

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

### Zulassung erfolgt für

- **Cefiderocol** (Fetcroja, Shionogi) bei Infektion durch gramnegative aerobe Erreger, für die nur begrenzte Therapiemöglichkeiten verfügbar sind (siehe Notizen Nr. 4/2020)
- **Onasemnogen abeparvovec** (Zolgensma, AveXis, Novartis) bei 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie mit bestimmten Gen-Mutationen (siehe Notizen Nr. 5/2020)

**Zulassungsempfehlung für Alpelisib** (Piqray, Novartis): Der  $\alpha$ -spezifische Klasse-I-Phosphatidylinositol-3-kinase-Inhibitor (PI3K $\alpha$ ) soll angewendet werden in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach alleiniger endokriner Therapie.  
Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungsempfehlung für Bulevirtid** (Hepcludex, MYR GmbH): Das Virustatikum soll angewendet werden zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-delta-Virus (HDV)-Infektion bei Plasma-(oder Serum-)HDV-RNA-positiven erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung.  
Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungsempfehlung für Ebola-Vakzine** (Zabdeno, Mvabea, Janssen-Cilag): Die beiden Impfstoffe sollen jeweils als Teil des Zabdeno-Mvabea-Impfprogramms zugelassen werden. Angewendet werden können die Impfstoffe bei Personen ab einem Alter von einem Jahr zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von Krankheiten, die durch das Ebola-Virus (Zaire Ebolavirus-Spezies) verursacht werden. Dabei muss die Anwendung in

Übereinstimmung mit den offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.  
Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungsempfehlung für Entrectinib** (Rozlytrek, Roche): Der Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK) soll zugelassen werden als Monotherapie:

- *Bei soliden Tumoren* bei Patienten ab 12 Jahren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion exprimieren und wenn die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist oder wenn eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Zudem sollen die Patienten noch keinen NTRK-Hemmer erhalten haben und es stehen keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.
- Bei ROS1-positivem, fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit ROS1-Inhibitoren behandelt wurden.

Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungsempfehlung für Lefamulin** (Xenleta, Nabriva Therapeutics): Das Pleuramutilin-Antibiotikum soll eingesetzt werden zur Behandlung ambulant erworbener Pneumonien (CAP) bei Erwachsenen, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise bei CAP empfohlen werden, nicht infrage kommen oder wenn diese nicht wirksam waren.  
Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungserweiterung für Olaparib** (Lynparza, AstraZeneca) *empfohlen*: Der PARP-Hemmer soll zukünftig auch als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas (mit BRCA1/2-Mutation) eingesetzt werden, wenn die Erkrankung mindestens 16 Wochen nach Platin-basierter Chemotherapie als First-Line-Therapie nicht fortgeschritten ist.  
Bisher wurde Olaparib bei Brust- und Ovarialkarzinom eingesetzt.  
Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

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](http://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](http://www.fda.gov)

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

#### BfArM [www.bfarm.de](http://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](http://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](http://www.iqwig.de)

#### G-BA [www.g-ba.de](http://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.

**Zulassungserweiterung für Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Die Anwendung des Kinase-Hemmers soll ausgeweitet werden zur Behandlung

## Notizen

von Erwachsenen mit anderen chronisch fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen mit progressivem Verlauf. Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungserweiterung für Tedizolidphosphat** (Sivextro, MSD) *empfohlen*: Das Antibiotikum kann zukünftig auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden zur Therapie bakterieller Haut- und Hautstrukturinfektionen. Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

**Zulassungserweiterung für Ixekizumab** (Taltz, Eli Lilly) *empfohlen*: Der Interleukin-17A-Inhibitor kann zukünftig auch bei pädiatrischen Patienten, die mindestens 6 Jahre alt sind und ein Körpergewicht von 25 kg haben sowie bei Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis eingesetzt werden, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Bisher wird der monoklonale Antikörper bei Plaque-Psoriasis bereits bei Erwachsenen eingesetzt sowie bei Psoriasisarthritis. Mitteilung der EMA vom 28.5.2020

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für intravenöses Präparat mit dem Wirkstoff Artesunat** (Firma Amivas): Das Malariamittel wurde zugelassen zur Therapie schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern. Im Anschluss muss eine vollständige orale Malariatherapie erfolgen. Mitteilung der FDA vom 26.5.2020

