Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Axicabtagen-Ciloleucel** (Yescarta, Kite) bei refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL); siehe Notizen Nr. 8/2018
- **Gemtuzumab-Ozogamicin** (Mylotarg, Pfizer) bei CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML); siehe Notizen Nr. 4/2018
- **Patisiran** (Onpattro, Alnylam) bei Polyneuropathie bei erblicher Transthyretin-vermittelter (hATTR-)Amyloidose; siehe Notizen Nr. 9/2018
- **Tisagenlecleucel** (Kymriah, Novartis) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL); siehe Notizen Nr. 8/2018
- **Vestronidase alfa** (Mepsevii, Ultragenyx) zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom); siehe Notizen Nr. 8/2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Cenergem** (Oxervate, Dompé farmaceutici): Die Augentropfen enthalten als Wirkstoff den rekombinant hergestellten humanen Nervenwachstumsfaktor (NGF) und sind indiziert zur Therapie der neurotrophischen Keratitis, einer seltenen Erkrankung, die mit einer Schädigung der Hornhaut einhergeht. In Deutschland steht Oxervate als Orphan drug seit November 2017 zur Verfügung. Mitteilung der FDA vom 22.8.2018

Zulassung für **Migalastat** (Galafold, Amicus therapeutics): Das pharmakologische Chaperon wurde zugelassen zur Behand-

lung erwachsener Patienten mit Morbus Fabry und behandelbarer Mutation. Mitteilung der FDA vom 10.8.2018

Zulassung für **Mogamulizumab-kpkc** (Poteligeo, Kryowa Kirin): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur intravenösen Anwendung bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Mitteilung der FDA vom 8.8.2018

Zulassung für **Segesteron/Ethinylestradiol-haltiges Vaginalsystem** (Annovera, Population Council): Der hormonhaltige Vaginalring ist zugelassen zur Kontrazeption und kann ein Jahr lang angewendet werden. Die Hormonbelastung des Silikonrings ist für 13 28-tägige Zyklen vorgesehen. Der flexible, wiederverwendbare Ring soll jeweils drei Wochen in der Scheide verbleiben, gefolgt von einer Woche Pause, in der eine Entzugsblutung auftreten kann. Während dieser Zeit wird der Ring gereinigt und in einer zugehörigen festen Box aufbewahrt, wobei keine Kühlung erforderlich ist. Die Lagerung ist bis zu 30° Celsius möglich. Mitteilung der FDA vom 10.8.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Brief zu **Argatroban 1 mg/ml Infusionslösung** (Argatra, Mitsubishi Tanabe Pharma) – neue Darreichungsform als gebrauchsfertige Lösung, wegen Sicherheitshinweisen zum Risiko einer möglichen Verwechslung mit Argatroban 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. AkdÄ Drug Safety Mail 42–2018 vom 6.8.2018

Rote-Hand-Brief zu **Daclizumab beta** (Zinbryta, Biogen) wegen Berichten über Fälle von immunvermittelter Enzephalitis, einschließlich NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, auch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung (siehe auch Notizen

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.

Nr. 5/2018). Alle Patienten, die die Behandlung mit Daclizumab beendet haben, sollten daran erinnert werden, umgehend

den behandelnden Arzt zu kontaktieren, falls typische prodromale Symptome einer Enzephalitis oder andere verhaltensbezogene, neurologische, kognitive oder bewegungsbezogene Symptome auftreten. AkdÄ Drug Safety Mail 45–2018 vom 7.8.2018

Information der Britischen Arzneimittelbehörde zu **Eltrombopag** (Revolade, Novartis) wegen Beeinflussung von Testergebnissen für Bilirubin und Kreatinin: Die Britische Arzneimittel (MHRA) weist auf eine mögliche Beeinträchtigung von Laborbefunden für Bilirubin und Kreatinin im Zusammenhang mit Eltrombopag hin. AkdÄ Drug Safety Mail 49–2018 vom 16.8.2018

Rote-Hand-Brief zu

Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen

Arzneimitteln zur Infusion: Neue Maßnahmen zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen aufgrund eines erhöhten Risikos von Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei kritisch kranken oder septischen Patienten. HES-haltige Arzneimittel zur Infusion werden trotz der 2013 eingeführten Anwendungsbeschränkungen weiterhin bei Patienten mit Kontraindikationen angewendet. Vollständige Verschreibungsinformationen sind den Fachinformationen zu entnehmen. AkdÄ Drug Safety Mail 46–2018 vom 13.8.2018

Rote-Hand-Brief zu **Ocriplasmin** (Jetrea, ThromboGenics) – keine Verdünnung mehr erforderlich vor Injektion der neuen 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung. Jetrea 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung ersetzt das bisherige Jetrea 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Diese neue Formulierung darf vor der Injektion nicht verdünnt werden. AkdÄ Drug Safety Mail 51–2018 vom 31.8.2018

Rote-Hand-Brief zu **Radium-223-dichlorid** (Xofigo, Bayer Vital) wegen neuen Einschränkungen für den Gebrauch aufgrund von erhöhtem Frakturrisiko und einem Trend zu erhöhter Mortalität:

