

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Lumasiran** (Oxlumo, Alnylam) zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (siehe Notizen Nr. 12/20)
- **Obiltoximab** (Obiltoximab SFL, SFL Pharmaceuticals) zur Therapie von Lungenmilzbrand sowie zur Postexpositionsprophylaxe (siehe Notizen Nr. 11/20)

Zulassungsempfehlung für Fedratinib (Inrebic, Celgene): Der Januskinase-Hemmer soll zugelassen werden zur Behandlung einer erkrankungsbedingten Milzvergrößerung oder von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Myelofibrose nach Polycythaemia vera oder Myelofibrose nach essenzieller Thrombozythämie, die JAK-Inhibitoren-naiv sind oder mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Fostemsavir (Rukobia, ViiV Healthcare): Der antivirale Wirkstoff verhindert das Andocken des HI-Virus an zelluläre CD4-Rezeptoren. Die Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sollen zugelassen werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, bei denen es keine andere Möglichkeit gibt, ein suppressives antivirales Regime zusammenzustellen.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Heplisav B, Dynavax GmbH): Der Impfstoff soll zugelassen werden zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit allen bekannten Subtypen des Hepatitis-B-Virus (HBV) ab einem Alter von 18 Jahren. Es wird erwartet, dass die Immunisierung ebenfalls vor einer Infektion mit Hepatitis D schützt, da eine Infektion mit Hepatitis D nicht ohne Infektion mit HBV auftritt.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Kaliumcitrat/Kaliumhydrogencarbonat als Granulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Sibnaya, Advicenne): Die alkalisierenden und puffernden Mineralstoffe sollen indiziert sein bei distaler renaler tubulärer Azidose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Moxotumomab pasudotox (Lumoxiti, Astra Zeneca): Das antineoplastische Arzneimittel soll zugelassen werden zur Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Haarzell-Leukämie (HCL) nach mindestens zwei erhaltenen systemischen Therapien, einschließlich einer Behandlung mit einem Purinnukleosid-Analogon.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Selpercatinib (Retsevmo, Eli Lilly): Der RET-Hemmer soll zugelassen werden bei onkologischen Erkrankungen, die RET (rearranged during transfection) Genveränderungen aufweisen. Die Indikation bei Zulassung soll sein:

Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Behandlung mit einer Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen;

Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkrebs, die nach Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine systemische Therapie benötigen.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu, Daiichi Sankyo): Das Antikörper-Konjugat-Arzneimittel soll angewendet werden als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder nicht-operablem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits

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.

eine oder mehrere gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben.

Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für Tucatinib (Tukysa, Seagen): Der Proteinkinase-Inhibitor soll indiziert sein in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mindestens zwei vorherige Anti-HER2-Behandlungen erhalten haben.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Avatrombopag (Doptelet, Swedish Orphan Biovitrum) *empfohlen*: Die Indikation des Thrombopoetin-Analogons soll erweitert werden auf die primäre chronische Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind (z. B. Glucocorticoide, Immunglobuline). Bisher beschränkte sich die Indikation auf schwere Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung, wenn eine invasive Behandlung bevorsteht.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Avelumab (Bavencio, Merck) *empfohlen*: Der PD-L1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind.
Bisher ist Avelumab zugelassen bei metastasiertem Merkelzell-Karzinom und bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Clopidogrel (Iscover, Plavix, Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Der Thrombozytenfunktionshemmer soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der Behandlung von Patienten mit moderatem bis hohem Risiko einer transitischen ischämischen Attacke oder eines leichten ischämischen Schlaganfalls.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Esketamin als Nasenspray (Spravato, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Das S-Enantiomer des racemischen Ketamins soll zukünftig auch indiziert sein als akute Kurzzeittherapie zur schnellen Reduktion depressiver Symptome in Kombination mit oralen Antidepressiva, bei Erwachsenen mit einer mittelschweren bis schweren Episode einer klinischen Depression, die nach klinischem Ermessen einen psychiatrischen Notfall darstellt.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Methotrexat (Nordimet, Nordic Group) *empfohlen*: Die Methotrexat-haltigen Fertigspritzen sollen zukünftig auch angewendet werden zur Induktion einer Remission bei moderatem steroidabhängigem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, in Kombination mit Glucocorticoiden sowie zur Aufrechterhaltung der Remission als Monotherapie bei Patienten, die auf Methotrexat angesprochen haben.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der Checkpoint-Inhibitor soll zukünftig angewendet werden als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung von metastasiertem Darmkrebs mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen.
Pembrolizumab ist bereits bei mehreren onkologischen Erkrankungen zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für Upadacitinib (Rinvoq, AbbVie) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig auch bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis angewendet werden bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Dabei kann Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Außerdem kann Upadacitinib zukünftig auch zur Behandlung der aktiven anky-

