

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Ceftazidim/Avibactam** (Zavicefta, AstraZeneca) bei komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, im Krankenhaus erworbenen Lungenentzündungen, einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Daclizumab** (Zinbryta, Biogen Idec) zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Opicapone** (Ongentys, Bial) als zusätzliche Therapie zur Kombination von Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer bei Parkinson-Krankheit mit motorischen Fluktuationen (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa, Gilead) bei chronischer Hepatitis-C-Infektion (siehe Notizen Nr. 7/2016)

Zulassungsempfehlung für Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen Pharma): Der orale Tyrosinkinasehemmer soll als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht operablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingesetzt werden, die bereits mit einem VEGF-Hemmer vorbehandelt sind. Cabozantinib ist seit Ende 2013 bereits als Orphan-Drug zur Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Die Zulassungsempfehlung wurde nach Durchlaufen der sogenannten „accelerated assessment procedure“ ausgesprochen, die Indikationen vorbehalten ist, für die es bisher keine Therapie gab.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für Eluxadolin (Truberzi, Aptalis Pharma): Der lokal und lang wirksame gemischte Opioid-Agonist/Antagonist soll als orale Therapie für erwachsene Patienten mit Reizdarmsyndrom und Durch-

fall zugelassen werden. Die Substanz wirkt als Agonist an μ -Opioid-Rezeptoren und als Antagonist an δ -Opioid-Rezeptoren.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für Glycopyrroniumbromid (Sialanar, Proveca): Das Parasympatholytikum soll als orale Lösung zur Behandlung von schwerer persistierender Sialorrhö bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassen werden. Im April dieses Jahres hatte die EMA zunächst ein negatives Votum erteilt, allerdings galt der Antrag auch für weniger schwere Fälle. Nach erneuter Prüfung soll der Muscarinrezeptor-Antagonist nun bei schwerer Sialorrhö zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für pegyliertes liposomales Irinotecan (Onivyde, Baxalta): Der Topoisomerase-I-Hemmer wurde als Orphan-Drug zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in Kombination mit Fluorouracil und Leucovorin zur Zulassung empfohlen. Die Erkrankung muss nach einer Gemcitabin-basierten Therapie bereits fortgeschritten sein.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für Lenvatinib (Kisplyx, Eisai): Der orale Tyrosinkinasehemmer soll in Kombination mit Everolimus angewendet werden zur Therapie des nicht operablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die bereits mit einem VEGF-Hemmer vorbehandelt sind. Lenvatinib ist in Europa bereits als Orphan-Drug zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Es hat ebenfalls die „accelerated assessment procedure“ durchlaufen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für Abatacept (Orencia, Bristol-Myers Squibb): Das

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.

selektive Immunsuppressivum soll nun in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung von Patienten mit hoch aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden können, die nicht mit Methotrexat vorbehandelt wurden. Bisher wurde die Vorbehandlung mit Methotrexat vorausgesetzt.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für 5-Aminolävulininsäure (Ameluz, Biofrontera): Der Sensibilisator für eine photodynamische Therapie soll bei leichter bis mäßig schwerer aktinischer Keratose und bei flächigen karzinogenen

Veränderungen eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für **Crizotinib** (Xalkori, Pfizer): Der Tyrosinkinasehemmer soll künftig für die Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für **Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil** (Truvada, Gilead): Das kombinierte Virustatikum, das bereits 2005 in der EU zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen wurde, soll nun als erstes Präparat in der EU zur HIV-Präexpositionsprophylaxe eingesetzt werden können. Bei Personen, die ein hohes Risiko für eine sexuelle Ansteckung haben, aber nicht infiziert sind, soll so das Risiko einer Ansteckung verringert werden. Die Anwendung versteht sich zusätzlich zum Gebrauch von Kondomen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag): Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (r/r CLL) oder als Monotherapie und in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL-Patienten mit einer Vortherapie oder als Monotherapie bei Waldenström-Patienten eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Nutzen-Risiko-Bewertung für **Idelalisib** (Zydelig, Gilead): Nach einem Review der Daten zu Idelalisib kommt das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zum Ergebnis, dass der Nutzen der Substanz bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des

follikulären Lymphoms die Risiken überwiegt. Das PRAC bestätigte allerdings ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen unter der Therapie, einschließlich einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und empfiehlt aktualisierte Handlungsanweisungen.

Laut Meldung vom CHMP am 21. Juli wird die Indikation angepasst: Zukünftig können Patienten mit Idelalisib behandelt werden, wenn sie entweder eine Vortherapie erhalten haben oder eine 17p-Depletion oder eine TP53-Mutation aufweisen und für eine andere Therapie nicht infrage kommen.

Mitteilung der EMA vom 8. und 22.7.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Lifitegrast** (Xiidra, Shire): Die Tropflösung ist zur zweimal täglichen Anwendung zur Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca, also bei trockenem Auge, bei erwachsenen Patienten zugelassen. Lifitegrast ist ein Integrin-Antagonist, der an das Leukozyten-Funktions-Antigen LFA bindet und so beteiligte Entzündungsprozesse hemmt.

Mitteilung der FDA vom 12.7.2016

Entlassung aus der Verschreibungspflicht für 0,1%iges **Adapalen-Gel** (Differin, Galderma): Das topische Retinoid ist in den USA zukünftig als OTC-Arzneimittel zur Behandlung der Akne vulgaris verfügbar. Bereits seit 1996 ist es als verschreibungspflichtiges Arzneimittel im Handel. Das Präparat kann ab einem Alter von 12 Jahren angewendet werden. Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder stillen, sollten die Anwendung ärztlich abklären.

Mitteilung der FDA vom 8.7.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Etoricoxib** (Arcoxia, Grünenthal) wegen geänderter

Dosierungsempfehlung für Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans:

Der selektive COX-2-Hemmer ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. Es wird darüber hinaus zur Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen nach Zahnoperationen angewendet.

Bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans gelten aufgrund neuer Studienergebnisse folgende neue Empfehlungen: Die aktuell empfohlene Dosis in diesen Indikationen beträgt 60 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 90 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Sobald sich der Patient klinisch stabilisiert hat, kann eine Dosisreduzierung auf 60 mg einmal täglich angezeigt sein. Bei Ausbleiben einer Steigerung des therapeutischen Nutzens sollten andere Behandlungsoptionen erwogen werden.

Zusammenfassend zeigen die Studien, dass bereits die 60-mg-Dosis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans wirksam ist, dass jedoch bei einigen Patienten die 90-mg-Dosis wirksamer ist. Es lässt sich jedoch nicht vorhersagen, welche Patienten von einer höheren Dosierung profitieren werden. Fach- und Gebrauchsinformation wurden überarbeitet.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 25–2016 vom 19.7.2016

Warnhinweis für **Fluorchinolone** (oral, injizierbar) aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (Warnhinweis der FDA). In Deutschland verfügbar sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin.

Die FDA hat die Warnhinweise für systemisch verabreichte Fluorchinolone aktualisiert, da diese zu schwerwiegenden Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden führen können, unter anderem am Bewegungsapparat sowie am peripheren und zentralen Nervensystem. Hierzu zählen Sehnenentzündung und -ruptur, periphere Neuropathie, Psychose, Depression, Halluzinationen, Suizidgedanken und Verwirrtheit. Weitere potenzielle Nebenwirkungen von Fluorchinolonen sind unter anderem Exazerbation einer Myasthenia gravis, QT-Zeit-Verlängerung, anaphylaktische Reaktionen, Störungen des Blutzuckerspiegels und Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Es ist auch möglich, dass mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig bei einem Patienten auftreten.

Nach Empfehlung der FDA sollen Ärzte Fluorchinolone bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis, akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann verschreiben, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Nach Auffassung der FDA überwiegt in diesen Indikationen das Risiko schwerer Nebenwirkungen den Nutzen von Fluorchinolonen. Für einige schwere Infektionen durch Fluorchinolonsensible Bakterien, wie Pneumonien oder intraabdominelle Infektionen, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber weiterhin positiv eingeschätzt. Die Behandlung mit Fluorchinolonen ist sofort abzubrechen, wenn erste Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Nebenwirkung auftreten. Die Behandlung sollte dann mit einem Antibiotikum aus einer anderen Gruppe fortgeführt werden. Patienten, die bereits eine schwerwiegende Nebenwirkung unter Fluorchinolonen erlitten haben, sollten nicht mehr damit behandelt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2016 vom 27.7.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Idelalisib (Zydelig, Gilead Sciences) in der Zweitlinientherapie bei CLL: *Zusatznutzen erneut nicht belegt.*

Bereits 2014 bewertete das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt, da der Hersteller keine geeigneten Daten vorgelegt hatte. Wegen der Befristung des G-BA-Beschlusses legt das IQWiG nun eine erneute Bewertung vor, die unter veränderten Bedingungen erfolgte: Nach Berichten über schwere Komplikationen und Todesfälle, meist wegen Infektionen des Respirationstrakts, hat die EMA im März 2016 das Anwendungsgebiet eingeschränkt. Mit Idelalisib darf keine neue Erstlinientherapie mehr begonnen werden. Als Zweitlinientherapeutikum ist der Wirkstoff weiterhin zugelassen, ebenso zur Fortsetzung einer bereits begonnenen Erstlinientherapie. Auch in der neuen Bewertung kommt das Institut zu dem Schluss: Ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

Necitumumab (Portrazza, Lilly) bei NSCLC: *Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten mit Metastasen.*

Der monoklonale Antikörper Necitumumab ist seit Februar 2016 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierendem NSCLC, die bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium ihrer Erkrankung erhalten haben. Der Wirkstoff wird mit Gemcitabin und Cisplatin kombiniert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bestimmt.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombinationstherapie mit Necitumumab

gegenüber der Vergleichstherapie. Beim Morbiditätsendpunkt Symptomatik wird der Effekt von der Ethnie beeinflusst. Für die im Versorgungsbereich maßgebliche Ethnie (Kaukasier) gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen geht die neue Therapie mit Nachteilen unterschiedlichen Ausmaßes einher, die zum Teil nur für Subgruppen gelten. In der Gesamtschau heben diese negativen Effekte den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht auf, sie führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes. Somit verbleibt für Patienten mit metastasiertem NSCLC ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Necitumumab. Inwieweit diese Aussagen auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem, noch nicht metastasiertem NSCLC übertragbar sind, bleibt offen.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

Ticagrelor (Brilique, AstraZeneca) zur Prävention nach Myokardinfarkt: *Hinweis auf geringen Zusatznutzen.*

Den Zusatznutzen von Ticagrelor für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom hat das IQWiG bereits 2011 bestätigt. Damals zeigte sich, dass der Wirkstoff Betroffenen mit einem leichteren Herzinfarkt ohne typische EKG-Veränderungen oder mit einer instabilen Angina pectoris einen beträchtlichen Zusatznutzen bietet. Für schwerere Herzinfarkte fehlten entsprechende Belege.

Nun wurde die Zulassung erweitert: Ticagrelor darf gemeinsam mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) auch bei bestimmten Patienten eingesetzt werden, deren Myokardinfarkt mindestens ein Jahr zurückliegt, und zwar zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach einer einjährigen Anfangstherapie. Das IQWiG bestätigt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „gering“ für dieses Anwendungsgebiet gegenüber einer alleinigen ASS-Gabe.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der CLL, dem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL) und von Morbus Waldenström indiziert:

- Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind:
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:
 - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Mepolizumab** (Nucala, GSK) ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.

- Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Glucocorticoiden behandelt werden:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Glucocorticoiden behandelt werden:
 - Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- (siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Umeclidinium** (Incruse, GSK)

ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

- Bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll): Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq III$ mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- Bei erwachsenen Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

(siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

Die Krankenhauspharmazie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Krankenhauspharmazie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken