

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid** (Biktarvy, Gilead) bei HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 6/2018)
- **Sufentanil** als Sublingualtablette (Dzuevo, FGK Representative Service) bei akuten moderaten bis schweren Schmerzen (siehe Notizen Nr. 6/2018)

Zulassungsempfehlung für Axicabtagen ciloleucel (Yescarta, Kite Pharma): Die neue personalisierte Krebsimmuntherapie gehört zu einer neuen Gruppe von Arzneistoffen, den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien. Dabei handelt es sich um eine autologe, immunzelluläre Krebstherapie, bei der patienteneigene entnommene T-Zellen so verändert werden, dass CD19-exprimierende Zellen identifiziert und eliminiert werden können. Dies wird durch die Zugabe eines Transgens erreicht, das einen chimären Antigenrezeptor (CAR) enkodiert.

Axicabtagen soll zugelassen werden für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primärem mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Zulassungsempfehlung für Tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis Europharm): Tisagenlecleucel gehört wie Axicabtagen ciloleucel zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien. Die Zulassung soll erfolgen für die Behandlung von:

- pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten bis 25 Jahre mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) der B-Zellen, die refraktär ist, bei Rezidiv nach Transplantation oder bei zweitem oder späterem Rezidiv;
- erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), das nach zwei oder mehr

systemischen Therapielinien rezidiert oder refraktär ist.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Zulassungsempfehlung für Caplacizumab (Cabliivi, Ablynx NV): Der humanisierte bivalente Nanobody soll für die Behandlung von erworbener thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (aTTP) zugelassen werden. „Nanobody“ heißt, dass der Antikörper nur aus den Antigenbindenden Abschnitten eines Antikörpers besteht. Die Wirkung beruht auf einer Blockade der Interaktion zwischen dem Von-Willebrand-Faktor und den Thrombozyten.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Zulassungsempfehlung für Daunorubicin/Cytarabin (Vyxeos, Jazz Pharmaceuticals Ireland): Die Zytostatikakombination bestehend aus 2 mg/ml Daunorubicin und 5 mg/ml Cytarabin soll für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Zulassungsempfehlung für Lesinurad/Allopurinol (Duzallo, Grünenthal): Die fixe Kombination soll in zwei Stärken (300 mg/200 mg und 200 mg/200 mg) zugelassen werden zur Therapie der Hyperurikämie bei erwachsenen Gichtpatienten, bei denen mit einer adäquaten Allopurinol-Dosis die Zielwerte für den Harnsäurespiegel nicht erreicht wurden.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Zulassungsempfehlung für Vonicog alfa (Veyvondi, Baxalta Innovations): Der gentechnisch hergestellte rekombinante von-Willebrand-Faktor (rvWF) soll zugelassen werden bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit Von-Willebrand-Krankheit, wenn Desmopressin allein unwirksam oder nicht indiziert ist für die Behandlung von Blutungen und Operationsblutungen sowie zur Vorbeugung von operativen Blutungen.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

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.

Zulassungsempfehlung für Vestronidase alfa (Mepsevii, Ultragenyx Germany): Die Enzymersatztherapie soll zugelassen werden für die Behandlung von nicht-neu-

rologischen Manifestationen von Mukopolysaccharidose VII (MPS VII), auch Sly-Syndrom genannt. Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen Beta-Glucuronidase und unterstützt den Abbau von Glykosaminoglykanen, wodurch eine Anreicherung in verschiedenen Geweben im Körper verhindert werden soll.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungsempfehlung nach erneuter Überprüfung für **Neratinib** (Nerlynx, Puma Biotechnology):* Der Tyrosinkinasehemmer soll zugelassen werden für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs im Frühstadium, bei denen das Ende der vorherigen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab weniger als ein Jahr zurückliegt. Ursprünglich sah das CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht ausreichend zugunsten des Nutzens an, kommt aber nun zu dem Schluss, dass für die oben genannte Gruppe der Nutzen das Risiko überwiegt.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Dexmedetomidin** (Dexdor, Orion Corporation) empfohlen:* Das Sedativum soll zukünftig angewendet werden zur Sedierung nicht-intubierter Patienten vor und/oder während einer diagnostischen oder operativen Maßnahme, wenn eine leichte Sedierung nötig ist („procedural/awake sedation“).