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/>]

losierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben, eingesetzt werden. Bisher ist das Immunsuppressivum bei rheumatoider Arthritis zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Positronenemissionstomographie (PET) mit Gallium 68 PSMA-11 (University of California): Bei einer PET-Untersuchung wird das Prostata-spezifische Membranantigen mit dem Radioisotop Gallium 68 dargestellt. Die Methode wird angewandt bei Patienten mit Verdacht auf Metastasen, die potenziell mit einer kurativen chirurgischen oder Strahlentherapie behandelt werden können und bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms aufgrund eines Anstiegs der PSA-Werte besteht. Die in Deutschland entwickelte und bereits angewendete Methode wurde nun auch in den USA zugelassen.
Mitteilung der FDA vom 01.12.2020

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Andexanet alfa (On-dexxya, Portola Medical) – Anwendung von Andexanet vor einer Heparinisierung vermeiden.

Es liegen Berichte vor, wonach die Anwendung von Andexanet alfa im Rahmen eines Off-Label-Use zur Aufhebung einer FXa-Antikoagulation vor einem chirurgischen Eingriff, bei dem eine Antikoagulation durch Heparin beabsichtigt war, zum Verlust der Wirkung von Heparin führte.

In-vitro-Daten weisen auf eine Bindung von Andexanet alfa an den Heparin-Antithrombin-III (ATIII)-Komplex und eine Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin hin.

Die Anwendung von Andexanet alfa vor einer Heparinisierung (z. B. während eines chirurgischen Eingriffs) ist zu vermeiden. Andexanet alfa führt zum Nichtansprechen auf die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin.

Wenn Andexanet alfa und Heparin in kurzem Abstand zueinander gegeben werden, können die Ergebnisse von Gerinnungstests verfälscht werden. Die Überwachung der Wirkung von Andexanet alfa in Gegenwart von aktivem Heparin wurde nicht validiert.

Die Anwendung von Andexanet alfa zur Anti-FXa-Aufhebung vor einem dringenden chirurgischen Eingriff wurde nicht untersucht.

Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 59 vom 6.11.2020

Rote-Hand-Brief zu 5-Aminolävulinsäure, 5-ALA (Gliolan, Medac) zum Vorgehen bei zeitlich verschobenen Operationen und Informationen zu Fluoreszenzen bei nicht hochgradigen Gliomen:

5-Aminolävulinsäure ist zugelassen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO Grad III und IV). Es ist nicht bekannt, wie lange eine verwertbare Fluoreszenz nach dem für einen hohen Kontrast in Tumorzellen definierten Zeitfenster anhält.

Wenn sich der Operationsbeginn um mehr als 12 Stunden verschiebt, sollte die Operation auf den nächsten Tag oder später verschoben werden. Zwei bis vier Stunden vor der Narkose kann dann eine weitere Dosis des Arzneimittels eingenommen werden.

