

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Rucaparib** (Rubraca, Clovis) bei Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (siehe Notizen Nr. 5/2018)

Zulassungsempfehlung für **Brexpiprazol**

(Rxulti, Otsuka Pharmaceutical Europe): Das Antipsychotikum, das primär an Dopamin-D2-Rezeptoren, Serotonin-5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren sowie an noradrenerge Rezeptoren (alpha1B/2C) bindet, soll zugelassen werden zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Es werden Filmtabletten in verschiedenen Dosierungen verfügbar sein (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg). Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungsempfehlung für **Erenumab**

(Aimovig, Novartis): Der monoklonale Antikörper soll zugelassen werden für die Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Die Applikation erfolgt einmal monatlich als subkutane Injektion, die die Patienten nach entsprechendem Training selbst durchführen können. Erenumab bindet an den CGRP-Rezeptor (Calcitonin gene-related peptide) und ist der erste monoklonale Antikörper, der bei Migräne zugelassen werden soll. Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungsempfehlung für **Inotersen**

(Tegsedi, Ionis): Das Antisense-Oligonucleotid soll zugelassen werden zur Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR). Die Erbkrankheit ist sehr selten und Inotersen hat seit 2014 Orphan-drug-Status. Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungsempfehlung für **Metreleptin**

(Myalepta, Aegerion Pharmaceuticals): Das rekombinant hergestellte Analogon des humanen Leptins soll zugelassen wer-

den als Enzyersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie und Leptinmangel, wobei es als Ergänzung zu einer Diät zu verstehen ist:

- bei bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren
- bei bestätigter familiärer partieller Lipodystrophie oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom) bei Erwachsenen und Kinder ab 12 Jahren, die durch Standardbehandlungen keine ausreichende Stoffwechselkontrolle erreichen.

Metreleptin ist seit Juli 2012 als Orphan-Drug designiert.

Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungserweiterung für **Brivaracetam**

(Briviact, UCB Pharma) *empfohlen*: Das Antiepileptikum soll zukünftig auch bei Kindern ab 4 Jahren eingesetzt werden als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Bisher war die Behandlung auf Patienten ab 16 Jahren beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungserweiterung für **Ataluren**

(Translarna, PTC Therapeutics International) *empfohlen*: Das für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen zugelassene Arzneimittel ist zukünftig zugelassen bei gehfähigen Patienten ab 2 statt bisher 5 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

Zulassungserweiterung für **Tofacitinib**

(Xeljanz, Pfizer) *empfohlen*: Der JAK-Inhibitor soll zukünftig auch bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa eingesetzt werden, die nicht oder nicht mehr ausreichend auf konventionelle Therapien oder Biologika ansprechen oder diese nicht vertragen, eingesetzt werden. Bisher wird Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 1.6.2018

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.

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Avatrombopag (Doptelet, Dova): Der orale Thrombopoetin-Rezeptoragonist wurde zugelassen zur Behandlung von Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein operativer medizinischer oder zahnärztlicher Eingriff bevorsteht. Mitteilung der FDA vom 21.5.2018

Zulassung für Fostamatinib (Tavalisse, Rigel Pharmaceuticals): Der SYK-Inhibitor (SYK: Spleen[Milz]-Tyrosin-Kinase) wurde zugelassen zur Behandlung von Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie (ITP), die auf eine vorangegangene Behandlung nicht angesprochen haben. Mitteilung der FDA vom 18.4.2018

Zulassung für Dabrafenib (Tafinlar, Novartis) und **Trametinib** (Mekinist, Novartis): Der Proteinkinasehemmer und der Kinasehemmer wurden in Kombination zugelassen zur Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms, das nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat und die Genvariation BRAF V600E aufweist. Mitteilung der FDA vom 4.5.2018

Zulassung für Erenumab (Aimovig, Amgen): Der monoklonale Antikörper zur einmal monatlichen Selbstinjektion wurde zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen zugelassen. Mitteilung der FDA vom 17.5.2018

Zulassung für Lofexidin (Lucemyra, US WorldMeds): Obwohl selbst kein Opioid, wurde die Substanz zugelassen zur Linderung von Entzugserscheinungen bei Opiatabhängigkeit, um das abrupte Absetzen von Opioiden bei Erwachsenen zu erleichtern. Die Therapie lindert die Entzugserscheinungen, verhindert sie aber nicht vollständig. Die Zulassung gilt für eine Anwendung von bis zu 14 Tagen und versteht sich als Teil eines langfristigen

Konzepts zur Behandlung der Opioid-Abhängigkeit.

Die Wirkung des oral verfügbaren, selektiven alpha-2-adrenergen Rezeptoragonisten beruht auf einer Reduktion der Freisetzung von Noradrenalin, das im autonomen Nervensystem eine Rolle bei der Symptomatik des Opioidentzugs spielt. Mitteilung der FDA vom 16.5.2018

Zulassung für Pegvaliase (Palynziq, BioMarin Pharmaceuticals): Die Enzymtherapie wurde zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit der seltenen genetischen Erkrankung Phenylketonurie. Wegen des Risikos einer Anaphylaxie, die am häufigsten bei der Auftitration der Dosis innerhalb des ersten Behandlungsjahres auftrat, wird der Kennzeichnung ein „Boxed Warning“ hinzugefügt und die Verordnung nur über ein eingeschränktes Programm im Rahmen einer Risikobewertungs- und Eindämmungsstrategie („Risk Evaluation and Mitigation Strategy“ [REMS]) ermöglicht. Mitteilung der FDA vom 24.5.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Briefe zu Azithromycin (Zithromax, Pfizer, und verschiedene Generika) wegen erhöhter Rezidivrate für hämatologische Malignome und Mortalität bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT): Eine klinische Studie zur Langzeitbehandlung mit Azithromycin zur Prävention des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) zur Behandlung maliger Malignome wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem eine erhöhte Rezidivrate unter Azithromycin im Vergleich zu Placebo festgestellt worden war. Wie dies zustande kommt, ist unklar.

Die Langzeitbehandlung mit Azithromycin nach HSZT könnte Risiken bergen, die den erwarteten Nutzen übersteigen. Azithromycin ist nicht für die prophylak-

tische Behandlung des BOS bei Patienten nach HSZT zugelassen.

AkdÄ Drug Safety Mail 20–2018 vom 4.5.2018

Information zu Denosumab (Xgeva, Amgen) wegen Risiko neuer primärer Malignome:

Denosumab 120 mg Injektionslösung ist zugelassen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall sowie zur Behandlung Erwachsener und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen würde. In einer gepoolten Auswertung von vier klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall wurde bei Patienten unter Denosumab 120 mg einmal monatlich häufiger über neue primäre Malignome berichtet als unter Zoledronsäure 4 mg einmal monatlich (1,5 % vs. 0,9 %): Die kumulative Inzidenz neuer primärer Malignome nach einem Jahr betrug 1,1 % unter Denosumab versus 0,6 % unter Zoledronsäure. Für einzelne oder Gruppen von Krebserkrankungen war kein behandlungsbedingtes Muster zu erkennen.

Die Fachinformation wird aktualisiert. AkdÄ Drug Safety Mail 23–2018 vom 18.5.2018

Information des BfArM zu Finasterid (Propecia, MSD und Generika) wegen eines Warnhinweises zum Auftreten von Depression, der in die Produktinformation aufgenommen wurde.

Finasterid ist bei Frühstadien der androgenetischen Alopezie bei Männern (1 mg) und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (5 mg) zugelassen. Es hemmt die Umwandlung von Testosteron in das Androgen Dihydrotestosteron durch Hemmung des Enzyms 5 α -Reduktase Typ II.

Nach einem Bewertungsverfahren, bei dem das PRAC einbezogen war, wurde die Produktinformation geändert: Für Finasterid-haltige Arzneimittel (1 mg) wurde als neue Nebenwirkung

„Depression“ aufgenommen. In der 5-mg-Dosierung war Depression bereits als Nebenwirkung beschrieben. Für alle Finasterid-haltigen Arzneimittel wurde ein neuer Warnhinweis zu Stimmungsänderungen einschließlich depressiver Verstimmung, Depression und Suizidgedanken aufgenommen. Patienten sollten hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden. Wenn diese auftreten, soll die Behandlung mit Finasterid 1 mg abgebrochen und medizinischer Rat eingeholt werden. AkdÄ Drug Safety Mail 22–2018 vom 17.5.2018

Information der FDA zu **Lamotrigin** (Lamictal, GSK) wegen überschießenden Reaktionen des Immunsystems: Lamotrigin ist zugelassen zur Behandlung von Epilepsien bei Patienten ab 2 Jahren sowie zur Behandlung von bipolaren Erkrankungen bei Erwachsenen. Die FDA informiert über das seltene, aber schwerwiegende Risiko der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) im Zusammenhang mit Lamotrigin, die durch eine Überaktivierung des Immunsystems lebensbedrohlich werden kann. Die HLH kann innerhalb von Tagen bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Bei der erworbenen Form können verschiedene Trigger (infektiöse, autoimmune, maligne Erkrankungen) zur überschießenden Aktivierung des Immunsystems führen, die mit Hyperinflammation, Zytokinsturm und immunvermittelten Organschäden einhergeht. Kernsymptome sind anhaltendes Fieber, Bi- oder Panzytopenie sowie Hepatosplenomegalie. Da die Symptome unspezifisch sind, ist die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen oft schwierig. Die Diagnose HLH wird gestellt, wenn ein Patient fünf der folgenden acht Symptome aufweist:

- Fieber und Hautausschlag
- Splenomegalie
- Zytopenien
- Hypertriglyzeridämie oder Hypofibrinogenämie
- stark erhöhte Ferritinwerte im Blut
- mikroskopisch Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten

- Aktivität von natürlichen Killerzellen erniedrigt oder nicht nachweisbar
- löslicher Interleukin-2-Rezeptor (CD25) im Blut erhöht

Die frühzeitige Diagnose und immunmodulatorische/immunsuppressive Therapie sind entscheidend für die Prognose (Mortalität unbehandelt: 95 %). Bei Auftreten von unerklärtem Fieber oder Hautausschlag sollten Patienten umgehend untersucht werden. Wenn HLH oder andere schwere Immunreaktionen als Ursache vermutet werden, sollte die Gabe von Lamotrigin beendet werden. Patienten bzw. ihre Eltern/Pflegeberechtigten sollten über diese seltene unerwünschte Wirkung aufgeklärt und ihnen nahegelegt werden, dass sie bei Auftreten von Symptomen der HLH umgehend einen Arzt aufsuchen. AkdÄ Drug Safety Mail 25–2018 vom 1.6.2018

Rote-Hand-Brief zu **Olaparib** (Lynparza, AstraZeneca) wegen des Risikos von Medikationsfehlern bei einer neuen Darreichungsform: Der Zulassungsinhaber informiert darüber, dass Olaparib-haltige Kapseln und Tabletten aufgrund der unterschiedlichen Dosierung und Bioverfügbarkeit weder 1 : 1 noch auf Milligrammbasis ausgetauscht werden dürfen. Olaparib *Tabletten* sind als Monotherapie zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit Platinsensitivem Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen.

Die *Kapseln* sind zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit Platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen. Bei Austausch besteht das Risiko einer Überdosierung bzw. einer mangelnden Wirksamkeit. Ärzte sollten bei der Verschreibung die Darreichungsform und die Dosierung

genau festlegen. Apotheker sollten sicherstellen, dass die korrekte Darreichungsform und Dosierung abgegeben wird. Patientinnen sollten über die richtige Dosierung aufgeklärt werden und bei Umstellung der Darreichungsform darüber informiert werden, wie sich die Dosierungen in Milligramm unterscheiden. AkdÄ Drug Safety Mail 24–2018 vom 29.5.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Benralizumab (Fasenra, AstraZeneca) als Add-on-Erhaltungstherapie für Erwachsene mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 17.5.2018

Guselkumab (Tremfya, Janssen-Cilag) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorliegt: Auf Basis der nachgereichten Studiendaten in dieser Indikation besteht nun ein *Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen*. Die nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Guselkumab für Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt, nicht; diese war nicht Gegenstand des Addendums, hier bleibt also die Aussage „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bestehen. Mitteilung des IQWiG vom 15.5.2018

Ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) bei 12- bis 18-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom: Aufgrund der ungeeigneten Übertragung von Ergebnissen aus Studien mit Erwachsenen gilt ein *Zusatznutzen als nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 15.5.2018

Sonidegib (Odomzo, Sun Pharmaceuticals) bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist: Mangels geeigneter Studiendaten gilt ein *Zusatznutzen als nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 15.5.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Cenergermin (Oxervate, Dompé farmaceutici) zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen: Da Cenergermin 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 3.5.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Cladribin (Mavenclad, Merck Serono) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch

klinische oder bildgebende Befunde: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. G-BA-Beschluss vom 17.5.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Dupilumab (Dupixent, Sanofi-Aventis) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen: Es besteht ein *Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. G-BA-Beschluss vom 17.5.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild, Gilead) bei dem neuen Anwendungsgebiet „HIV bei jugendlichen Patienten von 12 bis 18 Jahre“: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. G-BA-Beschluss vom 3.5.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Guselkumab (Tremfya, Janssen-Cilag) für

- Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen (zweckmäßige Vergleichstherapie: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie oder Secuki-

numab): *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA2 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (zweckmäßige Vergleichstherapie ist Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab): *Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. G-BA-Beschluss vom 17.5.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Perampanel (Fycompa, Eisai Pharmaceuticals) bei dem neuen Anwendungsgebiet primär generalisierte Epilepsie als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren: Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Zusatztherapie mit Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate oder Clobazam: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. G-BA-Beschluss vom 17.5.2018

Bettina Christine Martini, Legau