

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Inotersen** (Tegsedi, Ionis) bei Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) (siehe Notizen Nr. 7/2018)
- **Erenumab** (Aimovig, Novartis) zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (siehe Notizen Nr. 7/2018)
- **Nitisinon** (Nityr, Cycle Pharm.) zur oralen Behandlung der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 (HT-1)

Zulassungsempfehlung für Abemaciclib (Verzenio, Eli Lilly): Der CDK4/6-Inhibitor (CDK: Cyclin-abhängige Kinase) soll zugelassen werden für die Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als erste endokrine Therapie oder bei Frauen, die eine vorherige endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem GnRH-Analagon kombiniert werden. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Durvalumab (Imfinzi, AstraZeneca): Der PD-L1-Inhibitor soll zur parenteralen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ohne Progression nach Platin-basierter Chemoradiotherapie zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Binimetinib (Mektovi, Pierre Fabre): Der MEK-Inhibitor soll in Kombination mit Encorafenib zur oralen Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation angewendet werden. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Encorafenib (Braftovi, Pierre Fabre): Der BRAF-Inhibitor soll in Kombination mit Binimetinib zur oralen Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Eravacyclin (Xerava, Tetrphase Pharmaceuticals): Das Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline soll zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen bei Erwachsenen zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Melatonin (Slenyto, RAD Neurim Pharmaceuticals): Das auch natürlich vorkommende Hormon soll für die Behandlung von Schlaflosigkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom zugelassen werden, bei denen eine Verbesserung der Schlafhygiene nicht ausreicht. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Patisiran (Onpattro, Alnylam): Die small interfering RNA (siRNA) soll für die Behandlung der erblichen Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zugelassen werden. Die siRNA bindet an das genetische Material von Zellen in der Leber, die das TTR-Protein produzieren. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Tildrakizumab (Ilumetri, Allmiral): Der Interleukin-23-Inhibitor soll zur Behandlung von Erwachsenen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet werden, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungsempfehlung für Tezacaftor/ Ivacaftor (Symkevi, Vertex Pharmaceuticals): Der neue CFTR(Cystic

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.

Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Modulator Tezacaftor soll zugelassen werden in fixer Kombination mit dem bereits bekannten CFTR-Modulator

Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) im Alter von 12 Jahren und älter, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und bestimmte Mutationen im CFTR-Gen haben.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) *empfohlen*: Zukünftig kann der CFTR-Modulator auch in Kombination mit Tezacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit Mukoviszidose angewendet werden. Voraussetzung sind entsprechende Mutationen.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Blinatumomab (Blinicyto, Amgen) *empfohlen*: Der BiTE-Antikörper (bisppezifischer Antikörper) kann zukünftig auch als Monotherapie zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie angewendet werden, wenn die Erkrankung nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien refraktär oder rückfällig war oder wenn es nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu einem Rückfall gekommen ist.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Dabrafenib (Tafinlar, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinaseinhibitor kann zukünftig auch in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion angewendet werden. Bisher war die Therapie nur bei nichtoperablen Tumoren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper kann zukünftig auch in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die

für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf die Zweitlinientherapie beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Epoetin alfa (Abseamed, Medice Arzneimittel Pütter, Epoetin alfa Hexal, Binocrit, Sandoz) *empfohlen*: Die Erythropoetin-Präparate können zukünftig auch zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinkonzentration von ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem oder mittlerem Risiko (MDS) und niedrigem Serum-Erythropoetin (< 200 mU/ml) angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Mepolizumab (Nucala, GSK) *empfohlen*: Das Antiasthmikum kann zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren als Zusatztherapie bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma angewendet werden, bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-1-Inhibitor kann zukünftig auch in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei metastasiertem nichtsquamosen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen, angewendet werden.

