

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Evinacumab** (Evkeeza, Regeneron) ergänzend zu Diät und anderen Therapien bei homozygoter familiärer Hypercholesterolämie (siehe Notizen Nr. 6/2021).
- **Satralizumab** (Enspryng, Roche) bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) (siehe Notizen Nr. 6/2021).
- **Selumetinib** (Koselugo, AstraZeneca) zur oralen Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ (siehe Notizen Nr. 6/2021).
- **Setmelanotid** (Imcivree, Rhythm Pharm.) zur parenteralen Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit spezifischen genetischen Veränderungen (siehe Notizen Nr. 7/2021).
- **Tirbanibulin** (Klisyri, Almirall) in Salbenform zur Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (siehe Notizen Nr. 7/2021).
- **Tralokinumab** (Adtralza, Leo Pharma) bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (siehe Notizen Nr. 6/2021)

Zulassungsempfehlung für **Avalglucosidase alfa** (Nexviadyme, Genzyme Europe):

Das humane rekombinante Enzym, eine saure α -Glucosidase, soll angewendet werden zur Langzeit-Enzymersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe. Patienten mit dieser Erkrankung sind nicht in der Lage, das Enzym saure α -Glucosidase in ausreichender Menge herzustellen.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2021

Zulassungserweiterung für **Ambrisentan** (Volibris, GSK) *empfohlen*:

Eingeführt wurde eine neue Stärke des selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (2,5-mg-Filmtablette) und die Indikation wird zukünftig wie folgt angegeben:

- Volibris ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (FC) II bis III, einschließlich der Anwendung in Kombinationsbehandlungen. Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen gezeigt.
- Volibris ist angezeigt zur Behandlung von PAH bei Jugendlichen und Kindern (im Alter von 8 bis unter 18 Jahren) der WHO-Funktionsklasse (FC) II bis III, einschließlich der Anwendung in Kombinationsbehandlungen. Die Wirksamkeit wurde bei IPAH, familiärer, korrigierter kongenitaler und bei PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen gezeigt.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2021

Zulassungserweiterung für **Delamanid** (Delyba, Otsuka Novel Products) *empfohlen*:

Bisher ist das Antiinfektivum angezeigt zur Anwendung als Teil eines geeigneten Kombinationsschemas für pulmonale Tuberkulose durch multi-resistente (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 30 kg, nun können auch Neugeborene mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg behandelt werden, wenn kein anderes wirksames Behandlungsschema zur Verfügung steht. Zeitgleich empfahl die EMA auch die Markteinführung einer neuen 25-mg-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2021

Zulassungserweiterung für **Ravulizumab** (Ultomiris, Alexion) *empfohlen*:

Bisher wird der monoklonale Antikörper angewendet bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.
- bei Patienten, die nach mindestens 6-monatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind.

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.

Zukünftig sollen auch pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Ravulizumab behandelt werden können.

Mitteilung der EMA vom 23.7.2021

Zulassungserweiterung für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi, Gilead) empfohlen: Bisher war die Indikation der Dreifachkombination auf die Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei erwachsenen Patienten beschränkt, zukünftig sollen Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg behandelt werden können. Mitteilung der EMA vom 23.7.2021

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Asparaginase erwinia chrysanthemi (rekombinant)-rywn (Rylaze, Jazz Pharmaceuticals) als Bestandteil einer Chemotherapie zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämie und lymphatischer Lymphome bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die gegen die üblicherweise eingesetzten, von E.-coli abgeleiteten Asparaginase-Produkte allergisch sind. Das einzige andere nicht von E.-coli abgeleitete Arzneimittel für Patienten mit allergischen Reaktionen ist seit Jahren weltweit knapp. Der Zulassungsprozess erfolgte mit den Status „Fast Track“ und „Orphan-Drug“. Mitteilung der FDA vom 30.6.2021

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu COVID-19 Vaccine Janssen: Kontraindikation bei Personen mit vorherigem Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrom, CLS) und aktuelle Informationen zum Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom

- Sehr selten wurde nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen über CLS berichtet. CLS ist gekennzeichnet durch eine dysfunktionale Entzündungsreaktion, endotheliale Dysfunktion und Extravasation von Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Interstitium. Dies kann bis zum Schock und potenziell zu Organversagen führen. COVID-19

Vaccine Janssen ist nun kontraindiziert bei Personen mit CLS in der Vorgeschichte.

