

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Anifrolumab** (Saphnelo, AstraZeneca) als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit systemischem Lupus erythematosus (siehe Notizen Nr. 2/22)
- **Avacopan** (Tavneos, Vifor Fresenius Medical Care) bei Erwachsenen mit einer Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis (siehe Notizen Nr. 1/22)
- **Eptinezumab** (Vyepti, Lundbeck) zur Migräneprophylaxe (siehe Notizen Nr. 1/22)
- **Lonapegsomatropin** (Lonapegsomatropin, Ascendis Pharma) zur Behandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (siehe Notizen Nr. 1/22)
- **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid, Pfizer) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen (siehe Notizen Nr. 3/22)
- **Somatrogon** (Ngenla, Pfizer Europe) zur Behandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (siehe Notizen Nr. 2/22)
- **Voxelotor** (Oxbryta, Global Blood Therapeutics Netherlands) zur Behandlung der hämolytischen Anämie aufgrund einer Sichelzellanämie ab 12 Jahren (siehe Notizen Nr. 2/22)

Zulassungsempfehlung für Daridorexant (Quviviq, Idorsia Pharmaceuticals): Der duale Orexin-Rezeptorantagonist soll bei Zulassung indiziert sein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit mit seit mindestens 3 Monaten bestehender Symptomatik und erheblicher Beeinträchtigung tagsüber.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungsempfehlung für Difelikefalin (Kapruvia, Vifor Fresenius Medical Care): Difelikefalin wirkt als selektiver κ -Opioid-Rezeptoragonist und soll nach Zulassung indiziert sein zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Juckreiz im Zusammenhang mit einer chronischen Nie-

renerkrankung bei erwachsenen Patienten unter Hämodialyse.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungsempfehlung für rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff (PreHevbri, VBI Vaccines): PreHevbri ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Infektionen, die durch alle bekannten Subtypen des Hepatitis-B-Virus bei Erwachsenen verursacht werden. Es sei zu erwarten, dass auch Hepatitis D durch die Immunisierung mit PreHevbri verhindert wird, da Hepatitis D stets zusammen mit einer Hepatitis-B-Infektion auftritt. Die Anwendung von PreHevbri sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungsempfehlung für Relugolix (Orgovyx, Myovant Sciences): Der GnRH(Gonadotropin-Releasing Hormone)-Rezeptorantagonist soll zugelassen werden zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungsempfehlung für Rimegepant (Vydura, Biohaven Pharmaceutical): Der CGRP(Calcitonin Gene-Related Peptide)-Antagonist wirkt analgetisch und soll bei Zulassung indiziert sein zur Prophylaxe episodischer Migräne (≥ 4 Attacken pro Monat) und zur Akutbehandlung von Migräne bei Erwachsenen mit oder ohne Aura.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungsempfehlung für Tebentafusp (Kimmtrak, Immunocore): Das bispezifische Fusionsprotein adressiert CD3-T-Zellen sowie das Glykoprotein 100 und soll als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom indiziert sein, die das humane Leukozyten-Antigen (HLA) A*02:01 aufweisen.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Abemaciclib (Verzenio, Eli Lilly) *empfohlen*: Abema-

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.

ciclib soll zukünftig in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positiv-

vem, HER2-negativem, nodalpositivem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern mit einem LHRH(Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Brolucizumab (Beovu, Novartis) *empfohlen*: Brolucizumab soll zukünftig auch angewendet werden bei Erwachsenen zur Behandlung von Visusstörungen aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Bisher war die Anwendung auf die neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für COVID-19-Impfstoff (Spikevax, Moderna) *empfohlen*: Der Impfstoff soll zukünftig für die aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 bei Kindern ab 6 Jahren indiziert sein, um COVID-19 zu verhindern. Bisher galt die Altersbeschränkung ab 12 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Doravirin (Pifeltro, MSD) *empfohlen*: Das Virustatikum soll zukünftig in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln auch zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg indiziert sein, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen keine frühere oder gegenwärtige Resistenz gegen NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) besteht. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Doravirin/Lamivudin/Tenofovir disoproxil (Delstrigo, MSD) *empfohlen*: Delstrigo soll zukünftig auch indiziert sein zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen keine

frühere oder gegenwärtige Resistenz oder Toxizität gegen NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir besteht. Bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Ipilimumab (Yervoy, BMS) *empfohlen*: Ipilimumab soll zukünftig auch in Kombination mit Nivolumab indiziert sein für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, BMS) *empfohlen*:

- Nivolumab als Monotherapie soll zukünftig indiziert sein zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$, die nach einer radikalen MIUC-Resektion ein hohes Rezidivrisiko haben.
- Nivolumab soll zukünftig auch zusammen mit einer Kombinationschemotherapie (Fluoropyrimidin und Platin) oder gleichzeitig mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ indiziert sein.

Mitteilung der EMA vom 25.2.2022

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Anagrelidhydrochlorid (Xagrid, Takeda): Nach abruptem Absetzen von Anagrelid besteht ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen, einschließlich Hirninfarkt. Dies hängt mit dem Wiederanstieg der

Thrombozytenzahl zusammen, der in der Regel innerhalb von vier Tagen nach Absetzen beginnt.

- Abruptes Absetzen von Anagrelid muss vermieden werden.
- Bei Dosisunterbrechung oder Behandlungsabbruch muss die Thrombozytenzahl regelmäßig kontrolliert werden.
- Patienten sind über Anzeichen und Symptome thrombotischer Komplikationen aufzuklären. Gegebenenfalls sollte ein Arzt aufgesucht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 10 vom 22.2.2022

Rote-Hand-Brief zu Cladribin (Mavenclad, Merck) wegen des Risikos schwerwiegender Leberschäden und neuen Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion: Im Zusammenhang mit Cladribin-Tabletten wurde über teilweise schwerwiegende Leberschäden berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb von acht Wochen nach der ersten Einnahmephase auf.

- Vor Behandlungsbeginn sollte eine umfassende Anamnese bezüglich bestehender Lebererkrankungen oder früherer arzneimittelbezogener Leberschädigungen erhoben werden.
- Vor Beginn der Einnahmephase in den ersten beiden Jahren sollten die Aminotransferase-, alkalische Phosphatase- und Gesamt-Bilirubinspiegel im Serum bestimmt werden. Leberfunktionstests sollten bei Bedarf auch während der Behandlung durchgeführt werden.
- Bei Entwicklung einer Leberschädigung sollte die Einnahme von Cladribin-Tabletten unterbrochen oder abgebrochen werden.

Cladribin-Tabletten sind zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose. Aus den verfügbaren Daten ergab sich ein Zusammenhang zwischen Leberschäden und der Behandlung mit Cladribin-Tabletten.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 07 vom 16.2.2022

Information zum Abhängigkeitspotenzial von transmukosalem Fentanyl in Nasensprays (z. B. Instanyl), von Sublingual-

(z. B. Abstral), Lutsch- (z. B. Actiq) oder Buccaltabletten (z. B. Effentora): Die Warnhinweise zur Opioidabhängigkeit nach wiederholter Anwendung von transmukosalem Fentanyl wurden ergänzt. Missbräuchliche oder absichtliche Falschanwendung kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankung in der Eigen- oder Familienanamnese sowie bei Patienten mit anderen psychiatrischen Vorerkrankungen ist das Risiko erhöht. Nach Information des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt es darüber hinaus Hinweise, dass das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung bei Off-Label-Use erhöht ist.

- Zugelassene Indikation von *transmukosalem* Fentanyl ist ausschließlich die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Basistherapie mit Opioiden erhalten.
- Die Anwendung zur Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind, ist ebenso kontraindiziert wie die Behandlung von Patienten ohne Opioid-Basistherapie (erhöhtes Risiko einer Atemdepression).
- Komedikation mit psychoaktiven Arzneimitteln (z. B. andere Opioiden, Benzodiazepine) sollte überprüft werden.

Nach Kenntnis der AkdÄ wird *transmukosales* Fentanyl auch als Rezepturarzneimittel angewendet. Patienten sollten in Analogie zu den Fertigarzneimitteln aufgeklärt und überwacht werden. Für Rezepturarzneimittel sind darüber hinaus weitere Sicherheitsaspekte (z. B. kindergesicherte Verpackung) zu beachten. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 04 vom 1.2.2022

Information zum Interaktionspotenzial von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid, Pfizer):

Am 28. Januar 2022 erhielt Paxlovid eine bedingte Zulassung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Ritonavir besitzt ein hohes Interaktionspotenzial

(CYP3A4- und p-Glykoprotein-Inhibitor). Daher sollten potenzielle Wechselwirkungen mit der Komedikation vor und während der Behandlung mit Paxlovid überprüft werden und Patienten verstärkt auf Nebenwirkungen achten.

Details zu Kontraindikationen, Warnhinweisen und Wechselwirkungen sind der Produktinformation zu entnehmen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 08 vom 17.2.2022

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

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Dapagliflozin (Forxiga, AstraZeneca) bei dem neuen Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz“:

- Für Patienten *ohne* symptomatische chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität besteht *ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.
- Für Patienten *mit* zusätzlich symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität besteht *ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag) bei dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom“, die

- bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.
- mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, erhalten haben
 - und *während* der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.

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/>]

- und *nach* der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 3.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Icosapent-Ethyl (Vazkepa, Amarin Pharmaceuticals) zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei mit Statinen vorbehandelten Erwachsenen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl) sowie

- mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes mellitus und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Ein *Zusatznutzen* gegenüber einer Monotherapie mit Statinen und Cholesterinresorptionshemmern *ist nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Migalastat (Galafold, Amicus Therapeutics) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis 16 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) und einer Mutation, die auf die Behandlung anspricht: Migalastat ist ein Orphan-Drug und zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier-*

baren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Misoprostol (Angusta, Norgine) zur Geburtseinleitung: Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dinoproston ist nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Nivolumab (Opdivo, BMS) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie“: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ besteht ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo, Gedeon Richter) bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, für die

- beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet, ist ein Zusatznutzen gegenüber einer sym-

ptomorientierten Behandlung (Gestagene, Ulipristalacetat) oder invasiven Behandlungsoptionen nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Selumetinib (Koselugo, AstraZeneca) als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1: Selumetinib ist ein Orphan-Drug und zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die 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 3.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Tirbanibulin (Klisyri, Almirall) zur Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen: Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3% oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder (chirurgischer) Kryotherapie zur Behandlung von Einzelläsionen ist nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bei der Behandlung

der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die auf die Vergleichstherapie (ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika [DMARDs]) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib infrage kommen. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn Methotrexat (MTX) nicht vertragen wird oder wenn eine MTX-Behandlung ungeeignet ist: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Upadacitinib (Rinvoq, AbbVie) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen“. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI).

- Bei Erwachsenen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren und bei Erwachsenen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. (siehe S. 145 f.)

Mitteilung des G-BA vom 17.2.2022

Bettina Christine Martini, Legau