

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Ocrelizumab** (Ocrevus, Roche) bei multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 1/2018)
- **Rurioctocog alfa pegol** (Adynovi, Baxalta Innovations) bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 1/2018)

Zulassungsempfehlung für Emicizumab (Hemlibra, Roche): Der humanisierte monoklonale bispezifische Antikörper soll zugelassen werden zur Prävention von Blutungen bei Patienten jeder Altersstufe mit Hämophilie A, die bereits neutralisierende Faktor-VIII-Inhibitoren entwickelt haben. Diese entstehen bei etwa 30 % der Patienten mit Hämophilie A nach einigen Jahren der Substitutionstherapie mit Faktor VIII, da das Immunsystem den Faktor VIII als fremd erkennt; somit gerät die Blutungsstillung außer Kontrolle. Emicizumab imitiert die Wirkung von Faktor VIII und wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Bisher erhielten die Betroffenen Faktor VII oder Prothrombin-komplexe, die den Faktor VIII „umgehen“, was jedoch suboptimal wirksam ist und häufige Infusionen erfordert. Emicizumab ist das erste Präparat nach 20 Jahren, das in dieser Indikation eingesetzt werden kann – es wird von der EMA daher in einem beschleunigten Verfahren behandelt („accelerated assessment procedure“). Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Zulassungsempfehlung für Ertugliflozin, Ertugliflozin/Metformin und Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglatro, Segluromet, Steglujan, MSD): Der SGLT-2-Hemmer soll zugelassen werden zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit Ernährungsumstellung und Bewegung bei Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2. Ertugliflozin kann als Monotherapie eingesetzt werden, wenn Metformin nicht angewendet werden kann. Ebenso kann das neue orale Antidiabetikum in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien angewendet werden.

Die Wirkung beruht auf einer Hemmung des humanen Natrium-Glucose-Co-Transporters-2 (SGLT2) in der Niere, wodurch die Glucose-Rückresorption in der Niere reduziert und die Glucoseausscheidung im Urin erhöht wird. Die Kombinationen können eingesetzt werden, wenn die Patienten mit Metformin in maximaler Dosierung und anderen Antidiabetika nicht ausreichend eingestellt werden können, sowie bei Patienten, die die Wirkstoffe bereits separat erhalten. Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Zulassungsempfehlung für Herpes-Zoster-Impfstoff (Shingrix, Glaxo SmithKline): Der rekombinante adjuvante Impfstoff soll zugelassen werden zur Prävention von Herpes Zoster und post-herpetischer Neuralgie bei Erwachsenen ab 50 Jahren. Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Zulassungsempfehlung für Velmanase alfa (Lamzede, Chiesi Farmaceutici): Die Enzymersatztherapie soll eingesetzt werden zur Behandlung nicht-neurologischer Manifestationen bei Kindern und erwachsenen Patienten mit leichter bis moderater Alpha-Mannosidose, einer seltenen genetischen Störung. Das Enzym Alpha-Mannosidase steuert den Abbau von Mannose-haltigen Oligosacchariden und verhindert so deren Ablagerung in verschiedenen Geweben des Körpers. Allerdings kann es die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, somit sind keine Verbesserungen auf durch die Erkrankung bedingte neurologische Defizite zu erwarten. Alpha-Mannosidose ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, das Präparat hat „Orphan-Drug-Status“. Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Zulassungserweiterung für Fluticasonfuroat/Vilanterol (Relvar Ellipta, Revinty Ellipta, Glaxo Group) *empfohlen*: Zukünftig kann die Kombination aus selektivem Beta-2-Adrenozeptor-Agonist und Glucocorticoid auch eingesetzt werden bei Patienten ab 12 Jahren mit Asthma bronchiale, die bereits adäquat mit einem inhalierba-

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.