**Zulassung für Capmatinib** (Tabrecta, Novartis): Der Tyrosinkinasehemmer wurde zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC, bei denen sogenannte MET-Exon-14-Skiping-Mutationen nachweisbar sind. Der selektive reversible Inhibitor der MET-Tyrosinkinase ist die erste zugelassene Behandlung für NSCLC mit MET-Exon-14-Skiping-Mutation. Mitteilung der FDA vom 6.5.2020

**Zulassung für Dapagliflozin** (Farxiga, AstraZeneca): Der SGLT-2-Inhibitor, der bisher in den USA bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird, wurde nun bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction zugelassen, um kardiovaskuläre Todesfälle und Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz zu reduzieren. Mitteilung der FDA vom 5.5.2020

**Zulassung für Ripretinib** (Qinlock, Deciphera Pharmaceuticals): Der Kinasehemmer wurde zugelassen als Viertlinienbehandlung bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Die Patienten sollen bereits drei andere Kinasehemmer erhalten haben, einschließlich Imatinib. Mitteilung der FDA vom 15.5.2020

**Zulassung für Selpercatinib** (Retevmo, Loxo Oncology/Eli Lilly): Der oral verfügbare spezifische Kinaseinhibitor kann eingesetzt werden bei metastasiertem NSCLC, fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom und anderen Schilddrüsenkrebsformen. Voraussetzung ist der Nachweis einer genetischen RET(rearranged during transfection)-Veränderung (RET-fusionspositiv). Mitteilung der FDA vom 8.5.2020

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt: Methämoglobinämie nach Überdosierung von Emla-Creme bei einem Säugling („Aus Fehlern lernen“)**: Die AkdÄ berichtet über einen sieben Monate alten Jungen, der eine Überdosis einer Lidocain- und Prilocain-haltigen Emla-Creme erhalten hat, die von den Eltern statt Panthenol zur regelmäßigen Wundpflege nach Zirkumzision aufgetragen wurde. Der Junge entwickelte eine Methämoglobinämie und musste stationär behandelt werden. Die Empfehlungen zur Dosierung von Emla-Creme sollten vor allem bei jungen Kindern eingehalten werden. Die An-

wendung auf der Haut und Schleimhaut im Genitalbereich sowie nach Auffassung der AkdÄ auch die Anwendung bei Säuglingen unter drei Monaten sollte nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Um das Risiko von Überdosierungen möglichst gering zu halten, sollten Patienten und ggf. deren Betreuungspersonen hierüber aufgeklärt und nach Möglichkeit die kleinste, medizinisch sinnvolle Packungsgröße verordnet bzw. abgegeben werden. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 30 vom 11.05.2020

**Rote-Hand-Brief zu Brivudin** aufgrund potenziell tödlicher Toxizität von Fluoropyrimidinen bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig mit oder innerhalb von vier Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin: Eine Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Fluorouracil [5-FU], Capecitabin, Tegafur, Flucytosin) kann potenziell tödliche Folgen haben.

- Nach einer Behandlung mit Brivudin muss mindestens vier Wochen gewartet werden, bevor eine Behandlung mit Fluoropyrimidinen begonnen werden kann.
- Brivudin ist kontraindiziert kurz nach, während sowie vier Wochen vor geplanter onkologischer Behandlung mit Fluoropyrimidinen (einschließlich topischer Präparate) sowie kurz nach und während einer antimykotischen Therapie mit Flucytosin.
- Brivudin ist kontraindiziert bei immungeschwächten Patienten (z. B. unter/nach Chemotherapie, bei immunsuppressiver Behandlung).

Das Virustatikum Brivudin wird zur Behandlung von Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen eingesetzt. Fluoropyrimidine sind antineoplastisch (z. B. 5-FU und dessen Prodrugs Capecitabin und Tegafur) bzw. antimykotisch (Flucytosin) wirksam. Brivudin hemmt das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), das Pyrimidin-basierte Arzneimittel verstoffwechselt. Die gleichzeitige Gabe von Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen kann zur Akkumulation und

## Notizen

verstärkten Toxizität führen. Kürzlich gab das BfArM Empfehlungen zur DPD-Testung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Fluoropyrimidinen.

