

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

**Zulassungsempfehlung für Ceftazidim/Avibactam** (Zavicefta, AstraZeneca): Die fixe Kombination des neuen Beta-Lactamase-Hemmers Avibactam und des bekannten Beta-Lactam-Antibiotikums Ceftazidim soll zugelassen werden bei:

- Komplizierten intraabdominellen Infektionen
- Komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis
- Im Krankenhaus erworbenen Lungentzündungen, einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien

Außerdem soll das Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Chlorhexidin-Gel** außerhalb der EU (Umbipro, GlaxoSmithKline): Das Gel mit dem Antiseptikum Chlorhexidin soll bei Neugeborenen zur Prophylaxe von Omphalitis (Bauchnabelentzündung, Nabelentzündung) eingesetzt werden. Das CHMP unterstützt seit 2004 durch Zulassungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der EU Länder, die über eine geringe Kapazität der Regulierungsbehörden verfügen (Artikel 58).

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Daclizumab** (Zinbryta, Biogen Idec): Der humanisierte monoklonale Antikörper (IgG<sub>1</sub>) soll zugelassen werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose. Der Antikörper bindet an CD25 und verhindert so die Bindung von Interleukin-2 an CD25.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Lutetium-<sup>177</sup>Lu-Chlorid** (EndolucinBeta, ITG

Isotope Technologies Garching): Das Radiopharmakon wird nicht eigenständig am Patienten angewendet, sondern soll zusammen mit einer Trägersubstanz zur lokalen zielgerichteten Strahlentherapie im Körper eingesetzt werden. Beispielsweise wird durch Kopplung an Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) die Bestrahlung von Prostatakarzinomen ermöglicht.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid** (Odefsey, Gilead): Die Fixkombination der antiretroviralen Wirkstoffe soll für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion eingesetzt werden. Es dürfen keine Mutationen vorliegen, die mit einer Resistenz gegenüber nichtnukleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Zudem darf eine Viruslast von 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml nicht überschritten sein. Emtricitabin und Tenofovirafenamid sind Substrate und kompetitive Inhibitoren der reversen Transcriptase und führen zum Kettenabbruch, im Gegensatz dazu wird die Aktivität von Rilpivirin über eine nicht-kompetitive Hemmung derselben vermittelt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Opicapon** (Ongentys, Bial): Der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer soll zugelassen werden als zusätzliche Therapie zur Kombination von Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und motorischen Störungen aufgrund von End-of-dose-Fluktuationen, die mit Levodopa plus Decarboxylasehemmer nicht ausreichend stabilisiert werden können.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungsempfehlung für Pankreas-Pulver** (Enzepi, Aptalis): Die magen-

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 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).

