=221, 74 %) wurden als nicht-schwerwiegend eingestuft. In 121 (40,5 %) Fällen waren Frauen betroffen, in 73 Fällen Männer (24,4 %); in 105 (35,1 %) Fällen ist das Geschlecht nicht bekannt. Das mediane Alter der Betroffenen betrug 56 Jahre (Altersspanne 2–102).

Insgesamt waren 980 Reaktionen in den Meldungen enthalten, d. h. pro Meldung sind im Schnitt 3 Reaktionen aufgeführt. Zum Zeitpunkt der Meldung wurde der Outcome der Nebenwirkung im grössten Teil der Reaktionen als «unbekannt» angegeben. Die am häufigsten aufgeführten Ereignisse in den Meldungen fallen in die Kategorie

«Fehler bei der Produktlagerung und Probleme bei der Produkthanwendung» (MedDRA HLT Product storage errors and issues in the product use system). Diese Fälle gingen nicht mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung einher. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aller Meldungen gehörten Kopfschmerzen, Fieber, Fatigue, Urtikaria und Gelenkschmerzen. Bei den schwerwiegenden Meldungen überwogen Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Fieber und Schüttelfrost als häufigste Nebenwirkungen. Somit ist das Nebenwirkungsprofil ähnlich zum Profil der monovalenten Impfungen (1). Hinweise auf bislang unbekannte Nebenwirkungen der Impfstoffe ergeben sich aus den Meldungen nicht. Auswertungen von Meldungen zu Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen durch andere Arzneimittelbehörden kommen zu ähnlichen Ergebnissen (2, 3).

### Literatur

- (1) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – 29. Update \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/verdachtsmeldungen-unerwunschter-wirkungen-der-covid-19-impfungen-in-der-schweiz-29-update)
- (2) Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged  $\geq 12$  Years — United States, August 31–October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1401–1406. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7144a3>.
- (3) Mentzer D, Keller-Stanislawski B. // Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/ Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 4. Dezember 2022.

## Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen nach der Affenpocken-Impfung in der Schweiz

Dr. med. Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

### Einleitung

Der in Europa und in den USA zugelassene Pocken-Impfstoff der Firma Bavarian Nordic kann in der Schweiz seit November 2022 für eine Infektion mit dem Affenpockenvirus besonders gefährdeten Personen vorbeugend verabreicht werden. Die Kantone sind für Organisation und Durchführung der Impfung zuständig und legen fest, wo man sich impfen lassen kann. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat auf der Webseite ausführliche Informationen zur laufenden Impfkaktion, sowie zur Behandlung bei einer Infektion mit Affenpocken publiziert (1).

In der Schweiz erfolgt die Impfung mit Jynneos® vorerst als sogenannte No-Label-Anwendung ohne Zulassung. Das bedeutet, dass Swissmedic das Produkt in der Schweiz nicht zugelassen hat; die Impfung mit Jynneos® erfolgt daher ohne die für die Schweiz spezifische Fach- oder Patienteninformation. Der Hersteller Bavarian Nordic hat Ende 2022 die Zulassung des äquivalenten Pocken-Impfstoffs Imvanex® bei Swissmedic beantragt.

Swissmedic ist für die Marktüberwachung von zugelassenen Arzneimitteln (AM), nicht-zulassungspflichtigen AM, sowie in der Schweiz nicht zugelassenen, aber in die Schweiz (basierend auf Ausnahmebestimmungen) eingeführten AM zuständig.

Gemäss Heilmittelgesetz müssen medizinische Fachpersonen Swissmedic schwerwiegende oder bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen sowie medizinisch wichtige Vorkommnisse zu Heilmitteln melden (Art. 59, Abs. 3 HMG).

Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen durch medizinische Fachpersonen ist eine wichtige Säule der Impfstoffsicherheit. Medizinische Fachpersonen können via Meldeportal ELViS direkt an Swissmedic melden (2, 3).

Auch Privatpersonen können Meldungen über vermutete Nebenwirkungen über ein Swissmedic Internetportal melden (4, 5).

### Resultate

Bis zum 5. März 2023 wurden von Swissmedic 39 Meldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Impfung mit Jynneos®, sowie 3 Fallmeldungen in Zusammenhang mit dem Impfstoff Imvanex® ausgewertet.

37 (88 %) UAW-Meldungen nach der Affenpocken-Impfung kamen von Direktbetroffenen bzw. Patientinnen und Patienten oder von Angehörigen und 5 (12 %) Meldungen erfolgten durch medizinische Fachpersonen. In 39 (92,9 %) Meldungen waren die betroffenen Personen Männer, die zurzeit die Affenpocken-gefährdete Personengruppe darstellen.

Alle Betroffenen waren zwischen 18 und 64 Jahre alt (im Mittel 39,8 Jahre). Der Anteil der Personen über 44 Jahre betrug 31 %, 69 % der Betroffenen waren 18 bis 44 Jahre alt.

