

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Burosumab (Crysvita, Kyowa Kirin): Der humane monoklonale Antikörper soll zugelassen werden für die parenterale Behandlung von familiärer Hypophosphatämie mit radiographischem Nachweis von Knochenkrankungen bei Kindern ab 1 Jahr sowie bei Jugendlichen mit wachsenden Knochen.

Die familiäre Hypophosphatämie – auch Phosphatdiabetes oder X-chromosomal erbliche hypophosphatämische Rachitis genannt – ist eine seltene komplexe Erkrankung, die Knochen, Zähne und die Funktion der Nieren betrifft. Die Betroffenen verlieren zu viel Phosphat und haben eine verminderte Produktion von aktivem Vitamin D.

Burosumab hemmt die Aktivität des Fibroblasten-Wachstums-Faktors 23 und verringert den Phosphatverlust über die Nieren sowie weitere metabolische Störungen.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Zulassungsempfehlung für Darvadstrocel (Alofisel, Tigenix): Das Präparat enthält Fettstammzellen, die aktiviert und parenteral verabreicht werden. Angewendet werden soll es zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit nicht oder leicht aktivem Morbus Crohn, die nicht adäquat auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Nach der Aktivierung reduzieren die Stammzellen die Proliferation von Lymphozyten und vermindern die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Somit werden immunregulatorische Aktivitäten und Entzündungsprozesse heruntergefahren, sodass das Gewebe um die Fisteln herum heilen kann.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Zulassungsempfehlung für Semaglutid (Ozempic, Novo Nordisk): Das GLP-1-Analogon soll zur parenteralen Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen werden, deren Erkrän-

kung durch Diät und körperliche Aktivität nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Semaglutid kann in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika eingesetzt werden. Semaglutid bindet nach subkutaner Gabe stark an Plasmaprotein und hat daher eine lange Halbwertszeit von 165 bis 200 Stunden. Dies ermöglicht die einmal wöchentliche subkutane Gabe.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Zulassungserweiterung für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Truvada, Gilead) *empfohlen*: Die fixe gegen HIV gerichtete Kombination soll künftig wie folgt eingesetzt werden können: Behandlung der HIV-1-Infektion in einer antiretroviralen Kombination bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen mit NRTI-Resistenz oder Toxizitäten, die die Anwendung von First-Line-Arzneimitteln ausschließen. Präexposition prophylaxe in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem HIV-Risiko.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Zulassungserweiterung für Ipilimumab (Yervoy, BMS) *empfohlen*: Das Krebsimmuntherapeutikum soll in Zukunft für die Behandlung von fortgeschrittenem Melanom auch bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Zulassungserweiterung für Ixekizumab (Taltz, Lilly) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig allein oder in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden können, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bisher war die Anwendung auf Fälle mit mittelschwerer bis schwerer Ausprägung beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

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.

Zulassungswiderruf für retardierte Paracetamol-Zubereitungen empfohlen: Die Koordinationsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren

CMDh empfiehlt, die Zulassung für retardierte Paracetamol-Zubereitungen aufgrund von Sicherheitsbedenken zu widerrufen. Dies basiert auf einer Empfehlung des PRAC, dass retardiertes Paracetamol bei zulassungskonformem Einsatz zwar ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, falls es aber zu einer Überdosierung kommt, lässt sich diese bei retardiertem Paracetamol nur schwer beherrschen. Übliche Behandlungsoptionen sind auf sofort freisetzende Paracetamol-Formulierungen ausgerichtet und der Arzt weiß mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht, dass die Intoxikation durch retardiertes Paracetamol erfolgt ist. Dies kann zu schweren Leberschäden oder Tod führen.
Mitteilung der EMA vom 15.12.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Insulin lispro (Admelog, Sanofi-Aventis): Das kurzwirksame Insulinanalogon wurde zugelassen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 sowie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. Das Insulin wurde als erstes Insulin als „Follow-on“-Insulin zugelassen, das heißt, es kann unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden. Das Insulin wird subkutan durch Injektion oder über eine Insulinpumpe verabreicht. Die Daten zur Zulassung beziehen sich teilweise auf die von der FDA festgestellte Sicherheit und Wirksamkeit von Humalog (Insulin-Lispro-Injektion).
Mitteilung der FDA vom 11.12.2017

Zulassung für Voretigen Neparvovec (Luxturna, Spark Therapeutics): Die erste in den USA zugelassene, direkt verabreichte Gentherapie soll eingesetzt werden für die Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Netzhautdystrophie durch bestätigte RPE65-Mutation, die zu Sehkraftverlust führt und bei bestimmten Patienten zu völliger Erblindung führen kann.

