

## EMA: Zulassung erfolgt für

- **Elacestrant** (Orserdu, Stemline Therapeutics) bei Estrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit aktivierender ESR1-Mutation (s. Notizen Nr. 09/23)
- **Cedazuridin/Decitabin** (Inaqovi, Otsuka) bei neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (s. Notizen Nr. 09/23)
- **Crisantaspase** (Enrylaze, Jazz Pharmaceuticals) bei akuter lymphoblastischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom (s. Notizen Nr. 09/23)
- **Gefapixant** (Lyfnua, MSD) bei chronisch refraktärem Husten oder nicht geklärtem chronischem Husten (s. Notizen Nr. 09/23)
- **Ritlecitinib** (Litfulo, Pfizer) für die Behandlung von schwerer Alopecia areata (s. Notizen Nr. 09/23)
- **Tislelizumab** (Tevimbra, Novartis) bei Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (s. Notizen Nr. 09/23)

## CHMP-Meeting-Highlights im September 2023

**Zulassungsempfehlung für Dabrafenib** (Finlee, Novartis): Der oral verfügbare Proteinkinasehemmer soll indiziert sein bei:

- Niedriggradigem Gliom in Kombination mit Trametinib für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen
- Hochgradigem Gliom in Kombination mit Trametinib für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungsempfehlung für Lebrikizumab** (Ebglyss, Almirall): Der immunsuppressiv wirksame monoklonale Antikörper soll indiziert sein zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen

ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungsempfehlung für Palopegteriparatid** (Yorvipath, Ascendis Pharma Bone Diseases): Die Parathormon-Ersatztherapie mit einem pegylierten Parathormon-Derivat soll indiziert sein zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungsempfehlung für Quizartinib** (Vanflyta, Daiichi Sankyo): Der oral verfügbare FLT3-Inhibitor soll indiziert sein in Kombination mit einer standardmäßigen Cytarabin- und Anthracyclin-Induktion und einer standardmäßigen Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Quizartinib-Erhaltungstherapie als Einzelwirkstoff, für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die FLT3-ITD-positiv ist.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungsempfehlung für Zilucoplan** (Zilbrysq, UCB Pharma): Der Komplementinhibitor soll indiziert sein als Ergänzung zur Standardtherapie zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiv sind.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungsempfehlung für zoonotischen Influenza-Impfstoff** (Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, Seqirus): Der Grippeimpfstoff soll indiziert sein zur aktiven Immunisierung gegen den H5N1-Subtyp des Influenza-A-Virus. Die Anwendung sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Der Zulassungsantrag für den Impfstoff ist ein „Antrag auf Einwilligung nach Aufklärung“, wobei auf ein zugelassenes Arzneimittel verwiesen wird, wenn der Inhaber der Marktzulassung des Referenzarzneimittels der Verwendung seines Dossiers im Antragsverfahren zuge-

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.

stimmt hat. Das Referenzprodukt für den zoonotischen Influenza-Impfstoff Seqirus ist Aflunov.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Baricitinib** (Olumiant, Eli Lilly) empfohlen: Das selektive Immunsuppressivum soll in der Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zukünftig auch bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren indiziert sein, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Bisher war die Anwendung nur bei erwachsenen Patienten indiziert.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Brentuximab vedotin** (Adcetris, Takeda) empfohlen: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms bereits im Stadium III (bisher nur IV) angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin. Weiterhin wird Brentuximab vedotin bei HER2-positivem (oder niedrigem) Brust- und Magenkrebs angewendet.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor** (Kaftrio, Vertex Pharmaceuticals) empfohlen: Die Dreifachkombination soll als Granulat zur Herstellung einer Suspension (neue Darreichungsform) in zwei Dosisstärken zugelassen werden: Kaftrio (60 mg/40 mg/80 mg und 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel) zur Anwendung bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung von Mukoviszidose, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen aufweisen. Bisher waren ausschließlich Filmtabletten verfügbar.

