

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alpelisib** (Piqray, Novartis) in Kombination mit Fulvestrant bei Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 7/2020)
- **Impfstoff gegen Ebola** (Ebola Zaire Virus) (Zabdeno und Mvabea, Janssen-Cilag) für die aktive Immunisierung gegen Ebola (siehe Notizen Nr. 7/2020)

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 (Ayvakyt, 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 Antikör-

per-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 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

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 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 so genannte 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 Knochenerkrankung 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 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, Baxalta) *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 Antikörperversagen (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 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 Erwachse-

nen 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 (Latuda, 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

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 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 **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

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

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 myomatosis, 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

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

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

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

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

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

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/>]

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

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

Notizen

Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren 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 **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:*

- 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 ansprechen 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