

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

### Zulassung erfolgt für

- **Alpelisib** (Piqray, Novartis) in Kombination mit Fulvestrant bei Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 7-8/2020)
- **Cefiderocol** (Fetroja, Shionogi) zur parenteralen Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen mit aeroben gramnegativen Bakterien, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind (siehe Notizen Nr. 4/2020)
- **Impfstoff gegen Ebola** (Ebola Zaire Virus) (Zabdeno und Mvabea, Janssen-Cilag) für die aktive Immunisierung gegen Ebola (siehe Notizen Nr. 7-8/2020)

**Zulassungsempfehlung für Acalabrutinib** (Calquence, AstraZeneca): Der Bruton-Kinase(BTK)-Inhibitor ist eine Option bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL): Eingesetzt werden kann die zielgerichtete Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten sowie als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Amikacin** (Arikayce liposomal, Insmed Netherlands): Das bekannte Aminoglykosid-antibiotikum soll zur Behandlung nicht-tuberkulöser mykobakterieller (NTM) Lungeninfektionen, verursacht durch den Mycobacterium avium Complex (MAC), bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden, für die nur eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten bestehen, die aber nicht an Mukoviszidose erkrankt sind. Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Avapritinib** (Ayyakyat, Blueprint Medicines): Der Kinasehemmer soll eingesetzt werden als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierenden gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) mit nachgewiesener

D842V-Mutation des Wachstumsfaktors PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor alpha).

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Belantamab-Mafodotin** (Blenrep, GSK): Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat steht als neue Option in der Therapie des multiplem Myeloms zur Verfügung: Es kann angewendet werden als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die bereits vier oder mehr Therapien erhalten haben und deren Erkrankung trotz Einsatz mindestens eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers refraktär ist und deren Erkrankung während der letzten Therapie fortgeschritten ist.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Bupivacain/Meloxicam** als Wundlösung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (Zynrelef, Heron Therapeutics): Die Kombination aus Lokalanästhetikum und NSAR ist indiziert zur Behandlung somatischer postoperativer Schmerzen bei kleinen bis mittelgroßen Operationswunden bei Erwachsenen.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Crizanlizumab** (Adakveo, Novartis): Der Anti-P-Selektin-Antikörper soll eingesetzt werden zur Prävention rezidivierender vaso-okklusiver Krisen (VOC) bei Patienten mit Sichelzellanämie ab 16 Jahren. Es kann als Add-on-Therapie zu Hydroxyharnstoff/Hydroxycarbamid oder als Monotherapie bei Patienten gegeben werden, bei denen Hydroxyharnstoff/Hydroxycarbamid nicht angewendet werden kann oder nicht ausreichend wirksam ist.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor** (Kaftrio, Vertex Pharmaceuticals): Die Dreifachkombination zur Behandlung der zystischen Fibrose, bestehend aus 100 mg Elexacaftor, 50 mg Tezacaftor und 75 mg Ivacaftor, soll ange-

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.

wendet werden bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen mit

einer minimalen Funktionsmutation (MF) sind (entweder ohne Produktion eines CFTR-Proteins oder eines CFTR-Proteins, das auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor in vitro nicht anspricht).  
Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungsempfehlung für Filgotinib** (Jyseleca, Gilead): Das Immunsuppressivum ist indiziert zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungsempfehlung für Imlifidase** (Idefixir, Hansa Biopharma): Das Immunsuppressivum soll angewendet werden zur Desensibilisierung von hochsensibilisierten erwachsenen Nierentransplantationspatienten mit positiver Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender. Die Verwendung von Imlifidase soll Patienten vorbehalten bleiben, die nach dem „kidney allocation system“, einschließlich Priorisierung für hochsensibilisierte Patienten, nur sehr unwahrscheinlich eine Transplantation erhalten würden.  
Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungsempfehlung (bedingte Zulassung) für Remdesivir** (Veklury, Gilead): Das Virustatikum soll angewendet werden zur Behandlung einer Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (mindestens 12 Jahre alt und mindestens 40 kg Körpergewicht) mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.  
Remdesivir ist das erste Arzneimittel gegen COVID-19, das in der EU zur Zulassung empfohlen wird. Die Daten wurden in einem außergewöhnlich kurzen Zeitrahmen durch ein rollierendes Überprüfungsverfahren bewertet, ein