Auch bei Metastasen, Entzündungen, ZNS-Infektionen (mykotische oder bakterielle Abszesse), Lymphomen, reaktiven Veränderungen oder nekrotischem Gewebe kann Fluoreszenz auftreten und zeigt dann nicht das Vorhandensein von Gliomzellen an. Nicht fluoreszierendes Gewebe schließt umgekehrt nicht das Vorhandensein von Tumorzellen in der Infiltrationszone mit geringer Dichte aus. Das Prodrug 5-ALA wird intrazellulär zu dem fluoreszierenden Molekül PPIX metabolisiert. Gemäß Fachinformation wird der höchste PPIX-Plasmaspiegel vier Stunden nach der oralen Gabe erreicht und nimmt danach ab. In der Regel besteht wenigstens für neun Stunden ein klarer Kontrast für die Visualisierung von Tumorgewebe unter blau-violetttem Licht. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 68 vom 2.12.2020

Information des BfArM zu Hydroxychloroquin und Chloroquin wegen psychiatrischer Störungen: Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat alle verfügbaren Daten zu Hydroxychloroquin und Chloroquin überprüft und einen Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen und suizidalem Verhalten bestätigt. Solche Symptome können sowohl bei Patienten mit als auch ohne psychiatrische Vorerkrankungen auftreten.

Patienten, die Chloroquin oder Hydroxychloroquin einnehmen, sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie zum Beispiel irrationale Gedanken, Angst, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Selbstverletzungs- oder Suizidgedanken selbst wahrnehmen oder andere Personen in ihrer Umgebung diese Nebenwirkungen bemerken.

Chloroquin und Hydroxychloroquin sind für die Behandlung bestimmter Au-

toimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses sowie für die Prophylaxe und Behandlung von Malaria zugelassen. Sie sind nicht zur Behandlung von COVID-19 zugelassen, wurden jedoch off Label in dieser Indikation angewendet. Große randomisierte klinische Studien haben keine positive Wirkung bei der Behandlung von COVID-19 gezeigt.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 68 vom 1.12.2020

Information der britischen Arzneimittelbehörde MHRA zu Niraparib (Zejula, Tesaro): Die Britische Arzneimittelbehörde MHRA informiert über Berichte schwerer Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise) sowie über einzelne Fälle von posteriorem, reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES).

Niraparib wird in bestimmten klinischen Situationen angewendet zur Erhaltungstherapie bei Karzinomen der Ovarien, der Tuben sowie bei primärem Peritonealkarzinom.

Vor Beginn der Therapie mit Niraparib sollte eine vorbestehende Hypertonie adäquat beherrscht sein. Während der ersten beiden Therapiemonate sollte der Blutdruck mindestens wöchentlich kontrolliert werden. Anschließend sollte der Blutdruck im ersten Jahr monatlich und danach regelmäßig gemessen werden. Wenn Patientinnen und Patienten hierzu in der Lage sind, kann die Blutdruckmessung zu Hause erfolgen. Bei einem Anstieg des Blutdrucks sollten Betroffene ihren Arzt kontaktieren. Unter Niraparib-Therapie sollte eine Hypertonie ggf. mit Antihypertensiva eingestellt werden. Falls notwendig ist eine Unterbrechung und Dosisanpassung von Niraparib gemäß Fachinformation zu erwägen.

Im Fall einer hypertensiven Krise oder wenn der Blutdruck nicht adäquat eingestellt werden kann, sollte die Behandlung mit Niraparib abgesetzt werden.

Wenn ein PRES auftritt, sollte Niraparib abgesetzt und die spezifischen Symptome entsprechend behandelt werden.

Die Fallberichte wurden in einer europäischen Bewertung des Sicherheitsprofils

Notizen

von Niraparib identifiziert. Teilweise traten die Reaktionen während des ersten Behandlungsmonats auf. Ein PRES kann sich durch schnell entwickelnde Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Blindheit mit oder ohne damit verbundener Hypertonie äußern. Die Diagnose erfordert eine zerebrale Bildgebung, vorzugsweise ein MRT. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 67 vom 30.11.2020

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Brentuximab Vedotin** (Adcetris, Takeda) bei dem neuen An-*

*wendungsgebiet „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“: Brentuximab Vedotin ist zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, womit der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Zum Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt der G-BA einen *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.**

Mitteilung des G-BA vom 3.12.2020

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Mogamulizumab** (Poteligeo, Kyowa Kirin) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die*

mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben: Mogamulizumab ist zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, womit der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Mitteilung des G-BA vom 3.12.2020

Bettina Christine Martini, Legau