

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-
alafenamid** (Odefsey, Gilead) als fixe Kombination zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Migalastat** (Galafold, Amicus Therapeutics) als orale Therapie bei Fabry-Krankheit (siehe Notizen Nr. 5/2016)

Bedingte Zulassungsempfehlung für genetisch verändertes **T-Zell-Präparat eines Stammzelldonors** (Zalmoxis, MolMed): Das neuartige Arzneimittel (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) soll als Zusatztherapie eingesetzt werden im Rahmen einer haploidenten Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit bestimmten Formen von Blutkrebs. Bei einer haploidenten Stammzelltransplantation erhält der Patient hämatopoetische Stammzellen von einem nur teilweise passenden Donor. Diese Stammzellen sind leichter zu finden als perfekt passende, es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Graft-versus-Host-Reaktion. Durch die genetische Modifikation der Stammzellen soll das Risiko für eine Abstoßungsreaktion wiederum verringert werden, indem ein sogenanntes Suizid-Gen (HSV-TK) eingebaut wird. Bei Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion können die T-Zellen durch die Gabe von Ganciclovir zerstört werden.

„Bedingte Zulassung“ bedeutet, dass der Hersteller Daten aus einer noch laufenden Phase-III-Studie nachliefern muss. Bis die vollständigen Daten vorliegen, muss die bedingte Zulassung jährlich erneuert werden.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungsempfehlung für **Reslizumab** (Cinquaero, Teva): Der gegen Interleukin 5 gerichtete monoklonale Antikörper soll zugelassen werden als Zusatztherapie bei erwachsenen Patien-

ten mit schwerem eosinophilen Asthma bronchiale, das trotz Anwendung hoch dosierter inhalierbarer Glucocorticoide und eines anderen Arzneimittels zur Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert wird.

Reslizumab bindet spezifisch an Interleukin 5, das eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen spielt. Dadurch werden Aktivität und Lebenszeit der Eosinophilen reduziert. Auf diese Weise sollen die Exazerbationsrate verringert und die Lungenfunktion und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für **Canakinumab** (Ilaris, Novartis) *empfohlen*: Zukünftig ist das Immuntherapeutikum neben der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis auch bei aktivem Still-Syndrom einschließlich adultem Morbus Still zugelassen. Außerdem ist der Antikörper bereits zugelassen bei Cryopyrin-assoziierten Syndromen und Gicht-Arthritis.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für **HPV-Impfstoff** (Cervarix, GlaxoSmithKline) *empfohlen*: Der gegen das humane Papilloma-Virus Typ 16 und 18 gerichtete Impfstoff soll zukünftig auch zur Prophylaxe prämaligener Läsionen im Analbereich eingesetzt werden, bisher galt die Zulassung für die Prophylaxe im Genitalbereich.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für **Insulin degludec/Insulin aspart** (Ryzodeg, NovoNordisk) *empfohlen*: Das Insulin-Präparat soll nun auch bei Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren zugelassen werden. Bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für **Nepafenac 3 mg/ml** (Nevanac, Alcon Laboratories) *empfohlen*: Die Augentropfen mit dem nichtsteroidalen Antiphlo-

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 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).

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.

gistikum sind indiziert zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit einer Katarakt-Operation. Zudem soll sich die Zulassung nun auch auf Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit einer Katarakt-Operation bei Diabetikern erstrecken (in der Dosierung 1 mg/ml ist Nepafenac dafür bereits zugelassen).

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-1-Hemmer soll zukünftig

auch bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelbigem Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet werden bei erwachsenen Patienten, deren Tumor PD-L1 exprimiert und die bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten, die nachgewiesene Mutationen von EGFR (Epidermal growth factor receptor) oder ALK (anaplastische Lymphomkinase) aufweisen, sollte zuvor bereits eine Therapie durchgeführt worden sein, die sich gegen diese Mutationen richtet.

Bisher war Pembrolizumab nur bei fortgeschrittenem Melanom zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Tocilizumab (RoActemra, Roche) empfohlen: Der Interleukin-Inhibitor soll in Kombination mit Methotrexat zugelassen werden bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver progressiver rheumatoider Arthritis, auch wenn diese zuvor noch kein Methotrexat bekommen haben. Bisher galt eine Vorbehandlung mit Methotrexat oder anderen DMARD auch bei schweren Formen als Voraussetzung.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Vorapaxar (Zontivity, MSD) empfohlen: Der Thrombozytenaggregationshemmer soll zukünftig zur Reduktion thrombotischer Ereignisse auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit in Kombination mit ASS und ggf. Clopidogrel angewendet werden. Bisher galt die Indikation für die Anwendung zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Sicherheitshinweis zu Posaconazol (Noxafil, MSD) – Austausch von Saft und Tabletten: Die Tabletten sind in einer Dosierung von 100 mg/Tablette und die orale Suspension in einer Dosierung von 40 mg/ml verfügbar. Die empfohlene Dosierung für die beiden oralen Darreichungsformen ist je-

