

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Larotrectinib** (Vitrakvi, Bayer AG) bei Erwachsenen und Kindern mit soliden Tumoren zugelassen mit NTRK-Genfusion (siehe Notizen Nr. 9/2019)

Zulassungsempfehlung für **Gilteritinib**

(Xospata, Astellas Pharma): Der FLT-3-Inhibitor ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie, die eine FLT-3-Mutation (FMS-like tyrosine kinase 3) haben. Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungsempfehlung für Dreifach-

kombination **Metformin/Saxagliptin/Dapagliflozin** (Qtrilmet, AstraZeneca): Das fix kombinierte orale Antidiabetikum soll angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Saxagliptin oder Dapagliflozin nicht ausreichend wirksam war oder wenn die Patienten bereits Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin als separate Arzneimittel erhalten. Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungsempfehlung für **Netarsudil** (Rho-

kiinsa, Aerie Pharmaceuticals): Der Rho-Kinasehemmer soll zur Reduktion des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungserweiterung für **Avelumab** (Ba-

venico, Merck) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll in Kombination mit Axitinib zukünftig in der Firstline-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Bisher wird das als Orphan-Drug zugelassene Avelumab bei metastasierendem Merkelzelllymphom angewendet. Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungserweiterung für **Belimumab**

(Benlysta, GSK) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper kann zukünftig bereits bei Kindern ab 5 Jahren als Zusatzbehandlung bei aktivem, Autoantikörperpositivem, systemischem Lupus erythematoses (SLE) eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungserweiterung für **Docetaxel**

(Taxotere, Aventis und Docetaxel Zentiva, Zentiva) *empfohlen*: Das in verschiedenen onkologischen Fachgebieten eingesetzte Taxan soll zukünftig bei metastasiertem Prostatakarzinom auch bei hormonsensitiven Tumoren eingesetzt werden. Bisher galt die Indikation bei Prostatakarzinom für hormonrefraktäre Stadien, diese werden zudem künftig als kastrationsresistent bezeichnet.

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungserweiterung für **Dulaglutid**

(Trulicity, Eli Lilly) *empfohlen*: Die Indikation des einmal wöchentlich subkutan zu verabreichenden GLP-1-Rezeptoragonisten soll zukünftig folgendermaßen lauten: Dulaglutid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Zusatz zu Diät und körperlicher Ertüchtigung:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann
- In Kombination mit anderen Antidiabetika

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

Zulassungserweiterung für **Dupilumab**

(Dupixent, Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Der spezifische Interleukin-Antikörper soll zukünftig angewendet werden als Zusatztherapie zu intranasal verabreichten Glucocorticoiden bei erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Bisher wird die zielgerichtete Therapie

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.

bei atopischer Dermatitis und bei Asthma bronchiale angewendet.

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

**Zulassungserweiterung für Infliximab** (Remsima, Celltrion Healthcare) *empfohlen*: Infliximab in *subkutaner Darreichungsform* soll zukünftig bei rheumatoider Arthritis in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden zur Reduktion der Symptomatik:

- bei erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, wenn das Ansprechen auf DMARD einschließlich Methotrexat nicht ausreicht sowie
- bei Patienten mit schwerer aktiver und fortschreitender Erkrankung, die bisher noch nicht mit Methotrexat oder anderen DMARD behandelt worden sind.

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

**Zulassungserweiterung für Ranibizumab** (Lucentis, Novartis) *empfohlen*: Das humanisierte rekombinante monoklonale Antikörperfragment, das gegen VEGF gerichtet ist, soll zukünftig auch zur Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie eingesetzt werden. Die zielgerichtete Therapie ist bereits in verschiedenen ophthalmologischen Indikationen zugelassen, zum Beispiel bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).

Mitteilung der EMA vom 20.9.2019

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Istradefyllin** (Nourianz, Kyowa Kirin): Der Adenosin-A<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist wurde zugelassen als Zusatztherapie zu Levodopa/Carbidopa bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit mit „Off“-Episoden.

Mitteilung der FDA vom 27.8.2019

**Zulassung für Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim): Der bereits bei idiopathischer Lungenfibrose zugelassene Tyrosinkinasehemmer wurde nun zugelassen zur Behandlung bei systemischer Sklerose mit interstitieller Lungenerkrankung (SSc-ILD).

Mitteilung der FDA vom 6.9.2019

**Zulassung für Semaglutid** (Rybelsus, Novo Nordisk): Das orale GLP-1-Analogon wurde zugelassen zur besseren Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Diät und körperlicher Ertüchtigung. Die Substanz ist die erste in den USA zugelassene Substanz aus der Gruppe der GLP-1-Analoga, die oral verabreicht werden kann.

