

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Albutrepenonacog alfa** (Idelvion, CSL Behring) für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Daratumumab** (Darzalex, Janssen-Cilag) bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 5/2016)
- **Eftrenonacog alfa** (Alprolix, Biogen Idec) für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Elotuzumab** (Empliciti, Bristol-Myers Squibb) bei multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 3/2016)
- **Emtricitabin/Tenofovir** (Descovy, Gilead) bei HIV-Infektion (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Ixekizumab** (Taltz, Eli Lilly) bei Plaque-Psoriasis (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Selexipag** (Uptravi, Actelion) bei pulmonaler arterieller Hypertonie mit Funktionsklasse II/III nach WHO (siehe Notizen Nr. 3/2016)
- **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Servier) zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Notizen Nr. 4/2016)

Zulassungsempfehlung für **Elbasvir/Grazoprevir** (Zepatier, MSD): Die fixe oral anwendbare Kombination enthält den NS5A-Inhibitor Elbasvir und den NS3/4A-Inhibitor Grazoprevir und soll zugelassen werden zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei erwachsenen Patienten. Die Kombination kann mit oder ohne Ribavirin eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungsempfehlung für **Saxagliptin/Dapagliflozin** (Qtern, AstraZeneca): Die fixe Kombination der beiden oralen Antidiabetika soll zugelassen werden bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur

glykämischen Kontrolle, wenn mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen und einer der Komponenten von Qtern keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht wird oder wenn bereits mit der freien Kombination von Dapagliflozin und Saxagliptin behandelt wird.

Saxagliptin ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer, Dapagliflozin ein kompetitiver, reversibler, selektiver und oral wirksamer Inhibitor des humanen Natrium-Glucose-Co-Transporters 2 (SGLT2), es erhöht also die renale Ausscheidung von Glucose.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungsempfehlung für **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa, Gilead): Die fixe oral anwendbare Kombination enthält die beiden direkt gegen das Hepatitis-C-Virus gerichteten Wirkstoffe Sofosbuvir (Hemmstoff der HCV-NS5B-RNA-Polymerase) und Velpatasvir (NS5A-Inhibitor) und soll zugelassen werden zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei erwachsenen Patienten. Sofosbuvir ist bereits als Monopräparat (Sovaldi) und in Kombination mit Ledipasvir (Harvoni) zugelassen, bei Velpatasvir handelt es sich um einen neuen HCV-Protein-Inhibitor. Die Kombination kann ebenfalls mit oder ohne Ribavirin eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, AbbVie) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) soll zukünftig auch bei Uveitis eingesetzt werden. Die genaue Indikation lautet nicht-infektiöse Uveitis intermedia, Uveitis posterior oder Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Glucocorticoide ansprechen, bei denen Glucocorticoide gespart werden sollen oder bei denen Glucocorticoide nicht angebracht sind. Bisher wird das Immuntherapeutikum bei Psoriasis-Arthritis, rheumatoider Arthritis, Spondylitis

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.

ankylosans, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angewendet.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für **Brentuximab vedotin** (Adcetris, Takeda) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat war bislang zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30⁺-Hodgkin-Lymphom, nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien beziehungsweise wenn eine ASCT oder eine kombinierte Chemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage

kommen, sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL). Nun wurde hinzugefügt: Brentuximab vedotin ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30⁺-Hodgkin Lymphom, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression nach ASCT haben.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Carfilzomib (Kyprolis, Amgen) *empfohlen*: Das anti-neoplastische Mittel wurde bisher in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, angewendet. Nun kann es auch mit Dexamethason allein angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Golimumab (Simponi, Janssen Biologics) *empfohlen*: Der TNF- α -Inhibitor kann zukünftig auch bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis angewendet werden. Die Anwendung soll in Kombination mit Methotrexat erfolgen, wenn eine Monotherapie mit Methotrexat zuvor nicht ausreichend wirksam war. Die Kinder müssen mindestens ein Körpergewicht von 40 kg haben. Bisher wird Golimumab auch bei Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Colitis ulcerosa sowie rheumatoider Arthritis angewendet.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper zur Behandlung der multiplen Sklerose war bisher für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei hochaktivem, schubförmig-remittierendem Verlauf bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Nun entfällt die Begrenzung auf erwachsene Patienten ab 18 Jahren. Außerdem wird

die Art der Vorbehandlung weniger konkret gefasst: „Die Krankheit muss trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Substanz hoch aktiv sein“. Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung können weiterhin direkt mit Natalizumab behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Teduglutid (Revestive, NPS Pharma) *empfohlen*: Das GLP-2-Analogon soll zukünftig auch bei Kindern ab 1 Jahr bei Kurzdarmsyndrom zugelassen werden. Die Patienten sollten nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil sein. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Keine Zulassungsempfehlung für Ixazomib (Ninlaro, Takeda Pharma): Das als Orphan-Drug designierte Krebsmittel war vorgesehen zur Therapie des multiplen Myeloms (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten. Nach Ansicht des CHMP war die Effektivität des Proteasomen-Inhibitors in den eingereichten Studien aber nicht ausreichend überzeugend.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Atezolizumab (Tecentriq, Genentech): Der Anti-PD-L1-Antikörper wurde zugelassen für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, wenn die Erkrankung trotz Platin-haltiger Chemotherapie während der Therapie oder innerhalb von zwölf Monaten fortgeschritten ist, unabhängig davon, ob die Platin-Therapie neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt wurde. Atezolizumab ist der erste zugelassene Anti-PD-L1-Antikörper.