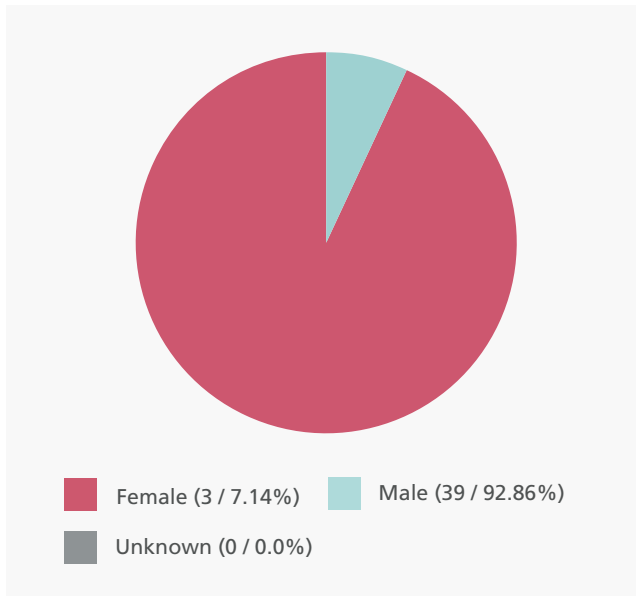


Abbildung 1: Verteilung nach Geschlecht

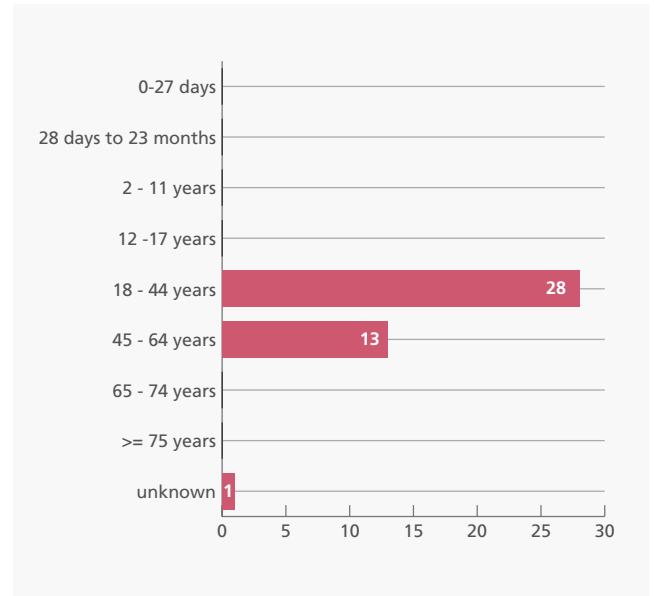


Abbildung 2: Verteilung nach Alter

Von den 42 erfolgten Meldungen, wurden 40 (95,2 %) als «nicht schwerwiegend» eingereicht, 2 Verdachtsfälle (4,8 %) wurden durch die Meldenden als «schwerwiegend» eingestuft. Eine Meldung enthält in den meisten Fällen mehr als eine Reaktion. Insgesamt wurden 90 Reaktionen gemeldet, was durchschnittlich 2,1 Reaktionen pro Meldung entspricht.

Am häufigsten wurde über Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Müdigkeit, oder Fieber berichtet.

