

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Givosiran** (Givlaari, Alnylam) bei akuter hepatischer Porphyrie (AHP) (siehe Notizen Nr. 3/2020)

**Zulassungsempfehlung für Grippeimpfstoff** (Fluad Tetra, Seqirus): Der Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert) soll zugelassen werden zur Grippeprophylaxe bei älteren Personen (ab 65 Jahre). Fluad Tetra sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen der STIKO angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungsempfehlung für Indacaterol/ Mometason** (Aectura Breezhaler und Bemrist Breezhaler, Novartis): Das inhalierbare Sympathomimetikum in fixer Kombination mit dem Glucocorticoid Mometason soll zugelassen werden zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Asthma bronchiale, die mit kurzwirksamen inhalierbaren Glucocorticoiden und kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungsempfehlung für Isatuximab** (Sarclisa, Sanofi-Aventis): Der von IgG1 abgeleitete monoklonale Antikörper soll angewendet werden in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorherige Therapien einschließlich Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor erhalten haben und bei der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungsempfehlung für Onasemnogen abeparvovec** (Zolgensma, AveXis): Die Gentherapie soll zugelassen werden bei:

- Patienten mit 5q spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer bi-allelen Mutation im SMN1-Gen und einer klinischen Diagnose von SMA Typ 1, oder
- Patienten mit 5q spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer bi-allelen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Die einmalige Spritze kostet in den USA 2,1 Millionen Dollar, der Preis in Europa steht noch nicht fest.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungsempfehlung für Ozanimod** (Zeposia, Celgene): Das selektive Immunsuppressivum soll angewendet werden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierend-remittierender multipler Sklerose (RRMS), wenn eine aktive Erkrankung durch klinische oder bildgebende Befunde nachgewiesen ist.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungsempfehlung für Pretomanid** (Pretomanid FGK, FGK): Das Nitroimidazol-Derivat soll zugelassen werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit Tuberkulose mit hochresistenten/extrem resistenten Erregern (XDR-TB) in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid. Die FDA hatte die Zulassung bereits im August 2019 erteilt.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungserweiterung für Anakinra** (Kineret, Swedish Orphan Biovitrum AB) *empfohlen*: Der Interleukin-1 (IL1)-Rezeptorantagonist soll zukünftig auch zur Behandlung von familiärem Mittelmeerfieber (FMF) eingesetzt werden können, falls verfügbar in Kombination mit Colchicin.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungserweiterung für Budesonid** (Jorveza, Dr. Falk Pharma) *empfohlen*: Das Glucocorticoid soll zukünftig auch als Erhaltungstherapie bei eosinophiler Ösophagitis bei Erwachsenen über 18 Jahre in einer neuen Stärke (0,5 mg orodispersierbare Tablette) angewendet werden können. Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

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.

**Zulassungserweiterung für Brentuximab vedotin** (Adcetris, Takeda) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat kann zukünftig in Kombination mit Cyclophos-

phamid, Doxorubicin und Prednison zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungserweiterung für Conestat alfa** (Ruconest, Pharming Group) *empfohlen*: Der Enzyminhibitor soll zur Behandlung akuter Angioödem-Anfälle mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines C1-Esterase-Inhibitor mangels zukünftig bereits bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden können. Bisher war die Zulassung auf jugendliche und erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungserweiterung für Etravirin** (Intelence, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) kann zukünftig auch bei Kindern ab 2 Jahren angewendet werden. Eingesetzt wird Etravirin gemeinsam mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln in der Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV 1) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Bisher galt die Zulassung für die Behandlung bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

**Zulassungserweiterung für Secukinumab** (Cosentyx, Novartis) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper kann zukünftig angewendet werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer Form einer axialen Spondyloarthritis, wenn objektive Entzündungsmerkmale wie ein erhöhter CRP-Wert (C-reaktives Protein) und/oder entsprechende MRT-Befunde vorliegen, vorausgesetzt NSAR sind nicht ausreichend wirksam.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2020

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Isatuximab** (Sarclisa, Sano-fi-Aventis): Der CD-38-Antikörper wurde zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, einschließlich Lenalidomid und einem Proteasomhemmer. Isatuximab wurde mit „Orphan drug“-Status zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 2.3.2020

**Zulassung für Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim): Der Proteinkinasehemmer wurde zugelassen zu Behandlung erwachsener Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit chronischer Fibrose, die weiter voranschreitet. Die Zulassung erfolgte mit „Priority Review“- und „Breakthrough Therapy“-Status.

Mitteilung der FDA vom 9.3.2020

**Zulassung für Osilodrostat** (Isturisa, Novartis): Der Cortisol-Synthese-Hemmer wurde zugelassen für erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, die nicht an der Hypophyse operiert werden können oder die bereits operiert wurden, aber weiterhin an der Erkrankung leiden. Osilodrostat hemmt die Überproduktion von Cortisol durch Hemmung des Enzyms 11-Beta-Hydroxylase. Das Arzneimittel ist das erste zugelassene mit diesem Wirkungsmechanismus und wurde mit „Orphan drug“-Status zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 6.3.2020

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Arsentrioxid** (Trixenox, Teva) wegen des Risikos von Medikationsfehlern aufgrund der Einführung der Konzentration 2 mg/ml: Arsentrioxid wird angewendet zur Behandlung der akuten Promyelozyten-

leukämie. Durchstechflaschen mit neuer Konzentration (2 mg/ml) werden gegenwärtig genehmigte Glasampullen (1 mg/ml) ersetzen.

