

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Glycopyrroniumbromid** (Sialanar, Proveca) zur Behandlung von schwerer persistierender Sialorrhö bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen (siehe Notizen Nr. 9/2016)

Zulassungsempfehlung für Follitropin delta (Rekovel, Ferring Pharmaceuticals): Das rekombinante humane Follikel-stimulierende Hormon (FSH) soll zugelassen werden zur kontrollierten ovariellen Stimulation bei Frauen, bei denen eine assistierte Reproduktion geplant ist.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für Obeticholsäure (Ocaliva, Intercept Pharma): Das Derivat der körpereigenen Gallensäure Chenodesoxycholsäure soll zugelassen werden zur oralen Behandlung der primären biliären Cholangitis (biliären Zirrhose) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen mit inadäquater Reaktion auf UDCA oder als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit UDCA behandelt werden können. Das Arzneimittel hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für Mercaptamin (Cystadrops, Orphan Europe): Der Wirkstoff ist bisher in Kapselform zugelassen bei nephropathischer Cystinose (Procysbi, Raptor) und soll nun in Form von Augentropfen als Cystadrops (Orphan Europe) für die Behandlung von kristallinen Cystinablagerungen im Auge bei Patienten mit Cystinose ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für Venetoclax (Venclyxto, AbbVie): Der Vertreter der neuen Klasse der BCL2-Hemmer

(B-cell lymphoma 2) soll als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bei Erwachsenen zugelassen werden, bei denen eine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation vorliegt und bei denen Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht wirksam waren oder eine Therapie nicht möglich ist. Außerdem soll die Therapie zugelassen werden bei erwachsenen Patienten ohne 17p-Deletion oder TP-53-Mutation, bei denen sowohl die Immuntherapie als auch eine Therapie mit Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht wirksam waren. Die Therapie kann oral verabreicht werden.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für Arsentrioxid (Trisenox, Teva) *empfohlen*: Die Indikation für das antineoplastische Mittel soll zukünftig „Zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Promyelozyten-Leukämie (APL) mit niedrigem bis intermediärem Risiko in Kombination mit all-trans-Retinsäure“ lauten. Zudem soll es bei rezidivierter/refraktärer APL eingesetzt werden, wobei die Patienten bereits mit einem Retinoid und einer Chemotherapie vorbehandelt sein sollten.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für Eslicarbazepinacetat (Zebinix, Bial) *empfohlen*: Das Antiepileptikum soll künftig auch bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, BMS) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll künftig auch bei Erwachsenen mit rezidiviertem/refraktärem klassischem Hodgkin-

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).

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.

Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingesetzt werden können. Bereits eingesetzt wird Nivolumab bei Melanom und bei NSCLC.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für Ranibizumab (Lucentis, Novartis) *empfohlen*:

Das Ophthalmikum zur Injektion soll künftig auch bei Sehstörungen aufgrund einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) eingesetzt werden können, unabhängig davon, ob eine

pathologische Myopie besteht. Außerdem wird der monoklonale Antikörper bereits angewendet zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie bei diabetischem Makulaödem (DMÖ) und Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV, Venenast oder Zentralvenenverschluss).

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Maßnahme zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit von **Levetiracetam** als orale Lösung (Keppra, UCB) empfohlen: Um die korrekte Dosierung des Antiepileptikums Levetiracetam sicher zu stellen und Medikations- und Dosierungsfehler zu vermeiden, sollte die orale Lösung ausschließlich mithilfe der beigegepackten Dosierspritze dosiert werden. Insbesondere bei Kindern zwischen sechs Monaten und elf Jahren war es zu Überdosierungen gekommen.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Änderung der Kontraindikationen bei **Metformin**: Nach intensiver Überprüfung der wissenschaftlichen Daten soll Metformin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nun auch bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung (GFR 30–59 ml/min) eingesetzt werden. Die Produktinformationen werden entsprechend aktualisiert und entsprechende Informationen zu Dosisanpassung und Überwachung ergänzt. Bei noch stärker eingeschränkter Nierenfunktion bleibt die Kontraindikation bestehen.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Olaratumab** (Lartruvo, Eli Lilly): Der monoklonale Antikörper wurde in Kombination mit Doxorubicin in einem beschleunigten Verfahren zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, für die eine Radiotherapie oder Ope-

ration nicht infrage kommen und deren Weichgewebesarkom für eine Anthracyclin-Therapie geeignet ist.

Mitteilung der FDA vom 19.10.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Warnhinweis zu **Adalimumab** (Humira, AbbVie) wegen Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus: Der TNF- α -Inhibitor wird unter anderem angewandt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Er bindet spezifisch an TNF- α und beeinflusst durch TNF- α gesteuerte Reaktionen einschließlich Konzentrationsänderungen von Adhäsionsmolekülen, die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind. Im Zusammenhang mit einer Anti-TNF- α -Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen und Reaktivierung latenter mykobakterieller und viraler Infektionen. Nun wurde ein Fall einer Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) im Zusammenhang mit Adalimumab gemeldet. Bei unklaren neurologischen Symptomen unter Anti-TNF- α -Behandlung müssen auch seltene infektiöse Meningoenzephalitiden in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Über Fälle von seltenen oder schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Biologikatherapie sollte im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 34–2016 vom 10.10.2016

Rote-Hand-Brief zu **Blinatumomab** (Blinicyto, Amgen) 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung wegen Risiko einer Pankreatitis: Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung Erwachsener mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle

von lebensbedrohlicher oder tödlicher Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Blinatumomab. Meist trat die Pankreatitis innerhalb von zwölf Tagen nach Beginn der Behandlung und in den meisten Fällen bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren (begleitende hochdosierte Glucocorticoid-Therapie; Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Pankreatitis induzieren können; vorbestehende Pankreas-erkrankung) auf.

Patienten sollten auf Symptome einer Pankreatitis überwacht werden (einschließlich körperlicher, Labor- und bildgebender Untersuchung). Patienten sollten angehalten werden, bei Symptomen einer Pankreatitis (wie Oberbauchverhärtung/-schmerzen, Übelkeit, Erbrechen) medizinischen Rat einzuholen. Bei Auftreten einer Pankreatitis mit Schweregrad 3 sollte die Behandlung unterbrochen und nach Verbesserung auf Grad 1 gemäß Rote-Hand-Brief wieder begonnen werden. Bei Auftreten einer Pankreatitis mit Schweregrad 4 sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 35–2016 vom 25.10.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Crizotinib (Xalkori, Pfizer) bei Bronchialkarzinom: *Neue Daten nicht aussagekräftig.*

Seit 2012 steht Crizotinib Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs zur Verfügung, die eine hohe Aktivität des Enzyms anaplastische Lymphomkinase (ALK) aufweisen und bereits mit einer anderen Therapie vorbehandelt sind. Zwar hat der Wirkstoff bereits eine Dossierbewertung durchlaufen. Der G-BA hatte seinen Beschluss aber befristet, weshalb der Hersteller nun erneut ein Dossier einreichte.

Das IQWiG hat nun auch dieses zweite Dossier bewertet: Für Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, enthält es neue Er-

gebnisse aus einem späteren Datenschnitt. Diese sind aber nicht sinnvoll interpretierbar, was vor allem am gestiegenen Anteil von Patienten liegt, die die Therapie gewechselt haben.