Mitteilung der FDA vom 20.9.2019

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief** zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) wegen neuer Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden:

Fingolimod wird angewendet zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Bei Anwendung in der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen. Am häufigsten gemeldet wurden angeborene Herzkrankheiten, Nierenfehlbildungen sowie muskuloskeletale Anomalien. Daher ist Fingolimod während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 49 vom 3.9.2019

**Rote-Hand-Brief** zu Produkten für die **parenterale Ernährung** wegen notwendigem

Lichtschutz zur Reduktion des Risikos schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei Frühgeborenen:

Arzneimittel zur parenteralen Ernährung, die Aminosäuren und/oder Fettemulsionen enthalten, sollen während der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter zwei Jahren vor Licht geschützt werden (Behältnisse und Infusionsbestecke). Wenn die Produkte gegenüber Licht exponiert werden, können Peroxide und andere Abbauprodukte entstehen, die bei Frühgeborenen schwerwiegende

unerwünschte Wirkungen verursachen können. Am stärksten betroffen sind Vitamin- und/oder Lipid-haltige Produkte. Lichtschutz kann die Bildung lichtinduzierter Abbauprodukte verlangsamen oder verhindern.

Besonders relevant ist der Lichtschutz bei Frühgeborenen, die ein hohes Risiko für oxidativen Stress haben. Vorsichtshalber sollten die Produkte aber auch bei reifen Neugeborenen und Kindern bis zum Alter von zwei Jahren lichtgeschützt angewendet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 48 vom 2.9.2019

**Rote-Hand-Brief** zu **Ranibizumab** (Lucentis, Novartis) 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze wegen Schwergängigkeit des Spritzenkolbens:

Dies kann dazu führen, dass eine geringere als die empfohlene Dosis Ranibizumab in das Auge des Patienten appliziert wird. Falls sich der Spritzenkolben nicht leicht bewegen lässt, sollte nicht mit der Injektion begonnen, sondern eine neue Fertigspritze verwendet werden bzw. die Injektion abgebrochen werden. Eine unvollständige Applikation des Arzneimittels kann eine verminderte Wirksamkeit zur Folge haben. Eine Wiederholung der Injektion während des laufenden Behandlungsvorgangs sollte nur dann erfolgen, wenn dies zwingend erforderlich ist. Die Empfehlungen der Fachinformation, insbesondere zu den Behandlungsintervallen, Nebenwirkungen sowie zu Folgen einer Überdosierung sollten beachtet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 47 vom 29.8.2019

**Information** zum Rückruf von **Ranitidin**-haltigen Arzneimitteln:

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert über den Rückruf Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufgrund einer Verunreinigung mit dem Nitrosamin N-Nitrosodimethylamin (NDMA). Betroffen sind Arzneimittel, die den vom Wirkstoffhersteller Saraca Laboratories Limited produzierten Wirkstoff enthalten.

Dieser Stoff gilt als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen. Derzeit wird

das mögliche Gefährdungspotenzial auf europäischer Ebene bewertet. Aktuell liegen noch nicht für alle Ranitidin-haltigen Arzneimittel Informationen über mögliche Verunreinigungen vor. Es gibt Hinweise, dass auch der Wirkstoff weiterer Hersteller betroffen sein könnte. Das BfArM wird auf seiner Homepage über weitere Erkenntnisse informieren. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 51 vom 17.9.2019

**Rote-Hand-Brief zu Retinoiden** (Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin) wegen Aktualisierung zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Erkrankungen: Teratogenität:

- Orale Retinoide sind stark teratogen und dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden (Ausnahme: orales Tretinoin bei klinischer Dringlichkeit in onkologischer Indikation).
- Topische Retinoide sind als Vorsichtsmaßnahme bei Schwangeren oder bei Planung einer Schwangerschaft ebenfalls kontraindiziert.
- Die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin dürfen bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms angewendet werden.
- Vor der Verschreibung von oralem Acitretin, Alitretinoin oder Isotretinoin sollen die Risiken anhand des Schulungsmaterials mit den Patientinnen besprochen werden.

