

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

### Zulassung erfolgt für

- **Fedratinib** (Inrebic, Celgene) bei Splenomegalie oder Myelofibrose (siehe Notizen Nr. 2/2021)
- **Fostemsavir-Trometamol** (Rukobia, ViiV) bei multiresistenter HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 2/2021)
- **Hepatitis-B-Impfstoff Hepilisav B** (Dynavax) zur aktiven Immunisierung gegen eine Hepatitis-B-Virusinfektion (siehe Notizen Nr. 2/2021)
- **Moxetumomab Pasudotox** (Lumoxiti, AstraZeneca) bei rezidivierter oder refraktärer Haarzelleukämie (siehe Notizen Nr. 2/2021)
- **Selpercatinib** (Retsevmo, Lilly) als orale Monotherapie von Erwachsenen bei RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (siehe Notizen Nr. 2/2021)
- **Tucatinib** (Tukysa, Seagen B.V.) in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (siehe Notizen Nr. 2/2021)

**Zulassungsempfehlung für Berotrastat** (Orladeyo, BioCryst): Der Hemmstoff des Plasmakallikreins soll zugelassen werden in Form oral einzunehmender Kapseln zur routinemäßigen Prävention von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Berotrastat hat Orphan-Drug-Status. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

**Zulassungsempfehlung für Dostarlimab** (Jemperli, GSK): Der PD-1-Inhibitor soll zugelassen werden als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H (mismatch repair deficient/microsatellite instability-high), das während oder nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie fortgeschritten ist. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

**Zulassungsempfehlung für Risdiplam** (Evrysdi, Roche): Das „small molecule“, das in Deutschland bereits im Rahmen eines Härtefallprogramms des BfArM eingesetzt werden kann, soll nun zugelassen werden für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie 5q (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit der klinischen Diagnose SMA Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 oder bei Vorliegen von ein bis vier SMN2-Kopien. Die Zulassung dieser ersten oralen Therapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie wurde im Rahmen des „accelerated assessment programme“ der EMA bearbeitet. Dabei handelt es sich um ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für therapeutische Innovationen, das etwa 150 Tage für die Bearbeitung anstelle der sonst üblichen 210 Tage benötigt. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

**Zulassungserweiterung für Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer soll zukünftig auch in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert sein. Die bisherige Indikation war auf die Monotherapie beschränkt. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

**Zulassungserweiterung für Cannabidiol** (Epidyolex, GW Pharma) *empfohlen*: Das Antiepileptikum soll zukünftig auch als Begleittherapie bei Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren indiziert sein. Bisher war die Indikation auf die Behandlung von Krämpfen bei Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom begrenzt. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

**Zulassungserweiterung für Delafloxacin** (Quofenix, Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite) *empfohlen*: Das im Jahr 2019 zunächst bei Haut- und Hautstrukturinfektionen zugelassene Fluorchinolon-Antibiotikum soll nun auch indiziert sein bei erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

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.

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

**Zulassungserweiterung für Isatuximab** (Sarclisa, Sanofi Genzyme) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert sein, die mindestens *eine* vorherige Therapie erhalten haben.

Bisher galt die Indikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, wenn die Erkrankung trotz *zweier* vorangegangener Therapien (einschließlich Lenalidomid und eines Proteasom-Inhibitors) fortgeschritten war.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2021

### Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Cabotegravir und Rilpivirin als langwirksame Injektion** (Cabenuva, ViiV Healthcare): Die Kombination wurde zugelassen als vollständiges langwirksames Therapie-Regime bei HIV-1-Infektion (Applikation einmal im Monat) erwachsener Patienten und ist dazu gedacht, eine laufende orale antiretrovirale Behandlung zu ersetzen bei Patienten mit stabiler Virus-suppression und ohne Therapieversagen in der Vergangenheit. Außerdem dürfen keine Resistenzen gegenüber Cabotegravir oder Rilpivirin bekannt sein. Zugelassen wurde auch **Cabotegravir in oraler Form** (Vocabria, ViiV Healthcare), das zusammen mit oralem Rilpivirin einen Monat lang genommen werden soll, um die Verträglichkeit sicherzustellen, bevor die langwirksame Formulierung verabreicht wird.

Mitteilung der FDA vom 21.1.2021

**Zulassung für Lisocabtagen maraleucel** (Breyanzi, Bristol-Myers Squibb): Die zellbasierte Gentherapie ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit bestimmten Arten von großzelligen B-Zell-Lymphomen, die nicht angesprochen haben auf oder deren Erkrankung fortgeschritten ist nach mindestens zwei anderen systemischen Therapien. Liso-

cabtagen maraleucel ist die dritte von der FDA zugelassene CAR(chimärer Antigen-Rezeptor)-T-Zell-Therapie, die bei Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen wurde. Mitteilung der FDA vom 5.2.2021

**Zulassung für Trilaciclib** (Cosela, G1 Therapeutics): Trilaciclib ist das erste Medikament einer neuen Klasse, das zugelassen ist, um die Häufigkeit einer Chemotherapie-induzierten Knochenmarksuppression zu reduzieren bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, die verschiedene Chemotherapien erhalten. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6.