### 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.

saftresistenten Kapseln enthalten mehrere aus dem Pankreas von Schweinen gewonnene Enzyme, darunter Lipasen, Amylasen und Proteasen. Verfügbar sind die Kapseln mit 5000, 10000, 25000 oder 40000 Einheiten. Sie sollen eingesetzt werden zur Pankreas-Enzym-Ersatztherapie bei exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund von Mukoviszidose oder anderen Ursachen (z. B. chronische Pankreatitis, Post-Pankreatektomie oder Pankreaskarzinom) bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Atazanavir** (Reyataz, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Das Virustatikum soll zur Therapie einer HIV-1-Infektion ab einem Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von 5 kg eingesetzt werden. Der Zusatz, dass die Daten für Kinder von 6 bis 18 Jahren begrenzt sind, soll entfallen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Bevacizumab** (Avastin, Roche) *empfohlen*: Der Angiogenesehemmer soll zukünftig auch in der Erstlinientherapie bei metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ohne Plattenepithelhistologie mit EGFR-aktivierender Mutation eingesetzt werden. Die Zulassung gilt für die Kombination mit Erlotinib. Bevacizumab ist bereits in vielen weiteren onkologischen Indikationen zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Deferipron** (Ferriprox, Apotex) *empfohlen*: Der Eisenchelatbildner ist zukünftig zugelassen zur Monotherapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major, wenn andere Eisenchelatoren versagen. Außerdem ist die Kombination mit anderen Chelatbildnern zukünftig möglich, wenn eine Monotherapie nicht ausreicht oder lebensbedrohliche Komplikationen durch die Eisenüberladung drohen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Everolimus** (Afinitor, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinase-Inhibitor soll zukünftig auch bei neuroendokrinen Tumoren (NET) mit Ursprung in der Lunge oder im Magen-Darm-Trakt eingesetzt werden können. Bisher wurden bereits NET mit pankreatischem Ursprung behandelt. Weiterhin wird Everolimus bei fortgeschrittenem Mamma- und Nierenzellkarzinom eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Ceftarolin-fosamil** (Zinforo, AstraZeneca) *empfohlen*: Das Cephalosporin darf zukünftig auch bei Kindern ab 2 Monaten zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen und ambulant erworbener Pneumonie angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) darf bei der Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) zukünftig auch bei Patienten, die nicht vorbehandelt sind, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für humanes normales Immunglobulin** (HyQvia, Baxalta) *empfohlen*: Das Präparat darf zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit entsprechender Immunschwäche als Substitutionstherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Liraglutid** (Victoza, Novo Nordisk) *empfohlen*: Das GLP-1-Analogon darf zukünftig auch als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen bestehen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Zulassungserweiterung für Obinutuzumab** (Gazyvaro, Roche) *empfohlen*: Der Anti-CD20-Antikörper soll zukünftig auch bei follikulären Lymphomen eingesetzt werden, bislang galt die Zulassung für die Therapie der CLL.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Hinweis zur Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden**: Nach Abschluss eines Reviews zum Risiko für eine Pneumonie, die eine bekannte unerwünschte Wirkung inhalierbarer

Glucocorticoide ist, kommt die EMA zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied im Ausmaß des Risikos zwischen verschiedenen Produkten gibt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

**Negatives Votum für Glycopyrroniumbromid** (Sialanar, Proveca): Der Muscarinrezeptor-Antagonist sollte zur Behandlung von persistierender Sialorrhoe (unwillkürliches Abfließen von Speichel aus dem Mund) bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Das CHMP bemängelt allerdings fehlende Daten zu den Risiken sowie unzureichende toxikologische Daten aus Nicht-Human-Studien. Außerdem konnte nicht gezeigt werden, dass die Therapie die Lebensqualität verbessert.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Pimavanserin** (Nuplazid, Acadia): Das Antipsychotikum ist ein selektiver inverser Agonist des 5-HT<sub>2A</sub>-Serotonin-Rezeptors und das erste zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von mit einer Psychose verbundenen Halluzinationen und Wahnvorstellungen bei Parkinson-Patienten. Die Therapie hatte in den USA den „Breakthrough“-Status erhalten, was eine Bevorzugung bei der Bearbeitung des Antrags mit sich bringt.

Mitteilung der FDA vom 29.4.2016

**Zulassung für Venetoclax** (Venclexta, AbbVie): Der BCL(B-cell lymphoma)-2-Inhibitor wird bei Patienten mit vorbehandelter (rezidivierender oder refraktärer) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit einer bestimmten Chromosomen-Abnormalität (17p-Deletion) eingesetzt. Es handelt sich um die erste zugelassene Substanz, die das BCL-Protein als Zielstruktur hat. BCL unterstützt das Wachstum bösartiger Zellen und ist bei vielen Tumorpatienten überexprimiert.