Für weitere Patienten hat der Hersteller erneut keine Daten vorgelegt. Das Ergebnis der ersten Dossierbewertung hat deshalb unverändert Bestand.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid (Odefsey, Gilead Sciences) bei HIV: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Die Wirkstoffkombination ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen. In einer frühen Nutzenbewertung wurde nun untersucht, ob diese Kombination Vorteile gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien bietet. Ein solcher Zusatznutzen ist demnach nicht belegt: Für keine der vier Fragestellungen liegen aussagekräftige Daten vor. Dem Postulat des Herstellers, die Evidenz zu den Einzelwirkstoffen sei auf die Kombination übertragbar, folgt das IQWiG ebenso wenig wie der Annahme, für Jugendliche seien dieselben Vergleichstherapien zweckmäßig wie für Erwachsene.

Mitteilung des IQWiG vom 17.10.2016

Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei CLL: *Zusatznutzen für therapie-naive Patienten nicht belegt.*

Ibrutinib wurde 2014 zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, vor allem als Zweitlinientherapie. Im Jahr 2016 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Zugelassen ist der Wirkstoff nun auch für nicht vorbehandelte Patienten.

Der G-BA hat drei Therapiesituationen unterschieden und jeweils verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien vorgegeben:

■ Bei Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt und für die auch eine Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

geeignet ist, sollte Ibrutinib mit FCR verglichen werden.

■ Bei Patienten, bei denen zwar eine Chemo-Immuntherapie, nicht aber FCR infrage kommt, sollte Ibrutinib gegen eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes getestet werden.

■ Bei therapie-naiven CLL-Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt, sollte Ibrutinib mit Best supportive Care (BSC) verglichen werden.

Nicht Gegenstand der Bewertung waren Patienten mit speziellen Mutationen (17p-Deletion, TP53-Mutation), da Ibrutinib für sie schon länger zugelassen ist.

Das Dossier enthält allerdings für keine der drei Fragestellungen Daten, die für die Bewertung geeignet wären. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist deshalb auch im erweiterten Anwendungsgebiet nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Onglyza und Komboglyze, Astra-Zeneca) bei Typ-2-Diabetes: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Saxagliptin ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus vom Typ 2 zugelassen, bei denen Ernährungsumstellung und Bewegung allein einen erhöhten Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Sowohl das Monopräparat als auch die Fixkombination haben bereits 2013 frühe Nutzenbewertungen durchlaufen, die mit befristeten Beschlüssen des G-BA endeten.

Nach Fristende wurden nun neue Dossiers eingereicht: Saxagliptin kann mit Metformin und je nach Indikation mit weiteren Wirkstoffen kombiniert werden, insbesondere mit Insulin und Sulfonylharnstoffen. Der G-BA hat daher für das Monopräparat zwischen vier und für die Fixkombination zwischen zwei Fragestellungen unterschieden und zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt, die aus Sulfonylharn-

stoffen, Metformin, Humaninsulin und Kombinationen dieser Wirkstoffe bestehen.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Saxagliptin oder Saxagliptin/Metformin für keine der sechs Fragestellungen belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

Sitagliptin (Januvia, MSD; Xelevia, Berlin-Chemie) und **Sitagliptin/Metformin** (Janumet, MSD; Velmetia, Berlin-Chemie) bei Typ-2-Diabetes: *Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin.*

Sitagliptin ist für bestimmte Erwachsene mit Diabetes mellitus vom Typ 2 zugelassen, bei denen Ernährungsumstellung und Bewegung allein einen erhöhten Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Sowohl das Monopräparat als auch die Fixkombination haben bereits 2013 frühe Nutzenbewertungen durchlaufen, die mit befristeten Beschlüssen des G-BA endeten. Nach Fristende wurden nun neue Dossiers eingereicht. Das Fazit: Für die freie und die fixe Kombination von Sitagliptin und Metformin gibt es Anhaltspunkte für einen *teils nicht quantifizierbaren, teils beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen.* Für alle anderen Anwendungen von Sitagliptin (Monotherapie, weitere Kombinationen) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa, Gilead Sciences) bei chronischer Hepatitis C: *Anhaltspunkt für Zusatznutzen bei zwei von zehn Indikationen.*