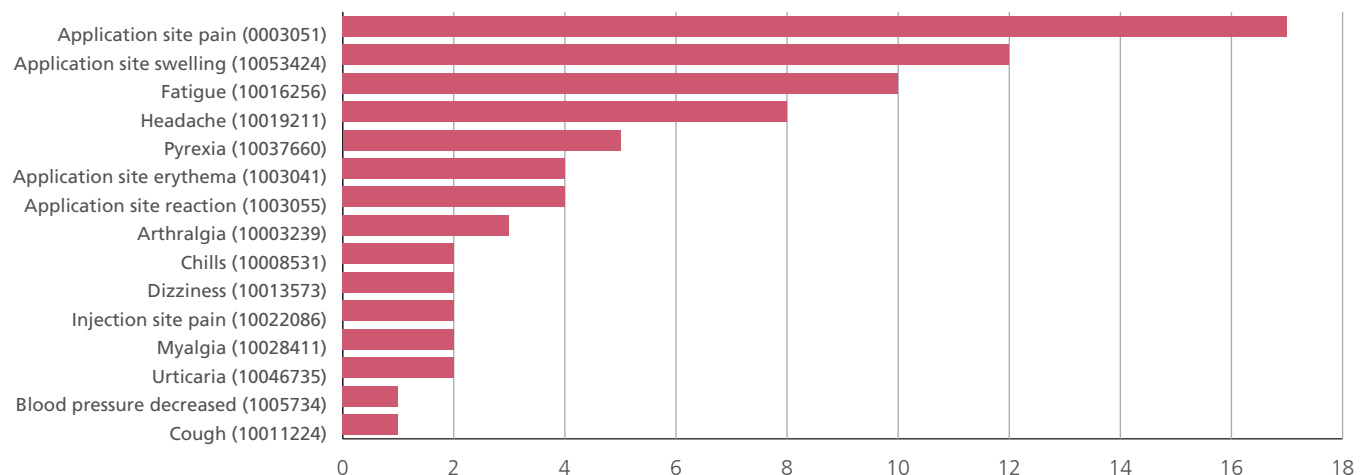


Abbildung 3: Top 15 preferred terms

## Diskussion

Die bisher eingegangenen und ausgewerteten Meldungen über unerwünschte Wirkungen der Impfung gegen Affenpocken in der Schweiz waren ganz überwiegend nicht-schwerwiegend und entsprechen dem bekannten Risiko-Profil der verwendeten Affenpocken-Impfung. Hinweise auf bislang unbekannte Risiken des Impfstoffs ergeben sich aus den Meldungen nicht. Eine Auswertung des niederländischen Pharmakovigilanzsystems Lareb von 118 Meldungen zu Imvanex® ergab ebenfalls keine neuen Risikosignale (6).

Mit der Meldung von Nebenwirkungen oder entsprechenden Verdachtsfällen wird ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit des Impfstoffes gegen Affenpocken geleistet. Die Links zu den Meldeportalen sind in den Referenzen aufgeführt.

## Referenzen

- (1) [Affenpocken: Impfung & Behandlung \(admin.ch\)](#)
- (2) [Elektronische Meldungen über das ELViS-Portal](#)
- (3) [Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Ärzte/Ärztinnen und Apotheker/Apothekerinnen \(swissmedic.ch\)](#)
- (4) [Online-Meldeformular für Patientinnen/Patienten und Angehörige](#)
- (5) [Meldung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Patientinnen und Patienten \(swissmedic.ch\)](#)
- (6) [Overview of reports after monkeypox vaccination \(lareb.nl\)](#)

# Das Haemovigilance-System in der Schweiz

## Fehltransfusionen (IBCT) und Beinahe-Fehler (Near Misses)

Dr. med. Julia Engels; Dr. med. Max Mendez Lopez

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Haemovigilance, Swissmedic

### Zusammenfassung

Die Meldung und Auswertung von Fehlern, die in Transfusionskette auftreten, dient dazu, die Sicherheit von Transfusionen zu erhöhen. Zu diesen Fehlern gehören sowohl Fehltransfusionen («Incorrect Blood Component Transfused», IBCT) als auch Fehler, die noch vor der Transfusion entdeckt wurden (Beinahe-Fehler oder «Near Misses»). Die Analyse derartiger Fehler spielt eine wichtige Rolle in der Haemovigilance. In der Schweiz ist die Meldung dieser Ereignisse an Swissmedic gesetzlich vorgeschrieben.

Im Jahr 2021 wurden 2'585 Near Misses und 49 IBCT gemeldet, darunter fünf Fälle der Kategorie «WCT» (wrong component transfused / falsches Produkt transfundiert).

### Einleitung

Haemovigilance ist ein systematisches Überwachungssystem, welches die gesamte Transfusionskette abdeckt – von der Spende und Verarbeitung des Blutes bis zum epidemiologischen Follow-up der Patienten (1). In der letzten Ausgabe der Vigilance-News haben wir einen Überblick über die regulatorischen Aspekte des Haemovigilance-Systems in der Schweiz gegeben und uns auf die 2021 an Swissmedic gemeldeten Transfusionsreaktionen konzentriert. In der vorliegenden Ausgabe richten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Meldung von Transfusionsfehlern im Jahr 2021.

Fehler während der Transfusionskette setzen sich zusammen aus Fehltransfusionen, die auch als IBCT («Incorrect blood component transfused») bezeichnet werden, und Fehlern, die noch vor der Transfusion entdeckt wurden – so genannte Beinahe-Fehler oder «Near Misses» (NM).

Swissmedic ist gemäss Art. 58 HMG (Heilmittel-

gesetz, SR 812.21) zuständig für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln, zu denen nach Art. 4 Abs. 1 HMG auch Blut und Blutprodukte gehören. In diesem Zusammenhang müssen an Swissmedic schwerwiegende oder bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse, Beobachtungen anderer schwerwiegender oder bisher nicht bekannter Tatsachen sowie Qualitätsmängel, die für die Heilmittelsicherheit von Bedeutung sind, gemeldet werden gemäss Art. 59 Abs. 3 HMG und Art. 63 VAM (Arzneimittelverordnung, 812.212.21). Hierzu gehören auch Transfusionsfehler und knapp vermiedene Transfusionsfehler (Near Misses), auf die der erläuternde Bericht zur Verordnung (veröffentlicht im September 2018) in diesem Zusammenhang explizit eingeht.