Das Gentherapeutikum wird subretinal verabreicht und liefert eine normale Kopie des RPE65-Gens an die Netzhautzellen. Die Netzhautzellen können dann das normale Protein produzieren. In klinischen Studien wurden spürbare Verbesserungen für die Patienten erzielt, aber keine vollständige Heilung.
Mitteilung der FDA vom 19.12.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Cladribin (Leustatin, Litak, Lipomed und Janssen-Cilag) wegen des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML):
Das Purin-Nukleosid-Analogon Cladribin ist in onkologischer Indikation zugelassen zur Behandlung der Haarzell-Leukämie. Cladribin kann Myelosuppression, Immunsuppression sowie eine mehrere Monate andauernde Lymphopenie auslösen, wodurch das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöht sein kann. Die Zulassungsinhaber informieren in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von PML bei der Anwendung in onkologischer Indikation, darunter auch tödliche Fälle:

- Die PML wurde sechs Monate bis mehrere Jahre nach Behandlung mit Cladribin berichtet.
- In mehreren Fällen wurde ein Zusammenhang zwischen Cladribin und einer anhaltenden Lymphopenie berichtet.
- Eine PML ist differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen bei neuen oder sich verschlechternden neurologischen oder kognitiven Symptomen sowie Verhaltensauffälligkeiten.
- Bei Verdacht auf PML dürfen Patienten nicht weiter mit Cladribin behandelt werden.

Cladribin ist auch zugelassen zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen multiplen Sklerose. Die Produktinformation von Cladribin in dieser Indikation

enthält bereits einen Warnhinweis zum PML-Risiko.
AkdÄ Drug Safety Mail 44–2017 vom 4.12.2017

Information zu Clozapin (z. B. Clozapin-neuraxpharm und weitere Generika) wegen Einfluss auf die Darmperistaltik bis hin zum Risiko von Darmverschluss, Koprostase und paralytischem Ileus: Die antipsychotische Wirkung von Clozapin wird vermittelt durch Hemmung des Dopamin-D₄-Rezeptors. Neben der Beeinflussung weiterer Transmittersysteme besitzt Clozapin auch eine anticholinerge Aktivität. Vermutlich dadurch bedingt kann es in unterschiedlicher Ausprägung die Darmperistaltik beeinträchtigen: Gemäß Fachinformation tritt Obstipation sehr häufig (≥ 1 von 10 Patienten) auf. Darmverschluss, Koprostase und paralytischer Ileus werden als sehr seltene (< 1 von 10 000 Patienten) Nebenwirkungen genannt. Diese sind jedoch wegen ihres Schweregrads klinisch relevant. Die Britische Arzneimittelbehörde (MHRA) erinnert an das potenziell lebensbedrohliche Risiko dieser Nebenwirkungen: Clozapin ist bei paralytischem Ileus kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist angeraten, wenn gleichzeitig weitere Arzneimittel, die eine Obstipation auslösen können, angewendet werden (insbesondere Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften wie verschiedene Antipsychotika, Antidepressiva oder Antiparkinsonmittel) oder wenn Patienten Dickdarmerkrankungen oder Operationen am Unterbauch in der Vorgeschichte aufweisen sowie bei Patienten ab 60 Jahren. Patienten sollten über das Risiko aufgeklärt und aufgefordert werden, entsprechende Beschwerden unverzüglich anzusprechen. Eine Obstipation unter Clozapin sollte aktiv behandelt werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 48–2017 vom 15.12.2017

Rote-Hand-Brief zu Leuprorelinacetat (Eligard, Astellas) wegen Medikationsfehlern durch Überdrehen der Sicherheitsnadel: Leuprorelinacetat wird angewendet zur Behandlung des hormonabhängigen,

fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sowie in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokalisierten Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. Es steht in unterschiedlichen Dosierungen als 1-, 3- und 6-Monatsdepotformulierung zur Verfügung.

