

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Peramivir** (Alpivab, BioCryst UK) zur parenteralen Therapie bei Influenza (siehe Notizen Nr. 4/2018)
- **Velmanase alfa** (Lamzede, Chiesi) zur parenteralen Enzyersatztherapie bei leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose (siehe Notizen Nr. 3/2018)

**Zulassungsempfehlung für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid** (Biktarvy, Gilead): Die fixe Kombination der drei gegen das humane Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) gerichteten Wirkstoffe soll angewendet werden zur Therapie erwachsener Patienten mit HIV-1-Infektion, bei denen derzeit und auch in der Vergangenheit keine Resistenz gegenüber Integrasehemmern, Emtricitabin oder Tenofovir bekannt ist.

Bictegravir ist ein HIV-Integrasehemmer, Emtricitabin und Tenofovir hemmen kompetitiv die HIV-Reverse-Transkriptase.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungsempfehlung für Sufentanil** als Sublingualtablette (Dzuveo, FGK Representative Service): Das Opioid-Analgetikum soll angewendet werden bei Erwachsenen mit akuten oder moderaten bis schweren Schmerzen. Die Wirkung beruht vor allem auf der Aktivierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Certolizumab pegol** (Cimzia, UCB Pharma) *empfohlen*: Das Immunsuppressivum kann zukünftig auch zur Behandlung moderater bis schwerer Formen der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen eingesetzt werden, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Der monoklonale Antikörper wird bereits bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis angewendet.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Dasatinib** (Sprycel, BMS) *empfohlen*: Der Protein-kinasehemmer kann zukünftig auch bei *pädiatrischen Patienten* mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase oder nach Auftreten einer Resistenz gegen eine vorangegangene Behandlung einschließlich Imatinib angewendet werden. Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Denosumab** (Prolia, Amgen) *empfohlen*: Das Osteoporosemittel kann zukünftig eingesetzt werden zur Therapie des Knochenabbaus im Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glucocorticoid-Therapie bei Erwachsenen mit erhöhtem Frakturrisiko. Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Insulin degludec/Liraglutid** (Xultophy, Novo Nordisk) *empfohlen*: Das ultralang wirkende Insulin in fixer Kombination mit dem GLP-1-Agonisten Liraglutid ist indiziert zur Therapie Erwachsener mit nicht ausreichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Die Therapie wird zusätzlich zu entsprechender Diät und Bewegung sowie als Zusatz zu anderen oralen Antidiabetika eingesetzt.

In Deutschland wurde der Vertrieb 2016 nach einer negativen Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA und gescheiterten Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband zur Erstattung vom Hersteller eingestellt.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Ipilimumab** (Yervoy, BMS) *empfohlen*: Das CHMP empfiehlt eine Änderung der Formulierung der Anwendungsgebiete des Immuntherapeutikums wie folgt: Ipilimumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab indiziert zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des

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.

Gesamtüberlebens für die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab alleine wurde *nur bei Pa-*

tienten mit niedriger PD-L1-Expression beobachtet.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Osimertinib** (Tagrisso, AstraZeneca) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer ist angezeigt zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierender Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR). Bisher lautete die Indikation „bei positiver T790M-Mutation des EGFR“, diese gilt weiterhin.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Pertuzumab** (Perjeta, Roche) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper kann zukünftig neben der neoadjuvanten auch zur adjuvanten Therapie bei Erwachsenen mit HER 2-positivem Mammakarzinom in frühem Stadium mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden. Weiterhin wird Pertuzumab in der metastasierten Situation eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Zulassungserweiterung für Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum kann zukünftig auch in Kombination mit Methotrexat angewendet werden zur Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) nicht adäquat angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Bisher wird Tofacitinib bei schwerer bis mittelschwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 27.4.2018

**Überprüfung** zum Risiko von Dosierfehlern bei **Methotrexat-haltigen Arzneimitteln** (Lantarel, Metex, Jylamvo und Nordimet) *eingeleitet*: Bei entzündlichen Krankheiten wird Methotrexat einmal wöchentlich eingenommen. Bei einigen Krebsarten ist die Dosierung dagegen höher und es erfolgt eine häufigere Applikation. Diverse Fallberichte beschreiben,

dass Patienten fälschlicherweise jeden Tag statt einmal pro Woche eine Dosis erhalten haben, in einigen Fällen mit schwerwiegenden Konsequenzen.

Das Dosierungsfehler-Risiko für Methotrexat-haltige Arzneimittel ist bekannt und verschiedene Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich der Aufbringung eines visuellen Warnhinweises auf der Umverpackung des Arzneimittels, wurden bereits in vielen EU-Ländern eingeführt. Dennoch hat eine kürzlich durchgeführte Bewertung gezeigt, dass weiterhin schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle, bedingt durch Überdosierungen auftreten. Die spanische Arzneimittel-Behörde hat deshalb die EMA angefragt, die Ursachen für die Dosierungsfehler weiter zu untersuchen und entsprechende Maßnahmen zu finden. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA wird die Daten analysieren und prüfen, ob weitergehende Maßnahmen notwendig sind. Er wird die Arbeit von Institutionen berücksichtigen, die auf Patientensicherheit spezialisiert sind.

Mitteilung der EMA vom 13.4.2018

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Burosumab-twza** (Crysvita, Ultragenyx Pharmaceutical): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 1 Jahr mit der seltenen Erkrankung X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH). Die Therapie hat in den USA mit „Breakthrough“- und „Orphan-drug“-Status.