Mitteilung der FDA vom 11.4.2016

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

UAW-Meldung zu **Adalimumab** (Humira, AbbVie) bei Colitis ulcerosa: Fulminante Myokarditis mit akuter kardialer Dekompensation nach Erstgabe. Adalimumab ist zugelassen für die Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, ankylosierende Spondylarthritis, Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 22 Jahre alten Patienten mit akutem Schub einer Colitis ulcerosa berichtet, der eine Woche nach Erstgabe von 160 mg Adalimumab eine fulminante lymphozytäre Myokarditis mit biventrikulärer kardialer Dekompensation entwickelt hat. Ein Fall mit ähnlicher Konstellation ist vor einigen Jahren publiziert worden. In der Fachinformation von Adalimumab wird „dekompensierte Herzinsuffizienz“ als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt. Untersuchungen zum Auftreten einer Herzinsuffizienz unter TNF- $\alpha$ -Inhibitoren zeigen jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang. Die beiden Fälle werfen die Frage auf, ob die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen empfohlene hohe Initialdosis von Adalimumab mit einem erhöhten Risiko für kardiale Nebenwirkungen bei vorher Herzgesunden einhergeht. Fälle von akuter Herzinsuffizienz unter Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sollten der AkdÄ gemeldet werden, vor allem, wenn sie bei zuvor herzgesunden Patienten auftreten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 15–2016 vom 8.4.2016

Rote-Hand-Brief zu **BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib** (Glivec, Novartis; Sprycel, BMS; Tassigna, Novartis; Bosulif, Pfizer und Iclusig, Ariad). Diese werden eingesetzt zur Behandlung von bestimmten Formen der chronisch

myeloischen Leukämie (CML) und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sowie bei malignen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und dem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

Die Hersteller informieren darüber, dass bei Patienten, die chronische Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind und die BCR-ABL-TKI angewendet haben, Fälle von Reaktivierung des HBV aufgetreten sind. Einige dieser Fälle haben ein akutes Leberversagen oder eine fulminante Hepatitis verursacht, die zu einer Lebertransplantation oder zum Tod führten. Diese Fallberichte deuten darauf hin, dass eine HBV-Reaktivierung zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit einem TKI auftreten kann. Die HBV-Reaktivierung wird als Klasseneffekt von BCR-ABL-TKI eingestuft.

Vor Beginn einer Behandlung mit BCR-ABL-TKI sollten Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie – einschließlich solcher Patienten mit aktiver Erkrankung – sind vor Behandlungsbeginn Fachärzte für Lebererkrankungen mit Erfahrung in der Behandlung von HBV-Infektionen zu konsultieren; dies gilt auch bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL-TKI benötigen, sollten während und einige Monate nach der Behandlung engmaschig auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 14–2016 vom 8.4.2016

Widerruf der Zulassung von **Fusafungin**-haltigen Arzneimitteln (Locabiosol, Servier) als Mund-/Nasenspray innerhalb der EU. Fusafungin wurde als lokal wirksamer antibakterieller und entzündungshemmender Wirkstoff zur Therapie von Erkrankungen der oberen Atemwege (Sinusitis, Rhinitis, Rhinopharyngitis, Angina, Laryngitis, Tracheitis) eingesetzt.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hatte empfohlen, die Zulassung von Fusafungin-haltigen Arzneimitteln zurückzunehmen. Die Entscheidung basiert auf Bedenken hinsichtlich seltener, jedoch schwerwiegender Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter allergische und lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Der Nachweis über den Nutzen ist zudem begrenzt. Patienten sollten über das negative Nutzen-Risiko-Verhältnis informiert werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 16–2016 vom 21.4.2016

Rote-Hand-Brief zu **Pomalidomid** (Imnovid, Celgene): Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über seltene Fälle (weniger als 1/1000) einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten und sich zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert hatten; in einigen Fällen kam es zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen von Pomalidomid zur Folge hatte. Generell traten diese Fälle während der Therapie mit Pomalidomid früh auf, in den meisten Fällen während des ersten Therapiezyklus.

Vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid muss der HBV-Status abgeklärt werden: Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei vorher mit HBV infizierten Patienten angewendet wird (einschließlich Pa-

tienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind). Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 17–2016 vom 22.4.2016

## Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag): Hinweis auf Zusatznutzen in einem von drei Anwendungsgebieten.

