

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Darvadstrocel** (Alofisel, Tigenix S.A.U.) bei komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit nicht oder leicht aktivem lumbalem Morbus Crohn (siehe Notizen Nr. 2/2018)
- **Ertugliflozin** (Steglatro, MSD) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 3/2018)
- **Herpes-Zoster-Vakzine** (Shingrix, GSK) zur Prophylaxe von Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen ab 50 Jahren (siehe Notizen Nr. 3/2018)
- **Natrium-Zirkonium-Zykosilikat** (Lokelma, AstraZeneca) zur oralen Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen (siehe Notizen Nr. 4/2017)

Zulassungsempfehlung für **Dolutegravir/Rilpivirin** (Juluca, ViiV Healthcare):

Die fixe Kombination des Integrase-Hemmers Dolutegravir mit dem Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRI) Rilpivirin (50 mg/25 mg) soll angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion als Erhaltungstherapie, wenn die Erkrankung unter antiretroviraler Behandlung seit mindestens sechs Monaten stabil supprimiert ist (weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien pro ml nachweisbar). Außerdem dürfen keine Resistenzen gegen NNRI oder Integrase-Hemmer bekannt sein. Mitteilung der EMA vom 22.3.2018

Zulassungsempfehlung für **Rucaparib** (Rubraca, Clovis Oncology): Der PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitor soll angewendet werden als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidiviertem oder progressivem BRCA-mutiertem hochgradigem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom. Die Patientinnen müssen bereits zwei oder mehr Platin-basierte Therapien erhalten haben, sollen aber für eine weitere Platin-basierte Therapie nicht geeignet sein. Mitteilung der EMA vom 22.3.2018

Zulassungserweiterung für **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) *empfohlen*: Der Proteinkinase-Inhibitor soll künftig auch in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eingesetzt werden, die ein intermediäres oder hohes Risiko haben. Bisher wurde es als Folgetherapie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF eingesetzt. Mitteilung der EMA vom 22.3.2018

Zulassungserweiterung für **Evolocumab** (Repatha, Amgen) *empfohlen*: Für den PCSK9-Antikörper soll als neue Indikation die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Senkung des LDL-Cholesterols bei nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) hinzukommen. Die Behandlung versteht sich als Zusatz zu anderen risikominimierenden Maßnahmen; sie wird in Kombination mit der maximal tolerierbaren Dosis eines Statins mit oder ohne weitere lipidsenkende Therapie eingesetzt. Wenn Statine nicht vertragen werden, kann Evolocumab alleine oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 22.3.2018

Zulassungserweiterung für **Fosaprepitant** (Ivemend, MSD) *empfohlen*: Das Prodrug des Antiemetikums Aprepitant soll zukünftig zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch oder moderat emetogener Chemotherapie auch bei Kindern ab 6 Monaten angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 22.3.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Ibalizumab-uiyk** (Trogarzo, TaiMed Biologics): Die neuartige antiretrovirale Therapie wurde zugelassen bei erwachsenen Patienten mit HIV-Infektion, die bereits mehrere Vortherapien erhalten haben und die mit den derzeit

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.

verfügbaren Therapien nicht erfolgreich behandelt werden können. Die Applikation des monoklonalen Antikörpers erfolgt intravenös alle 14 Tage. Diese Therapie

soll mit anderen antiretroviralen Therapien kombiniert werden.

Die Zulassung erfolgte in den USA mit „Fast Track“- , „Priority Review“- , „Breakthrough Therapy“- und „Orphan Drug“- Status.

Mitteilung der FDA vom 6.3.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Briefe zu Daclizumab (Zinbryta, Biogen) wegen *Ruhen der Zulassung*:

Nach Fallberichten von immunvermittelter Enzephalitis und Meningoenzephalitis im Zusammenhang mit Daclizumab hat die EMA ein Verfahren zur Überprüfung von Daclizumab eingeleitet und empfiehlt das sofortige Ruhen der Zulassung und den Rückruf des Arzneimittels. Parallel hat der Zulassungsinhaber Biogen entschieden, eigenverantwortlich die Marktzulassung zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose in der EU zurückzunehmen:

Es sollen keine neuen Patienten mit Daclizumab behandelt werden.

Ärzte sollen die mit Daclizumab behandelten Patienten so schnell wie möglich kontaktieren, um Behandlungsalternativen zu besprechen.

Nebenwirkungen können bis zu sechs Monate nach Absetzen auftreten. Patienten sollen darüber aufgeklärt und aufgefordert werden, sich bei Symptomen, die auf Nebenwirkungen hinweisen können wie anhaltendem Fieber, schweren Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gelbsucht, Übelkeit oder Erbrechen umgehend an den behandelnden Arzt zu wenden. Andere immunvermittelte Reaktionen wie Blutbildveränderungen, Thyreoiditis oder Glomerulonephritis können auftreten. Nach Abbruch der Behandlung sollen Patienten für bis zu sechs Monate mindestens monatlich überwacht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 13–2018 vom 2.3.2018, und 14–2018 vom 12.3.2018, Information der EMA vom 2. März 2018

Potenzielle unerwünschte Wirkung von Fingolimod (Gilenya, Novartis): Das Immunsuppressivum ist zugelassen zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie

der hochaktiven schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose.

