

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Brigatinib** (Alunbrig, Takeda) bei ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Damogocog alfa pegol** (Jivi, Bayer) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Doravirin/Lamivudin/Tenofovir disoproxil** (Delstrigo, MSD) für die HIV-Therapie (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Galcanezumab** (Emgality, Lilly) zur parateralen Migräne-Prophylaxe (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Lanadelumab** (Takhzyro, Shire) zur Prophylaxe rezidivierender Attacken eines hereditären Angioödems (siehe Notizen Nr. 12/2018)
- **Meropenem/Vaborbactam** (Vabomere, Rempex) bei komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis, komplizierten intraabdominalen Infektionen und nosokomial erworbenen Pneumonien (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Mogamulizumab** (Poteligeo, Kyowa Kirin) bei Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Tezacaftor/Ivacaftor** (Symkevi, Vertex) bei zystischer Fibrose mit bestimmten Gen-Mutationen (siehe Notizen Nr. 9/2018)
- **Voretigen Neparvovec** (Luxturna, Spark) bei Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie mit bestimmter Mutation (siehe Notizen Nr. 11/2018)

Zulassungsempfehlung für Apalutamid (Erleada, Janssen-Cilag): Der selektive nichtsteroidale Androgenrezeptor-Inhibitor soll zugelassen werden zur oralen Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit hohem Risiko für eine Metastasierung.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungsempfehlung für Fexinidazol (Fexinidazole Winthrop): Das Nitroimidazol soll angewendet werden zur oralen Behandlung der afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit), ausgelöst durch *Trypanosoma brucei gambiense*. Die Zulassung der Substanz wird aufgrund von Artikel 58 empfohlen, die es dem CHMP erlaubt, seine Meinung zu Substanzen zu äußern, die außerhalb der EU eingesetzt werden sollen.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungsempfehlung für Lusutrombopag (Lusutrombopag Shionogi, Shionogi): Der orale niedermolekulare Agonist des humanen Thrombopoetin-Rezeptors soll angewendet werden zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Verfahren unterziehen müssen.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungsempfehlung für Macimorelin (Macimorelin Aeterna Zentaris, Aeterna Zentaris): Macimorelin soll zugelassen werden für die Diagnose von Wachstumshormonmangel (GHD) bei Erwachsenen. Das Peptid-Mimetikum stimuliert die Freisetzung von Wachstumshormonen, indem es die in der Hypophyse und im Hypothalamus vorhandenen Rezeptoren des Wachstumshormons aktiviert.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungsempfehlung für Naldemedin (Rizmoic, Shionogi): Der peripher wirkende Opioid-Rezeptor-Antagonist soll zur Behandlung Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit einem Abführmittel behandelt wurden, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungsempfehlung für Ropeginterferon alfa-2b (Besremi, AOP Orphan Pharmaceuticals): Das pegylierte Interferon soll angewendet werden bei Erwachsenen mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

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 Treosulfan (Treondi, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate): Das Zytostatikum

soll in Kombination mit Fludarabin als Teil der Konditionierungsbehandlung vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AlloHSCT) bei erwachsenen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen und bei Kindern ab einem Alter von einem Monat mit malignen Erkrankungen zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Beclometason dipropionat/Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (Trimbow, Chiesi Farmaceutici) *empfohlen*: Zukünftig ist die Dreierkombination indiziert zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die nicht ausreichend durch eine Kombination aus einem inhalativen Glucocorticoid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten oder durch eine Kombination aus einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten und einem lang wirksamen muscarinischen Antagonisten behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Blinatumomab (Blinicyto, Amgen) *empfohlen*: Der bispezifische monoklonale Antikörper (BiTE-Antikörper) soll künftig als Monotherapie für die Therapie von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, CD19-positiver B-Präkursor-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit minimaler Resterkrankung $\geq 0,1\%$ eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Brentuximab vedotin (Adcetris, Takeda Pharma) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem CD30⁺ Stadium IV Hodgkin Lymphom in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin eingesetzt werden. Bisher wurde es im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation eingesetzt (ASCT).