Genauer betrachtet handelt es sich bei IBCT um Ereignisse, bei denen einem Patienten ein Blutprodukt transfundiert wurde, das für einen anderen Patienten bestimmt war, bei denen das Blutprodukt zufällig kompatibel, nicht geeignet oder nicht notwendig war oder bei denen die Transfusion um einen erheblichen Zeitraum verzögert erfolgte (2). Je nach Art des Fehlers sind IBCT mit einem hohen Risiko bezüglich Morbidität und Mortalität verbunden. Near Misses sind «Fehler ohne Schaden», aber es handelt sich um Vorfälle mit (Sicherheits-)relevanten Prozessabweichungen.

Eine strukturierte Analyse dieser Ereignisse trägt daher dazu bei, Lücken in den Sicherheitsmechanismen, Fehlerquellen und potenzielle Verbesserungsmöglichkeiten zu ermitteln.

### Transfusionsfehler im Jahr 2021

Swissmedic klassifiziert IBCT-Ereignisse nach den Kriterien des britischen Haemovigilance-Systems



SHOT (Serious Hazards of Transfusion) – siehe **Tabelle 1 (3)**. Ein Transfusionsfehler kann an jedem Punkt der Transfusionskette verursacht werden: bei der Bestellung des Blutprodukts, der Entnahme der Blutprobe, der Laboranalyse, der Freigabe des Produkts oder der Transfusion selbst. Die Fehlermeldungen enthalten zur Analyse daher Angaben zu Ursache, Art der Abweichung (z. B. Kommunikation, Dokumentation, technischer Fehler) sowie zu

Fehlerentdeckung und getroffenen Massnahmen. In Bezug auf den Schweregrad werden IBCT- und NM-Ereignisse nach ihrem Schadenspotential oder – im Falle von NM – auch ihrem Verwechslungspotential eingestuft. Ausführliche Erläuterungen zur Einteilung und weitere Beispiele sind im «Haemovigilance Jahresbericht 2021» zu finden (Rubrik «Publikationen & Veranstaltungen» der Website [swissmedic.ch](http://swissmedic.ch)).

**Tabelle 1:** IBCT-Klassifikationen analog SHOT (3)

#### Wrong component transfused (WCT)

Cases in which a patient was transfused with a blood product different from the one prescribed (e.g. platelets instead of RBC), in which the blood product was of an incorrect blood group or was intended for another patient (and was ABO/RhD incompatible), or where the blood product was transfused to another patient and was compatible by chance.

#### Specific requirements not met (SRNM)

Cases in which the transfused blood component did not meet the required specifications because of an error (e.g. irradiated products or HLA-matched platelets when indicated). **If the deviation is the result of a deliberate clinical decision (e.g. because of an emergency situation) it is not considered an SRNM** (one exception here is the deliberate administration of Rhesus D-positive blood to Rhesus D-negative recipients in the context of a mass transfusion – this situation should be reported).

#### Handling and storage errors (HSE)

Cases in which a blood product is selected and tested correctly, but its quality or safety are compromised due to errors in handling or storage (e.g. interruption of the cold chain, incorrect thawing of plasma, shelf life exceeded).

#### Avoidable, delayed or under-/over-transfusion (ADU)

ADU is the term used to describe errors in the quantity and timing of transfusions:

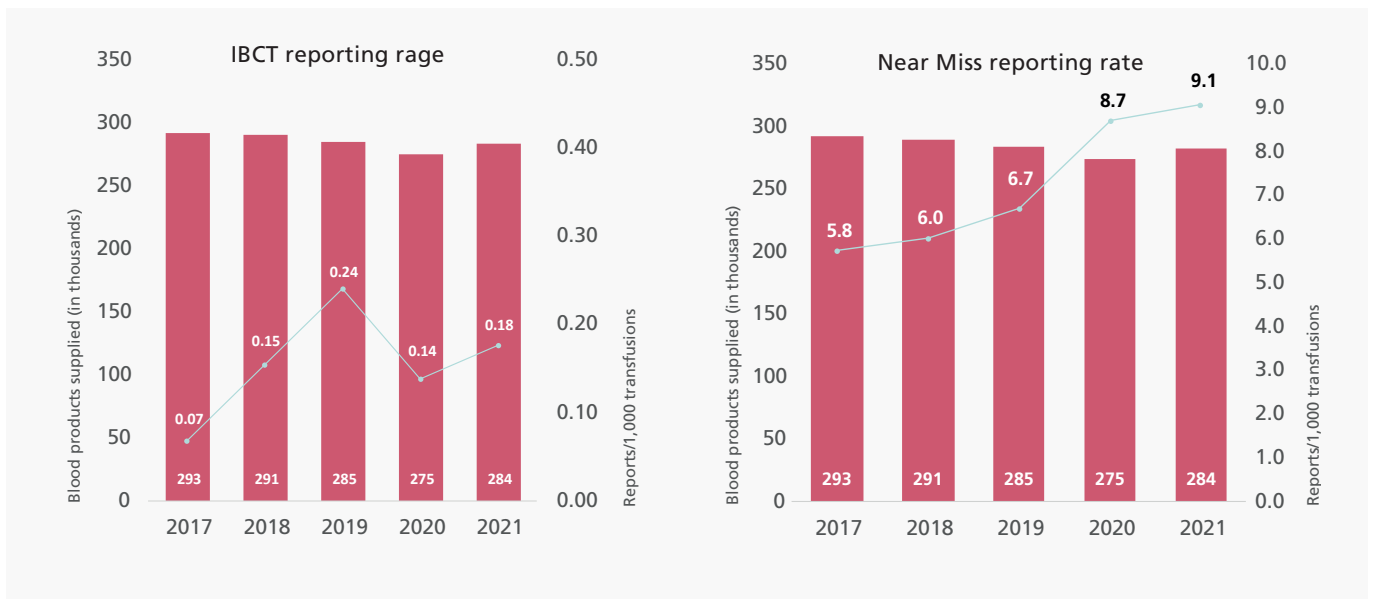
**Avoidable transfusions:** Transfusions in which the indication was incorrect, e.g. due to incorrect laboratory results (such as false low haemoglobin or platelet values), errors in transmitting results or incorrect clinical decisions. The term also covers the avoidable use of emergency products (O RhD neg).

**Delayed transfusions:** Clinically indicated transfusions, which were not given or were given with a relevant delay. These include, for example, the delayed provision of blood products in an emergency situation with relevant delays in patient care (e.g. rescheduling of surgery)

**Over-/under-transfusion:** Transfusion of too large or too small a quantity of a product, e.g. due to incorrect prescription or the malfunction of an infusion pump.

#### Right blood, right patient (RBRP)

Incidents in which the transfusion was correct but there were relevant errors in identifying or prescribing the blood products. These include, for example, damaged or incomplete labelling, a missing patient ID bracelet, a missing official prescription or missing signatures.

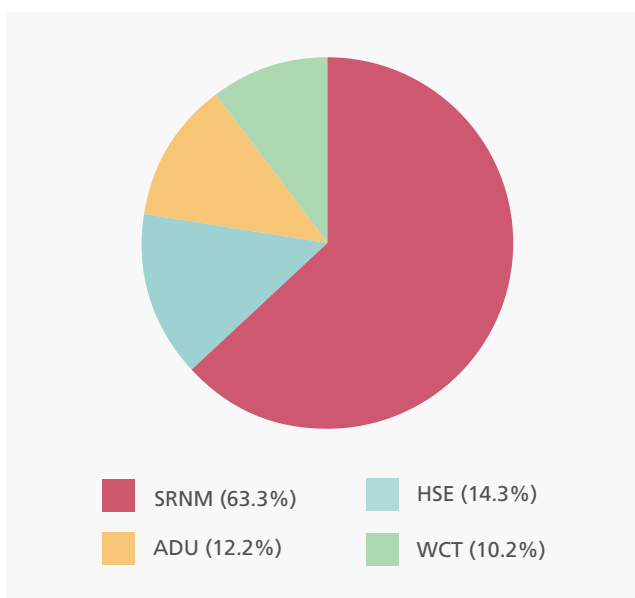


**Abbildung 1:** Melderaten für IBCT und Near Misses

Die Melderate für IBCT blieb im Jahr 2021 im Bereich des Durchschnitts über 5 Jahre von 0,16/1'000. Die Melderate für Near Misses stieg im Jahr 2021 an (9,1 Meldungen pro 1'000 Transfusionen gegenüber 8,7 im Jahr 2020).

Im Jahr 2021 wurden Swissmedic insgesamt 49 IBCT und 2'585 Near Misses gemeldet, was einer Melderate von 0,18/1'000 Transfusionen (IBCT) bzw. von 9,1/1'000 Transfusionen (NM) entspricht. Im Falle

der IBCT war die Melderate damit etwas höher als 2020 (0,14/1'000), blieb aber im Bereich des Durchschnitts über 5 Jahre von 0,16/1'000 Transfusionen (**Abbildung 1**).

