

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Abemaciclib** (Verzenio, Lilly) bei HR-positivem, EGFR-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2018)
- **Durvalumab** (Imfinzi, AstraZeneca) bei lokal fortgeschrittenem, nichtresezierbarem NSCLC (siehe Notizen Nr. 9/2018)
- **Binimetinib** (Mektovi, Pierre Fabre) in Kombination mit Encorafenib bei nichtresezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (siehe Notizen Nr. 9/2018)
- **Encorafenib** (Braftovi, Pierre Fabre) in Kombination mit Binimetinib bei nichtresezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (siehe Notizen Nr. 9/2018)
- **Eravacyclin** (Xerava, Tetrphase) bei komplizierten intraabdominalen Infektionen (siehe Notizen Nr. 9/2018)

Zulassungsempfehlung für tetravalenten Denguefieber-Impfstoff (Dengvaxia, Sanofi Pasteur): Der abgeschwächte Lebendimpfstoff soll zugelassen werden zur Prävention von Denguefieber, das durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 hervorgerufen wird, bei Personen im Alter von 9 bis 45 Jahren, die bereits eine Dengue-Virus-Infektion hatten und in endemischen Gebieten leben.
Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungsempfehlung für Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Bevespi Aerosphere, AstraZeneca): Die Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten und einem lang wirksamen Muscarinantagonisten soll als Suspension zur Inhalation in der Erhaltungstherapie zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden.
Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungsempfehlung für Grippeimpfstoff (Flucelvax tetra, Seqirus Netherlands): Der erste Grippeimpfstoff, der in Zellkulturen statt in befruchteten Hühnereiern produziert wird, soll zur Prophylaxe einer Influenza-Infektion bei Erwachsenen und Kindern ab 9 Jahren zugelassen werden. Die Anwendung sollte unter Beachtung der offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen. Flucelvax Tetra enthält inaktivierte Oberflächenantigene des Influenzavirus (Hämagglutinin und Neuraminidase) von vier verschiedenen Influenzavirusstämmen (zwei A-Subtypen und zwei B-Typen).
Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungsempfehlung für Lanadelumab (Takhzyro, Shire Pharmaceuticals): Der monoklonale Antikörper soll angewendet werden zur routinemäßigen Prävention von wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab 12 Jahren. Im Jahr 2015 erhielt die Substanz in dieser Indikation Orphan-Drug-Status, inwieweit dieser gerechtfertigt ist, wird grundsätzlich im Rahmen des Zulassungsverfahrens erneut überprüft.
Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungsempfehlung für Mexiletin (Namuscla, Lupin Europe): Der Natriumkanal-Blocker, der bereits als Antiarrhythmikum bekannt ist, soll zugelassen werden zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nichtdystrophischen myotonen Störungen. Dabei ist die Muskelentspannung nach erfolgter Kontraktion verlangsamt, was zu Schmerzen und Steifigkeit, aber auch zu Stürzen und Funktionseinschränkungen führen kann. In Frankreich ist der Wirkstoff bereits seit 2010 in dieser Indikation zugelassen. Im Jahr 2014 erhielt die Substanz in dieser Indikation Orphan-Drug-Status.
Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungserweiterung für Eptacog alfa (NovoSeven, Novo Nordisk) *empfohlen*: Die Indikation bei Thrombasthenie

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.

Glanzmann lautet nun: „Bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkon-

zentratem oder wenn Thrombozytenkonzentrate nicht rechtzeitig zur Verfügung stehen“. Der Zusatz „mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA“ entfällt.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungserweiterung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) *empfohlen*: Zukünftig sollen die Granulatbeutel auch zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 12 Monaten mit 7 bis 25 kg, die bestimmte Klasse-III-Mutationen im CFTR-Gen haben, angewendet werden. Bisher war die Therapie erst bei Kindern ab 2 Jahren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-L1-Hemmer soll zukünftig auch angewendet werden zur *adjuvanten Therapie* bei erwachsenen Patienten mit malignem Melanom mit befallenen Lymphknoten, bei denen eine komplette Resektion erfolgt ist.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Baloxavir marboxil (Xofluzza, Shionogi, Roche): Die antiviral wirksame Substanz wurde zugelassen zur Therapie der akuten unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren, die noch nicht länger als 48 Stunden Symptome zeigen. Die Einnahme erfolgt oral als einmalige Gabe.