- Chronische lymphatische Leukämie: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
- Morbus Waldenström: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
- Mantelzell-Lymphom: Bei rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten, bei denen Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt. Zwar gibt es beim Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, bei den Endpunkten Gesundheitszustand und Nebenwirkungen hat Ibrutinib positive Effekte, denen keine negativen Effekte in anderen Endpunkten gegenüberstehen. Für Betroffene, für die Temsirolimus nicht oder nur nachrangig infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

**Mepolizumab** (Nucala, GlaxoSmithKline) bei Asthma bronchiale: Zusatznutzen nicht belegt.

Der monoklonale Antikörper Mepolizumab ist seit Ende 2015 zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie war eine patientenindividuelle Therapieeskalation vorgesehen, die drei Formen annehmen kann: eine Steigerung der Gabe von mittel- bis hochdo-

sierten inhalativen Glucocorticoiden und lang wirksamen Bronchodilatoren sowie gegebenenfalls zusätzlich orale Glucocorticoide, den Einsatz von Tiotropium oder die zusätzliche Gabe von Omalizumab, sofern Antikörper des Typs IgE in der Erkrankung des Patienten eine Rolle spielen.

In dem Dossier des Herstellers wurden allerdings Daten eingereicht, bei denen im Vergleichs-Arm Placebo gegeben wurde; die geforderte Therapieeskalation unterblieb. Daher lässt sich aus diesen Studiendaten kein Zusatznutzen ableiten.

Zur Gegenüberstellung von Mepolizumab gegenüber Omalizumab legte der Hersteller Daten vor, die einen indirekten Vergleich ermöglichen sollten – mit Placebo als Brückenkomparator. Zu Omalizumab wurden Daten aus zwei Studien eingereicht, wobei in einer die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen unterschritten wurde. Aus der zweiten Studie mit Omalizumab standen dem Hersteller keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung, sodass er die Patienten, die die Voraussetzungen des relevanten Anwendungsgebiets erfüllten, nicht ermitteln konnte. Daher lässt sich auch aus diesem indirekten Vergleich keine Aussage über einen größeren Nutzen oder Schaden ableiten.

Ein Zusatznutzen vom Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

**Umeclidinium** (Incruse, GlaxoSmithKline) zur Symptomlinderung bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD): Zusatznutzen nicht belegt.

Bei der Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zwei Fragestellungen unterschieden:

- Patienten mit einem mittleren Schweregrad sollten als Vergleichstherapie ein lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum und/oder ein lang wirksames Anticholinergikum erhalten. Der

Hersteller hat Daten aus einer geeigneten Studie eingereicht, in der im Vergleichs-Arm das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid eingesetzt wurde. Bei denjenigen Patienten, die gemäß den G-BA-Vorgaben keine Dauermedikation mit inhalativen Glucocorticoiden erhalten hatten, zeigte sich für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen – etwa für die Gesamtmortalität, die COPD-Symptomatik oder die Nebenwirkungen.

- Bei schwerer betroffenen Patienten, also mit geringerer Lungenvolumenkapazität und mindestens zwei Exazerbationen im Jahr, sollte im Vergleichs-Arm zusätzlich ein inhalatives Glucocorticoid gegeben werden. Für diese Patienten legte der Hersteller keine Studiendaten vor.

Somit ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für keine der beiden Fragestellungen belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie:* **Aclidiniumbromid** (Aklira Genuair, Bretaris Genuair, AstraZeneca) als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD): Der G-BA schließt sich der Nutzenbewertung des IQWiG an (siehe Notizen Nr. 4/2016):

- Patienten mit Schweregrad II, Schweregrad III mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr oder Schweregrad IV: – Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Patienten mit Schweregrad III und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr: – Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA-Beschluss vom 7.4.2016

Bettina Christine Martini, Legau