Außerdem kann Pembrolizumab zukünftig zur Behandlung bei erneut auftretenden oder metastasierten Kopfhals-Tumoren (HNSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumor eine PD-L1-Expression aufweist (Tumor proportion score [TPS] $\geq 50\%$) und nach einer Platin-haltigen Therapie fortgeschritten ist, angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Rivaroxaban (Xarelto, Bayer) *empfohlen*: Das orale Antikoagulans kann zukünftig in Kombination mit Acetylsalicylsäure für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder symptomatischer peripherer Arterienerkrankung mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse, angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Zulassungserweiterung für Trametinib (Mekinist, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinaseinhibitor kann zukünftig auch in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit malignem Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion angewendet werden. Bisher war die Therapie nur bei nichtoperablen Tumoren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 26.7.2018

Anwendungsbeschränkung für Radium-223-dichlorid (Xofigo, Bayer) *empfohlen*: Das Radiotherapeutikum soll zukünftig nur bei symptomatischen Patienten angewendet werden, deren metastasiertes Prostatakarzinom bereits mit mindestens zwei Therapien behandelt worden ist und die keine anderen Therapien erhalten können. Diese Empfehlung wurde erteilt, da ein Review gezeigt hatte, dass Patienten unter Radium-223-dichlorid früher starben und mehr Frakturen erlitten als Patienten unter Placebo. In dieser Studie waren allerdings auch Patienten ohne oder mit nur leichten Symptomen behandelt worden, während Xofigo nur für Patienten mit Symptomen zugelassen ist.

Die endgültige Entscheidung liegt beim Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP).

Mitteilung des PRAC vom 13.07.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Ivosidenib (Tibsovo, Agios Pharmaceuticals): Ivosidenib ist das

erste Medikament aus der neuen Klasse der IDH1 (Isocitrat-Dehydrogenase 1)-Inhibitoren. Es wurde zugelassen in Kombination mit einer ebenfalls von der FDA zugelassenen Begleitdiagnostik zum Nachweis spezifischer Mutationen im IDH1-Gen bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML).
Mitteilung der FDA vom 20.7.2018

Zulassung für Tecovirimat (TPOXX, Siga Technologies): Der antivirale Wirkstoff ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Pocken, obwohl laut Weltgesundheitsorganisation die Pocken seit 1980 ausgerottet sind. Hintergrund ist die Befürchtung, dass der hochansteckende und gefährliche Erreger als Biokampfstoff benutzt werden könnte.
Mitteilung der FDA vom 13.7.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Brief zu Atezolizumab (Tecentriq, Roche) wegen Einschränkung der Indikation zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind. Vorläufige Daten zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms zeigen ein verringertes Überleben bei einer Monotherapie mit Atezolizumab verglichen mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten, deren Tumoren eine niedrige PD-L1 (programmed death ligand 1)-Expression zeigen. Zukünftig darf Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind, nur noch angewendet werden, wenn der Patient eine hohe PD-L1-Expression aufweist ($\geq 5\%$).

Die Anwendung von Atezolizumab nach vorheriger Chemotherapie bleibt unverändert.
AkdÄ Drug Safety Mail 38–2018 vom 10.7.2018

Rote-Hand-Brief zu Finasterid-haltigen Arzneimitteln wegen möglichen Risiken bei der Anwendung sowie Empfehlungen zur Aufklärung der Patienten: Der 5 α -Reduktasehemmer Finasterid ist zugelassen zur Behandlung von Frühstadien der androgenetischen Alopezie bei Männern (1-mg-Dosierung) sowie zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (5-mg-Dosierung). Ein Rote-Hand-Brief informiert über Nebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktionen und psychische Symptome, die nach der Markteinführung von Finasterid berichtet wurden.
AkdÄ Drug Safety Mail 37–2018 vom 5.7.2018

Rote-Hand-Brief zu Nusinersen (Spinraza, Biogen) wegen Berichten über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, der nicht mit einer Meningitis oder Blutung in Verbindung steht. Einigen betroffenen Patienten wurde zur Behandlung ein ventrikulo-peritonealer Shunt (VPS) implantiert. Danach sind Risiken und Nutzen einer Behandlung mit Nusinersen nicht bekannt. Das synthetische Antisense-Oligonucleotid Nusinersen wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) intrathekal mittels Lumbalpunktion angewendet. Bei anhaltendem Erbrechen oder Kopfschmerzen, unerklärlichen Bewusstseinsstörungen und bei einer Zunahme des Kopfumfangs bei Kindern muss ein Arzt aufgesucht werden.
AkdÄ Drug Safety Mail 41–2018 vom 31.7.2018