doch unterschiedlich. Für die Tabletten wird eine einmal tägliche Dosis von 300 mg nach einer Initialdosis von zweimal 300 mg an Tag 1 empfohlen, für die orale Suspension wird eine Dosierung von 200 mg drei- bis viermal täglich (=600 bis 800 mg/Tag) empfohlen. Bei einem einfachen Austausch der oralen Darreichungsformen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosierung kann es zu einer Über- oder Unterdosierung kommen. Deshalb müssen Darreichungsform und Dosierung auf der Verordnung angegeben sein und der Apotheker muss sicherstellen, dass die korrekte orale Form und Dosierung abgegeben wird. Die Fachinformation wird mit einem entsprechenden Warnhinweis versehen.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Sicherheitshinweis zu Riociguat (Adempas, Bayer): Das Antihypertonikum soll nicht bei Patienten mit einer symptomatischen pulmonalen Hypertonie bei idiopathischer interstieller Pneumonie (PH-IIP) eingesetzt werden. Riociguat ist bei Patienten mit PH-IIP nicht zugelassen. Diese wird zukünftig als Kontraindikation in die Produktinformation aufgenommen. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der vorzeitig beendeten Phase-II-Studie RISE-IIP, in der Riociguat bei PH-IIP-Patienten untersucht wurde. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit und schwere unerwünschte Wirkungen einschließlich Atemproblemen und Lungeninfektionen im Vergleich zu Placebo.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Cholera-Impfstoff für Reisende (Vaxchora, PaxVax Bermuda): Der Impfstoff wurde zur Vorbeugung von Cholera verursacht durch Serogruppe O1, bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren zugelassen. Vaxchora ist der einzige von der FDA

zugelassene Impfstoff zur Prävention von Cholera.

Mitteilung der FDA vom 10.6.2016

Zulassung für Obeticholsäure (Ocaliva, Intercept Pharmaceuticals): Das Arzneimittel wurde beschleunigt zugelassen für die Behandlung von primärer biliärer Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen.

Mitteilung der FDA vom 31.5.2016

Zulassung für Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa, Gilead Sciences): Die orale fixe Virustatika-Kombination wurde zugelassen zur Therapie erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C mit oder ohne Leberzirrhose. Bei Patienten mit moderater oder schwerer Zirrhose ist die Kombination mit Ribavirin indiziert. Sofosbuvir ist als Monotherapie bereits seit Jahr 2013 zugelassen, Velpatasvir wurde nun in dieser Kombination neu zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.6.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Etonogestrel zur s.c. Anwendung (Implanon NXT, MSD) wegen möglicher Risiken und Komplikationen bei der Einlage, Lokalisation, Entfernung und Migration:

Das röntgendichte (d.h. für Röntgenstrahlen undurchlässige und damit im Röntgenbild sichtbare) Implantat zur hormonellen Kontrazeption wird mithilfe eines Applikators für einen Zeitraum von drei Jahren subkutan auf der Innenseite des Oberarms eingelegt. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über die Ergebnisse einer kumulativen Recherche in der globalen Sicherheitsdatenbank (August 1998 bis April 2015). Es wurden Berichte über Implantate (röntgendicht und nicht röntgendicht) identifiziert, die in Gefäßen, in der Lunge und im Brustkorb lokalisiert

siert wurden. Die ermittelte Inzidenz von Fällen einer Implantatmigration lag bei 1,3 pro eine Million verkaufter röntgendichter Implantate mit Etonogestrel.

Die Fach- und Gebrauchsinformation wurden um wichtige Informationen zur Einlage, Lokalisation, Entfernung und Migration ergänzt. Es wird dringend empfohlen, dass nur Ärzte das Implantat einlegen und entfernen, die ein Training zur Anwendung des Applikators und den Techniken der Einlage und der Entfernung des Implantats absolviert haben. Vor der Einlage oder Entfernung des Implantats ist gegebenenfalls um Supervision zu bitten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 22–2016 vom 27.6.2016

UAW-Meldung zu **Loperamid** wegen Risiko von *schwerwiegenden kardialen Ereignissen* nach hohen Dosen, unter anderem nach Fehlgebrauch oder Missbrauch:

Die FDA warnt aktuell vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen/Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen, beispielsweise im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Das Risiko kann auch erhöht sein, wenn hohe Dosen von Loperamid gleichzeitig mit interagierenden Arzneimitteln (über das CYP-System oder p-Glycoprotein) eingenommen werden, beispielsweise Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin, Gemfibrozil, Itraconazol, Ketoconazol, Chinidin und Chinin (auch in Tonic-Wasser enthalten), Ranitidin und Ritonavir. Die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse trat bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren.