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Lenvatinib** (Lenvima, Eisai Europe) empfohlen:* Der Proteinkinase-Inhibitor soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom ohne vorherige systemische Therapie als Monotherapie angewendet werden. Bisher ist Lenvatinib bei Schilddrüsenkarzinom zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Nivolumab** (Opdivo, BMS) empfohlen:* Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch als

Monotherapie für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierenden Erkrankungen, die eine vollständige Resektion durchlaufen haben, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Rufinamid** (Inovelon, Eisai) empfohlen:* Das Antiepileptikum wird als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom eingesetzt, zukünftig können Patienten ab 1 Jahr behandelt werden, bisher galt eine Altersbegrenzung ab 4 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Sirolimus** (Rapamune, Pfizer) empfohlen:* Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig auch zur Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangiioleiomyomatose mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion eingesetzt werden. Bisher wird es zur Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation angewendet.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Tocilizumab** (RoActemra, Roche) empfohlen:* Der Interleukin-Inhibitor soll zukünftig für die Behandlung des CAR-T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen Zytokinreisetzungs syndroms (CRS) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren eingesetzt werden.

Bisher wird der Immunmodulator in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

*Zulassungserweiterung für **Tolvaptan** (Jinarc, Otsuka Pharmaceuticals) empfohlen:* Das Diuretikum wird zur Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) bisher im Stadium 1 bis 3 und

zukünftig im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für eine rasch fortschreitende Erkrankung eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 29.6.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **Cannabidiol** (Epidiolex, GW Research):* Die oral zu verabreichende Suspension soll zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit zwei seltenen und schweren Formen der Epilepsie angewendet werden, dem Lennox-Gastaut-Syndrom und dem Dravet-Syndrom. Die Zulassung gilt für die Therapie von Patienten ab 2 Jahren.

Mitteilung der FDA vom 25.6.2018

*Zulassung für **Plazomicin** (Zemdri, Achaogen):* Das intravenös zu verabreichende Aminoglykosid-Antibiotikum soll angewendet werden bei Erwachsenen mit kompliziertem Harnwegsinfekt, einschließlich Pyelonephritis, die durch bestimmte Enterobacteriaceae bei Patienten mit eingeschränkten oder ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten verursacht werden.

Mitteilung der FDA vom 27.6.2018

*Zwei Zulassungserweiterungen für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD):* Der PD-1-Antikörper kann zukünftig auch zur Behandlung von rezidivierendem oder metastasierendem Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom, Kollumkarzinom) nach Krankheitsprogression oder vorangegangener Chemotherapie eingesetzt werden. Weiteres neues Indikationsgebiet ist die Behandlung des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL).

Mitteilungen der FDA vom 12. und 14.6.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

*Rote-Hand-Brief zu **Cefepim** (Maxipime, BMS) wegen schwerwiegender neurolo-*

gischer Nebenwirkungen (einschließlich Enzephalopathie) bei eingeschränkter Nierenfunktion. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen und bei Kombination mit potenziell nephrotoxischen Antibiotika (wie Aminoglykosiden) oder stark wirksamen Diuretika muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 30–2018 vom 19.6.2018

Rote-Hand-Brief zu Darunavir/Cobicistat (z. B. in Symtuza; Janssen-Cilag) wegen des erhöhten Risikos für ein Therapieversagen und eine Mutter-Kind-Übertragung der HIV-Infektion wegen eines um rund 50 % erniedrigten Plasmaspiegels von Darunavir und Cobicistat im 2. und 3. Trimenon einer Schwangerschaft.

Während der Schwangerschaft sollte eine Therapie mit Darunavir/Cobicistat nicht begonnen werden und Frauen, die während der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat schwanger werden, sollten auf eine alternative Therapie umgestellt werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 32–2018 vom 25.6.2018

Rote-Hand-Brief zu Dolutegravir (enthalten in Tivicay, Triumeq, Juluca, ViiV Healthcare) wegen Berichten über Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen von Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption Dolutegravir eingenommen hatten. Es wird empfohlen, dass vor Beginn der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden sollte und unter der Therapie sollte eine wirksame Verhütungsmethode angewandt werden. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Dolutegravir schwanger wird und die Schwangerschaft im ersten Trimester festgestellt wird, wird der Wechsel auf eine alternative Behandlung empfohlen.

Die Fachinformationen werden aktualisiert. AkdÄ Drug Safety Mail 25–2018 vom 4.6.2018

Rote-Hand-Brief zu bestimmten elektrolit- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen Flüssigkeiten wegen des Risikos einer schweren Hyponatriämie: Bestimmte elektrolyt- und/oder kohlen-

hydrathaltige intravenöse Flüssigkeiten (siehe www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180604.pdf) können schwere Hyponatriämien verursachen, die durch Entwicklung einer akuten hyponatriämischen Enzephalopathie zu irreversiblen Hirnschädigungen und zum Tod führen können.

