

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Autologe CD34⁺-Zellen, die das Beta A-T87Q-Globin-Gen kodieren** (Zynte-glo) als Gentherapie bei transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie (siehe Notizen Nr. 5/2019)
- **Avatrombopag** (Doptelet, Dova) zur oralen Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung und geplanten invasiven Maßnahmen (siehe Notizen Nr. 6/2019)
- **Talazoparib** (Talzenna, Pfizer) für die orale Behandlung von Frauen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutation und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 6/2019)
- **Turoctocog alfa pegol** (Esperoct, Novo Nordisk) für die Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 6/2019)

Zulassungsempfehlung für Angiotensin II (Giapreza, La Jolla): Das Gewebshormon soll zur parenteralen Behandlung einer refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem Schockgeschehen angewendet werden, die trotz adäquater Volumensubstitution, Applikation von Catecholaminen und anderen Vasopressoren hypoton bleiben. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Ceftarolin Fosamil (Zinforo, Pfizer) *empfohlen*: Das Cephalosporin-Antibiotikum soll künftig bei allen Altersstufen – auch bei Neugeborenen – eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Dupilumab (Dupixent, Sanofi Aventis) *empfohlen*: Der IL-4/13-Antikörper soll künftig bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Ibrutinib (Imbruvica, Janssen) *empfohlen*: Der Tyrosinkinase-Inhibitor soll künftig auch in Kombination mit Obinutuzumab bei bislang unbehandelter CLL und in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit Morbus Waldenström eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Immunglobulin human (Flebogamma DIF, Grifols) *empfohlen*: Es soll künftig bei sekundären Immundefizienzen eingesetzt werden können bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Therapie unwirksam ist und die einen nachgewiesenen Antikörpermangel oder einen Serum-IgG-Spiegel unter 4g/l aufweisen. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Liraglutid (Victoza, Novo Nordisk) *empfohlen*: Der GLP-1-Rezeptoragonist soll künftig bei Patienten ab einem Alter von 10 Jahren eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Insulin aspart (Fiasp, Novo Nordisk) *empfohlen*: Das Insulin soll künftig bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Zulassungserweiterung für Ramucirumab (Cyramza, Eli Lilly) *empfohlen*: Der Angiogenesehemmer soll künftig in Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nichtresektablem hepatozellulärem Karzinom eingesetzt werden können, die einen Serum-Alpha-Fetoprotein-Spiegel von ≥ 400 ng/ml aufweisen und mit Sorafenib vorbehandelt worden sind. Mitteilung der EMA vom 27.6.2019

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Bremelanotid (Vyleisi, AMAG): Das synthetische, zyklische

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.

Peptidanalogen des α -Melanozytenstimulierenden Hormons (α -MSH) ist zur parenteralen Behandlung einer hypoaktiven Sexualfunktionsstörung (Hypoactive

Sexual Desire Disorder, HSDD) bei prämenopausalen Frauen zugelassen. Mitteilung der FDA vom 21.6.2019

Zulassung für Polatuzumab Vedotin (Polivy, Roche): Das Antikörper-Arzneistoff-Konjugat kann in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für die Behandlung von Erwachsenen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) eingesetzt werden, die mit mindestens zwei Vortherapien behandelt worden sind. Mitteilung der FDA vom 10.6.2019

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag) wegen Risiko der Reaktivierung von Hepatitis B. Es liegen Berichte aus klinischen Studien sowie Spontanmeldungen über Hepatitis-B-Virus-Reaktivierungen vor. Einige Fälle verliefen tödlich.

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab soll bei allen Patienten der HBV-Status bestimmt werden. Dies gilt auch unter laufender Behandlung, wenn der HBV-Status nicht bekannt ist.
- Bei positiver HBV-Serologie sollen Patienten während der Behandlung sowie mindestens sechs Monate nach Beendigung auf klinische Anzeichen und Laborparameter für eine HBV-Reaktivierung kontrolliert werden.
- Im Falle einer HBV-Reaktivierung soll die Behandlung mit Daratumumab unterbrochen und Experten für die Behandlung der HBV-Infektion konsultiert werden.