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der Tyrosinkinaseinhibitor soll zukünftig auch zur Behandlung der neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie in Kombination mit Chemotherapie bei Kindern eingesetzt werden. Bisher wurde die Substanz bei Kindern nur bei der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Golimumab (Simponi, Janssen Biologics) *empfohlen*: Der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor soll zukünftig auch eingesetzt werden zur Behandlung von Kindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) ab einem Alter von 2 Jahren (ohne Mindestgewicht), die auf eine vorherige Methotrexat-Behandlung nicht angesprochen haben.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der CTLA-4-Hemmer soll künftig in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko eingesetzt werden können. Bisher wird der Antikörper in der Therapie des malignen Melanoms angewendet.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi, Vertex) *empfohlen*: Die bisher bereits bei Patienten ab 6 Jahren in der Mukoviszidose-Therapie eingesetzten CFTR-Modulatoren sollen in der neuen Darreichungsform *Granulat* für Kinder ab 2 Jahren eingesetzt werden können, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der PD-1-Inhibitor soll in Kombination mit Ipilimumab für die

Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko eingesetzt werden können. Bisher wurde Nivolumab bei Nierenzellkarzinom als Monotherapie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Regadenoson (Rapiscan, GE Healthcare AS) *empfohlen*: Der selektive koronare Vasodilatator wird bisher als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet. Zukünftig kann die Substanz auch zur Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) einer einzelnen arteriellen Koronarstenose während einer invasiven Koronarangiographie angewendet werden, wenn keine wiederholten Messungen der FFR geplant sind.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Zulassungserweiterung für Ribociclib (Kisqali, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer soll künftig wie folgt eingesetzt werden können: Zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder von Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen soll die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Bisher war die Anwendung auf postmenopausale Patientinnen beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Rituximab (Mabthera, Roche) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll in Kombination mit Glucocorticoiden für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer

aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose, GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) eingesetzt werden können. Der bisherige Zusatz zur Induktion einer Remission entfällt.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

Zulassungserweiterung für Rucaparib (Rubraca, Clovis oncology) *empfohlen*: Der PARP-Inhibitor soll zukünftig als Monotherapie für die Erhaltungs-therapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidivierendem, hochgradigem epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom eingesetzt werden, die auf eine platinbasierte Chemotherapie vollständig oder teilweise angesprochen haben.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Empfehlung der Zulassungsrücknahme für Omega-3-Fettsäuren: Omega-3-Fettsäuren waren seit dem Jahr 2000 in einer Dosierung von 1 g/Tag in verschiedenen EU-Ländern in Kombination mit anderen Substanzen zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt zugelassen. Studienergebnisse, die in der Zwischenzeit publiziert wurden, legen jedoch nahe, dass kein ausreichender Nutzen in dieser Indikation besteht. Zur Senkung erhöhter Triglyceridwerte können Omega-3-Fettsäuren weiter eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 14.12.2018

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Amifampridin (Firdapse, Catalyst Pharmaceuticals): Der reversible Kaliumkanalblocker wurde zugelassen bei Erwachsenen Patienten mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS), einer seltenen neuromuskulären Autoimmunerkrankung. In Europa ist die Substanz ebenfalls zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.11.2018

Zulassung für Emapalumab (Gamifant, Novimmune): Der humane, monoklonale

Anti-Interferon-Gamma-Antikörper wurde zugelassen zur Behandlung pädiatrischer (neugeboren und älter) und erwachsener Patienten mit primärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH), die eine refraktäre, rezidivierende oder progressive Erkrankung oder Unverträglichkeit gegenüber der konventionellen HLH-Therapie aufweisen. Diese Zulassung ist die erste spezifische für die Erkrankung HLH.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2018

Zulassung für Gilteritinib (Xospata, Astellas Pharma): Der FLT3-Inhibitor wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation zugelassen, die durch einen ebenfalls von der FDA zugelassenen Test nachgewiesen wurde.

Mitteilung der FDA vom 28.11.2018

Zulassung für Glasdegib (Daurismo, Pfizer): Der sogenannte SMO-Inhibitor („smoothened“) wurde zugelassen in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) zur Behandlung einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen, die 75 Jahre oder älter sind oder die andere chronische Erkrankungen oder Komorbiditäten haben, die den Einsatz einer intensiven Chemotherapie ausschließen können.

Mitteilung der FDA vom 21.11.2018

Zulassung für Larotrectinib (Vitrakvi, Loxo Oncology): Der Hemmstoff der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK) wurde im beschleunigten Zulassungsverfahren mit Orphan-Drug- und Breakthrough-Therapy-Status zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten, bei denen das Gen für den neurotrophen Tyrosin-Kinase-Rezeptor (NTRK) mit anderen DNA-Abschnitten fusioniert ist. Diese genetische Veränderung kann bei vielen Krebserkrankungen vorkommen und bewirkt eine unkontrollierte TRK-Signalgebung mit nachfolgendem Tumorwachstum.