Der Zulassungsinhaber informiert in einem Rote-Hand-Brief über zahlreiche Berichte über Medikationsfehler, bei denen es durch Überdrehen der Sicherheitsnadel zu Flüssigkeitsaustritt an der Nadel gekommen ist. Folgendes ist deshalb zu beachten:

- Wird der Nadelansatz der Sicherheitsnadel bei der Rekonstitution überdreht, kann dieser brechen und das Arzneimittel während der Injektion auslaufen, woraus eine Unterdosierung resultieren kann.
- Bei der Befestigung der Sicherheitsnadel an der Spritze B ist die Nadel etwa eine Dreivierteldrehung im Uhrzeigersinn vorsichtig zu drehen und die Spritze festzuhalten, bis die Nadel sitzt.
- Wenn der Nadelansatz beschädigt ist oder Flüssigkeit ausläuft, darf das Produkt nicht verwendet werden.
- Wird eine fehlerhafte Handhabung vermutet, sollte der Testosteronspiegel kontrolliert werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 47–2017 vom 14.12.2017

Rote-Hand-Brief zu **Midazolam** zur Anwendung in der Mundhöhle (Buccolam, Shire) wegen eines möglichen Produktmangels bei der vorgefüllten Applikationsspritze: Buccolam wird angewandt zur Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle bei Säuglingen ab drei Monaten, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter Epilepsie. In einzelnen Fällen blieb nach Abziehen der roten Schutzkappe der durchscheinend-weiße Verschluss auf der Applikationsspritze stecken, wodurch die Verabreichung behindert wurde. Der durchscheinend-weiße Verschluss muss dann manuell entfernt werden, um zu verhindern, dass dieser bei Applikation in

den Mund des Patienten gelangt. Eltern und Betreuungspersonen von Patienten sollten darüber informiert werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 41–2017 vom 28.11.2017

Information des BfArM zu **Radium-223-dichlorid** (Xofigo, Bayer Vital) aufgrund einer Warnung zur Anwendung in Kombination mit *Abirateronacetat* und *Prednison/Prednisolon*:

Das Radiotherapeutikum Radium-223-dichlorid (Radium-223) ist zugelassen zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen.

Es wurde ein europäisches Bewertungsverfahren gestartet wegen des erhöhten Risikos von Todesfällen und Knochenbrüchen in einer laufenden klinischen Studie mit Radium-223.

In der Studie wird Radium-223 mit Placebo verglichen, die beide in Kombination mit *Abirateronacetat* und *Prednison/Prednisolon* angewendet werden. Eine vorläufige Analyse ergab eine erhöhte Todesrate unter Radium-223 im Vergleich zu Placebo (27 vs. 20%), auch Frakturen traten häufiger auf (24 vs. 7%).

Das PRAC der EMA wird die Gesamtergebnisse der Studie und weitere verfügbare Daten analysieren und die Bedeutung für die Anwendung von Radium-223 bewerten. Solange die Auswertung andauert, sollte Radium-223 nicht in Kombination mit *Abirateronacetat* und *Prednison/Prednisolon* angewendet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 45–2017 vom 8.12.2017

Information des BfArM zu **Ulipristalacetat** 5 mg (Esmya, Gedeon) zur Anwendung bei Uterusmyomen – Risikobewertungsverfahren wegen Leberschäden: Nach vier Fallberichten über schwere Leberschädigungen (bei drei Fällen war eine Transplantation erforderlich) im Zusammenhang mit der Anwendung von Ulipristalacetat (5 mg Tabletten) wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren gestartet.

Nach einer initialen Bewertung der Fallberichte schlussfolgerte das PRAC der EMA, dass ein ursächlicher Zusammen-

hang mit der Anwendung des Arzneimittels bestehen könnte. Das PRAC wird nun alle verfügbaren Daten bewerten und prüfen, ob Einschränkungen für die Anwendung erforderlich sind.

Ulipristalacetat (30 mg Tablette) ist als *ellaOne*® auch als einmalig anzuwendendes Notfallkontrazeption zugelassen. In dieser Indikation sind bislang keine schweren Leberschädigungen berichtet worden, und es gibt zu diesem Arzneimittel keine diesbezüglichen Sicherheitsbedenken.