Verfahren, das die EMA bei Notfällen im Bereich der öffentlichen Gesundheit anwenden kann. Dabei werden die Daten unmittelbar nach der Erhebung bewertet, teilweise vor Einreichen des eigentlichen Zulassungsantrags.  
Bedingte Zulassung bedeutet, dass weiterhin Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir erhoben und beurteilt werden müssen. Unter anderem stehen die endgültigen Daten zur Sterblichkeit noch aus.  
Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungsempfehlung zur Anwendung außerhalb der EU für Vaginalring mit Dapivirin** (Dapivirine Vaginal Ring 25 mg, International Partnership for Mirobicides Belgium AISBL): Der mit dem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Dapivirin bestückte Vaginalring soll Frauen vor einer Infektion mit dem HI-Virus Typ 1 schützen.  
Die Zulassungsempfehlung ist nur für den Einsatz in Ländern außerhalb der EU bestimmt. Das Medikament fällt unter die sogenannte Initiative „EU Medicines for all“. Die EMA übernimmt stellvertretend für Nicht-EU-Länder die Begutachtung, wenn diese keine Ressourcen für ein aufwendiges Zulassungsverfahren haben oder damit nicht viele kleine Länder parallel daran arbeiten müssen.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für Burosumab** (Crysvita, Kyowa) *empfohlen*: Die zukünftige Indikation ist die Behandlung X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung und bei Erwachsenen.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für Catridecacog** (NovoThirteen, Novo Nordisk): Das Blutgerinnungsfaktor-Präparat kann zukünftig auch zur Behandlung von Durchbruchblutungen während der regulären Prophylaxe von Blutungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit

Faktor-XIII-A-Mangel eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung auf die Prophylaxe beschränkt.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für Ceftazidim/Avibactam** (Zavicefta, Pfizer) *empfohlen*: Die Formulierung der Indikation soll weiter gefasst werden: Die Anwendung ist indiziert bei Patienten mit bakterieller Infektion, die im Zusammenhang oder im Verdacht eines Zusammenhangs steht mit einer komplizierten intraabdominellen Infektion (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis oder nosokomialen Pneumonien (HAP) einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP).  
Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungserweiterung für Darunavir** (Prezista, Janssen-Cilag): Der HIV-Proteaseinhibitor kann zukünftig auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für Durvalumab** (Imfinzi, AstraZeneca) *empfohlen*: Der Checkpoint-Inhibitor kann zukünftig in Kombination mit Etoposid und entweder Carbo- oder Cisplatin in der First-Line-Therapie bei erwachsenen Patienten mit extensivem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) eingesetzt werden.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für Herpes-zoster-Vakzine** (Shingrix, GSK): Der Impfstoff zur Prävention einer Herpes-zoster-Infektion sowie einer postherpetischen Neuralgie kann zukünftig ab einem Alter von 18 Jahren bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Herpes zoster eingesetzt werden. Bisher galt die Zulassung für Menschen über 50 Jahre.  
Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für *humanes normales Immunglobulin*** (HyQvia, Baxter) *empfohlen*: Die Indikation wird zukünftig folgendermaßen gefasst: Zur Substitutionstherapie bei primärem Immundefektsyndrom mit unzureichender Antikörperbildung und bei sekundären Immundefekten bei Patienten, die unter wiederkehrenden schweren Infektionen leiden, nur unzureichend mit Antibiotika zu behandeln sind und eine nachgewiesene Antikörpersversagen (PSAF = proven specific antibody failure) oder Serum-IgG-Werte von weniger als 4 g/l haben. Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für *Ibrutinib*** (Imbruvica, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer kann zukünftig zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) auch in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden. Bisher war bei CLL der Einsatz als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen. Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für *Infliximab*** zur subkutanen Anwendung (Remsima, Celltrion Healthcare Hungary) *empfohlen*: Die Anwendungsgebiete der subkutanen Formulierung des TNF-alpha-Inhibitors wurden der intravenösen Anwendung angeglichen. Zukünftig kann Infliximab auch bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-arthritis und Psoriasis subkutan eingesetzt werden. Bisher war die subkutane Anwendung auf die rheumatoide Arthritis beschränkt. Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungserweiterung für *Ivacaftor*** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals): Der CFTR-Potentiator kann zukünftig in einem Kombinationsregime mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingesetzt werden, die homozygot bei der F508del-Mutation im

CFTR-Gen oder heterozygot für F508del im CFTR-Gen sind, zusätzlich aber eine Minimal-Function(MF)-Mutation aufweisen.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für *Lurasidon*** (Lactuda, Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco): Das Antipsychotikum kann zukünftig auch bei Jugendlichen ab 13 Jahren zur Behandlung der Schizophrenie angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2020

**Zulassungserweiterung für *Omalizumab*** (Xolair, Novartis) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper kann zukünftig als zusätzliche Therapie bei schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) angewendet werden, wenn eine Therapie mit intranasalen Glucocorticoiden nicht ausreichend wirksam ist.

Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungserweiterung für *Secukinumab*** (Cosentyx, Novartis) *empfohlen*: Der Interleukin-Inhibitor kann zukünftig auch bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet werden, wenn diese für eine systemische Therapie infrage kommen. Bisher war die Indikation bei Plaque-Psoriasis auf erwachsene Patienten begrenzt.

Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

**Zulassungserweiterung für *Sofosbuvir/Velpatasvir*** (Epclusa, Gilead) *empfohlen*: Die Kombination der Virustatika zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) kann zukünftig auch bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 26.6.2020

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für *Brexucaptagen autoleucel*** (Tecartus, Kite, Gilead): Die zellbasierte Gentherapie wurde zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Für die Herstellung des CAR-T-Zelltherapeutikums werden dem Patienten T-Zellen entnommen und diese mithilfe eines viralen Gentransfervektors mit dem Gen eines chimären Antigenrezeptors (CAR) verändert. Nach Vermehrung wird das Zellpräparat intravenös verabreicht. Die genetisch modifizierten Immunzellen sollen Krebszellen im Körper gezielt abtöten.

Mitteilung der FDA vom 24.7.2020

**Zulassung für *Burosumab-twza*** (Crysvita, Ultragenyx Pharmaceutical): Der monoklonale Antikörper soll zur Behandlung einer tumorinduzierten Osteomalazie bei Patienten ab 2 Jahren eingesetzt werden. Tumoren, die eine Osteomalazie verursachen, setzen das Peptidhormon Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (FGF23) frei, das den Phosphat Spiegel senkt. Der Fokus der Behandlung liegt auf der Identifizierung und Entfernung der zugrunde liegenden Tumorerkrankung, die Anwendung von Burosumab kommt dann zum Tragen, wenn dies nicht möglich ist.

Mitteilung der FDA vom 18.6.2020

**Zulassung für *Decitabin/Cedazuridine*** (Inqovi, Otsuka Pharmaceuticals): Die Kombination der oral verfügbaren synthetischen Nukleosid-Analoga kann eingesetzt werden in der Behandlung erwachsener Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) und chronischer myelomonozytischer Leukämie (CMML). Die neue orale Option ermöglicht die Einnahme der Therapie zu Hause und erspart intravenöse Gaben, die nur in einer medizinischen Einrichtung erfolgen können.

Mitteilung der FDA vom 7.7.2020

**Zulassung für Dolutegravir als suspendierbare Tablette für Kinder** (Tivicay, ViiV Healthcare): Das Virustatikum wurde in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen zur Therapie einer HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten, die mindestens 4 Wochen alt sind und wenigstens 3 kg Körpergewicht haben.

Mitteilung der FDA vom 12.6.2020

**Zulassung für Elagolix-Estradiol-Northindron-Kombination** (Oriahnn, AbbVie): Die Hormonkombination ist zugelassen zur Behandlung schwerer Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Gebärmutter-Leiomyomen (Fibroiden) bei prämenopausalen Frauen.

Mitteilung der FDA vom 29.5.2020

**Zulassung für Fenfluramin** (Fintepla, Zogenix): Die Substanz wurde zugelassen zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom, einer lebensbedrohlichen, seltenen und chronischen Form der Epilepsie bei Patienten ab 2 Jahren.

Mitteilung der FDA vom 25.6.2020

**Zulassung für Fostemsavir** (Rukobia, ViiV Healthcare): Das neuartige antiretrovirale Arzneimittel wurde zugelassen für HIV-Patienten, bei denen bereits mehrere HIV-Therapien eingesetzt wurden, deren Infektion aber nicht erfolgreich behandelt werden kann aufgrund von Resistenzen, Unverträglichkeiten oder anderen Sicherheitsbedenken.