- Die bisherigen 1 mg/ml Ampullen (10 ml) enthalten 10 mg Arsentrioxid. Die zukünftig verfügbaren 2 mg/ml Durchstechflaschen (6 ml) enthalten 12 mg Arsentrioxid.
- Eine Tabelle im Rote-Hand-Brief erleichtert die Unterscheidung.
- Die beiden verschiedenen Konzentrationen werden vorübergehend gleichzeitig verfügbar sein. Hierdurch besteht das Risiko von Medikationsfehlern, die zu Unter- oder Überdosierung führen können.

Überdosierung kann zu schweren, möglicherweise fatalen Nebenwirkungen führen (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Hyperleukozytose, Herzstillstand nach QT-Verlängerung, akutes Promyelozytenleukämie-Differenzierungssyndrom, Nephrotoxizität, Leberschädigung; siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation). Unterdosierung kann zu suboptimalem Ansprechen mit der möglichen Folge einer Chemotherapieresistenz führen. Um die richtige Dosis zu gewährleisten, sollen die Berechnung der Verdünnung und das Infusionsvolumen sorgfältig geprüft werden AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 21 vom 31.03.2020

**Rote-Hand-Brief zu Bacillus Calmette-Guérin** (BCG-medac) zur Einführung der Patienten-Informationskarte: (Bacillus Calmette-Guérin enthält abgeschwächtes Mycobacterium bovis und wird angewendet zur Behandlung nicht-invasiver urothelialer Harnblasenkarzinome. Als Nebenwirkung (Häufigkeit bis 1 %) kann eine disseminierte BCG-Infektion auftreten, die latent verlaufen und nach Jahren wieder aufflammen kann. Bei Wiederaufflammen treten insbesondere granulomatöse Pneumonitis, Abszess, infiziertes Aneurysma, infizierte Implantate oder Transplantate sowie Infektion des umliegenden Gewebes auf.

Um das Bewusstsein für dieses potenziell lebensbedrohliche Risiko zu erhöhen, wird eine Patienten-Informationskarte

eingeführt, die die Patienten bei sich tragen und bei jedem Arztbesuch vorlegen sollten.

Eine adäquate Behandlung latenter BCG-Infektionen ist von größter Wichtigkeit. Im Falle einer systemischen BCG-Infektion sollte ein Infektiologe einbezogen werden, da der Krankheitsverlauf einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* gleicht.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 19 vom 27.03.2020

**Information zu Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur und Flucytosin:**

Das BfArM informiert über eine Empfehlung des PRAC, dass vor einer Krebsbehandlung mit Fluorouracil (als Injektion oder Infusion) sowie dessen Prodrugs Capecitabin und Tegafur die Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollen.

- Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel dürfen nicht mit Fluorouracil (Injektion oder Infusion) sowie mit Capecitabin oder Tegafur behandelt werden. Bei partiellem DPD-Mangel sollte eine reduzierte Anfangsdosis erwogen werden.
- Vor Beginn einer Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin ist kein Test erforderlich, da die Behandlung nicht verzögert werden sollte. Bei bekanntem DPD-Mangel darf kein Flucytosin angewendet werden.
- Bei topischer Anwendung von Fluorouracil auf der Haut ist die Testung nicht notwendig.

Bei DPD-Mangel kann es zur Kumulation von Fluorouracil und dadurch zu schweren Nebenwirkungen wie Neutropenie, Neurotoxizität, schwere Diarrhoe und Stomatitis kommen. Die Bestimmung der DPD-Aktivität kann durch Messung des Spiegels von Uracil im Blut erfolgen, das durch DPD abgebaut wird, sowie durch Untersuchung bestimmter Mutationen im Gen für DPD. Die Empfehlung des PRAC wurde an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 15 vom 18.03.2020

**Rote-Hand-Brief zu Misoprostol** (Cytotec, Pfizer) wegen Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use):

Das BfArM informiert über Meldungen von schweren Nebenwirkungen (einschließlich exzessive uterine Tachysystolie, Uterusruptur, reduzierter fetaler Herzrhythmus) im Zusammenhang mit der Anwendung von Cytotec zur Geburtseinleitung und weist auf Folgendes hin:

- Cytotec ist nicht zur Geburtseinleitung zugelassen.
- Da Cytotec-Tabletten nicht für eine Teilung konzipiert sind, kann bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden.
- Cytotec ist lediglich zur oralen Anwendung vorgesehen. Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik bei anderen Anwendungsarten wurden im Rahmen der Zulassung nicht geprüft.

