

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

### Zulassung erfolgt für

- **Berotralstat** (Orladeyo, Biocryst) zur Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (siehe Notizen Nr. 4/21).
- **Duvelisib** (Copiktra, Verastem) bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und follikulärem Lymphom (FL) jeweils nach bestimmter Vortherapie (siehe Notizen Nr. 5/21)
- **Estetrol** in Kombination mit Drospirenon (Drovelis, Gedeon Richter, Lydisilka, Estetra) als orales Kontrazeptivum (siehe Notizen Nr. 5/21)
- **Ponesimod** (Ponvory, Janssen-Cilag) bei schubförmiger multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 5/21)
- **Selumetinib** (Koseluga, AstraZeneca) bei symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) (siehe Notizen Nr. 6/21)
- **Tralokinumab** (Adtralza, Leo Pharma) bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (siehe Notizen Nr. 6/21)

**Zulassungsempfehlung für Bimekizumab** (Bimzelx, UCB Pharma): Der monoklonale Antikörper soll zugelassen werden zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungsempfehlung für Idelcaptopagen vicleucel** (Abcema, Celgene): Die Gentherapie soll zur Verfügung stehen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine immunmodulatorische Therapie, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und deren Erkrankung nach der letzten Therapie fortgeschritten ist. Da es sich um eine Gentherapie handelt, beruht die positive Stellungnahme des

CHMP auf einer Bewertung durch das EMA-Komitee für fortgeschrittene Therapien (CAT; Committee for Advanced Therapies).

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungsempfehlung für Roxadustat** (Erenzo, Astellas Pharma): Roxadustat ist wie Erythropoetin (EPO) ein Hypoxie-induzierbarer Faktor Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) und wäre bei Zulassung eine orale Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungsempfehlung für Tafasitamab** (Minjuvi, Incyte Biosciences): Der gegen CD-19 gerichtete monoklonale Antikörper soll indiziert sein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusum B-Zell-Lymphom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Die Anwendung erfolgt in Kombination mit Lenalomid und soll anschließend als Tafasitamab-Monotherapie fortgesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungsempfehlung für Vosoritid** (Voxzogo, BioMarin): Vosoritid ist ein Analogon des natriuretischen Hormons vom C-Typ und soll indiziert sein zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, der häufigsten Form von angeborenem Kleinwuchs, wenn die Epiphysen nicht geschlossen sind. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch entsprechende genetische Tests bestätigt werden. Vosoritid wirkt wie das natriuretische Hormon als positiver Regulator des endochondralen Knochenwachstums, indem es die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten fördert. Im Durchschnitt konnte durch die tägliche subkutane Gabe (15µg/kg/Tag) ein Längenwachstum von 1,57 cm pro Jahr erreicht werden. Der beobachtete Anstieg des Wachstums trat proportional sowohl in der Wirbelsäule als auch in den unteren Gliedmaßen auf.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

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 Dapagliflozin** (Forxiga, Edistride, AstraZeneca) empfohlen: Der SGLT-2-Inhibitor soll zukünftig auch zur Behandlung einer

chronischen Nierenerkrankung bei Erwachsenen indiziert sein. Bereits zugelassen ist Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2 und bei Herzinsuffizienz.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungserweiterung für Migalastat** (Galafold, Amicus Therapeutics) empfohlen: Migalastat soll zukünftig auch indiziert sein für die Langzeitbehandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer bestätigten Diagnose von Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine entsprechende Mutation aufweisen. Bisher ist die Anwendung erst ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungserweiterung für Nivolumab** (Opdivo, BMS) empfohlen: Der PD-L1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie für die adjuvante Behandlung erwachsener Patienten mit Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine pathologische Resterkrankung haben. Nivolumab wird bereits bei verschiedenen Tumorentitäten eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungserweiterung für Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) empfohlen: Der Januskinase-Hemmer soll zukünftig auch indiziert sein zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) und der juvenilen psoriatischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

**Zulassungserweiterung für Upadacitinib** (Rinvoq, AbbVie) empfohlen: Der Janus-

Kinase-Hemmer kann zukünftig auch zur Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren angewendet werden, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Bisher ist Upadacitinib bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und ankylosierender Spondylitis zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 25.6.2021

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Azelastin als Nasenspray** (Astepro, Bayer): Das Antihistaminikum ist nicht verschreibungspflichtig und kann bei saisonaler und ganzjähriger allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kinder ab 6 Jahren angewendet werden.

Mitteilung der FDA vom 17.6.2021

**Zulassung für Dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals): Der direkte Thrombinhemmer wurde zugelassen zur Behandlung von Kindern zwischen 3 Monaten und 12 Jahren mit venöser Thromboembolie, im Anschluss an eine blutverdünnende Injektionstherapie für mindestens fünf Tage.

Mitteilung der FDA vom 21.6.2021

**Zulassung für Sotorasib** (Lumakras, Amgen): Der neuartige KRAS-Inhibitor wurde zugelassen zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs, deren Tumoren die genetische Mutation KRAS G12C aufweisen und die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Dies ist die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Tumoren mit einer KRAS-Mutation. Die KRAS-G12C-Mutation galt bislang als weitgehend therapieresistent.

Die Zulassung erfolgte mit „Fast Track“- , „Priority Review“- und „Breakthrough Therapy“-Status, außerdem ist Sotorasib als „Orphan drug“ designiert.