Die EMA hat eine Überprüfung von Radium-223-dichlorid durchgeführt. Im Ergebnis dieser Überprüfung wird empfohlen, die Anwendung von Radium-223-dichlorid auf Patienten zu beschränken, die zuvor bereits zwei Behandlungen gegen metastasierenden Prostatakrebs erhalten haben oder für die keine anderen Behandlungsoptionen infrage kommen. Radium-223-dichlorid darf nicht mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon verwendet werden (Kontraindikation). In Übereinstimmung mit der aktuellen Indikation sollte Radium-223-dichlorid auch nicht bei Patienten ohne Symptome und nicht bei Patienten mit einer geringen Anzahl von (osteoblastischen) Knochenmetastasen zum Einsatz kommen. AkdÄ Drug Safety Mail 43–2018 vom 6.8.2018

Rote-Hand-Brief zu **Thiopental-haltigen**

Arzneimitteln zur Herstellung einer Injektionslösung (Thiopental Inresa 0,5 g/1,0 g, Trapanal 0,5 g, Thiopental Rotexmdica) wegen Einschränkung der Anwendung auf besondere Indikationsstellungen und Vertriebsbeschränkung auf Krankenhäuser und Kliniken: Die Anwendung soll nur unter strenger Indikationsstellung, wenn es keine alternativen Arzneimittel gibt, erfolgen. Hintergrund ist eine Nichteinhaltung der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) beim Wirkstoffhersteller Lampugnani Pharmaceutici SPA. Von den Einschränkungen sind alle auf dem Markt befindlichen Chargen betroffen. AkdÄ Drug Safety Mail 44–2018 vom 7.8.2018

Rote-Hand-Brief zu **Ulipristalacetat 5 mg**

Tabletten (Esmya, Gedeon Richter Pharma) wegen Indikationseinschränkung, neuer Kontraindikation sowie Notwendigkeit der Überwachung der Leberfunktion. Eine Patientenkarte zu Hintergründen und Planung der Leberfunktionstests wurde eingeführt. Die Fachinformation wurde aktualisiert. AkdÄ Drug Safety Mail 50–2018 vom 17.8.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Benralizumab (Fasenra, AstraZeneca) als Add-on-Erhaltungstherapie für Erwachsene mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist: Das Fazit der bisherigen Dossierbewertung bleibt unverändert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.* Mitteilung des IQWiG vom 2.8.2018

Extrakt aus **Cannabis sativa** (Sativex, Almirall) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und deren Spastik sich während eines Anfangstherapieversuchs verbessert hat: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß allerdings nicht quantifizierbar und maximal beträchtlich ist.* Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2018

Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan, MSD) bei Erwachsenen, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind: Da keine aussagekräftigen Studiendaten vorliegen, ist ein *Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.* Mitteilung des IQWiG vom 15.8.2018

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta, GSK) bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativem Glucocorticoid und langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum nicht ausreichend eingestellt sind: Das Fazit der bisherigen Dossierbewertung bleibt unverändert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.* Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2018

Hydrocortison (Alkindi, Diurnal) bei Kindern mit Nebenniereninsuffizienz: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.8.2018

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. *Ein Zusatznutzen ist nunmehr für keine der drei Indikationen belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 16.8.2018

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals) bei zystischer Fibrose bei 6- bis 11-Jährigen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Das Fazit der bisherigen Dossierbewertung bleibt unverändert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.8.2018

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi, Shire) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel): Da keine aussagekräftigen Studiendaten vorliegen, ist ein *Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.8.2018

Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist: Aufgrund negativer Effekte bei schwerwiegenden Infektionen besteht ein *Hinweis auf einen geringeren Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie* (Adalimumab plus Methotrexat).

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Benralizumab** (Fasenra, AstraZeneca) als Add-on-Erhaltungstherapie für Erwachsene mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist:*

- Bei Patienten, für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation *noch nicht ausgeschöpft* sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Bei Patienten, für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol** (Trelegy Ellipta, GSK) als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Glucocorticoide und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.*

G-BA-Beschluss vom 16.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Glycerolphénylbutyrat** (Ravicti, Swedish Orphan Biovitrum) als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen: Glycerolphénylbutyrat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.*

G-BA-Beschluss vom 16.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Insulin glargin/Lixisenatid** (Suliqua, Sanofi-Aventis) in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle,*

wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 8/2018).

G-BA-Beschluss vom 16.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ipilimumab** (Yervoy, BMS) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter“: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 7/2018).*

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ixekizumab** (Taltz, Lilly) bei dem neuen Anwendungsgebiet „allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:*

- Patienten, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Leflunomid)
- Patienten, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat).
- Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Wechsel auf ein anderes bDMARD

[Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat).

G-BA-Beschluss vom 16.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Letermovir** (Prevymis, MSD) zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]):* Letermovir ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lumacaftor/lvacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“:* Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen* (siehe Notizen Nr. 6/2018).

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ocrelizumab** (Ocrevus, Roche Pharma) zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:*

- Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist: *Beleg für einen geringen Zusatznutzen* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat)
- Patienten mit RMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapie).

- PPMS: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care) (siehe Notizen Nr. 6/2018)

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Sonidegib** (Odomzo, Sun Pharmaceuticals) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommen:* *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib, siehe Notizen Nr. 7/2018).

G-BA-Beschluss vom 2.8.2018

Bettina Christine Martini,
Legau