Mitteilung der FDA vom 2.7.2020

**Zulassung für Inebilizumab** (Uplizna, Viela Bio): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen als intravenöse Therapie zur Behandlung bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei erwachsenen Patienten mit dem Antikörper Anti-Aquaporin-4 (AQP4). Inebilizumab ist die erste zugelassene Option bei dieser seltenen Autoimmunerkrankung und hat demzufolge Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der FDA vom 11.6.2020

**Zulassung für die subkutan anwendbare Kombination aus Pertuzumab/Trastuzumab/Hyaluronidase** (Phesgo, Genentech): Die Kombination wurde zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder frühem Brustkrebs. Die Expression von HER2 muss mit einem von der FDA zugelassenen diagnostischen Test nachgewiesen sein. Initial wird die gegen HER2-gerichtete Kombination mit einer Chemotherapie kombiniert, eine Weiterführung der Therapie kann durch die subkutane Anwendung dann im häuslichen Umfeld erfolgen, wodurch Besuche in Infusionszentren reduziert werden können.

Mitteilung der FDA vom 29.6.2020

### Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Andexanet alfa** (Ondexxya, Portola): Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet!

In kommerziellen Anti-FXa-Aktivitätstests wird nach Anwendung von Andexanet alfa ein falsch-hohes Anti-FXa-Aktivitätsniveau ermittelt, wodurch die Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa unterschätzt wird. Daher sollte die Behandlung mit Andexanet alfa nicht anhand der Anti-FXa-Aktivität überwacht werden, sondern anhand klinischer Parameter, die auf ein angemessenes Ansprechen (Erreichen der Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (thromboembolische Ereignisse) hinweisen. Andexanet alfa wird bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen zur Aufhebung der Antikoagulation mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban) angewendet. Es handelt sich um einen rekombinanten, modifizierten, enzymatisch-inaktiven Faktor Xa, der kompetitiv und reversibel an die Faktor-Xa-Inhibitoren bindet und

dadurch deren inhibitorische Wirkung auf den Faktor Xa inaktivieren soll.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 44 vom 19.06.2020

**Rote-Hand-Brief zu 5-Fluorouracil- (i. v.), Capecitabin- und Tegafur-haltigen Arzneimitteln:** „Vor der Anwendung Tests zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel durchführen!“

Bei partiellem oder vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel ist das Risiko für schwere Toxizität im Zusammenhang mit Fluoropyrimidinen wie intravenösem 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur erhöht. Die Toxizität kann lebensbedrohlich sein und sich z. B. durch Schleimhautentzündung, Durchfall, Neutropenie oder Neurotoxizität äußern.

- Vor Behandlungsbeginn wird die Bestimmung des Phäno- und/oder Genotyps empfohlen.
- Bei bekanntem vollständigem DPD-Mangel ist die Behandlung mit 5-FU, Capecitabin oder Tegafur kontraindiziert. Bei partiellem DPD-Mangel ist eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht zu ziehen.
- Bei Patienten, die kontinuierliche 5-FU-Infusionen erhalten, kann die therapeutische Arzneimittelüberwachung (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) von 5-FU die klinischen Ergebnisse verbessern.

Parenterales 5-FU sowie seine oralen Prodrugs Capecitabin und Tegafur werden zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen angewendet. DPD ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Abbau von 5-FU. Von einem vollständigen DPD-Mangel sind 0,01 bis 0,5 % der Kaukasier betroffen, von einem partiellen DPD-Mangel 3 bis 9 %.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 38 vom 4.06.2020

**Rote-Hand-Brief zu Leuprorelin-haltigen Depotarzneimitteln** wegen der Notwendigkeit der genauen Einhaltung der Anweisungen zur Zubereitung bzw. Verabreichung zur Verringerung von Anwendungsfehlern, die zu einer verminderten Wirksamkeit führen können:

Im Zusammenhang mit Leuprorelin-haltigen Depotarzneimitteln wurde über Anwendungsfehler berichtet, die zu verminderter Wirksamkeit führen können. Nur medizinisches Fachpersonal, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist, darf Leuprorelin-haltige Depotarzneimittel zubereiten oder verabreichen. Die Anweisungen in der Produktinformation sollen genau befolgt werden.

Leuprorelin-haltige Arzneimittel werden angewendet zur Behandlung von Prostata- und Brustkrebs, von Krankheitsbildern, die das weibliche Fortpflanzungssystem betreffen (Endometriose, Uterus myomatosus, Gebärmutterfibrose), sowie von Pubertas praecox. Neben Depotformulierungen, für die dieser Rote-Hand-Brief gilt, sind Leuprorelin-haltige Arzneimittel zur täglichen Injektion erhältlich. Bei vermutetem Anwendungsfehler soll die Wirksamkeit überwacht werden, z. B. durch Kontrolle des Testosteronspiegels bei Patienten mit Prostatakarzinom.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 48 vom 30.07.2020

**Rote-Hand-Brief zu Tolperison-haltigen Arzneimitteln** wegen eines erneuten Hinweises auf das negative Nutzen-Risiko-Verhältnis, wenn die Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation erfolgt: Tolperison ist nur zur Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen zugelassen. Wenn es außerhalb dieser zugelassenen Indikation angewendet wird, besteht zum Beispiel das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (bis hin zum anaphylaktischen Schock), ohne dass ein Nutzen nachgewiesen ist. Patienten sollten über das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen und über gegebenenfalls zu ergreifende Maßnahmen aufgeklärt werden.

