

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Caplacizumab** (Cabliivi, Sanofi, Ablynx) bei erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) (siehe Notizen Nr. 8/2018)
- **Neratinib** (Nerlynx, Puma Biotech) zur adjuvanten Therapie bei frühem Hormonrezeptor-positivem, HER2-positivem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 8/2018)
- **Vonicog alfa** (Veyvondi, Baxalta Innovations GmbH) bei von-Willebrand-Erkrankung (siehe Notizen Nr. 8/2018)

Zulassungsempfehlung für Brigatinib (Alunbrig, Takeda): Der ALK(anaplastische Lymphomkinase)-Hemmer soll angewendet werden zur oralen Monotherapie erwachsener Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt worden sind.
Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Damoctocog alfa pegol (Jivi, Bayer): Der rekombinante pegylierte Faktor VIII soll angewendet werden zur parenteralen Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A.
Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Doravirin (Pifeltro, MSD) und **Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil** (Delstrigo, MSD): Der neue NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor) Doravirin soll zugelassen werden für die orale Behandlung von Erwachsenen mit HIV-Infektion, die keine Resistenz gegen NNRTI aufweisen. Doravirin ist als Einzelsubstanz zur Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen oder als fixe Kombination erhältlich.
Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Galcanezumab (Emgality, Lilly): Der monoklonale Antikörper gegen CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) soll zur parenteralen

Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Meropenem/Vaborbactam (Vabomere, Rempex): Die Fixkombination aus Meropenem und dem Betalactamase-Inhibitor Vaborbactam soll zugelassen werden zur Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, komplizierten intraabdominalen Infektionen und nosokomial erworbenen Pneumonien einschließlich Beatmungsassoziierter Pneumonie; außerdem bei Erwachsenen mit Infektion durch gramnegative Erreger, für die nur begrenzte Therapiemöglichkeiten bestehen. In den USA ist das Arzneimittel bereits seit Mitte 2017 zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Mogamulizumab (Poteligeo, Kyowa Kirin): Der monoklonale Antikörper soll als Orphan-Drug zugelassen werden für die parenterale Behandlung von Erwachsenen mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Mogamulizumab bindet selektiv an den Chemokin-Rezeptor 4 (CCR4), der auf der Oberfläche einiger T-Zellen bei Krebserkrankungen wie MF oder SS gebildet wird.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungsempfehlung für Voretigen Neparvovec (Luxturna, Spark Therapeutics): Die Gentherapie ist vorgesehen zur Behandlung des Sehverlusts bei erblicher retinaler Dystrophie verursacht durch RPE65-Mutationen, vorausgesetzt es sind ausreichend empfindliche Retinazellen vorhanden. Der Gentransfer-Vektor wird direkt in die Retina injiziert.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen) *empfohlen*: Der Proteinkinaseinhibitor soll zukünftig

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.

auch als Monotherapie zur Therapie von Erwachsenen mit hepatozellulärem Karzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib eingesetzt werden können. Bisher wird es

bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Enzalutamid (Xtandi, Astellas) *empfohlen*: Das Antiandrogen soll zukünftig bei Erwachsenen mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf bereits metastasierte Stadien begrenzt.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Fingolimod (Gilenya, Novartis) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig bei Kindern ab 10 Jahren eingesetzt werden können. Angewendet wird die Substanz als krankheitsmodifizierende Monotherapie der hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden multiplen Sklerose.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Fluticasonfu-roat/Umeclidinium/Vilanterolfluticason (Elebrato Ellipta, Trelegy Ellipta, GSK) *empfohlen*: Die Dreifachkombination wird als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet und kann zukünftig auch bei nicht ausreichender Wirkung eines langwirksamen Beta-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten (LABA/LAMA-Kombination) sowie zur Prävention von Exazerbationen eingesetzt werden. Bisher galt die Zulassung nach nicht ausreichender Wirkung einer Kombination eines Glucocorticoids mit einem langwirksamen Beta-Agonisten.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Tocilizumab (RoActemra, Roche) *empfohlen*: Der Interleukin-6-Inhibitor soll zukünftig zur Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) bei Patienten *ab einem Jahr* eingesetzt werden können, die auf eine Therapie mit NSAR und Glucocorticoiden nicht ausreichend angesprochen haben. Es kann

in Kombination mit Methotrexat oder bei MTX-Unverträglichkeit in Monotherapie verwendet werden. Bisher war die Anwendung auf Patienten ab 2 Jahre beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Zulassungserweiterung für Venetoclax (Venclyxto, Abbvie) *empfohlen*: Das antineoplastische Mittel ist zukünftig in Kombination mit Rituximab für die Behandlung von Erwachsenen mit CLL zugelassen, die mindestens eine Therapielinie erhalten haben. Bisher war nur eine Monotherapie möglich. Diese ist weiterhin indiziert bei:

- Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
- Patienten, ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Mitteilung der EMA vom 21.09.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Amikacin als liposomale inhalierbare Suspension (Arikayce, Insmed): Das Antibiotikum wurde zugelassen zur Behandlung von Lungenerkrankungen verursacht durch Bakterien aus der Gruppe des Mycobacterium-avium-Komplexes (MAC) bei der limitierten Patientengruppe, die auf eine konventionelle Therapie nicht anspricht. Es ist die erste Zulassung der FDA für ein Arzneimittel der Gruppe „limited population pathway for antibacterial and antifungal drugs“, was ein besonders gefördertes Zulassungsverfahren ermöglicht.

Mitteilung der FDA vom 28.9.2018

Zulassung für Cemiplimab (Libtayo, Regeneron Pharmaceuticals): Der PD-1-Hem-

mer wurde zugelassen zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms (CSCC), wenn ein kurativer Therapieansatz durch Operation oder Strahlentherapie nicht möglich ist. Die Zulassung erfolgte mit „Breakthrough-Therapy“- und „Priority-Review“-Status.

Mitteilung der FDA vom 28.9.2018

Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti, AstraZeneca): Das gegen CD22 gerichtete Zytotoxin wurde zugelassen bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Haarzell-Leukämie, die bereits mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, einschließlich der Behandlung mit einem Purin-Nukleosid-Analogon. Es ist das erste Arzneimittel dieser Gruppe, das bei der Haarzell-Leukämie zugelassen wurde. Das als Orphan-Drug designierte Arzneimittel wurde mit „Breakthrough-Therapy“- und „Priority-Review“-Status zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 13.9.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Informationsbrief zu Iberogast wegen Textergänzungen in der Fach- und Gebrauchsinformation: Das pflanzliche Magen-Darm-Mittel enthält unter anderem Schöllkrautextrakt, das im Verdacht steht, Leberschäden auslösen zu können. AkdÄ Drug Safety Mail 55–2018 vom 25.9.2018

Mitteilung der AkdÄ zu SGLT-2-Hemmern (Gliflozinen) wegen atypischen diabetischen Ketoazidosen, die in seltenen Fällen durch SGLT-2-Hemmer ausgelöst werden können. Die Diagnose von Gliflozin-assoziierten Ketoazidosen wird dadurch erschwert, dass der Blutzucker nur mäßig erhöht oder sogar normal sein kann; mögliche Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit. Bei Verdacht/Diagnose einer diabetischen Ketoazidose müssen

Gliflozine sofort abgesetzt und nur dann erneut angesetzt werden, wenn ein anderer auslösender Faktor für die Ketoazidose festgestellt und beseitigt wurde.

AkdÄ Drug Safety Mail 54–2018 vom 24.9.2018

Pressemitteilung der EMA zu **Valsartan** –

Die Prüfung auf Verunreinigungen mit NDEA bzw. NDMA wird auf die Sartane Candesartan, Irbesartan, Losartan und Olmesartan ausgeweitet. Patienten sollten Sartane nicht ohne Arzt-Rücksprache absetzen.

AkdÄ Drug Safety Mail 53–2018 vom 21.9.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Bosutinib (Bosulif, Pfizer) bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase: Wegen Nachteilen bei schweren Nebenwirkungen besteht ein Anhaltspunkt für einen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *geringeren Nutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.9.2018

Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mittleres oder hohes Risiko):

- Bei Patienten mit mittlerem Risiko: Bei positivem MET-IHC-Status besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*, andernfalls ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*;
- Bei Patienten mit einem hohen Risiko: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 17.9.2018

Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca, ViiV Healthcare) bei HIV-Typ-1-infizierten, virologisch supprimierten Erwachsenen mit seit mindestens 6 Monaten stabilem Regime, ohne virologisches Versagen in der Vergangenheit, ohne bekannte oder vermutete Resistenzen gegenüber NNRTI oder INI:

■ Patienten ohne Umstellungsindikation: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringeren Nutzen*.

■ Patienten mit Umstellungsindikation: Ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 17.9.2018

Emicizumab (Hemlibra, Roche) zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern: Nach erneuter Prüfung bleibt das Fazit der vorangegangenen Dossierbewertung unverändert: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 20.9.2018

Nivolumab/Ipilimumab (Opdivo/Yervoy, BMS) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor: Wegen Nachteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen besteht ein Hinweis auf einen *geringeren Nutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab alleine).