Rote-Hand-Brief zu Pembrolizumab (Keytruda, MSD) wegen Einschränkung des Anwendungsgebiets „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind“: Vorläufige Daten einer laufenden klinischen Studie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms zeigten ein verringertes Überleben unter der Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Standard-Chemotherapie bei Patienten, deren Tumoren eine niedrige PD-L1-Expression

aufwiesen. Daher darf der Antikörper in dieser Indikation nur bei Tumoren, die PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angewendet werden.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger platinbasierter Therapie bleibt unverändert. Andere zugelassene Anwendungsgebiete von Pembrolizumab sind nicht betroffen. Die Fachinformation wurde aktualisiert.
AkdÄ Drug Safety Mail 39–2018 vom 11.7.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Bezlotoxumab (Zinplava, MSD) zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezurrenzrisiko: Es besteht ein Beleg für einen *nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen*. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten.
Mitteilung des IQWiG vom 2.7.2018

Cariprazin (Reagila, Recordati pharma) bei Erwachsenen mit Schizophrenie:

- Zur Langzeitbehandlung bei überwiegender Negativsymptomatik besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.
- Bei allen übrigen Patientinnen und Patienten sowie zur Akutbehandlung ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 16.7.2018

Emicizumab (Hemlibra, Roche) zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Hintergrund ist, dass in den vorgelegten Studien ausschließlich mit einer Bedarfsbehandlung verglichen wurde und nicht wie als zweckmäßige Vergleichsbehandlung bestimmt mit einer Routineprophylaxe.
Mitteilung des IQWiG vom 2.7.2018

Notizen

Glycopyrroniumbromid (Sialanar, Proveca Limited) bei schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, da in keiner der Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best supportive Care) umgesetzt wurde, dazu gehören würden etwa Logo- und Ergotherapie.
Mitteilung des IQWiG vom 2.7.2018

Patiromer (Veltassa, Fresenius Medical Care) bei Hyperkaliämie bei Erwachsenen: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
Mitteilung des IQWiG vom 2.7.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Brentuximab Vedotin*** (Ad-

cetris, Takeda) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung“: Da Brentuximab Vedotin zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als *belegt*. Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar*.
G-BA-Beschluss vom 5.7.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **allogene, genetisch modifizierte T-Zellen*** (Zalmoxis, Dompé farmaceutici) als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Da allogene, genetisch modifizierte T-Zellen zugelassen sind als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der medizinische Zu-

satznutzen durch die Zulassung als *belegt*. Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar*.
G-BA-Beschluss vom 5.7.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid*** (Genvoya, Gilead Sciences) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Zudem dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. *Ein Zusatznutzen ist weder bei vorbehandelten noch bei therapienaiven Kindern belegt*.
G-BA-Beschluss vom 5.7.2018

Bettina Christine Martini, Legau

2. bis 6. September 2018
Glasgow, Schottland
FIP World Congress 2018
Information:
www.fip.org/glasgow2018/

7. bis 8. September 2018
Bern, Schweiz
7th World Congress of Clinical Safety (7WCCS)
„Sustainable health care and management“
Information:
www.iarmm.org/7WCCS/

7. bis 8. September 2018
Hamburg
Praxisseminar Sicherheitstraining Zytostatika
Information:
www.leac-fortbildung.de/sicherheitstraining-zytostatika-de-53.html

15. September 2018
Köln
5. Fachtagung Orale Krebstherapie
Information:
www. orale-krebstherapie.de

4. bis 5. Oktober 2018
Aachen
Symposium: Big Data und/oder sorgende Medizin?
Neue Herausforderungen für die Gesundheitsberufe durch Sensordaten
Information:
aesert@ukaachen.de

18. bis 19. Oktober 2018
Berlin
5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie
Information:
www.patientensicherheit2018.de

30. Oktober 2018
Hannover
Fortbildung der ADKA Niedersachsen Bunter Themenmix III
Information:
Picksak.Gesine@mh-hannover.de

16. bis 17. November 2018
Hamburg
Praxisseminar Sicherheitstraining Zytostatika
Information:
www.leac-fortbildung.de/sicherheitstraining-zytostatika-de-53.html

Weitere Termine unter
<http://www.krankenhauspharmazie.de/Kongresstermine.html>