In einem Risikobewertungsverfahren im Jahr 2013 wurde festgestellt, dass nur bei der Behandlung von Spastizität nach Schlaganfall bei Erwachsenen der Nutzen von Tolperison die Risiken überwiegt. Aktuelle Daten aus verschiedenen Ländern deuten jedoch darauf hin, dass Tolperison weiterhin in nicht mehr zugelassenen Indikationen wie Erkrankungen des Be-

wegungsapparates muskuloskelettalen Ursprungs angewendet wird. Bei Anwendung von Tolperison außerhalb der zugelassenen Indikation (Off-Label-Use) sind Patienten dem Risiko potenziell schwerwiegender bis tödlicher Nebenwirkungen ausgesetzt, ohne dass nach derzeitigem Kenntnisstand ein substanzieller Nutzen zu erwarten ist.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 37 vom 2.06.2020

**Informationsbrief zu Physostigminsali-cylat** (Anticholium, Dr. Köhler Chemie)

wegen einer Änderung der Zulassung: Die intramuskuläre Anwendung von Anticholium ist nicht mehr zugelassen, da nach einer Änderung der Formulierung Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit bei intramuskulärer Anwendung beeinträchtigt sein könnten.

Anticholium wird zur Behandlung postoperativ auftretender Störungen (zentrales anticholinerges Syndrom, verzögertes postoperatives Erwachen, Kältezittern) sowie als Antidot bzw. Antagonist bei bestimmten Vergiftungen/Überdosierungen angewendet. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wurde das Antioxidationsmittel Natriummetabisulfit aus der Formulierung entfernt. Die dadurch geänderte Osmolalität könnte zu einer veränderten Bioverfügbarkeit bei der intramuskulären Applikation führen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 34 vom 26.05.2020

**Information des BfArM zum Gebrauch von Propofol in 100-ml-Durchstechflaschen:**

Um die Verfügbarkeit von Propofol zu verbessern, darf der Inhalt der 100-ml-Durchstechflasche unmittelbar nach Anbruch in zwei 50-ml-Pumpenspritzen aufgezogen werden. Dies gilt für die Anwendung von Propofol auf Intensivstationen oder in Operationsbereichen und befristet bis zum 31. Dezember 2020. Folgende Bedingungen sind einzuhalten:

- Das Aufziehen der beiden 50-ml-Pumpenspritzen findet unter sterilen Kautelen in einem hierfür geeigneten Bereich statt.

- Das Aufziehen der Spritzen erfolgt mit derselben (Aufzieh-)Kanüle, um den Gummistopfen der Flasche nur einmal durchstechen zu müssen.
- Die beiden aufgezogenen Spritzen werden unmittelbar nach dem Befüllen aseptisch (z. B. Luer-Lock-Kombistopfen) verschlossen, beschriftet und umgehend verwendet.
- Die Inhalte der Fachinformationen gelten unverändert fort. Lediglich die Aufteilung des Flascheninhalts auf zwei Patienten stellt hiervon eine Abweichung dar.

Im Rahmen der ersten Welle der COVID-19-Pandemie in Deutschland wurde deutlich, dass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen zu einer Verknappung des Anästhetikums Propofol hätte führen können. Um die verfügbare Wirkstoffmenge zu erhöhen, wurden vermehrt zweiprozentige Lösungen in 100-ml-Durchstechflaschen produziert. Auf Intensivstationen wird Propofol in der Regel in 50-ml-Spritzen über Spritzenpumpen infundiert. Nach den derzeit geltenden Hygieneregeln müssten jeweils 50 ml der Emulsion verworfen werden. Um die Gefahr einer Vermehrung von Bakterien zu vermindern, müssen angebrochene Fettemulsionen wie Propofol unverzüglich verwendet und innerhalb von zwölf Stunden verbraucht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 42 vom 11.06.2020

**Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG**

**Apalutamid** (Erleada, Janssen-Cilag) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: Für Betroffene mit gutem Allgemeinzustand gibt es einen *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*. Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Apalutamid** (Erleada, Janssen-Cilag) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie bei Erwachsenen mit nicht