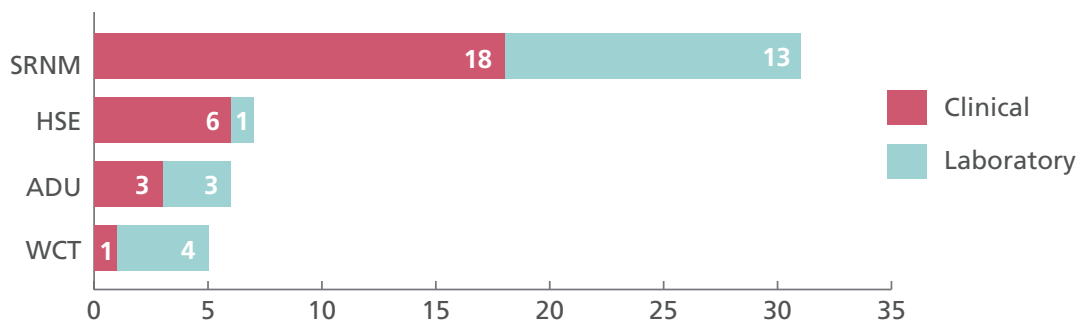


**Abbildung 2:** Im Jahr 2021 gemeldete Fehltransfusionen/IBCT

SRNM sind die Kategorie der Fehltransfusionen/IBCT mit den häufigsten Meldungen.

Innerhalb der IBCT-Unterkategorien entfielen 2021 die meisten Meldungen auf SRNM (n=31; 63,3 %), gefolgt von HSE (n=7, 14,3 %) (**Abbildung 2**). Die meisten SRNM traten bei der Auswahl des Blutprodukts auf (n=26, 84 %) und betrafen am häufigsten eine sogenannte Rhesus-D-Umstellung (Transfusion von Rhesus-D positivem Blut an Rhesus-D negative Patienten oder Patientinnen; n=11, 35 %). Im Jahr 2021 wurden keine ABO-inkompatiblen Transfusionen, aber drei Ereignisse mit nur zufällig ABO-kompatibler Transfusion gemeldet (6 %).

Die Ursache für IBCT (alle Kategorien) war in 56 % der Fälle im klinischen Bereich lokalisiert – mit einer ähnlichen Verteilung in den Unterklassen SRNM und ADU. HSE-Fälle traten überwiegend im klinischen Bereich auf, während die meisten WCT-Fälle durch Fehler im Laborbereich begründet waren (**Abbildung 3**). Die meisten Near Misses ereigneten sich im klinischen Bereich (Vorbereitung und Verabreichung, insgesamt 96 %), wobei 89 % der schwerwiegenden Fehler (z. B. stattgefundenen Verwechslung) auf die klinische Vorbereitung



**Abbildung 3:** Lokalisierung der im Jahr 2021 gemeldeten IBCT  
Lokalisierung von IBCT-auslösenden Ereignissen. Die Zahlen stellen die absolute Anzahl der Meldungen dar.

zurückzuführen waren. Die meisten Fehler wurden im Labor entdeckt (81 % der NM-Meldungen), was die Relevanz der sequentiellen Kontrolle bei jedem Schritt des Transfusionsprozesses zeigt.

Verschiedene Faktoren oder Situationen tragen zum Auftreten von Transfusionsfehlern bei. Die Hälfte der im Jahr 2021 gemeldeten IBCT wurden primär auf menschliches Versagen zurückgeführt (51 %), in den meisten Situationen sind aber begünstigende Faktoren und fehlende Schutzbarrieren beteiligt. Für die fünf gemeldeten WCT-Fälle (falsches Produkt transfundiert) konnten als begünstigende Faktoren identifiziert werden: Notfallsituationen mit temporärer Patientenidentifikation (Nummerncode), Verwechslungen aufgrund von mündlichen Verordnungen sowie Fehler bei der Weitergabe von Informationen (Schnittstellenproblematik: Papier – elektronisch).

### Schlussfolgerung

Die Verbesserung der Transfusionssicherheit ist eines der Hauptziele der Haemovigilance. Ziel der strukturierten Analyse von IBCT und Near Misses ist es, unzureichende Kontrollmechanismen und Fehlerquellen in der Transfusionskette zu identifizieren, um geeignete Massnahmen zur Risikominimierung treffen zu können. Zudem können Beispiele hilfreich sein, um das Bewusstsein für besonders kritische Prozesse zu schärfen. Die Meldung und Auswertung von Transfusionsfehlern ist damit eine Möglichkeit, die Sicherheit von Transfusionen zu erhöhen.

### Literatur

- (1) EDQM, CD-P-TS Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 2020, Council of Europe.
- (2) S Narayan (Ed), D.P., et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group, The 2021 Annual SHOT Report. 2022.
- (3) SHOT, SHOT Definitions 2021. 2021.