Mitteilung des IQWiG vom 17.9.2018

Olaparib (Lynparza, AstraZeneca) nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status und einer Erweiterung des Anwendungsgebiets wurde der Zusatznutzen für Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms untersucht:

Seröses epitheliales Ovarialkarzinom: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

■ Nicht seröses epitheliales Ovarialkarzinom: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 17.9.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Bezlotoxumab** (Zinplava, MSD) zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezurrenrisiko einer CDI: Es besteht ein Hin-*

weis auf einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.
G-BA-Beschluss vom 20.9.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Emicizumab** (Hemlibra, Roche) als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern:*

■ Patienten, für die eine *alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten* eine patientenindividuelle Therapie darstellt: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

■ Patienten, für die eine *andere Therapie* als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 20.9.2018

*Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Evolocumab** (Repatha, Amgen) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse*

■ Bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-Cholesterolverte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: In Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statindosis oder allein, wenn Statine nicht eingesetzt werden können mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

■ Bei erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 20.9.2018

Notizen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Glycopyrroniumbromid** (Sialanar, Proveca Limited) bei Kindern ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Spei-

chelfluss): Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* gegenüber Best-Supportive-Care.
G-BA-Beschluss vom 20.9.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Patiromer** (Veltassa, Vifor

Fresenius Medical Care Nephrologica) bei Hyperkaliämie bei Erwachsenen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
G-BA-Beschluss vom 20.9.2018

Bettina Christine Martini, Legau

Rezension

Wegweiser durch ein sehr komplexes Arbeitsfeld

Prof. Dr. Egid Strehl, Freiburg

Das in seiner 3., vollständig aktualisierten Auflage vorliegende „KliFo-Buch“ will als Handbuch für die Praxis durch den Dschungel der mannigfaltig und auch streng reglementierten Klinischen Forschung und Prüfung führen. Es wurde 2009 erstmals von dem Facharzt für Klinische Pharmakologie Michael Herschel verfasst. Er arbeitete auf diesem Gebiet in leitenden Positionen für die Forschungsabteilungen international und weltweit agierender Pharmakonzerne. Er verstarb Ende 2014, weshalb das Werk – nach einer schnell vergriffenen Zweitaufgabe – wegen der neuen EU-Verordnung 536/2014 und des 4. Änderungsgesetzes von 2016 durch seine Frau Sybille Falke-Herschel in dieser Neuaufgabe auf den neuesten Stand gebracht werden musste. Die Diplom-Volkswirtin Sybille Falke-Herschel kann sich als Master in Health and Medical Management und als bereits seit 2002 selbständig in der medizinischen Auftragsforschung Tätige als sachkompetent in dieser reichlich schwierigen Materie ausweisen.

Das Buch beinhaltet nach einer knappen Einführung in das Themenfeld fünf umfangreiche Hauptkapitel und außerdem 13 Seiten Literaturzita-

te und Weblinks, 7 Seiten Glossar, 24 Seiten Sachverzeichnis sowie einen 70-seitigen Anhang mit Gesetzesauszügen, Checklisten und Formularvorlagen. Die Hauptkapitel behandeln den ethischen, juristischen, regulatorischen und organisatorischen Rahmen (gut 100 Seiten), ferner das klinische Projektmanagement, die interventionellen und separat davon die nichtinterventionellen Studien, schließlich auch die Prüfung von Diagnostika vor ihrem Markteintritt. Alle Kapitel sind zur Erleichterung einer schnellen Auffindung einer speziellen Fragestellung durchdacht untergliedert und mit zahlreichen Flussdiagrammen, Abbildungen, übersichtlichen Tabellen und deutlich gekennzeichneten sogenannten „wichtigen Aspekten“ ausgestattet. Alle präsentierten Fakten atmen förmlich den engen Praxisbezug, indem Notwendigkeiten, aber auch mögliche Fallen und Risiken schrittweise entwickelt bzw. klar benannt sowie Lösungsmöglichkeiten angeboten werden.

Ärzten, Apothekern und sonstigen Naturwissenschaftlern (solchen ohne Anspruch auf viele chemische und allzu komplizierte Rechenformeln!), die in Kliniken, Praxen, Pharma-



Das KliFo-Buch

Praxisbuch Klinische Forschung

Von Michael Herschel. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2018. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. 448 Seiten, 38 Abbildungen, 58 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 79,99 Euro. ISBN 978-3-7945-3102-8. E-Book 79,99 Euro. ISBN 978-3-7945-6914-4.

firmen und Auftragsinstituten in die klinische Forschung involviert sind, kann dieses nützliche Werk nur wärmstens ans Herz gelegt werden. Als zusätzliches Bonbon kann es neben verschiedenen zeitsparenden Formularen unter www.falke-research.com/klifobuch-downloads auch heruntergeladen werden.