## Notizen

metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und hohem Metastasierungsrisiko: Es zeigen sich deutliche Vorteile beim Gesamtüberleben und bei der symptomatischen Progression, allerdings stehen Nachteile bei einigen Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2020

**Abemaciclib** (Verzenios, Lilly) in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- Bei initialer endokriner Therapie postmenopausaler Patientinnen besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen*.
- Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, besteht ebenfalls ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen*.
- Bei postmenopausalen, Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, besteht dagegen ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Avelumab** (Bavencio, Merck Serono) nach Überschreitung der 50-Millionen-Umsatzgrenze für Orphan-Drugs bei Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Die einarmige Zulassungsstudie liefert keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2020

**Brolucizumab** (Beovu, Novartis) bei Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Ceftolozan/Tazobactam** (Zerbaxa, MSD) bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie, komplizierten intra-

abdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen oder mit akuter Pyelonephritis ist mangels geeigneter Daten ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2020

**Cobicistat** (Tybost, Gilead) bei HIV-Infektion bei Jugendlichen: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*: Die einarmige Zulassungsstudie liefert keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2020

**Fidaxomicin** (Difclir, Astellas) bei Kindern und Jugendlichen mit Clostridium-difficile-Infektion:

- Bei Mädchen mit einem milden Verlauf ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- Bei Jungen mit einem milden Verlauf besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen*.
- Bei schwerem und/oder rekurrentem Verlauf besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Insulin glargin/Lixisenatid** (Suliqua, Sanofi-Aventis) zusätzlich zu Diät und Bewegung, Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor bei Diabetes mellitus Typ 2: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.7.2020

**Ribociclib** (Kisqali, Novartis) bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Neubewertung nach Ablauf der Befristung):

- In Kombination mit *Fulvestrant* besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*, wenn die Therapie als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird. Bei Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- In Kombination mit einem *Aromatasehemmer* als initiale endokrine Therapie: Den Vorteilen beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen Nachteile bei (insbesondere schweren) Nebenwirkungen

gegenüber, daher ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.6.2020

**Riociguat** (Adempas, MSD) bei Erwachsenen mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) oder chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), jeweils der WHO-Funktionsklasse II bis III, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Neubewertung nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze): Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Romosozumab** (Evenity, UCB Pharma) bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko: Es werden ausschließlich positive Effekte gegenüber Alendronsäure beobachtet. Somit besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.6.2020

**Trifluridin plus Tipiracil** (Lonsurf, Servier) Neubewertung nach Ablauf der Befristung) bei Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind.

- Bei zwei vorangegangenen Therapie-regimen besteht ein *Anhaltspunkt für größeren Schaden* aufgrund von Nebenwirkungen.
- Bei mehr als zwei Vortherapien besteht wegen erheblichem Überlebensvorteil und analogen Nebenwirkungen ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2020

**Venetoclax** (Venclyxto, AbbVie) in Kombination mit Obinutuzumab bei nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.7.2020

## G-BA-Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil** (Delstrigo, MSD) zur Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, weder bei therapienaiven noch bei therapieerfahrenen Patienten. In seiner Sitzung am 4. Juli 2019 hatte der G-BA bereits über die Nutzenbewertung von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil beschlossen, kam im Nachgang jedoch zu dem Ergebnis, dass Bedarf für eine Anpassung der Angaben bestehe.*

Mitteilung des G-BA vom 26.5.2020

*Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dulaglutid** (Trulicity, Lilly) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung:*

Bei erwachsenen Patienten, die auch mit *Insulin* (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrol-

lieren können, besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*. In allen anderen Gruppen ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 16.7.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R: Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu „Best supportive Care“ (siehe auch Seite 391).*

Mitteilung des G-BA vom 4.6.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Trastuzumab Emtansin** (Kadcyla, Roche) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen“: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab“*

besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des G-BA vom 2.7.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Upadacitinib** (Rinvoq, AbbVie) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe auch Seite 390):*

- Bei Patienten, für die eine *erstmalige Therapie* mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, besteht für die Kombination mit Methotrexat ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, besteht für die Kombination mit Methotrexat ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei allen anderen Patienten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 2.7.2020

Bettina Christine Martini, Legau



### Newsletter-Anmeldung

Aktuelles aus der Pharmakotherapie:  
Mit dem AMT-Newsletter sind Sie immer auf dem neuesten Stand. Anmeldung unter  
[www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html](http://www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html)