Mitteilung der FDA vom 28.5.2021

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Information des BfArM zu Antihistaminika der ersten Generation** zu Risikoaspekten bei älteren Menschen: Antihistaminika der ersten Generation, zu denen unter anderem Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat zählen, sind überwiegend rezeptfrei in der Apotheke erhältlich oder können über „grüne Rezepte“ bzw. Privatrezepte verschrieben werden. Sie sind ZNS-gängig und werden hauptsächlich als Schlafmittel sowie zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen angewendet. Das BfArM machte kürzlich auf die bereits seit Jahren beschriebenen, potenziellen Anwendungsrisiken aufmerksam, die aufgrund der sedierenden und anticholinergen Wirkungen dieser Arzneimittel insbesondere für ältere Menschen bestehen können. Das BfArM empfiehlt, bei der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation insbesondere bei Patienten ab 65 Jahre folgende Punkte zu berücksichtigen:

- niedrige Dosierung: Antihistaminika der ersten Generation sollten möglichst niedrig dosiert werden.
- kurzfristige Anwendung: Die Anwendung sollte möglichst kurz erfolgen (in der Regel maximal zwei Wochen). Dies ist besonders bei der Anwendung als Schlafmittel relevant.
- Die Empfehlungen der Fach- und Gebrauchsinformation sollten berücksichtigt werden.

Während Doxylamin und Diphenhydramin hauptsächlich bei Schlafstörungen eingesetzt werden, wird Dimenhydrinat, ein Salz aus Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin, zur Behandlung und Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese sowie bei Schwindel angewendet.

Im Sachverständigenausschuss für die Verschreibungspflicht (SVA) wurde wiederholt ein erhöhtes Risiko für Gleichgewichtsstörungen, Stürze, Verwirrheitszustände und kognitive Störungen bei Älteren diskutiert. Obwohl die Datenlage dazu unzureichend ist, hat der SVA basie-

rend auf Experteneinschätzungen empfohlen, Doxylamin und Diphenhydramin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Im Fall von Dimenhydrinat wurde dies wegen der indikationsbedingt kurzfristigen Anwendung als nicht notwendig erachtet.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 35 vom 14.6.2021

*Rote-Hand-Brief* zu **Dinoproston** (Miniprostin, Prepidil, Propess) – Aktualisierungen der Produktinformationen zur Risikoreduktion von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur und fetalem/neonatalem Tod:

- Verstärkung der Warnhinweise und Empfehlungen zu den Risiken der uterinen Hyperstimulation und der Uterusruptur sowie deren schwerwiegenden Komplikationen, einschließlich des fetalen und neonatalen Todes auf Basis von kumulativen Fallberichten.
- Beschränkung der Anwendung auf qualifiziertes medizinisches Fachpersonal und auf Krankenhäuser und Kliniken mit spezialisierten geburtshilflichen Abteilungen mit Einrichtungen zur kontinuierlichen Überwachung.
- Verstärkung des Warnhinweises und der Empfehlungen bezüglich der Höchstdosis und des Dosierungsintervalls.
- Verstärkung der Kontraindikationen sowie der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, inklusive derer zur sequenziellen Oxytocin-Gabe

Dinoproston ist ein Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Derivat mit vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften. Endozervikal oder intravaginal verabreicht, führt es zu einer Dilatation des Cervix uteri in der Vorgeburtsphase und stimuliert das Myometrium des graviden Uterus.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 37 vom 28.6.2021

*Rote-Hand-Brief* zu **Venetoclax** (Venclyxto, Abbvie): Ein Tumorsyndrom (TLS) ist ein bekanntes Risiko von Venetoclax. Bei mit Venetoclax behandelten Patienten

wurden tödlich verlaufende TLS-Fälle berichtet – auch bei Behandlung mit niedrigster Einzeldosis im Rahmen der Aufdosierung und bei niedrigem bis mittlerem TLS-Risiko. Die verordnenden Ärzte sollten:

- die Maßnahmen zur Aufdosierung und zur Minimierung des TLS-Risikos gemäß Fachinformation bei allen Patienten strikt einhalten,
- vor der ersten Dosis von Venetoclax patientenspezifische Faktoren hinsichtlich des TLS-Risikos beurteilen,
- bei allen Patienten vor der ersten Dosis eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sicherstellen und harnsäuresenkende Arzneimittel anwenden,
- die Blutwerte überwachen und die Tumormarklast einstufen,
- bei Hinweisen auf ein TLS die Dosis anpassen und empfohlene Maßnahmen vornehmen,
- jedem Patienten eine Patientenkarte aushändigen (die Karten werden Hämatologen zur Verfügung gestellt).

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 33 vom 10.6.2021

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Acalabrutinib* (Calquence, AstraZeneca) als Erstlinientherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie In Kombination mit Obinutuzumab oder als Monotherapie:

- Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR *nicht* infrage kommt: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*
- Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immun-

### 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/>]

therapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 3.6.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Nivolumab* (Opdivo, BMS) bzw. für *Ipilimumab* (Yervoy, BMS) bei dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab bzw. mit Nivolumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen:

- Patienten mit einem Tumor Proportion Score von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Patienten mit einem Tumor Proportion Score von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen: Es besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 3.6.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Olaparib* (Lynparza, AstraZeneca) bei drei neuen Anwendungsgebieten:

- Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes *Adenokarzinom des Pankreas* haben und deren Erkrankung

nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2- Mutation und/oder genomische Instabilität: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheri-

ger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* (s. S. 366).

Mitteilung des G-BA vom 3.6.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Perampanel* (Fycompa, Eisai) bei zwei neuen Anwendungsgebieten:

- Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten von 4 bis < 12 Jahren: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 3.6.2021

*Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sebelipase alfa* (Kanuma, Alexion Pharma) zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel): Das Enzym ist zugelassen

als Arzneimittel 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 3.6.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sucroferric Oxyhydroxide* (Velphoro, Fresenius Medical) bei dem neuen Anwendungsgebiet „zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (CKD): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 3.6.2021

Bettina Christine Martini, Legau



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Solvejg Langer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