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir ist seit Juli 2016 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. In einer frühen Nutzenbewertung wurde nun untersucht, ob die Kombination den Betroffenen einen Zusatznutzen bietet. Dabei wurde nach dem Typ des Virus (Genotyp 1 bis 6) und dem Zustand der Leber (ohne Zirrhose, mit kompensierter und mit dekompensierter Zirrhose) unterschieden. Demnach ist

für acht von zehn Fragestellungen ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studiendaten nicht belegt. Bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die mit Viren des Genotyps 2 infiziert sind, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Patienten mit Infektion durch Viren vom Genotyp 3 gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Mitteilung des IQWiG vom 17.10.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ospemifen** (Senshio,

Shionogi) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht infrage kommt. *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2016).

G-BA-Beschluss vom 20.10.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ramucirumab** (Cyramza, Lilly):

In Kombination mit Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemothe-

rapie: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*

Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2016).

G-BA-Beschluss vom 20.10.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

BÜCHERFORUM

Tabellen für die Rezeptur

Plausibilitätsprüfung in der Apotheke

Herausgegeben vom Pharmazeutischen Laboratorium des DAC/NRF. Govi-Verlag, Eschborn 2016. 9., überarbeitete Auflage. 94 Seiten. Kartoniert mit Ringösen 18,90 Euro. ISBN 978-3-7741-1327-5.

Seit Inkrafttreten der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung im Juni 2012 müssen Individualrezepturen vor der Herstellung auf Plausibilität geprüft werden. Um ausreichend Fakten für die Beurteilung der Wirkstoffe und Grundlagen zur Verfügung zu haben, sind Nachschlagewerke wie die „Tabellen in der Rezeptur“ ein unentbehrliches Hilfsmittel.

Angefangen von der Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe bis hin zur Festlegung der Verwendbarkeitsfristen der fertigen Rezeptur enthält das Werk in Form von Tabellen, Flussdiagrammen und Grafiken alle notwendigen Informationen zu den gängigsten Wirkstoffen und Grundlagen. Im Einzelnen sind dies:

- Eine Checkliste zur Plausibilitätsprüfung der Individualrezeptur
- Eine Checkliste für Prüfzertifikate
- Eine Übersicht über bedenkliche Stoffe und Rezepturen, deren Abgabe verboten ist

- Tabellen mit oberen Richtkonzentrationen der Dermatika-Wirkstoffe und Normkonzentrationen für die Lokalanwendung
- Profile der häufigsten Wirkstoffe und Grundlagen
- Verwendbarkeitsfristen standardisierter Grundlagen einschließlich Alkohol-Wasser-Gemische
- Informationen über Hydrogelbildner, Emulgatoren, Lipidzusätze zu Hautspiritus, pH-Korrigenzen und Konservierungsmittel
- Empfehlung zur Festlegung der Aufbewahrungsfrist

Die „Tabellen für die Rezeptur“ sind Bestandteil des DAC/NRF. Daher ist es nachvollziehbar, dass die Autoren – die DAC/NRF-Redaktion – im Vorwort empfehlen, Ärzte bei notwendigen Rücksprachen auf eine ähnliche NRF-Vorschrift zu verweisen. Sicher werden viele Mediziner solche Hinweise dankbar annehmen, denn letztendlich wären dann auch weniger Rückfragen aus der Apotheke zu erwarten. Andererseits verfügen gerade viele Dermatologen über einen reichen Fundus an Rezepturen, die sie gern unverändert beibehalten möchten, weil diese sich bereits bei vielen Patienten bewährt haben. Vor diesem Hintergrund werden die „Tabellen in der Rezeptur“ weiterhin ein unverzichtbares Hilfsmittel für die



Plausibilitätsprüfung bleiben und dank neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wahrscheinlich an Umfang noch weiter zunehmen. Abonnenten des DAC/NRF erhalten die neue Auflage automatisch mit der aktuellen Ergänzungslieferung.

Dr. Claudia Bruhn,
Randowtal