Mitteilung der FDA vom 5.2.2021

### Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln** (Alkindi, Diurnal Europe) wegen Risiken bei der Umstellung:  
Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen wird das Granulat als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz angewendet. Da bei anderen – zerkleinerten oder als Rezeptur hergestellten – oralen Hydrocortison-Formulierungen das Risiko einer ungenauen Dosierung besteht, kann bei der Umstellung auf Alkindi-Granulat eine akute Nebenniereninsuffizienz auftreten. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 05 vom 4.2.2021

**Rote-Hand-Brief zu Lomitapid** (Lojuxta, Amryt) zur Erinnerung, dass die Leberfunktion überwacht und die Anwendung während der Schwangerschaft vermieden werden muss:

Lomitapid kann zu einer Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sowie zu Steatosis hepatis führen. Die Veränderungen der Leberenzymwerte können jederzeit während der Behandlung auftreten, meist jedoch während der Dosiseskala-tion. Während einer Schwangerschaft ist Lomitapid kontraindiziert. Entsprechende

Warnhinweise und Kontrollen müssen beachtet werden.

Lomitapid ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 11 vom 17.2.2021

**Rote-Hand-Brief zu Miltefosin** (Impavido 10 mg/50 mg Kapseln, Paesel und Lorei) wegen eines neuen Warnhinweises zu okulären Veränderungen:

Miltefosin wird angewendet zur Behandlung der parasitären Tropenkrankheit Leishmaniose. In wenigen Fällen traten im Zusammenhang mit Miltefosin Komplikationen am Auge auf (u. a. Keratitis), insbesondere bei Anwendung über die empfohlene Dauer von 28 Tagen hinaus. Daher sollten Patienten angewiesen werden, sich bei Augenbeschwerden umgehend an ihren Arzt zu wenden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Miltefosin kann es vorkommen, dass die Beschwerden nach Absetzen nicht ohne Behandlung abheilen. Fallberichten zufolge führten topische Glucocorticoide zu einer Verbesserung der Symptome.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 08 vom 5.2.2021

**Rote-Hand-Brief zu Ulipristalacetat 5 mg** Tabletten (Esmya, Gedeon Richter und Generika): Ulipristalacetat 5 mg wird angewendet zur Behandlung von Uterusmyomen. Nach Fallberichten schwerer Leberschäden (teilweise mit Notwendigkeit einer Transplantation) wurde die Anwendung eingeschränkt. Die Sicherheitshinweise müssen beachtet werden. Bereits 2018 war die Anwendung eingeschränkt und die Überwachung der Leberfunktion empfohlen worden, um das Risiko schwerer Leberschäden zu minimieren. Dennoch war ein weiterer Fall einer schweren Leberschädigung mit Lebertransplantation aufgetreten. Während des erneuten Risikobewertungsverfahrens war Ulipristalacetat 5 mg vorübergehend vom Markt genommen worden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 04 vom 1.2.2021

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Alpelisib** (Piqray, Novartis) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringeren Nutzen* gegenüber verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien, u. a. Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder nichtsteroidalen Aromatasehemmern, sowie einer Monotherapie mit Anastrozol, Letrozol oder Fulvestrant oder Tamoxifen (wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind).

Mitteilung des IQWiG vom 15.1.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Bulevirtid** (Hepcludex, MYR GmbH) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-D-Virus(HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden: Bulevirtid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, daher gilt der 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 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Entrectinib** (Rozlytrek, Roche Pharma)

- bei *soliden Tumoren* mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase-(NTRK-) Genfusion als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren, bei

denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen: *Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.*

- Bei ROS1-positivem, fortgeschrittenem *nichtkleinzelligem Lungenkarzinom* (NSCLC) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben: *Ein Zusatznutzen gegenüber Crizotinib ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Glasdegib** (Daurismo, Pfizer) in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, lowdose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen: Glasdegib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, daher gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Ibalizumab** (Trogarzo, Theratechnologies Europe) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Seite 172 f.).

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfu-**

**roat** (Energair Breezhaler, Novartis) als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bronchiale bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Glucocorticoids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.* Mitteilung des G-BA vom 4.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose:

- Patienten, die *heterozygot* für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Minimalfunktions-(MF-) Mutation aufweisen: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* gegenüber Best Supportive Care.
- Patienten, die *homozygot* sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen: Es besteht ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor** (Kaftrio, Vertex Pharmaceuticals) nach Überschreitung der 50-Mio.-Euro-Grenze als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren,

- die *homozygot* für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind: Es besteht ein *Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen* gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

- die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* gegenüber Best Supportive Care.

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Nintedanib (Ofev, Boehringer-Ingelheim)*

- zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD): Ein *Zusatznutzen* gegenüber Best Supportive Care ist *nicht belegt*.
- bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs)“, das heißt, ausgenommen sind idiopathische Lungenfibrose und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* gegenüber Best Supportive Care.

Mitteilung des G-BA vom 4.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Secukinumab (Cosentyx, Novartis) aufgrund neuer wissenschaft-*

licher Erkenntnisse in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist:

- Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Secukinumab (Cosentyx, Novartis) bei dem neuen Anwendungsgebiet „aktive nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) unzureichend war“: Zweckmäßige Vergleichstherapie ist ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol). *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.*

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Secukinumab (Cosentyx, Novartis) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“: Zweckmäßige Vergleichstherapie sind Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab. Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.*

Mitteilung des G-BA vom 18.02.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Trifaroten (Selgami, Galderma Laboratorium GmbH) zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.*

Mitteilung des G-BA vom 4.02.2021

Bettina Christine Martini,  
Legau