Mitteilung der FDA vom 18.5.2016

Zulassung für Buprenorphin-Implantat (Probuphine, Titan Pharmaceuticals): Das Depot-Präparat zur Entwöhnung setzt Buprenorphin konstant in niedriger Dosierung über einen Zeitraum von sechs Monaten frei und soll bei Opioidabhängigen angewendet werden, die bereits mit niedrigen oder moderaten Dosen von Buprenorphin stabil eingestellt sind. Die Applikationsart soll Missbrauch vorbeugen, den Weg in den Schwarzmarkt verhindern und die Compliance optimieren.

Mitteilung der FDA vom 26.5.2016

Zulassung für Daclizumab (Zinbryta, Biogen): Der monoklonale Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper wurde für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose zugelassen. Daclizumab soll angewendet werden, wenn mindestens zwei andere Therapieansätze nicht ausreichend wirksam waren. Die Patienten können sich die langwirksame Injektion einmal pro Monat selbst verabreichen.

Mitteilung der FDA vom 27.5.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

UAW-Meldung zu Bisphosphonaten und Denosumab wegen Osteonekrosen des Kieferknochens und des äußeren Gehörgangs: Im Zusammenhang mit einer Bisphosphonatbehandlung können neben den bekannten Osteonekrosen des Kiefers (osteonecrosis of the jaw, ONJ) auch Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (osteonecrosis of the external auditory canal, ONEAC) auftreten. Bei Symptomen wie Ohrenschmerzen, Ausfluss aus den Ohren oder Zeichen chronischer Ohrentzündungen unter laufender oder stattgehabter Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab sollte eine ONEAC differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Der Verdacht erhärtet sich, wenn freiliegender Knochen im äußeren Gehörgang festgestellt wird,

ohne dass sich bioptisch ein maligner Prozess nachweisen lässt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 18–2016 vom 13.5.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Brivaracetam (Briviact, UCB Pharma) bei Epilepsie: *Zusatznutzen nicht belegt.* Brivaracetam ist seit Januar 2016 als Zusatztherapie für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene mit epileptischen Krampfanfällen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie festgelegt, die je nach Indikation, Resistenzen oder Unverträglichkeiten mit einem von zehn namentlich genannten Wirkstoffen erfolgen kann. Der Hersteller beschränkt sich auf die beiden antiepileptischen Wirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin, ohne darzulegen, dass diese jeweils die patientenindividuell optimale Zusatztherapie darstellen. Zudem kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die indirekten Vergleiche, die der Hersteller anhand von 15 Studien zu den drei Wirkstoffen anstellt, nicht verwertbar sind, weil beispielsweise Brivaracetam nicht individuell titriert wurde, wie in der Fachinformation vorgesehen, oder weil die Studien zu kurz waren. Zum Teil sind die verglichenen Studien nicht ausreichend ähnlich. Darüber hinaus sind die Vergleiche unvollständig. Da keine Daten aus einer direkt vergleichenden Studie vorliegen, und die indirekten Vergleiche zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet sind, kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mitteilung des IQWiG vom 17.5.2016

Vismodegib (Erivedge, Roche) bei Basalzellkarzinom: *Zusatznutzen weiterhin nicht belegt.*

Vismodegib ist bereits seit 2013 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC) oder symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinom (smBCC) zugelassen und hat schon eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Der G-BA hat seinen Beschluss im Februar 2014 auf zwei Jahre befristet, weshalb der Hersteller nun erneut ein Dossier eingereicht hat. Die Bewertung bleibt aber unverändert: Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist nach wie vor nicht belegt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care (BSC). Es wurden aber keine Daten aus randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt. Aus den erneut eingereichten vier einarmigen Interventionsstudien lassen sich beispielsweise Betroffene mit smBCC nicht von Studienteilnehmern mit Metastasen, aber ohne Symptome (mBCC) unterscheiden. Für laBCC-Patienten sind zudem Studienergebnisse zum Endpunkt „objektive Ansprechraten“ nicht angemessen dargestellt; es fehlen etwa Angaben zur Größe, Anzahl und Verortung von Hautläsionen. Darüber hinaus gibt der Hersteller an, keine Studien zu BSC gefunden zu haben. Neben zwei weiteren potenziell relevanten Studien konnte das Institut aber eine Studie (Horn 2003) identifizieren: In der Studie sprachen 75% der Patienten mit laBCC nach drei Monaten vollständig an, nach 24 Monaten waren es noch mindestens 50%. Der Hersteller behauptet zudem, über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei

BSC sei nichts bekannt. Tatsächlich wird dieser Endpunkt in der Studie Horn 2003 aber adressiert: Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Insgesamt ergibt sich für keine der beiden Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 17.5.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Aflibercept** (Eylea, Bayer Vital) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV).

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 19.5.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) bezogen auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 28. Oktober 2015, d.h. auf erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie:

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 19.5.2016

Bettina Christine Martini,
Legau