Bei anderweitig nicht erklärbar kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Ein-

nahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf eine korrekte Dosierung hingewiesen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 19–2016 vom 8.6.2016

Rote-Hand-Brief zu **Thalidomid** (Thalidomide Celgene) wegen neuer wichtige Hinweise zur *Virus-Reaktivierung* und *pulmonaler Hypertonie*:

Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von Virus-Reaktivierung unter Behandlung mit Thalidomid, darunter schwerwiegende Fälle (z. B. disseminierter Herpes Zoster sowie Hepatitis-B-Virus[HBV]-Reaktivierung mit Fortschreiten bis zum akutem Leberversagen). Vor Behandlung mit Thalidomid ist der HBV-Status abzuklären. Bei positiv getesteten Patienten sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Zuvor infizierte Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Virus-Reaktivierung, einschließlich einer aktiven HBV-Infektion, überwacht werden.

Darüber hinaus wurden unter Thalidomid-Behandlung Fälle von pulmonaler Hypertonie mit teilweise tödlichem Ausgang berichtet. Patienten sollten daher vor und während einer Thalidomid-Therapie auf Anzeichen und Symptome einer kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 21–2016 vom 20.6.2016

UAW-Meldung zu **Vismodegib** (Erivedge, Roche) wegen Risiko für *vorzeitigen Epiphysenschluss*:

Vismodegib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzell-

karzinom oder mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Es ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.

Der Hersteller informiert über drei kürzlich berichtete Fälle von vorzeitigem Epiphysenschluss unter Vismodegib bei pädiatrischen Patienten mit Medulloblastom: zwei im Rahmen einer klinischen Studie und ein Fall bei Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches. Postnatale Entwicklungsstörungen – einschließlich vorzeitigem Epiphysenschluss – wurden auch im Tierversuch unter Vismodegib beobachtet. Ärzte und Prüfarzte müssen Patienten, bei denen die Skelettreife noch nicht abgeschlossen ist, und deren gesetzliche Vertreter über das Risiko eines vorzeitigen Epiphysenschlusses bei Anwendung von Vismodegib informieren.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 20–2016 vom 9.6.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca) bei NSCLC: *Zusatznutzen nicht belegt*.

Osimertinib ist seit Februar 2016 zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer T790M-Mutation des EGF-Rezeptors zugelassen.

Bei der Prüfung, ob ein Zusatznutzen besteht, war je nach Vorbehandlung und Mutationsstatus der Patienten zwischen mehreren Fragestellungen und entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien zu unterscheiden. Ein Zusatznutzen ist jedoch für keine der Fragestellungen belegt, da der Hersteller keine für eine frühe Nutzenbewertung geeigneten und aussagekräftigen Studiendaten vorgelegt hat. Die Effekte in den vorgelegten historischen Vergleichen sind zu klein, um daraus Aussagen über einen Zusatznutzen abzuleiten.

Mitteilung des IQWiG vom 15.6.2016

Sacubitril/Valsartan (Entresto, Novartis Pharma): *Effektmodifikation – mit Diabetes Hinweis auf geringen, ohne Diabetes Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.* In seiner frühen Nutzenbewertung hatte das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril abgeleitet (siehe Notizen Nr. 5/2016): Die positiven Effekte im Hinblick auf Sterblichkeit, Klinikaufenthalte und Lebensqualität überwogen den negativen Effekt bei den nicht schweren Nebenwirkungen deutlich. Im anschließenden Stellungnahmeverfahren reichte der Hersteller Sensitivitätsanalysen und Daten nach, und es wurde auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes mellitus hingewiesen. In einem Addendum ist das IQWiG dem nachgegangen und zu dem Schluss gekommen, dass es für Diabetiker einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gibt. Für Betroffene ohne Diabetes mellitus bleibt es dagegen bei einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen der Wirkstoffkombination.

Mitteilung des IQWiG vom 16.6.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Blinatumomab** (Blin-cyto, Amgen) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (ALL).

■ Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

■ Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Cobimetinib** (Cotellic, Roche) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

■ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe Notizen Nr. 5/2016).

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

■ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Efmoroctocog alfa** (Elocta, Swedish Orphan) ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe Notizen Nr. 5/2016).

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid** (Genvoya, Gilead Sciences) wird zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) eingesetzt. Die HI-Viren dürfen keine mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war abhängig von der Patientengruppe:

■ Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

■ Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

■ Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

(siehe Notizen Nr. 5/2016)

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Sacubitril/Valsartan** (Entresto, Novartis Pharma) wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet bei

■ Patienten ohne Diabetes mellitus:

– Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

■ Patienten mit Diabetes mellitus:

– Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

(siehe Meldungen des IQWiG)

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bettina Christine Martini,
Legau