Mitteilung der FDA vom 17.4.2018

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Briefe** zu **Radium-223-dichlorid** (Xofigo, Bayer) wegen Kontraindikation der Kombination mit Abirateronacetat und Prednisolon/Prednison: Radium-223-dichlorid ist zugelassen zur

Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat Ende 2017 ein Bewertungsverfahren zum erhöhten Risiko von Todesfällen und Knochenbrüchen in einer klinischen Studie mit Radium-223-dichlorid gestartet. In der Studie wurde Radium-223-dichlorid mit Placebo verglichen, die beide in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon angewendet wurden. Interimsdaten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Frakturen (26,0 % vs. 8,1 %) und Todesfällen (34,7 % vs. 28,2 %) bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid im Vergleich zu Placebo.

Der Zulassungsinhaber informiert in einem Rote-Hand-Brief über vorläufige Maßnahmen bis zum Abschluss der Überprüfung:

- Die kombinierte Anwendung von Radium-223-dichlorid mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon ist kontraindiziert.
- Eine Behandlung von Patienten mit Radium-223-dichlorid in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon muss abgebrochen werden.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Radium-223-dichlorid in Kombination mit Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation wie z. B. Enzalutamid sind nicht nachgewiesen.

AkdÄ Drug Safety Mail 15–2018 vom 20.3.2018

## Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Alectinib** (Alecensa, Roche) zur Erstlinienbehandlung Erwachsener mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC): Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*. Mitteilung des IQWiG vom 3.4.2018

**Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter Therapie, die gegen den vaskulären

## Notizen

endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet war: *Keine Änderung des Fazits* gegenüber der ursprünglichen Bewertung, das heißt, es besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab oder Everolimus). Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, dem ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden bei den schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen gegenüber steht.  
Mitteilung des IQWiG vom 5.4.2018

**Dapagliflozin/Metformin** als Fixkombination (Xigduo, AstraZeneca) bei Diabetes mellitus Typ 2: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*  
Mitteilung des IQWiG vom 3.4.2018

**Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid** (Genvoya, Gilead Sciences) bei Kindern von 6 bis 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind: Da keine entsprechenden Studiendaten vorliegen, gilt der *Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als *nicht belegt.*  
Mitteilung des IQWiG vom 16.4.2018

**Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex) Bei zystischer Fibrose (CF) bei 6- bis 11-Jährigen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind: Es sind weder positive noch negative Effekte im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie belegt. Daher gilt: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*  
Mitteilung des IQWiG vom 3.5.2018

**Ocrelizumab** (Ocrevus, Roche) bei Erwachsenen mit aktiver schubförmiger (RMS) oder früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS):

- Bei aktiver RMS ist ein *beträchtlicher Zusatznutzen* belegt bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, und ein *geringer Zusatznutzen* bei Patienten ab 40 Jahren.
- Bei hochaktiver RMS besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

- Bei PPMS besteht ein Hinweis auf einen *geringeren Nutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care).

Mitteilung des IQWiG vom 3.5.2018

**Tivozaninib** (Fotivda, EUSA Pharma) bei Nierenzellkarzinom: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*, weder für Patienten, die erstmals behandelt werden, noch für Patienten, bei denen die Erkrankung trotz Zytokintherapie fortschreitet und die noch nicht mit Arzneimitteln gegen VEGF und mTOR behandelt wurden, weil keine geeigneten Daten vorgelegt werden konnten.  
Mitteilung des IQWiG vom 19.4.2018

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Nivolumab oder Everolimus (siehe Meldungen des IQWiG).  
G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Midostaurin** (Rydapt, Novartis) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL): Da Midostaurin zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.* Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.*  
G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Midostaurin** (Rydapt, Novartis) bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die eine

FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission: Da Midostaurin zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.* Das *Ausmaß des Zusatznutzens* ist beträchtlich.  
G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Nonacog beta pegol** (Refixia, Novo Nordisk) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel): Zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate. *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*  
G-BA-Beschluss vom 19.4.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Obinutuzumab** (Gazyvaro, Roche) bei dem neuen Anwendungsgebiet „nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom“: Da Obinutuzumab bei follikulärem Lymphom zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.* Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.*  
G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Sofosbuvir** (Sovaldi, Gilead Sciences) bei dem neuen Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis bei Patienten zwischen 12 und 18 Jahren“:

- Bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion mit den Genotypen 2 oder 3 besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*, zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ribavirin plus Peginterferon alfa.
- Bei therapiereifen Patienten mit einer Infektion mit den Genotypen 2

oder 3 besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*, zweckmäßige Vergleichstherapie ist „best supportive care“.

G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Telotristatethyl** (Xermelo, Ipsen Pharma) zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen(SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie: Da Telotristatethyl zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der *medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt*. Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar*.

G-BA-Beschluss vom 5.4.2018

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Tivozaninib** (Fotivda, EUSA Pharma) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom:

- Bei Patienten mit *günstiger* oder *intermediärer* Prognose (MSKCC-Score 0–2, zweckmäßige Vergleichstherapie ist Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

- Bei Patienten mit *ungünstiger* Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ , zweckmäßige Vergleichstherapie ist Temsirolimus); *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

- Bei Patienten mit Krankheitsprogression nach vorheriger Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde (zweckmäßige Vergleichstherapien sind Axitinib oder Sorafenib): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 19.4.2018

Bettina Christine Martini, Legau



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Heike Oberpichler-Schwenk bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen News aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