ren Glucocorticoid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten eingestellt sind. Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Zulassungserweiterung für humanes normales Immunglobulin (Ig) (Hizentra, CSL Behring) *empfohlen*: Das humane Immunglobulin soll zukünftig auch als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit i. v. Ig bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Keine Zulassungsempfehlung für Enclo-mifen (geplanter Handelsname EnCyzix, Renable Pharma): Vorgesehen war das Hormonpräparat zur Therapie des hypogonadotropen Hypogonadismus beim Mann, welcher durch Testosteronmangel zu einer Schwäche der Knochen, Gewichtszunahme, Impotenz und einem Mangel an Libido führen kann. Hauptkritikpunkt des CHMP war, dass in den Studien zwar eine Testosteronerhöhung, nicht aber eine Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen wurde.
Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Keine Zulassungserweiterung für Idebenon (Raxone, Santhera Pharmaceuticals) *empfohlen*: Idebenon wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.
Eine Zulassungserweiterung bei Muskeldystrophie Duchenne zur Verbesserung der Atmungskapazität kann nach Ansicht des CHMP derzeit nicht erfolgen, weil die Datenlage nicht ausreichend ist.
Mitteilung der EMA vom 26.1.2018

Widerruf der Zulassung für Hydroxyethylstärke-(HES)-Lösungen *empfohlen*: Bei schwer kranken Patienten oder Sepsis-Patienten kann durch HES-Lösungen die Nierenfunktion verschlechtert und die Sterblichkeit erhöht werden. Die Empfehlung basiert auf zwei Studien zur Anwendung von HES-Lösungen sowie weiteren Daten, die bereits im Jahr 2013 zu einer Einschränkung der Anwendung von HES-Lösungen geführt hatten.
Mitteilung der EMA vom 12. Januar 2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Angiotensin II zur intravenösen Gabe (Giapreza, La Jolla): Das Notfallmedikament wurde zugelassen zur Erhöhung des Blutdrucks bei Erwachsenen mit septischem Schock oder Schock aufgrund einer anderen Ursache mit Blutdruckabfall. Zusätzlich ist eine Thromboseprophylaxe indiziert, da Angiotensin II Blutgerinnsel in Arterien und Venen mit schwerwiegenden Folgen verursachen kann.
Mitteilung der FDA vom 21.12.2017

Zulassung für Lutetium Lu 177 dotatate (Lutathera, Advanced Accelerator Application): Die Radio-Liganden-Therapie wird angewendet als Infusion für die Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen (GEP NET) Tumoren. Lutetium (¹⁷⁷Lu) Oxodotreotid ist ein radioaktiv markiertes Peptid, das eine hohe Affinität für Subtyp-2-Somatostatin-Rezeptoren hat, die besonders auf Tumorzellen präsent sind.
Mitteilung der FDA vom 26.12.2017

Zulassungserweiterung für Olaparib (Lynparza, AstraZeneca): Der PARP(poly ADP-ribose polymerase)-Hemmer wurde zugelassen bei metastasiertem Mammakarzinom mit spezifischer genetischer Mutation (BRCA-Mutation) – ein entsprechender genetischer Test, „BRCA-Analysis CDx“ ist ebenfalls von der FDA zugelassen.
In Deutschland wird Olaparib bisher als Monotherapie für die Erhaltung bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet.
Mitteilung der FDA vom 12.1.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln wegen Ablagerungen

von Gadolinium (Gd) im Gehirn unter der intravenösen Anwendung: In Abstimmung mit der EMA und dem BfArM informieren die betroffenen Zulassungsinhaber mit einem Rote-Hand-Brief über risikominimierende Maßnahmen:

- Die EMA hat bestätigt, dass sich nach Anwendung von Gd-haltigen Kontrastmitteln geringe Mengen Gd im Gehirn ablagern
 - Mit linearen Gd-haltigen Kontrastmitteln wurden mehr Ablagerungen im Gehirn beobachtet als mit makrozyklischen
 - Bisher gibt es keine Hinweise für eine Schädigung der Patienten durch die Gd-Ablagerung im Gehirn
 - Da die langfristigen Risiken einer Gd-Ablagerung im Gehirn unbekannt sind, empfahl die EMA das Ruhen der Zulassungen für intravenöse lineare Gd-haltige Kontrastmittel: Magnevist (Gadopentetsäure, i. v.), Omniscan (Gadodiamid), Optimark (Gadoversetamid) sowie generische Produkte
 - Verfügbar bleiben – jedoch nur zur Magnetresonanztomographie(MRT)-Bildgebung der Leber – die linearen Wirkstoffe Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (Multihance)
 - Das lineare Kontrastmittel mit dem Wirkstoff Gadopentetsäure (Magnevist) wird verfügbar bleiben, aber nur noch zur intraartikulären Anwendung
 - Makrozyklische Gd-haltige Kontrastmittel bleiben weiterhin verfügbar
- Gd-haltige Kontrastmittel sollten nur dann angewendet werden, wenn essenzielle diagnostische Informationen mit einer MRT ohne Kontrastverstärkung nicht gewonnen werden können. Es sollte immer die niedrigste Dosis gemäß Fachinformation verwendet werden, die eine ausreichende Kontrastverstärkung liefert. In Deutschland ist das Ruhen der Zulassungen bis zum 28. Februar 2018 umzusetzen. Die Produktinformationen der Produkte, deren Zulassungsstatus aufrechterhalten bleibt, werden aktualisiert.
AkdÄ Drug Safety Mail 02–2018 vom 11.1.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Atezolizumab (Tecentriq, Roche Pharma) bei Erwachsenen mit

- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie:
 - Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist: Es besteht ein Hinweis auf einen *erheblichen* (PD-L1 hoch) bzw. *nicht quantifizierbaren* (PD-L1 niedrig) Zusatznutzen.
 - Bei andere Patienten: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom:
 - Als *Erstlinientherapie* bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind: Die Datenlage ist unzureichend, folglich ist ein *Zusatznutzen* gegenüber Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes *nicht belegt.*
 - Als *Zweitlinientherapie* nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2018

Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) gerichteter Therapie (Neubewertung nach Ablauf der Befristung und Vorlage eines Addendums). Es wurde ein Vorteil beim Gesamtüberleben, aber Nachteile bei den Nebenwirkungen gesehen, sodass sich insgesamt ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* ergibt.

Mitteilung des IQWiG vom 15.1.2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Symtuza, Janssen-Cilag) bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mit HIV-1 infiziert sind:

- Bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* gegenüber der Vergleichstherapie.
- Weitere Indikationen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2018

Dimethylfumarat (Skilarence, Almirall Hermal) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen: Mangels geeigneter Studien-daten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2018

Nonacog beta pegol (Refixia, NovoNordisk) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei mindestens 12-jährigen Patienten mit Hämophilie B: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt,* da keine relevanten Daten vorgelegt werden konnten.

Mitteilung des IQWiG vom 1.2.2018

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Sovaldi, Gilead Sciences) bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 2 oder 3:

- Bei vorbehandelten Jugendlichen besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
- Bei therapienaiven Jugendlichen ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 15.1.2018

Tivozanib (Fotivda, EUSA Pharma) bei Nierenzellkarzinom: Mangels verwertbarer Studiendaten ist ein *Zusatznutzen weder für die Erstlinientherapie noch bei Krankheitsprogression nach Zytokintherapie belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.2.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Ceritinib (Zykadia, Novartis) bei dem *neuen Anwendungsgebiet* „Monotherapie zur Erstlinienbehandlung

des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC“: Im Vergleich zu Crizotinib ist ein *Zusatznutzen nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 1/2018).

G-BA-Beschluss vom 18.1.2018

Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Vilanterol (Relvar Ellipta, GlaxoSmithKline) bei Asthma bronchiale stattgegeben.

G-BA-Beschluss vom 18.1.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret, AbbVie) bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 1/2018).

G-BA-Beschluss vom 18.1.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa, Pfizer) als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, wobei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eine vorhergehende erfolgreiche Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor aufweisen sollten. Als Arzneimittel, das zugelassen wurde zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als *belegt*. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stuft das *Ausmaß des Zusatznutzens als gering* ein.

G-BA-Beschluss vom 18.1.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Saxagliptin/Metformin (Komboglyze, AstraZeneca) bei dem *neuen Anwendungsgebiet* „in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin und Sulfonylharnstoff“: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 1/2018).

G-BA-Beschluss vom 18.1.2018

Bettina Christine Martini, Legau