Entsprechend soll auch die Anwendung von Ivacaftor (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) in der Kombination mit dem neuen Granulat zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Lanadelumab** (Takhzyro, Takeda) empfohlen: Der

monoklonale Antikörper soll zukünftig bereits bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren indiziert sein zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Anfälle eines hereditären Angioödems. Bisher war die Anwendung bei Patienten ab 12 Jahren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Melphalan flufenamid** (Pepaxti, Oncopeptides AB) empfohlen: Das Zytostatikum soll zukünftig in der Therapie des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten auch indiziert sein, wenn die Patienten zuvor zwei (bisher drei) Therapien erhalten haben und die Erkrankung refraktär auf Lenalidomid und die letzte Therapielinie reagiert hat.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Methotrexat** (Nordimet, Nordic Group) empfohlen: Der Antimetabolit soll zukünftig auch bei mittelschweren Formen der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen angewendet werden können, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Bisher war die Anwendung nur bei schweren Formen indiziert.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) empfohlen: Der PD-1-Inhibitor soll bei erwachsenen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zukünftig auch als Monotherapie für die *adjuvante* Behandlung indiziert sein, bei denen nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten besteht.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Relugolix/ Estradiol/Norethisteron acetat** (Ryeqo, Gedeon Richter) empfohlen: Das kombinierte Hormonpräparat soll zukünftig auch angewendet werden zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit einer Vorgeschichte medizinischer oder chirurgischer Behandlung einer Endometriose. Bisher ist Ryeqo zur Behandlung mittelschwerer

bis schwerer Symptome von Uterusmyomen indiziert.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Trastuzumab deruxtecan** (Enhertu, Daiichi Sankyo) empfohlen: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2-Mutation (ERBB2) aufweisen und die nach einer Platin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

**Zulassungserweiterung für Vosoritid** (Voxzogo, BioMarin) empfohlen: Das modifizierte natriuretische Peptid vom Typ C soll zukünftig auch zur Behandlung von Achondroplasie angewendet werden bei Patienten ab 4 Monaten, deren Epiphysen nicht geschlossen sind. Die Diagnose einer Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Bisher war die Anwendung zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 15.09.2023

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Fentanyl-haltigen, transdermalen Pflastern:** Im Zusammenhang mit Fentanyl-haltigen, transdermalen Pflastern ist ein Anstieg von Fallberichten von Missbrauch/Falschanwendung und Abhängigkeit zu beobachten. Ferner liegen fatale Fallberichte von versehentlicher Anwendung und Einnahme bei Säuglingen und Erwachsenen vor.

- Ende 2022 wurde die Aufnahme des folgenden Warnhinweises auf der äußeren Verpackung und dem Pflasterbeutel von Fentanyl-haltigen Pflastern empfohlen: „Versehentliche Anwendung oder Einnahme kann tödlich sein.“

- Um das Risiko einer Opioid-Gebrauchsstörung zu minimieren, wurden gleichzeitig die Fach- und Gebrauchsinformationen aktualisiert: Vor Beginn der Behandlung mit Fentanyl-haltigen Pflastern soll mit den Patienten eine Behandlungsstrategie einschließlich Behandlungsdauer, Behandlungszielen und Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden. Patienten müssen über das Risiko einer Opioid-Gebrauchsstörung aufgeklärt werden.
- Die Umstellung verläuft aufgrund der Menge der zu ändernden Materialien und logistischen Probleme etappenweise. In den nächsten Monaten können daher sowohl Packungen mit altem Stand als auch mit den neuen Hinweisen im Umlauf sein.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 39 vom 01.09.2023

**Information zu Magnesium-haltigen Parenteralia** zu Medikationsfehlern aufgrund der unterschiedlichen Kennzeichnung. Die Fertigarzneimittelnamen Magnesium-haltiger Präparate zur parenteralen Anwendung weisen bedeutende Unterschiede in der Kennzeichnung der Wirkstoffstärke bzw. der enthaltenen Menge an Magnesium auf:

- Als Wirkstoff werden Magnesium-Ionen und/oder das Magnesium-Salz angegeben.
- Die Wirkstoffmenge wird absolut (z. B. „400“ für 400 mg Magnesium), als Stoffmengen- (z. B. 2 mmol/ml) oder Massenkonzentration (z. B. 50%) angegeben.
- Die Wirkstoffmenge wird unterschiedlich deklariert: Ampullen mit identischem Gesamtvolumen können unterschiedlich konzentriert sein und eine unterschiedliche Gesamtmenge an Magnesium enthalten.

Die AkdÄ unterstützt die Forderung der AMK zur Harmonisierung der Angaben bei Magnesium-haltigen Arzneimitteln: Die Wirkstoffmenge sollte einheitlich angegeben werden, um potenzielle Medikationsfehler zu vermeiden und die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 43 vom 22.09.2023

**Information zu Methotrexat:** Die britische Arzneimittelbehörde (MHRA) erinnert an das bekannte Risiko der Photosensitivität im Zusammenhang mit Methotrexat.

- Die Reaktionen können sich Sonnenbrand-ähnlich manifestieren mit Ausschlag, Papeln, Blasen und Schwellungen. Sekundärinfektionen sind möglich.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die Patienten über dieses Risiko informieren und auffordern, intensives Sonnenlicht/UV-Strahlung zu meiden bzw. sich durch Sonnenschutzmittel und Kleidung, die die Haut bedeckt, zu schützen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 41 vom 12.09.2023

**Rote-Hand-Brief zu Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff 15 valent, adsorbiert** (Vaxneuvance, MSD) als Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

- Es wurde über Brüche an der Fingerauflage und/oder der Spitze der Glasspritze berichtet, mit der Folge von Schnittwunden oder Nadelstichverletzungen. Die Brüche wurden vor der Anwendung, während der Verabreichung des Impfstoffs oder nach der Anwendung bemerkt.
- Um das potenzielle Verletzungsrisiko zu reduzieren, wird empfohlen, die Glasspritze vor Verwendung gründlich hinsichtlich eines Bruchs zu inspizieren.
- Wird ein Bruch bemerkt oder vermutet, sollte die Dosis verworfen werden.
- Das Ausüben übermäßiger Kraft auf die Spritze (einschließlich auf die Spitze der Glasspritze) sollte beim Abnehmen der Verschlusskappe oder dem Aufsetzen der Nadel auf die Spritze sowie nach der Anwendung und während der Entsorgung vermieden werden.
- Untersuchungen ergaben einen Zusammenhang mit einem Bauteil der Spritze. Alle aktuell im Markt befindlichen Vaxneuvance-Spritzen können potenziell von diesen Defekten betroffen sein. Es wurden Maßnahmen zur Verbesserung der Prozesse ergriffen, um das Auftreten dieser Defekte bei zukünftigen Chargen zu verhindern.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 42 vom 20.09.2023

### Nutzenbewertung des IQWiG

#### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- „Anhaltspunkt“: schwächste Aussagesicherheit
- „Hinweis“: mittlere Aussagesicherheit
- „Beleg“: höchste Aussagesicherheit

#### Ausmaß des Zusatznutzens

- „gering“: niedrigstes Ausmaß
- „beträchtlich“: mittleres Ausmaß
- „erheblich“: höchstmögliches Ausmaß

[Quelle: <https://www.iqwig.de/>]

### Nutzenbewertung zum Zusatznutzen nach AMG: Mitteilungen des G-BA und IQWiG

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Darolutamid* (Nubeqa, Bayer Vital) zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie: *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Dulaglutid* (Trulicity, Lilly Deutschland) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Dupilumab* (Dupixent, Sanofi-Aventis) bei dem neuen Anwen-

dungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“:

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Dupilumab (Dupixent, Sanofi-Aventis) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“:*

- Bei Kindern, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
- Bei Kindern, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen *nicht* hinreichend ähnelt: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist jeweils eine Therapie mit topischen Glucocorticoiden der Klassen 1 bis 3 bzw. mit topisch angewendetem Tacrolimus.

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Esketamin (Spravato, Janssen-Cilag) in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen*

*mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Quetiapin retard (siehe S. 454).*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Luspatercept (Reblozyl, Bristol Myers Squibb) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Anämie, die mit nichttransfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist“: Es besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Olaparib (Lynparza, AstraZeneca) als Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben: Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Niraparib ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Pitolisant (Wakix, Bioprojet Deutschland) für das neue Anwendungsgebiet „bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie“: Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

*Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Rucaparib (Rubraca, zr pharma) als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Olaparib, Niraparib und beobachtendem Abwarten (für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben).*

Mitteilung des G-BA vom 21.09.2023

Bettina Christine Martini, Legau