Ein 37-jähriger Patient hat nach fünfjähriger Behandlung mit Fingolimod ein peniles Plattenepithelkarzinom entwickelt. Aufgrund einer Psoriasis bestanden seit längerem Hautveränderungen am Penis, sodass der Patient sich erst 18 Monate nach (neuerlicher) Veränderung des Hautbilds ärztlich vorstellte und die Diagnose daher verzögert gestellt wurde.

Plattenepithelkarzinome der Haut sind keine bekannte Nebenwirkung von Fingolimod. Da der Patient ungewöhnlich jung für ein Plattenepithelkarzinom und die Lokalisation an einer selten lichtexponierten Stelle untypisch sind, scheint eine (Mit-) Verursachung durch Fingolimod denkbar. Da Basalzellkarzinome als Nebenwirkung von Fingolimod bekannt sind, soll die Haut (auch nicht lichtexponierte Stellen) regelmäßig inspiziert und der Patient ggf. an einen Dermatologen überwiesen werden. Patienten sollten über das Risiko von Hautveränderungen informiert und aufgefordert werden, alle verdächtigen Hautläsionen ohne Zeitverzug ihren behandelnden Ärzten zu berichten.

AkdÄ Drug Safety Mail 16–2018 vom 26.3.2018

Rote-Hand-Brief zu Sonidegib (Odomzo, Sun Pharmaceuticals) wegen wichtigen Informationen zur Minimierung des Teratogenitätsrisikos: Sonidegib wird angewendet zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder eine Strahlenbehandlung nicht infrage kommen. Da Sonidegib zum embryofetalen Tod oder schweren Geburtsfehlern führen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während der Einnahme und noch 20 Monate nach Behandlungsende darf nicht gestillt werden.

■ Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn und monatlich während der Behandlung Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Zudem muss eine Schwangerschaft während der Behandlung sowie noch 20 Monate nach Behandlungsende zuverlässig verhütet werden.

- Männliche Patienten müssen während der Behandlung sowie noch sechs Monate nach Therapieende beim Geschlechtsverkehr mit Frauen ein Kondom (ggf. mit Spermizid) benutzen.
- Alle Patienten müssen über das Teratogenitätsrisiko aufgeklärt werden. Das Schulungsmaterial zu Sonidegib soll berücksichtigt werden.
- Für Blut- und Samenspenden gelten besondere Regelungen.

AkdÄ Drug Safety Mail 11–2018 vom 28.2.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Brodalumab (Kyntheum, Leo Pharma) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: *Nach erneuter Bewertung bleibt das Fazit unverändert.*

- Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen (zweckmäßige Vergleichstherapie: Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab): *geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
 - Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab): *Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar*
- Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2018

Cladribin (Mavenclad, Merck Serono) bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose: *Ein Zusatznutzen ist in keiner Patientengruppe belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2018

Dupilumab (Dupixent, Sanofi-Aventis) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt: Es besteht ein *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2018

Guselkumab (Tremfya, Janssen-Cilag) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* sowohl bei Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, als auch bei Patienten, die nicht für eine systemische Therapie geeignet sind. Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2018

Perampanel (Fycompa, Eisai) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen von Erwachsenen und Jugendlichen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. In den Studien wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Atezolizumab** (Tecentriq, Roche Pharma)

- bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben:
 - Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist: *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
 - Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie *nicht* angezeigt ist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden:

- Erstlinientherapie bei für Cisplatin ungeeigneten Patienten (zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
 - Nach vorheriger Platin-basierter Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Therapie): *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
- G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Avelumab** (Bavencio, Merck Serono/Pfizer) als Monotherapie bei metastasiertem Merkelzellkarzinom: Da Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt*. Das *Ausmaß* ist, unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine Chemotherapie erhalten haben, *nicht quantifizierbar*. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Brodalumab** (Kyntheum, Leo Pharma) bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: *siehe Meldungen des IQWiG*. G-BA-Beschluss vom 1.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid** (Symtuza, Janssen-Cilag) zur Therapie einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg): *Ein Zusatznutzen ist unabhängig von Ausmaß und Art der Vorbehandlung nicht belegt*. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für das neue Anwendungsgebiet von **Dimethylfumarat** (Skilarence, Almirall Hermal) zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, unabhängig

davon, ob die Patienten bereits eine Therapie mit Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA erhalten haben. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für **Elosulfase alfa** (Vimizim, BioMarin) zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen: Da Elosulfase alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt*. Das *Ausmaß* wird als *gering eingestuft*. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für das *neue Anwendungsgebiet* von **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom:

- Monotherapie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Monotherapie nach vorheriger Platin-basierter Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Therapie): Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ribociclib** (Kisqali, Novartis) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapien sind Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. G-BA-Beschluss vom 16.3.2018

Bettina Christine Martini, Legau