Mitteilung der FDA vom 26.11.2018

Zulassung für Rifamycin (Aemcolo, Cosmo Technologies): Das Antibiotikum wurde zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit Reisediarrhö durch nicht-invasive Stämme von Escherichia coli (E. coli), bei denen die Erkrankung nicht durch Fieber oder Blut im Stuhl begleitet wird.

Mitteilung der FDA vom 16.11.2018

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information des BfArM zu den Colchicin-haltigen Präparaten Colchicum-Dispert und Colchysat Bürger wegen Dosisreduzierung, geänderter Produktinformation und Verringerung der maximalen Packungsgrößen:

Colchicum-Dispert und Colchysat Bürger sind zugelassen zur Behandlung des akuten Gichtanfalls. Durch die enge therapeutische Breite des Wirkstoffs Colchicin sind Überdosierungen mit teilweise tödlichem Ausgang möglich.

Daher wurden die Dosierungsempfehlungen geändert: Am ersten Tag wird eine Tagesdosis von 2 mg, am zweiten und dritten Tag von zwei- bis dreimal 0,5 mg und am vierten Tag von ggf. zweimal 0,5 mg als ausreichend erachtet (Höchstdosis pro Gichtanfall: 6 mg).

Die Packungsgrößen wurden auf maximal 30 ml bzw. 30 Tabletten begrenzt. Dies entspricht jeweils 15 mg und ist für die Behandlung von mindestens zwei Gichtanfällen ausreichend.

Die Warnhinweise und Angaben zu Interaktionen in den Produktinformationen wurden aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 67–2018 vom 21.11.2018

Information zu Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln: wegen Überdosierung oraler und rektaler Darreichungsformen bei Kindern bis drei Jahre:

Zu Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln liegen Berichte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen

(einschließlich mit tödlichem Verlauf) bei Kleinkindern vor. Daher hat das BfArM 2017 nach einem Risikobewertungsverfahren (Stufenplan) das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen und rektalen Anwendung Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltiger Antiemetika bei Kindern unter drei Jahren neu bewertet und Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt.

- Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltige Antiemetika sollen bei Kindern unter drei Jahren nur nach strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Beachtung der Dosierung angewendet werden.
- Dimenhydrinat/Diphenhydramin bringt bei Säuglingen und Kleinkindern keinen Vorteil bei der Behandlung einer banalen Gastroenteritis im Vergleich zu einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten und soll in dieser Indikation nicht angewendet werden.
- Dimenhydrinat/Diphenhydramin sollte nicht bei fieberhaften Infekten gegeben werden, da sie besonders bei Kleinkindern Krampfanfälle auslösen kann und diese Patientengruppe ebenfalls zu Fieberkrämpfen neigt.

Die Fach- und Gebrauchsinformation der für Kinder unter drei Jahren zugelassenen Arzneimittel wurden angepasst.

Um Überdosierungen zu vermeiden, wird empfohlen, insbesondere bei Kindern unter drei Jahren nur die für diese Altersgruppe zugelassenen Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimittel anzuwenden.

AkdÄ Drug Safety Mail 72–2018 vom 17.12.2018

Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten **Fluorchinolonen** wegen Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen:

- Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Patienten.
- Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen

sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.

- Prädisponierende Faktoren für Aortenaneurysmen und -dissektionen sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.
- Patienten sollten über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert und aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich eine Notaufnahme aufzusuchen.

Der Rote-Hand-Brief betrifft alle Fluorchinolone-haltigen Arzneimittel. In Deutschland zugelassene Fluorchinolone sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin.

AkdÄ Drug Safety Mail 63–2018 vom 26.10.2018

*Information des BfArM zu **Fluorchinolonen*** wegen schweren und langanhaltenden Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem:

Fluorchinolone sind Breitbandantibiotika, die gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien wirksam sind. Sie werden mit schwerwiegenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Dazu gehören Sehnenentzündungen und -risse, Arthralgien, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörungen, Neuropathien, Depressionen, Fatigue, Gedächtnis- und Schlafstörungen, Beeinträchtigungen des Hörens, Sehens sowie des Geschmacks- und Geruchssinns. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat daher Anwendungseinschränkungen für systemisch und inhalativ angewandte Fluorchinolone empfohlen:

- Bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder nicht schwerwiegend sind, sowie bei nichtbakteriell

verursachten Infektionen, sollten Fluorchinolone nicht angewendet werden.

- Fluorchinolone sollten nicht zur Vorbeugung von Reisediarrhö oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege angewendet werden.
- Fluorchinolone sollten nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung leichter und mittelschwerer Infektionen angewendet werden.
- Bei Patienten, die schon einmal schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Chinolonen oder Fluorchinolonen hatten, sollten Fluorchinolone nicht angewendet werden.
- Ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder nach solider Organtransplantation sowie Patienten, die mit einem Glucocorticoid behandelt werden, weisen ein höheres Risiko für das Auftreten von Sehenschäden auf. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluorchinolonen und Glucocorticoiden sollte vermieden werden.
- Bei ersten Anzeichen von Nebenwirkungen, die die Muskeln, Sehnen, Gelenke oder das Nervensystem betreffen, sollte die Behandlung beendet und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlung wird nun der Europäischen Kommission zugeleitet, die eine verbindliche Entscheidung treffen wird.

AkdÄ Drug Safety Mail 66–2018 vom 19.11.2018

*Informationsbrief zu **HPV-Impfstoff***

(Gardasil, MSD): Der Zulassungsinhaber informiert über einen Einzelfall einer Produktmanipulation von Gardasil 9 (Batch R014446), nachdem in einer Apotheke eine Spritze mit fehlerhafter Etikettierung aufgefallen war.

Im Informationsschreiben wird eine Hilfestellung gegeben, welche Merkmale originalverpackte Produkte aufweisen und wie eine möglicherweise manipulierte Packung identifiziert werden kann. Die Etiketten sollen vor der Impfung geprüft werden. Spritzen mit Abweichungen vom beschriebenen Labelling dürfen nicht verabreicht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 65–2018 vom 15.11.2018

Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva - Dienogest/ Ethinylestradiol: Information über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kombinationen:

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten (z. B. Valette, Maxim) sind im Vergleich zu KHK, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthalten, mit einem leicht erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert. Dies ist das Ergebnis einer Metaanalyse von vier großen, kontrollierten, prospektiven Beobachtungsstudien.

Demnach wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die Dienogest/ Ethinylestradiol einnehmen, auf 8 bis 11 Fälle pro 10 000 Frauen geschätzt. Das geringste VTE-Risiko weisen KHK auf, die neben Ethinylestradiol Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten (5 bis 7 VTE-Fälle pro 10 000 Frauen pro Jahr). Bei Frauen, die keine KHK anwenden, liegt die jährliche Inzidenz bei 2 von 10 000 Frauen. Das Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung eines KHK bzw. nach einem erneuten Beginn nach Anwendungspause von mindestens vier Wochen.

- Bei der Verordnung eines KHK sollten die individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin, insbesondere die VTE-Risikofaktoren, berücksichtigt werden. Die Risikofaktoren können sich im Laufe der Zeit ändern und sollten regelmäßig neu bewertet werden.
- Die Entscheidung für ein KHK, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach umfassender Aufklärung der Patientin getroffen werden.
- Ärzte sollten sich der Anzeichen und Symptome von venösen und arteriellen Thromboembolien bewusst sein und die Patientinnen darüber aufklären. Einem beträchtlichen Teil der Thromboembolien gehen jedoch keinerlei

offensichtliche Anzeichen oder Symptome voraus.

AkdÄ Drug Safety Mail 71–2018 vom 12.12.2018

Rote-Hand-Brief zu Valproat wegen neuen Anwendungseinschränkungen und Einführung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Das Antiepileptikum ist in bestimmten Situationen zugelassen zur Behandlung von Epilepsien und bipolaren Erkrankungen. Ferner ist es gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen.

Eine Exposition von Kindern mit Valproat im Mutterleib kann zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen (bis zu 30–40 % der Fälle) und angeborenen Missbildungen (ungefähr 10 % der Fälle) führen. Aus diesem Grund wurden im Jahr 2014 Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen für die Behandlung von Frauen und Mädchen mit Valproat verschärft. Eine Bewertung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur kam zu dem Ergebnis, dass die Maßnahmen nicht ausreichend effektiv sind. Daher werden neue Gegenanzeigen, verschärfte Warnhinweise und Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft eingeführt:

- Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter darf Valproat nur dann angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, das Schwangerschaftsverhütungsprogramm wird eingehalten.
- Bei Epilepsie ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeigneten Alternativen zur Verfügung stehen.
- Bei bipolaren Erkrankungen und zur Migräneprophylaxe ist Valproat wäh-

rend der Schwangerschaft kontraindiziert.