Die entsprechenden Produktinformationen werden aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 28–2018 vom 6.6.2018

Rote-Hand-Brief zu Filgrastim, Pegfilgrastim, Lipegfilgrastim und Lenograstim aufgrund neuer Warnhinweise bezüglich Aortitis: In seltenen Fällen wurde eine Aortitis, die lebensbedrohlich sein kann, im Zusammenhang mit einer Behandlung mit G-CSF-haltigen Produkten berichtet (klang nach Absetzen des Arzneimittels wieder ab). Zu den Symptomen zählen Fieber, abdominelle Schmerzen, Unwohlsein und erhöhte Entzündungsmarker. Ärzte sollten Patienten über Anzeichen und Symptome aufklären und sie anweisen, bei Auftreten von Fieber, abdominellen Schmerzen, Unwohlsein oder Rückenschmerzen den Arzt zu informieren.

AkdÄ Drug Safety Mail 34–2018 vom 28.6.2018

Information zu Flupirtin (z. B. Katadolon, Teva, in Deutschland bereits nicht mehr im Handel) wegen Rückruf und Widerruf der Zulassung: Die Zulassungen für Flupirtin-haltige Arzneimittel werden EU-weit widerrufen, nachdem in einem erneuten Risikobewertungsverfahren festgestellt wurde, dass das Risiko für Leberschäden den Nutzen überwiegt.

In Deutschland haben die Zulassungsinhaber bereits vor der endgültigen Entscheidung eigenverantwortlich einen Rückruf Flupirtin-haltiger Arzneimittel vollzogen.

AkdÄ Drug Safety Mail 27–2018 vom 5.6.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Abirateronacetat (Zytiga, Janssen-Cilag) in Kombination mit Prednison/Predniso-

lon und Androgendeprivationstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC): Nach erneuter Überprüfung ergeben sich Änderungen sowohl bei positiven als auch bei negativen Effekten, aber das Fazit bleibt unverändert: *Es besteht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.* Mitteilung des IQWiG vom 7.6.2018

Alectinib (Alecensa, Roche) zur Erstlinienbehandlung Erwachsener mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (Lungenkarzinom): Das Fazit der ursprünglichen Dossierbewertung bleibt unverändert: Es bestehen Anhaltspunkte für einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Mitteilung des IQWiG vom 21.6.2018

Evolocumab (Repatha, Amgen) zur Behandlung der primären Hypercholesterolämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie: Mangels relevanter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen für keine Fragestellung belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 15.6.2018

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta, GSK) bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativem Glucocorticoid und langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum nicht ausreichend eingestellt sind. In der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gesehen, daher ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.6.2018

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua, Sanofi-Aventis) in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder

Notizen

Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert:

- Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert: Für das Therapieziel „normnahe Blutzuckereinstellung“ besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen*, für andere Therapieziele ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

- Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.6.2018

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sowie bei Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem klassischen DMARD bzw. bDMARD ansprechen: Weil keine aussagekräftigen Daten zur Verfügung stehen ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Bei Patienten, bei denen erstmalig eine Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.6.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Abirateronacetat** (Zytiga, Janssen-Cilag) bei dem neuen Anwendungsgebiet „neu diagnostiziertes Hochrisiko-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT): Es besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

G-BA-Beschluss vom 7.6.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Alectinib** (Alecensa, Roche) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)*

bei Erwachsenen: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Crizotinib) besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

G-BA-Beschluss vom 21.6.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Niraparib** (Zejula, Tesaro Bio), als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden: Niraparib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, wodurch der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt, das Ausmaß wird als *nicht quantifizierbar* eingestuft.*

G-BA-Beschluss vom 7.6.2018

Bettina Christine Martini, Legau

Termine

2. bis 6. September 2018

Glasgow, Schottland

FIP World Congress 2018

Pharmacy: Transforming outcomes!

New ways for pharmacy to provide better patient care

Information:

www.fip.org/glasgow2018/

7. bis 8. September 2018

Bern, Schweiz

7th World Congress of Clinical Safety (7WCCS): „Sustainable health care and management“

Information: www.iarimm.org/7WCCS/

7. bis 8. September 2018

Hamburg

Praxisseminar Sicherheitstraining

Zytostatika

Information:

www.leac-fortbildung.de/sicherheitstraining-zytostatika-de-53.html

15. September 2018

Köln

5. Fachtagung Orale Krebstherapie

Information:

www.orale-krebstherapie.de

18. bis 19. Oktober 2018

Berlin

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Information:

www.patientensicherheit2018.de

Weitere Termine unter

<http://www.krankenhauspharmazie.de/Kongresstermine.html>