

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Brigatinib** (Alunbrig, Takeda) bei ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Damoctogoc alfa pegol** (Jivi, Bayer) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Doravirin/Lamivudin/Tenofovir disoproxil** (Delstrigo, MSD) für die HIV-Therapie (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Lanadelumab** (Takhzyro, Shire) zur Prophylaxe rezidivierender Attacken eines hereditären Angioödems (siehe Notizen Nr. 12/2018)
- **Meropenem/Vaborbactam** (Vabomere, Rempex) bei komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis, komplizierten intraabdominalen Infektionen und nosokomial erworbenen Pneumonien (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Mogamulizumab** (Poteligeo, Kyowa Kirin) bei Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Voretigen Neparveoc** (Luxturna, Spark) bei Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie mit bestimmter Mutation (siehe Notizen Nr. 11/2018)

**Zulassungsempfehlung für Lusutrombopag** (Lusutrombopag Shionogi, Shinogi): Der orale niedermolekulare Agonist des humanen Thrombopoetin-Rezeptors soll angewendet werden zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Verfahren unterziehen müssen.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungsempfehlung für Naldemedin** (Rizmoic, Shionogi): Der peripher wirkende Opioid-Rezeptor-Antagonist soll zur Behandlung Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen Patienten, die

zuvor mit einem Abführmittel behandelt wurden, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungsempfehlung für Ropeginterferon alfa-2b** (Besremi, AOP Orphan Pharmaceuticals): Das pegylierte Interferon soll angewendet werden bei Erwachsenen mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungsempfehlung für Treosulfan** (Treondi, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate): Das Zytostatikum soll in Kombination mit Fludarabin als Teil der Konditionierungsbehandlung vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AlloHSCT) bei erwachsenen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen und bei Kindern ab einem Alter von einem Monat mit malignen Erkrankungen zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Beclometason dipropionat/Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium** (Trimbow, Chiesi Farmaceutici) *empfohlen*: Zukünftig ist die Dreierkombination indiziert zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die nicht ausreichend durch eine Kombination aus einem inhalativen Glucocorticoid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten oder durch eine Kombination aus einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten und einem lang wirksamen muscarinischen Antagonisten behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Brentuximab vedotin** (Adcetris, Takeda Pharma) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem CD30<sup>+</sup> Stadium IV Hodgkin Lymphom in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin eingesetzt

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 Risk 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).

### IQWiG [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### G-BA [www.g-ba.de](http://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.

werden. Bisher wurde es im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation eingesetzt (ASCT).

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Dasatinib** (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der Tyrosinkinaseinhibitor soll zukünftig auch zur Behandlung der neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie in Kombination mit Chemotherapie bei Kindern eingesetzt werden. Bisher wurde die Substanz bei Kindern nur bei der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Golimumab** (Simponi, Janssen Biologics) *empfohlen*: Der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor soll zukünftig auch eingesetzt werden zur Behandlung von Kindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) ab einem Alter von 2 Jahren (ohne Mindestgewicht), die auf eine vorherige Methotrexat-Behandlung nicht angesprochen haben.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Regadenoson** (Rapiscan, GE Healthcare AS) *empfohlen*: Der selektive koronare Vasodilatator wird bisher als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet. Zukünftig kann die Substanz auch zur Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) einer einzelnen arteriellen Koronarstenose während einer invasiven Koronarangiographie angewendet werden, wenn keine wiederholten Messungen der FFR geplant sind.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Zulassungserweiterung für Rucaparib** (Rubraca, Clovis oncology) *empfohlen*: Der PARP-Inhibitor soll zukünftig als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidivierendem, hochgradigem epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom eingesetzt werden, die auf eine platinbasierte Che-

motherapie vollständig oder teilweise angesprochen haben.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

**Empfehlung der Zulassungsrücknahme für Omega-3-Fettsäuren**: Omega-3-Fettsäuren waren seit dem Jahr 2000 in einer Dosierung von 1 g/Tag in verschiedenen EU-Ländern in Kombination mit anderen Substanzen zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt zugelassen. Studienergebnisse, die in der Zwischenzeit publiziert wurden, legen jedoch nahe, dass kein ausreichender Nutzen in dieser Indikation besteht.

Zur Senkung erhöhter Triglyceridwerte können Omega-3-Fettsäuren weiter eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Amifampridin** (Firdapse, Catalyst Pharmaceuticals): Der reversible Kaliumkanalblocker wurde zugelassen bei Erwachsenen Patienten mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS), einer seltenen neuromuskulären Autoimmunerkrankung. In Europa ist die Substanz ebenfalls zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.11.2018

**Zulassung für Gilteritinib** (Xospata, Astellas Pharma): Der FLT3-Inhibitor wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation zugelassen, die durch einen ebenfalls von der FDA zugelassenen Test nachgewiesen wurde.

Mitteilung der FDA vom 28.11.2018

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Information zu Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln**: wegen Überdosierung oraler und rektaler

Darreichungsformen bei Kindern bis drei Jahre:

Zu Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln liegen Berichte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (einschließlich mit tödlichem Verlauf) bei Kleinkindern vor. Daher hat das BfArM 2017 nach einem Risikobewertungsverfahren (Stufenplan) das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen und rektalen Anwendung Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltiger Antiemetika bei Kindern unter drei Jahren neu bewertet und Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt.

- Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltige Antiemetika sollen bei Kindern unter drei Jahren nur nach strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Beachtung der Dosierung angewendet werden.
- Dimenhydrinat/Diphenhydramin bringt bei Säuglingen und Kleinkindern keinen Vorteil bei der Behandlung einer banalen Gastroenteritis im Vergleich zu einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten und soll in dieser Indikation nicht angewendet werden.
- Dimenhydrinat/Diphenhydramin sollte nicht bei fieberhaften Infekten gegeben werden, da sie besonders bei Kleinkindern Krampfanfälle auslösen kann und diese Patientengruppe ebenfalls zu Fieberkrämpfen neigt.

Die Fach- und Gebrauchsinformation der für Kinder unter drei Jahren zugelassenen Arzneimittel wurden angepasst.

Um Überdosierungen zu vermeiden, wird empfohlen, insbesondere bei Kindern unter drei Jahren nur die für diese Altersgruppe zugelassenen Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimittel anzuwenden.

AkdÄ Drug Safety Mail 72–2018 vom 17.12.2018

**Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva – Dienogest/Ethinylestradiol**: Information über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die

Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kombinationen:

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten (z. B. Valette, Maxim) sind im Vergleich zu KHK, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthalten, mit einem leicht erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert. Dies ist das Ergebnis einer Metaanalyse von vier großen, kontrollierten, prospektiven Beobachtungsstudien.

Demnach wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol einnehmen, auf 8 bis 11 Fälle pro 10 000 Frauen geschätzt. Das geringste VTE-Risiko weisen KHK auf, die neben Ethinylestradiol Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten (5 bis 7 VTE-Fälle pro 10 000 Frauen pro Jahr). Bei Frauen, die keine KHK anwenden, liegt die jährliche Inzidenz bei 2 von 10 000 Frauen. Das Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung eines KHK bzw. nach einem erneuten Beginn nach Anwendungspause von mindestens vier Wochen.

- Bei der Verordnung eines KHK sollten die individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin, insbesondere die VTE-Risikofaktoren, berücksichtigt werden. Die Risikofaktoren können sich im Laufe der Zeit ändern und sollten regelmäßig neu bewertet werden.
- Die Entscheidung für ein KHK, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach umfassender Aufklärung der Patientin getroffen werden.
- Ärzte sollten sich der Anzeichen und Symptome von venösen und arteriellen Thromboembolien bewusst sein und die Patientinnen darüber aufklären. Einem beträchtlichen Teil der Thromboembolien gehen jedoch keinerlei offensichtliche Anzeichen oder Symptome voraus.

AkdÄ Drug Safety Mail 71–2018 vom 12.12.2018

**Bekanntgabe der AkdÄ zu Rituximab** aufgrund schwerer Immundefekte nach Behandlung:

Der monoklonale Antikörper ist zugelassen zur Behandlung verschiedener maligner hämatologischer Erkrankungen sowie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis. Zwei Fallberichte, die der AkdÄ mitgeteilt wurden, zeigen, dass während und auch lange nach der Behandlung mit Rituximab schwere Immundefekte mit protrahierter Depletion der B-Lymphozyten und/oder Hypogammaglobulinämie vorkommen können. Diese Immundefekte können Ausgangspunkt für schwerste Infektionen sein. Es sollte daher bei schwerer Hypogammaglobulinämie frühzeitig eine Substitutionsbehandlung mit Immunglobulinen erfolgen. Während der Behandlung mit Rituximab sollten regelmäßig die Lymphozytenzahl und die Konzentration der Immunglobuline kontrolliert werden. Da auch nach Beendigung der Behandlung langanhaltende Immundefekte persistieren können, sollten Patienten mit auffälligen Befunden auch nach Behandlungsende diesbezüglich überwacht werden. Soweit möglich, sollte der Impfschutz der Patienten vor Behandlungsbeginn aufgefrischt werden. Bei der Diagnostik von Infektionen sollte bei Patienten nach Rituximab-Behandlung ein möglicherweise fehlender Nachweis virusspezifischer Immunglobuline bedacht und frühzeitig der direkte Virusnachweis mittels PCR erwogen werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 70–2018 vom 11.12.2018

### Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Bosutinib** (Bosulif, Pfizer Pharma) bei vorbehandelten Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) und eingeschränkten Therapieoptionen: Mangels geeigneter Studiendaten ist sowohl in der chronischen Phase als auch in

der akzelerierten Phase und Blastenkrise kein Zusatznutzen belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

**Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mittleres oder hohes Risiko): Nach Prüfung eines Addendums bleibt das Fazit der vorherigen Dossierbewertung unverändert:

- 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 6.12.2018

**Ingenolmebutat** (Picato, Leo Pharma) bei Patientinnen und Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen: Die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kommt zu folgendem Ergebnis:

- Bei aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen*.
- Bei aktinischen Keratosen an Stamm oder Extremitäten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

**Nivolumab** (Opdivo, BMS) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

**Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa mit unzureichender Ansprache auf oder Unverträglichkeit für konventionelle Therapien oder Biologika: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

**Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) in Kombination mit **Methotrexat** bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sowohl bei konventioneller synthetischer DMARD-Vorbehandlung als auch bei Vorbehandlung mit einem biologischen DMARD ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko:

- Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1–2): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ ): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Dolutegravir/Rilpivirin** (Juluca, ViiV Healthcare) für die Behandlung von HIV-1-Infektionen (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, sowie kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie) (siehe Notizen Nr. 11/2018).

G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Olaparib** (Lynparza, AstraZeneca) bei neuem Anwendungsgebiet und erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status: Betrachtet wurde die Anwendung von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* (zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten) (siehe Notizen Nr. 11/2018).

G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Innovationspreis 2019 im Bereich Klinische Pharmazie

Gestiftet von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Mit diesem Preis soll ein innovatives Projekt der Krankenhauspharmazie gewürdigt werden. Der Innovationspreis ist mit 7500 Euro dotiert. Der Preis wird anlässlich des 44. Wissenschaftlichen Kongresses der ADKA e. V. vom 9. bis 11. Mai 2019 in Berlin von den Ausschüssen Antiinfektive Therapie, Intensivmedizin und klinische Ernährung, Onkologie, Pädiatrie sowie Psychiatrie, Neurologie und Gerontopsychiatrie der ADKA e. V. verliehen. Es sind alle Krankenhausapotheken aufgefordert, ihre innovativen Projekte einzureichen.

Dazu können sektorenübergreifende Projekte genauso gehören wie andere aktuell wichtige Themen aus den Bereichen Arzneimitteltherapiesicherheit, Antibiotic Stewardship, Qualitäts-

management, Fehlervermeidung, Hygiene, Leitlinien, Clinical Pathways, Compliance-Sicherung, Lehre wie auch Herstellung bestimmter Arzneimittel oder Medizinprodukte zur patientenindividuellen Diagnostik oder Therapie.

Abgabetermin: Spätestens 28. Februar 2019

Elektronische Einreichung der Unterlagen an: Ausschuss Intensivmedizin und klinische Ernährung der ADKA e. V., Herrn Prof. Dr. Roland Radziwill, Apotheke und Patienten-Beratungszentrum, Klinikum Fulda gAG, Pacelliallee 4, 36043 Fulda, E-Mail: roland.radziwill@klinikum-fulda.de

Detaillierte Informationen zu der Ausschreibung entnehmen Sie bitte der Oktober-Ausgabe 2018 der *Krankenhauspharmazie* auf Seite 461.