

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Brolucizumab** (Beovu, Novartis) bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD) (siehe Notizen Nr. 2/2020)
- **Imipenem/Cilastatin/Relebactam** (Recarbrio, MSD) bei Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, für die es nur begrenzte Therapiemöglichkeiten gibt (siehe Notizen Nr. 2/2020)
- **Polatuzumab Vedotin** (Polivy, Roche) bei B-Zell-Lymphom (siehe Notizen Nr. 1/2020)

**Zulassungsempfehlung für Cefiderocol** (Fetcroja, Shionogi): Das Siderophor-Cephalosporin-Antibiotikum wird parenteral gegeben und eingesetzt zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Infektion durch gramnegative aerobe Erreger, für die nur begrenzte Therapiemöglichkeiten verfügbar sind.

Mitteilung der EMA vom 28.2.2020

**Zulassungserweiterung für Apremilast** (Otezla, Amgen) *empfohlen*: Der Phosphodiesterase-4-Hemmer soll zugelassen werden zur Behandlung oraler Ulzerationen bei Patienten mit Morbus Behçet, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Bisherige Anwendungsgebiete von Apremilast sind Psoriasis-Arthritis und Psoriasis.

Mitteilung der EMA vom 28.2.2020

**Zulassungserweiterung für Brigatinib** (Alunbrig, Takeda) *empfohlen*: Der Tyrosinkinasehemmer soll zugelassen werden als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK(anaplastische Lymphomkinase)-positivem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bisher nicht mit einem Tyrosinkinasehemmer behandelt wurden. Bisher war Brigatinib erst eine Option, wenn zuvor bereits eine Behandlung mit Crizotinib erfolgt ist.

Mitteilung der EMA vom 28.2.2020

**Zulassungserweiterung für Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer soll zukünftig auch eingesetzt werden bei Patienten mit systemischer Sklerose und damit verbundener interstitieller Lungenerkrankung. Bisher galt die Zulassung für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

Mitteilung der EMA vom 28.2.2020

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Teprotumumab** (Tepezza, Horizon Therapeutics): Der monoklonale Antikörper ist das erste Arzneimittel, das zur Behandlung einer Augenbeteiligung bei Morbus Basedow zugelassen wurde. Bei der auch als „Thyroid Eye Disease“ (TED) oder endokrine Orbitopathie bezeichneten Erkrankung kommt es zu einer Entzündung von Muskeln und Fettgewebe hinter dem Auge, wodurch die Augen nach vorne gedrückt werden. Potenzielle Folgen sind Augenschmerzen, Doppelbilder, Lichtempfindlichkeit oder Schwierigkeiten beim Schließen des Auges. Die Zulassung erfolgte in einem beschleunigten Verfahren und hat den „Breakthrough Therapy“- sowie „Orphan-Drug“-Status erhalten.

Mitteilung der FDA vom 21.1.2020

**Zulassung für Tazemetostat** (Tazverik, Epizyme): Die orale antitumorale Substanz wirkt als sogenannter EZH2-Methyltransferase-Inhibitor und wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem epitheloidem Sarkom, wenn eine vollständige Resektion nicht möglich ist. Die Zulassung erfolgte in einem beschleunigten Verfahren und mit „Orphan-Drug“-Status.

Mitteilung der FDA vom 23.1.2020

**Zulassung für Erdnuss-Allergen-Pulver (Arachis hypogaea)** (Palforzia, Aimmune Therapeutics): Das Pulver wurde zugelassen zur Linderung allergischer Reaktio-

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.

nen, einschließlich Anaphylaxie, die bei versehentlicher Exposition mit Erdnüssen auftreten können.

Palforzia kann bei Betroffenen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie begonnen und bei Personen im Alter von 4 Jahren und älter fortgesetzt werden. Trotz Einnahme von Palforzia müssen Betroffene weiterhin auf Erdnüsse verzichten.

Mitteilung der FDA vom 31.1.2020

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Anidulafungin** (Ecalta, Pfizer): Aufgrund der mangelnden Löslichkeit des Wirkstoffs Anidulafungin kann es nach Einfrieren und nachfolgendem Auftauen der Infusionslösung zur Bildung von sichtbaren Partikeln kommen.

Die (rekonstituierte) Infusionslösung darf – entgegen den Angaben in der aktuellen Produktinformation – nicht eingefroren werden. Sie kann bei 25 °C über 48 Stunden aufbewahrt werden. Vor der Applikation sollte die Lösung wie gehabt optisch auf Partikel oder Verfärbungen überprüft werden.

Ecalta ist zugelassen zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei Erwachsenen. Die geänderten Empfehlungen basieren auf einer Testreihe zur Überprüfung der Stabilität nach Anbruch der Lösungen unter allen gemäß Produktinformation erlaubten Aufbewahrungsbedingungen. Die Produktinformation wird aktualisiert. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 07 vom 5.02.2020

**Information der AkdÄ zu Fentanyl-Nasenspray** (Instanyl, Takeda) wegen Verwechslungsgefahr: Der AkdÄ wurde der Fall eines 28-jährigen Mannes berichtet, der das Fentanyl-Nasenspray seiner Freundin mit einem Schnupfenspray verwechselt hat. Nach Verabreichung von vermutlich zwei bis vier Sprühstößen à 200 µg Fentanyl kam es zur Atemdepression, Bewusstlosigkeit und Erbrechen. Bei Eintreffen der Rettungskräfte war der Patient reanimationspflichtig und er verstarb letztlich an den Folgen einer massiven Aspiration.

Instanyl ist zugelassen zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die eine Opioid-Basistherapie gegen Tumorschmerzen erhalten. Auf die Gefahr der Anwendung des Nasensprays durch andere Personen – insbesondere durch Kinder – wird in den Produktinformationen und dem Schulungsmaterial ausdrücklich hingewiesen. Es soll stets in der mitgelieferten, kindersicheren Verpackung aufbewahrt werden. Im berichteten Fall wurde Fentanyl gegen Schmerzen bei Sichelzellanämie angewendet. Vermutlich haben Sprachprobleme bei Migrationshintergrund zu der Verwechslung beigetragen.

Patienten und ggf. deren Angehörige sollten bei der Verordnung und Abgabe von Fentanyl-Nasenspray (das auch als Rezepturarzneimittel hergestellt wird) auf die Risiken einer Verwechslung und versehentlichen Verabreichung aufmerksam gemacht werden. Das Schulungsmaterial sollte ausgehändigt und soweit wie möglich sichergestellt werden, dass die Informationen zur sicheren Anwendung verstanden wurden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 05 vom 28.01.2020

**Rote-Hand-Brief zu Estradiol-haltiger Vaginalcreme** (Linoladiol N, Dr. August Wolff) wegen Risiken einer systemischen Exposition: Die Vaginalcreme wird angewendet zur Behandlung von vaginaler Atrophie aufgrund von Estrogenmangel bei postmenopausalen Frauen. Nach intravaginaler Anwendung von hochdosierten Estradiol-haltigen Arzneimitteln wurden systemische Estradiolkonzentrationen beobachtet, die höher sind als die normalen Werte postmenopausaler Frauen.

- Die systemische Exposition kann mit Risiken verbunden sein, die für orale und transdermale Hormonersatztherapie bekannt sind (z. B. Endometriumhyperplasie/-karzinom, Brust-, Eierstockkrebs, thromboembolische Ereignisse).
- Aufgrund fehlender Daten zur Langzeitsicherheit ist die Behandlung mit Linoladiol N auf einen einmaligen Be-

handlungszeitraum von maximal vier Wochen begrenzt.

- Linoladiol sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit oralen oder transdermalen Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie behandelt werden.

Die Produktinformation wird aktualisiert. Um das Risiko einer Langzeitanwendung zu minimieren, wird das Arzneimittel nun noch in der Packungsgröße 25 g (ausreichend für einen Behandlungszyklus) erhältlich sein.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 09 vom 20.02.2020

**Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose:** Das Vorliegen einer Leberzirrhose bei einem Patienten kann den Stoffwechsel und die Dosis-Wirkungsbeziehung von verabreichten Arzneimitteln verändern und das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz und die Dosierung zahlreicher praxisrelevanter Arzneimittel bei Leberzirrhose erarbeitet.

Die Empfehlungen stehen online bislang nur auf Niederländisch und zu einem kleinen Teil auf Englisch zur Verfügung. In einem Artikel in der Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*, der in Zusammenarbeit von Fachmitgliedern der AkdÄ und Experten der niederländischen Arbeitsgruppe erstellt wurde, sind einige der Empfehlungen zu praxisrelevanten Arzneimitteln zusammenfassend dargestellt. Diese sind unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufbar.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 06 vom 30.01.2020

## 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: Mangels

## 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/>]

interpretierbarer Studiendaten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 17.2.2020

Bewertung nach Addendum zu **Dolutegravir/Lamivudin** (Dovato, ViiV Healthcare) bei Erwachsenen mit HIV-1-Infektion, deren Virus keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweist:

- Für *vorbehandelte* HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation besteht nun ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Vor der Neubewertung galt ein Zusatznutzen als nicht belegt.
- Für *therapienaive* HIV-1-infizierte Erwachsene besteht nun ein *Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Vor der Neubewertung war der Zusatznutzen als gering eingestuft.

Mitteilung des IQWiG vom 6.2.2020

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Andexanet alfa** (Ondexxya, Portola Deutschland) bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist: Ein*

*Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe auch Seite 172).

Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Cemiplimab** (Libtayo, Sanofi-Aventis) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 6.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dolutegravir/Lamivudin** (Dovato, ViiV Healthcare) zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Der G-BA weicht somit von der Einschätzung des IQWiG ab (s. Seite 172)*

Mitteilung des G-BA vom 6.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) bei folgenden neuen Anwendungsgebieten:*

- Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid), das trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist: *Ein Zusatznutzen ist weder bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren noch bei Erwachsenen belegt.*
- Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei

Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström“: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“:*

- Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*
- Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sowie Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex) bei Patienten mit zystischer Fibrose nach Überschreitung der 50 Mio.-Euro-Grenze:*

- Bei Patienten *von 2 bis 5 Jahren* mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg und einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTRGen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- Bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, mit bestimmten Mutationen des CFTR-Gens (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, nicht G551D-Mutation): *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
- Bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg Körpergewicht mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
- Bei Patienten ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272–26A→G und 3849+10kbC→T: *Ein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care ist nicht belegt.*
- Als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind: *Ein Zusatznutzen Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht belegt.*
- Bei Patienten ab 18 Jahren mit zystischer Fibrose und R117H-Mutation: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*  
Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex) bei dem neuen Anwendungsgebiet „zystische Fibrose bei Patienten im Alter zwischen 12 und 24 Monaten und einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg und einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care.*  
Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ramucirumab** (Cyramza, Lilly) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von  $\geq 400$  ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“: *Es besteht ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.*  
Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ravulizumab** (Ultomiris, Alexion) zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten mit klinischen Symptomen einer Hämolyse als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*  
Mitteilung des G-BA vom 6.2.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Turoctocog alfa pegol** (Esperoct, NovoNordisk) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*  
Mitteilung des G-BA vom 6.2.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Volanesorsen** (Waylivra, Akcea Therapeutics) als unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war: *Volanesorsen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt: Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.*  
Mitteilung des G-BA vom 20.2.2020

Bettina Christine Martini, Legau