## Informationen auf der Webseite von Swissmedic

### Pharmacovigilance im Blickpunkt

Aus Nebenwirkungsmeldungen lernen – Fälle aus der Pharmacovigilance

09.05.2023

Metamizol und Agranulozytose



11.04.2023

Loperamid und absichtliche Überdosierung



08.02.2023

Medikamenten-induzierte Pankreatitis



26.11.2022

Fluorchinolone und Sehnenentzündungen / Sehnenrupturen



21.11.2022

Amiodaron und Hyperthyreose



Erfahren Sie mehr auf unserer Webseite:  
[www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight](http://www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight)

## Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz

24.02.2023

Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen

16'855 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

Die komplette Übersicht finden Sie unter:  
[www.swissmedic.ch/covid-19](http://www.swissmedic.ch/covid-19)



## Healthcare Professional Communication

24.05.2023

### **DHPC – Simponi® (Golimumab)**

Wichtige Änderungen der Hinweise zur Handhabung des Fertigpens

05.05.2023

### **HPC – Becetamol (Propylenglykol)**

Propylenglykolkonzentration bei Anwendung von Becetamol Tropfen übersteigt bei Neugeborenen und Kindern unter 5 Jahren in der empfohlenen Dosierung die definierten Schwellenwerte

13.04.2023

### **DHPC – Simulect (Basiliximabum)**

Wichtige Produkteinformation zu Simulect Injektionspräparat 10 mg und 20 mg

01.03.2023

### **DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib)**

Erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität

09.12.2022

### **DHPC – Mitem 20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung**

Aufhebung der Vorsichtsmassnahme der zusätzlichen Filtration vor Anwendung

## Allgemeine Mitteilungen

17.05.2023

### Betriebsbewilligung der Dr. Heinz Welti AG: Sistierung Betriebsbewilligung am Standort Gebenstorf aufgehoben

Herstell- und Vertriebstätigkeiten am Standort Buben-  
dorf bleiben sistiert

11.05.2023

### Betriebsbewilligung der Amino AG: Herstellung nicht-steriler Arzneimittel am Standort Gebenstorf wieder erlaubt

Betriebsbewilligung der Amino AG: Herstellung  
nicht-steriler Arzneimittel am Standort Gebenstorf wie-  
der erlaubt

01.05.2023

### Anpassung der Wegleitung GMP Konformität ausländischer Hersteller und Formular Deklaration der fachtech- nisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller

Präzisierung der Vorgaben für die Einreichung von Au-  
ditberichten

01.05.2023

### Anpassung der Formulare für die Neuzulassung und die Änderung von Human- und Tierarzneimitteln

Angaben zum Studiendesign und zu den Datenquellen  
von RWE in Gesuchsformularen

21.04.202

### Swissmedic warnt vor Erektionsförderern aus illegalen Bezugsquellen

Mann nach Konsum von illegalen Erektionsförderern  
hospitalisiert - Swissmedic warnt vor Erektionsförderern  
aus illegalen oder unbekanntenen Bezugsquellen

11.04.2023

### Swissmedic genehmigt bivalente Covid-19 Original / Omicron BA.4-5 Auffrischimpfung von Pfizer AG für Per- sonen ab 12 Jahren

Bivalenter Original / Omikron BA.4-5 mRNA-Impfstoff  
(Tozinameran / Famtozinameran) zugelassen

04.04.2023

### Update – Warnung vor vermeintlich pflanzlichen Produkten

Swissmedic warnt dringlich vor der Einnahme von  
Schlankheitsprodukten und anderer vermeintlich natür-  
licher Produkte

31.03.2023

### Zulassungen und Arzneimittelsicherheit Tierarz- neimittel 2022

Der erstmals publizierte Flyer der Abteilung Tierarz-  
neimittel vermittelt eine Übersicht über deren Aktivitäten in  
den letzten 3 Jahren mit Fokus auf das vergangene Jahr.

27.03.2023

### Covid-19-Impfstoffe Comirnaty® der Pfizer AG: Zulas- sung ohne besondere Auflagen genehmigt

Drei Formulierungen (Zulassungsnummern 68225 sowie  
68710 mit 30 und 10 µg/Dosis) für fünf Jahre zugelassen

17.03.2023

### eCTD v4.0 Implementation Guide veröffentlicht

Swissmedic veröffentlicht den Implementation Guide zu  
eCTD v4.0. Das Paket steht nun zum Herunterladen zur  
Verfügung

15.03.2023

### Anpassungen der Vorlagen Patienteninformation für Phytoarzneimittel und Patienteninformation für homöo- pathische und anthroposophische Arzneimittel

Vorlagen aktualisiert sowie besser strukturiert

08.03.2023

### Swissmedic lässt die bivalente Covid-19 Original / Omicron BA.4-5-Auffrischimpfung von Moderna unbe- fristet zu

Spikevax Bivalenter Original / Omikron BA.4-5  
mRNA-Impfstoff für Personen ab 18 Jahren zugelassen

03.03.2023

### **Zulassungen von Komplementär- und Phytoarzneimitteln 2022**

Der vorliegende Bericht vermittelt unter anderem einen Eindruck über die Anzahl der Zulassungen von Komplementär- und Phytoarzneimitteln mit Indikation sowie Komplementärarzneimitteln ohne Indikation im Jahr 2022.