Neuropsychiatrische Erkrankungen:

- Unter der Anwendung oraler Retinoide wurde über Depressionen oder durch Depressionen verstärkte Angststörungen sowie über Stimmungsschwankungen berichtet. Patienten sollten darüber informiert sein und bei derartigen Reaktionen einen Arzt aufsuchen.
- Alle Patienten sollten auf Anzeichen von Depressionen überwacht und ggf. eine Behandlung eingeleitet werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt Patienten, die bereits früher unter Depressionen gelitten haben.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 50 vom 9.9.2019

**Fallberichte** von Herpes zoster nach **Shingrix**-Impfung: Der AkdÄ wurden Fälle gemeldet, in denen Patienten in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung mit dem rekombinanten, adjuvantierten Impfstoff gegen Herpes zoster an Herpes zoster (HZ) erkrankt sind. Zusätzlich liegen im Spontanmeldesystem Berichte über ausgeprägte, zum Teil bullöse Hautreaktionen vor, die deutlich über die Injektionsstelle hinausgehen. In manchen der Fälle ist ein HZ in der Vorgeschichte dokumentiert. Teilweise trat der HZ in dem Dermatom auf, in dem die Impfung appliziert wurde, bzw. es wurden Schmerzen in einem früher von HZ betroffenen Dermatom berichtet. Ob in den gemeldeten Fällen tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und HZ oder anderen Hautveränderungen besteht, lässt sich derzeit noch nicht abschließend beurteilen. Wenn ein derartiger Fall beobachtet wird, bitten wir um Meldung an die AkdÄ und gegebenenfalls namentlich an das zuständige Gesundheitsamt. Dies trägt dazu bei, die Sachlage abzuklären.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 46 vom 23.8.2019

## Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Empagliflozin/Linagliptin** (Glyxambi, Boehringer Ingelheim) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung plus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert ist. Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 2.9.2019

**Lorlatinib** (Lorviqua, Pfizer) bei Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) oder nach Crizotinib und mindestens

einem anderen ALK-TKI: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.9.2019

**Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) **mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel** bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC):

- Bei PD-L1-Expression < 50 % besteht ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen*.
- Bei PD-L1-Expression ≥ 50 % ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 19.9.2019

**Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) **mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie** bei Erwachsenen in der Erstlinientherapie des metastasierenden, nichtplattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen:

- Bei PD-L1-Expression < 50 % besteht bei *Frauen* ein Beleg für *erheblichen* und bei *Männern* ein *Hinweis auf geringen Zusatznutzen*.
- Bei PD-L1-Expression ≥ 50 % besteht bei *Frauen* ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* und bei *Männern* ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 19.9.2019

**Pomalidomid** (Imnovid, Celgene) **mit Bortezomib und Dexamethason** bei Erwachsenen mit multiplem Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid: Wegen negativer Effekte bei mehreren Nebenwirkungen besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* als Bortezomib und Dexamethason allein.

Mitteilung des IQWiG vom 16.9.2019

**Risankizumab** (Skyrizi, AbbVie) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis:

## Notizen

- Bei Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, besteht ein *Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie infrage kommt, ist mangels relevanter Studien- daten ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.9.2019

## G-BA-Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichs- therapie* für **Brentuximab Vedotin** (Adce- tris, Takeda) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD).

Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines selte- nen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Der Zusatznutzen wird als nicht quantifizierbar eingestuft.*

Mitteilung des G-BA vom 5.9.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichs- therapie* für **Emicizumab** (Hemlibra, Roche) als Routineprophylaxe von Blu- tungseignissen bei Patienten aller Al-

tersgruppen mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.* Mitteilung des G-BA vom 5.9.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichs- therapie* für **Galcanezumab** (Emgality, Lilly) zur Migräne-Prophylaxe bei Er- wachsenen mit mindestens vier Migräne- tagen pro Monat:

- Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirk- stoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeig- net sind oder diese nicht vertragen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Erwachsene Patienten, die auf keine der oben genannten Arzneimittel/ Wirkstoffklassen ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 19.9.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichs- therapie* für **Pembrolizumab** (Keytruda,

MSD) bei drei neuen Anwendungsgebie- ten:

- „Monotherapie zur adjuvanten Be- handlung des *Melanoms* im Tumorsta- dium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen“: *Es besteht ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zu- satznutzen gegenüber beobachtetem Abwarten.*
- in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des me- tastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen: Bei PD-L1- Expression < 50 % besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Bei PD-L1-Expression ≥ 50 % ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
- in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlini- enbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK-positive Tumormu- tationen bei Erwachsenen: Sowohl bei PD-L1-Expression < 50 % als auch bei PD-L1-Expression ≥ 50 % besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 19.9.2019

Bettina Christine Martini, Legau