AkdÄ Drug Safety Mail 46–2017 vom 7.12.2017

Drug-Safety-Mail wegen Hyperkalzämie durch Überdosierung mit **Vitamin D**: Zwei Fallberichte zeigen, dass die Einnahme von vermeintlich harmlosen Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Präparaten schädlich sein kann. Eine 78-jährige Patientin (A) und ein 60-jähriger Patient (B) hatten sich eigenständig Vitamin-D-haltige Präparate besorgt und täglich hohe Dosen (A: Vitamin D3 10 000 I.E./d; B: „Vitamin D“ 50 000 I.E./d) eingenommen. Beide entwickelten ein akutes Nierenversagen bei ausgeprägter Hyperkalzämie (A: 3,42 mmol/l; Referenzbereich: 2,15–2,58 mmol/l; für B liegt genauer Wert nicht vor). Hinweise auf alternative Ursachen wie primären Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose oder Tumorerkrankung gab es nicht. Der Zustand der Patientin A besserte sich unter forcierter diuretischer Therapie und peroraler Cortison-Gabe. Patient B entwickelte schwere Komplikationen und trug eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz davon (Nierenbiopsie: schwerer tubulärer Schaden mit Mikroverkalkungen, passend zu hyperkalzämischer Schädigung).

Vitamin D ist durch Aufrechterhaltung des physiologischen Calciumspiegels im Serum u. a. an der Knochengesundheit beteiligt. Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen kann zu Osteoporose und Osteomalazie führen. Bei UV-Bestrahlung werden in der Haut Vorstufen gebildet, aus denen über Zwischenschritte in Leber und Niere das eigentlich wirksame Calcitriol gebil-

det wird. Wenn die endogene Produktion nicht ausreicht (z. B. bei mangelnder UV-Bestrahlung), können Colecalciferol („Vitamin D3“) oder Ergocalciferol („Vitamin D2“) oral eingenommen werden. Eine Dosierung von 800 I. E./d reicht in der Regel aus.

Wenn höhere Dosierungen von Vitamin D erforderlich sind, sollte dies unter ärztlicher Aufsicht und regelmäßiger Kontrolle des Vitamin-D-Status erfolgen. Für die tägliche Aufnahme wurde von der Europäischen Lebensmittelbehörde eine tolerierbare, das heißt sichere Obergrenze von 100 µg/d (4000 I. E./d) für Heranwachsende und Erwachsene festgelegt. Überdosierung geht mit dem Risiko einer Hypervitaminose einher, die sich als Hyperkalzämie manifestieren kann. Positive Wirkungen von Vitamin D auf nichtskelettale Erkrankungen sind überwiegend nicht belegt.

Vitamin-D-haltige Fertigarzneimittel mit einer Tagesdosis über 1000 I. E. sind verschreibungspflichtig. Hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel (ggf. von ausländischen Anbietern) können jedoch im Internet erworben werden, wie in den oben dargestellten Fällen geschehen. Wegen der genannten Risiken raten wir davon ab, eigenständig hochdosierte Vitamin-D-Präparate einzunehmen. Bei Fragen sollten sich Patienten an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

AkdÄ Drug Safety Mail 42–2017 vom 30.11.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Brodalumab (Kyntheum, Leo Pharma) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt:

- Bei Kontraindikation, Unverträglichkeit oder unzureichender Ansprache auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralenen mit UV-A) besteht ein *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.
- Bei allen anderen Patienten ist der *Nutzen geringer oder zumindest ist kein Zusatznutzen belegt*

Mitteilung des IQWiG vom 1.12.2017

Pembrolizumab (Kyntheum, Leo Pharma) bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom:

- Als Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Bei Rezidiv nach Platin-basierter Chemotherapie: Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.12.2017

Ribociclib (Kisqali, Novartis) zur initialen endokrinen Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen: Es bestehen Hinweise auf einen *geringeren Nutzen*

gegenüber der Vergleichstherapie. In der Begründung heißt es, der Surrogatmarker „progressionsfreies Überleben“ sei nicht validiert und bei den Nebenwirkungen besteht ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Ribociclib.

Mitteilung des IQWiG vom 15.12.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie nach Fristablauf von **Blinatumomab** (Blinicyto, Amgen) zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie:

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Zusatznutzen ist beträchtlich.

G-BA-Beschluss vom 7.12.2017

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie nach Fristablauf von **Nivolumab** (Opdivo, BMS) in Kombination mit Ipilimumab bei Melanom bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Im Vergleich zu Nivolumab-Monotherapie oder Pembrolizumab ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 7.12.2017

Bettina Christine Martini, Legau