02.03.2023

### **Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2022**

47 Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen zugelassen

01.03.2023

### **Anpassungen der Begleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel**

Die ausführliche Vorlage der Fach- und Patienteninformation für Humanarzneimittel wird abgeschafft

01.03.2023

### **Neue Begleitung Mobile Technologien für Human- und Tierarzneimittel**

Vorgaben zur Verwendung von QR-Codes auf Packmitteln und Arzneimittelinformationen

15.02.2023

### **Anpassung der Begleitung Formale Anforderungen**

Präzisierung der einzureichenden Unterlagen bei Co-Marketing Arzneimitteln; Auflagen werden sammelgesuchsfähig

13.02.2023

### **Public Consultation für ICH Guideline M13 "Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms" in der Schweiz eröffnet**

Swissmedic eröffnet die Public Consultation für Guideline M13 des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH Guidelines) mit Deadline für Kommentare bis 26.05.2023

13.02.2023

### **Gesuche für klinische Versuche mit Arzneimitteln und ATMP ( Advanced Therapy Medicinal Products)**

können ab Frühsommer 2023 über Portal eingereicht werden

10.02.2023

### **Illegale Arzneimittelimporte 2022: Viele beschlagnahmte Sendungen enthalten Erektionsförderer**

Zahl der illegal eingeführten Arzneimittel ist zurückgegangen

01.02.2023

### **Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Varianten**

23.01.2023

### **Gültigkeit von GMP Zertifikaten während der COVID-19 Pandemie**

Aktualisierung der Gültigkeitsdauer von GMP-Zertifikaten der EMA

20.01.2023

### **Strategische Ziele 2023-2026**

Die Strategie 2023-2026 wurde mit anerkannten und in der Praxis bewährten Methoden der Strategieentwicklung erarbeitet.

17.01.2023

### **Klar arbeiten Behörden zusammen**

Es gibt Produkte und Stoffe, die schwierig einzustufen sind – ist beispielsweise ein Produkt mit Hanf oder Hanfextrakten (z.B. ein CBD-Öl) ein Lebensmittel, Heilmittel, Kosmetikum oder eine Chemikalie? Je nachdem, wie die Antwort ausfällt, kommt ein anderes Gesetz zur Anwendung, ist eine andere Behörde zuständig. Ein Fachgremium mit Vertreterinnen und Vertretern verschiedener auch kantonaler Behörden berät regelmässig solche Abgrenzungsfragen.

15.01.2023

### **Anpassung der Begleitung Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG**

Anwendung von Art. 13 HMG für befristete Indikationserweiterungen möglich

15.01.2023

### **Anpassung der Begleitungen Beschleunigtes Zulassungsverfahren und Befristete Zulassung Humanarzneimittel**

Fristverlängerung für die Finalisierung des Entscheidprotokolls. Dokumentenaustausch zum AAA neu über das eGov-Portal möglich

10.01.2023

**Illegale Arzneimittelimporte: Swissmedic warnt vor Abhängigkeitsrisiko durch Schnupfensprays und Abführmittel bei Anwendung über längere Zeit**

Zunahme illegaler Importe von Schnupfensprays und Abführmitteln

01.01.2023

**Anpassung der Wegleitung SwissPAR HMV4**

Teil 5 des Parteiöffentlichen Assessment Reports Clinical Assessment ist nicht Bestandteil des SwissPARs

15.12.2022

**Präzisierung Terminologie bei Kombinationsprodukten (Arzneimittel mit einer Medizinproduktkomponente)**

Aktueller Stand und Revision von Vorgabedokumenten

13.12.2022

**Meldung von vermuteten unerwünschten Wirkungen nach der Impfung gegen Mpox (Affpocken)**

Nebenwirkungsverdachtsfälle können elektronisch gemeldet werden

02.12.2022

**Vigilance der Tierarzneimittel im Jahr 2021**

Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2021

01.12.2022

**Erweiterung Geltungsbereich befristete Zulassungen**

Ab dem 1. Januar 2023 sind auch befristete Indikationserweiterungen möglich

30.11.2022

**Treffen des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**

Wichtige Fortschritte der ICH Expert Working Groups in Incheon, Republik Korea

28.11.2022

**Public Consultation für ICH Guideline M11 "Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP)" in der Schweiz eröffnet**

28.11.2022

**Public Consultation für ICH Guideline Q5A(R2) "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" in der Schweiz eröffnet**

21.11.2022

**Erklärung des Access Consortium über die Berücksichtigung und gegenseitige Anerkennung von Inspektionen zur Guten Herstellungspraxis (GMP)**

Ergebnisse von GMP-Inspektionen unter Access Mitgliedern sollen stärker berücksichtigt und gegenseitig anerkannt werden

Die komplette Liste finden Sie unter:  
[www.swissmedic.ch/updates](http://www.swissmedic.ch/updates)









Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Abteilung Arzneimittelsicherheit  
Hallerstrasse 7  
3012 Bern  
Schweiz  
[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)