Die meisten Fälle von HBV-Reaktivierung wurden in den ersten sechs Monaten der Behandlung beobachtet. Mögliche Risikofaktoren sind frühere autologe Stammzelltransplantation; gleichzeitige und/oder frühere immunsuppressive Therapien; Patienten, die in Regionen mit hoher HBV-Prävalenz leben oder aus diesen emigriert sind. Die Produktinformation wird aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 34–2019 vom 17.6.2019

Rote-Hand-Brief zu Febuxostat wegen erhöhter kardiovaskulärer und Gesamsterblichkeit.

In der doppelblinden, randomisierten Phase-IV-Studie CARES wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Febuxostat und Allopurinol bei Patienten mit Gicht und schweren kardiovaskulären Komorbiditäten untersucht. Der primäre MACE-Endpunkt (major adverse cardiac event) trat mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Allerdings waren unter Febuxostat die kardiovaskuläre Letalität und die Gesamtmortalität signifikant höher als bei Allopurinol. Die Ergebnisse einer weiteren Phase-IV-Studie (FAST) werden bis zum zweiten Quartal 2020 erwartet.

Bei Patienten mit bestehender schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris) sollte die Behandlung mit Febuxostat vermieden werden, es sei denn, es bestehen keine anderen Therapiemöglichkeiten.

Die Produktinformationen werden aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 36–2019 vom 27.6.2019

Rote-Hand-Brief zu Tocilizumab (RoActemra, Roche) wegen Leberschäden.

Die Firma Roche informiert mit einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von schweren arzneimittelinduzierten Leberschäden bei der Behandlung mit Tocilizumab.

Eine kumulative Bewertung von Berichten zu aufgetretenen Leberschäden bei mit Tocilizumab behandelten Patienten zeigt, dass diese in seltenen Fällen schwerwiegend sein können. Die Schädigungen umfassten Hepatitis, Gelbsucht und akutes Leberversagen, das in einigen Fällen eine Lebertransplantation erforderlich machte.

Folgende Maßnahmen werden daher empfohlen:

- Patienten, die Anzeichen einer Leberschädigung zeigen, sollten sofort an einen Arzt verwiesen werden.
- Die Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) sollten bei Patienten mit rheumatolo-

gischen Indikationen in den ersten sechs Monaten der Behandlung alle vier bis acht Wochen und anschließend alle zwölf Wochen kontrolliert werden.

- Sollten die ALT oder die AST bei Behandlungsbeginn oberhalb des 1,5-fachen Normwertes liegen, ist besondere Vorsicht geboten.
- Wenn Leberwertveränderungen festgestellt werden, kann eine Dosisanpassung (Reduktion, Unterbrechung oder Absetzen) von Tocilizumab erforderlich sein. Die Empfehlungen dazu bleiben unverändert (siehe Fachinformation).

Die Empfehlungen gelten nicht für die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms.

AkdÄ Drug Safety Mail 36–2019 vom 1.7.2019

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen): Bei Erwachsenen mit hepatozellulärem Karzinom und Vorbehandlung mit Sorafenib ergab sich bei einer Neubewertung im Vergleich zu Best Supportive Care keine Änderung, es bestehen Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen.

Mitteilung des IQWiG vom 6.6.2019

Emicizumab (Hemlibra, Roche): Für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist im Vergleich zu plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten ein Zusatznutzen nicht belegt. Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2019

Fingolimod (Gilenya, Novartis) bei Kindern und Jugendlichen mit hochaktiver oder rasch fortschreitender schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) ist bei der Fragestellung eines Zusatznutzens in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität das Fazit unverändert: Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und

angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist, besteht im Vergleich zu IFN- β oder Glatirameracetat ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 21.6.2019

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Atezolizumab (Tecentriq, Roche) zur Behandlung Erwachsener mit Urothelkarzinom; die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie): Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

(Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 20.6.2019

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen): Bei erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht infrage kommt und die vorher Sorafenib erhalten haben, ergibt sich im Vergleich zu Best Supportive Care ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des G-BA vom 6.6.2019

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Damoctogoc alfa pegol (Jivi, Bayer Vital). Für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A ist im Vergleich zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 20.6.2019

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Fingolimod (Gilenya, Novartis): Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist, besteht im Vergleich zu IFN- β oder Glatirameracetat ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 20.6.2019

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) zur Behandlung Erwachsener mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie): Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 20.6.2019

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen