

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Semaglutid** (Ozempic, Novo Nordisk) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 2/2018)
- **Burosumab** (Crysvita, Kyowa Kirin) bei familiärer Hypophosphatämie (siehe Notizen Nr. 2/2018)

Zulassungsempfehlung für Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg, Pfizer): Das Immunkonjugat aus einem rekombinanten humanisierten CD33-Antikörper und dem bakteriellen Toxin Calicheamicin soll in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für die Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit bislang unbehandelter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen werden, ausgenommen ist die akute promyelozytische Leukämie (APL).
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungsempfehlung für Glibenclamid als Suspension (Amlidia, Ammtek): Das orale Antidiabetikum soll in Form einer Suspension als Orphan Drug zugelassen werden für die Behandlung von Neugeborenen und Kindern mit neonatalem Diabetes mellitus.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungsempfehlung für Peramivir (Alpivab, Biocryst UK): Der Neuraminidase-Hemmer soll zugelassen werden zur parenteralen Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren. Die Applikation erfolgt einmalig intravenös.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Anakinra (Kineret, Swedish Orphan Biovitrum) *empfohlen*: Der Interleukin-Inhibitor soll künftig bei Patienten ab einem Alter von 8 Monaten mit Still-Krankheit, einschließlich systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) und Adult-Onset Still's Disease (AOSD) mit systemischen Zeichen, die auf eine moderate bis hohe Krank-

heitsaktivität hinweisen, eingesetzt werden können oder bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität nach Behandlung mit NSAR oder Glucocorticoiden. Außerdem soll die Kontraindikation schwere Nierenfunktionsstörung entfallen.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Bosutinib (Bosulif, Pfizer) *empfohlen*: Der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) soll künftig für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase eingesetzt werden können. Bisher sollten die Patienten mit mindestens einem TKI vorbehandelt worden sein und eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sein.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Denosumab (Xgeva, Amgen) *empfohlen*: Der RANKL-Antikörper soll zur Prävention skelettaler Ereignisse bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen, die den Knochen einschließen, eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Eisen(III)-maltol (Feracru, Shield) *empfohlen*: Die Eisenzubereitung zur oralen Anwendung soll künftig bei allen Erwachsenen mit Eisenmangel eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen begrenzt.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Olaparib (Lynparza, AstraZeneca) *empfohlen*: Der PARP (Poly[Adenosindiphosphat-Ribose]-Polymerase)-Hemmer wird in neuen Dosierungen als Tablette mit 100 mg und 150 mg zur Verfügung stehen, die in Monotherapie angewendet werden sollen zur Erhaltungstherapie von Frauen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). Das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Peritonealkarzinoms. Bisher war die Anwendung auf Patienten mit Tumoren mit BRCA-Mutation begrenzt.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Zulassungserweiterung für Raltegravir (Isentress, MSD) *empfohlen*: Der Integrase-Inhibitor soll künftig bei Patienten aller Altersklassen, auch Neugeborenen, eingesetzt werden können, bisher konnten Patienten ab einem Alter von 4 Wochen behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 22.2.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Apalutamid (Erleada, Janssen). Das steroidale Antiandrogen wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

Mitteilung der FDA vom 14.2.2018

Zulassung für Durvalumab (Imfinzi, Astra Zeneca): Der PD-L1-Inhibitor (Programmed Death Ligand 1) wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten mit nicht operablem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) im Stadium III, deren Tumor nach Platin-basierter Chemo- und Radiotherapie nicht weiter fortgeschritten ist.

Mitteilung der FDA vom 16.2.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Empfehlung des PRAC zur Marktrücknahme von **Flupirtin** (z. B. Katadolon, Teva): Das PRAC kam nach abgeschlossenem Risikobewertungsverfahren zu dem Ergebnis, dass die 2013 eingeführten Maßnahmen (begrenzte Einnahmedauer, wöchentliche Kontrolle der Leberwerte) in der klinischen Praxis nicht ausreichend umgesetzt wurden und weiterhin Fälle von schweren Leberschäden einschließlich Lebersversagen auftreten. Das PRAC konnte keine Maßnahmen identifizieren, die zu einer besseren Beachtung der bisherigen Maßnahmen führen würden und so das Risiko von Leberschäden senken. Daher überwiege das Risiko den zu erwartenden Nutzen und die Rücknahme der Marktzulassungen wird empfohlen, zumal therapeutische Alternativen verfügbar sind.

AkdÄ Drug Safety Mail 06–2018 vom 9.2.2018

Rote-Hand-Brief zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure wegen Anpassung der Empfehlungen zur Kontrazeption: Daten zu Schwangerschaften, bei denen der Vater Arzneimittel mit Mycophenolat angewendet hat, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten/Missbildungen hin. Da beide Wirkstoffe genotoxisch sind, kann ein Risiko jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

- Bei Behandlung von Männern sollte während der Therapie und für mindestens 90 Tage nach Beendigung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Die frühere Empfehlung, dass männliche Patienten zusätzlich zur hochwirksamen Verhütung der Partnerin Kondome verwenden sollen, wurde gestrichen.
- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn, während und für sechs Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten. Unverändert kontraindiziert bleibt Mycophenolat, wenn keine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird, sowie in der Schwangerschaft, außer es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung.

AkdÄ Drug Safety Mail 06–2018 vom 8.2.2018

Rote-Hand-Brief zu Obeticholsäure (Ocaliva, Intercept) zur Dosierung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Leberfunktion: Der Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist (modifizierte Gallensäure) ist zugelassen zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) bei Erwachsenen in Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) oder als Monotherapie, wenn UDCA nicht toleriert wird. Der Zulassungsinhaber informiert über schwere Leberschäden und Todesfälle bei Patienten mit (mittel)schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei denen Obeticholsäure häufiger eingenommen wurde als empfohlen. Unerwünschte Reaktionen der Leber traten sowohl in der Anfangszeit als auch nach mehreren Monaten auf. Das höchste Risiko besteht bei eingeschränkter Leberfunktion mit Zirrhose oder erhöhten Bilirubinwerten.

- Vor Beginn der Behandlung muss der Leberstatus des Patienten bekannt sein.
- Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion muss die Dosis angepasst werden (siehe www.akdae.de).
- Patienten müssen durch Labortests und klinische Bewertung hinsichtlich eines Fortschreitens der PBC überwacht werden. Ggf. ist eine Dosisanpassung erforderlich.
- Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Dekompensation der Leber müssen engmaschiger überwacht werden, ebenso wie Patienten, bei denen Laborbefunde auf eine Verschlechterung der Leberfunktion oder eine Progression zur Zirrhose hinweisen.
- Wenn Patienten in ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium eintreten, müssen die Intervalle zwischen den Einzeldosen verlängert werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 09–2018 vom 9.2.2018

Information des BfArM zu Ulipristalacetat 5 mg Tabletten (Esmya, Gedeon Richter) wegen Maßnahmen zum Schutz vor Leberschäden: Ulipristalacetat 5 mg wird angewendet zur Behandlung von Uterusmyomen. Es bindet an Progesteron-Rezeptoren und hemmt dadurch die wachstumsfördernden Effekte von Progesteron auf die Myome. Aufgrund von Berichten über schwerwiegende Leberschäden einschließlich Lebersversagen mit notwendiger Transplantation wird derzeit das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch das PRAC neu bewertet. Es werden folgende *vorläufige Empfehlungen* gegeben:

- Es sollen keine neuen Patientinnen auf Esmya eingestellt oder neue Therapieintervalle begonnen werden.
- Leberfunktionstests sind mindestens einmal pro Monat durchzuführen bzw. bei Anzeichen oder Symptomen eines möglichen Leberschadens (wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Anorexie, Asthenie, Gelbsucht) sind unverzüglich die Transaminasen zu überprüfen. Überschreiten die Transaminasenspiegel den oberen Normwert um mehr als

das Zweifache, müssen die Therapie beendet und die Patientin engmaschig beobachtet werden. Leberfunktions-tests sollten zwei bis vier Wochen nach Therapieende wiederholt werden.