AkdÄ Drug Safety Mail 64–2018 vom 9.11.2018

Bekanntgabe der AkdÄ zu Rituximab aufgrund schwerer Immundefekte nach Behandlung:

Der monoklonale Antikörper ist zugelassen zur Behandlung verschiedener maligner hämatologischer Erkrankungen sowie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis. Zwei Fallberichte, die der AkdÄ mitgeteilt wurden, zeigen, dass während und auch lange nach der Behandlung mit Rituximab schwere Immundefekte mit protrahierter Depletion der B-Lymphozyten und/oder Hypogammaglobulinämie vorkommen können. Diese Immundefekte können Ausgangspunkt für schwerste Infektionen sein. Es sollte daher bei schwerer Hypogammaglobulinämie frühzeitig eine Substitutionsbehandlung mit Immunglobulinen erfolgen. Während der Behandlung mit Rituximab sollten regelmäßig die Lymphozytenzahl und die Konzentration der Immunglobuline kontrolliert werden. Da auch nach Beendigung der Behandlung langanhaltende Immundefekte persistieren können, sollten Patienten mit auffälligen Befunden auch nach Behandlungsende diesbezüglich überwacht werden. Soweit möglich, sollte der Impfschutz der Patienten vor Behandlungsbeginn aufgefrischt werden. Bei der Diagnostik von Infektionen sollte bei Patienten nach Rituximab-Behandlung ein möglicherweise fehlender Nachweis virusspezifischer Immunglobuline bedacht und frühzeitig der direkte Virusnachweis mittels PCR erwogen werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 70–2018 vom 11.12.2018

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Bosutinib (Bosulif, Pfizer Pharma) bei vorbehandelten Erwachsenen mit Phila-

Notizen

delphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) und eingeschränkten Therapieoptionen: Mangels geeigneter Studiendaten ist sowohl in der chronischen Phase als auch in der akzelerierten Phase und Blastenkrise *kein Zusatznutzen belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

Brivaracetam (Briviact, UCB Pharma) als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2018

Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen Pharma) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mittleres oder hohes Risiko): Nach Prüfung eines Addendums bleibt das Fazit der vorherigen Dossierbewertung unverändert:

- Bei Patienten mit mittlerem Risiko: Bei positivem MET-IHC-Status besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*, andernfalls ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*;
 - Bei Patienten mit einem hohen Risiko: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Mitteilung des IQWiG vom 6.12.2018

Ingenolmebutat (Picato, Leo Pharma) bei Patientinnen und Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen: Die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kommt zu folgendem Ergebnis:

- Bei aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen*.
- Bei aktinischen Keratosen an Stamm oder Extremitäten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

Nivolumab (Opdivo, BMS) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymph-

knotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa mit unzureichender Ansprache auf oder Unverträglichkeit für konventionelle Therapien oder Biologika: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) in Kombination mit **Methotrexat** bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sowohl bei konventioneller synthetischer DMARD-Vorbehandlung als auch bei Vorbehandlung mit einem biologischen DMARD ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 3.12.2018

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Bosutinib** (Bosulif, Pfizer) bei dem neuen Anwendungsgebiet „neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase“: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (zweckmäßige Vergleichstherapie: Nilotinib oder Dasatinib) (siehe Notizen Nr. 11/2018).*

G-BA-Beschluss vom 22.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko:*

- Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1–2): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem

Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Cannabis sativa** (Sativex, Almirall Hermal, Neubewertung nach Fristablauf) zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen: *Es besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* (siehe Notizen Nr. 10/2018).*

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Darvadstrocel** (Alofisel, Takeda Pharma) zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Da Darvadstrocel 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 22.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dolutegravir/Rilpivirin** (Juluca, ViiV Healthcare) für die Behandlung von HIV-1-Infektionen (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, sowie kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen: *Ein Zusatznutzen ist nicht be-**

legt (zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie) (siehe Notizen Nr. 11/2018).

G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ertugliflozin/Sitagliptin** (Steglujan, MSD) bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2018).
G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Hydrocortison** als Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Alkindi,*

Diurnal) als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahren): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind Hydrocortison-haltige Rezepturen oder Tabletten (siehe Notizen Nr. 10/2018).

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Olaparib** (Lynparza, Astra-Zeneca) bei neuem Anwendungsgebiet und erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status: Betrachtet wurde die Anwendung von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Che-*

motherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten) (siehe Notizen Nr. 11/2018).
G-BA-Beschluss vom 6.12.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Rurioctocog alfa pegol** (Adynovi, Shire) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hä-mophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate* (siehe Notizen Nr. 10/2018).
G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

Bettina Christine Martini, Legau



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Wechselwirkungsrisiken mit zielgerichtet wirksamen, niedermolekularen Arzneistoffen in der klinischen Onkologie
Neue Arzneimittel in der Diskussion: CAR-T-Zelltherapie