Die Produktinformation sowie die Umverpackung Brivudin-haltiger Arzneimittel werden überarbeitet. Ferner werden eine Patientenkarte sowie eine Checkliste für Ärzte bereitgestellt.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 31 vom 12.05.2020

**Information des BfArM zur Hormonersatztherapie:** Im Zusammenhang mit der Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) bei Wechseljahresbeschwerden ist seit Langem ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bekannt. Nach einer neuerlichen Überprüfung empfiehlt der PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittel-Agentur) eine Aktualisierung der Produktinformationen, um den gegenwärtigen Kenntnisstand abzubilden.

Die empfohlenen Änderungen basieren auf Studiendaten, die das erhöhte Brustkrebsrisiko bestätigen. Die Daten zeigen ferner, dass bei Anwendung einer HRT über mehr als fünf Jahre das Risiko nach Absetzen noch zehn Jahre oder länger erhöht sein kann.

Eine HRT zur Behandlung von Symptomen der Wechseljahre sollte in der niedrigsten möglichen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden. Die Patientinnen sollten sich gemäß aktuellen Empfehlungen regelmäßig untersuchen lassen und bei Veränderungen der Brüste ärztliche Hilfe suchen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 33 vom 23.05.2020

## Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Belimumab** (Benlysta, GSK) bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Aufgrund neuer Informationen aus dem Stellungnahme-

verfahren besteht nunmehr ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 14.5.2020

**Daratumumab** (Darzalex, Janssen-Cilag) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation *nicht* geeignet ist: *Negative Effekte wiegen positive Effekte auf, sodass ein Zusatznutzen nicht belegt ist*.

Mitteilung des IQWiG vom 14.5.2020

**Daratumumab** (Darzalex, Janssen-Cilag) in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 14.5.2020

**Neratinib** (Nerlynx, Pierre Fabre) als erweiterte adjuvante Behandlung bei hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in frühem Stadium, wenn eine vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist: Aufgrund neuer Informationen aus dem Stellungnahmeverfahren besteht nunmehr ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 14.5.2020

**Ramucirumab** (Cyramza, Eli Lilly) in Kombination mit Erlotinib bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geringeren Nutzen; bei anderen EGFR-Mutationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 14.5.2020

**Siponimod** (Mayzen, Novartis Pharma) bei Erwachsenen mit sekundär progre-

## Nutzenbewertung des IQWiG

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- „Anhaltspunkt“: schwächste Aussagesicherheit
- „Hinweis“: mittlere Aussagesicherheit
- „Beleg“: höchste Aussagesicherheit

### Ausmaß des Zusatznutzens

- „gering“: niedrigstes Ausmaß
- „beträchtlich“: mittleres Ausmaß
- „erheblich“: höchstmögliches Ausmaß

[Quelle: <https://www.iqwig.de/>]

dienter multipler Sklerose mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. *Ein Zusatznutzen ist weder für Betroffene mit noch für solche ohne aufgesetzte Schübe belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 4.5.2020

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Avelumab** (Bavencio, Merck Serono) in Kombination mit **Axitinib** als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC):*

- Bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ist ein *Zusatznutzen nicht belegt (gegenüber Sunitinib)*.
- Bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (gegenüber Sunitinib)*.

(siehe Notizen Nr. 5/2020)

Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Belimumab** (Benlysta, GSK) als Zusatztherapie bei Patienten von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen:*

## Notizen

Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Betibeglogene Autotemcel** (Zynteglo, bluebird bio) zur Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes-Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht: Aufgrund der Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Ausmaß: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt*.  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020*

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) als Add-on-Therapie zu intranasalen Glucocorticoiden bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Glucocorticoiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann: *Es besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* (siehe Notizen Nr. 5/2020).  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020*

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Gilteritinib** (Xospata, Astallas Pharma) als Monotherapie zur*

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation: Aufgrund der Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* (siehe S. 282).  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Neratinib** (Nerlynx, Pierre Fabre) zur erweiterten adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.  
(siehe Notizen Nr. 5/2020)  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020*

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit **Axitinib** zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)“:*

- Bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (gegenüber Sunitinib)*.
- Bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem

Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (gegenüber Sunitinib)*.  
(siehe Notizen Nr. 5/2020)  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopfhals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ )“:*

- In Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* gegenüber der Kombination Cetuximab plus Cisplatin oder Carboplatin plus 5-FU.
- Monotherapie: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber der Kombination Cetuximab plus Cisplatin oder Carboplatin plus 5-FU.  
(siehe Notizen Nr. 5/2020)  
Mitteilung des G-BA vom 14.5.2020

Bettina Christine Martini, Legau