Mitteilung der FDA vom 24.10.2018

Zulassungserweiterung für HPV-Impfstoff (Gardasil, MSD): Der gegen humane Papillom-Viren (HPV) gerichtete Impfstoff Gardasil 9 wurde bei Frauen und Männern im Alter zwischen 27 und 45 Jahren zugelassen. Bisher war die Anwendung auf die Altersgruppe von neun bis 26 Jahren beschränkt.

Mitteilung der FDA vom 28.9.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information von BfArM und PEI zur Meldung von Nebenwirkungen: Das Melden von Nebenwirkungen ist für Bürgerinnen und Bürger deutlich vereinfacht und anwenderfreundlicher gestaltet worden: Unter „nebenwirkungen.pei.de“ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen über eine modernisierte und barrierefreie Internetseite direkt an die zuständigen Arzneimittelbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) berichtet werden.

Über die neue Webseite können Betroffene oder ihre Angehörigen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auf Wunsch auch anonym melden. Die Meldungen werden direkt an die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen weitergeleitet. Die AkdÄ empfiehlt Betroffenen, die Nebenwirkungen selbst melden möchten, diesen direkten Weg zu den Arzneimittelbehörden zu nutzen. Die Meldung ersetzt nicht den Arztbesuch.

Für Nebenwirkungsmeldungen durch Ärztinnen und Ärzte stehen auf der Webseite der AkdÄ verschiedene Meldewege zur Verfügung (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung>) oder es kann der Berichtsbogen verwendet werden, der regelmäßig auf der vorletzten Seite des Deutschen Ärzteblatts abgedruckt wird.

AkdÄ Drug Safety Mail 59–2018 vom 4.10.2018

Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid wegen Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinom; Plattenepithelkarzinom der Haut): Pharmakoepidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytäres Hautkrebs (non-melanoma skin cancer [NMSC]) bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCT) gezeigt. Hierzu zählen Basalzellkarzinome (Basaliome) sowie Plattenepithelkarzinome der Haut (Spinaliome). Als Mecha-

nismus könnte die photosensibilisierende Wirkung von HCT verantwortlich sein. HCT wird häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen sowie chronischer Herzinsuffizienz angewendet.

- Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das Risiko von NMSC informiert werden und ihre Haut regelmäßig auf neue Hautveränderungen bzw. Veränderungen bestehender Läsionen untersuchen und suspekter Hautveränderungen dem Arzt melden.
- Verdächtige Läsionen sollten untersucht werden, ggf. einschließlich Biopsie.
- Patienten sollten die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlen einschränken und einen angemessenen Schutz verwenden, wenn sie Sonnenlicht oder UV-Strahlen ausgesetzt sind.
- Bei Patienten, die bereits an NMSC erkrankt waren, sollte der Einsatz von HCT sorgfältig abgewogen werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 62–2018 vom 17.10.2018

Rote-Hand-Brief zu Rivaroxaban (Xarelto, Bayer) wegen erhöhter Mortalität bei Patienten nach kathetergestütztem perkutanem Aortenklappenersatz:

Eine klinische Studie mit Patienten nach TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) wurde aufgrund vorläufiger Ergebnisse vorzeitig beendet. Bei den mit Rivaroxaban behandelten Patienten hatte sich ein Anstieg der Gesamtmortalität sowie von Thromboembolie- und Blutungsereignissen gezeigt.

Rivaroxaban ist nicht zugelassen zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit künstlichen Herzklappen (einschließlich Patienten nach TAVI) und sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Bei Patienten nach TAVI sollte die Behandlung mit Rivaroxaban beendet und auf eine Standardtherapie umgestellt werden.

In der offenen Phase-III-Studie erhielten Patienten nach TAVI entweder für 90 Tage Rivaroxaban 10 mg/Tag und Acetylsalicylsäure (ASS) 75–100 mg/Tag, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit

Rivaroxaban 10 mg/Tag, oder für 90 Tage Clopidogrel 75 mg/Tag und ASS 75 bis 100 mg/Tag, gefolgt von ASS allein. Nach der vorläufigen Analyse traten Tod oder ein erstes thromboembolisches Ereignis bei 11,4 % der Rivaroxaban-Patienten auf versus 8,8 % in der Vergleichsgruppe. Die Gesamtmortalität lag bei 6,8 % versus 3,3 %, primäre Blutungsereignisse traten bei 4,2 % versus 2,4 % der Patienten auf. AkdÄ Drug Safety Mail 58–2018 vom 2.10.2018

Rote-Hand-Brief zu Sildenafil (u. a. Revatio und Viagra, Pfizer), es darf nicht zur Behandlung der intrauterinen Wachstumsrestriktion angewendet werden. In einer klinischen Studie (STRIDER), die Sildenafil zur Behandlung der intrauterinen Wachstumsrestriktion untersuchte, wurde eine erhöhte Inzidenz persistierender pulmonalerterieller Hypertonie des Neugeborenen und eine höhere Gesamtzahl neonataler Todesfälle im Sildenafil-Arm gegenüber Placebo gefunden. Die Studie wurde daher vorzeitig abgebrochen.

Sildenafil hemmt die Phosphodiesterase Typ 5 und wird in unterschiedlicher Dosierung angewendet zur Behandlung der pulmonalerteriellen Hypertonie und der erektilen Dysfunktion.

Es ist nicht zur Behandlung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion zugelassen und darf zu deren Behandlung nicht verwendet werden. Sildenafil darf nur gemäß der derzeit gültigen Fachinformation angewendet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 61–2018 vom 11.10.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (Biktarvy, Gilead Sciences) bei Erwachsenen mit HIV-1:

- Bei therapienaiven und vorbehandelten erwachsenen Patienten *mit* Umstellungsindikation ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- Bei Patienten *ohne* Umstellungsindikation ist *für Männer ein Zusatznutzen*

nicht belegt, für Frauen besteht ein *Hinweis auf einen geringeren Nutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 1.10.2018

Cariprazin (Reagila, Recordati Pharma) bei Erwachsenen mit Schizophrenie zum Endpunkt Akathisie (Addendum):

- In der Langzeitbehandlung bei überwiegender Negativsymptomatik besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.
- Bei allen übrigen Patienten sowie in der Akutbehandlung ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.10.2018

Ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) plus **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers-Squibb) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nichtresezierbarem oder metastasiertem) Melanom:

- Bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor sowie bei vorbehandelten Patienten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- Bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor besteht ein *Hinweis auf einen geringeren Nutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.10.2018

Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca) in der Erstlinientherapie Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Lungenkarzinom) mit aktivierenden EGFR-Mutationen:

- Bei EGFR-Mutation in Exon 21 (L858R) oder Exon-19-Deletion besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.
- Bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.10.2018

Pertuzumab (Perjeta, Roche Pharma) zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie:

- Bei Patientinnen unter 65 Jahren: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Bei Patientinnen ab 65 Jahren: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mitteilung des IQWiG vom 1.10.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Burosumab (Crysvita, Kyowa Kirin GmbH) zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung: Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als *belegt*. Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar*.

G-BA-Beschluss vom 4.10.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Cariprazin (Reagila, Recordati Pharma) zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten:

- In der Akutbehandlung: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- In der Langzeitbehandlung bei überwiegender Negativsymptomatik: *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.
- In der Langzeitbehandlung ohne Negativsymptomatik: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon infrage.

G-BA-Beschluss vom 4.10.2018

Bettina Christine Martini, Legau