Cytotec enthält das Prostaglandin E1-Derivat Misoprostol und ist als Ulkustherapeutikum zugelassen. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Anwendung bei der Geburtseinleitung vor. Gemäß Produktinformation darf Cytotec nicht bei Schwangeren angewendet werden. In Deutschland stehen andere Wirkstoffe zur Verfügung, die unter bestimmten Bedingungen zur Geburtseinleitung zugelassen sind. In anderen EU-Ländern sind Misoprostol-haltige Arzneimittel für die Geburtseinleitung zugelassen, die unter bestimmten Voraussetzungen für deutsche Patientinnen eingeführt werden können.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 13 vom 16.03.2020

**Rote-Hand-Brief zu Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) wegen erhöhtem Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtem Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen: Tofacitinib wird angewendet zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis sowie Colitis ulcerosa. In einer Interimsanalyse einer laufenden klinischen Studie zur kardiovaskulären

Sicherheit von Tofacitinib wurde ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sowie bei Patienten über 65 Jahre ein erhöhtes Infektionsrisiko festgestellt.

- Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE sollte Tofacitinib – unabhängig von Indikation und Dosierung – nur mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Colitis ulcerosa wird bei Patienten mit VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung.
- Bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte die Dosierung von zweimal täglich 5 mg nicht überschritten werden.
- Patienten sollen über Symptome von VTE aufgeklärt und angewiesen werden, bei Symptomen unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.
- Bei Patienten über 65 Jahre soll Tofacitinib nur erwogen werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht, da diese Patienten ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwere Infektionen aufweisen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 17 vom 20.03.2020

**Information und Rote-Hand-Brief zu Ulipristalacetat** (Esmya, Gedeon Richter, Generika) zur Behandlung von Uterusmyomen. Nach Fallberichten schwerer Leberschädigungen im Zusammenhang mit Ulipristalacetat zur Behandlung von Uterusmyomen überprüft die Europäische Arzneimittel-Agentur derzeit das Risiko und empfiehlt für die Dauer der Bewertung das Ruhen der Zulassung:

- Patientinnen sollen kontaktiert und die Behandlung von Uterusmyomen mit Ulipristalacetat beendet werden.
- Es sollen keine neuen Patientinnen mehr mit Ulipristalacetat zur Therapie von Uterusmyomen behandelt werden.
- Bei Symptomen einer Leberfunktionsstörung (z. B. Übelkeit, Erbrechen, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Anorexie, Asthenie, Gelbsucht) sollen

## Notizen

Patientinnen sofort Kontakt zu einem Arzt aufnehmen. Zwei bis vier Wochen nach Beendigung der Behandlung sollen Leberfunktionstests erfolgen.

Bei der Anwendung von Ulipristalacetat als Notfallkontrazeptivum (30 mg, einmalige Anwendung, EllaOne und andere) bestehen keine Bedenken hinsichtlich einer Leberschädigung.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 14 vom 17.03.2020, AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 18 vom 23.03.2020

## Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Avelumab** (Bavencio, Merck Serono) in Kombination mit Axitinib bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom: Bei günstigem und intermediärem Risikoprofil ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*, bei ungünstigem Risikoprofil besteht ein *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.3.2020

**Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) als Add-on-Therapie zu intranasalen Glucocorticoiden bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die mit systemischen Glucocorticoiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann: Es besteht ein *Beleg für einen Zusatznutzen, das Ausmaß ist nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.3.2020

**Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) bei Kleinkindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) im Alter von 6 bis 12 Monaten, einem Gewicht ab 5 kg und mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Die Übertragung der Ergebnisse aus Studien mit älteren Patienten sind nicht möglich, daher ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 16.3.2020

**Neratinib** (Nerlynx, Pierre Fabre) als erweiterte adjuvante Behandlung bei hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem /amplifiziertem Brustkrebs in frühem Stadium, wenn eine vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist: Einem Vorteil beim Endpunkt Rezidive stehen gravierende Nachteile bei den Nebenwirkungen während der Behandlungsphase gegenüber. Somit lautet das Fazit: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.3.2020

**Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden *Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region* bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren

- in Kombination mit Carboplatin + Fluorouracil oder Cisplatin + Fluorouracil: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
- als Monotherapie besteht bei metastasierendem Krankheitsstatus ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen* und bei rezidivierendem Krankheitsstatus besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

**Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib: Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* sowohl bei günstigem oder intermediärem als auch bei ungünstigem Risikoprofil.

Mitteilung des IQWiG vom 2.3.2020

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* **Ropeginterferon alfa-2b** (Besremi, AOP Orphan Pharmaceuticals) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne sym-

## Nutzenbewertung des IQWiG

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- „Anhaltspunkt“: schwächste Aussagesicherheit
- „Hinweis“: mittlere Aussagesicherheit
- „Beleg“: höchste Aussagesicherheit

### Ausmaß des Zusatznutzens

- „gering“: niedrigstes Ausmaß
- „beträchtlich“: mittleres Ausmaß
- „erheblich“: höchstmögliches Ausmaß

[Quelle: <https://www.iqwig.de/>]

ptomatische Splenomegalie. Unabhängig davon, ob die Patienten bereits vorbehandelt sind oder nicht, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 5.3.2020

Bettina Christine Martini, Legau