- Sehr selten wurde nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen eine Kombination von Thrombosen und Thrombozytopenie (TTS) beobachtet. Dies umfasst Fälle venöser Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen wie zerebrale Sinusvenenthrombose oder Venenthrombose im Splanchnikusgebiet sowie arterielle Thrombosen, bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. In einigen Fällen ging das TTS mit Blutungen einher.

Wenn innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen eine Thrombozytopenie festgestellt wird, sollen Geimpfte aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. Umgekehrt soll bei Auftreten einer Thrombose aktiv auf Thrombozytopenie untersucht werden.

Bei der Diagnose und Behandlung des TTS sollten geltende Leitlinien und/oder Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) zu Rate gezogen werden.

Geimpfte sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn Symptome auftreten wie Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerzen, Beinschmerzen, Beinschwellungen oder anhaltende Bauchschmerzen, Hautblutungen (Petechien) außerhalb des Verabreichungsortes sowie neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Veränderungen des geistigen Zustands, verschwommenes Sehen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 44 vom 19.7.2021

Rote-Hand-Brief zu den COVID-19 mRNA Impfstoffen Comirnaty (Biontech) und Spikevax (Moderna) wegen Fällen von Myokarditis und Perikarditis:

- Diese traten primär innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, und zwar häufiger nach der zweiten Dosis und bei jüngeren Männern.
- Vorliegende Daten lassen vermuten, dass der Verlauf von Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung ähnlich

ist wie der Verlauf von Myokarditis und Perikarditis im Allgemeinen.

- Wenn Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Palpationen auftreten, sollte sofort medizinische Beratung und Hilfe eingeholt werden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittel-Agentur kam zu dem Schluss, dass zwischen Impfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen und Myokarditis und Perikarditis mindestens ein möglicher kausaler Zusammenhang bestehen könnte. Der Nutzen der Impfung überwiegt auch weiterhin die Risiken.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 43 vom 19.7.2021

Rote-Hand-Brief zu Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer): In einer klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis war die Inzidenz von Myokardinfarkten und malignen Erkrankungen unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF- α -Inhibitoren erhöht, insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen (Ausnahme: nicht-melanozytärer Hautkrebs, NMSC).

- Bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sollte Tofacitinib nur bei Fehlen geeigneter Behandlungsalternativen eingesetzt werden.
- Verordnende Ärzte sollten Patienten über die Risiken aufklären, einschließlich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 39 vom 6.7.2021

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

Mitteilung des G-BA vom 1.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Blinatumomab** (Blinicyto, Amgen) als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben: Blinatumomab 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 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene The-*

rapie erhalten haben: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dolutegravir** (Tivicay, ViiV Healthcare) bei dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis <6 Jahre, die mindestens 3 kg wiegen:*

- *Therapienaive Kinder: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- *Therapieerfahrene Kinder: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen: Es besteht ein Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Mitteilung des G-BA vom 1.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Fenfluramin** (Fintepla, Zogenix) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika: Fenfluramin 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 beträchtlichen Zusatznutzen.**

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Inclisiran** (Leqvio, Novartis Pharma) bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit an-*

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/>]

deren lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist.

- Bei Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Bei Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Levofloxacin/Dexamethason** (Ducressa, Santen) zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lumasiran** (Oxlumo, Alnylam) zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen: Lumasiran 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 Zusatz-**

Notizen

nutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 1.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Nivolumab** (Opdivo, BMS) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie“:*

- Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes*
- Patienten, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist: *Ein Zusatznutzen gegenüber „Best supportive care“ ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 1.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pertuzumab/Trastuzumab** (Phesgo, Roche Pharma)*

- bei Erwachsenen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivie-

rendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- Bei Erwachsenen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Bei Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Upadacitinib** (Rinvoq, AbbVie) zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Upadacitinib** (Rinvoq, AbbVie) zur Behandlung der aktiven*

Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe G-BA-Beschluss Seite 406). Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden:

- Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.7.2021

Bettina Christine Martini, Legau

Korrekturhinweis

Zu den Notizen der Juli-Ausgabe 2021 (Krankenhauspharmazie 2021;42:330–3.)

Amivantamab wurde *nicht* zur Erstlinientherapie, sondern nach Progress unter Platin-basierten Therapien zugelassen. Der korrekte Text muss lauten:

Zulassung für **Amivantamab** (Rybrevent, Janssen, Johnson & Johnson): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen bei erwachsenen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumor eine Exon-20-Insertion des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweist und deren Erkrankung unter einer Platin-basierten Therapie fortgeschritten ist.

Mitteilung der FDA vom 21.5.2021