- Patientinnen sollen auf Anzeichen und Symptome von Leberschäden hingewiesen werden.

Ulipristalacetat 30 mg (ellaOne) ist als Notfallkontrazeptivum zugelassen. In dieser Indikation sind bislang keine schweren Leberschädigungen berichtet worden, daher gibt es diesbezüglich keine Sicherheitsbedenken. AkdÄ Drug Safety Mail 07–2018 vom 9.2.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Carfilzomib (Kyprolis, Amgen GmbH) bei Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben: In Kombination mit *Lenalidomid und Dexamethason*

- bei Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*
- bei Patienten, die 65 Jahre und älter sind, besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Für die Kombination *nur mit Dexamethason* besteht ein Hinweis auf einen *geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.2.2018

Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag) bei Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben: In Kombination mit *Lenalidomid und Dexamethason* bzw. *Bortezomib und Dexamethason* besteht ein *Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Für die *Monotherapie* ist *kein Zusatznutzen* belegt. Mitteilung des IQWiG vom 15.2.2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild) bei dem neuen Anwendungsgebiet „*Jugendliche (12 bis 17 Jahre), die mit HIV-1 infiziert*“: Da keine Studiendaten vorliegen, ist ein *Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 15.2.2018

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi, Gilead) bei chronischer Hepatitis C: Nach *Prüfen eines Addendums* sieht das IQWiG bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen behandelt wurden mit CHC-Genotyp 3 ohne Zirrhose, einen *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal geringen Zusatznutzen*. In allen übrigen 12 Fragestellungen bleibt das Fazit unverändert: „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

Mitteilung des IQWiG vom 15.2.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Carfilzomib bei vorbehandeltem multiplen Myelom nach Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Grenze für Orphan Drugs: Sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Kombination mit Dexamethason alleine besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

G-BA-Beschluss vom 15.2.2018

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Daratumumab bei dem neuen Anwendungsgebiet „Multiples Myelom nach mindestens einer Vortherapie“ nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze eine Orphan Drugs:

- In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
- Als Monotherapie ist *kein Zusatznutzen* belegt.

G-BA-Beschluss vom 15.2.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni, Gilead) bei *Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C*:

- Bei therapienaiven (ggü. Ribavirin plus Peginterferon alfa) bzw. bei vorbehandelten Jugendlichen (ggü. Best-Supportive-Care [BSC]) mit Genotypen 1, 4, 5 oder 6 besteht ein *Anhaltspunkt für*

einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- Bei therapienaiven (ggü. Ribavirin plus Peginterferon alfa) mit kompensierter Zirrhose bzw. bei vorbehandelten Jugendlichen (ggü. BSC) mit Genotyp 3 ist *kein Zusatznutzen* belegt.

G-BA-Beschluss vom 15.2.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sarilumab (Kevzara, Sanofi-Aventis) in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, bzw. als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder ungeeignet ist:

- Bei Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung ansprachen oder diese nicht vertragen haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Bei „bDMARD-naiven“ Patienten (biotechnologisch hergestellt, z. B. Adalimumab), für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD angezeigt ist, besteht für eine *Monotherapie mit Sarilumab* ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Für die *Kombination mit MTX* ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 15.2.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi, Gilead) bei chronischer Hepatitis C: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 15.2.2018

Für folgende Arzneimittel wurde eine *erneute Nutzenbewertung* beschlossen:

- **Insulin degludec** (Tresiba, Novo Nordisk) bei Diabetes mellitus
- **Lixisenatid** (Lyxumia, Sanofi-Aventis) bei Diabetes mellitus Typ 2

Bettina Christine Martini, Legau